

O PROCESSAMENTO DA DOR FÍSICA E DA DOR SOCIAL

Rita Canaiça*

Resumo: A experiência da dor encontra-se entre as mais intensas e marcantes experiências humanas. É parte integrante da dialéctica com o mundo exterior, estruturando os nossos limites fisiológicos e psicológicos permanentemente. Tem um valor fundamental na sobrevivência, garantindo o afastamento de estímulos e situações que poderiam ameaçar a vida. Conhecida por todos os ser humanos e, infelizmente, presente cronicamente em muitos deles, representa um desafio à compreensão científica. Nos últimos anos as Neurociências têm conseguido caracterizar os processos biológicos envolvidos na dor, bem como o papel que o contexto emocional, social e cultural pode ter nesta experiência.

De entre as várias emoções que podem modular o processamento da dor física, a dor social, isto é, a dor que ocorre em situações de perda de relações sociais significativas, partilha processos comportamentais, neurocognitivos e moleculares com a dor física (Eisenberger, 2012). Nesta perspectiva, um indivíduo que seja capaz de antecipar adequadamente os riscos para a sua integridade física, evitando situações em que possa sentir dor, mas não seja capaz de antecipar os perigos sociais, afastando-se ou sendo rejeitado pelo grupo, pode ficar igualmente em situação de risco do ponto de vista do seu bem estar. Diversos estudos têm procurado compreender de que forma estes dois fenómenos se poderão relacionar. São estes estudos que procuramos aqui rever, na expectativa de clarificar a pertinência desta área de investigação e o potencial clínico que o conhecimento das interligações entre estes tipos de dor poderá ter na prática clínica, sobretudo na dor crónica.

A EXPERIÊNCIA DA DOR FÍSICA

Apesar das dificuldades em definir a dor, a *International Association for the Study of Pain* alcançou algum consenso científico ao caracterizá-la como uma “experiência sensorial e emocional desagradável associada ao

* Centro de Investigação Interdisciplinar em Saúde – Universidade Católica Portuguesa

dano actual ou potencial dos tecidos, ou descrita em termos desse dano”. Nesta definição destaca-se a complexidade da dor, quer pela conjugação das dimensões sensoriais e emocionais quer pelo reconhecimento do seu carácter de experiência privada, que não se limita às situações de evidência de lesões físicas observáveis. De facto, em muitos processos de dor, não é clara, ou é mesmo inexistente, a evidência da causa ou localização da lesão.

Podemos compreender o processamento da dor de forma simplificada, imaginando o que ocorre aquando de uma picada de agulha, por exemplo. Essa picada vai activar os receptores de dor dos nervos que se encontram na zona lesionada, ou seja, os nociceptores. Uma vez activados esses receptores, geram-se potenciais de acção que seguem ao longo das fibras nociceptoras até atingir a espinhal medula, onde ocorre a libertação de neurotransmissores que vão, posteriormente, activar outras fibras que activarão, finalmente, várias áreas do tronco e córtex cerebral (Woolf & Salter, 2000). Em geral, podem destacar-se a existência de dois sistemas de processamento da dor: o sistema de dor lateral e o sistema de dor médio (Porro, 2003). O sistema de dor lateral é o responsável pelo componente sensorial-discriminativo da dor, processa informação sobre os aspectos sensoriais, permitindo detectar que parte do corpo dói, qual a intensidade da dor e que tipo de sensação é (se é semelhante a uma picada, queimadura, repelão, latejo, etc.). Para processar esses dados, a informação que atinge a espinhal medula, vai encaminhar-se para as áreas do cérebro que analisam informação sensorial, sobretudo, as áreas somatosensoriais e a parte posterior do córtex da ínsula.

