

Associação entre alterações estruturais e bioquímicas no cérebro e dor crônica - Uma revisão integrativa

**Association between structural and biochemical changes in the brain and chronic pain - An
integrative review**

**Asociación entre cambios estructurales y bioquímicos en el cerebro y el dolor crónico - Una
revisión integradora**

Recebido: 17/03/2025 | Revisado: 26/03/2025 | Aceitado: 26/03/2025 | Publicado: 28/03/2025

Honório Lucas Nogueira Moreira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5131-9669>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: lucasnoghnm@gmail.com

Plínio da Cunha Leal

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1336-8528>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: pliniocunhaleal@hotmail.com

Caio Márcio Barros Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5068-9067>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: caiomboliveira@hotmail.com

Almir Vieira Dibai Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5403-8248>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: almir.dibai@ufma.br

Ed Carlos Rey Moura

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7752-0683>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: edcrmoura@yahoo.com.br

Resumo

O presente estudo teve como objetivo analisar as alterações estruturais e bioquímicas no cérebro associadas à dor crônica, sintetizando as descobertas recentes a partir de uma revisão integrativa da literatura. A pesquisa foi realizada em bases de dados eletrônicas como PubMed, SCOPUS, SciELO e ScienceDirect, abrangendo publicações entre 2014 e 2024. Utilizaram-se descritores relacionados à dor crônica e alterações cerebrais, combinados por operadores booleanos. Os resultados revelaram que a dor crônica está associada a alterações funcionais e estruturais no cérebro, como a redução do volume de substância cinzenta no córtex pré-frontal dorsolateral e aumento da conectividade funcional em áreas relacionadas à modulação emocional e processamento da dor. Além disso, a experiência da dor foi descrita como subjetiva, com padrões neurais únicos para cada paciente, reforçando a importância de abordagens terapêuticas individualizadas. Concluiu-se que a dor crônica envolve neuroplasticidade mal adaptativa, afetando regiões cerebrais críticas para regulação emocional, processamento da dor e funções cognitivas. Intervenções como a neuromodulação e a terapia cognitivo-comportamental mostram-se promissoras. Esses achados destacam a necessidade de estratégias terapêuticas integrativas e personalizadas, bem como de estudos longitudinais que aprofundem a compreensão dos mecanismos subjacentes.

Palavras-chave: Dor Crônica; Cérebro; Plasticidade Neuronal; Inflamação Neurogênica; Córtex Pré-Frontal.

Abstract

The present study aimed to analyze the structural and biochemical changes in the brain associated with chronic pain, synthesizing recent findings through an integrative literature review. The research was conducted in electronic databases such as PubMed, SCOPUS, SciELO, and ScienceDirect, covering publications from 2014 to 2024. Descriptors related to chronic pain and brain changes were used, combined with Boolean operators. The results revealed that chronic pain is associated with functional and structural changes in the brain, such as a reduction in gray matter volume in the dorsolateral prefrontal cortex and increased functional connectivity in areas related to emotional modulation and pain processing. Additionally, pain experience was described as subjective, with unique neural patterns for each patient, reinforcing the importance of individualized therapeutic approaches. It was concluded that chronic pain involves maladaptive neuroplasticity, affecting critical brain regions for emotional

regulation, pain processing, and cognitive functions. Interventions such as neuromodulation and cognitive-behavioral therapy appear promising. These findings highlight the need for integrative and personalized therapeutic strategies, as well as longitudinal studies to deepen the understanding of underlying mechanisms.

Keywords: Chronic Pain; Brain; Neuronal Plasticity; Neurogenic Inflammation; Prefrontal Cortex.

Resumen

El presente estudio tuvo como objetivo analizar los cambios estructurales y bioquímicos en el cerebro asociados con el dolor crónico, sintetizando los hallazgos recientes a partir de una revisión integrativa de la literatura. La investigación se realizó en bases de datos electrónicas como PubMed, SCOPUS, SciELO y ScienceDirect, abarcando publicaciones entre 2014 y 2024. Se utilizaron descriptores relacionados con el dolor crónico y los cambios cerebrales, combinados con operadores booleanos. Los resultados revelaron que el dolor crónico está asociado con cambios funcionales y estructurales en el cerebro, como la reducción del volumen de la sustancia gris en la corteza prefrontal dorsolateral y el aumento de la conectividad funcional en áreas relacionadas con la modulación emocional y el procesamiento del dolor. Además, la experiencia del dolor fue descrita como subjetiva, con patrones neuronales únicos para cada paciente, lo que refuerza la importancia de enfoques terapéuticos individualizados. Se concluyó que el dolor crónico implica una neuroplasticidad maladaptativa, afectando regiones cerebrales críticas para la regulación emocional, el procesamiento del dolor y las funciones cognitivas. Intervenciones como la neuromodulación y la terapia cognitivo-conductual resultan prometedoras. Estos hallazgos resaltan la necesidad de estrategias terapéuticas integrativas y personalizadas, así como de estudios longitudinales que profundicen la comprensión de los mecanismos subyacentes.

Palabras clave: Dolor Crónico; Cerebro; Plasticidad Neuronal; Inflamación Neurogénica; Corteza Prefrontal.

1. Introdução

A dor crônica resulta da hipersensibilidade dos neurônios nociceptivos, diminuição na inibição endógena do sistema nociceptivo e por processos corticais inadequados e inibição do sistema nociceptivo (Mayr et al., 2022), impactando profundamente a qualidade de vida e a funcionalidade diária de milhões de pessoas, representando um grave problema de saúde pública (Malfliet et al., 2017). A dor crônica é definida como “dor que persiste além da fase de cura de uma injúria”, porém, tipicamente, essa condição é considerada crônica quando persiste ou apresenta recorrência em um período maior que 3 a 6 meses (Tatu et al., 2018).

