

INFLUÊNCIA DO SISTEMA LÍMBICO NA CRONIFICAÇÃO DA DOR MUSCULOESQUELÉTICA

Milena Matos de Souza¹
Larissa Gessilda Silva Barbosa²
Ramon MartinsBarbosa³
Alan Carlos Nery dos Santos⁴

RESUMO

Introdução: a dor crônica é uma condição recorrente no mundo. Seus aspectos vão muito além da experiência sensorial. Fatores emocionais, por exemplo, tem grande contribuição na amplificação dolorosa. **Objetivo:** analisar a literatura, sobre a influência do sistema límbico na cronificação da dor musculoesquelética em adultos. **Métodos:** revisão de revisões, com estudos publicados até junho de 2019, nas bases de dados PubMed/Medline, EBSCO e BVS, as principais palavras-chaves utilizadas foram sistema límbico, dor crônica, dor musculoesquelética, emoções e adultos. Foram incluídos no trabalho estudos de revisões, sem nenhuma restrição de idioma, que relacionaram a influência do sistema límbico na cronificação da dor. **Resultados:** as buscas nas bases de dados resultaram no total de 945 artigos, após a remoção de artigos duplicados e com títulos e resumos que não se adequavam ao tema, restaram 16 estudos, que foram avaliados minuciosamente. Após exclusões por limitações, restaram no total 3 artigos, que descreveram as principais regiões corticolímbicas e a sua influência na cronificação da dor. **Conclusão:** Em virtude dos achados apresentados nesse estudo, é possível concluir que mudanças estruturais e funcionais em regiões corticolímbicas, tem grande influência na cronicidade da dor.

Palavras-chaves: Sistema Límbico; Dor Crônica; Dor Musculoesquelética; Emoções.

ABSTRACT

Introduction: chronic pain is a recurrent condition in the world. Its aspects go far beyond the sensorial experience. Emotional factors, for example, have a great contribution in the painful amplification. **Objective:** To analyze the literature on the influence of the limbic system on the chronicity of musculoskeletal pain in adults. **Methods:** review of reviews, with studies published until June 2019, in the PubMed / Medline, EBSCO and VHL databases, the main keywords used were limbic system, chronic pain, musculoskeletal pain, emotions and adults. Revision studies were included in the study, without any language restrictions, which related the influence of the limbic system in the chronicity of pain. **Results:** the searches in the databases resulted in a total of 945 articles, after removing duplicate articles and with titles and abstracts that did not fit the theme, 16 studies remained, which were thoroughly evaluated. After exclusions due to limitations, a total of 3 articles remained, describing the main corticolimbic regions and their influence on the chronicity of pain. **Conclusion:** due to the findings presented in this study, it is possible to conclude that structural and functional changes in corticolimbic regions have a great influence on the chronicity of pain.

Keywords: Limbic System; Chronic Pain; Musculoskeletal Pain; Emotions.

INTRODUÇÃO

O sistema límbico é uma estrutura bastante complexa do sistema nervoso central, relacionando-se com informações somáticas, olfatórias, viscerais e respostas homeostáticas de

¹Graduanda em Fisioterapia pela Universidade Salvador (UNIFACS). Feira de Santana, BA, Brasil. E-mail: matosmilena40@gmail.com

²Graduanda em Fisioterapia pela Universidade Salvador (UNIFACS). Feira de Santana, BA, Brasil. E-mail: l_s.b@outlook.com

³Graduando em Fisioterapia pela Universidade Salvador (UNIFACS). Feira de Santana, BA, Brasil. E-mail: ramonmartinsbarbosa@hotmail.com

⁴Grupo de Pesquisa Ciências da Saúde em Fisioterapia. Universidade Salvador (UNIFACS). Feira de Santana, BA, Brasil. E-mail: allannery.santos@hotmail.com

sobrevivência como emoções, comportamentos e alimentação (ESPERIDIÃO-ANTONIO et al., 2008) (BARRETO; PONTE E SILVA, 2010).

