

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina
Anatomia Patológica

Paulo Gomes de Oliveira Neto

**Mudanças Comportamentais e Alterações de Espessura Cortical em Longo
Prazo em Mulheres com Fibromialgia**

Rio de Janeiro – RJ

2025



Mudanças Comportamentais e Alterações de Espessura Cortical em Longo Prazo em Mulheres com Fibromialgia

Paulo Gomes de Oliveira Neto

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina, Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração:

Anatomia Patológica

Orientadores:

Prof. Dr. Marcos Fabio Henriques dos Santos

Prof. Dr. Lucas Rego Ramos

Rio de Janeiro – RJ

2025

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde citada a fonte.

CIP - Catalogação na Publicação

G633m Gomes de Oliveira Neto, Paulo
Mudanças Comportamentais e Alterações de Espessura
Cortical em Longo Prazo em Mulheres com
Fibromialgia / Paulo Gomes de Oliveira Neto. -- Rio
de Janeiro, 2025.
60 f.

Orientador: Marcos Fabio Henriques dos Santos.

Coorientador: Lucas Rego Ramos.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do
Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina (Anatomia Patológica), 2025.

1. Fibromialgia. 2. Dor crônica. 3. Imagem por
ressonância magnética. 4. Neuroimagem. 5. Espessura
cortical cerebral. I. Fabio Henriques dos Santos,
Marcos, orient. II. Rego Ramos, Lucas, coorient.
III. Título.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os dados fornecidos
pelo(a) autor(a), sob a responsabilidade de Miguel Romeu Amorim Neto - CRB-7/6283.

*"Não ore por cargas mais leves,
mas por costas mais fortes.
E quando trabalhares por amor,
cada passo será dança,
mesmo sob o peso do mundo."*

Rabindranath Tagore - Nobel de Literatura em 1913

*"O oleiro ama o barro que sangra em suas mãos.
O ferreiro ama o fogo que lhe queima a pele.
Quem ama sua causa,
abraça até a dor como bênção."*

Kabir (Poeta místico do séc. XV)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Decania do Centro de Ciências da Saúde
Faculdade de Medicina
Direção Adjunta de Pós-Graduação
Programa de Pós-Graduação em Medicina Anatomia Patológica

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Centro de Ciências d Saúde

Faculdade de Medicina

Ata de Defesa de Dissertação para a concessão do grau de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Medicina (Anatomia Patológica)

Defesa realizada no dia 06 de Outubro de 2025

Candidato: Paulo Gomes de Oliveira Neto

Orientador:

1) Marcos Fabio Henriques dos Santos

Co-orientador:

3) Lucas Rego Ramos

Banca examinadora (Nome Completo)

1) Marcos Fabio Henriques dos Santos

2) Henrique Rocha Mendonça

3) Liana Catarina Lima Portugal

Título da Dissertação:

Mudanças Comportamentais e Alterações de Espessura Cortical em Longo Prazo em Mulheres com Fibromialgia

Local da Defesa

De acordo com Resolução CEPG 128/2022, a defesa ocorreu de forma 100% remota no endereço <https://meet.google.com/woy-aeqi-srs>.

Em sessão pública, após exposição de cerca de 30 minutos, o candidato foi argüido oralmente pelos membros da banca tendo como resultado:

9 APROVAÇÃO DA DISSERTAÇÃO SEM RESTRIÇÕES, TENDO A BANCA ATRIBUÍDO A NOTA

APROVAÇÃO DA DISSERTAÇÃO CONDICIONADA AO CUMPRIMENTO DE EXIGÊNCIAS FEITAS PELA BANCA (NUM PRAZO NÃO SUPERIOR A 90 (NOVENTA DIAS), TENDO A BANCA ATRIBUÍDO A NOTA

Rio de Janeiro, 06 de Outubro de 2025

Na forma regulamentar foi lavrada a presente ata que é assinada eletronicamente pelo presidente e demais membros da banca na ordem acima determinada e pelo candidato.

Referência: Processo nº 23079.248859/2025-56

SEI nº 5936738

Av. Pedro Calmon, 550 - Prédio da Reitoria - Bairro Cidade Universitária

Rio de Janeiro - RJ - CEP: CEP 21941-901 - Telefone: - <http://www.ufrj.br>

Documento assinado digitalmente
MARCOS FABIO HENRIQUES DOS SANTOS
Data: 09/10/2025 09:35:16-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Documento assinado digitalmente
LUCAS REGO RAMOS
Data: 09/10/2025 09:54:21-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Documento assinado digitalmente
HENRIQUE ROCHA MENDONÇA
Data: 09/10/2025 12:41:36-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Documento assinado digitalmente
LIANA CATARINA LIMA PORTUGAL
Data: 09/10/2025 18:08:48-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Documento assinado digitalmente
PAULO GOMES DE OLIVEIRA NETO
Data: 10/10/2025 09:11:10-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

AGRADECIMENTOS

Aos meus professores, Prof. Dr. Marcos dos Santos e Prof. Dr. Lucas Rego Ramos, por acreditarem em um sonho e na minha profissão, construindo pontes que me permitiram vencer desafios antes inimagináveis. Obrigado por mostrarem que tudo é possível para quem quer fazer a diferença e ser do bem é mais importante do que ser o melhor.

Ao time da nossa pesquisa, pela dedicação, pelo apoio constante e pela paciência em revisitar meu trabalho tantas vezes, sempre com o olhar atento para discutir e aprimorar cada detalhe. As aulas, os trabalhos realizados, as apresentações. Tudo torna a jornada necessária!

À minha esposa Kely, pela imensurável paciência e apoio incondicional, e às minhas filhas, Maria Rita, ávida por descobertas, e Francisca, com sua energia vital irrefreável, que me ensinaram diariamente sobre amor, esperança e motivação.

Aos meus pais, e os conselhos e exemplos inigualáveis da minha mãe, sem ela, nada teria sentido. Ela é meu exemplo como professora e também sobre como resolver o que deve ser feito sem retroceder!

À minha família, Ju e Rob, pelo amparo e pela colaboração junto ao trabalho da clínica, permitindo que eu pudesse me ausentar e dedicar o tempo necessário para transformar a minha própria jornada.

Aos meus amigos quiropraxistas, que me ouviram incansavelmente em mais de cem apresentações, oferecendo apoio, força e conselhos valiosos em momentos nos quais os passos pareciam mais difíceis.

Aos meus alunos, como aprendemos juntos! A evolução ao lado de vocês foi uma das maiores recompensas desta caminhada. Obrigado por cada troca, cada pergunta e cada partilha de conhecimento.

Aos pacientes, amigos e a todos que compreenderam a minha ausência e respeitaram o foco exigido neste processo, permitindo que eu pudesse dar mais um passo na construção do meu caminho profissional.

Sou profundamente grato por poder realizar tudo o que é necessário para engrandecer a minha profissão. Mas a lição mais valiosa que levo é a certeza de que nunca estamos sozinhos quando o objetivo final é abrir portas para que todos possam sonhar também.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Visão sagital do cérebro humano e suas principais subdivisões anatômicas	3
Figura 2 – Representação dos quatro lobos cerebrais com seus principais sulcos e giros	4
Figura 3 – Áreas de Brodmann no cérebro humano com atribuição funcional	5
Figura 4 – Representação esquemática da teoria do portão da dor (Gate Control Theory)....	10
Figura 5 – Representações da morfometria cerebral.....	17
Figura 5 – Mapas estatísticos da espessura cortical entre o grupo FM e o grupo CS	26
Figura 6 – Correlação entre espessura cortical e pontuação de alexitimia	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características da amostra	22
Tabela 2 – Áreas cerebrais com diferenças estatisticamente significativas de espessura cortical entre FM e CS	25
Tabela 3 – Avaliações psicométricas.....	27

LISTA DE SIGLAS

CS: Controle Saudável

DP: Desvio Padrão

ERQ: Emotion Regulation Questionnaire (Escala de Regulação Emocional)

FM: fibromyalgia

HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale (Escala de Ansiedade de Hamilton)

HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale (Escala de Depressão de Hamilton)

PANAS: Positive and Negative Affect Schedule (Escala de Afetos Positivos e Negativos)

RM: Ressonância Magnética

TAS: Toronto Alexithymia Scale (Escala de Alexitimia de Toronto)

UFRJ: Universidade Federal do Rio de Janeiro

RESUMO

Introdução: A fibromialgia é uma síndrome de dor crônica de origem central, caracterizada por dor musculoesquelética difusa, fadiga, alterações cognitivas e distúrbios do sono. Classificada como uma condição nociplástica, a síndrome não decorre de processos inflamatórios ou lesões estruturais, mas sim de disfunções nos mecanismos centrais de modulação da dor. Além disso, estudos indicam que fatores emocionais e cognitivos, como atenção, motivação e catastrofização, modulam a experiência dolorosa nesses pacientes.

Objetivos: O objetivo deste estudo foi examinar alterações cerebrais e comportamentais de longo prazo em pacientes com fibromialgia (FM) em comparação com indivíduos saudáveis.

Métodos: Dados de 33 voluntárias do sexo feminino com FM e 33 mulheres saudáveis pareadas por idade e nível de escolaridade foram utilizados para analisar a espessura cortical a partir de imagens de ressonância magnética (RM) ponderadas em T1 de alta resolução, obtidas por meio de um scanner de ressonância de 3T. Além disso, foram utilizados a Escala de Alexitimia de Toronto, a Escala de Afetos Positivos e Negativos, o Questionário de Regulação Emocional (ERQ) e as escalas de avaliação de depressão e ansiedade de Hamilton para avaliar as alterações comportamentais. **Resultados:** Os achados indicaram diferenças significativas na estrutura cortical no hemisfério cerebral direito entre os grupos, nas regiões do córtex insular anterior, giro pré-central e pós-central ($p < 0,001$). Nenhuma diferença foi encontrada no hemisfério cerebral esquerdo. O grupo com FM obteve escores mais altos em alexitimia ($p < 0,01$), afeto negativo ($p < 0,01$), sintomas de ansiedade ($p < 0,01$) e depressão ($p < 0,01$), e escores mais baixos em afeto positivo ($p < 0,01$). Além disso, houve uma correlação negativa entre o córtex insular anterior direito e a Escala de Alexitimia de Toronto ($p < 0,001$).

Conclusão: Este estudo demonstrou alterações cerebrais e comportamentais de longo prazo em pacientes com FM, sugerindo alterações neurofisiológicas notáveis associadas a essa condição de dor crônica. O estudo fornece novas perspectivas sobre como a FM pode afetar a saúde cerebral e potenciais biomarcadores para a condição.

Palavras-chaves: Fibromialgia; Dor crônica; Imagem por ressonância magnética; Neuroimagem; Espessura cortical cerebral.

ABSTRACT

Introduction: Fibromyalgia is a chronic pain syndrome of central origin, characterized by widespread musculoskeletal pain, fatigue, cognitive alterations, and sleep disturbances. Classified as a nociplastic condition, the syndrome does not result from inflammatory processes or structural lesions, but rather from dysfunctions in central pain modulation mechanisms. In addition, studies indicate that emotional and cognitive factors, such as attention, motivation, and catastrophizing, modulate the pain experience in these patients. **Objectives:** The aim of this study was to examine long-term brain and behavioral alterations in patients with fibromyalgia (FM) compared to healthy individuals. **Methods:** Data from 33 female volunteers with FM and 33 age- and education-matched healthy women were analyzed to assess cortical thickness using high-resolution T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI) acquired on a 3T scanner. Furthermore, the Toronto Alexithymia Scale, the Positive and Negative Affect Schedule (PANAS), the Emotion Regulation Questionnaire (ERQ), and the Hamilton Depression and Anxiety Rating Scales were used to evaluate behavioral alterations. **Results:** The findings indicated significant differences in cortical structure in the right cerebral hemisphere between groups, specifically in the anterior insular cortex, precentral gyrus, and postcentral gyrus ($p < 0.001$). No differences were found in the left hemisphere. The FM group scored higher in alexithymia ($p < 0.01$), negative affect ($p < 0.01$), anxiety symptoms ($p < 0.01$), and depression ($p < 0.01$), and lower in positive affect ($p < 0.01$). Moreover, a negative correlation was observed between the right anterior insular cortex and the Toronto Alexithymia Scale ($p < 0.001$). **Conclusion:** This study demonstrated long-term brain and behavioral alterations in FM patients, suggesting notable neurophysiological changes associated with this chronic pain condition. The study provides new insights into how FM may affect brain health and highlights potential biomarkers for the condition.

Keywords: Fibromyalgia; Chronic pain; Magnetic resonance imaging; Neuroimaging; Cortical thickness.

ÍNDICE

Agradecimentos	VII
Lista de Figuras	VIII
Lista de Tabelas	IX
Lista de Siglas	X
Resumo	XI
Abstract	XII
Capítulo 1 – INTRODUÇÃO	1
Capítulo 2 – REFERENCIAL TEÓRICO	3
2.1 Anatomia do Encéfalo Humano	3
2.2 Teorias da Dor	7
2.3 Teoria Específica da Dor	7
2.4 Teoria do Padrão	7
2.5 Teoria do Portão da Dor	8
2.6 Fibromialgia	11
2.7 Neuroimagem	13
2.8 Morfometria Cerebral	16
2.9 Espessura Cortical e Dor	18
Capítulo 3 – MATERIAIS E MÉTODOS.....	21
3.1 Características da Amostra	21
3.2 Avaliações Psicométricas	22
3.3 Análises Estatísticas	23
3.4 Aquisição e Análises de Imagens	23
Capítulo 4 – RESULTADOS.....	25
4.1 Análise de Morfometria	25
4.2 Avaliação Psicométrica	26
4.3 Análises de Correlação	28
Capítulo 5 – DISCUSSÃO.....	29
Capítulo 6 – CONCLUSÃO.....	34
REFERÊNCIAS	35

1. INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma síndrome clínica complexa, caracterizada por dor crônica generalizada, sensibilidade em pontos específicos do corpo, fadiga, distúrbios do sono, alterações cognitivas e desconforto físico generalizado (WOLFE *et al.*, 2016). Estima-se que sua prevalência atinja aproximadamente 1,75% da população nos Estados Unidos, sendo mais frequente entre mulheres em idade adulta (ASSUMPÇÃO *et al.*, 2009). Além disso, a FM representa a segunda condição reumatológica mais prevalente (HALILOGLU *et al.*, 2017).

