

Além do controle motor: contribuições do cerebelo para a modulação da dor

Beyond motor control: cerebellar contributions to pain modulation

Nicolas Dehors¹, Félix-Antoine Savoie², Guillaume Léonard³

Durante muitos anos, a dor foi entendida como resultante da ativação nociceptiva, e assumia-se que o sinal nociceptivo ascendia de forma ininterrupta até o cérebro. Pesquisas inspiradas na Teoria do Controle de Porta demonstraram posteriormente que a transmissão dos sinais nociceptivos não é totalmente linear, mas sim moldada por sistemas moduladores endógenos que podem aumentar ou suprimir a sua transmissão, formando, em última instância, a percepção da dor. Pesquisas posteriores demonstraram que a percepção da dor também é determinada por interações dinâmicas entre fatores biológicos, psicológicos e sociais, sendo que os dois últimos atuam por meio de mecanismos biológicos e neurofisiológicos. Por exemplo, as expectativas (um fator psicológico que também pode ser moldado socialmente) podem influenciar a experiência da dor por meio dos efeitos placebo e nocebo, que atuam por meio de mecanismos biológicos.

A analgesia por placebo refere-se a uma redução da dor impulsionada por expectativas positivas em relação ao tratamento, enquanto a hiperalgesia induzida pelo nocebo corresponde a um aumento da dor causada por crenças negativas antecipadas. Como observado anteriormente, esses efeitos são sustentados por mecanismos neurobiológicos genuínos: a analgesia placebo, por exemplo, tem sido associada à ativação dos sistemas opioides e canabinoides endógenos, enquanto a hiperalgesia nocebo tem se mostrado mediada por peptídeos anti-opioides, como a colecistocinina. Outros neuromoduladores — incluindo dopamina, oxitocina e vasopressina — também podem moldar a experiência da dor por meio de expectativas. Tais processos envolvem uma rede de regiões corticais e subcorticais, como o córtex pré-frontal, o córtex cingulado anterior, a insula, a amígdala, o tálamo e a região cinzenta periaquedutal, bem como os circuitos espinhais que modulam o processamento nociceptivo (ver Rossetini et al.¹ para uma revisão).

Apesar de avanços substanciais na ciência da dor, a noção de que a dor está principalmente enraizada no sistema somatossensorial

persistiu, ofuscando historicamente as contribuições de outras áreas do cérebro. Uma dessas áreas é o cerebelo; embora a ativação cerebelar seja frequentemente relatada em pesquisas de neuroimagem da dor, essa região permanece amplamente ausente dos modelos dominantes da dor, provavelmente devido à sua associação primária com as funções

motoras. Essa visão centrada na motricidade do cerebelo é redutiva, considerando as descobertas iniciais do século XIX que sugerem seu envolvimento em processos emocionais, cognitivos e executivos.

Uma das primeiras pistas sobre o envolvimento do cerebelo em funções não motoras surgiu em 1831, com o relato de caso de uma jovem com agenesia cerebelar que apresentava déficits marcantes nos domínios cognitivo e emocional². Ainda assim, uma mudança significativa na compreensão da função cerebelar só ocorreu no final do século XX, quando Schmahmann descreveu a Síndrome Cognitiva Afetiva Cerebelar (CCAS), demonstrando que lesões cerebelares podem prejudicar as funções executivas, a linguagem, o processamento visuoespacial e a regulação emocional. Hoje, a contribuição do cerebelo para uma ampla gama de funções não motoras (incluindo emoção, processamento perceptivo e habilidades cognitivas superiores) está bem documentada e cada vez mais reconhecida.