O sistema de dor médio participa activando processos cognitivos e afectivos. É este sistema que garante a desagradabilidade da dor e o desencadear de vários processos atencionais e cognitivos na sua presença. Para este efeito este sistema recruta, sobretudo, áreas do córtex pré-frontal, o córtex do cíngulo anterior, e também a ínsula anterior. Outras regiões do cérebro, para além das laterais e médias descritas, podem também contribuir significativamente para a experiência da dor, dependendo de vários factores internos e externos, como o estado físico, o humor, as crenças e o contexto onde ocorre a dor, entre muitos outros factores (Tracey & Mantyh, 2007).

Qualquer tipo de dor, em qualquer pessoa e associada a qualquer situação de saúde tem sempre estes dois componentes. Na dor, não há sensação física sem emoção. Se a dor não fosse desagradável, por que razão se afastaria a agulha que pica? Certamente se permitiria que continuasse a picar e a destruir esses tecidos. Como a dor é desagradável, logo após a picada, manusear-se-á essa agulha com outro cuidado! A dimensão cognitivo-afectiva da dor é, por isso, fundamental para a preservação

da integridade física. Algumas situações raras, analgesia congénita, foram descritas em pessoas que são incapazes de processar a desagradabilidade da dor. O que poderia parecer à partida uma vantagem, não poder experienciar dor, acaba contudo por conduzir estas pessoas a uma morte precoce, fruto da incapacidade de antecipar e de afastar situações em que o organismo se encontra em risco. Contudo, há situações igualmente intrigantes, em que a pessoa parece sentir dor sem que se detecte qualquer lesão. Ainda que não seja fácil compreender o que justifica muitas das queixas de dor que enchem consultas médicas e exames complementares, tudo indica que o sistema neuronal que processa a dor nestas pessoas, funciona de uma forma diferente quando comparadas com pessoas saudáveis. As situações de dor crónica resultam de um processamento demasiado eficiente da dor, traduzindo-se numa maior activação dos diversos neuroquímicos e áreas neuronais que processam os estímulos dolorosos. Falar sobre a dor crónica está para além dos objectivos do presente artigo, mas as alterações neuronais daí decorrentes, bem como o papel que as emoções desempenham nesse processo revela-se extremamente interessante. (para uma revisão ver Tracey & Bushnell, 2009).

MODULAÇÃO DA DOR FÍSICA PELAS EMOÇÕES

Quando as queixas de dor são muito exacerbadas, é bastante frequente ouvirmos, de quem observa estes “queixosos” que as emoções são as “obreiras” por detrás dessa dor. Na verdade, quem não sentiu ainda uma forte dor de cabeça após um episódio de tensão emocional? Ou quem não viu essa mesma dor de cabeça desaparecer no momento em que a atenção se dispersa para tema mais feliz: o filme que queria ver e começou mesmo agora, o telefonema amigo que faz esquecer a sensação de dor?

De facto, as emoções modulam significativamente a experiência da dor, existindo uma forte ligação entre emoções negativas e aumento da dor e entre emoções positivas e diminuição da dor (Wiech & Tracey, 2009). De um ponto de vista neuronal, tem sido sugerido que esta modulação depende do chamado “sistema modulador descendente da dor” (Tracey & Mantyh, 2007). As emoções são processadas, como referimos, no córtex pré-frontal e nas áreas do cíngulo anterior, e essas áreas encontram-se em ligação com núcleos que se encontram no tronco cerebral (sobretudo a substância periaqueductal cinzenta e os núcleos ventromediais rostrais no bolbo raquidiano). Estes núcleos comunicam com a espinhal medula,

através de vias descendentes, tendo assim capacidade de controlar o processamento da dor nos tecidos periféricos. Este sistema modulador descendente da dor tanto pode ter um efeito inibitório no processamento da dor, isto é, analgésico, como pode ter um efeito excitatório no processamento da dor, isto é hiperalgésico.

Naturalmente, muitos estudos se desenvolveram no sentido de compreender que emoções podem ser mais influentes e, de que forma e quanto, poderão elas alterar a experiência da dor.