Desde 1990, os critérios diagnósticos da FM vêm evoluindo. Inicialmente centrados em pontos dolorosos (tender points), os critérios foram revisados em 2010, 2011 e, mais recentemente, em 2016 pelo American College of Rheumatology. Atualmente, o diagnóstico baseia-se na presença de dor difusa em pelo menos 4 das 5 regiões corporais, persistência dos sintomas por no mínimo 3 meses, além de escores específicos no Índice de Dor Difusa (IDD) e na Escala de Gravidade dos Sintomas (EGS) (WOLFE *et al.*, 2016).

A etiologia da FM permanece amplamente desconhecida, embora evidências indiquem envolvimento de fatores genéticos, como polimorfismos nos receptores adrenérgicos (XIAO; HE; RUSSELL, 2011), além de fatores ambientais como estresse físico e emocional, traumas e infecções (IZQUIERDO-ALVENTOSA *et al.*, 2020; ANDRÉS-RODRÍGUEZ *et al.*, 2019). A condição é frequentemente acompanhada por sintomas como cefaleias, fadiga crônica, distúrbios do sono, alterações gastrointestinais e dores em regiões específicas, refletindo sua natureza heterogênea (CHOY, 2015; FREIDIN *et al.*, 2021).

A pesquisa em neuroimagem, especialmente por meio de ressonância magnética (RM), tem proporcionado avanços significativos na compreensão dos mecanismos neurobiológicos subjacentes à FM. Estudos evidenciam alterações em áreas cerebrais envolvidas na percepção e regulação da dor, como córtex insular, giros pré e pós-central, e córtex cingulado anterior (CAGNIE *et al.*, 2014; XIN *et al.*, 2023). Essas alterações incluem mudanças na conectividade funcional, neurotransmissão e estrutura cortical, sugerindo um papel fundamental da sensibilização central na fisiopatologia da FM (FLODIN *et al.*, 2014).

Adicionalmente, repercussões emocionais têm sido amplamente investigadas, com destaque para a alexitimia — dificuldade de identificar e expressar emoções. Uma revisão sistemática mostrou que indivíduos com FM apresentam uma prevalência significativamente maior de alexitimia em comparação com controles saudáveis e paciente com outras condições dolorosas, como artrite reumatoide (HABIBI ASGARABAD *et al.*, 2023). A alexitimia em FM está fortemente associada à dor intensificada, maior ansiedade e sintomas depressivos (GALVEZ-SÁNCHEZ *et al.*, 2018).

1.2 HIPOTESE

Diante das evidências de que a fibromialgia envolve disfunções centrais na modulação da dor e na integração emocional, questiona-se:

Pacientes com fibromialgia apresentam alterações estruturais significativas na espessura cortical — especialmente em regiões associadas ao processamento da dor e das emoções, como o córtex insular anterior — que se correlacionam com níveis elevados de alexitimia, afetividade negativa, ansiedade e depressão, quando comparados a indivíduos saudáveis?

1.3 OBJETIVO

Com base nessas evidências, o presente estudo tem como objetivo investigar as alterações de espessura cortical em mulheres com FM em comparação com controles saudáveis, bem como analisar as correlações entre essas alterações e variáveis clínicas psicométricas. A compreensão dessa interface entre marcadores neurais e sintomas comportamentais poderá contribuir para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais precisas e personalizadas para pacientes com FM.

1.4 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Para responder à hipótese proposta, este estudo tem como objetivos específicos:

1. Comparar a espessura cortical entre pacientes com fibromialgia e indivíduos saudáveis, buscando identificar possíveis alterações estruturais cerebrais associadas à presença de dor crônica.
2. Examinar a distribuição regional dessas alterações, com ênfase em áreas implicadas no processamento sensorial e emocional da dor — como o córtex insular anterior, o giro do cíngulo e as regiões somatossensoriais primária e secundária.
3. Avaliar o perfil emocional e cognitivo dos participantes por meio de instrumentos psicométricos padronizados, incluindo a Escala de Alexitimia de Toronto (TAS-20), a

Escala de Afetos Positivos e Negativos (PANAS), e as escalas de depressão e ansiedade de Hamilton.

4. Investigar a relação entre parâmetros estruturais e comportamentais, verificando se a espessura cortical em regiões-chave se correlaciona com níveis de alexitimia, afetividade negativa, sintomas depressivos e ansiosos.
5. Contribuir para a compreensão neurobiológica da fibromialgia, identificando potenciais biomarcadores estruturais que possam auxiliar na diferenciação clínica e no direcionamento de estratégias terapêuticas baseadas em evidências.

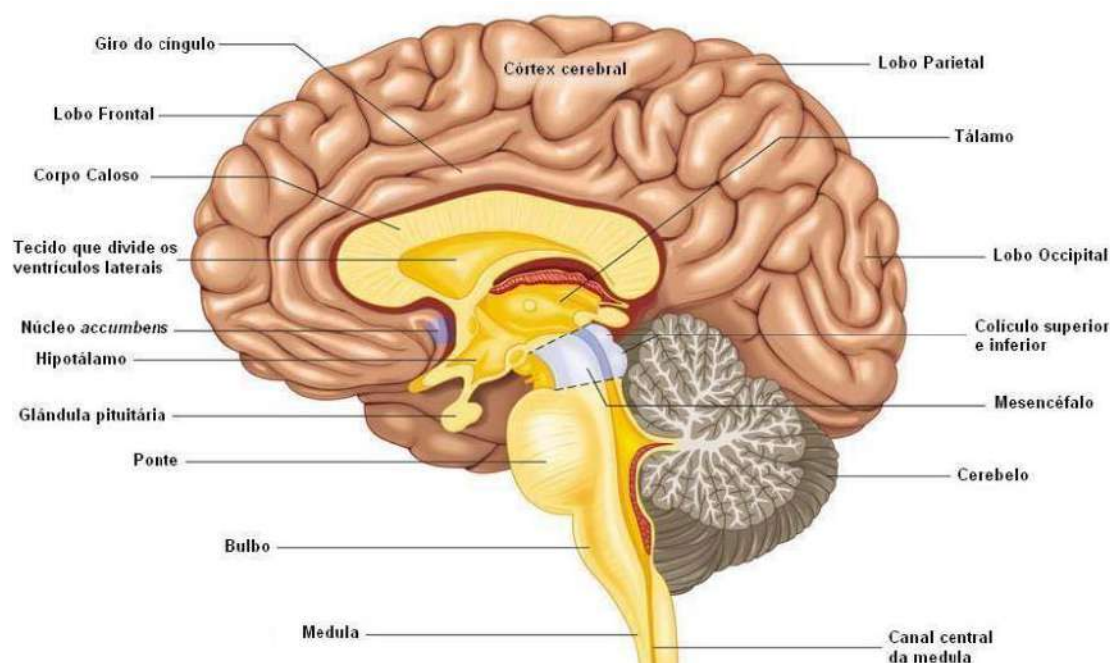
2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Anatomia do Encéfalo Humano

O encéfalo humano é uma estrutura altamente especializada, composta por bilhões de neurônios e células da glia. Sua função abrange desde atividades básicas, como controle da respiração e regulação do batimento cardíaco, até processos superiores, como linguagem, memória e raciocínio abstrato. Do ponto de vista anatômico, o encéfalo é dividido em quatro regiões principais: telencéfalo, diencefalo, tronco encefálico e cerebelo, sendo o telencéfalo a porção mais volumosa e funcionalmente complexa do sistema nervoso central (MACHADO, 1983).

O telencéfalo é formado por dois hemisférios cerebrais – direito e esquerdo – separados pela fissura longitudinal, mas interligados pelo corpo caloso, estrutura composta por fibras comissurais que promovem a comunicação entre ambos os lados. Cada hemisfério está subdividido em quatro lobos principais (frontal, parietal, temporal e occipital) e um lobo profundo, denominado ínsula, localizado no interior do sulco lateral (FRANCO; SOUZA, 2021).

Figura 1: Visão sagital do cérebro humano e suas principais subdivisões anatômicas



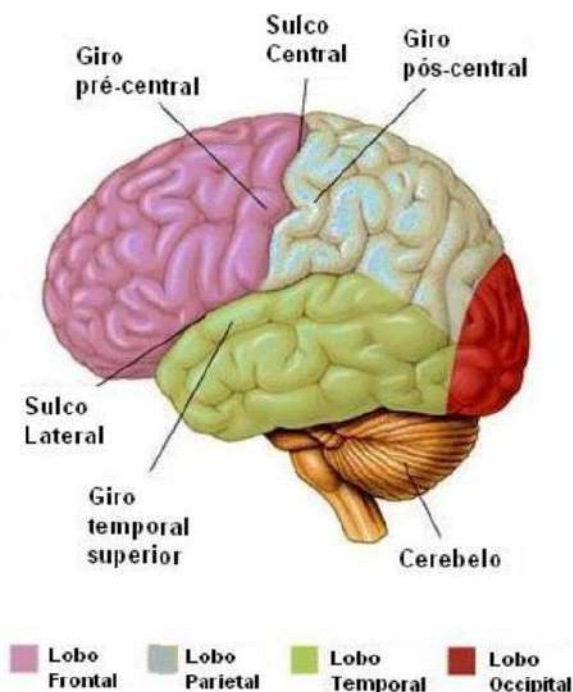
Fonte: Figura modificada de

http://mywebpages.comcast.net/epollak/PSY255_pix/PSY255_pix.htm

A superfície do cérebro é recoberta pelo córtex cerebral, uma fina camada de substância cinzenta com espessura média de 3 mm. Essa estrutura abriga os corpos celulares dos neurônios e é responsável pelo processamento de alta ordem, como informações sensoriais, motoras e

cognitivas. A organização do córtex em giros e sulcos aumenta sua área superficial, sem aumentar o volume encefálico. Dentre os sulcos mais importantes, destacam-se o sulco central (de Rolando) e o sulco lateral (de Sylvius), que separam os diferentes lobos cerebrais. (MACHADO, 1983).

Figura 2: Representação dos quatro lobos cerebrais com seus principais sulcos e giros.

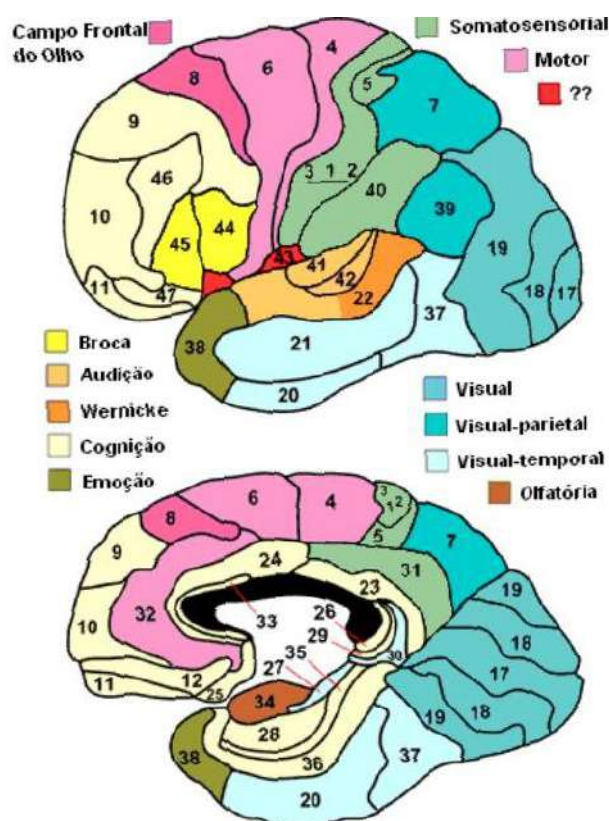


Fonte: figura modificada de http://www.driesen.com/brain_view_-_2.htm

Do ponto de vista funcional, o córtex cerebral é classificado em áreas primárias, secundárias e associativas. As áreas primárias recebem diretamente os estímulos sensoriais ou geram comandos motores. Já as secundárias são responsáveis pelo processamento refinado das informações oriundas das áreas primárias. As áreas de associação, por sua vez, integram informações de múltiplas modalidades, possibilitando funções cognitivas superiores como atenção, linguagem, memória e tomada de decisão (LENT, 2002).

As áreas funcionais do córtex foram inicialmente descritas por Korbinian Brodmann no início do século XX. O mapa de Brodmann, ainda hoje amplamente utilizado na neurociência, divide o córtex em 52 áreas com base em sua citoarquitetura. Entre as mais conhecidas estão: áreas 1, 2 e 3 (somatossensitivas primárias), área 4 (motora primária) e área 17 (visual primária).

Figura 3: Áreas de Brodmann no cérebro humano com atribuição funcional.



Fonte: <http://spot.colorado.edu/~dubin/talks/brodmann/brodmann.html>

A substância branca, localizada abaixo do córtex, é composta por axônios mielinizados que formam tratos, fascículos e comissuras responsáveis pela comunicação entre diferentes áreas do encéfalo. Internamente, encontram-se também os núcleos da base – estruturas de substância cinzenta como o putâmen, globo pálido e núcleo caudado –, que participam da modulação motora. Além disso, o encéfalo possui um sistema ventricular preenchido por líquido cefalorraquidiano (LCR), cuja função é proteger, nutrir e amortecer o tecido cerebral (GUYTON; HALL, 2006).

Essa complexa organização anatômica e funcional é particularmente relevante para a compreensão de seu funcionamento seja saudável ou sob alguma condição clínica, dentre elas: a dor crônica. Regiões como o lobo da ínsula, o giro cingulado anterior, o tálamo e o sistema límbico estão intimamente envolvidos na percepção da dor, no processamento emocional e nas respostas autonômicas. A seguir, serão discutidas essas estruturas em maior detalhe, com ênfase em suas conexões e implicações para a neurofisiologia da dor. (KIM, 2023)

2.2 Teorias da Dor

A dor é uma das experiências humanas mais antigas, universais e, ao mesmo tempo, mais complexas. Ao longo dos séculos, ela foi interpretada sob diversas óticas — desde manifestações divinas, punições morais, até sinais biológicos de perigo ou disfunção. Do ponto de vista científico, a dor passou por uma notável transição: de um reflexo mecânico simplificado para uma vivência subjetiva multifatorial, envolvendo aspectos neurofisiológicos, emocionais, cognitivos e socioculturais. Essa transformação na compreensão da dor está ancorada em avanços científicos nas áreas da neurociência, fisiologia, psicologia e, mais recentemente, da neuroimagem. (COVIAN, 1965; LOPEZ-SOLA, 2017).