Evidências acumuladas também sugerem que o cerebelo poderia desempenhar um papel no processamento da dor. Uma das primeiras demonstrações ocorreu em 1994, quando a tomografia por emissão de pósitrons revelou a ativação do cerebelo em resposta a estímulos dolorosos. Alguns anos depois, um estudo de ressonância magnética funcional (RMf) revelou que o cerebelo desempenha papéis funcionais distintos no processamento da dor, com ativação posterior do cerebelo durante a antecipação da dor e ativação anterior durante a experiência da dor³. Essas descobertas abriram caminho para pesquisas que mostram que o envolvimento do cerebelo ocorre no início da nocicepção, começando na fase de antecipação da dor⁴. Essas observações somadas indicam que o cerebelo pode estar envolvido não apenas na experiência da dor, mas também em sua antecipação, sugerindo um papel fundamental nas modulações impulsionadas pela expectativa, como os efeitos placebo e nocebo.

Embora continuem a surgir evidências, a contribuição do cerebelo para a percepção e modulação da dor permanece amplamente inexplorada, e os resultados de neuroimagem da ativação cerebelar em estudos sobre dor ainda são frequentemente descartados como artefatos. Uma meta-análise⁵ recente forneceu novas percepções sobre o papel do cerebelo na percepção e modulação da dor, mostrando que o cerebelo dorso medial exibe um padrão de ativação distinto em resposta a estímulos dolorosos, marcado por atividade reduzida em condições de placebo e associações com a magnitude da analgesia por placebo. Os autores também observaram uma diminuição da atividade

¹ Université Paris-Est
Créteil, Créteil, France.

² Université du Québec à
Rimouski, Rimouski, Canada.

³ Université de Sherbrooke,
Sherbrooke, Canada.

Correspondência para:
Guillaume Léonard
guillaume.leonard2@usherbrooke.ca

no núcleo ventrolateral do tálamo, um relé fundamental da saída cerebelar, sugerindo que a conectividade fronto-cerebelar poderia ser central para os processos subjacentes à analgesia placebo.

No domínio sensorio-motor, acredita-se que o cerebelo funcione por meio de modelos internos que permitem ao cérebro prever as consequências sensoriais das ações à medida que elas se desenrolam⁶. Essas previsões moldam e influenciam a percepção de acordo com sua certeza; quanto mais confiante o cérebro está em suas previsões, mais a percepção é distorcida em direção a essas expectativas. Nessa estrutura, o cérebro atualiza continuamente os modelos internos, tratando os erros de previsão como sinais de aprendizagem, com o objetivo de aumentar a certeza das previsões futuras. Quando aplicado à dor, esse processo pode contribuir para o desenvolvimento e a manutenção da dor crônica, pois o cérebro “aprende” a antecipar a dor mesmo na ausência de sinais nociceptivos reais. Esse pode ser o caso, por exemplo, de indivíduos que sofrem de dor crônica associada a distúrbios neurológicos funcionais (DNF). Outra possibilidade intrigante é que o cerebelo poderia participar da analgesia placebo e da hiperalgesia nocebo, prevendo as consequências dos estímulos dolorosos, de forma semelhante ao que faz no contexto do controle motor. Dois estudos parecem apoiar essa hipótese:

- Um dos estudos concentrou-se no córtex cingulado anterior rostral (rACC), uma estrutura envolvida na modulação da dor, mapeando seus circuitos celulares em roedores⁷. Usando um paradigma de condicionamento contextual que vincula estímulos ambientais ao alívio da dor, os autores mostraram que os neurônios do rACC que se projetam diretamente para o núcleo pontino (Pn) — uma importante porta de entrada para o cerebelo — aumentaram sua atividade à medida que os camundongos aprenderam a esperar a analgesia; um padrão que também foi observado em um grupo de células de Purkinje do cerebelo. Curiosamente, a inibição optogenética dos neurônios rACC aboliu o alívio da dor, enquanto sua ativação aumentou os limiares de dor, sugerindo que os neurônios que se projetam do rACC para o Pn poderiam mediar causalmente a analgesia placebo. Como suporte adicional, uma população específica de neurônios pontinos Oprd1+, que se projetam para o cerebelo, provou ser necessária para que a analgesia placebo ocorresse. Dentro da estrutura do modelo interno, essas observações sugerem que o cerebelo poderia integrar os *inputs* do rACC para “aprender” previsões de alívio da dor iminente e aplicar essas previsões para influenciar a percepção da dor.
- Um estudo complementar de ressonância magnética funcional em humanos examinou como o cérebro adapta sua atividade quando as expectativas de dor são confirmadas ou violadas⁸. Depois que os estímulos visuais foram associados a dor baixa ou alta, os participantes receberam estímulos incompatíveis, resultando em efeitos semelhantes ao placebo (um estímulo de dor baixa causando analgesia, apesar de um estímulo de dor alta), efeitos semelhantes ao nocebo (um estímulo de dor alta causando hiperalgesia, apesar de um estímulo de dor baixa) ou violação da expectativa (estímulo sem influência nas avaliações de dor). Em comparação com os testes com sinais corretos, a atividade cerebelar foi maior durante os