PROCESSAMENTO DA DOR SOCIAL

De entre estes diversos estímulos emocionais, tem sido proposto que os estados emocionais que se relacionam com as dimensões sociais poderão ter um papel ainda mais importante, do que as emoções negativas em geral, na modulação da dor física. A ideia central que fundamenta esta perspectiva é a de que, os mamíferos, por serem animais que se desenvolvem em grupos sociais, dependem não apenas da integridade física mas de uma boa integração social. Nestes animais, a ligação ao grupo social é essencial à sobrevivência, pois o grupo garante protecção, acasalamento, procura e partilha de recursos. Sobretudo nos humanos, o longo período de dependência em relação aos progenitores justifica a necessidade e importância de mecanismos biológicos no sentido da manutenção das ligações sociais. Bowlby (1973) estudou este sistema, a que chamou sistema de vinculação e mostrou a importância que uma relação segura entre cuidador e bebé, pode ter no bem-estar emocional na infância, mas também na vida adulta.

Nas últimas décadas, vários estudos têm corroborado esta ideia, mostrando que as situações que envolvem ruptura de relações sociais são muito significativas para a saúde mental (Monroe, Rohde, Seeley, & Lewinsohn, 1999) e física (Mikulincer & Florian, 1998). As situações de rejeição social são os acontecimentos de vida mais implicados na Depressão e têm uma capacidade três vezes superior de desencadear Depressão do que outros acontecimentos, que não se relacionam com a esfera social, como por exemplo, a perda de emprego (Kendler, Hettema, Butera, Gardner, & Prescott, 2003). Para além disso, estas situações estão ainda relacionadas com um aumento da reactividade do Eixo Hipotálamo-Hipofisário, que regula as respostas neuroendócrinas do stress (Dickerson & Kemeny, 2004). Tal como ocorre nas situações de dor física, um aumento de citoninas pró-infla-

matórias (células relacionadas com resposta inflamatória) e um aumento das respostas de cortisol (hormona cuja produção aumenta em situação de stress) foi verificado em situações de rejeição social. Alguns estudos (por exemplo, Gruenewald, Kemeny, Aziz, & Fahey, 2004) evidenciaram também que uma tarefa passava a induzir uma resposta de cortisol mais elevada e com impacto durante mais tempo, se envolvesse também desvalorização e rejeição social. Assim, as situações de risco social, ao envolverem alterações em parâmetros do sistema neuroendócrino e ao promoverem a produção de citocinas pró-inflamatórias, predis põem os indivíduos que delas padecem à doença, promovendo do ponto de vista social um “comportamento de doente” que envolve apatia, humor depressivo e isolamento social (Dantzer, O’Connor, Freund, Johnson, & Kelley, 2008). Um evidente ciclo vicioso, que se reconhece no comportamento social de indivíduos com várias doenças, como as relacionadas com a dor crónica.

Baseados neste pressuposto da importância das relações sociais, Eisenberger, Lieberman e Williams (2003) propõem a existência da “dor social”. Este conceito refere-se ao sofrimento que decorre da perda ou ameaça na integridade das relações sociais significativas. Na perspectiva dos autores, as semelhanças entre estes tipos de dor encontram-se em expressões verbais frequentemente utilizadas, como “coração partido” ou “fiquei magoado”, que remetem para dimensões físicas as experiências relacionadas com a esfera social (Macdonald & Leary, 2005), e encontram-se ainda em diversos mecanismos neurocognitivos.

Em 2003, este grupo de investigação mostrou pela primeira vez quais as áreas neuronais que se activavam quando um indivíduo se sente rejeitado socialmente. Para isso, os participantes jogaram um jogo virtual, o *Cyberball*, enquanto eram obtidas as imagens de ressonância magnética funcional. O *Cyberball* trata-se de um jogo criado por Williams (2000) para estudar rejeição social. É bastante simples, implicando apenas que participante passe a bola a outros dois jogadores, que ele pensa serem jogadores “reais”, que estão noutros laboratórios a realizar a experiência. Na verdade, o participante está, sem saber, a jogar sozinho com o computador que determina se será ou não excluído, de acordo com os objectivos do investigador. Assim, este jogo permite a criação de três condições, a primeira, a situação de inclusão, em que o participante joga com os outros, sendo-lhe passada a bola um número semelhante de vezes. A segunda situação, é a chamada situação de exclusão, onde após uma fase inicial em que o participante joga, os outros dois jogadores deixam de lhe passar a bola e jogam apenas entre si. Por fim, na terceira condição, con-