Nas primeiras abordagens, como as do fisiologista Charles Sherrington (1932), a dor era compreendida como um reflexo de proteção, um aviso do organismo diante de estímulos potencialmente lesivos. Segundo ele, a dor não era apenas uma sensação, mas uma resposta comportamental integrada que buscava preservar a integridade do organismo. Já Tiengo (2001) salienta que a dor deve ser entendida como uma experiência subjetiva, composta por componentes sensoriais, emocionais e cognitivos, sendo impossível dissociá-la do contexto em que ocorre.

Do ponto de vista clínico, a dor é classificada como aguda ou crônica. A dor aguda é temporária e tem função adaptativa, protegendo o corpo e auxiliando na recuperação tecidual. Já a dor crônica ultrapassa o tempo fisiológico de cicatrização e passa a representar uma condição patológica, frequentemente associada a sofrimento psicológico, disfunção funcional e alterações neuroplásticas (TURK, 2001). Hansen e Streltzer (2005) descrevem a dor como um alarme que aciona redes cerebrais responsáveis pelo processamento emocional, como o córtex cingulado anterior e o córtex pré-frontal ventromedial, evidenciando a interrelação entre dor e emoção. A dor é uma experiência multidimensional, que envolve não apenas os aspectos sensoriais do estímulo nocivo, mas também componentes emocionais e cognitivos. Estudos com imagem por ressonância magnética funcional (fMRI) demonstram que durante a experiência dolorosa ocorre ativação concomitante de áreas sensoriais, como o córtex somatossensorial e o tálamo, e estruturas do sistema límbico, como o córtex cingulado anterior e a ínsula, responsáveis pela modulação afetiva da dor. Rainville et al. (1997) mostraram que a percepção afetiva da dor está fortemente associada à atividade no córtex cingulado anterior, enquanto a intensidade sensorial correlaciona-se com o córtex somatossensorial. De modo semelhante, Singer et al. (2004) demonstraram que a empatia pela dor alheia ativa regiões límbicas como a ínsula, mesmo sem estímulo físico direto, reforçando o papel dessas estruturas no componente emocional da dor. Bushnell, Čeko e Low (2013) apontam ainda que, em

pacientes com dor crônica, há disfunção nas redes de controle cognitivo e emocional, com alterações na conectividade entre áreas pré-frontais, límbicas e sensoriais. Em pacientes com fibromialgia, López-Solà et al. (2017) identificaram uma assinatura cerebral específica, caracterizada por hiperatividade funcional em regiões límbicas e sensório-motoras. Já Baliki et al. (2006) demonstraram que as flutuações na intensidade da dor crônica estão associadas a mudanças espontâneas de atividade em regiões emocionais como o córtex pré-frontal medial e o núcleo accumbens, reforçando a interconexão entre dor, emoção e cognição.

O desenvolvimento de modelos teóricos da dor contribuiu significativamente para a compreensão deste fenômeno, e três teorias principais merecem destaque: a teoria específica, a teoria do padrão e a teoria do controle da comporta.

2.3 Teoria Específica da Dor

A Teoria Específica da Dor foi proposta inicialmente no século XIX e aprimorada ao longo do século XX. Segundo essa teoria, existem vias neurais dedicadas exclusivamente à condução da dor, desde a periferia até o córtex cerebral. Essas vias envolvem nociceptores específicos, fibras A-delta e C, o trato espinotalâmico lateral, o tálamo e, finalmente, o córtex somatossensorial. A dor seria, portanto, resultado direto da ativação de receptores específicos por estímulos nocivos (MELZACK; WALL, 1965).

No entanto, essa teoria mostrou-se limitada ao não explicar casos em que a dor persiste mesmo após a resolução da lesão tecidual ou a ausência de estímulo nocivo. Beecher (1956), em um estudo com soldados feridos na Segunda Guerra Mundial, observou que apenas 25% deles pediram analgesia com morfina, enquanto 83% dos civis com lesões semelhantes solicitaram alívio para a dor. Essa discrepância foi atribuída ao significado psicológico e emocional da dor, revelando que fatores contextuais modulam a experiência dolorosa.

Do ponto de vista neurofisiológico, Hunt e McIntyre (1960) identificaram fibras sensoriais especializadas para estímulos térmicos e mecânicos, mas não conseguiram relacionar esses dados com aspectos subjetivos da dor, como sofrimento ou ansiedade. Essa lacuna teórica indicava a necessidade de modelos mais abrangentes.

2.4 Teoria do Padrão (ou Doutrina Padrão)

A Teoria do Padrão, defendida por Sinclair e Weddell na década de 1940, refutava a ideia de vias específicas para a dor. Propunha que todas as fibras nervosas periféricas seriam estruturalmente semelhantes e que o padrão espacial e temporal de ativação dessas fibras determinaria a sensação dolorosa. Segundo Weddell (1947), a dor seria resultado da

intensidade e duração do estímulo e da forma como ele é interpretado pelo sistema nervoso central. A analogia proposta foi a percepção olfativa: diferentes cheiros são reconhecidos sem a necessidade de receptores específicos para cada odor.

Embora a teoria do padrão tenha trazido contribuições importantes, especialmente ao destacar a relevância da codificação neural complexa, ela apresentou limitações notáveis ao negligenciar os mecanismos de modulação da dor e os fatores emocionais e cognitivos envolvidos no processo. Com os avanços da neurociência a partir da segunda metade do século XX, tornou-se evidente que a dor não é apenas uma resposta sensorial gerada por padrões de estímulo, mas sim um fenômeno dinâmico, amplamente modulado por estruturas centrais, como o córtex pré-frontal, a ínsula e o sistema límbico, e influenciado por aspectos psicológicos, como expectativa, emoção e memória. Essa transição de paradigma foi impulsionada por estudos como os de Melzack e Wall (1965), que propuseram a teoria do portão para explicar a modulação da dor; Craig (2002), que destacou a interocepção como interface entre percepção sensorial e estado emocional; Bushnell, Čeko e Low (2013), que demonstraram a interação entre emoção, cognição e dor; e Sluka e Clauw (2016), que consolidaram a compreensão da dor crônica como uma disfunção neurobiológica envolvendo múltiplas redes neurais centrais (MELZACK; WALL, 1965; CRAIG, 2002; BUSHNELL; ČEKO; LOW, 2013; SLUKA; CLAUW, 2016).

2.5 Teoria do Portão da Dor

Em 1965, Ronald Melzack e Patrick Wall propuseram a Teoria Portão da Dor, considerada um marco paradigmático na história da dor. Esta teoria trouxe uma nova perspectiva ao afirmar que a medula espinhal atua como um sistema de "portões" que modulam a transmissão dos impulsos nociceptivos. De acordo com esse modelo, a interação entre fibras nervosas de grande e pequeno calibre, a substância gelatinosa da medula e fatores centrais (como atenção, emoções e cognições) determinam se o sinal de dor será transmitido ao cérebro.

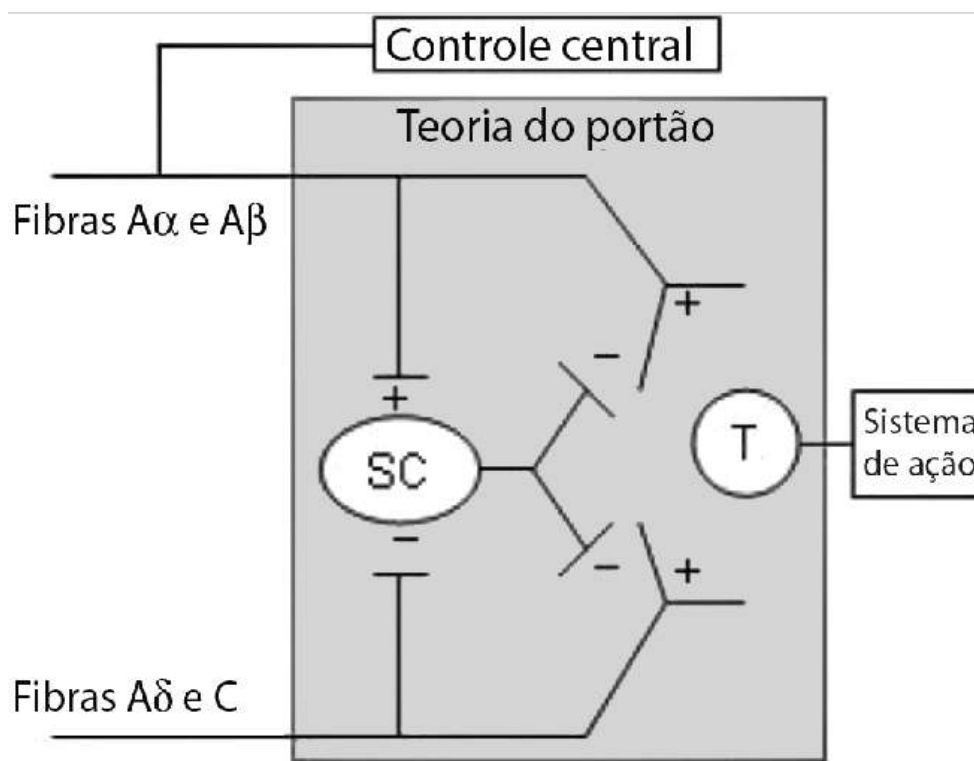
Fibras de grande diâmetro (como as fibras A-beta, responsáveis por estímulos táteis) podem inibir a condução da dor, "fechando o portão", enquanto fibras de pequeno diâmetro (como as fibras A-delta e C) facilitam sua abertura. Essa modulação também é influenciada pelo cérebro, por meio de vias descendentes que podem amplificar ou atenuar o sinal nociceptivo, dependendo do estado emocional ou da expectativa do indivíduo (MELZACK; WALL, 1965).

Embora haja evidências fisiológicas indicando funções específicas das estruturas do sistema somestésico, conforme demonstrado por Hunt e McIntyre (1960), outros estudiosos,

como Melzack e Wall (1965), apresentam argumentos que vão além dos aspectos clínicos e fisiológicos, incorporando também evidências psicológicas relacionadas à dor. Esses pesquisadores destacaram que “os tipos de receptores, fibras ou vias espinhais não transmitem apenas um tipo de sensação” (MELZACK; WALL, 1965, p. 972). Além disso, no que se refere ao comportamento, Melzack e Casey (1968) propuseram uma interação entre os sistemas sensorial, motivacional e cognitivo, reconhecendo a dor como uma experiência multidimensional. Covian (1963) já apontava que a dor envolve circuitos neurofuncionais de integração afetiva e motora, antecipando ideias modernas que seriam confirmadas por autores como Clauw (2020), ao defender que a dor crônica decorre de disfunções amplas da modulação central e não apenas de lesões teciduais.

A teoria do portão, proposta por Melzack e Wall em 1965, é amplamente explicada no contexto dos mecanismos endógenos de modulação da dor. No artigo de Souza (2009), a figura adaptada da autora ilustra esse modelo com clareza, demonstrando como estímulos táteis provenientes de fibras não-nociceptivas ($A\alpha$ e $A\beta$) podem modular os impulsos das fibras nociceptivas ($A\delta$ e C) no corno posterior da medula espinhal, inibindo ou facilitando a transmissão do sinal doloroso. O esquema também evidencia a influência central do córtex cerebral, indicando que fatores cognitivos, afetivos e emocionais têm papel modulador sobre a porta de entrada da dor. A autora enfatiza ainda que essa teoria se mantém atual ao considerar a dor como um fenômeno dinâmico, modulável em diferentes níveis do sistema nervoso. Assim, a imagem reforça visualmente a ideia de que o sistema nervoso central exerce controle ativo sobre o sinal doloroso, podendo amplificá-lo ou inibi-lo conforme o contexto.

Figura 4: Representação esquemática da teoria do portão. O esquema demonstra a atuação de fibras não-nociceptivas modulando o impulso doloroso nas fibras nociceptivas, com controle cortical superior.



Fonte: adaptada de Melzack e Wall (1965)

Essa teoria também encontra respaldo em estudos de neuroimagem, que demonstram como o córtex cingulado anterior, o córtex pré-frontal, o hipotálamo e a amígdala participam ativamente da modulação da dor (BUSHNELL; ČEKO; LOW, 2013; LÓPEZ-SOLÀ et al., 2017; APKARIAN et al., 2009). Dessa forma, o sistema nervoso central não apenas interpreta os estímulos dolorosos, mas os regula, amplifica ou inibe conforme fatores psicológicos, como atenção, memória e humor (CRAIG, 2002; BALIKI et al., 2006).

Em síntese, a compreensão da dor percorreu um caminho extenso, desde modelos puramente sensoriais até abordagens complexas que envolvem a interação entre corpo, mente e ambiente. O desenvolvimento dessas teorias permitiu avanços significativos na prática clínica, promovendo o reconhecimento da dor como um fenômeno que deve ser tratado de forma integrada (COVIAN, 1963; MELZACK; WALL, 1965; CLAUW, 2020). O entendimento contemporâneo da dor exige, portanto, uma abordagem multidisciplinar, centrada no paciente, que considere as múltiplas dimensões dessa experiência (SLAUKA; CLAUW, 2016; BUSHNELL; ČEKO; LOW, 2013).

2.6 Fibromialgia

O termo *fibromialgia* deriva da junção de palavras do latim e do grego: *fibra* (tecido conjuntivo), *myo* (músculo) e *algia* (dor). Seu significado literal é “dor nos tecidos fibromusculares”, refletindo a principal característica da síndrome — uma dor musculoesquelética crônica e difusa, sem evidência objetiva de inflamação ou lesão tecidual identificável, mas com notável impacto funcional e emocional (YUNUS *et al.*, 1981).