A experiência da dor constitui um conceito do sistema nervoso central (SNC), uma propriedade emergente da atividade das redes cerebrais e considera-se que a dor crônica seja um transtorno relacionado ao SNC. Entretanto, ainda não foi identificada uma região ou rede cerebral específica e suficiente para o processamento nociceptivo e a modulação da dor. Uma das razões para essa lacuna no conhecimento é que a dor é uma experiência multidimensional, que envolve componentes sensoriais, emocionais, cognitivos e motivacionais (Seminowicz & Moayedi, 2017). Não obstante, apesar de a dor não atuar de maneira específica no Sistema Nervoso Central (SNC), várias regiões cerebrais respondem continuamente a estímulos dolorosos. Entre essas regiões, algumas também apresentam alterações de função e estrutura em presença de distúrbios de dor crônica (Seminowicz & Moayedi, 2017). Cada neurônio no cérebro desempenha uma função específica ao interagir com neurônios próximos ou distantes. Dessa maneira, alterações regionais na matéria cinzenta podem estar potencialmente relacionadas a mudanças nas funções das redes neurais que se originam nessas áreas (Ikeda et al., 2018). A relação causal entre anormalidades cerebrais e a transição para dor crônica ainda é pouco compreendida. Um dos principais questionamentos é porque, entre pacientes com lesões semelhantes, apenas uma minoria desenvolve dor crônica, que pode persistir por toda a vida. (Mansour et al., 2013). Estudos com exames de imagem, como ressonância magnética e ressonância magnética funcional demonstram que condições associadas à dor crônica estão relacionadas a mudanças metabólicas envolvidas e diversas funções cerebrais (Baliki et al., 2011).

Embora a dor aguda possa ser tratada de forma eficaz, a literatura tem evidenciado, cada vez mais, que a dor crônica representa uma condição associada à neuroplasticidade, dessa forma, demandando uma compreensão aprofundada das estruturas cerebrais relacionadas à sensação, à emoção e à cognição (Bryant et al., 2023).

A literatura mostra que, em resposta à estimulação mecânica, adultos com dor crônica demonstram alterações nos circuitos neuronais, incluindo maior ativação no córtex somatossensorial primário e secundário, córtex pré-frontal, lobo parietal inferior, córtex cingulado posterior, ínsula e córtex motor suplementar, em comparação com controles saudáveis. (Jones et al., 2019). De modo semelhante, adolescentes com dor crônica, também apresentam alterações cerebrais, como espessura aumentada no córtex cingulado posterior, redução no volume de matéria cinzenta em áreas como tálamo e núcleo caudado, e menor integridade da matéria branca. Também exibem mudanças na conectividade funcional, com menor ligação entre córtex pré-frontal e cingulado posterior, e maior entre núcleo caudado e giro pré-central, comparados a controles saudáveis (Bryant et al., 2023).

Dessa forma, é observado que alterações neuroplásticas, que integram regiões cerebrais relacionadas à dor com aquelas associadas à sensação, memória e emoção, transformam a experiência da dor (Karafin et al., 2019; Descalzi et al., 2017). Em vez de ser apenas uma reação a estímulos dolorosos, ela se torna uma percepção neurológica que pode ocorrer mesmo na ausência de um estímulo externo. Esse "desvinculamento" entre dor e estímulo é considerado um fator importante para que a dor evolua de uma condição intermitente para uma condição crônica (Karafin et al., 2019). São descritas não apenas mudanças na forma como o sistema nervoso processa os estímulos dolorosos, mas também indicaram a ocorrência de atrofia nos neurônios localizados no corno dorsal (Robinson et al., 2011). Possivelmente, refletindo mecanismos neurais compartilhados, além dos efeitos negativos na qualidade de vida e no funcionamento (por exemplo, comprometimento social e ocupacional), anormalidades neurocognitivas (como problemas de concentração e memória) também podem acompanhar a dor crônica. (Higgins et al., 2018).

Estudos de neuroimagem, através de técnicas modernas, como ressonância magnética funcional em estado de repouso (rs-fMRI), morfometria baseada em voxels (VBM) e imagem por tensor de difusão (DTI), têm mostrado que, diversas condições de dor crônica estão associadas a alterações funcionais e estruturais em regiões do cérebro envolvidas no processamento da dor, memória e sensação (Prüß et al., 2022; Zu et al., 2024). Um exemplo de alteração nesses pacientes é que, reduções significativas no volume da massa cinzenta em regiões do cérebro, como o córtex cingulado anterior e o córtex pré-frontal dorsolateral, foram encontradas em pacientes com dor lombar crônica (Zu et al., 2024). Estudos de imagem anteriores também evidenciaram que, pacientes e animais em estados de dor neuropática ou inflamatória crônica, apresentam aumento da ativação e reorganização somatotópica no córtex somatossensorial primário, cuja magnitude está diretamente correlacionada com a intensidade da dor. Além disso, mudanças na densidade da matéria cinzenta e na espessura cortical de áreas como o córtex somatossensorial primário (Kim et al., 2012; Ji et al., 2018).