siderada de controlo e semelhante à situação de exclusão, o participante é informado que devido a um problema técnico não pode jogar, podendo apenas observar os outros jogadores. Ainda que a situação do jogo seja uma situação de exclusão num grupo que o participante não conhece e seja pouco pessoal, foi possível verificar nesse estudo e em muitos outros que lhe seguiram que o *Cyberball* tem poder suficiente para gerar sentimentos de rejeição social e alterar respostas psicofisiológicas, como o nível de condutância da pele (Kelly, McDonald, & Rushby, 2012).

Para além de verificarem que o jogo induz rejeição social, os autores verificaram ainda que estes sentimentos de rejeição social envolviam a activação do córtex do cíngulo anterior, nas áreas dorsais, e a ínsula anterior, as áreas que também processam a desagradabilidade da dor física. A componente cognitivo-afectiva da dor parece, deste modo, unir estes dois tipos de experiência.

Partindo destes dados, os autores defenderam a ideia de que para os animais que vivem integrados em grupos sociais deverá existir um “alarme neuronal” que sinalizará as situações de risco do ponto de vista físico e as situações de risco do ponto de vista social, por forma a que o indivíduo procure reencontrar o equilíbrio físico e psíquico (Eisenberger & Lieberman, 2004). Na proposta de semelhança entre “dor física” e “dor social”, a função de alarme neuronal seria desempenhada pelo córtex do cíngulo anterior, na sua porção dorsal, que se ativaria quer pelo sistema de vinculação social quer pelo sistema de dor física. Em defesa desta hipótese, têm sido ainda utilizados os dados de estudos com animais e com humanos que demonstram que os opióides, para além de terem um papel bem definido na dor, também poderão regular a dor emocional que resulta da ansiedade de separação nas relações próximas (Panksepp, 2005). Mais recentemente, Way, Taylor e Eisenberger (2009), foram mesmo capazes de mostrar que a sensibilidade à dor social se relaciona com os polimorfismos dos genes dos receptores dos opióides. Nesta perspectiva, as semelhanças entre dor física e social são fortes e podem ser encontradas desde a sua base comportamental até à molecular.

Alguns autores foram mais longe na defesa dos paralelismos entre estes dois tipos de experiência de sofrimento e consideraram que seria possível identificar mais áreas neuronais comuns entre dor física e dor social, se a rejeição social invocada fosse mais intensa (Kross, Berman, Mischel, Smith, & Wager, 2011). Assim, ao invés de obterem as imagens de ressonância magnética funcional em indivíduos que eram rejeitados no *Cyberball*, obtiveram as imagens quando indivíduos recém-separados

visualizavam fotografias dos parceiros que os haviam rejeitado. Nestas situações de rejeição mais pessoais e mais intensas, verificaram que ocorriam activações não apenas do córtex do cíngulo anterior e da ínsula anterior, que processam o componente cognitivo-afectivo da dor, mas também das áreas somatossensoriais secundárias e da ínsula posterior, que processam o componente sensorial-discriminativo.