Historicamente, manifestações clínicas semelhantes à fibromialgia já eram descritas desde o século XIX, sob denominações como “reumatismo psicogênico”, “fibrosite” e “mialgia generalizada”. No entanto, somente em 1990, o American College of Rheumatology (ACR) estabeleceu os primeiros critérios diagnósticos padronizados, com base na presença de dor generalizada por, no mínimo, três meses e sensibilidade em pelo menos 11 de 18 pontos corporais específicos à palpação (WOLFE *et al.*, 1990).

Apesar de sua importância histórica, essa abordagem centrada em *tender points* recebeu críticas por ser excessivamente subjetiva, além de negligenciar outros sintomas centrais da fibromialgia, como fadiga persistente, distúrbios do sono, alterações cognitivas (frequentemente referidas como *fibrofog*) e sintomas emocionais. Em resposta a essas limitações, os critérios foram revisados em 2010, 2011 e, posteriormente, em 2016, com a inclusão de instrumentos como o Índice de Dor Difusa (IDD) e a Escala de Gravidade dos Sintomas (EGS), eliminando a obrigatoriedade da palpação manual (WOLFE *et al.*, 2016).

A revisão das diretrizes brasileiras para o diagnóstico e manejo da fibromialgia, publicada em 2017, propõe uma abordagem centrada em critérios clínicos mais sensíveis e amplos, que substituem o modelo baseado exclusivamente em pontos dolorosos à palpação. Os novos critérios incorporam sintomas como fadiga, distúrbios do sono, comprometimento cognitivo e manifestações somáticas associadas, refletindo a complexidade neurofuncional da síndrome. Dessa forma, as diretrizes de 2017 alinham-se ao avanço científico da área e contribuem para diagnósticos mais acurados e intervenções mais eficazes (BERTOLO *et al.*, 2017).

A evolução dos critérios culminou, em 2018, com a proposta do consórcio AAPT (*ACTION-APS Pain Taxonomy*), que passou a classificar a fibromialgia como uma condição de dor crônica primária, no contexto das síndromes de sensibilização central. O novo modelo sugeriu um diagnóstico com base em três domínios essenciais: (1) dor difusa persistente por pelo menos três meses, (2) presença de sintomas somáticos adicionais, como fadiga, sono não restaurador e queixas cognitivas, e (3) sofrimento psicológico ou disfunção emocional relevante (FITZCHARLES *et al.*, 2018).

Essa transição reflete uma mudança de paradigma — do modelo reumatológico tradicional para uma compreensão mais abrangente, neurobiológica e psicossocial da fibromialgia. Estudos de neuroimagem vêm demonstrando alterações funcionais e estruturais em regiões como a ínsula, o giro cingulado anterior, o tálamo e o córtex pré-frontal medial (CAGNIE *et al.*, 2014; LOPES-SOLÀ *et al.*, 2017). Essas evidências fortalecem a visão da fibromialgia como um distúrbio da modulação central da dor, associado a mecanismos complexos de amplificação e desregulação sensorial.

Além disso, fatores como históricos de traumas emocionais, predisposição genética e presença de transtornos do humor parecem contribuir de forma significativa para o desenvolvimento e a manutenção da fibromialgia. Esses elementos reforçam a necessidade de estratégias terapêuticas multidimensionais, que incluam psicoterapia, atividade física supervisionada, neuroeducação em dor e farmacoterapia individualizada (SLUKA; CLAUW, 2016).

Estudos epidemiológicos estimam que a prevalência da fibromialgia varie entre 0,66 % e 4,4 % da população mundial, sendo mais comum em mulheres adultas, especialmente entre os 35 e 60 anos (CAVALCANTE *et al.*, 2006). Apesar disso, a influência do gênero no diagnóstico e tratamento da fibromialgia ainda é um ponto crítico. Pesquisas recentes indicam subdiagnóstico em homens e escassa investigação sobre pessoas transgênero, apesar da maior prevalência e intensidade de sintomas em indivíduos do sexo feminino (COSTA; FERREIRA, 2023).

Do ponto de vista etiológico, a fibromialgia é considerada uma condição de origem multifatorial, ainda não completamente elucidada. Evidências apontam para a participação de fatores genéticos, ambientais, neuroendócrinos e psicossociais. Estudos sugerem uma associação entre a fibromialgia e polimorfismos genéticos que afetam os sistemas dopaminérgico e serotoninérgico, influenciando a percepção da dor e contribuindo para o fenômeno de sensibilização central (BRUCE; OJEDA; GUTIÉRREZ, 2018).

Entre os principais defensores da abordagem neurofuncional da fibromialgia está Clauw (2014), que destaca o papel da amplificação central da dor como mecanismo patofisiológico principal. Nesse modelo, o sistema nervoso central torna-se hiper-responsivo a estímulos sensoriais, promovendo dor mesmo na ausência de lesões teciduais. Além disso, estudos indicam que mecanismos como neuroinflamação e disfunção autonômica também desempenham papéis centrais na fisiopatologia da doença (SLUKA; CLAUW, 2016).

O manejo da fibromialgia requer, portanto, uma abordagem biopsicossocial integrativa, que reconheça a multiplicidade de fatores envolvidos. Intervenções não farmacológicas têm

mostrado benefícios consistentes, como o exercício físico supervisionado — especialmente o exercício aquático — que contribui para a redução da dor, melhora da função física e diminuição de sintomas depressivos (LATORRE-SANTIAGO; TORRES-LACOMBA, 2017). Abordagens psicológicas, como a terapia cognitivo-comportamental e o *mindfulness*, também demonstraram eficácia na melhora da qualidade de vida em pacientes com FM, particularmente em mulheres (SAMAMI; SHAHHOSSEINI; ELYASI, 2021).

No que tange aos critérios diagnósticos mais recentes, os modelos propostos por Wolfe et al. (2010, 2016) com o uso do IDD e da EGS ampliaram a sensibilidade do diagnóstico, permitindo sua aplicação clínica mesmo na ausência de pontos dolorosos à palpação. Já os critérios da AAPT de 2018 incorporaram uma visão mais padronizada e centrada em domínios, recomendando que o diagnóstico de FM seja feito com base em dor crônica generalizada, sofrimento emocional, disfunção funcional e ausência de explicações médicas alternativas. Estudos como os de Schaefer et al. (2016) reforçam a validade desses critérios, demonstrando que eles predizem de forma mais acurada a carga da doença e auxiliam na estratificação clínica para o manejo individualizado.

Por fim, a integração entre achados clínicos e neurobiológicos é um passo essencial para a evolução contínua do diagnóstico e tratamento da fibromialgia. Clauw e Crofford (2003) defendem que a FM deve ser reconhecida como um distúrbio neurobiológico legítimo, rompendo com a visão ultrapassada de que seria um diagnóstico de exclusão. A crescente comprovação de alterações cerebrais estruturais e funcionais, combinada a disfunções cognitivas e emocionais, reforça a necessidade de abordagens interdisciplinares, que aliem imagem cerebral, avaliação psicométrica e critérios clínicos estruturados como base para a conduta terapêutica.

2.7 Neuroimagem

A neuroimagem representa uma das possíveis ferramentas para investigar mecanismos neurobiológicos, como a dor crônica, mais especificamente a fibromialgia (FM). Essas técnicas, quando integradas, proporcionam uma visão abrangente do cérebro humano, conectando achados clínicos a seus correlatos tanto funcionais quanto estruturais. Além da aplicação diagnóstica, a neuroimagem tem sido amplamente empregada para a predição de resposta terapêutica em transtornos mentais. Estudos como os de Evans et al. (2006) demonstram que a atividade cerebral basal pode prever a eficácia de tratamentos em pacientes com depressão e transtorno obsessivo-compulsivo, sugerindo um futuro promissor para a medicina personalizada, baseada em biomarcadores funcionais. Em outras palavras, a

capacidade de antecipar quais indivíduos responderão melhor a determinadas terapias pode otimizar intervenções clínicas, reduzindo a exposição a tratamentos ineficazes e encurtando o tempo até a remissão dos sintomas (EVANS *et al.*, 2006; SOARES; LAW, 2019; MEYER *et al.*, 2020; LOGOTHETIS, 2021; ASSAF; PASTERNAK, 2022).

No contexto da FM, técnicas como a ressonância magnética funcional (fMRI), a tomografia por emissão de pósitron (PET), a imagem por tensor de difusão (DTI) e a espectroscopia por ressonância magnética (MRS) têm revelado evidências consistentes de disfunções centrais no processamento nociceptivo. O estudo de López-Solà *et al.* (2017) identificou padrões neurais distintos em pacientes com FM, incluindo hiperatividade em regiões envolvidas na integração sensorial, como a ínsula e o tálamo, e atividade reduzida em áreas primárias sensoriais. Esses achados sugerem uma desregulação na forma como o cérebro interpreta e modula sinais nociceptivos, oferecendo suporte à hipótese da sensibilização central como mecanismo fisiopatológico dominante na FM (LÓPEZ-SOLÀ *et al.*, 2017).

Complementando essa perspectiva, Vogel *et al.* (2022) mostraram que a motivação e a demanda cognitiva interferem na percepção dolorosa em indivíduos com FM, indicando que intervenções terapêuticas que combinam tarefas cognitivamente exigentes com estímulos motivacionais podem ser estratégias eficazes para o manejo da dor crônica

Estudos clássicos da literatura reforçam essas descobertas. Bradley *et al.* (2003), por meio de tomografia por emissão de pósitron (PET), demonstraram alterações significativas no fluxo sanguíneo cerebral regional (rCBF) em pacientes com FM, particularmente em estruturas como o córtex cingulado anterior, o tálamo e a ínsula. Tais regiões desempenham papel central na modulação da dor, corroborando a ideia de que alterações no sistema nervoso central contribuem diretamente para a experiência dolorosa persistente.

Uma revisão sistemática conduzida por Cagnie *et al.* (2014) aponta a presença de modificações tanto estruturais quanto funcionais em múltiplas regiões corticais associadas à sensibilidade dolorosa, com ênfase no hemisfério cerebral direito. Esses achados indicam que o cérebro do paciente com FM não apenas responde de maneira anômala aos estímulos, mas também apresenta modificações plásticas duradouras.

Hsu *et al.* (2009), utilizando fMRI, evidenciaram que pacientes com FM apresentam ativação exacerbada no córtex somatossensorial e no giro cingulado anterior frente a estímulos dolorosos de baixa intensidade. Essa hiperatividade está associada à sensibilização central e

reforça a proposta de que intervenções neurológicas — como a estimulação transcraniana por corrente contínua ou a meditação mindfulness — podem auxiliar na regulação desses circuitos.

Estudos como o de Flodin et al. (2014) evidenciaram, por meio do uso combinado de DTI e fMRI, uma redução da conectividade funcional entre regiões sensoriais e límbicas, o que pode explicar a frequente sobreposição de sintomas físicos e emocionais.

Um exemplo ilustrativo da utilização da neuroimagem funcional na compreensão da dor crônica pode ser observado no estudo de Hotta et al. (2017), que investigou pacientes com Síndrome de Dor Regional Complexa (CRPS) utilizando fMRI. Os autores demonstraram que a simples observação de ações motoras provocava ativação cerebral anormal em regiões relacionadas à dor e ao controle motor, como o córtex somatossensorial primário e secundário, tálamo, córtex orbitofrontal e giro frontal inferior. Essas alterações foram especialmente evidentes na condição de maior carga perceptiva, e a classificação dos padrões de ativação cerebral por meio de análise multivariada mostrou acurácias de até 100%.

A neuroimagem também tem fornecido elementos importantes para o estudo da dor crônica como um todo. Pesquisas demonstram que essa condição está associada a alterações duradouras na estrutura cerebral, como redução do volume da substância cinzenta em áreas envolvidas na modulação da dor e aumento da conectividade em redes neurais relacionadas à vigilância e à emoção negativa (CAGNIE *et al.*, 2014).

Outro estudo relevante conduzido por Hernández Molina et al. (2017) com pacientes com lombalgia crônica mostrou que a fMRI é capaz de evidenciar a ampliação da conectividade entre regiões relacionadas ao processamento da dor e áreas emocionais do cérebro. Essa ampliação pode explicar por que pacientes com dor persistente frequentemente apresentam quadros associados de depressão, ansiedade ou distúrbios cognitivos.

Pesquisas recentes também têm explorado intervenções complementares com suporte em neuroimagem. Pedrosa et al. (2015) demonstraram que a terapia assistida por cães promoveu redução significativa da dor e melhora do estado emocional em pacientes com dor crônica. Esses resultados foram acompanhados por modificações na ativação cerebral identificadas por fMRI, sugerindo que a intervenção afeta não apenas o comportamento, mas também os circuitos neurais associados à dor e ao afeto.

Outro aspecto relevante é a adoção de campos magnéticos específicos para a realização dos exames. A ressonância magnética de 1,5 Tesla tem sido amplamente utilizada tanto na

prática clínica quanto em estudos científicos devido ao seu equilíbrio entre qualidade de imagem e custo operacional. Esse campo fornece resolução espacial satisfatória e permite a obtenção de imagens anatômicas e funcionais com alto grau de fidelidade (GLOVER, 2011; HUETTEL; SONG; MCCARTHY, 2014).

2.8 Dor: Perspectiva Neurobiológica e Modulatória

A compreensão moderna da dor ultrapassa a visão cartesiana de estímulo e resposta, sendo hoje reconhecida como um fenômeno neurobiopsicossocial profundamente integrado. A dor não é apenas um sinal fisiológico de lesão, mas uma construção dinâmica do sistema nervoso central que emerge da interação entre processos sensoriais, afetivos, cognitivos e contextuais (TRACEY; MANTHOURA, 2019). Essa concepção é sustentada por evidências neurocientíficas que mostram que a percepção dolorosa resulta da atividade coordenada de múltiplas redes corticais e subcorticais — incluindo o tálamo, a ínsula, o córtex cingulado anterior e o córtex pré-frontal — conhecidas coletivamente como a “matriz da dor” (MARTUCCI; MACKAY, 2020).

