CIRCUITOS CEREBRAIS ENVOLVIDOS NA PERCEPÇÃO DA DOR CRÔNICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Sandy Vanessa César Cadengue[1]*, Giovanna Araujo Gama de Almeida[1], Rafaela Guedes de Brito[1], Ísis Maria de Sousa Brito[1], Leonardo Sobral de Lima[1], Mileide Beatriz de Lima Santos[1], Ranielly Vanessa da Silva[1], José Edcarlos Rodrigues Bezerra[1], Bruno Costa de Macêdo[2]

[1] Discente do Curso de Medicina, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE);
[2] Docente do Curso de Medicina, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE);
*sandy.vanessacesar@ufpe.br

RESUMO

INTRODUÇÃO: A dor crônica possui componentes multifatoriais que a tornam uma moléstia incapacitante de diversas maneiras. Dessa forma, diversos circuitos cerebrais corroboram para a sua percepção consciente, envolvendo diversas áreas que podem, inclusive, sofrer alterações a depender dos estímulos envolvidos. **OBJETIVO**: Descrever os principais circuitos cerebrais que estão envolvidos na percepção da dor crônica e sensações associadas a ela. **MÉTODOS**: Foi realizada uma revisão integrativa, com base na seleção de periódicos das bases de dado PubMed, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e ScienceDirect, publicados entre 2020 e 2022. Como critérios de inclusão avaliou-se o tipo de estudo, incluindo revisões e meta-análises, o idioma ser inglês ou português e estarem disponíveis de forma gratuita. Os critérios de exclusão incluíram estudos com crianças e animais. Foram excluídos, ainda, os artigos repetidos. **DESENVOLVIMENTO**: Os estudos indicaram que a principal via envolvida no processamento cerebral da dor crônica é a lateral, processando os componentes cognitivo-emocionais e somatossensorais, além de decodificar o sofrimento e sensação de desconforto. Alguns neurotransmissores se sobressaíram nesses circuitos, como o GABA e o glutamato. As áreas que mais sofreram estímulos dolorosos foram as relacionadas à amígdala, córtex insular e tálamo. **CONCLUSÃO**: Foi relatado que a dor crônica é multidimensional, com componentes corticais e subcorticais envolvidos no seu processamento. Ademais, constatou-se que a exposição à dor crônica leva à alterações cerebrais, sendo necessários mais estudos na área.

PALAVRAS-CHAVE: dor crônica, percepção, mapeamento encefálico.

INTRODUÇÃO

A dor é definida como uma resposta fisiológica do organismo, cuja função se encontra na proteção do corpo contra danos teciduais reais ou potenciais, embora possa ser debilitante e prejudicial, sobretudo nos âmbitos físico e mental, além dos impactos na vida diária em condições crônicas, posto que sua percepção envolve dimensões sensoriais, cognitivas e emocionais. Com efeito, a Associação Internacional para o Estudo da Dor e a Classificação Internacional de Doenças definem dor crônica como aquela que se estende por mais de 3 meses, independente da causa, o que a caracteriza como uma doença, e não mais um sintoma (MCDONAGH et al., 2022). Nesse ínterim, tem-se tal acometimento como uma das principais causas de sofrimento na atualidade, não havendo terapias direcionadas para seus componentes cerebrais, estando associado a diversos sintomas que corroboram para a incapacitação do indivíduo, a exemplo de ansiedade, problemas no sono e na atenção e doenças sistêmicas com impactos endócrinos e metabólicos, e a remodelações do sistema nervoso central, em decorrência de estímulos frequentes (HALICKA et al., 2020).

Ao longo dos anos pesquisas revelaram que múltiplos circuitos neurais, bem como mecanismos extra neurais, atuam no processamento da sensação dolorosa. Vias centrais e periféricas convergem para estruturas corticais e subcorticais que estão relacionadas ao processamento do estímulo nociceptivo, além de influenciarem diversas outras sensações, como emoções, excitação e atenção, o que torna evidente a interrelação entre a cronicidade dolorosa e os aspectos emocionais e sintomas psicossomáticos envolvidos (SOLCÀ et al., 2020) .