testes nocebo e reduzida durante os testes placebo, refletindo tanto o tipo de sinal quanto as classificações subjetivas de dor. A atividade também foi maior nos testes de violação da expectativa, refletindo uma incompatibilidade entre a dor esperada e a dor experimentada. Juntos, esses resultados sugerem que o cerebelo não apenas influencia a percepção em direção às previsões, mas também codifica erros de previsão relacionados à dor, reforçando seu papel proposto na manutenção de modelos internos de dor semelhantes aos do domínio da motricidade.

Ambos estudos discutidos acima sugerem que o cerebelo pode abrigar modelos internos que podem ser usados para prever e modular a dor. No entanto, pesquisas adicionais empregando abordagens causais são necessárias para validar essa hipótese em populações humanas. Descobertas causais iniciais derivadas de pacientes com lesões cerebelares já apoiam essa visão⁹. Neste último estudo, os pesquisadores avaliaram os limiares de dor e a modulação endógena da dor em pacientes com infarto cerebelar prévio (> 1 ano). Os limiares de dor ao calor e à pressão foram medidos, seguidos por um paradigma de condicionamento para testar a analgesia induzida pela expectativa. Embora os limiares de dor não tenham diferido entre os grupos, os pacientes apresentaram analgesia placebo reduzida e maior intensidade de dor ao calor, indicando que o cerebelo, embora não esteja envolvido na sensibilidade à dor basal, provavelmente contribui para a percepção da dor acima do limiar e para os efeitos placebo.

Coletivamente, essas descobertas indicam que o cerebelo não apenas recebe estímulos nociceptivos, mas também *codifica expectativas relacionadas à dor* e responde dinamicamente quando há uma discrepância entre a dor esperada e a dor sentida. Isso se alinha à estrutura de codificação preditiva, na qual a percepção da dor reflete a comparação contínua do cérebro entre o estímulo nociceptivo esperado e o real¹⁰. Os efeitos placebo e nocebo podem representar manifestações clínicas dessa estrutura, refletindo o controle contínuo do cérebro sobre as vias de modulação da dor, elas próprias moldadas por experiências e expectativas anteriores. Juntas, essas descobertas fornecem um forte apoio à ideia de que os modelos internos do cerebelo vão além do controle motor e podem desempenhar um papel fundamental na modulação da dor¹¹.

No momento atual, estudos adicionais são essenciais para esclarecer como o cerebelo contribui na modulação da dor, particularmente por meio de circuitos fronto-cerebelares envolvendo o córtex pré-frontal. Pesquisas futuras devem investigar os padrões de atividade cerebelar em diferentes populações, incluindo aquelas que sofrem de dor persistente e DNF. A prevalência particularmente alta de DNF em contextos de dor crônica (17% versus 0,05% na população em geral) e sua associação com o processamento preditivo sugerem que os mecanismos e alterações cerebelares podem constituir uma característica central subjacente a ambas as condições. Pesquisas futuras devem testar essas hipóteses e investigar o impacto da modulação cerebelar, por exemplo, por meio da neuroestimulação, em paradigmas que induzem violações de expectativa. A aplicação de estimulação inibitória quando a dor prevista e a dor real são diferentes testaria se o cerebelo é necessário para detectar e corrigir erros de previsão relacionados à dor — um processo que pode ser interrompido em pacientes com DNF e dor crônica. De uma perspectiva clínica, essas percepções poderiam abrir caminhos

terapêuticos promissores, nos quais a modulação cerebelar por meio de técnicas de estimulação (como estimulação transcraniana por corrente contínua ou estimulação magnética transcraniana repetitiva), somada à terapia de reprocessamento da dor, poderia ajudar a recalibrar processos preditivos mal-adaptados.

