

Sexo e Percepção da Dor e Analgesia

Cláudia Carneiro de Araújo Palmeira ¹, Hazem Adel Ashmawi, TSA ², Irimar de Paula Posso, TSA ³

Resumo: Palmeira CCA, Ashmawi HA, Posso IP – Sexo e Percepção da Dor e Analgesia.

Sexo é um fator importante na modulação da experiência dolorosa. Um grande volume de evidências revela que a experiência dolorosa é diferente em machos e fêmeas, assim como a resposta a algumas classes de analgésicos. Inúmeros experimentos laboratoriais sugerem que as mulheres têm limiar doloroso menor que os homens em dor provocada por estímulos nociceptivos como calor, frio, pressão e estímulo elétrico. A dor é um fenômeno dinâmico que sofre influência de diversos mecanismos de controle excitatórios e inibitórios. Diferenças na percepção dolorosa relacionadas ao sexo podem estar associadas à hiperalgesia em mulheres, mas também à hipoatividade do sistema inibitório de dor no sexo feminino. O objetivo da presente revisão, que mostra algumas relações entre hormônios gonadais, sistema nervoso central e dor é prover pontos de referência para a discussão de um dos aspectos mais intrigantes da fisiopatologia da dor: a presença de diferenças no estímulo doloroso relacionadas ao sexo.

Unitermos: DOR; HORMÔNIOS.

©2011 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

Observam-se, há muito tempo, diferenças entre homens e mulheres em relação à prevalência da dor e da busca de tratamento médico em condições dolorosas, assim como no comportamento em resposta à dor e aos tratamentos. O papel de fatores sociais, culturais e biológicos, associado a diferenças na percepção de dor entre os dois sexos, já foi discutido. Nos últimos 20 anos, várias evidências surgiram a respeito das diferenças na resposta à dor entre os sexos, incluindo o limiar de dor e a tolerância aos tratamentos associados ¹. Entretanto, as diferenças exatas, assim como sua relevância, não estão claras.

As diferenças na percepção de dor estão claramente documentadas na literatura. Demonstrou-se que as mulheres têm uma percepção maior da dor do que os homens ². Demonstrou-se esse ponto em relação à dor clínica ³, à dor experimental em humanos ⁴ e aos modelos animais ⁵.

De acordo com a *International Association for the Study of Pain*, a dor é uma experiência sensorial e emocional de-

sagradável secundária ao dano tecidual corrente ou potencial ou descrito em relação a tal dano ⁶. Essa definição não diferencia entre dor, conforme a sentida por uma mulher, da dor sentida por um homem, permanecendo questões fundamentais ².

As diferenças na percepção da dor entre os sexos são, frequentemente, de uma magnitude substancial, com efeitos moderados ou grandes. Nosso conhecimento acerca das diferenças na morfologia e na função do sistema nervoso central (SNC) entre os sexos se torna mais detalhado a cada dia, tanto em humanos quanto em animais ^{7,8}. Consideram-se diversos fatores responsáveis pelas diferenças na percepção entre os sexos e para a grande prevalência de dor crônica nas mulheres ⁹; imagina-se que fatores biológicos, como, por exemplo, hormônios sexuais, representam um dos principais mecanismos que explicam essas diferenças na percepção da dor entre os sexos. Essa hipótese é apoiada por diversos achados em estudos realizados com animais ¹⁰⁻¹³ e humanos ^{14,15}.

Epidemiologia das diferenças sexuais da dor

Comparadas aos homens de idade semelhantes, as mulheres correm maior risco de desordens relacionadas ao estresse, como, por exemplo, fibromialgia ¹⁶ e dor crônica ¹⁷. A dor é um sintoma frequente em condições como cólon irritável, dor pélvica crônica e cistite intersticial e com frequência está presente sem uma patologia demonstrável ^{18,19}. Essas condições são altamente prevalentes nas mulheres, com uma taxa de ocorrência de 3,8% nessa população ^{20,21}.

As mulheres relatam dor mais intensa, episódios mais frequentes, mais difusos anatomicamente e mais duradouros do que os homens com doenças semelhantes, mesmo quando desordens específicas para o sexo, como dor urológica masculina e ginecológica feminina, são excluídas da análise ¹.

Recebido pelo Laboratório de Investigação Médica, LIM-08, Anestesiologia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), Brasil.

1. Médica Anestesiologista; Aluna de Doutorado em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP)

2. Doutor em Medicina; Professor Colaborador do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da USP; Médico da Equipe de Controle de Dor da Divisão de Anestesia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da FM-USP

3. Professor Livre Docente pela Faculdade de Medicina da USP; Professor Associado do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da USP; Supervisor da Equipe de Controle de Dor da Divisão de Anestesia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da FM-USP

Submetido em 16 de novembro de 2010.

Aprovado para publicação em 21 de fevereiro de 2011.

Correspondência para:

Dr. Hazem Adel Ashmawi

Av. Dr. Arnaldo, 455, 2o andar

01246903, São Paulo, SP, Brasil

E-mail: hazem@hcnet.usp.br

As mulheres apresentam maior frequência de dor de origem musculoesquelética ou visceral, assim como relacionada às doenças autoimunes. É mais provável irem ao médico e relatar dor como um sintoma²², uso mais frequente de analgésicos, mesmo quando se igualam os sexos em relação à frequência da dor e à sua severidade²³.

Fisiologia dos hormônios esteroides gonadais

Os hormônios esteroides gonadais são produzidos pelos ovários e os testículos (gônadas). Os principais produtos dos testículos são os androgênios, a testosterona e a diidrotestosterona, enquanto os ovários produzem dois tipos de hormônios: estrógenos (por exemplo, estradiol, estriol e estrona) e progestágenos (por exemplo, progesterona). Os androgênios também são produzidos pelo córtex adrenal e são liberados em resposta ao hormônio adrenocorticotrópico. A testosterona é precursora do estradiol e, portanto, os ovários também sintetizam testosterona e os testículos também produzem alguns estrógenos, já que o estradiol é um metabolito da testosterona.

A aromatização da testosterona em estradiol é facilitada pela enzima aromatase. Isso significa que os tecidos que contêm aromatase podem converter testosterona em estrógeno e, portanto, usar o estrógeno através dos receptores de estrogênio. Nas mulheres, a testosterona é produzida no córtex adrenal (25%), nos ovários (25%) e através de sua transformação (50%) no fígado, rins, intestinos, pulmões, tecido adiposo e SNC²⁴.

A menopausa provoca alterações no equilíbrio hormonal endógeno: a produção de estrógenos pelos ovários sofre redução acentuada. Depois disso, o córtex adrenal se torna responsável pela produção de estrógenos através da aromatização de androgênios em estradiol nos tecidos periféricos (por exemplo, tecido adiposo).

O fato de muitas das ações dos esteroides gonadais serem específicas para determinados tecidos, devido aos corretores específicos – proteínas que podem iniciar, amplificar ou extinguir um sinal de transcrição, tem significado funcional²⁵. Além disso, os receptores dos hormônios esteroides podem ser ativados por uma variedade de fatores além dos ligantes cognatos. Especificamente, progestinas, andrógenos e glicocorticoides se ligam aos receptores uns dos outros. Além disso, os receptores dos hormônios esteroides gonadais são responsáveis por uma diversidade considerável de sinais porque os receptores da progesterona e estrogênio apresentam isoformas diferentes^{26,27}. O interessante é que os estrogênios estimulam seus próprios receptores no início do desenvolvimento, inibem-nos durante a vida adulta e os estimulam novamente na presença de lesão cerebral²⁸.