Dessa forma, é importante compreender o papel encefálico na percepção da dor crônica, bem como os circuitos cerebrais envolvidos e os mecanismos que a geram e a mantém, posto que permitem o desenvolvimento de drogas analgésicas inovadoras, seguras e seletivas, além de permitir o tratamento dos componentes emocionais e da experiência da dor.

MATERIAIS E MÉTODOS

PESQUISA DE LITERATURA E SELEÇÃO DE ESTUDOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão integrativa de literatura para levantamento de dados, com realização de uma síntese de estudos que buscam responder à pergunta de pesquisa: "Quais os circuitos cerebrais envolvidos na dor crônica?". Como estratégia de busca, utilizou-se como descritores: "dor crônica", "percepção" e "mapeamento encefálico" ou os seus sinônimos em inglês "chronic pain", "perception", "brain mapping", junto do operador booleano and, nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Science Direct. A pesquisa foi realizada entre o final de novembro e o início de dezembro de 2022.

CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE

Como critérios de inclusão, levou-se em conta o estudo ser do tipo revisão ou meta-análise, o idioma ser inglês ou português, terem sido publicados no período entre 2020 e 2022, devido às constantes atualizações e modificações às quais o conteúdo está submetido, estudos que envolvessem humanos e que estivessem disponíveis gratuitamente na íntegra. Foram excluídos os estudos com crianças ou animais e artigos duplicados.

ESTUDOS SELECIONADOS

Obtiveram-se 604 artigos, excluindo-se publicações cujos títulos não foram condizentes com o objetivo da pesquisa, o que reduziu o número para 52 publicações. Em seguida, foi feita a análise crítica dos resumos, buscando-se a correspondência temática com o objetivo, excluindo teses, estudos com crianças ou animais, estudos duplicados e que não responderam à pergunta de pesquisa, reduzindo para 7 o número de artigos utilizados para a construção deste trabalho.

DESENVOLVIMENTO

A partir da leitura e análise minuciosa dos textos escolhidos para o desenvolvido desta revisão, foi possível agrupar as informações que abordavam os aspectos relacionados aos circuitos cerebrais envolvidos na percepção da dor crônica. Nesse contexto, os artigos utilizados encontram-se expostos na Tabela 1, bem como a base de dados do qual foi extraído e as principais motivações para a sua escolha.

Tabela 1. Descrição dos artigos selecionados nas bases PubMed, ScienceDirect e BVS. Fonte: Arquivo Pessoal,2022

Base	Título	Autores	Periódico	Considerações
PubMed	Brain circuits for pain and its treatment	LINDASY, N.M. *et al.*	Science Translational Medicine	Descrição das vias neuronais que compõem a multidimensionalidade da dor crônica e como é gerada a resposta emocional e o afeto negativo durante a percepção da dor.
PubMed	Chronic Pain in the Elderly: Mechanisms and Distinctive Features	TINNIRELLO A.; MAZZOLENI S.; SANTI, C.	Biomolecules	Identifica os mecanismos específicos de dor ou modificações no seu processamento, no nível celular ou no sistema nervoso central.
PubMed	Non-invasive motor cortex stimulation effects on quantitative sensory testing (QST) in healthy and chronic pain subjects: a systematic review and meta-analysis	GIANNONI-LUZA, S., *et al*	Pain	Avalia os efeitos da estimulação não invasiva do córtex motor na percepção da dor.
Sciencedirect	Deep Brain Stimulation for Chronic Pain	ALAMRI, A.; PEREIRA, E. A.C.	Neurosurgery Clinics Of North America	Descreve as vias da dor crônica utilizadas a estimulação cerebral profunda.
Sciencedirect	Is there hemispheric specialization in the chronic pain brain?	TAJERIAN, M.; AMRAMI, M.; BETANCOURT, J	Experimental Neurology	Analisa o processamento da dor no cérebro, associado a como ocorre a plasticidade cerebral no contexto das lesões dolorosas, bem como ocorrem as adaptações encefálicas em pacientes com dor crônica.
Sciencedirect	The anatomy of pain and suffering in the brain and its clinical implications	RIDDER, D. de; ADHIA, D.; VANNESTE, S.	Neuroscience & Biobehavioral Reviews	Categoriza as vias envolvidas na percepção dolorosa e quais os componentes sensitivos emocionais ligados a cada uma delas.
BVS	Cortical thickness in chronic pain	MA, H., *et al.*	Medicine	Identifica alterações da espessura da substância cinzenta em regiões envolvidas com a dor crônica.