A Associação Internacional para Estudo da Dor (IASP - *International Association for the Study of Pain*) descreve a dor como “experiência sensitiva e emocional desagradável decorrente ou descrita em termos de lesões teciduais reais ou potenciais” (CROFFORD, 2015a). Deste modo, conclui-se que os aspectos da dor são bem amplos, não estando associados apenas com o tipo de lesão tecidual, mas às consequências que aquela lesão irá ocasionar, sendo elas físicas, psicológicas e/ou sociais, podendo variar amplamente entre os indivíduos.

A dor musculoesquelética está relacionada a lesões nas estruturas musculares, articulares, ósseas e estruturas adjacentes, podendo-se citar as dores lombares, tendinites, mialgias, que são bastantes comuns no cotidiano das pessoas, devido a excesso de esforço, repetitividade de uma tarefa, sobrecarga e acidentes (INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN [IASP], 2009).

Sobretudo, as percepções psicológicas do indivíduo podem influenciar diretamente em uma exacerbação do quadro algico, pois existe uma enorme relação entre os processos homeostáticos, emocionais e cognitivos (CROFFORD, 2015a) (ESPERIDIÃO-ANTONIO et al., 2008). Ou seja, quando a dor afeta de forma significativa a vida do indivíduo, causando invalidez, distúrbios do sono e/ou dispensa do trabalho, isso resulta em um quadro emocional de sofrimento, incapacidade, estresse, implicando em uma maior percepção e perduração da dor (CROFFORD, 2015b).

Portanto, o objetivo desta revisão analisar a literatura sobre a influência do sistema límbico na cronificação da dor musculoesquelética em adultos.

METODOLOGIA

DELINEAMENTO

Trata-se de uma revisão de revisões, que se baseia nas recomendações Systematic Reviews by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Prisma), para responder a seguinte pergunta: Como o sistema límbico influencia na cronificação da dor musculoesquelética em adultos?

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Para o desenvolvimento do presente trabalho foram incluídos estudos de revisões conduzidos predominantemente em seres humanos que apresentavam dor crônica, estudos que descreveram e relacionaram dados sobre a influência do sistema límbico na cronificação da dor, sem restrição do período de publicação e escritos em qualquer idioma. Foram excluídos estudos que analisaram somente dados com experimentos em animais, estudos que não abordavam as áreas límbicas e estudos que não estavam nas bases de dados indexadas.

VARIÁVEIS DE DESFECHO

1) Sistema Límbico

O sistema límbico processa informações do meio externo e interno objetivando determinar, através da memória e da motivação, as respostas autonômicas, cognitivas e emocionais importantes para a autopreservação e sobrevivência (MCLACHLAN, 2009).

2) Dor crônica musculoesquelética

A dor é considerada crônica quando dura ou recorre por mais de 3 a 6 meses. A dor musculoesquelética crônica é conceituada como dor persistente e/ou recorrente que surge como parte de um processo de doença que afeta os músculos, articulações, ossos ou tecidos macios relacionados (AZIZ et al., 2015).

ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Foram utilizadas para as buscas as seguintes bases de dados: PubMed/Medline, EBSCO e o Portal BVS. A busca foi feita entre julho e setembro de 2020, por autores independentes [M.M.S] e [L.G.S.B]. Os descritores utilizados foram: “Limbic System”, “Musculoskeletal Pain”, “Chronic Pain”, “Emotions”, “Adults”. Os operadores booleanos [AND] e [OR] foram usados para potenciais cruzamentos na pesquisa, assim descritos na Tabela 1. Nenhuma restrição de idioma ou data para a inclusão foi aplicada.

Tabela 1 - Cruzamentos utilizados para pesquisa em base de dados

Base de Dados	Estratégias de Busca
PubMed/Medline	"limbic system"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]; ("limbic system"[MeSH Terms] OR ("limbic"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "limbic system"[All Fields]) AND "musculoskeletal"[All Fields]; "limbic system"[All Fields] AND "musculoskeletal"[All Fields]; "musculoskeletal pain"[All Fields] AND "emotions"[All Fields]; ("limbic system"[All Fields] OR "emotions"[All Fields]) AND "musculoskeletal pain"[All Fields] AND "adults"[All Fields]; ("limbic system"[All Fields] OR "emotions"[All Fields]) AND "musculoskeletal pain"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]
EBSCOhost	"limbic system" AND "chronic"; limbic system AND musculoskeletal; "limbic system" AND "musculoskeletal"; "musculoskeletal pain" AND "emotions"; "limbic system" OR "emotions" AND "musculoskeletal pain" AND "adults"; "limbic system" OR "emotions" AND "musculoskeletal pain" AND "chronic";
Portal BVS	("limbic system") AND ("chronic"); (limbic system) AND (musculoskeletal); ("limbic system") AND ("musculoskeletal"); ("musculoskeletal pain") AND ("emotions"); ("limbic system") OR ("emotions") AND ("musculoskeletal pain") AND ("adults"); ("limbic system") OR ("emotions") AND ("musculoskeletal pain") AND ("chronic");

SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Os artigos foram selecionados por examinadores independentes (M.M.S e L.G.S.B), com base na leitura dos títulos e resumos. Os artigos potencialmente elegíveis foram lidos completamente, e foi realizada a checagem da lista de referências de todos os artigos elegíveis com o intuito de encontrar novas referências para esta revisão.

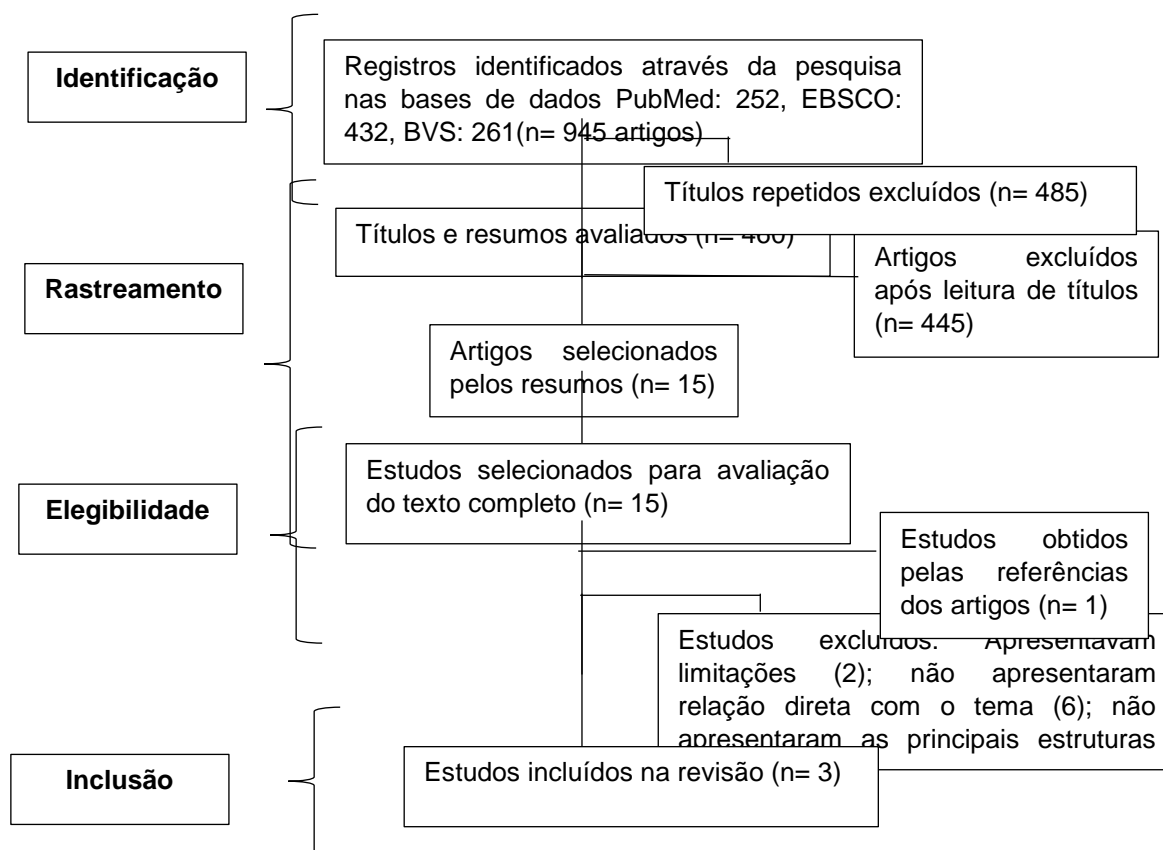
EXTRAÇÃO DE DADOS

Foi elaborado pelo revisor uma tabela para extração de dados dos principais artigos analisados, contemplando: autor, ano de publicação, tipo de estudo, objetivos, estruturas corticolímbicas e resultados.