Hormônios esteroides gonadais – SNC, diferenças sexuais e dor

O papel exato dos hormônios esteroides gonadais na dor não é bem conhecido. Boa parte dos efeitos dos hormônios na

dor/analgesia que, inicialmente, era atribuída à liberação gonadal de hormônios pode, na realidade, dever-se à síntese hormonal *de novo* nos tecidos, como o cérebro e a medula (p. ex., progesterona^{29,30} e estradiol³¹⁻³³). Muitas das regiões centrais envolvidas na dor e na analgesia (ou seja, a matéria cinzenta periaquedutal, medula, gânglios da raiz dorsal) contêm receptores para estrógenos e andrógenos e apresentam a habilidade de sintetizar esteroides localmente³⁴⁻³⁶. A ligação de esteroides específicos a seus receptores nessas regiões centrais e periféricas provavelmente está envolvida em eventos transcricionais dependentes de ligantes, o que influencia a expressão de diversos neurotransmissores e receptores².

Linhas de evidência convergentes sugerem que os esteroides sexuais têm efeitos profundos não apenas na organização do desenvolvimento, mas também na dinâmica continuada do sistema nervoso. Nos adultos, afetam as funções cerebrais através de neurotransmissão moduladora³⁷⁻³⁹. Nesse caso, os hormônios sexuais atuam como esteroides neuroativos – esse termo é usado para hormônios esteroides que modulam a excitabilidade neuronal através de interações específicas com receptores de neurotransmissores e canais de íons⁴⁰⁻⁴². As ações dos esteroides neuroativos podem ser genômica ou não genômica. Em suas ações genômicas, influenciam a atividade elétrica neuronal através da regulação da transcrição dos canais de íons e receptores de neurotransmissores. As ações genômicas requerem um período de mais de 30 minutos para ser eficazes (tipicamente, de horas a dias)⁵.

Na metade dos anos 1970, a observação de alterações rápidas e reversíveis na excitabilidade neuronal (*in vitro*) após a aplicação de esteroides sexuais indicou que esses hormônios também podiam atuar através de receptores de membrana⁴³. Devido ao rápido início de ação desses efeitos não genômicos (de milissegundos a minutos), esses mecanismos podem ser estudados mais facilmente através de técnicas eletrofisiológicas³⁸. As ações não genômicas incluem a ligação dos esteroides aos receptores de membrana associados a canais de íons e receptores de transmissores através de segundos mensageiros, como proteínas-G, nucleotídeos cíclicos e cinases, ou pela interação alostérica direta dos esteroides com receptores de neurotransmissores⁴¹.

Entretanto, esteroides neuroativos, como os estrógenos e andrógenos, podem ser sintetizados *de novo* no sistema nervoso central, especialmente no hipocampo, a partir do colesterol endógeno^{44,45}. O termo neuroesteroide foi cunhado para definir todos os esteroides que são sintetizados no cérebro⁴⁶. Sob essa definição geral, o estradiol seria classificado como um neuroesteroide, pois pode ser sintetizado a partir da testosterona circulante em diversas regiões cerebrais⁴⁷. Em contraste com os neuromensageiros de primeira geração (como glutamato, GABA e acetilcolina), que são armazenados nas vesículas pré-sinápticas e rapidamente liberados, os neuroesteroides são produzidos nas mitocôndrias e nos microsomos de neurônios e células da glia, sendo liberados lentamente por difusão passiva. Já que os neuroesteroides também atingem células próximas às células esteroideogêni-

cas, sugeriu-se que podem atuar como moduladores intracélicos e parácrinos ⁴⁵.

Além de desempenharem papel relevante na ativação da cascata molecular envolvida no ajuste plástico das funções celulares, os estrógenos também apresentam interações, duplo acoplamento e regulação recíproca com as proteínas envolvidas na transdução do sinal mediado pelos fatores de crescimento neuronais ou neurotransmissores. Por exemplo, os estrógenos aumentam a concentração do fator de crescimento neuronal (NGF) no gânglio da raiz dorsal ⁴⁹, induzem a expressão de *c-fos* no hipocampo e ativam a MAP-quinase (um fator de crescimento) não relacionada à ativação dos receptores de estrógenos ⁵⁰.

O estradiol potencializa a ligação do glutamato ao receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) ⁵¹ e aumenta os potenciais pós-sinápticos no hipocampo através da ampliação das correntes mediadas pelos receptores de cainato ⁵²; entretanto, descreveram-se, também, ações inibidoras dessa estrutura ³⁸.

Uma das interações do estradiol – que se revela importante na modulação dos mecanismos de dor – é com o sistema GABA no SNC, embora os efeitos dos estrógenos no sistema GABA sejam controversos ⁴⁹. As alterações nos níveis plasmáticos de estrogênio também se fazem acompanhar de alterações em uma variedade de outros neurotransmissores, incluindo serotonina (5-HT), acetilcolina (ACh), dopamina (DA) e β -endorfinas. Assim, a redução na 5-HT central que acompanha a retirada de estrogênio pode estar associada à redução no efeito auto-inibidor no nível do receptor de 5-HT. Esse efeito parece estar associado ao aumento da incidência de cefaleias ⁵³.

Em relação aos andrógenos, alguns dados sugerem interações recíprocas entre os receptores de androgênio e de estrogênio no cérebro, e os andrógenos regulam a atividade da enzima aromatase em diversas áreas cerebrais ⁵⁴. Os efeitos dos andrógenos na excitabilidade neuronal são controversos e os efeitos excitatórios da testosterona se devem, provavelmente, à sua conversão em estradiol ⁴⁴.

Estudos em animais

Estudos em animais produziram resultados contraditórios a respeito dos efeitos dos hormônios gonadais na sensibilidade à dor.

Em uma calculose ureteral experimental, um modelo de dor visceral, as fêmeas tiveram maior incidência do que os machos no número e na duração das crises induzidas por cálculos e o tratamento com estradiol ou testosterona afetou de maneira diferente os parâmetros comportamentais e hormonais em ambos os sexos. Além disso, níveis suprafisiológicos de estradiol, mas não os de testosterona, tiveram efeito analgésico apenas nas fêmeas ⁵⁵. Por outro lado, o mesmo grupo demonstrou que os antagonistas dos receptores de estradiol e androgênio induziram analgesia apenas nas fêmeas ⁵⁶.

A ovariectomia cirúrgica induz a redução permanente nos níveis de estrogênio, gerando um estado hiperálgico de início lento e duração longa que pode ser prevenido ou revertido

pela administração de estrógenos exógenos; esses resultados foram obtidos em modelos de dor somática ⁵⁷. A hipersensibilidade térmica que se segue à ovariectomia cirúrgica em camundongos é progressiva, permanecendo significativa durante o experimento (10 semanas após a cirurgia) e sensível ao tratamento com estrógenos. Não se observou, contudo, nenhuma diferença na hiperalgesia mecânica ^{58,59}.