Do ponto de vista fisiológico, o processamento da dor envolve três etapas principais: transdução, transmissão e modulação. Inicialmente, estímulos nocivos são convertidos em potenciais de ação nos nociceptores periféricos, propagando-se pelas fibras aferentes A δ e C até os neurônios da medula espinhal. A partir daí, projeções ascendentes alcançam núcleos talâmicos e regiões corticais envolvidas na interpretação sensorial e emocional do estímulo (COSTIGAN; WOOLF, 2021). Contudo, a experiência subjetiva da dor é fortemente moldada por vias descendentes de controle, que modulam a excitabilidade neuronal espinhal. Regiões como a substância cinzenta periaquedutal (PAG), o bulbo rostral ventromedial (RVM) e o córtex pré-frontal medial exercem papéis críticos nesse sistema inibitório, liberando neurotransmissores como serotonina, noradrenalina e endorfinas que reduzem a transmissão nociceptiva (MILLAN, 2022).

Em condições crônicas, esses mecanismos de modulação sofrem disfunções, caracterizando a chamada **sensibilização central**, em que há amplificação persistente dos sinais de dor e redução dos limiares sensoriais. Essa condição é observada em síndromes como fibromialgia, enxaqueca crônica e dor neuropática, nas quais alterações na plasticidade sináptica e na conectividade funcional de redes corticais contribuem para a perpetuação da dor (KATO et al., 2020). A neuroplasticidade, nesse contexto, adquire papel paradoxal: embora seja um mecanismo adaptativo essencial para o aprendizado e a memória, sua desregulação

pode consolidar estados patológicos de hiperexcitabilidade e hipersensibilidade (SCHMIDT-WILCKE; DIERS, 2019).

Pesquisas recentes também destacam a importância dos fatores emocionais e cognitivos na percepção e na modulação da dor. Estudos com neuroimagem funcional demonstram que estados afetivos negativos, como ansiedade e depressão, amplificam a resposta neuronal em regiões da ínsula e do córtex cingulado anterior, enquanto estratégias cognitivas de reavaliação emocional ativam o córtex pré-frontal dorsolateral, promovendo inibição descendente da dor (KRAFFT et al., 2021; ZEIDMAN et al., 2022). Essa relação bidirecional entre emoção e nocicepção explica por que pacientes com fibromialgia frequentemente apresentam sintomas emocionais concomitantes e reforça o conceito de que a dor deve ser compreendida como uma experiência integrada do cérebro e não como um mero reflexo periférico.

Outro aspecto relevante na compreensão contemporânea da dor é o papel das redes cerebrais de modo padrão (default mode network — DMN), saliência e controle executivo. Estudos recentes sugerem que a dor crônica altera a comunicação entre essas redes, deslocando o foco atencional para estímulos internos e reduzindo a capacidade de inibição cognitiva (WILLIAMS et al., 2021). A atividade aumentada da rede de saliência, que inclui a ínsula anterior e o córtex cingulado, está associada à hipervigilância e à percepção exagerada de estímulos somáticos, fenômenos comuns em pacientes com fibromialgia e outras condições nociplásticas (ZHOU et al., 2022).

Assim, compreender a dor sob uma perspectiva neurobiológica exige reconhecer que sua gênese e manutenção dependem de uma complexa interação entre substratos cerebrais, processos emocionais e experiências de vida. Essa visão integrada sustenta as bases teóricas da neuroimagem aplicada ao estudo da dor, permitindo identificar marcadores cerebrais que refletem o desequilíbrio entre redes sensoriais e afetivas, constituindo um caminho promissor para o avanço diagnóstico e terapêutico em condições de dor crônica.

2.9 Neuroimagem e Plasticidade Cerebral na Dor Crônica

A neuroimagem surgiu nas últimas décadas como uma ferramenta essencial para investigar os mecanismos centrais da dor, revelando que alterações estruturais e funcionais do cérebro estão diretamente associadas à experiência dolorosa persistente. Diferentes modalidades de imagem, como a **ressonância magnética funcional (fMRI)**, a **imagem por tensor de difusão (DTI)**, a **morfometria baseada em superfície (SBM)** e a **espectroscopia**

por ressonância magnética (MRS), têm sido amplamente utilizadas para mapear as mudanças neurais que caracterizam a dor crônica (JENSEN; HARVEY; PEREIRA, 2021).

A fMRI, que mede variações no sinal BOLD (blood oxygen level-dependent), permite identificar regiões cerebrais ativadas durante o processamento nociceptivo, oferecendo insights sobre como o cérebro codifica a intensidade e o componente afetivo da dor. Estudos recentes demonstram que pacientes com fibromialgia apresentam hiperatividade no córtex insular, cíngulo anterior e pré-frontal medial, mesmo na ausência de estímulos externos, sugerindo uma amplificação central persistente (STISI et al., 2020; MÜLLER et al., 2022). Além disso, a conectividade funcional entre essas áreas mostra-se alterada, indicando um acoplamento disfuncional entre redes sensoriais e emocionais.

A DTI, por sua vez, investiga a integridade das fibras de substância branca por meio da anisotropia fracionada, permitindo inferir a microestrutura de tratos neurais envolvidos na transmissão e modulação da dor. Pesquisas com pacientes com fibromialgia têm mostrado redução da anisotropia em regiões como o corpo caloso, a cápsula interna e o fascículo longitudinal superior, evidenciando comprometimentos na comunicação inter-hemisférica e nas vias frontolímbicas (LIU et al., 2021; BINGEL, 2023). Essas alterações estruturais corroboram o modelo de disfunção de redes, no qual a dor crônica é sustentada por circuitos cerebrais reorganizados.

A **morfometria baseada em superfície (SBM)** representa um avanço metodológico significativo ao quantificar diretamente a **espessura cortical**, permitindo detectar mudanças sutis na substância cinzenta com alta sensibilidade. Estudos recentes apontam redução da espessura cortical em regiões envolvidas na percepção e modulação da dor — como a ínsula, o giro cíngulo anterior e o córtex somatossensorial — em pacientes com síndromes nociplásticas (LEE et al., 2022; XU et al., 2023). Essas alterações são interpretadas como resultado de processos neuroplásticos adaptativos, possivelmente relacionados à sobrecarga funcional dessas áreas diante da dor persistente.

A **MRS**, embora menos difundida, complementa essas análises ao avaliar o metabolismo cerebral in vivo. Pesquisas com fibromialgia identificaram desequilíbrios nos níveis de glutamato e GABA em regiões como o tálamo e a ínsula, refletindo um desbalanço entre excitabilidade e inibição neural (HARRISON et al., 2019; KIM et al., 2023). Esses achados metabólicos reforçam a hipótese de que a dor crônica envolve não apenas alterações

estruturais, mas também disfunções neuroquímicas que modulam a sensibilidade e a resposta emocional à dor.

A integração entre técnicas de neuroimagem funcional e estrutural tem permitido delinear um panorama mais preciso da plasticidade cerebral associada à dor crônica. Estudos longitudinais mostram que o tratamento efetivo — seja por intervenções farmacológicas, estimulação transcraniana ou terapias cognitivas — pode reverter parcialmente as alterações na espessura cortical e restaurar a conectividade funcional entre redes de modulação (VALENTINI et al., 2021). Esses achados sustentam a noção de que o cérebro em dor crônica é plasticamente maleável e que intervenções bem direcionadas podem promover reorganização adaptativa.

No contexto metodológico, o uso de **ressonância magnética de 1,5 Tesla** continua sendo amplamente aceito em protocolos de pesquisa, especialmente em estudos que envolvem análise estrutural por SBM, dada sua confiabilidade e relação custo-benefício. Embora equipamentos de 3 Tesla proporcionem maior resolução, investigações recentes demonstram que, quando se empregam pipelines robustos como o **FreeSurfer**, é possível obter medidas altamente reprodutíveis de espessura cortical e morfometria global mesmo em scanners de menor campo (REUTER; FISCHL, 2023).

Portanto, a neuroimagem não apenas confirma a existência de alterações cerebrais em pacientes com dor crônica, mas redefine o entendimento sobre como o cérebro aprende e mantém a dor. O estudo da espessura cortical, em especial, oferece uma janela única para compreender a neuroplasticidade estrutural da fibromialgia, representando um marco no esforço de correlacionar achados anatômicos a manifestações clínicas e emocionais. Tais evidências reforçam que a dor é, antes de tudo, uma experiência cerebral complexa, enraizada na interação entre biologia, mente e ambiente.

2.10 Morfometria Cerebral

A morfometria cerebral baseada em imagens de ressonância magnética (RM) tem se consolidado como uma ferramenta essencial na investigação da estrutura cerebral *in vivo*. Essa técnica permite a análise quantitativa de alterações anatômicas em diversos contextos clínicos e de pesquisa, como no estudo do desenvolvimento cerebral, do envelhecimento e de transtornos neurológicos e psiquiátricos. A sofisticação dos métodos de análise morfométrica tem proporcionado uma compreensão mais detalhada das mudanças estruturais associadas a

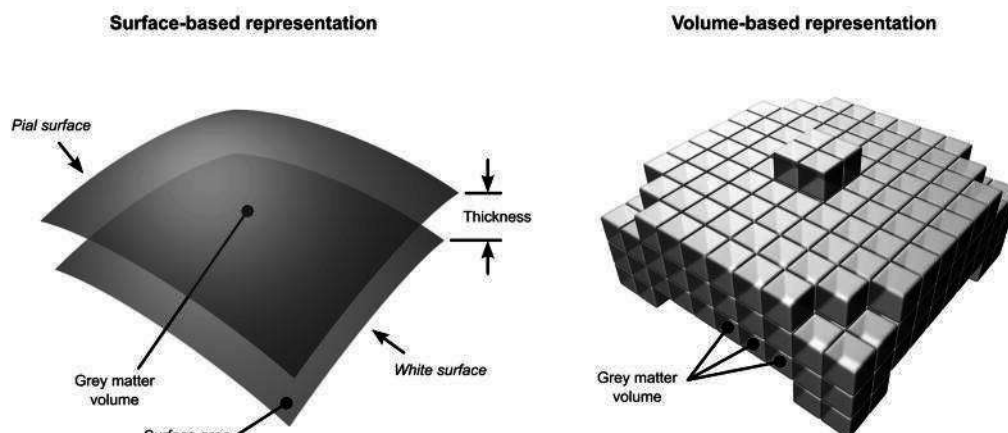
diferentes condições clínicas. Destacam-se, nesse cenário, três abordagens metodológicas principais: a morfometria baseada em voxel (VBM), a morfometria baseada em superfície (SBM) e a volumetria manual ou semiautomática por regiões de interesse (ROIs). Cada uma dessas técnicas apresenta características específicas, vantagens e limitações que devem ser consideradas conforme os objetivos de cada investigação (RECHBERGER *et al.*, 2022; ROTTENBERG, 2009).

A aplicação da morfometria cerebral na compreensão da dor crônica representa um avanço importante na neuroimagem. Pacientes com diferentes síndromes dolorosas crônicas têm demonstrado alterações estruturais consistentes em regiões cerebrais envolvidas na modulação e percepção da dor, como a ínsula, o cíngulo anterior e o córtex pré-frontal. Estudos longitudinais apontam que essas alterações podem ser reversíveis com o alívio clínico da dor, o que indica um componente plástico associado à experiência prolongada da dor. Por exemplo, em pacientes com osteoartrite do quadril, observou-se redução do volume do tálamo que se normalizou após a realização de artroplastia, demonstrando o potencial de reversibilidade das alterações morfométricas (GWILYM *et al.*, 2010; YUAN *et al.*, 2017).

A VBM é uma técnica automatizada que permite a comparação voxel a voxel de diferentes estruturas cerebrais, sendo amplamente utilizada em estudos que buscam identificar alterações difusas de substância cinzenta e branca sem necessidade de definição prévia de regiões de interesse. Um estudo demonstrou que pacientes com dor lombar crônica apresentam redução de volume em áreas como o córtex pré-frontal dorsolateral e a ínsula anterior, regiões centrais na modulação da dor (FRITZ *et al.*, 2016). Outra metanálise identificou padrões robustos de diminuição de substância cinzenta em pacientes com dor crônica primária, relacionando essas alterações à duração dos sintomas e à intensidade da dor (WANG *et al.*, 2022).

Por outro lado, a SBM oferece uma análise mais refinada da anatomia cortical, permitindo a mensuração da espessura cortical, da curvatura e da área da superfície. Essa abordagem é particularmente sensível a alterações locais e sutis do córtex cerebral, sendo indicada para estudos que buscam identificar padrões específicos em condições como depressão, transtornos alimentares e envelhecimento. Pesquisas demonstram que a SBM pode identificar alterações estruturais associadas à plasticidade cerebral, inclusive em resposta a intervenções terapêuticas cognitivas e comportamentais. Em comparação com a VBM, a SBM mostrou-se mais eficaz na detecção de alterações em pacientes com doença de Parkinson em estágios iniciais (MASSAR *et al.*, 2020; VACCA *et al.*, 2023).

Figura 5: Representações da morfometria cerebral. À esquerda, a Surface-based representation mostra a superfície cortical delimitada pela superfície pial e pela superfície branca, permitindo a mensuração da espessura cortical (thickness) e da área de superfície (surface area). À direita, a Volume-based representation utiliza voxels para estimar o volume da substância cinzenta (grey matter volume), caracterizando a abordagem voxel-based morfometry (VBM).



Fonte: Winkler, 2009

A volumetria baseada em regiões de interesse (ROIs) ainda é considerada o padrão-ouro em muitos estudos clínicos, sobretudo quando há necessidade de avaliar estruturas específicas com alto nível de precisão anatômica. Essa abordagem permite controlar manualmente os limites das estruturas analisadas, o que aumenta a acurácia em contextos como o estudo do hipocampo em pacientes com transtorno de estresse pós-traumático ou da amígdala em indivíduos com transtornos de ansiedade (ZHANG *et al.*, 2008; TAKAYANAGI *et al.*, 2010).

Comparações entre SBM, VBM e ROIs têm demonstrado que a escolha metodológica deve ser guiada pelo tipo de hipótese e pela população estudada. Por exemplo, em pacientes com doença de Parkinson, a SBM revelou maior sensibilidade na identificação de padrões estruturais associados ao cronotipo do que a VBM, que apresentou resultados menos discriminativos e em contrapartida, a VBM oferece a vantagem de cobrir o cérebro inteiro e detectar alterações mais difusas, como observado em pacientes com dor crônica (FRITZ *et al.*, 2016; VACCA *et al.*, 2023).