RESULTADOS

Nas buscas realizadas, foram encontrados 945 artigos. Após a remoção das duplicatas e dos artigos com título e resumo que não atendiam aos critérios de inclusão, restaram 15 estudos. 1 artigo foi extraído pelas referências dos estudos, dando o total de 16 artigos para leitura na íntegra. Assim, foram incluídos no final 3 artigos (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma



Os estudos foram publicados entre 2018⁽⁸⁾ e 2019⁽⁹⁾ ⁽¹⁰⁾, sendo eles descritos como revisões. Em relação aos objetivos, todos os estudos selecionados analisaram diretamente a ação das estruturas corticolímbicas na cronificação da dor.

As principais estruturas límbicas analisadas nos estudos foram o córtex pré-frontal medial (mPFC), área tegmental ventral (VTA), amígdala, córtex cingulado anterior (ACC), hipocampo, nucleus accumbens (NAc) e a matéria cinzenta periaqueductal (PAG).

O córtex pré-frontal exerce funções executivas de tomada de decisão e aprendizagem do medo, e sua função diminuída ocasiona o aumento da impulsividade, redução do controle sobre os comportamentos sociais e dificuldade de tomada de decisão (THOMPSON;

NEUGEBAUER, 2019) (TAYLOR, 2018). O ACC é uma área relacionada com recompensa e está vinculada no mecanismo de custos e benefícios, mudanças na sua atividade associadas à dor crônica podem alterar a responsividade da recompensa em cenários de custo-benefício (TAYLOR, 2018). O NAc é uma estrutura envolvida nas vias de recompensa, motivação e respostas comportamentais adequadas, mudanças na sua estrutura influenciam na transição de cronicidade da dor (THOMPSON; NEUGEBAUER, 2019) (YANG; CHANG, 2019). A amígdala integra estímulos sensoriais de cunho afetivo e desempenha um papel fundamental na mediação dos elementos afetivos da dor (TAYLOR, 2018). O hipocampo é uma região límbica conhecida por seu papel na memória declarativa e episódica e está relacionado com outras regiões cerebrais límbicas e corticais envolvidas na emoção e na cognição (THOMPSON; NEUGEBAUER, 2019) (YANG; CHANG, 2019), mudanças no volume do hipocampo aumentam a possibilidade de transtornos depressivos, e alterações na neurogênese hipocampal estão relacionadas à mudanças no estado afetivo de pacientes com dor crônica (YANG; CHANG, 2019) (THOMPSON; NEUGEBAUER, 2019). O PAG desempenha um papel importante na modulação aferente e eferente da dor e regula comportamentos emocionais (YANG; CHANG, 2019). O sistema dopaminérgico mesolímbico é formado por corpos celulares dopaminérgicos dentro da área tegmental ventral do mesencéfalo (VTA) e está relacionado a recompensa. Estudos apoiam a hipótese de que a dor crônica é caracterizada por um estado hipodopaminérgico (TAYLOR, 2018).

Nos artigos elegíveis, notou-se a citação de alguns resultados de estudos com humanos que demonstraram a redução no volume do mPFC em pacientes, além de diminuição da massa cinzenta no hipocampo, amígdala e nucleus accumbens na dor crônica em humanos (YANG; CHANG, 2019). Também foi observado o aumento da atividade do ACC na dor crônica (TAYLOR, 2018). Todos os estudos ressaltam que mudanças nos circuitos e estruturas corticolímbicas tem relação com a modulação e cronicidade da dor.