Os estrógenos parecem apresentar um efeito central; diferenças relacionadas ao sexo na descarga aferente evocada pelo glutamato resultam da modulação quanto ao estrogênio da atividade e/ou expressão dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) em ratas. Os níveis de estrogênio em ratas que apresentam ciclos normais apresentam correlação positiva com descargas aferentes do masseter evocadas pelo NMDA, e o tratamento daquelas ovariectomizadas cirurgicamente com altas doses de estrogênios aumenta significativamente a descarga de NMDA. Houve diferença significativa relacionada ao sexo na resposta das fibras aferentes do músculo masseter quando da ativação dos receptores NMDA periféricos, apresentando grande correlação com os níveis plasmáticos de estrogênio ⁶⁰.

Em um modelo de dor visceral, a resposta nociceptiva colúretal foi atenuada pela administração intratecal de antagonista do NMDA em ratas ovariectomizadas, em comparação com aquelas ovariectomizadas com reposição de estradiol. Conclui-se que o estradiol majora o processamento espinal da nocicepção visceral através do aumento da expressão da subunidade NR1 dos receptores NMDA e do aumento da fosforilação da subunidade NR1 específica para o local que contribuiu para a ampliação da atividade do receptor NMDA ⁶¹.

Em um modelo de neuropatia periférica induzida por etanol em ratos, essa substância induziu hiperalgesia mais rapidamente e com maior severidade em ratas. Após a ovariectomia cirúrgica, o álcool não induziu hiperalgesia; porém, a reposição de estrogênio reinstalou a neuropatia pelo etanol nas ratas ⁶².

O modelo de dor da formalina – dor nociceptiva e inflamatória – é amplamente utilizado no estudo das diferenças sexuais na percepção de dor. Em um estudo de reposição hormonal realizado em ratos fêmeas e machos gonadectomizados para observar os efeitos dos hormônios sexuais nas fases excitatória e inibidora das respostas nociceptivas induzidas pela formalina, essas respostas foram divididas em três fases distintas: aguda (fase I), inibidora (interfásica) e tônica (fase II). Observou-se que a testosterona tinha efeito hipóalgico nas fases I e II do teste de formalina e que os hormônios femininos atuavam apenas na interfásica: os resultados levaram a acreditar que a testosterona desempenha papel protetor na percepção de dor ¹¹. Em relação às respostas à repetição do estímulo nociceptivo no teste da formalina, observou-se que os hormônios gonadais femininos afetam a resposta comportamental e neuronal aos estímulos nociceptivos de repetição, o que aponta para a possibilidade de os hormônios ovarianos desempenharem papel importante na determinação das diferenças sexuais de dor ⁶³.

Em outro experimento sobre o comportamento induzido pela formalina nas fases I e II, investigaram-se os efeitos

de doses crescentes de estradiol ou progesterona em ratas ovariectomizadas. Doses crescentes de estradiol reduziram o comportamento induzido pela formalina em 35% a 49% na fase II, mas não na fase I. A resposta máxima foi vista com estradiol a 20%. O efeito anti-hiperalgésico de estradiol a 20% foi significativo oito dias após a implantação e persistiu após 21 dias. Em contraste, doses crescentes de progesterona não apresentaram nenhum efeito em qualquer das fases de comportamento induzido pela formalina. O tamoxifeno, um antagonista do receptor de estrogênio, preveniu completamente o efeito anti-hiperalgésico do implante de estradiol a 20%. O comportamento induzido pela formalina durante a fase I foi significativamente menor em fêmeas no proestro e em ratas ovariectomizadas tratadas com estradiol a 20%, em comparação com o grupo controle de ratas ovariectomizadas⁶⁴. Focando nos efeitos do ciclo estro em ratas de meia-idade (11 meses) sem alteração nos níveis séricos de estradiol na resposta à formalina e analisando a expressão de c-Fos para determinar a região cerebral associada às alterações relacionadas à meia-idade na resposta à dor, observou-se que ratas de meia-idade são mais sensíveis a estímulos nociceptivos induzidos pela formalina, independentemente do ciclo do estro¹³. Os autores especularam que a hipersensibilidade aos estímulos nociceptivos se deve à idade e essa resposta não está relacionada à habilidade reprodutora.

Em um experimento que investigou se a testosterona faz a mediação dos efeitos antinociceptivos da clonidina na região do nervo trigêmeo em ratos, os resultados demonstraram que a orquiectomia e, conseqüentemente, a ausência de testosterona resultaram em ausência total do efeito do tratamento com a clonidina. A reposição de testosterona em ratos gonadectomizados restaurou os efeitos antinociceptivos da clonidina. Observou-se a abolição dos efeitos antinociceptivos da clonidina na ausência de testosterona na coceira induzida pelo NMDA e no teste de retirada da cabeça evocado pelo calor, sugerindo que a testosterona é essencial para a expressão dos efeitos antinociceptivos da clonidina em diferentes modalidades de processamento da dor⁶⁵.

Investigou-se a expressão de TRPV1 (receptor de potencial transiente do tipo vanilóide 1) no hipocampo de ratas ovariectomizadas que receberam estradiol. O estradiol causou potencialização da expressão do TRPV1 no hipocampo e alodinia mecânica da articulação temporomandibular inflamada⁶⁶. Seus resultados sugerem que o estradiol pode modular a dor nessa articulação através da via de sinalização do TRPV1 no hipocampo.

Em um estudo para determinar se a modulação hormonal da antinocicepção de receptores opioides em ratos adultos se estende para outros receptores opioides além do agonista um da morfina, ratos machos e fêmeas gonadectomizados foram tratados com reposição de estradiol, progesterona, testosterona e nenhum hormônio. A nocicepção foi avaliada pelos testes de retirada da cauda da placa quente a 50 °C e em água quente antes e após a administração subcutânea de hidromorfona, buprenorfina, U50, 488 ou SNC80. Nos machos, a gonadectomia diminuiu e a testosterona aumentou a antinocicepção produzida por três dos quatro agonistas. Nas

fêmeas, a gonadectomia e o tratamento hormonal tiveram efeitos mais variáveis, apesar de o estradiol ter reduzido a antinocicepção dos receptores opioides *mu*. Esses resultados sugerem que os hormônios reprodutivos, como a testosterona nos machos e o estradiol, nas fêmeas, não modulam consistentemente a sensibilidade aos efeitos analgésicos dos opioides no organismo adulto⁶⁷.

É interessante notar que as respostas analgésicas mais potentes da morfina e da clonidina nos ratos machos não foram observadas em ratos *knockout* de canais de potássio corretores do fluxo de internalização do tipo 2 ligados à proteína G (GIRK02), o que sugere papel relevante para esse modulador molecular na expressão da diferença entre os sexos⁶⁸.

Ao se investigar sistematicamente se a ativação do receptor semelhante ao receptor de opioides 1 (ORL1) pela orfanina FQ (OFQ) produz modulação da nocicepção espinhal específica ao sexo e se o estrogênio ou testosterona contribui para essas diferenças em dois modelos comportamentais com ratos usando os testes de NMDA e nociceptivo com calor, observou-se que micro-injeções intratecais de OFQ em ratos machos e em fêmeas ovariectomizadas e no diestro (estradiol baixo) produziram efeito antinociceptivo significativo em ambos os testes. A orfanina Q não produziu antinocicepção em ratas no proestro – a fase do ciclo estro com os maiores níveis de estradiol circulante – e produziu um efeito dosedependente em fêmeas ovariectomizadas tratadas com 1 ng a 100 µg de estradiol. A orfanina FQ se mostrou ineficaz nos machos gonadectomizados, enquanto a reposição de testosterona restaurou os efeitos antinociceptivos da OFQ. Eles concluíram que ORQ produz modulação específica ao sexo da nocicepção espinhal; o estrogênio atenua a antinocicepção nas fêmeas em paralelo ao ciclo normal dos níveis de estrogênio, enquanto a testosterona é necessária para a expressão da antinocicepção nos machos⁶⁹.