Foi observado, por meio de ressonância magnética (RNM), que o volume da matéria cinzenta em uma região específica do cérebro se altera em condições de dor crônica. Embora as áreas que apresentam mudanças morfológicas na matéria cinzenta tenham certa variedade entre pacientes com dor crônica, existem regiões comuns, como o córtex cingulado, o córtex orbitofrontal, a ínsula e a ponte dorsal, que são consideradas interconectadas e atuam em conjunto durante a experiência dolorosa (Sugimine et al., 2016; Baliki et al., 2014).

Esta revisão de literatura integrativa, portanto, busca sintetizar as descobertas recentes sobre as mudanças morfológicas e bioquímicas no cérebro associadas à dor crônica, com o objetivo de oferecer uma compreensão mais abrangente dos mecanismos subjacentes a esta condição debilitante. Ao revisar estudos publicados entre 2014 e 2023, esperamos identificar padrões e lacunas no conhecimento atual que possam guiar futuras pesquisas e intervenções clínicas.

Dessa forma, este trabalho de revisão integrativa de literatura tem como objetivo sintetizar os achados científicos sobre as associações entre a dor crônica e as mudanças estruturais no cérebro. Através da análise de artigos científicos recentes, buscamos fornecer uma visão abrangente das evidências atuais, identificar lacunas no conhecimento e sugerir direções para futuras pesquisas. Este esforço é fundamental para avançar na compreensão da neurobiologia da dor crônica e melhorar as estratégias de manejo e tratamento dessa condição prevalente (Yang & Chang, 2019).

2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa de natureza bibliográfica (Snyder, 2019) e de natureza quantitativa em relação à quantidade de artigos selecionados e, também qualitativa em termos da discussão sobre os artigos selecionados (Pereira et al., 2018).

O estudo é uma revisão integrativa, uma investigação que consiste em encontrar temas relevantes em um determinado tópico que permitam a exploração, à medida que lacunas na literatura são identificadas ao reconhecer outros estudos. Assim, o estudo foi elaborado de acordo com a estrutura do Manual de Revisão Sistemática Integrativa (Dantas et al., 2022).

A pergunta norteadora determinada para esta revisão integrativa da literatura foi: "Existe um consenso sobre as alterações cerebrais causadas pela dor crônica?".

Os portais de acesso à Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed, bases de dados eletrônicas da SCOPUS e SCIEDIRECT foram consultados de agosto a setembro de 2024, utilizando os seguintes descritores: "Dor crônica", "Cérebro", "neuroplasticidade", "córtex pré-frontal" e "Neuroinflamação"; de acordo com a estratégia de busca utilizando os operadores booleanos "OR" e "AND" na associação dos descritores, com filtros de idiomas em inglês e português, e publicações entre 2011 e 2024. Evidências duplicadas foram localizadas com a ajuda do Mendeley e excluídas. Além disso, foi realizada uma busca na literatura cinzenta e manualmente nas referências dos artigos selecionados.

Os resultados encontrados por meio da revisão integrativa da literatura foram submetidos à análise de conteúdo, realizada em 03 fases: a) pré-análise; b) exploração do material; e c) tratamento dos resultados.

Os critérios de inclusão foram: revisões sistemáticas, meta-análises e estudos clínicos; e como critérios de exclusão: revisões narrativas e revisões integrativas.

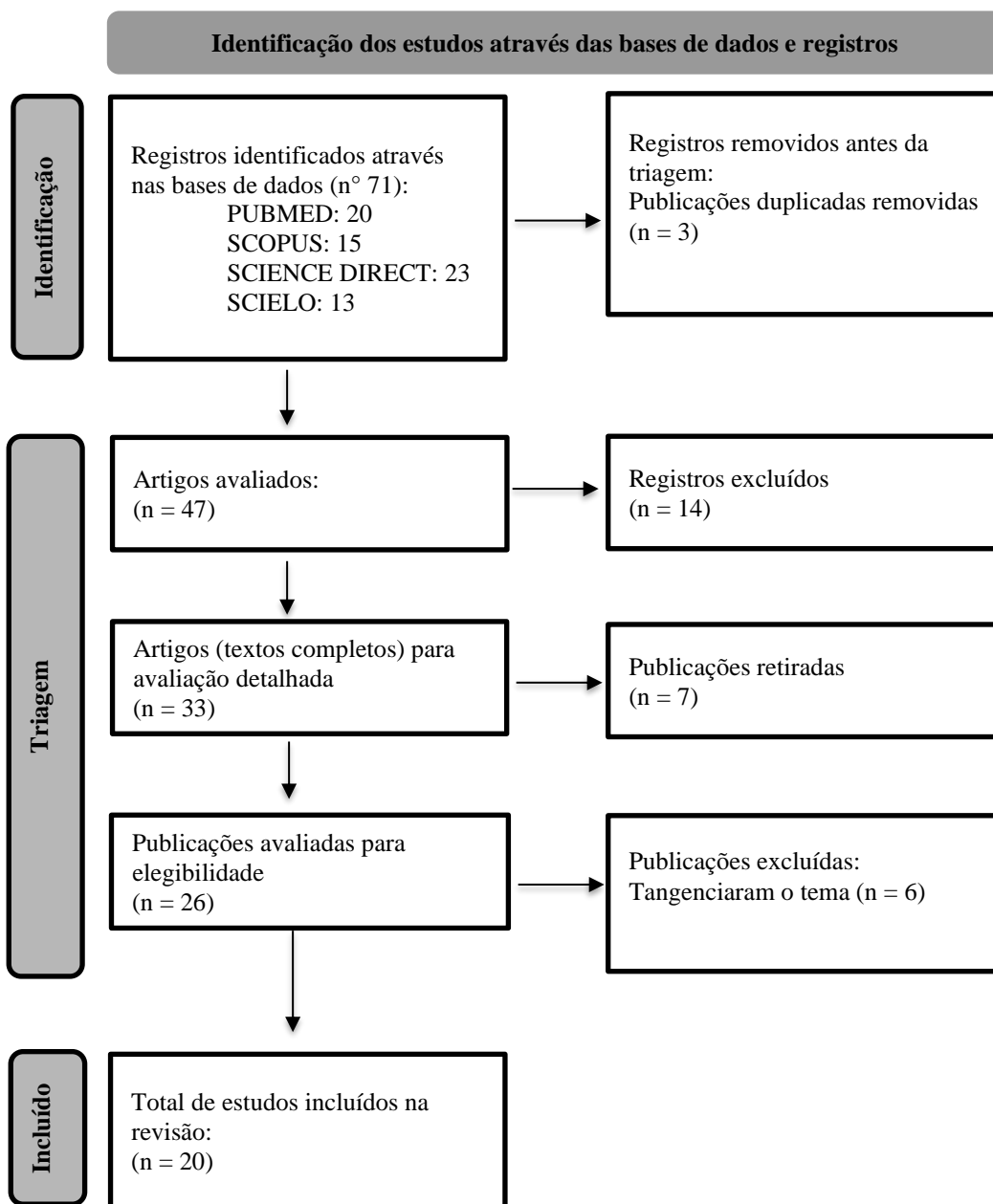
Os artigos que atenderam aos critérios de elegibilidade foram resumidos de acordo com o ano de publicação, revistas, autores, títulos, objetivos, resultados e conclusões.