CRÍTICAS ÀS PERSPECTIVAS QUE DEFENDEM AS SEMELHANÇAS ENTRE DOR FÍSICA E DOR SOCIAL

Estas perspectivas têm angariado, também, bastantes críticas (Iannetti & Mouraux, 2011). Apesar de as situações de dor física e as situações de rejeição social, implicarem sofrimento e serem relevantes para o bem-estar e sobrevivência, são experiências bastante diferentes. Activações do córtex do cíngulo anterior e da ínsula anterior ocorrem num vasto conjunto de situações emocionais que incluem a dança, a percepção do tempo, a consciência do ritmo cardíaco (Craig, 2009) e não apenas a dor física. Estas áreas activam-se em diversas tarefas sensoriais, desde que envolvam o processamento de estímulos cognitivos multimodais com alguma saliência atencional. Sabemos hoje que o processamento neuronal associado à dor, ou a qualquer outro processo cognitivo ou emocional, envolve sempre um amplo conjunto de áreas neuronais. Não é muito fácil, nem muito precisa a ideia de que poderá existir um conjunto de áreas tão específico para cada um, ou para ambos os tipos de dor.

Mais recentemente, uma revisão sistemática dos estudos de neuroimagem que envolvem “rejeição social”, induzida experimentalmente através do *Cyberball* ou do reviver de episódios que envolvem separações de parceiros, foi ainda mais longe nas críticas. Este estudo mostrou, mesmo, que as áreas activadas nestas situações sociais poderão não ser sobreponíveis com as áreas activadas em situação de dor física (Cacioppo, Frum, Asp, Weiss, Lewis, & Cacioppo, 2013). Ainda que a dor física e dor social partilhem a dimensão do “sofrimento”, a partilha portanto, da saliência emocional, não são invocadas pelos mesmos estímulos. A rejeição social, não é uma experiência sensorial nos mesmos termos que um estímulo físico é.

Apesar da pertinência destas críticas, consideramos que o facto de as áreas neuronais activadas não serem as mesmas em ambas as situações, como tudo indica que seja o caso, em nada altera a importância da interligação entre estas duas experiências.

MODULAÇÃO DA DOR FÍSICA PELA DOR SOCIAL

Mais do que a discussão das activações cerebrais, parece-nos importante compreender o papel modulador que a dor social poderá ter na dor física. Um primeiro estudo (Eisenberger, Jarcho, Lieberman, & Naliboff, 2006) realizado nesse âmbito e que utilizou também o *Cyberball*, mostrou que os indivíduos que se sentiam mais rejeitados na situação de exclusão do jogo eram os que tinham um limiar para a dor física mais baixo. Para além disso, esse estudo mostrou ainda que os indivíduos que eram mais sensíveis à situação de exclusão sentiam os estímulos dolorosos que lhes eram aplicados durante o jogo, como mais desagradáveis. Este estudo baseou-se na ideia de que a relação entre dor social e dor física ocorre ao nível do componente cognitivo-afectivo. Por essa razão, os autores analisaram o impacto das diferentes condições do *Cyberball* apenas na percepção da “desagradabilidade” da dor, mas não analisaram a correlação com a intensidade da dor física.

Procurando clarificar esta questão realizámos recentemente um estudo (Canaipa, Treister, Moreira e Castro-Caldas, submetido) com o objectivo de compreender de que forma as diferentes condições do jogo podem relacionar-se com a percepção de dor, em termos da sua intensidade e desagradabilidade. Em primeiro lugar, verificámos tal como no estudo anterior, que os indivíduos que se sentiam mais rejeitados eram, de facto, aqueles que haviam apresentado, antes mesmo de iniciarem o jogo, um limiar para a desagradabilidade da dor mais baixo. Em segundo lugar, verificámos que as situações de rejeição social não aumentaram a percepção da intensidade da dor, mas as situações de inclusão diminuía a percepção da intensidade da dor aos estímulos eléctricos, aplicados depois do jogo. Foi possível verificar portanto, a outra face da importância das dimensões sociais. Se a dor social pode estar relacionada com um aumento da percepção da dor, sobretudo em termos da sua desagradabilidade ou seja, pode induzir hiperalgesia, um bom funcionamento social parece ser analgésico.