Avaliaram-se as respostas nociceptivas à estimulação mecânica em condições normais, após a inflamação de uma das patas traseiras ou lesão de nervo periférico em camundongos de ambos os sexos que não possuem os receptores de estrogênio α e β e em camundongos normais. Os autores observaram diferença entre os sexos no limiar de retirada aos estímulos mecânicos em ambos os tipos de ratos, com as fêmeas apresentando respostas significativamente menores do que os machos. Essa diferença foi observada nas duas cepas de ratos normais. Após a inflamação de uma das patas traseiras, induzida por carragenina, todos os ratos normais e *knockout* exibiram edemas locais semelhantes, sem diferença entre os sexos. Os camundongos normais desenvolveram hipersensibilidade (alodinia) a estímulos mecânicos, que foi mais profunda nas fêmeas do que nos machos. Essa diferença entre os sexos não foi observada nos camundongos *knockouts* para qualquer um dos receptores de estrogênio. A lesão parcial do nervo ciático induzida fotoquimicamente causou hipersensibilidade mecânica persistente semelhante nos camundongos normais e nos *knockouts* para ambos os receptores sem diferença entre os sexos. Esses resultados sugerem que a diferença sexual no limiar basal para dor mecânica e a hipersensibilidade inflamatória são elimina-

das nos camundongos que não possuem qualquer um dos receptores de estrogênio α ou β . Entretanto, esses receptores não parecem estar diretamente envolvidos na mediação da sensibilidade à dor, em geral, ou no desenvolvimento de dor neuropática. Não está claro se a eliminação da diferença sexual observada nos camundongos *knockouts* reflete um efeito continuado do estrogênio através de seus receptores, nas fêmeas, ou o desenvolvimento de alterações que afetam predominantemente as fêmeas ⁷⁰.

Hormônios esteroides gonadais e analgesia opioide

Os neurotransmissores opioides *mu* endógenos estão implicados na resposta ao estresse e na supressão da dor na ação dos analgésicos opioides ⁷¹. Demonstrou-se, também, que as concentrações regionais dos receptores opioides *mu* no cérebro diferem em homens e mulheres e também podem ser regulados pela idade e pelos esteroides gonadais circulantes ⁷².

Sabe-se que os hormônios gonadais e o controle endógeno da dor estão relacionados. Os receptores para os opioides e esteroides gonadais estão localizados em neurônios no sistema nervoso central e periférico e podem modular uns aos outros. Os receptores do estrogênio α e β são encontrados nos neurônios sensoriais e no SNC, enquanto o sistema opioide endógeno é modulado por estrogênio e testosterona ⁷³.

Os hormônios gonadais esteroides podem influenciar a sensibilidade à analgesia no desenvolvimento do organismo (efeito organizacional) e/ou durante a infância (efeito de ativação) ^{74,75}. Diversos estudos relataram que a variabilidade na resposta aos opioides é atribuída ao sexo do paciente. Experimentos humanos revelaram, de forma consistente, que os receptores opioides μ têm maior potência nas mulheres ⁷⁶. Alguns estudos realizados sobre diferenças sexuais na analgesia opioide demonstraram que mulheres tratadas com opioides têm analgesia significativamente maior do que os homens após cirurgias dentárias ⁷⁷.

A matéria cinzenta periaquedutal (PAG) e suas projeções descendentes para o bulbo rostral ventromedial (RVM) e o corno da medula constituem um circuito neural essencial para a analgesia opioide, mas os mecanismos neurais responsáveis pelas ações sexuais dimórficas da morfina continuam pouco compreendidas ⁷⁸.

Incluindo o sexo como uma variável independente, fica claro que a morfina não produz o mesmo grau de antinocicepção em machos e fêmeas, especialmente após a indução de dor persistente ⁷⁹. O interessante é que, enquanto estudos realizados em animais mostram uma tendência para os opioides agirem com mais eficácia nos machos, estudos humanos são menos claros sobre a presença e a direção de qualquer efeito do sexo ⁷⁸.

Estudos em humanos

Dados experimentais e clínicos indicam o envolvimento dos hormônios sexuais em diversas síndromes; entretanto, assim

como ocorre nos estudos animais, estudos em humanos produziram resultados contraditórios em relação aos efeitos dos hormônios gonadais na sensibilidade à dor.

Estudando a influência das expectativas do papel do gênero de um indivíduo em relação à dor (GREP) em um relatório de dor experimental, indivíduos do sexo feminino e masculino foram submetidos ao teste térmico e deveriam informar seu limiar de dor, tolerância à dor, escore do grau de dor e desconforto na escala visual analógica (EVA) e escore EVA computadorizado da intensidade da dor durante o procedimento. O estudo revelou dois achados primários. Em primeiro lugar, diferenças significativas emergiram entre os sexos em relação ao limiar da dor, tolerância à dor e desconforto à dor. Em segundo lugar, após controle estatístico para a idade, os escores do GREP mostraram previsibilidade significativa em relação a limiar, tolerância e desconforto à dor. Os homens relataram maior resistência à dor do que as mulheres, enquanto as mulheres relataram maior disposição em relatá-la ⁸⁰.

Outro estudo avaliou como homens e mulheres diferem em sua resposta ao manejo interdisciplinar da dor crônica. Pacientes com dor crônica que completaram uma série de medidas relacionadas à dor e ao sofrimento foram analisados em três momentos distintos: imediatamente antes, ao completar a série e três meses após uma intervenção interdisciplinar na dor crônica. Os resultados demonstraram que a intervenção na dor produziu melhoras em vários domínios em homens e mulheres, e que tais efeitos foram sustentados por três meses após o tratamento. Entretanto, apenas os homens apresentaram redução completa após três meses. As mulheres apresentaram um retorno aos níveis basais. Esse estudo sugere que o gênero desempenha papel relevante nos relatos de dor e angústia após o tratamento interdisciplinar da dor crônica ¹⁷. Porém, os resultados apresentam inconsistências. As mulheres, mas não os homens, se beneficiaram mais com uma intervenção ^{81,82}, enquanto em outro estudo os pacientes do sexo masculino com dor lombar se beneficiaram mais com a fisioterapia e as mulheres com exercícios para a coluna ⁸. Assim, apesar de se terem observado diferenças de gênero nos efeitos do tratamento na dor e angústia, é necessário realizar mais pesquisas para se determinar se essas diferenças são importantes no desempenho diário.

Um estudo sueco analisou a epidemiologia, a comorbidade e o impacto na qualidade de vida relacionada à saúde de autorrelatos de cefaleia e dor musculoesquelética, do ponto de vista do gênero ²³. Eles estudaram a prevalência de condições dolorosas, especialmente a cefaleia, e descobriram que é mais elevada nas mulheres, que também relataram dor mais severa. A incidência de comorbidades nas condições dolorosas e problemas psiquiátricos ou somáticos foram maiores nas mulheres. A qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) foi diferente entre os gêneros e tipos de dor. As dimensões físicas da HRQoL foram mais afetadas pela cefaleia nos homens, enquanto as dimensões psicológicas foram mais afetadas nas mulheres. Em ambos os sexos, a dor estava associada a piores condições socioeconômicas e fatores de estilo de vida, mas havia diferenças de gênero.