A Figura 1 mostra o resumo da busca e seleção de artigos - 71 artigos foram identificados e 47 foram selecionados. Posteriormente, 27 foram excluídos (51 ao todo) e 20 foram escolhidos nesta revisão integrativa da literatura.

3. Resultados

A pesquisa nas bases de dados identificou 71 estudos, dos quais 24 foram excluídos após a análise dos títulos e resumos, por não atenderem aos critérios. Dos 47 trabalhos selecionados para leitura completa, apenas 20 eram compatíveis com os critérios de inclusão da pesquisa.

Figura 1 - Fluxograma da busca e seleção de artigos.



Fonte: Dados da pesquisa.

O autor deste estudo foi selecionado para realizar a análise de conteúdo. Na Tabela 1 é possível observar o resumo dos artigos incluídos de acordo com o ano de publicação, revistas, autores, títulos, objetivos, resultados e conclusões.

Tabela 1 - Resumo dos artigos incluídos segundo o ano de publicação, periódicos, título, objetivos, resultados e conclusões.

Autores/Ano	Periódico	Título	Objetivos	Resultados	Conclusões
Malfliet et al. 2017	European Journal of Pain	Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain	Revisar a literatura sobre a relação entre dor crônica e alterações cerebrais associadas a fatores emocionais e cognitivos.	Evidências de associação entre a catastrofização da dor e alterações na morfologia do córtex pré-frontal dorsolateral.	Catastrofização e regulação emocional estão relacionadas a mudanças cerebrais, porém faltam estudos causais para confirmar o vínculo.
Seminowicz & Moayed. 2017	The Journal of Pain	The dorsolateral prefrontal cortex in acute and chronic pain	Explorar o papel do córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) na modulação da dor e como ele pode ser um alvo terapêutico.	Alterações no CPFDL em condições de dor crônica; intervenções podem reverter essas anomalias.	O DLPFC desempenha um papel central na modulação da dor. A estimulação não invasiva dessa região pode ter um potencial terapêutico eficaz.
Tatu et al. 2018	NeuroImage: Clinical	How do morphological alterations caused by chronic pain distribute across the brain?	Investigar padrões de co-alteração no cérebro de pacientes com dor crônica, usando uma abordagem meta-analítica.	A dor crônica leva a alterações não aleatórias no cérebro, especialmente na substância cinzenta.	As mudanças neuronais relacionadas à dor crônica seguem uma lógica de propagação em rede, semelhante à de outras doenças neurodegenerativas.
Mayr et al. 2022	Human Brain Mapping	Patients with chronic pain exhibit individually unique cortical signatures of pain encoding	Avaliar como o cérebro codifica a dor em doenças crônicas, como dor lombar e enxaqueca.	O córtex insular é crucial na codificação da intensidade da dor, e cada paciente mostra assinaturas únicas de dor.	A dor crônica é um fenômeno subjetivo; assinaturas individuais indicam a necessidade de tratamentos personalizados.
Prüss et al. 2022	Clinical and Translational Gastroenterology	Functional brain changes due to chronic abdominal pain in inflammatory bowel disease	Functional brain changes due to chronic abdominal pain in inflammatory bowel disease.	Conectividade funcional aumentada no córtex somatossensorial secundário em pacientes com DII.	A dor abdominal crônica impacta a conectividade funcional do cérebro, sugerindo alterações mal-adaptativas em pacientes com DII.
Zu et al. 2024	Frontiers in Aging Neuroscience	Changes in brain structure and function during early aging in patients with chronic low back pain	Explorar as mudanças no cérebro associadas à dor lombar crônica e à idade precoce.	Menor volume de matéria cinzenta no córtex orbitofrontal em jovens com dor lombar crônica.	A dor lombar crônica acelera o envelhecimento cerebral, impactando o processamento cognitivo e emocional.
Baliki & Apkarian. 2014	PLoS ONE	Brain Morphological Signatures for Chronic Pain	Investigar alterações cerebrais específicas em diferentes tipos de dor crônica e criar um índice de classificação.	Cada tipo de dor crônica apresentou alterações únicas no volume de substância cinzenta, especialmente após 5 anos de cronicidade da dor. O modelo desenvolvido classificou pacientes com alta precisão.	A dor crônica provoca reorganizações cerebrais específicas que podem servir como biomarcadores diagnósticos e ajudar a compreender a plasticidade cerebral.