A utilidade das abordagens morfométricas também se estende à cefaleia crônica, como enxaqueca, embora os resultados sejam menos consistentes. Em alguns estudos, a VBM não identificou alterações significativas entre pacientes e controles, enquanto a SBM detectou

redução da espessura cortical em áreas como a ínsula e o córtex parietal (LAI *et al.*, 2020; MASSON *et al.*, 2020).

O uso de técnicas morfométricas cerebrais em ensaios clínicos tem demonstrado reprodutibilidade e sensibilidade suficientes para detectar mudanças estruturais mesmo em amostras pequenas. Isso viabiliza sua utilização como biomarcadores em intervenções terapêuticas. Em um estudo recente, um pipeline automatizado de SBM e VBM foi eficaz em monitorar alterações longitudinais, correlacionando essas alterações a escores de avaliação cognitiva (BAKKOUR *et al.*, 2009; RECHBERGER *et al.*, 2022).

2.11 Espessura Cortical e Dor

A espessura cortical, definida como a distância entre a superfície pial e a junção entre a substância cinzenta e a substância branca, tem sido considerada um importante marcador estrutural na investigação da dor crônica. Essa medida reflete processos fisiológicos como neurogênese, poda sináptica e mielinização, além de alterações patológicas como neurodegeneração ou plasticidade relacionada ao envelhecimento e a doenças neurológicas (ERPELDING *et al.*, 2012). Estudos de neuroimagem estrutural avançada têm revelado que a variabilidade individual na sensibilidade à dor e à temperatura correlaciona-se com a espessura cortical de áreas como o córtex somatossensorial primário, o giro cingulado médio e o córtex orbitofrontal, sugerindo uma base neural para as diferenças na percepção térmica e dolorosa entre os indivíduos (ERPELDING *et al.*, 2012).

A análise de 80 indivíduos saudáveis demonstrou que maior sensibilidade térmica e dolorosa estava associada ao espessamento do córtex somatossensorial primário, enquanto a espessura da substância cinzenta em regiões como o lobo paracentral, o córtex cingulado anterior e o córtex orbitofrontal mostrava correlações positivas ou negativas com diferentes limiares de dor térmica. Esses achados destacam o papel da espessura cortical como um correlato estrutural importante das diferenças individuais na experiência da dor (ERPELDING *et al.*, 2012).

Além de populações saudáveis, indivíduos com síndromes dolorosas complexas, como a síndrome da dor regional complexa (CRPS), também apresentam alterações na espessura cortical. Um estudo conduzido por Woodworth *et al.* (2019) demonstrou que pacientes com espondilose cervical exibem afinamento cortical nas regiões do giro frontal superior, giro cingulado anterior e precúneo, que se correlacionam com a gravidade dos sintomas neurológicos e da dor. Os autores sugerem que esses achados indicam reorganizações

estruturais cerebrais que podem servir como barreiras para a recuperação clínica, mesmo após o tratamento da lesão local.

O envolvimento da espessura cortical na dor também é corroborado por pesquisas sobre distúrbios como a enxaqueca. Estudos demonstram que pacientes com enxaqueca apresentam alterações significativas na espessura cortical de áreas envolvidas na percepção e modulação da dor, assim como nas dimensões cognitivas e emocionais da experiência dolorosa. Essas alterações estruturais reforçam o conceito de uma rede neuro-límbica disfuncional na dor crônica, que envolve interações complexas entre os circuitos sensoriais, emocionais e cognitivos do cérebro (KOC SIS *et al.*, 2020).

O Índice Combinado de Gravidade da Fibromialgia (ICAF) surge como uma ferramenta inovadora e essencial na avaliação da FM, por considerar quatro domínios principais: físico, emocional, estratégias de enfrentamento e atividade social. Sua utilização permite a identificação de perfis distintos de pacientes, possibilitando a personalização das estratégias terapêuticas. Quando correlacionado aos achados de neuroimagem — como as alterações de conectividade entre regiões límbicas e sensoriais relatadas por Flodin *et al.* (2014) —, o ICAF fornece dados clínicos complementares que enriquecem a compreensão da experiência dolorosa. A integração dessas abordagens permite intervenções centradas na pessoa, valorizando não apenas a redução da dor, mas a melhora global da funcionalidade e bem-estar emocional (VALLEJO *et al.*, 2010; FLODIN *et al.*, 2014).

Estudos recentes vêm evidenciando a associação entre fibromialgia (FM) e alterações morfológicas no sistema nervoso central. Em pacientes com diagnóstico concomitante de FM e esclerose múltipla (EM), foi observada uma prevalência significativa de manifestações clínicas como fadiga intensa, maior impacto emocional e redução funcional. Esses achados reforçam a hipótese de que a fibromialgia não se limita a uma disfunção periférica, mas envolve circuitos centrais relacionados à dor, emoção e cognição. As alterações identificadas por exames de imagem cerebral sugerem uma sobreposição de mecanismos neuroinflamatórios e degenerativos que contribuem para a perpetuação da dor e piora da qualidade de vida, especialmente quando há comorbidade com doenças neuroimunológicas como a EM (THOMAS *et al.*, 2023).

Em uma perspectiva funcional, a conectividade entre estruturas como a ínsula, o córtex cingulado anterior dorsal (dACC) e o córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) também apresenta alterações relevantes em condições de dor crônica. Kim *et al.* (2023) demonstraram que pacientes com CRPS apresentam redução na conectividade funcional entre as ínsulas anteriores bilateralmente, assim como entre a ínsula e áreas de controle cognitivo, como o

dACC e o DLPFC. A severidade da dor se correlacionou negativamente com a conectividade entre as ínsulas e positivamente com a conectividade ínsula-dACC, sugerindo que essas alterações podem estar implicadas na amplificação e manutenção da dor crônica.

Esses achados estruturais e funcionais reforçam a necessidade de uma abordagem integrativa no estudo da dor, considerando a espessura cortical como um possível biomarcador da disfunção da modulação da dor e de sua cronificação. Tais evidências oferecem subsídios não apenas para a compreensão da fisiopatologia da dor crônica, mas também para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas baseadas em neuroimagem.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Características da Amostra

Este estudo utilizará conjuntos de dados de acesso aberto da fonte *OpenNeuro*, compreendendo 33 voluntárias com FM ($\bar{x}=41,73 \pm 6,09$ anos) e 33 CS pareados ($\bar{x}=41,52 \pm 6,03$ anos) recrutados de uma população mexicana. Este conjunto de dados foi disponibilizado sob a licença *Creative Commons* CC0 e hospedado na plataforma OpenNeuro (<https://openneuro.org/datasets/ds004144/versions/1.0.2>).

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Nacional de Psiquiatria "Ramon de la Fuente Muñiz", na Cidade do México. Todos os participantes foram informados sobre os objetivos do protocolo do estudo e deram seu consentimento por escrito.

Os critérios de exclusão para todos os participantes incluíram: (a) histórico de transtornos psiquiátricos ou doenças neurológicas, (b) condições cardiovasculares, (c) indivíduos canhotos e (d) contraindicações de ressonância magnética, incluindo gravidez ou presença de objetos metálicos internos no corpo, como marca-passos cardíacos, stents e implantes. Para o grupo FM, os critérios de exclusão consistiram em: (a) outras condições de dor de intensidade superior a dor do paciente correspondente do grupo FM e (b) uso de opioides. Para o grupo CS, os critérios de exclusão consistiram em: (a) presença de qualquer dor, (b) doença inflamatória, (c) doença autoimune ou reumatológica. Os critérios de inclusão para todos os participantes consistiram em: (a) ser do sexo feminino e (b) ter idade entre 8 e 50 anos. Os critérios de inclusão para o grupo de pacientes com FM foram os seguintes: os indivíduos deviam ter recebido um diagnóstico de FM de um reumatologista ou internista, que foi confirmado usando os critérios de 2016 do American College of Rheumatology. Isso resultou em uma amostra final de 66 voluntários (33 pacientes com FM e 33 CS). Os grupos não diferiram em idade ($p = 0,89$), sexo ($p = 1,00$), grau de escolaridade ($p = 0,81$) ou status socioeconômico ($p = 0,30$). No grupo com FM, os participantes apresentaram uma mediana de 5 anos (1º quartil = 2,0; 3º quartil = 8,0; intervalo = 0,4–48,0), considerando o início dos sintomas da FM como ponto de corte (Tabela 1).

Tabela 1: Características da amostra

	Grupo FM Média (DP)	Grupo Controle Média (DP)	T	p-valor
Idade (anos)	41,73 (6,09)	41,52 (6,03)	0,14	0,89
Índice de Massa corporal (kg/m ²)	26,9 (4,08)	24,8 (3,16)	2,27	0,03*
Escolaridade	N	N	X ²	p-valor
Ensino Fundamental	2	1		
Ensino Médio	3	1		
Curso Técnico	8	8		
Bacharelado	13	14		
Pós-graduação	7	9		
	Mediana (1º e 3º Quartis)	Mediana (1º e 3º Quartis)	U	p-valor
Renda (Pesos Mexicanos)	9,5k (1º=4k; 3º=15k)	10k (1º=5k; 3º=20k)	464	0,30
Início dos sintomas de FM (anos)	5 (1º=2,0; 3º=8,0)			

* O limiar estatístico foi definido em $\alpha = 0,05$. * indica $p < 0,05$.

DP = desvio-padrão; T = teste t de Student; U = teste de Mann–Whitney.

3.2 Avaliações Psicométricas

A Escala de Toronto de Alexitimia (TAS) avalia o traço de personalidade da alexitimia, marcado por desafios em reconhecer e articular emoções, acompanhados por uma tendência para o processamento cognitivo voltado para o exterior, muitas vezes às custas da introspecção (ALEXITHYMIA, 1984). A Escala de Afeto Positivo e Negativo (PANAS) é uma medida autorrelatadas que avalia experiências afetivas baseadas em traços por meio de dez adjetivos positivos e dez adjetivos negativos (WATSON; CLARK; TELLEGEN, 1988). A Escala de Regulação Emocional (ERQ) avalia a utilização do reajuste cognitivo e da supressão expressiva, empregando um quadro de 10 itens para medir a eficácia dessas estratégias em melhorar emoções positivas e atenuar sentimentos negativos (GROSS; JOHN, 2003). A Escala

de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) avalia a gravidade dos sintomas depressivos, utilizando uma escala de 21 itens variando de 0 a 4 por item, com uma pontuação total mais alta indicando um nível mais grave de depressão (HAMILTON, 1960). A Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) avalia a gravidade dos sintomas de ansiedade, utilizando 14 itens variando de 0 a 4 por item, com uma pontuação total mais alta indicando um nível mais grave de ansiedade (BRUSS *et al.*, 1994).

3.3 Análises Estatísticas

As análises estatísticas serão realizadas utilizando o programa JAMOV (versão 2.4.8.0). As comparações de dados sociodemográficos e psicométricos entre os grupos serão realizadas usando o teste χ^2 para dados categóricos e o teste de Mann-Whitney (distribuição não gaussiana) ou o teste t de Student (distribuição gaussiana) independentes para dados contínuos.

3.4 Aquisição e Análises de Imagens

As imagens foram adquiridas usando um scanner de ressonância magnética Philips Ingenia de 3,0T com uma bobina de cabeça de matriz de 32 canais. As sequências ponderadas em T1 foram obtidas usando uma sequência SENSE de FFE tridimensional, TR/TE=7,0/3,5 ms, FA=8°, FOV=240 mm², matriz=240×240 mm, número de cortes=180, intervalo=0, plano=sagital, espessura de corte=1,0 mm, tamanho de voxel=1×1×1 mm.

As imagens anatômicas serão processadas por meio de ferramentas disponíveis no conjunto de *software FreeSurfer*, versão v7.1.1 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>), usando um MacBook Air 14.0 M2. Detalhes técnicos usando métodos do *FreeSurfer* são descritos em publicações anteriores (REUTER *et al.*, 2012). As imagens serão colocalizadas no espaço comum, usando um sistema de coordenadas esféricas e suavizadas espacialmente com um filtro gaussiano (FWHM=10mm). Uma abordagem de modelo linear geral (GLM) usando a interface *Query, Design, Estimate, Contrast* (QDEC) do *FreeSurfer* será aplicada para estimar as diferenças estatísticas em cada vértice em toda a superfície cortical.

Os dois grupos (FM e CS) compuseram a variável discreta para conduzir as análises estatísticas. Ao mesmo tempo, a espessura cortical foi considerada a variável dependente, e a idade foi considerada a fator de interferência. As diferenças entre os grupos foram calculadas usando um teste t de Student de duas caudas, com um limite estatístico não corrigido de $\alpha=0,005$ e um limite espacial ≥ 50 vértices. Os resultados das áreas corticais significativas foram colocados nas superfícies corticais semi-insufladas, para melhor visualização, e os

mapas estatísticos foram codificados por cores. As estruturas cerebrais com espessura cortical significativamente maior para o grupo FM foram representadas em cores "quentes" (em uma escala de amarelo a vermelho). Em comparação, as regiões com espessura cortical significativamente menor para o grupo FM foram descritas em cores "frias" (azul).

Foram realizadas análises de regressão em toda a amostra (n=66), incorporando a espessura cortical em todo o cérebro e as pontuações da escala de alexitimia, levando em consideração a idade como um cofator. Esta análise teve como objetivo examinar se a alexitimia, especialmente no grupo FM, poderia influenciar a espessura cortical, com base em estudos de pesquisa anteriores que estabeleceram uma conexão entre FM e alexitimia (ALEXITHYMIA, 1984; SAYAR; GULEC; TOPBAS, 2004; HUBER *et al.*, 2009; GALVEZ-SÁNCHEZ; REYES DEL PASO; DUSCHEK, 2018; ÖZSOY-ÜNÜBOL *et al.*, 2020; HABIBI ASGARABAD *et al.*, 2023) .