A dor é uma experiência multidimensional e complexa, com diversos componentes sensoriais discriminativos, afetivo-motivacionais e cognitivo-avaliativos. A sua multidimensionalidade integra a percepção somatossensorial das características do estímulo nocivo, a codificação, dentro dos circuitos emocionais e motivacionais, do afeto negativo e o impulso para interromper a percepção irritativa, e uma avaliação e modulação da experiência por circuitos cognitivos (LINDSAY *et al.*, 2021). Nesse contexto, a dor inclui respostas fisiológicas e comportamentais pré-cerebrais e o processamento cognitivo de informações nociceptivas que levam à percepção e afeto, o que se sobressai nos pacientes que vivem com dor crônica (TAJERIAN; AMRAMI; BETANCOURT, 2022). Com efeito, a percepção da dor crônica envolve regiões cerebrais que tendem a se fundir em redes associadas aos componentes multidimensionais da experiência dolorosa e funcionalidade mais ampla relacionada à integração multissensorial, regulação emocional, processamento cognitivo e de atenção geral, processamento autorreferencial e outras funções (LINDSAY *et al.*, 2021).

A nocicepção é transformada em dor nos centros cerebrais superiores. Uma complexa rede cortical denominada "matriz da dor" transforma esses sinais nociceptivos em uma percepção cognitiva. A matriz da dor inclui os córtices frontal, parietal, somatossensorial, insular e cingulado, e essas áreas corticais detectam a intensidade e o desconforto de estímulos nocivos, direcionam a atenção para a origem dos estímulos e reagem aos estímulos. Estímulos mecânicos nocivos evocam uma resposta hemodinâmica semelhante nos córtices somatossensorial, cingulado anterior e da ínsula (GIANNONI-LUZA *et al.*, 2020).

As vias da dor dividem-se em medial e lateral anatomicamente e funcionalmente separadas (Figura 1). A via medial da dor se ramifica ao nível da medula e ascende por meio do tálamo medial até os núcleos hipotalâmicos e as suas regiões límbicas, que envolve o córtex cingulado rostral e o córtex insular anterior, processando os componentes cognitivo-emocionais, somatossensorais e simpático, além de codificar o desconforto, significado comportamental e sofrimento. Já a via lateral consiste em neurônios do trato espinotalâmico que sobem pelo tálamo lateral ventroposterior para os córtices somatossensorial primário e secundário, que se estende até a área parietal e processa os componentes discriminatórios. As diferenças corticais entre essas vias, nos pacientes acometidos pela dor crônica, se relacionam ao componente talâmico, posto que ocorre uma conectividade anormal entre o núcleo ventral lateral do tálamo e o córtex somatossensorial e entre o núcleo medial dorsal (RIDDER *et al.*, 2021; TINNIRELLO *et al.,* 2021).