Outros autores utilizaram diferentes tarefas experimentais, como um falso *feedback* a um suposto questionário de personalidade (DeWall & Baumeister, 2006). Nesta tarefa, os participantes são informados que, de acordo com as respostas que deram a esse questionário, é possível prever que terão muitos problemas de relacionamento no futuro e acabarão sozinhos. Estranhamente, esta situação diminuiu a percepção de dor, contrariando os estudos anteriores. Um trabalho posterior comparou, finalmente, a utilização destas duas formas de indução de rejeição social

(*Cyberball* e antecipação de futuro sozinho) e concluiu que o *Cyberball* poderá ser uma situação de menor “intensidade de rejeição social” e por isso tender a estar relacionado com um aumento da percepção da dor (Bernstein & Claypool, 2012). Pelo contrário, ser informado de que se acabará sozinho no futuro, poderá ser considerado uma situação de tal forma intensa que induzirá uma espécie de “estado de choque” que torna os indivíduos menos sensíveis aos estímulos que lhe são aplicados posteriormente, para evitar sofrimento no longo prazo.

Acreditamos, contudo, que outras explicações, bastante mais interessantes do ponto de vista neuronal, são possíveis para estas diferenças, nomeadamente as que decorrem das relações entre *stress* e dor. Os estudos com modelos animais têm mostrado que as situações de *stress*, tanto podem conduzir a analgesia como a hiperalgesia (Jørum, 1988; Vidal & Jacob 1986). Quando existe informação para guiar o comportamento e alguma capacidade de antecipação sobre o que se seguirá, tende a ocorrer analgesia; mas se não existir informação e o desfecho da situação for imprevisível, tende a ocorrer hiperalgesia. Existe um amplo conjunto de outras variáveis individuais, como o género e até o contexto social e cultural, que participam também como mediadoras do impacto do *stress* na dor (por exemplo, Racine Tousignant-Laflamme, Kloda, Dion, Dupuis, & Choinière, 2012). Compreender estes efeitos moduladores exige mais investigação e, desenhos experimentais criativos e parcimoniosos.

EM RESUMO

O estudo dos processos de modulação da dor tem sido intenso nos últimos anos e abrange, como referimos ao longo desta revisão, não apenas os mecanismos comportamentais, neurocognitivos, mas também, cada vez mais os mediadores neuromoleculares. Nesse sentido, clarificar de que forma a dor social poderá modular a dor física em indivíduos saudáveis, poderá constituir um primeiro passo para compreender a relevância dos processos sociais na etiologia e no desenvolvimento de situações de dor crónica, particularmente naquelas que parecem estar mais relacionadas com o *stress*.

Estudar a dor social parece-nos importante também quando constatamos que as alterações estruturais (como a diminuição de volume de substância cinzenta), neuroquímicas (como alterações ao nível das concentrações de glutamato e de opioides) e funcionais (aumento das acti-

vações em áreas neuronais relacionadas com as emoções) que se identificam na dor crônica, ocorrem em áreas neuronais que estão relacionadas com processos sociais e emocionais, ou são moduladas por estes (Tracey & Mantyh, 2007). Apesar de perturbações psicológicas, como a Depressão e Ansiedade, serem concomitantes à dor crônica ainda hoje é difícil compreender de que forma os processos físicos e emocionais se inter-relacionam e, participam na sua etiologia e desenvolvimento. Clarificar estas relações poderá ser fundamental para futuras abordagens terapêuticas e, para alívio do sofrimento psicológico e físico destes doentes. Por todas estas razões, esperamos ter sido capazes de mostrar o estado da arte da investigação nesta área e justificar porque consideramos esta jornada científica da maior relevância.