A dor pode ser influenciada pelo ciclo menstrual. Enquanto os mecanismos responsáveis por esses efeitos são desconhecidos, é possível que as alterações relacionadas à fase do ciclo menstrual contribuam para a modulação endógena da dor. Ao estudar a resposta de homens e mulheres ao teste pressor frio, calor e isquemia, cada mulher foi testada em três épocas do ciclo menstrual: nas fases folicular precoce, folicular tardia e lútea. As mulheres foram significativamente mais sensíveis à dor causada pelo frio, calor e isquemia do que os homens; entretanto, a percepção de dor não foi influenciada pelo ciclo menstrual e este não influenciou a magnitude das diferenças na sensibilidade à dor entre os gêneros⁸⁴. Outro estudo avaliou os níveis dos hormônios sexuais e a sensibilidade à dor nas diferentes fases do ciclo menstrual em mulheres com fibromialgia que menstruavam regularmente, em comparação com mulheres saudáveis da mesma idade. Eles demonstraram que as mulheres com fibromialgia apresentavam um limiar e uma tolerância menores do que as mulheres saudáveis durante todo o ciclo menstrual. Os autores sugeriram que a prevalência desproporcional de mulheres com fibromialgia provavelmente não se deve a fatores hormonais⁸⁵.

Diversos estudos apontaram que as mulheres são mais sensíveis à dor do que os homens^{4,86,87}. De todos os tipos de dor experimental, a dor à pressão, em particular, parece ser mais sensível às diferenças sexuais. Em uma metanálise das diferenças entre sexos nos relatos de dor⁴, a dor à pressão teve um dos maiores efeitos. Em um estudo experimental de dor que empregou o teste de pressão mecânica para examinar as diferenças potenciais do relato de dor entre os homens, mulheres com menstruação normal e mulheres tomando contraceptivos monofásicos orais, os resultados apontaram efeitos discretos do ciclo nas mulheres que menstruavam normalmente e naquelas que tomavam anticoncepcionais monofásicos orais. As diferenças entre os sexos foram poucas, com maior tendência ao se compararem as mulheres que tomavam anticoncepcionais orais e os homens, ao contrário das mulheres que menstruavam normalmente e dos homens⁸⁸.

A diversidade dos efeitos dos hormônios gonadais implica o envolvimento de regiões do cérebro fora do hipotálamo. O hipotálamo é o lugar tradicional para o estudo dos receptores dos esteroides ovarianos e de seu papel no controle da função reprodutora⁵². A associação entre os níveis suprafisiológicos de estradiol e os padrões de resposta à dor experimental foi analisada através do teste sensorial qualitativo (TSQ)⁸⁹. Utilizou-se um desenho de medidas repetidas em 31 mulheres tratadas com o mesmo protocolo de fertilização *in vitro*. Uma grande resposta à dor estava associada apenas aos níveis suprafisiológicos de estradiol, não se observando diferença na percepção de dor entre os diversos níveis hormonais.

O efeito dos hormônios sexuais nos mecanismos inibidores de dor é um fator negligenciado em diversos estudos. As diferenças sexuais na percepção de dor podem dever-se à hiperalgesia nas mulheres, mas também à hipoatividade do sistema inibidor de dor nas mulheres. O controle inibitório difuso

nociceptivo (CIDN), um mecanismo endógeno de controle de dor⁹⁰, é particularmente interessante, já que o déficit no CIDN está associado ao desenvolvimento da dor crônica⁹¹. Em um estudo em que o objetivo consistia em desenvolver um desenho experimental simples que permitisse desencadear e medir múltiplos mecanismos nociceptivos relatados como envolvidos no desenvolvimento e na persistência da dor crônica, como somação temporal da dor e CIDN, 83 indivíduos saudáveis de ambos os sexos foram examinados em sua percepção de dor. Observou-se que os escores médios de dor e o pico de dor, mas não a somação temporal, apresentavam redução significativa pelo CIDN. Não se observaram diferenças sexuais na analgesia pelo CIDN⁹². Estudos prévios sobre as diferenças sexuais no CIDN apresentaram resultados equívocos: dois estudos não demonstraram diferenças entre os sexos na efetividade desse mecanismo^{93,94}, enquanto quatro estudos apontaram maior CIDN nos homens⁹⁵⁻⁹⁸. Pode-se explicar essa divergência pelo uso de desenhos experimentais e métodos diferentes na quantificação da efetividade do CIDN. É necessário se realizarem mais estudos para melhor compreensão dos mecanismos endógenos de inibição da dor em homens e mulheres.

Tentando estabelecer se a percepção da dor e o CIDN variam com o ciclo menstrual, um estudo investigou os mecanismos excitatórios e inibidores da dor durante o ciclo menstrual em mulheres saudáveis, o que revela uma inibição significativamente maior da dor (efetividade do CIDN) durante a fase ovulatória, em comparação com as fases menstrual e lútea⁹. A observação de que os mecanismos inibidores (analgesia pelo CIDN), e não os mecanismos excitatórios da dor, variam de acordo com o ciclo menstrual foi o principal achado desse estudo. A redução média na intensidade da dor foi maior durante a fase ovulatória do que na fase menstrual. Os autores concluíram que o CIDN varia de acordo com o ciclo menstrual.

Recentemente, estudos clínicos realizados em humanos também relataram diferenças sexuais na analgesia da morfina. Um número limitado de estudos que examinaram o gênero como uma variável independente relatou que os homens apresentam maior analgesia pela morfina do que as mulheres^{99,10}. De fato, um estudo relatou que as mulheres requerem 30% mais morfina para alcançar o mesmo nível de analgesia que os homens⁹⁹. O sexo influencia as respostas analgésicas a diferentes fármacos. Parece que os agonistas do receptor κ são analgésicos mais potentes nas mulheres do que nos homens. Após a remoção cirúrgica do terceiro molar, o agonista do receptor opioide κ , pentazocina, e outros agonistas opioides κ tiveram efeitos analgésicos significativamente maiores nas mulheres do que nos homens¹⁰¹. Os agonistas dos receptores opioides κ tiveram efeito antianalgésico nos homens, aumentando sua dor pós-operatória^{77,102}. Em outro estudo interessante, as mulheres que tiveram duas variantes do gene do receptor de melanocortina 1 (Mcr1), associado a cabelo vermelho e pele clara, tinham analgesia opioide κ alterada. Eles observaram que as mulheres com dois alelos variantes do Mcr1 apresentavam maior analgesia pelo agonista opioide κ , pentazocina, do que as mulheres com ou-

tras variantes, enquanto nos homens a pentazocina produziu analgesia modesta ¹⁰³.

Enquanto está claro que as diferenças sexuais na analgesia opioide não é um fenômeno simples e direto, quando diferenças sexuais são relatadas, elas não apresentam magnitude trivial ¹⁰⁴.

Estudos de imagem do cérebro apontaram diferença entre homens e mulheres no padrão espacial e na intensidade da resposta à dor aguda. A atividade cerebral em mulheres e homens jovens em resposta a estímulos dolorosos (injeção de soro fisiológico hipertônico no músculo masseter) e em resposta a carfentanil, um agonista dos receptores *mu*, apresenta padrões diferentes. O estímulo doloroso foi a injeção de soro fisiológico hipertônico no músculo masseter, com o volume ajustado de forma que a resposta das mulheres à dor fosse semelhante à dos homens. As mulheres foram investigadas durante a fase folicular do ciclo menstrual, quando a sensibilidade à dor é menor, para que sua resposta à dor fosse semelhante à dos homens. Os resultados demonstraram que, em níveis semelhantes de intensidade de dor, homens e mulheres apresentam diferença na magnitude e na direção da resposta do sistema opioide *mu* em núcleos cerebrais distintos ⁷¹.