Sugimine, S. et al. 2016	Molecular pain	Brain morphological alternation in chronic pain patients with neuropathic characteristics	Investigar mecanismos da dor crônica usando morfometria baseada em voxel em pacientes.	Houveram correlações positivas entre escores do painDETECT e volume de matéria cinzenta no córtex cingulado anterior bilateral e posterior direito.	As características neuropáticas afetam regiões cerebrais de modulação da dor, contribuindo para a gravidade da dor crônica.
Bryant, S. et al. 2023	Genes, brain, and behavior	Neuropathic pain as a trigger for histone modifications in limbic circuitry	Investigar modificações epigenéticas associadas à dor crônica em camundongos submetidos à lesão do nervo ciático.	A dor crônica altera o epigenoma, suprimindo a expressão gênica e influenciando a sensibilidade à dor.	Camundongos com lesão do nervo ciático tiveram hipersensibilidade persistente por 5 semanas. Marcadores epigenéticos reduziram e correlacionaram-se com a severidade da dor.
Ikeda, E. et al. 2018	European journal of pain	Anterior insular volume decrease is associated with dysfunction of the reward system in patients with chronic pain.	Investigar alterações cerebrais em pacientes com dor crônica, relacionando-as a aspectos emocionais e cognitivos, e testar se são comuns a diferentes tipos de dor.	Pacientes com dor crônica tiveram redução no volume do córtex insular direito e cingulado esquerdo, com conectividade diminuída, associada a maior catastrofização da dor e depressão.	Redução da matéria cinzenta e disfunção na rede entre córtex insular e núcleo accumbens podem estar ligadas à cronificação da dor e deficiências afetivas.
Baliki, M. N. et al. 2014	PloS one	Functional reorganization of the default mode network across chronic pain conditions	Analisar alterações cerebrais em pacientes com dor crônica, focando na rede de modo padrão (DMN).	Pacientes com dor crônica tiveram alterações na conectividade do MPFC com a DMN e córtex insular, relacionadas à intensidade e duração da dor, indicando reorganização cerebral.	Concluiu-se que a dor crônica altera a DMN, refletindo processos mal-adaptativos e servindo como marcador cerebral da dor crônica.
Jones, S. A. et al. 2019	Frontiers in neurology	A pilot study examining neural response to pain in adolescents with and without chronic pain	Avaliar a resposta cerebral à dor em adolescentes com e sem dor crônica.	Adolescentes com dor crônica mostraram maior ativação e respostas cerebrais relacionadas à dor, inclusive durante a expectativa da dor.	Esses resultados são importantes para entender os circuitos neurais da dor crônica em adolescentes e para o desenvolvimento de tratamentos que alterem esses circuitos.
Yang, S. & Chang, M. C. 2019	International journal of molecular sciences	Chronic pain: Structural and functional changes in brain structures and associated negative affective states	Investigar os mecanismos neurais da dor crônica e mudanças estruturais no cérebro, visando orientar novas abordagens terapêuticas.	A dor crônica altera a plasticidade sináptica e áreas corticolímbicas, afetando a modulação da dor.	A dor crônica é um grande desafio clínico, exigindo mais pesquisas para compreender seus mecanismos e desenvolver tratamentos mais eficazes.
Mansour, A. R. et al. 2013	Pain	Brain white matter structural properties predict transition to chronic pain	Examinar como diferenças na substância branca do cérebro influenciam a transição da dor aguda para crônica.	Anormalidades na substância branca previram com precisão a persistência da dor ao longo de um ano.	Características cerebrais pré-existentes podem predispor indivíduos à dor crônica.
Kim, S. K.;	Neural plasticity	Synaptic structure	Investigar mudanças	A dor neuropática causa	Alterações sinápticas