Tabela 2 – Síntese qualitativa dos estudos sobre estruturas corticolímbicas e cronificação da dor musculoesquelética

AUTOR / ANO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVOS	ESTRUTAS CORTICOLÍMBICAS	RESULTADOS
TAYLOR et al. (2018)	Revisão	Apoiar a noção de que a dor crônica induz mudanças significativas em regiões corticolímbicas que contribuem para a cronicidade e intratabilidade da dor.	Sistema dopaminérgico mesolímbico (VTA), amígdala e o córtex pré-frontal medial;	O cérebro corticolímbico desempenha um papel central no afeto e na regulação cognitiva da dor. Existem agora amplas evidências, que apoiam a noção de que a dor crônica induz mudanças significativas no circuito corticolímbico que se relacionam diretamente com a cronicidade e a intratabilidade dessa condição.
THOMPSON, et al. (2019)	Revisão	Revisar as informações de estudos mecanísticos pré-clínicos sobre a atividade neuronal e mudanças sinápticas no córtex pré-frontal (medial) e áreas límbicas interconectadas (amígdala, núcleo accumbens / estriado e hipocampo) como mecanismos de dor.	Amígdala, Nucleus Accumbens (NAc), Córtex pré-frontal medial (mPFC), Córtex cingulado anterior (ACC), Hipocampo;	Evidências convincentes sugerem que mudanças nas regiões cerebrais corticais (mPFC e ACC) e subcorticais (amígdala e nucleus accumbens), bem como no hipocampo e suas interações contribuem para os aspectos emocionais afetivos e cognitivos da dor e modulação da dor. Mudanças nesses circuitos estão associadas ao desenvolvimento de dor persistente.
YANG, et al. (2019)	Revisão	Explorar os mecanismos de desenvolvimento da dor crônica.	Córtex pré-frontal medial, Amígdala, Córtex cingulado anterior, Hipocampo, Nucleus accumbens, Matéria cinzenta periaqueductal;	O desenvolvimento de dor crônica está associado à plasticidade sináptica e alterações no SNC e em várias áreas neurais que modulam a dor. A dor crônica acarreta mudanças estruturais e funcionais nas regiões corticolímbicas do cérebro, como o córtex pré-frontal, ACC, amígdala, hipocampo, NAc e PAG.

Siglas — **mPFC:** Córtex Pré-Frontal Medial / **ACC:** Córtex Cingulado Anterior / **NAc:** Nucleus accumbens / **PAG:** Matéria Cinzenta Periaqueductal / **VTA:** Área Tegmental Ventral / **SNC:** Sistema Nervoso Central.

DISCUSSÃO

De acordo com o objetivo apresentado, o estudo consiste em analisar a influência do sistema límbico na cronificação da dor musculoesquelética em adultos. Como principais resultados foi identificado que mudanças nos circuitos e estruturas corticolímbicas tem relação com a modulação e cronicidade da dor em humanos.

Cabe inicialmente ressaltar que diversos estudos de imagem comprovam que a atividade das vias aferentes e descendentes da dor são modificadas pelo estado de atenção, emoções positivas e negativas, entre muitos outros fatores não relacionados ao próprio estímulo de dor (CROFFORD, 2015b).

Conforme a literatura analisada, a dor tem um grande componente emocional (CROFFORD, 2015a) (BUSHNELL; ČEKO; LOW, 2013). Cada indivíduo interpreta os acontecimentos cotidianos de forma individual, relacionando às reações de acordo com as vivências e necessidades. O corpo humano tende a se adaptar as mais diversas situações, o cérebro tem a capacidade de modificar suas conexões neurais de acordo com as experiências vivenciadas, ou seja, diversas situações cotidianas, sejam elas com aspectos positivos ou negativos, tem a capacidade de ocasionar mudanças funcionais no cérebro (CROFFORD, 2015a) (BUSHNELL; ČEKO; LOW, 2013). A dor em si desencadeia modificações que alteram a homeostasia do organismo, gerando dessa forma novas conexões neurais e mudanças estruturais em determinadas regiões, que influenciam na sua cronicidade. A literatura (YANG; CHANG, 2019) resalta que a neuroplasticidade estrutural e funcional do circuito corticolímbico acompanha a transição da dor aguda para a crônica e a persistência dos sinais nociceptivos faz com que o circuito corticolímbico permaneça ativado, essa ativação constante gera alterações funcionais nessas estruturas que ocasionam na cronificação da dor.

As áreas corticolímbicas são responsáveis pelos estados comportamentais, motivacionais, emoções afetivas positivas e negativas. Na dor crônica a diminuição ou o aumento da atividade de regiões límbicas implica no aspecto afetivo e contextual da dor. Estudos (YANG; CHANG, 2019) reforçam que modificações nos circuitos cerebrais relacionados à emoção, motivação e recompensa, que codificam as características emocionais da dor, podem ocasionar distúrbios associados à emoção em condições de dor crônica. Segundo a literatura, indivíduos com dor musculoesquelética crônica de qualquer etiologia podem experimentar, em maior ou menor grau, respostas emocionais, cognitivas e comportamentais excessivas à dor crônica (CROFFORD, 2015b).