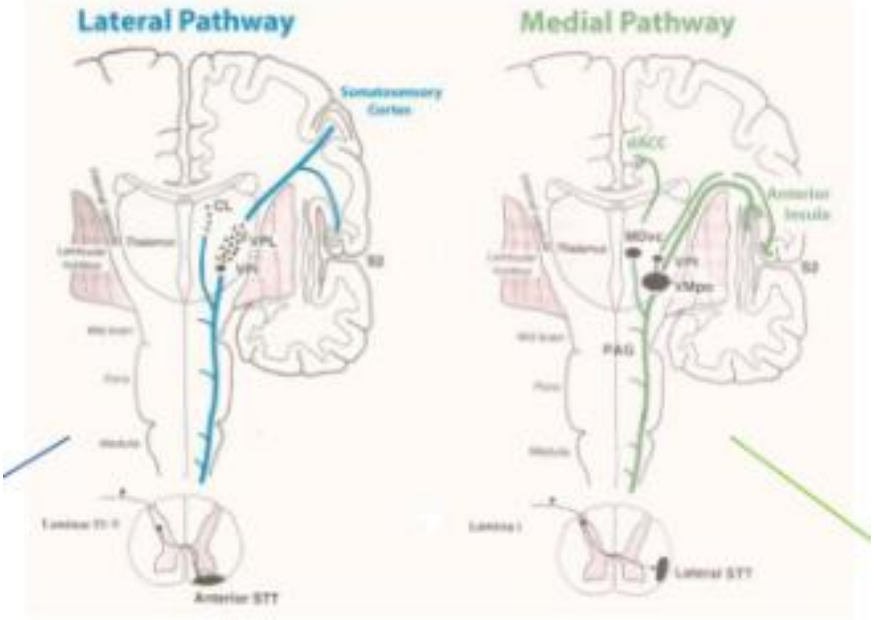

Figura 1. Vias lateral e medial da dor. Fonte: RIDDER *et al.*, 2021.

Quando analisados os circuitos cerebrais que envolvem a dor crônica, tem-se que ela atua como uma memória nociceptiva (TAJERIAN; AMRAMI; BETANCOURT, 2022). Assim, nota-se que a via paleoespinotalâmica (medial) é responsável pelo seu maior componente. Os segundos neurônios dessa via se projetam para o núcleo parabraquial lateral e a substância cinzenta periaquedutal, que então se conectam com os córtices cingulado anterior, insular e pré-frontal, tálamo medial, amígdala, núcleo accumbens e hipotálamo para gerar e modular a experiência de dor (GIANNONI-LUZA *et al.*, 2020). Existe, ainda, uma via descendente inibitória da dor, com componentes que envolvem o córtex cingulado anterior rostral e pré-genual, a substância cinzenta periaquedutal, a área parahipocampal, hipotálamo e tronco cerebral ventromedial rostral, que se mostrou deficiente em pacientes com dor crônica, aumentando o desconforto associado. Essas regiões envolvem vias glutamatérgicas e GABAérgicas, além de incluírem receptores opióides, principalmente na região periaquedutal, para induzir uma ação nos circuitos de afeto doloroso (RIDDER *et al.*, 2021).

A dor crônica cria alterações específicas na estrutura do cérebro. A extensão da reorganização estrutural segue trajetórias distintas para diferentes tipos de dor. Estudos de neuroimagem e neurofisiológicos demonstraram que estímulos nocivos provocam ativação neural e padrões de conectividade dentro e entre várias áreas cerebrais, incluindo o córtex somatossensorial, córtex insular, várias regiões do córtex pré-frontal, córtex cingulado anterior, tálamo, substância cinzenta periaquedutal e cerebelo (ALAMRI; PEREIRA, 2022; TINNIRELLO *et al.*, 2021). Regiões adicionais, incluindo os gânglios da base, complexo parabraquial, cingulado posterior, amígdala, hipotálamo e área motora suplementar, demonstraram respostas menos intensas e mais

dependentes do contexto a estímulos nocivos, mas ainda relevantes para a percepção da sensação dolorosa (LINDSAY *et al.*, 2021). Ademais, houve identificação de espessamentos da substância cinzenta nas áreas que decodificam as sensações crônicas dolorosas (MA *et al.,* 2020).

Algumas concentrações de neurotransmissores, como GABA, serotonina, dopamina, noradrenalina e glutamato diminuem com o passar dos anos. Nesse contexto, a dor crônica foi associada a cérebros mais velhos" em relação à idade cronológica do indivíduo. Uma redução na densidade dos receptores de serotonina e glutamato, moléculas envolvidas no processamento e modulação da dor, foi percebida no córtex pré-frontal cerebral, o que sugere uma desinibição de regiões cerebrais (TINNIRELLO *et al.*, 2021).