Examinando os níveis basais dos receptores *mu* e a ativação desse sistema neurotransmissor durante dor sustentada, com o uso de tomografia por emissão de prótons em uma população de homens e mulheres jovens saudáveis, as mulheres foram estudadas duas vezes, durante estados de estrogênio baixo e alto. O estado de estrogênio elevado estava associado a aumentos regionais na disponibilidade basal *in vivo* dos receptores opioides *mu* e maior ativação da neurotransmissão opioide endógena durante a dor. Este último não foi diferente do obtido nos homens. Em condições de estrogênio baixo, contudo, observou-se redução significativa no tônus opioide endógeno ao nível do tálamo, núcleo acumbens e amígdala, que estiveram associadas a uma resposta hiperalgésica. As variações associadas ao estrogênio na atividade da neurotransmissão opioide *mu* foram correlacionadas às avaliações das percepções sensoriais e afetivas da dor individual e à lembrança subsequente daquela experiência. Demonstrou-se um papel significativo do estrogênio na modulação da neurotransmissão opioide endógena e nas respostas psicofísicas associadas à dor em humanos ¹⁰⁵.

CONCLUSÕES

A percepção de dor é influenciada por interações complexas entre as variáveis biológicas – hormônios gonadais, genética, vias do circuito da dor e variações no SNC – e variáveis psicossociais – depressão, ansiedade, cultura, expectativas do papel do gênero, fatores de aprendizado social e importância dada à dor. Existem diferenças substanciais nessas variáveis entre indivíduos e, do ponto de vista dos hormônios gonadais e da dor, a variabilidade é profunda.

Esta revisão é o resumo de um campo enorme em crescimento. As literaturas animal e humana estão repletas de discordâncias e achados conflitantes dentro de uma mesma espécie e, mais importante, entre espécies diferentes. São necessários mais estudos para elucidar os fatores biológicos e psicossociais básicos responsáveis pelas diferenças descritas. São questões importantes que devem ser analisadas não apenas pelo prazer da curiosidade intelectual e científica, mas também para possibilitar melhor tratamento em mulheres e homens.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Hurley RW, Adams MCB – Sex, gender and pain: an overview of a complex field. *Anesth Analg*, 2008;107:309-317.
- Greenspan JD, Craft RM, LeResche L et al. – Studying sex and gender differences in pain and analgesia: A consensus report. *Pain*, 2007;132:26-45.
- Unruh AM. – Gender variations in clinical pain experience. *Pain*, 1996;65:123-167.
- Riley JL, Robinson ME, Wise EA et al. – Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain*, 1998;74:181-187.
- Aloisi AM, Ceccarelli I, Herdegen T – Gonadectomy and persistent pain differently affect hippocampal c-Fos expression in male and female rats. *Neurosci Lett*, 2006;281:29-32.
- Turk DC, Meichenbaum DH, Berman WH – Application of biofeedback for the regulation of pain: a critical review. *Psychol Bull*, 1979;86:1322-1338.
- McEwen BS – Permanence of brain sex differences and structural plasticity of the adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999;96:7128-7130.
- Aloisi AM, Ceccarelli I, Herdegen T – Gonadectomy and persistent pain differently affect hippocampal c-Fos expression in male and female rats. *Neurosci Lett*, 2000;281:29-32.
- Tousignant-Laflamme Y, Marchand S – Excitatory and inhibitory pain mechanisms during the menstrual cycle in healthy women. *Pain*, 2009;146:47-55.
- Filligim RB, Gear RW – Sex differences in opioid analgesia: clinical and experimental findings. *Eur J Pain*, 2004;8:413-425.
- Gaumont I, Arsenault P, Marchand S – Specificity of female and male sex hormones on excitatory and inhibitory phases of formalin-induced nociceptive responses. *Brain Res*, 2005;1052:105-111.
- Thompson AD, Angelotti T, Nag S et al. – Sex-specific modulation of spinal nociception by alpha-adrenoceptors: differential regulation by estrogen and testosterone. *Neuroscience*, 2008;153:1268-1277.
- Hagiwara H, Kimura F, Mitsushima D et al. – Formalin-induced nociceptive behavior and c-Fos expression in middle-aged female rats. *Physiol Behav*, 2010;100:101-104.
- Berkley KJ – Sex differences in pain. *Behav Brain Sci*, 1997;20:371-380.
- Filligim RB, Gear RW – Sex differences in opioid analgesia: clinical and experimental findings. *Eur J Pain*, 2004;8:413-425.
- Wolf f, Ross K, Anderson J et al. – Aspects of fibromyalgia in the general population: sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *J Rheumatol*, 1995;22:151-156.
- Keogh E, McCracken LM, Eccleston C – Do men and women differ in their response to interdisciplinary chronic pain management? *Pain*, 2005;114:37-46.
- Triadafilopoulos G, Finlayson M, Grellet C – Bowel dysfunction in postmenopausal women. *Women Health*, 1998;27:55-66.
- Cervero F, Laird JM – Role of ion channels in mechanisms controlling gastrointestinal pain pathways. *Curr Opin Pharmacol*, 2003;3:608-612.
- Howard FM. Chronic pelvic pain – *Obstet Gynecol*, 2003;101:594-611.
- Vicent K. Chronic pelvic pain in women – *Postgrad Med J*, 2009;85:24-29.