4. RESULTADOS

4.1 Análise de Morfometria

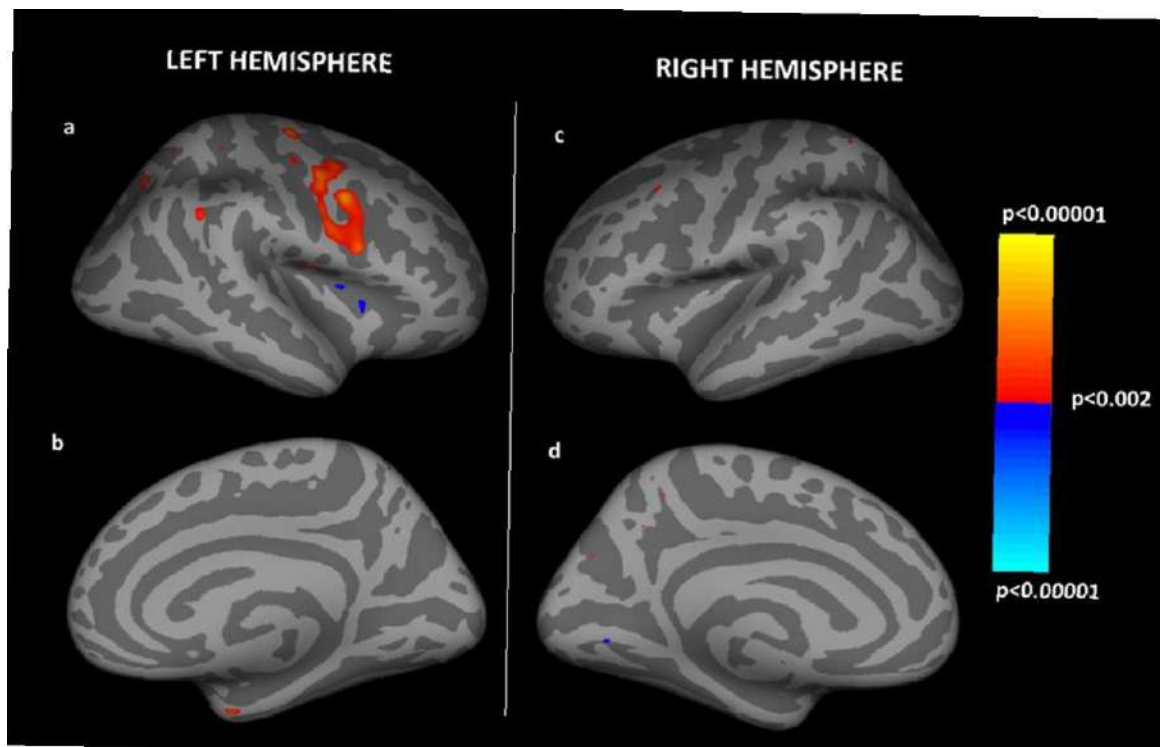
A análise da espessura cortical revelou um aumento em cinco áreas corticais do hemisfério cerebral direito: (i) giro pré-central; (ii) giro pós-central; (iii) giro parietal superior; (iv) entorrinal; (v) giro parietal inferior no grupo FM. Por outro lado, houve afinamento no córtex insular anterior direito. Não houve diferença na espessura cortical no hemisfério cerebral esquerdo. A Tabela 2 mostra informações do *cluster*, incluindo coordenadas de Talairach, número de vértices e valores máximos de *t*. A Figura 1 mostra os mapas da espessura cortical para a comparação entre grupos.

Tabela 2: Áreas cerebrais que apresentam diferenças estatisticamente significativas na espessura cortical entre o grupo de FM e o grupo de CS. O limiar estatístico foi definido em $\alpha=0,005$ não corrigido e uma correção espacial de 50 vértices.

Cluster		NVtxs	Tamanho (mm ²)	Talairach (x, y, z)	t
Giro Pré-central	F > C	2326	1181,62	44, 0, 38	3,96
Giro Pós-Central	F > C	111	47,64	44, -9, 15	3,25
Giro Parietal Superior	F > C	112	51,49	25, -60, 40	3,12
Córtex Entorrinal	F > C	78	33,65	26, 0, -34	3,00
Giro Parietal Inferior	F > C	111	65,89	55, -49, 31	2,86
Córtex Insular Anterior	F < C	50	19,59	31, 15, 6	-2,52

F=Fibromialgia; C=Controle; NVtxs= número de vértices no cluster.

Figura 6: Mapa estatístico da espessura cortical entre o grupo de FM e o grupo CS. (a) vista dorsal do hemisfério esquerdo; (b) vista ventral do hemisfério direito; (c) vista dorsal do hemisfério direito; (d) vista ventral do hemisfério direito.



4.2 Avaliação Psicométrica

O grupo FM (mediana=16,0; 1º=11,0; 3º=21,0) apresentou sintomas mais elevados ($p<0,01$) de depressão (HAM-D) quando comparado ao grupo CS (mediana=0,0; 1º=0,0; 3º=1,5). Além disso, o grupo FM (mediana=23,0; 1º=16,0; 3º=27,5) apresentou sintomas mais elevados ($p<0,01$) de ansiedade (HAM-A) quando comparado ao grupo CS (mediana=2,0; 1º=0,0; 3º=3,0). O grupo FM ($\bar{x}=59,67$; $DP=3,75$) apresentou escores mais elevados ($p<0,01$) de alexitimia (TAS) quando comparado ao grupo CS ($\bar{x}=38,91$; $DP=2,07$). As subescalas da TAS mostraram que o grupo FM apresentou mais "dificuldade em descrever sentimentos" ($p<0,01$), "pensamento orientado externamente" ($p=0,01$) e "dificuldade em identificar sentimentos" ($p<0,01$). O grupo FM ($\bar{x}=28,61$; $DP=1,39$). O grupo FM apresentou níveis mais baixos ($p<0,01$) de afeto positivo (PANAS - Positivo) quando comparado ao grupo CS ($\bar{x}=34,55$; $DP=1,14$). O grupo FM (mediana=24,0; 1º=17,0; 3º=32,5) apresentou níveis mais elevados ($p<0,01$) de afeto negativo (PANAS - Negativo) quando comparado ao grupo CS (mediana=13,0; 1º=11,0; 3º=17,0). A análise entre grupos mostrou uma tendência de escores mais elevados de supressão ($p=0,06$) e nenhuma diferença ($p=0,59$) para a subescala de reavaliação da ERQ no grupo FM (Tabela 3).

Tabela 3: Avaliação Psicométrica

Avaliação Psicométrica	FM	CS		
	Média	Média	T	P
Dificuldade em Descrever Sentimentos (TAS)	15,15 (1,11)	10,64 (0,81)	3,28	<0,01**
Pensamento Orientado Externamente (TAS)	20,91 (1,43)	16,58 (0,96)	2,52	0,01*
TAS Total	59,67 (3,75)	38,91 (2,07)	4,84	<0,01***
PANAS – Positivo	28,61 (1,39)	34,55 (1,14)	3,30	<0,01**
Escala de Reavaliação (ERQ)	31,58 (1,11)	32,42 (1,10)	0,54	0,59
Escala de Supressão (ERQ)	14,55 (1,19)	11,76 (0,86)	1,91	0,06
	Mediana	Mediana	U	P
	(1º e 3º quartis)	(1º e 3º quartis)		
HAM-D	16.0	0.0	16.0	<0.01***
	(1º=11,0; 3º=21,0)	(1º=0,0; 3º=1,5)		
HAM-A	23.0	2.0	4.0	<0.01***
	(1º=16,0; 3º=27,5)	(1º=0,0; 3º=3,0)		
Dificuldade em Descrever Sentimentos (TAS)	23,0	8,0	160	<0,01***
	(1º=15,5; 3º=31,5)	(1º=7,0; 3º=14,0)		

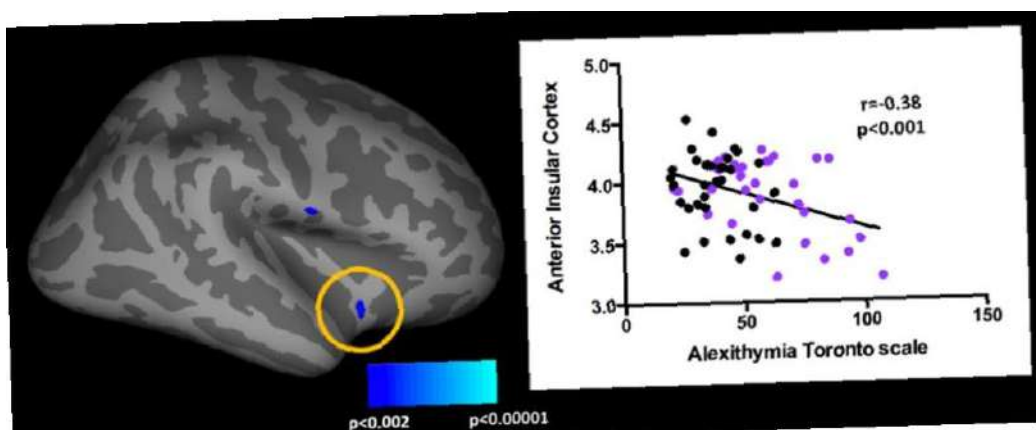
PANAS - Negativo	24,0	13,0	158	<0,01***
	(1º=17,0; 3º=32,5)	(1º=11,0; 3º=17,0)		

ERQ= Questionário de Regulação Emocional; TAS= Escala de Alexitimia de Toronto; T= teste t de Student; U=Mann Whitney Test. * Nível de Significância $\alpha=0,05$., **<0,001; ***<0,0001.

4.3 Análises de Correlação

As análises de correlação foram conduzidas entre os valores médios de espessura cortical vértice a vértice e a pontuação de alexitimia de cada participante, incluindo a idade como um fator de interferência. A pontuação de alexitimia mostrou uma correlação negativa significativa com a espessura cortical insular anterior direita ($r=-0,38$; $p<0,001$; tamanho do cluster 37,89 mm²; número de vértices = 91) (Figura 2). Não houve correlação no hemisfério esquerdo.

Figura 7: Mapa estatístico de correlação entre a espessura cortical e a pontuação de alexitimia de cada participante, incluindo a idade como fator de interferência. No gráfico de dispersão, os participantes com FM são representados por pontos roxos e os participantes do grupo CS por pontos pretos.



5. DISCUSSÃO

O estudo atual teve como objetivo investigar as diferenças na espessura cortical entre um grupo de pacientes com FM e um grupo CS, usando técnicas avançadas de neuroimagem, e correlacionar os achados com dados psicométricos relacionados aos aspectos emocionais do processamento e regulação da dor. Os resultados da neuroimagem revelaram variações significativas na espessura cortical em regiões cerebrais específicas relacionadas ao processamento e modulação da dor (por exemplo, giro pré-central, giro pós-central, giro parietal superior, córtex entorrinal, giro parietal inferior e córtex insular anterior) no grupo de FM. Os resultados comportamentais revelaram pontuações mais altas para alexitimia, afeto negativo, ansiedade e sintomas de depressão; no entanto, pontuações mais baixas para afeto positivo. Além disso, foi observada uma correlação negativa entre a espessura cortical do córtex insular anterior direito e a pontuação no TAS. Esse conjunto de resultados fornece insights sobre os potenciais mecanismos neurobiológicos subjacentes à FM, provavelmente relacionados a mudanças estruturais nessas áreas cerebrais.

A espessura cortical aumentada identificada no giro pré-central e giro pós-central no grupo de FM reflete mudanças no córtex somatossensitivo. Esses achados estão em conformidade com os resultados de outros estudos (CEKO *et al.*, 2013; KUCHINAD *et al.*, 2007; ROBINSON *et al.*, 2011). Uma investigação de ressonância magnética funcional (fMRI) revelou que a FM está predominantemente relacionada à redução da conectividade entre diversas regiões relacionadas à dor e áreas sensoriomotoras. Essa observação pode representar um comprometimento na regulação da dor entre indivíduos com FM (FLODIN *et al.*, 2014). Os resultados de um estudo de tomografia por emissão de pósitrons (PET) também sugeriram que a neuroinflamação anormal poderia ser um fator importante na fisiopatologia da FM (NAKATOMI *et al.*, 2014). Mais especificamente, níveis elevados de neuroinflamação foram identificados no giro pós-central (córtex somatossensitivo primário) e no giro pré-central (córtex motor primário, M1) em pacientes com FM em comparação com o grupo CS (SEO *et al.*, 2021). A neuroinflamação aumentada no córtex somatossensitivo primário pode contribuir para a sensibilização central, uma vez que a neuroinflamação pode estimular nociceptores, intensificando a percepção da dor (JI *et al.*, 2018). Por outro lado, disfunção e aumento da neuroinflamação no córtex motor primário podem contribuir para distúrbios na via descendente da dor e na incapacidade de modular a dor de forma eficaz (VIISANEN; PERTOVAARA, 2010; LAU; VAUGHAN, 2014).

Há também alguma evidência de que os mecanismos subjacentes à sensibilização central na FM diferem dos observados em outras condições de dor, como a dor neuropática.

Pacientes com dor neuropática, FM e um grupo CS pareado por idade e gênero foram examinados em um estudo anterior para avaliar seus níveis de sofrimento mental, depressão e ansiedade (GORMSEN *et al.*, 2010) . Os resultados revelaram níveis significativamente elevados de sofrimento mental, incluindo depressão e ansiedade, tanto em pacientes com FM quanto em pacientes com dor neuropática em comparação com o grupo CS. No entanto, a correlação entre os sintomas mentais e a intensidade da dor foi encontrada apenas no grupo de FM, apesar de ambos os grupos de pacientes relatarem níveis semelhantes de intensidade da dor. Esses achados sugerem que mecanismos distintos podem contribuir para o desenvolvimento de transtornos do humor dentro dessas duas populações de pacientes diferentes. Uma explicação plausível para a correlação relatada entre os padrões de comportamento e a intensidade da dor no grupo de FM é a presença de uma disfunção central "top-down". Isso implica que os pacientes com FM podem experimentar hiperexcitabilidade generalizada devido a perturbações na transmissão de serotonina e noradrenalina, potencialmente desencadeando sintomas mentais. A correlação entre os sintomas psicogênicos e a intensidade da dor em pacientes com FM está alinhada com a redução identificada na espessura cortical no córtex insular direito entre indivíduos com FM, como revelado no presente estudo. Portanto, essa conexão requer uma investigação mais abrangente.