Eto, K.; Nabekura, J. 2012		and function in the mouse somatosensory cortex during chronic pain: in vivo two-photon imaging	estruturais e funcionais nas sinapses em camundongos com dor crônica, utilizando imagens in vivo.	remodelação rápida das sinapses e hiperatividade neuronal, influenciando a persistência da dor.	sustentam a dor crônica, sugerindo novos alvos terapêuticos
Karafin, M. S. et al. 2019	PloS one	Chronic pain in adults with sickle cell disease is associated with alterations in functional connectivity of the brain	Estudar as diferenças na conectividade cerebral em adultos com doença falciforme com e sem dor crônica.	Pacientes com doença falciforme e dor crônica tiveram alterações na conectividade da substância cinzenta periaquedutal com outras áreas cerebrais.	Alterações na conectividade cerebral com dor crônica sugerem sensibilização central, semelhante a outras dores crônicas, indicando reorganização neuronal como fator chave na dor crônica.
Robinson, M. E. et al. 2011	The journal of pain: official journal of the American Pain Society	Gray matter volumes of pain-related brain areas are decreased in fibromyalgia syndrome	Investigar se há alteração no volume cerebral em pacientes com fibromialgia em comparação com controles saudáveis	Pacientes com fibromialgia tiveram menos matéria cinzenta na ínsula média esquerda e no córtex cingulado anterior.	Reduções específicas de matéria cinzenta em áreas de dor podem estar ligadas à fibromialgia.
Higgins, D. M. et al. 2018	The clinical journal of pain	The relationship between chronic pain and neurocognitive function: A systematic review	Analisar a relação entre dor crônica e neurocognição, revisando a literatura atual.	A dor crônica está associada a anormalidades neurocognitivas, em memória, atenção e velocidade de processamento.	Dor crônica está ligada a déficits cognitivos, como memória e atenção. Fatores como humor e opióides influenciam essa relação, porém, mais pesquisas são necessárias.
Ji, R.-R. et al. 2018	Anesthesiology	Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain	Investigar a neuroinflamação, a sensibilização central e possíveis terapias para dor crônica.	A ativação glial sustenta a dor crônica. Terapias anti-inflamatórias e neuromodulação mostram potencial.	Controlar a neuroinflamação é chave para tratar a dor crônica, exigindo abordagens multidisciplinares.
Descalzi, G. et al. 2017	Science signaling	Neuropathic pain promotes adaptive changes in gene expression in brain networks involved in stress and depression	Analisar como a dor neuropática altera a expressão gênica em regiões cerebrais ligadas ao humor e estresse.	Identificadas mudanças genéticas associadas à dor, depressão e ansiedade, com impacto em vias de sinalização cerebral.	A dor crônica afeta circuitos neurais do humor, reforçando sua relação com transtornos emocionais e a necessidade de novas terapias

Fonte: Dados da pesquisa.

4. Discussão

Os estudos analisados investigam, por meio de diferentes métodos, as alterações estruturais e funcionais no cérebro de pacientes com dor crônica, oferecendo uma visão ampla dos mecanismos que contribuem para a cronificação da dor e suas implicações clínicas.

Baliki e Apkarian (2014) e Seminowicz e Moayedi (2017) exploram as alterações funcionais e estruturais relacionadas à dor crônica, particularmente em áreas corticais e límbicas. Baliki e Apkarian (2014) demonstram alta atividade em regiões ligadas ao processamento emocional, como o córtex cingulado anterior e a ínsula, indicando uma integração entre dor e estados emocionais negativos. Seminowicz e Moayedi (2017) concentram-se na reestruturação do córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL), destacando o impacto da dor crônica em processos cognitivos, como atenção e tomada de decisão. Ambos os estudos

possuem limitações metodológicas, principalmente por utilizarem estudos observacionais, o que dificulta a determinação de causalidade entre as alterações cerebrais e a dor crônica.

Mayr et al. (2022) e Prüss et al. (2022) enfatizam a individualidade das assinaturas corticais em pacientes com dor crônica. Mayr et al. (2022) revelam que, embora existam padrões de ativação comuns, como na ínsula e no opérculo frontal, cada paciente apresenta uma assinatura única de codificação da dor. Essa variabilidade sugere que a percepção da dor crônica é altamente subjetiva, o que pode explicar a resposta variável aos tratamentos. Prüss et al. (2022) corroboram esses achados ao investigar pacientes com dor abdominal crônica associada a doenças inflamatórias intestinais (DII), encontrando conectividade funcional aumentada no córtex somatossensorial secundário, especificamente dentro da rede de saliência, indicando que a reorganização neural pode diferir conforme o tipo de dor e condição patológica. No entanto, as amostras limitadas de cada estudo comprometem a generalização dos achados e a compreensão exata de como essas diferenças individuais devem ser abordadas clinicamente.

Baliki e Apkarian (2014) e Mayr et al. (2022) apontam o envolvimento da amígdala e do córtex pré-frontal medial na modulação de emoções, destacando a relação entre a dor crônica e estados emocionais, como depressão e ansiedade. Mayr et al. (2022) destacam que a flutuação da intensidade da dor se relaciona com processos corticais que também regulam emoções, sugerindo que terapias voltadas ao manejo emocional podem ter impacto significativo no tratamento da dor. Embora essas descobertas reforcem a relação entre dor e emoções, o caráter transversal de grande parte desses estudos limita a capacidade de compreender os mecanismos causais subjacentes.

Zu et al. (2024) estudaram a relação entre idade e dor lombar crônica em três faixas etárias (20–29 anos, 30–39 anos e 40–49 anos) e concluíram que a dor acelera o declínio funcional e estrutural em regiões como o córtex orbitofrontal e o giro parahipocampal. Essas alterações, relacionadas à idade, afetam negativamente a conectividade funcional e a cognição, sugerindo uma relação entre dor crônica e envelhecimento cerebral. Malfliet et al. (2017), ao revisarem 28 estudos, enfatizam que fatores emocionais, como a catastrofização da dor, estão associados a alterações em regiões cerebrais, como o córtex pré-frontal dorsolateral, enquanto ansiedade e depressão apresentam relações menos consistentes. Esses achados reforçam a importância de abordar fatores emocionais e cognitivos no tratamento da dor crônica. Tatu et al. (2018) corroboram essa perspectiva ao realizarem uma meta-análise de 55 estudos de morfometria baseada em voxel, constatando que as alterações na substância cinzenta seguem padrões sistemáticos, alinhados às redes de conectividade funcional. Regiões como o córtex cingulado anterior, tálamo e ínsula foram identificadas como nodos centrais na propagação dessas alterações, destacando a lógica de organização em rede dos impactos cerebrais da dor crônica.