22. Bingefors K, Isacson D – Epidemiology, co-morbidity, and impact on health-related quality of life of self-reported headache and musculoskeletal pain: a gender perspective. *Eur J Pain*, 2004;8:435-450.
23. Isacson D, Bingefors K – Epidemiology of analgesic use: a gender perspective. *Eur J Anaesthesiol Suppl*, 2002;26:5-15.
24. Brody S, Carlstrom K, Lagrelius A et al. – Serum sex hormone binding globulin (SHBG), testosterone/SHBG index, endometrial pathology and bone mineral density in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1987;66:357-360.
25. Katzenellenbogen BS, Katzenellenbogen JA – Estrogen receptor transcription and transactivation, estrogen receptor alpha and estrogen receptor β : regulation by selective estrogen receptor modulators and importance in breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2000;2:335-344.
26. Vasudevan N, Kia HK, Inoue S et al. – Isoform specificity for oestrogen receptor and thyroid hormone receptor genes and their interactions on the NR2D gene promoter. *J Neuroendocrinol*, 2002;14:836-842.
27. Bai Y, Giguere V – Isoform-selective interactions between estrogen receptors and steroid receptor coactivators promoted by estradiol and ErbB-2 signaling in living cells. *Mol Endocrinol*, 2003;17:589-599.
28. Arnold AP, Breedlove SM – Organizational and activational effects of sex steroids on brain and behavior: a reanalysis. *Horm Behav*, 1985;19:469-498.
29. Micevych P, Sinchak K, Mills RH et al. – The luteinizing hormone surge is preceded by an estrogen-induced increase of hypothalamic progesterone in ovariectomized and adrenalectomized rats. *Neuroendocrinology*, 2003;78:29-35.
30. Sinchak K, Mills RH, Tao L et al. – Estrogen induces de novo progesterone synthesis in astrocytes. *Dev Neurosci*, 2003;25:343-348.
31. Amateu SK, Alt JJ, Stamps CL et al. – Brain estradiol content in newborn rats: sex differences, regional heterogeneity, and possible de novo synthesis by the female telencephalon. *Endocrinology*, 2004;145:2906-2917.
32. Hojo Y, Hattori TA, Enami T et al. – Adult male rat hippocampus synthesizes estradiol from pregnenolone by cytochromes P45017 alpha and P450 aromatase localized in neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004;101:865-870.
33. Kretz O, Fester L, Wehrenberg U et al. – Hippocampal synapses depend on hippocampal estrogen synthesis. *J Neurosci*, 2004;24:5913-5921.
34. Bennett HL, Gustafsson JA, Keast JR – Estrogen receptor expression in lumbosacral dorsal root ganglion cells innervating the female rat urinary bladder. *Auton Neurosci*, 2003;105:90-100.
35. Evrard HC – Estrogen synthesis in the spinal dorsal horn: a new central mechanism for the hormonal regulation of pain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006;291:R291-299.
36. Muller-Lissner SA, Fumagalli I, Bardhan KD et al. – Tagaserod, a 5HT(4) receptor partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001;15:1655-1666.
37. Simpson ER – Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003;86:225-230.
38. Foster TC – Interaction of rapid signal transduction cascades and gene expression in mediating estrogen effects on memory over the life span. *Front Neuroendocrinol*, 2005;26:51-64.
39. Robichaud M, Debonnel D – Oestrogen and testosterone modulate the firing activity of dorsal raphe nucleus serotonergic neurones in both male and female rats. *J Neuroendocrinol*, 2005;17:179-185.
40. Paul SM, Purdy RH – Neuroactive Steroids. *FASEB J*, 1992;6:2311-2322.
41. Rupprecht R, Holsboer F – Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci*, 1999;22:410-416.
42. Rupprecht R, di Michele F, Hermann B et al. – Neuroactive steroids: molecular mechanisms of action and implications for neuropsychopharmacology. *Brain Res Rev*, 2001;37:59-67.
43. Teyler TJ, Vardaris RM, Lewis D et al. – Gonadal steroids: effects on excitability of hippocampal pyramidal cells. *Science*, 1980;209:1017-1018.
44. Beyenburg S, Stoffel-Wagner B, Bauer J et al. – Neuroactive steroids and seizure susceptibility. *Epilepsy Res*, 2001;44:141-153.
45. Shibuya K, Takata N, Hojo Y et al. – Hippocampal cytochrome P450s synthesize brain neurosteroids which are paracrine neuromodulators of synaptic signal transduction. *Biochim Biophys Acta*, 2003;1619:301-316.
46. Mellon SH – Neurosteroids: biochemistry, modes of action, and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994;78:1003-1008.
47. Balthazart J, Ball GF – Fast regulation of steroid biosynthesis: a further piece in the neurosteroid puzzle. *Trends Neurosci*, 2000, 23:57-58.
48. Lanlua P, Decorti F, Gangula PRR, et al. – Female steroid hormones modulate receptors for nerve growth factor in rat dorsal root ganglia. *Biol Reprod*, 2001;64:331-338.
49. Rudick CN, Woolley CS – Estradiol induces a phasic c-fos response in the hippocampal CA1 and CA3 regions of adult female rats. *Hippocampus*, 2000;10:274-283.
50. Toran-Alleran CD, Singh M, Sétáló G Jr – Novel mechanisms of estrogen action in the brain: new players and an old story. *Front Neuroendocrinol*, 1999;20:97-121.
51. Foy MR, Xu J, Xie X et al. – 17 beta-estradiol enhances NMDA receptor-mediated EPSPs and long-term potentiation. *J Neurophysiol*, 1999;81:925-929.
52. McEwen BS, Alves SE – Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev*, 1999;20:279-307.
53. Silberstein SD – Hormone related headache. *Med Clin North Am*, 2001;85:1017-1035.
54. Zuloaga DG, Puts DA, Jordan CL et al. – The role of androgen receptors in the masculinization of brain and behavior: what we've learned from the testicular feminization mutation. *Horm Behav*, 2008;53:613-626.
55. Aloisi AM, Affaitati G, Ceccarelli I et al. – Estradiol and testosterone differently affect visceral pain-related behavioural responses in male and female rats. *Eur J Pain*, 2010;14:602-607.
56. Affaitati G, Ceccarelli I, Fiorenzani P et al. – Sex differences in the analgesic effects of ICI 182,780 and flutamide on ureteral calculosis in rats. *Horm Behav*, 2011;59(1):9-13.
57. Sanoja R, Cervero F – Estrogen-dependent changes in visceral afferent sensitivity. *Auton Neurosci*, 2010;153:84-89.
58. Sanoja R, Cervero F – Estrogen-dependent abdominal hyperalgesia induced by ovariectomy in adult mice: a model of functional abdominal pain. *Pain*, 2005;118:243-252.
59. Sanoja R, Cervero F – Estrogen modulation of ovariectomy-induced hyperalgesia in adult mice. *Eur J Pain*, 2008;12:573-581.
60. Dong DX, Mann MK, Kumar U – Sex-related differences in MND-evoked rat masseter muscle afferent discharge result from estrogen-mediated modulation of peripheral NMDA receptor activity. *Neuroscience*, 2007;146:822-832.
61. Tang B, Ji Y, Traub RJ – Estrogen alters spinal NMDA receptor activity via a PKA signaling pathway in a visceral pain model in the rat. *Pain*, 2008;137:540-549.
62. Dina OA, Gear EW, Messing RO – Severity of alcohol-induced painful peripheral neuropathy in female rats: role of estrogen and protein kinase (A and Ce). *Neuroscience*, 2007;145:350-356.
63. Ceccarelli I, Fiorenzani P, Massafra C et al. – Repeated nociceptive stimulation induces different behavioral and neuronal responses in intact and gonadectomized female rats. *Brain Res*, 2006;1106:142-149.
64. Mannino CA, South SM, Quinones-Jenab V et al. – Estradiol replacement in ovariectomized rats is antihyperalgesic in formalin test. *J Pain*, 2007;8:334-342.
65. Nag S, Mokha SS – Testosterone is essential for alpha-2-adrenoceptor-induced antinociception in the trigeminal region of the male rat. *Neurosci Lett*, 2009;467:48-52.
66. Wu W, Bi Y, Kou X et al. – 17-beta Estradiol enhanced allodynia if inflammatory temporomandibular joint through upregulation of hippocampal TRPV1 in ovariectomized rats. *J Neurosci*, 2010;26:8710-8719.
67. Stoffel EC, Ulibarri CM, Folk JE – Gonadal hormone modulation of mu, kappa and delta opioid antinociception in male and female rats. *J Pain*, 2005;6:261-274.