De modo geral, embora as pesquisas ainda tenham limitações, as evidências analisadas neste editorial apoiam a hipótese de que o cerebelo pode contribuir para a percepção e modulação da dor, provavelmente por meio de modelos internos que preveem e regulam a dor, de forma semelhante ao seu papel no controle motor. A analgesia placebo e a hiperalgesia nocebo podem refletir a manifestação clínica desses processos cerebelares, sendo que o cerebelo responde dinamicamente às discrepâncias entre a dor esperada e a dor real. Uma exploração mais aprofundada dos modelos internos cerebelares em relação à dor poderia não apenas aprofundar nossa compreensão dos mecanismos neurais subjacentes aos efeitos placebo e nocebo, mas também orientar novas estratégias terapêuticas, incluindo neuromodulação direcionada e intervenções de reprocessamento da dor.

REFERENCES

1. Rossetini G, Campaci F, Bialosky J, Huysmans E, Vase L, Carlino E. The biology of placebo and nocebo effects on experimental and chronic pain: state of the art. *J Clin Med*. 2023;12(12):4113. <https://doi.org/10.3390/jcm12124113>. PMID:37373806.
2. Ashraf O, Jabeen S, Khan A, Shaheen F. Primary cerebellar agenesis presenting as isolated cognitive impairment. *J Pediatr Neurosci*. 2016;11(2):150-2. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.187646>. PMID:27606028.
3. Ploghaus A, Tracey I, Gati JS, Clare S, Menon RS, Matthews PM, Rawlins JN. Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science*. 1999;284(5422):1979-81. <https://doi.org/10.1126/science.284.5422.1979>. PMID:10373114.</jrn>
4. Moulton EA, Schmahmann JD, Becerra L, Borsook D. The cerebellum and pain: passive integrator or active participator? *Brain Res Brain Res Rev*. 2010;65(1):14-27. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2010.05.005>. PMID:20553761.
5. Zunhammer M, Spisák T, Wager TD, Bingel U, Placebo Imaging Consortium. Meta-analysis of neural systems underlying placebo analgesia from individual participant fMRI data. *Nat Commun*. 2021;12(1):1391. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21179-3>. PMID:33654105.
6. Popa LS, Ebner TJ. Cerebellum, predictions and errors. *Front Cell Neurosci*. 2019;12:524. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00524>. PMID:30697149.
7. Chen C, Niehaus JK, Dinc F, Huang KL, Barnette AL, Tassou A, Shuster SA, Wang L, Lemire A, Menon V, Ritola K, Hantman AW, Zeng H, Schnitzer MJ, Scherrer G. Neural circuit basis of placebo pain relief. *Nature*. 2024;632(8027):1092-100. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07816-z>. PMID:39048016.
8. Zeidan F, Lobanov OV, Kraft RA, Coghill RC. Brain mechanisms supporting violated expectations of pain. *Pain*. 2015;156(9):1772-85. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000231>. PMID:26083664.
9. Ruscheweyh R, Kühnel M, Filippoulos F, Blum B, Eggert T, Straube A. Altered experimental pain perception after cerebellar infarction. *Pain*. 2014;155(7):1303-12. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.04.006>. PMID:24721690.
10. Chen ZS. Hierarchical predictive coding in distributed pain circuits. *Front Neural Circuits*. 2023;17:1073537. <https://doi.org/10.3389/fncir.2023.1073537>. PMID:36937818.
11. Gatti D, Rinaldi L, Ferreri L, Vecchi T. The human cerebellum as a hub of the predictive brain. *Brain Sci*. 2021;11(11):1492. <https://doi.org/10.3390/brainsci11111492>. PMID:34827491.