Os estudos convergem na ideia de que a dor crônica envolve um processo de neuroplasticidade mal adaptativa, que altera não apenas a percepção da dor, mas também sua modulação por processos cognitivos e emocionais. Seminowicz e Moayedí (2017) e Prüss et al. (2022) indicam que intervenções como neuromodulação e terapia cognitivo-comportamental podem ser promissoras na reversão dessas alterações, sugerindo que o CPFDL é um alvo viável para modulação terapêutica. Contudo, a dependência de técnicas de neuroimagem para inferir mudanças plásticas impõe uma limitação, uma vez que métodos observacionais podem não captar com precisão todas as variáveis envolvidas no impacto terapêutico.

Descalzi et al. (2017), Ji et al. (2018) e Higgins et al. (2018) apontam que a relação entre dor crônica, neuroinflamação e função neurocognitiva revela a complexidade existente dos mecanismos envolvidos na dor crônica e suas consequências clínicas. Evidenciam, também, que a dor neuropática crônica provoca mudanças expressivas na neuroplasticidade, sendo estas, frequentemente de maneira desadaptativa, desencadeando, também, processos inflamatórios no sistema nervoso central, dessa forma, afetando tanto a cognição quanto o estado emocional dos indivíduos. Ji et al. (2018) e Karafin et al. (2019) corroboram com esse pensamento, sugerindo que a dor crônica está associada à sensibilização central, sustentada por alterações neuroinflamatórias e disfunções na microglia e nos astrócitos, contribuindo para a manutenção do quadro doloroso e surgimento

de sintomas psiquiátricos, como depressão e ansiedade.

Karafin et al. (2019) mostra que a dor crônica tem capacidade de modificar a conectividade funcional do cérebro, especialmente em redes neurais, como a Rede de Modo Padrão (RMP), envolvida em processos introspectivos e frequentemente relacionada a síndromes de dor persistente. Reforçando esse pensamento, Bryant et al. (2023) aponta que a dor crônica pode causar modificações epigenéticas em circuitos límbicos, sugerindo participação da dor crônica em mudanças duradouras na expressão dos genes, contribuindo para a perpetuação do quadro.

Robinson et al. (2011) e Ikeda et al. (2018) afirmam que a diminuição do volume da substância cinzenta em regiões ligadas à dor e à regulação emocional, corroborando com a hipótese de uma neuroplasticidade desadaptativa relacionada à cronificação da dor.

Uma limitação importante dos estudos analisados é a escassez de pesquisas longitudinais que acompanhem pacientes com dor crônica ao longo do tempo para avaliar mudanças estruturais e funcionais em resposta a intervenções terapêuticas. Além disso, a maioria das amostras estudadas é relativamente pequena e heterogênea, dificultando a generalização dos resultados e a formulação de abordagens terapêuticas personalizadas. No entanto, esses estudos oferecem contribuições valiosas ao destacar a necessidade de tratamentos mais individualizados e a importância da integração de terapias emocionais no manejo da dor crônica.

Por fim, um dos principais pontos de debate da literatura analisada é se as alterações neuroinflamatórias e neuroplásticas observadas são apenas uma consequência da dor crônica ou se desempenham um papel ativo na sua progressão e nos impactos cognitivos e emocionais. Yang e Chang, (2019) e Baliki et al. (2014) destacam que a compreensão desses mecanismos pode ser essencial para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, visando não apenas o alívio da dor, mas também a modulação ou reversão dessas alterações cerebrais.

5. Conclusão

Os achados desta revisão integrativa destacam o impacto profundo da dor crônica na estrutura e funcionalidade do cérebro, revelando alterações em regiões críticas para a regulação emocional, processamento da dor e funções cognitivas. As evidências analisadas sugerem que, embora existam padrões comuns de alteração cortical e subcortical, cada paciente com dor crônica pode apresentar uma assinatura neural única, o que reforça a necessidade de abordagens terapêuticas individualizadas. Clinicamente, isso indica que o manejo da dor crônica deve ir além do tratamento sintomático, considerando estratégias que combinem terapia cognitiva e emocional, como a terapia cognitivo-comportamental, com intervenções de neuromodulação específicas, como a estimulação transcraniana direcionada ao córtex pré-frontal dorsolateral.

As implicações desses achados para a prática clínica são significativas, sugerindo que a avaliação de pacientes com dor crônica inclua não apenas a intensidade da dor, mas também uma análise de suas características emocionais e cognitivas. A utilização de ferramentas de neuroimagem funcional, apesar de suas limitações, poderia ser incorporada em ambientes clínicos para auxiliar na identificação de padrões individuais de reorganização neural. Essa prática pode permitir um melhor acompanhamento da progressão da dor e da resposta ao tratamento, fornecendo subsídios para intervenções mais eficazes e personalizadas.

Em resumo, os achados discutidos reforçam a importância de abordagens integrativas e personalizadas no manejo da dor crônica, apoiadas por pesquisas que considerem a complexidade das alterações estruturais e funcionais do cérebro nesses pacientes. Explorando novas possibilidades terapêuticas e métodos de monitoramento, futuras pesquisas poderão contribuir para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes e direcionadas, que ofereçam alívio da dor com menor impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes.