68. Mitrovic I, Mitrovic MM, Bader S et al. – Contribution of GIRK-2 mediated postsynaptic signaling to opiate and alpha -2 adrenergic analgesia and analgesic sex differences. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003;100:271-276.
69. Claiborne J, Nag S, Mokha SS – Activation of opioid receptor like-1 receptor in the spinal cord produces sex-specific antinociception in the rat: estrogen attenuates antinociception in the female, whereas testosterone is required for the expression of antinociception in the male. *J Neurosci*, 2006;26:13048-13053.
70. Li L, Fan X, Warner M et al. – Ablation of estrogen receptor alpha or beta eliminates sex differences in mechanical pain threshold in normal and inflamed mice. *Pain*, 2009;143:37-40.
71. Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA et al. – Mu-opioid receptor-mediated antinociceptive responses differ in men and women. *J Neurosci*, 2002;22:5100-5107.
72. Zubieta JK, Dannals RF, Frost JJ – Gender and age influences on human brain mu-opioid receptor binding measured by PET. *Am J Psychiatry*, 1999;156:842-848.
73. Wiesenfeld-Hallin Z – Sex differences in pain perception. *Gender Med*, 2005;2:137-145.
74. Cicero TJ, Nock B, O'Connor L et al. – Role of steroids in sex differences in morphine-induced analgesia: activational and organizational effects. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002;300:695-701.
75. Krzanowska EK, Ogawa S, Pfaf DW et al. – Reversal of sex differences in morphine analgesia elicited from the ventrolateral periaqueductal gray in rats by neonatal hormone manipulations. *Brain Res*, 2002;929:1-9.
76. Cook CD, Barret AC, Roach AL et al. – Sex-related differences in the antinociceptive effects of opioids: importance of rat genotype, nociceptive stimulus intensity, and efficacy at the mu opioid receptor. *Psychopharmacology*, 2000;150:430-442.
77. Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC et al. – The kappa opioid nalbuphine produces gender- and dose-dependent analgesia and antianalgesia in patients with postoperative pain. *Pain*, 1999;83:339-345.
78. Dahan A, Kest B, Waxman AR et al. – Sex-specific responses to opiates: animal and human studies. *Anesth Analg*, 2008;107:83-95.
79. Kepler KL, Standifer KM, Paul D et al. – Gender effects and central opioid analgesia. *Pain*, 1991;45:87-94.
80. Wise EA, Price DD, Myers CD et al. – Gender role expectations of pain: relationship to experimental pain perception. *Pain*, 2002;96:335-342.
81. Jensen IB, Bergstrom G, Ljungquist T, Bodin L, Nygren AL – A randomized controlled component analysis of a behavioural medicine rehabilitation program for chronic spinal pain: are the effects dependent on gender? *Pain*, 2001;91:65-78.
82. Krogstad BS, Jokstad A, Dahl BL et al. – The reporting of pain, somatic complaints, and anxiety in a group of patients with TMD before and 2 years after treatment: sex differences. *J Orofac Pain*, 1996;10:263-269.
83. Hansen FR, Bendix T, Skov P et al. – Intensive, dynamic back-muscle exercises, conventional physiotherapy, or placebo-control treatment of low-back-pain-a randomized, observer-blind trial. *Spine*, 1993;18:98-106.
84. Klatzkin RR, Mechlin B, Girdler SS – Menstrual cycle does not influence gender differences in experimental pain sensitivity. *Eur J Pain*, 2010;14:77-82.
85. Okifuji A, Turk DC – Sex hormones and pain in regularly menstruating women with fibromyalgia syndrome. *J Pain*, 2006;11:851-859.
86. Fillingim RB, Maxiner W – Gender differences in the responses to noxious stimuli. *Pain Forum*, 1995;4:221-308.
87. Chesterton LS, Barlas P, Foster NE et al. – Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans. *Pain*, 2003;101:259-266.
88. Kowalczyk WJ, Sullivan MA, Evans SM et al. – Sex differences and hormonal influences on response to mechanical pressure pain in humans. *J Pain*, 2010;11:330-342.
89. Nisenblatt V, Engel-Yeger B, Ohel G et al. – The association between supra-physiological levels of estradiol and response patterns to experimental pain. *Eur J Pain*, 2010;14:840-846.
90. LeBars D, Dickenson AH, Besson JM – Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). Effects on dorsal horn convergent neurons in the rat. *Pain*, 1979;6:283-304.
91. Edwards RR – Individual differences in endogenous pain modulation as a risk factor for chronic pain. *Neurology*, 2005;65:437-443.
92. Tousignant-Laflamme Y, Pagé S, Goffaux P et al. – An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans. *Brain Res*, 2008;1230:73-79.
93. France CR, Suchowiecki S – A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women. *Pain*, 1999;81:77-84.
94. Baad-Hansen L, Pousen HF, Jensen HM et al. – Lack of sex differences in modulation of experimental intraoral pain by diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Pain*, 2005;116:359-365.
95. Serrao M, Rossi P, Sandrini G et al. – Effects of diffuse noxious inhibitory controls on temporal summation of the RIII reflex in humans. *Pain*, 2004;112:353-360.
96. Ge HY, Madeleine P, Arendt-Nielsen L – Sex differences in temporal characteristics of descending inhibitory control: an evaluation using repeated bilateral experimental induction of muscle pain. *Pain*, 2004;110:72-78.
97. Ge HY, Madeleine P, Arendt-Nielsen L – Gender differences in pain modulation evoked by repeated injections of glutamate into the human trapezius muscle. *Pain*, 2005;113:134-140.
98. Staud R, Robinson ME, Vierck Jr CJ et al. – Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients. *Pain*, 2003;101:167-174.
99. Cepeda MS, Carr DB – Women experience more pain and require more morphine than men to achieve a similar degree of analgesia. *Anesth Analg*, 2003;97:1464-1468.
100. Miller PL, Ernst AA – Sex differences in analgesia: a randomized trial of mu versus k opioid agonists. *South Med J*, 2004;97:35-41.
101. Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC et al. – Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Nat Med*, 1996;2:1248-1250.
102. Gear RW, Gordon NC, Heller PH et al. – Gender difference in analgesic response to the kappa-opioid pentazocine. *Neurosci Lett*, 1996;205:207-209.
103. Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ et al. – The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003;100:4867-4872.
104. Loyd DR, Murphy AZ – The role of the periaqueductal gray in the modulation of pain in males and females: are the anatomy and physiology really that different? *Neural Plast*, 2009;2009:462879.
105. Smith YR, Stohler CS, Nichols TE et al. – Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women. *J Neurosci*, 2006;26:5777-5778.

Resumen: Palmeira CCA, Ashmawi HA, Posso IP – Sexo y Percepción del Dolor y Analgesia.

El sexo es un factor importante en la modulación de la experiencia dolorosa. Un gran volumen de evidencias revela que la experiencia dolorosa es diferente en los machos y en las hembras, como también la respuesta a algunas clases de analgésicos. Innumerables experimentos de laboratorio nos sugieren que las mujeres poseen un umbral doloroso menor que el de los hombres, en cuanto al dolor provocado por estímulos nociceptivos como el calor, el frío, la presión y el estímulo eléctrico. El dolor es un fenómeno dinámico que sufre la influencia de diversos mecanismos de control excitatorios e inhibitorios. Las diferencias en la percepción dolorosa relacionadas con el sexo, pueden estar asociadas a la hiperalgesia en mujeres, pero también a la hipoactividad del sistema inhibitorio de dolor en el sexo femenino. El objetivo de la presente revisión, que muestra algunas relaciones entre las hormonas gonadales, sistema nervioso central y el dolor, es suministrar puntos de referencia para la discusión de uno de los aspectos más intrigantes de la fisiopatología del dolor: la presencia de diferencias en el estímulo doloroso relacionadas con el sexo.

Descriptores: DOLOR; HORMONAS.