AGRADECIMENTOS

Este artigo foi publicado no âmbito da Bolsa de Doutoramento, com a referência SFRH / BD / 42709 / 2008, concedida à autora pela Fundação para a Ciência e Tecnologia do Ministério da Educação e Ciência Português.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERNSTEIN, M. J., & CLAYPOOL, H. M. (2012). Social exclusion and pain sensitivity: why exclusion sometimes hurts and sometimes numbs. *Pers Soc Psychol Bull*, 38, 185-96.
- BOWLBY, J. (1973). *Attachment and loss* (Vol. 2). New York: Basic Books.
- CACIOPPO, S., FRUM, C., ASP, E., WEISS, R. M., LEWIS, J. W., & CACIOPPO JT. (2013). A quantitative meta-analysis of functional imaging studies of social rejection. *Sci Rep.*, 3, 20-27.
- CANAIPA, R., TREISTER, R., MOREIRA, J., & CASTRO-CALDAS, A. *Feeling hurt: pain sensitivity is correlated with and modulated by social rejection* (submetido).
- CRAIG, AD. (2009). How do you feel-now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci*, 10, 59-70.
- DANTZER, R., O'CONNOR, J. C., FREUND, G. G., JOHNSON, R. W., & KELLEY, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat. Rev. Neurosci*. 9, 46-56.
- DEWALL, C. N., & BAUMEISTER, R. F. (2006). Alone but feeling no pain: Effects of social exclusion on physical pain tolerance and pain threshold, affective forecasting, and interpersonal empathy. *J Pers Soc Psychol*, 91, 1-15.

- DICKERSON, S. S., & KEMENY, M. E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol. Bull.* 130, 355–391.
- EISENBERGER, N. I., & LIEBERMAN, M. D. (2004). Why rejection hurts: a common neural alarm system for physical and social pain. *Trends in Cognitive Science*, 8, 294-300.
- EISENBERGER, N. I., JARCHO, J. M., LIEBERMAN, M. D., & NALIBOFF, B. D. (2006). An experimental study of shared sensitivity to physical pain and social rejection. *Pain*, 126, 132-138.
- EISENBERGER, N. I., LIEBERMAN, M. D., & WILLIAMS, K. D. (2003). Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science*, 302, 290-292.
- MONROE, S. M., ROHDE, P., SEELEY, J. R., & LEWINSOHN, P. M. (1999). Life events and depression in adolescence: relationship loss as a prospective risk factor for first onset of major depressive disorder. *J. Abnorm. Psychol.* 108, 606–614.
- PANKSEPP, J. (1998). *Affective Neuroscience: The Foundations of Human and Animal Emotions*. Oxford University Press
- PORRO, C. A. (2003). Functional imaging and pain: behavior, perception, and modulation. *Neuroscientist* 9, 354–369.
- RACINE, M., Tousignant-Laflamme, Y., Kloda, L.A., Dion, D., Dupuis, G., & Choinière, M. (2012). A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception – part 2: do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men? *Pain*, 153, 619-35.
- TRACEY, I., & MANTYH, P. W. (2007). The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*, 55, 377–39
- TRACEY, I., & BUSHNELL, M. C. (2009). How neuroimaging studies have challenged us to rethink: is chronic pain a disease? *J. Pain*, 10, 1113-1120.
- VIDAL, C., & JACOB, J. (1986). Hyperalgesia induced by emotional stress in the rat: an experimental animal model of human anxiogenic hyperalgesia. *Ann NY Acad Sci.* 467, 73-81.
- WAY, B. M., TAYLOR, S. E., & Eisenberger, N.I. (2009). Variation in the mu-opioid receptor gene (*OPRM1*) is associated with dispositional and neural sensitivity to social rejection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106, 15079–15084
- WIECH, K., & TRACEY, I. (2009). The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms. *Neuroimage*, 47, 987-94.
- WILLIAMS, K. D., CHEUNG, C. K. T., & CHOI, W. (2000). Cyberostracism: Effects of Being Ignored Over the Internet. *Journal of Personality and Social Psychology*, 79, 748-762.
- WOOLF, C., & SALTER, M. (2000). Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain. *Science*, 288, 1765-1768.
- YOSHINO, A., OKAMOTO, Y., ONODA, K., YOSHIMURA, S., KUNISATO, Y., DEMOTO, Y., OKADA, G., & YAMAWAKI, S. (2010). Sadness enhances the experience of pain via neural activation in the anterior cingulate cortex and amygdala: an fMRI study. *Neuroimage*, 50, 1194-1201.