Referências

- Baliki, M. N., Mansour, A. R., Baria, A. T., & Apkarian, A. V. (2014). Functional reorganization of the default mode network across chronic pain conditions. *PLoS One*, 9(9), e106133. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106133>
- Baliki, M. N., Schnitzer, T. J., Bauer, W. R., & Apkarian, A. V. (2011). Brain morphological signatures for chronic pain. *PLoS One*, 6(10), e26010. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026010>
- Bryant, S., Balouek, J.-A., Geiger, L. T., Barker, D. J., & Peña, C. J. (2023). Neuropathic pain as a trigger for histone modifications in limbic circuitry. *Genes, Brain, and Behavior*, 22(1), e12830. <https://doi.org/10.1111/gbb.12830>
- Dantas, H. L. de L., Costa, C. R. B., Costa, L. de M. C., Lúcio, I. M. L., & Comassetto, I. (2022). Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. *Revista Recien - Revista Científica de Enfermagem*, 12(37), 334–345. <https://doi.org/10.24276/recien2022.12.37.334-345>
- Descalzi, G., Mitsi, V., Purushothaman, I., Gaspari, S., Avramopoulos, K., Loh, Y.-H. E., Shen, L., & Zachariou, V. (2017). Neuropathic pain promotes adaptive changes in gene expression in brain networks involved in stress and depression. *Science Signaling*, 10(471). <https://doi.org/10.1126/scisignal.aaj1549>
- Higgins, D. M., Martin, A. M., Baker, D. G., Vasterling, J. J., & Risbrough, V. (2018). The relationship between chronic pain and neurocognitive function: A systematic review. *The Clinical Journal of Pain*, 34(3), 262–275. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000536>
- Ikeda, E., Li, T., Kobinata, H., Zhang, S., & Kurata, J. (2018). Anterior insular volume decrease is associated with dysfunction of the reward system in patients with chronic pain. *European Journal of Pain (London, England)*, 22(6), 1170–1179. <https://doi.org/10.1002/ejp.1205>
- Ji, R.-R., Nackley, A., Huh, Y., Terrando, N., & Maixner, W. (2018). Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. *Anesthesiology*, 129(2), 343–366. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002130>
- Jones, S. A., Cooke, H. E., Wilson, A. C., Nagel, B. J., & Holley, A. L. (2019). A pilot study examining neural response to pain in adolescents with and without chronic pain. *Frontiers in Neurology*, 10, 1403. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01403>
- Karafin, M. S., Chen, G., Wandersee, N. J., Brandow, A. M., Hurley, R. W., Simpson, P., Ward, D., Li, S.-J., & Field, J. J. (2019). Chronic pain in adults with sickle cell disease is associated with alterations in functional connectivity of the brain. *PLoS One*, 14(5), e0216994. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216994>
- Kim, S. K., Eto, K., & Nabekura, J. (2012). Synaptic structure and function in the mouse somatosensory cortex during chronic pain: in vivo two-photon imaging. *Neural Plasticity*, 2012, 640259. <https://doi.org/10.1155/2012/640259>
- Malfliet, A., Coppieters, I., Van Wilgen, P., Kregel, J., De Pauw, R., Dolphens, M., & Ickmans, K. (2017). Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: A systematic review. *European Journal of Pain (London, England)*, 21(5), 769–786. <https://doi.org/10.1002/ejp.1003>
- Mansour, A. R., Baliki, M. N., Huang, L., Torbey, S., Herrmann, K. M., Schnitzer, T. J., & Apkarian, V. A. (2013). Brain white matter structural properties predict transition to chronic pain. *Pain*, 154(10), 2160–2168. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.044>
- Mayr, A., Jahn, P., Stankewitz, A., Deak, B., Winkler, A., Witkovsky, V., Eren, O., Straube, A., & Schulz, E. (2022). Patients with chronic pain exhibit individually unique cortical signatures of pain encoding. *Human Brain Mapping*, 43(5), 1676–1693. <https://doi.org/10.1002/hbm.25750>
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Editora UAB/NTE/UFSM.
- Prüß, M. S., Bayer, A., Bayer, K.-E., Schumann, M., Atreya, R., Mekle, R., Fiebach, J. B., Siegmund, B., & Neeb, L. (2022). Functional brain changes due to chronic abdominal pain in inflammatory bowel disease: A case-control magnetic resonance imaging study. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 13(2), e00453. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000453>
- Robinson, M. E., Craggs, J. G., Price, D. D., Perlstein, W. M., & Staud, R. (2011). Gray matter volumes of pain-related brain areas are decreased in fibromyalgia syndrome. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, 12(4), 436–443. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.10.003>
- Seminowicz, D. A., & Moayed, M. (2017). The dorsolateral prefrontal cortex in acute and chronic pain. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, 18(9), 1027–1035. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.03.008>
- Sugimine, S., Ogino, Y., Kawamichi, H., Obata, H., & Saito, S. (2016). Brain morphological alteration in chronic pain patients with neuropathic characteristics. *Molecular Pain*, 12, 174480691665240. <https://doi.org/10.1177/1744806916652408>
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*, 104, 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039>
- Tatu, K., Costa, T., Nani, A., Diano, M., Quarta, D. G., Duca, S., Apkarian, A. V., Fox, P. T., & Cauda, F. (2018). How do morphological alterations caused by chronic pain distribute across the brain? A meta-analytic co-alteration study. *NeuroImage. Clinical*, 18, 15–30. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.12.029>
- Yang, S., & Chang, M. C. (2019). Chronic pain: Structural and functional changes in brain structures and associated negative affective states. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13), 3130. <https://doi.org/10.3390/ijms20133130>
- Zu, Y., Zhang, Z., Hao, Z., Jiang, Z., Chen, K., Wang, Y., Zou, C., Ge, L., Yu, Q., Zheng, F., & Wang, C. (2024). Changes in brain structure and function during early aging in patients with chronic low back pain. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 16, 1356507. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1356507>