Dessa forma, entende-se que indivíduos com dor crônica tem uma propensão maior a desenvolver distúrbios psicológicos, como depressão, ansiedade, estresse pós-traumático, além de déficits cognitivos, devido as mudanças relacionadas à dor crônica que influenciam nos aspectos cognitivos e emocionais (THOMPSON; NEUGEBAUER, 2019) (YANG; CHANG, 2019). Isso significa que a cronificação da dor vai além de estímulos sensitivos, ela possui componentes cognitivos e emocionais, que impactam na qualidade de vida, relações pessoais e interpessoais dos indivíduos.

LIMITAÇÕES

Uma das limitações desta revisão consiste na qualidade metodológica criticamente baixa dos estudos elegíveis. Porém, é importante ressaltar que a ferramenta de avaliação metodológica aplicada não é favorável aos tipos de estudos utilizados como referência para este trabalho.

Outra limitação se refere aos estudos elegíveis não apresentarem uma população delimitada (jovens, adultos, idosos, homens, mulheres...). Os estudos apresentam dados com seres humanos, mas, não especificam determinadas características. Essa ausência de informações dificulta a generalização dos resultados.

Porém, tendo em vista que o processo de cronificação da dor é um problema de saúde mundial, e cada vez mais vêm crescendo o número de pessoas com queixas de dores crônicas, esse estudo fornece uma visão simplificada dos aspectos relacionados a dor e ao sistema límbico, e como a integração dessas variáveis estão relacionados na cronificação da dor.

CONCLUSÃO

Em virtude dos achados apresentados nesse estudo, é possível concluir que mudanças estruturais e funcionais nas áreas corticolímbicas, tais como a redução no volume do córtex pré-frontal medial, diminuição da massa cinzenta no hipocampo, amígdala, nucleus accumbens, diminuição da ativação da área tegmental ventral e aumento da atividade do córtex cingulado anterior e matéria cinzenta periaqueductal, têm grande influência na cronificação da dor. Contudo, devido às limitações apresentadas neste estudo, mais pesquisas acerca da vinculação corticolímbica com a dor são necessárias.

REFERÊNCIAS

AZIZ, Q. et al. A classification of chronic pain for ICD-11. **Pain**, v. 156, n. 6, p. 1003–1007, 2015.

BARRETO, J. E. F.; PONTE E SILVA, L. Limbic system and emotions - An anatomical review. **Revista Neurociências**, v. 18, n. 3, p. 386–394, 2010.

BUSHNELL, M. C.; ČEKO, M.; LOW, L. A. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 14, n. 7, p. 502–511, 2013.

CROFFORD, L. J. Chronic Pain: Where the Body Meets the Brain. **Transactions of the American Clinical and Climatological Association**, v. 126, p. 167–183, 2015a.

CROFFORD, L. J. Psychological aspects of chronic musculoskeletal pain. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 29, n. 1, p. 147–155, fev. 2015b.

ESPERIDIÃO-ANTONIO, V. et al. Neurobiology of the emotions. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 35, n. 2, p. 55–65, 2008.

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN [IASP]. Dor musculoesquelética [Associação Portuguesa para o Estudo da Dor]. [**Associação Portuguesa para o Estudo da Dor**], p. 1–2, 2009.

MCLACHLAN, R. S. A brief review of the anatomy and physiology of the limbic system. **The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques**, v. 36 Suppl 2, p. S84-7, ago. 2009.

TAYLOR, A. M. W. Corticolimbic circuitry in the modulation of chronic pain and substance abuse. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 87, p. 263–268, dez. 2018.

THOMPSON, J. M.; NEUGEBAUER, V. Cortico-limbic pain mechanisms. **Neuroscience Letters**, v. 702, p. 15–23, maio 2019.

YANG, S.; CHANG, M. C. Chronic pain: Structural and functional changes in brain structures and associated negative affective states. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 13, 2019.