AMÍGDALA

A pesquisa da dor na amígdala identificou neurônios nociceptivos na amígdala central e um núcleo predominantemente GABAérgico, além de vias serotoninérgicas, noradrenérgicas e receptores opióides (RIDDER *et al*., 2021). A amígdala central é referida, ainda, como nociceptiva, por receber neurônios advindos do núcleo parabraquial, principalmente lateral externo, núcleos intralaminares e talâmicos da linha média, enviando neurônios para o núcleo leito da estria terminal, hipotálamo ventromedial, hipotálamo lateral/núcleo parasubtalâmico, substância periaquidutal lateral e ventrolateral, colículo superior, núcleos talâmicos da linha média, córtex pré-frontal medial e córtex insular. A via do núcleo parabraquial lateral para amígdala central está associada à criação de memórias aversivas, fomentando respostas de fuga e dificultando a capacidade de formulação de planos e expectativas, além de compreender o contexto atual, o que conduz os pacientes com dor crônica ao sofrimento emocional (LINDSAY *et al.*, 2021).

Em pacientes saudáveis a catastrofização da dor, caracterizada pela tendência de aumentar o valor de ameaça do estímulo doloroso e incapacidade de inibir os pensamentos relacionados à dor, foi pouco associada à amígdala, com maior ativação do córtex somatossensorial, tálamo, córtex insular, córtex cingulado anterior e medial e córtex pré-frontal dorsolateral. Já em pacientes com dor crônica exibiram maior conectividade entre a amígdala e uma rede de regiões envolvidas no processamento cognitivo, que foi mais forte em pacientes com maior tendência à catastrofização de outros sentimentos. Além disso, esses pacientes apresentaram diminuição da conectividade da amígdala basolateral a uma rede de regiões envolvidas na autorreferência em comparação com controles saudáveis (RIDDER *et al*., 2021).

TÁLAMO

Estudos de ressonância magnética funcional demonstraram que o tálamo é uma das regiões cerebrais mais ativadas por estímulos dolorosos. Algumas regiões do tálamo dorsal são compostas em sua maioria por neurônios excitatórios glutamatérgicos e são moduladas por neurônios inibitórios no núcleo reticular talâmico. Essa região do tálamo recebe uma confluência de informações nociceptivas, de excitação e viscerais, além de núcleos do tronco cerebral. Os núcleos intralaminares e da linha média têm conexões com o córtex pré-frontal, com papel específico no processamento do afeto da dor, envolvendo os circuitos relacionados aos opioides, serotonina, dopamina e glutamato (LINDSAY *et al.*, 2021).

CÓRTEX INSULAR

A ínsula é subdivida em 3 áreas funcionais: posterior, ventral e anterior dorsal. A área ventral anterior da ínsula está envolvida no processamento emocional e social e a área anterior dorsal no processamento cognitivo. O córtex insular (CI) é uma das regiões cerebrais mais constantemente ativadas durante a dor, induzindo a experiência dolorosa por receber informações viscerais e nociceptivas do núcleo parabraquial, núcleo do trato solitário, neurônios intralaminares e talâmicos da linha média, o que induz estados internos e emocionais. O CI também foi associado a mediação de comportamentos nocifensivos, mas como suas vias codificam o afeto e a aversão a dor ainda estão sendo estudados (LINDSAY *et al.*, 2021; RIDDER *et al*., 2021).

O córtex insular anterior dorsal está envolvido no processamento autonômico cognitivo, emocional, somatossensorial e simpático, sendo, dessa forma, uma área essencial para a integração de emoções negativas e controle cognitivo doloroso. Já o córtex somatossensorial processa os componentes sensoriais da dor, incluindo intensidade, características e localização. A catastrofização da dor em pacientes com dor crônica se relacionou com a atividade insular anterior dorsal cognitiva e com a diminuição da conectividade funcional entre o núcleo accumbens e a ínsula direita (RIDDER *et al*., 2021).

CONCLUSÕES

Nota-se que a dor é multidimensional e tem diversos componentes, levando ao sofrimento por meio de um processamento cognitivo, emocional e autonômico que leva a expressão de sentimentos como raiva, medo, frustração, ansiedade e depressão, alterações de comportamento e incapacidade funcional. A percepção da dor crônica envolve diversas características do estímulo nocivo e integra respostas fisiológicas e de comportamento, com o maior componente do processamento estando concentrado no cérebro e em suas vias. Foi constatado que a matriz da dor abrange os córtices frontal, parietal, somatossensorial, insular e cingulado. Nesse contexto, o principal circuito envolvido é o paleoespinotalâmico, sendo dividido em medial, responsável pelos componentes cognitivos e emocionais, e lateral, relacionada aos componentes discrimatórios da dor, como sua localização e

características. Existe, ainda, uma terceira via inibitória, sendo esta descendente e deficiente em pacientes com dor crônica. A via inibitória, ainda, se relaciona a neurotransmisssores como o GABA e o glutamato, além de uma alta concentração de receptores opióides. Tratando-se de regiões específicas, foi relatada a influência de áreas como a amígdala central, núcleo GABAérgico, tálamo e ínsula.

Algumas das vias cerebrais envolvidas na percepção da dor crônica ainda carecem de mais aprofundamentos, sendo necessárias pesquisas mais elaboradas no que concerne aos componentes emocionais envolvidos. Com efeito, esta revisão proposta poderá servir de embasamento para novas pesquisas, no intuito de esclarecer melhor as vias e poder desenvolver drogas analgésicas inovadoras, seguras e seletivas, além de permitir o tratamento dos componentes emocionais e da experiência da dor.

REFERÊNCIAS

ALAMRI, A.; PEREIRA, E. A.C. Deep Brain Stimulation for Chronic Pain. **Neurosurgery Clinics Of North America**, [S.L.], v. 33, n. 3, p. 311-321, jul. 2022.

GIANNONI-LUZA, S.; PACHECO-BARRIOS, K.; CARDENAS-ROJAS, A.; MEJIA-PANDO, P. F.; LUNA-CUADROS, M. A.; BAROUH, J.L.; GNOATTO-MEDEIROS, M.; CANDIDO-SANTOS, L.; BARRA, Alice; CAUMO, W. Noninvasive motor cortex stimulation effects on quantitative sensory testing in healthy and chronic pain subjects: a systematic review and meta-analysis. **Pain**, v. 161, n. 9, p. 1955-1975, 2020.

HALICKA, M.; VITTERS, A. D.; PROULX, M.l J.; BULTITUDE, J. H. Neuropsychological Changes in Complex Regional Pain Syndrome (CRPS). **Behavioural Neurology**, vol. 2020, p. 1–30, 14 Jan. 2020.

LINDSAY, N. M.; CHEN, C.; GILAM, G.; MACKEY, S.; SCHERRER, G. Brain circuits for pain and its treatment. **Science Translational Medicine**, [S.L.], v. 13, n. 619, p. 1-49, 10 nov. 2021.

MA, H.; SHENG, L.; CHEN, F.; YUAN, C.; DAI, Z.; PAN, P. Cortical thickness in chronic pain. **Medicine**, [S.L.], v. 99, n. 31, p. 1-5, 31 jul. 2020.

MCDONAGH, Marian S.; MORASCO, Benjamin J.; WAGNER, Jesse; AHMED, Azrah Y.; FU, Rongwei; KANSAGARA, Devan; CHOU, Roger. Cannabis-Based Products for Chronic Pain. **Annals of Internal Medicine**, vol. 175, no. 8, p. 1143–1153, Aug. 2022.

RIDDER, D. de; ADHIA, D.; VANNESTE, S. The anatomy of pain and suffering in the brain and its clinical implications. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, Dunedin, v. 130, n. 8, p. 125-146, nov. 2021.

SOLCÀ, M.; PARK, H.; BERNASCONI, F.; BLANKE, O. Behavioral and neurophysiological evidence for altered interoceptive bodily processing in chronic pain. **NeuroImage**, vol. 217, Aug. 2020.

TAJERIAN, M.; AMRAMI, M.; BETANCOURT, J. M. Is there hemispheric specialization in the chronic pain brain? **Experimental Neurology**, [S.L.], v. 355, n. 8, p. 114-137, set. 2022.

TINNIRELLO, A.; MAZZOLENI, S.; SANTI, C. Chronic Pain in the Elderly: mechanisms and distinctive features. **Biomolecules**, Basel, v. 11, n. 8, p. 1256-1272, 23 ago. 2021.