O córtex insular desempenha um papel na integração de informações sensitivas com processos emocionais e cognitivos, e está implicado no processamento da saliência motivacional aversiva (GOGOLLA, 2017). Como resultado, tem sido sugerido que mudanças duradouras em seus circuitos e fisiologia sináptica podem ser responsáveis pela dor crônica e pelo desenvolvimento de comorbidades (GOGOLLA, 2017). Alguns estudos mostraram volume de matéria cinzenta reduzido no córtex insular de pacientes com FM em comparação com o grupo CS por meio de análises de morfometria baseada em voxel (VBM) (KUCHINAD *et al.*, 2007; ROBINSON *et al.*, 2011) . Outro estudo lançou luz sobre o papel das mudanças na espessura do córtex insular nos mecanismos da FM (CEKO *et al.*, 2013) . Nesse estudo, os pesquisadores investigaram a interação entre a idade e a FM na formação de padrões distintos de diferenças na matéria cinzenta dentro do cérebro. Os autores levantaram a hipótese que os pacientes mais jovens com FM apresentariam aumento da substância cinzenta, enquanto os pacientes mais velhos com FM exibiriam diminuições, em comparação com controles saudáveis pareados por idade. Além disso, as análises de morfometria baseada em voxel e análises de espessura cortical baseadas em RM ponderada em T1 revelaram que os pacientes mais velhos com FM exibiam exclusivamente volume reduzido de substância cinzenta, acompanhado de integridade comprometida da substância branca. Em contraste, os pacientes

mais jovens com FM demonstraram aumento da substância cinzenta, especialmente nos núcleos da base e no córtex insular, que não se correlacionou com a duração da dor.

O estudo de Büyükşireci et al. investigou a espessura médio-intimal da artéria carótida comum (CCIMT) em pacientes do sexo feminino com fibromialgia e encontrou um aumento significativo da CCIMT em comparação com controles saudáveis, com correlação positiva com a idade. Esses achados refletem alterações vasculares associadas à fibromialgia, embora não tenham sido observadas associações com a gravidade da doença, níveis de ansiedade, depressão ou biomarcadores metabólicos. Esses resultados complementam estudos prévios que identificaram redução na espessura cortical em áreas cerebrais de pacientes com fibromialgia, sugerindo que mudanças estruturais centrais e periféricas estão interligadas. Juntas, essas evidências reforçam a natureza multisistêmica da fibromialgia, que afeta tanto o sistema nervoso central quanto o sistema vascular periférico.

Ambos os grupos etários apresentaram alterações estruturais no cérebro associadas à sensibilidade à dor experimental. Enquanto os pacientes mais velhos com FM experimentaram maior sensibilidade à dor experimental, os pacientes mais jovens com FM exibiram sensibilidade normal. Notavelmente, reduções mais pronunciadas na substância cinzenta no córtex cingulado posterior foram relacionadas à maior sensibilidade à dor experimental em pacientes mais velhos. Em contraste, o aumento da substância cinzenta insular observado em pacientes mais jovens foi associado a uma menor sensibilidade à dor, indicando potencialmente a ativação de mecanismos endógenos de modulação da dor. Além disso, os pacientes mais jovens exibiram desacoplamento funcional entre o córtex insular e uma região crítica no processamento da dor, o córtex cingulado anterior dorsal. Esses achados coletivos sugerem uma mudança na estrutura e na função cerebral, passando de adaptativa em pacientes mais jovens com FM para maladaptativa em pacientes mais velhos com FM, o que pode ter implicações significativas no desenvolvimento de estratégias de tratamento (CEKO *et al.*, 2013).

Cagnie et al. (CAGNIE *et al.*, 2014) enfatizaram a importância de uma abordagem abrangente para entender as mudanças cerebrais em pacientes com FM. Essa revisão sistemática destacou diferenças regionais na espessura cortical, com aumento da espessura em áreas específicas do hemisfério direito em pacientes com FM. Além disso, a análise da ERQ, especificamente a relação entre a alexitimia e a espessura cortical, apresentada por Cagnie et al. (CAGNIE *et al.*, 2014), adiciona uma camada essencial a essa discussão. A integração desses fatores emocionais na análise de pacientes com FM é crucial. A relação complexa entre a alexitimia e a dor experimentada por indivíduos com FM, que foi investigada em vários

estudos anteriores (SAYAR; GULEC; TOPBAS, 2004; HUBER *et al.*, 2009; ÖZSOY-ÜNÜBOL *et al.*, 2020), está alinhada com os resultados da pesquisa atual e fornece insights sobre os aspectos psicológicos da FM.

O estudo de Ghoneim *et al.* (2022) investigou as alterações cerebrais em um modelo experimental de fibromialgia induzida por reserpina, com foco nas mudanças no córtex cerebral. As alterações observadas incluíram vacuolização do neuropilo, apoptose de células piramidais e granulares (identificadas por núcleos encolhidos e escurecidos), além de disfunção mitocondrial com cristas danificadas e aumento de autofagossomos, indicando autofagia exacerbada. Marcadores moleculares de estresse oxidativo e celular foram avaliados por RT-qPCR, como o aumento de caspase-3 (apoptose) e LC3/BECN-1 (autofagia), além de redução de Bcl-2 (anti-apoptótico) e eNOS (associado à regulação vascular). As análises histológicas e ultraestruturais, realizadas com coloração H&E e microscopia eletrônica, corroboraram os achados moleculares. Esses resultados destacam o papel do estresse oxidativo e da autofagia desregulada na patogênese das alterações corticais associadas à fibromialgia, reforçando o potencial do flavonoide fisetina como agente terapêutico na reversão dessas alterações.

Fibromialgia e a síndrome complexa de dor regional (CRPS) possuem fenótipos clínicos distintos, mas compartilham características como dor, alodinia e disestesia periférica. Fatores relacionados ao cérebro e à medula espinhal contribuem para a sensibilização central, que desempenha um papel predominante em ambas as condições. Além disso, a inflamação neurogênica, resultante da liberação de neuropeptídeos pró-inflamatórios pelas fibras C, é marcante, promovendo alodinia, edema tecidual e disestesia por meio da interação entre o sistema imunológico inato e os sistemas nervosos periférico e central. Esses achados contrastam com estudos sobre alexitimia na fibromialgia, que destacam a dificuldade dos pacientes em identificar e expressar emoções como um mediador central na experiência da dor, sugerindo que os aspectos emocionais e cognitivos se sobrepõem às alterações inflamatórias neurogênicas (LITTLEJOHN, 2015). Quando comparado ao estudo de Ghoneim *et al.* (2022), que enfatizou o papel do estresse oxidativo, apoptose e autofagia em alterações corticais e vasculares, nota-se que a inflamação neurogênica oferece outra via complementar para explicar as alterações sensoriais e sistêmicas na fibromialgia. Em ambos os casos, os mecanismos centrais se destacam, mas componentes periféricos, como a neuroinflamação, podem servir como alvos terapêuticos promissores.

A ênfase de nosso estudo nas mudanças na espessura cortical se relaciona com o contexto mais amplo de estudos sobre dor crônica e alterações na função cognitiva. Isso destaca a ligação entre dor crônica, função cognitiva e mudanças corticais na FM, de acordo com a

teoria da plasticidade cortical relacionada à dor. No entanto, é importante reconhecer certas limitações, como a composição exclusivamente feminina dos pacientes e o tamanho da amostra, que podem afetar a generalização dos resultados. Com uma análise futura por fMRI e DTI, espera-se correlacionar alterações estruturais, com mudanças na função do córtex cerebral associada à FM.

6. CONCLUSÃO

Os resultados do estudo atual apoiam alterações seletivas na superfície cortical, especialmente no córtex insular anterior, giro pré-central, giro pós-central e giro parietal inferior, em pacientes com FM. Essas mudanças estruturais relacionadas ao processamento da dor aprofundam nossa compreensão dos mecanismos neurobiológicos da FM. As descobertas ampliam o conhecimento sobre a FM, sugerindo que a dor crônica leva a mudanças nessas áreas corticais. Tais descobertas fornecem informações valiosas para o desenvolvimento de abordagens clínicas mais eficazes e destacam a necessidade contínua de uma prática holística na compreensão e tratamento dos pacientes com FM.

7. REFERÊNCIAS

ALEXITHYMIA: concept, measurement, and implications for treatment. *American Journal of Psychiatry*, v. 141, n. 6, p. 725–732, jun. 1984.

AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY. Preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care & Research*, v. 62, n. 5, p. 600–610, 2010.

ANDRÉS-RODRÍGUEZ, L. *et al.* Immune-inflammatory pathways and clinical changes in fibromyalgia patients treated with Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR): A randomized, controlled clinical trial. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 80, p. 109–119, ago. 2019.

APKARIAN, A. V. *et al.* Chronic pain and brain abnormalities: a case for a neural signature of pain. *Pain*, v. 132, p. 1–11, 2009.

ARNOLD, L. M.; CROFFORD, L. J.; MEASE, P. J. *et al.* Patient perspectives on the impact of fibromyalgia. *Patient Education and Counseling*, v. 73, n. 1, p. 114–120, 2008.

ASSAF, Y.; PASTERNAK, O. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *Journal of Molecular Neuroscience*, v. 72, n. 10, p. 1505–1519, 2022.

ASSUMPÇÃO, A. *et al.* Prevalence of fibromyalgia in a low socioeconomic status population. *BMC Musculoskeletal Disorders*, v. 10, n. 1, p. 64, 8 dez. 2009.

ASTER, H.-C. *et al.* CNS imaging characteristics in fibromyalgia patients with and without peripheral nerve involvement. *Scientific Reports*, v. 12, n. 1, p. 6707, 25 abr. 2022.

BALDI, S. *et al.* Effect of ancient Khorasan wheat on gut microbiota, inflammation, and short-chain fatty acid production in patients with fibromyalgia. *World Journal of Gastroenterology*, v. 28, n. 18, p. 1965–1980, 14 maio 2022.

BALIKI, M. N. *et al.* Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *Journal of Neuroscience*, v. 28, n. 6, p. 1398–1403, 2008.

BALIKI, M. N. *et al.* Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *Journal of Neuroscience*, v. 26, n. 47, p. 12165–12173, 2006.

BAKKOUR, A. *et al.* The cortical signature of prodromal AD? *Neurology*, v. 72, 2009.

BEECHER, H. K. Pain in men wounded in battle. *Annals of Surgery*, v. 123, n. 1, p. 96–105, 1956.

BERTOLO, M. B. *et al.* Atualização da diretriz de diagnóstico e tratamento da fibromialgia. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 57, supl. 2, p. S467–S476, 2017.

BRADLEY, L. A. *et al.* Abnormal regional cerebral blood flow in fibromyalgia patients during the anticipation of pain. *Journal of Rheumatology*, v. 30, n. 3, p. 630–634, 2003.

BRADLEY, L. A. *et al.* Neuroimaging findings in fibromyalgia. *Current Rheumatology Reports*, v. 5, p. 265–271, 2003.

BRUSS, G. S. *et al.* Hamilton anxiety rating scale interview guide: Joint interview and test-retest methods for interrater reliability. *Psychiatry Research*, v. 53, n. 2, p. 191–202, ago. 1994.

BUSH, G.; LUU, P.; POSNER, M. I. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, v. 4, n. 6, p. 215–222, 2000.

BUSHNELL, M. C. *et al.* Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 14, p. 502–511, 2013.

BÜYÜKŞİRECİ, M.; EKER BÜYÜKŞİRECİ, D.; DOĞAN, A. G. Evaluation of carotid intima-media thickness of female fibromyalgia patients and determination of their relationship with disease activity, severity of fibromyalgia, anxiety and depression levels. *Anatolian Current Medical Journal*, 2023.

CAGNIE, B. *et al.* Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, v. 44, n. 1, p. 68–75, ago. 2014.

CARNEIRO, B. D.; *et al.* Descending pain modulation in fibromyalgia: a short overview. *Diagnostics*, v. 15, n. 21, p. 2702, 2025.

CASTEL, A. *et al.* Body mass index and response to a multidisciplinary treatment of fibromyalgia. *Rheumatology International*, v. 35, n. 2, p. 303–314, 1 fev. 2015.

CEKO, M. *et al.* Fibromyalgia interacts with age to change the brain. *NeuroImage: Clinical*, v. 3, p. 249–260, 2013.

CHOY, E. H. S. The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 11, n. 9, p. 513–520, 28 set. 2015.

CLAUW, D. J. Fibromyalgia. *JAMA*, v. 311, n. 15, p. 1547, 16 abr. 2014.

CLAUW, D. J.; CROFFORD, L. J. Chronic widespread pain and fibromyalgia: What we know, and what we need to know. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, v. 17, p. 685–701, 2003.

COVIAN, M. R. Fisiopatogênese da dor. Relatório apresentado no 1º Congresso Brasileiro de Neurologia, Ribeirão Preto – SP, 1964. *Revista de Neurologia Experimental*, 1963.

CRAIG, A. D. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 3, n. 8, p. 655–666, 2002.

DREIER, M. J. *et al.* Meta-analysis of structural MRI studies in anorexia nervosa. *Systematic Reviews*, v. 10, 2021.

ERPELDING, N. *et al.* Cortical thickness correlates of pain and temperature sensitivity. *Pain*, v. 153, n. 8, p. 1602–1609, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.03.012>.

ESTÉVEZ-LÓPEZ, F. *et al.* Interplay between genetics and lifestyle on pain susceptibility in women with fibromyalgia: the al-Ándalus project. *Rheumatology*, v. 61, n. 8, p. 3180–3191, 3 ago. 2022.

EVANS, A. C. *et al.* Brain imaging and the prediction of therapeutic response in major psychiatric disorders. *CNS Spectrums*, v. 11, n. 12, p. 913–919, 2006.

FIELDS, H. L. State-dependent opioid control of pain. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 5, n. 7, p. 565–575, 2004.

FITZCHARLES, M. A. *et al.* AAPT diagnostic criteria for fibromyalgia. *Journal of Pain*, v. 19, n. 6, p. 601–608, 2018.

FITZCHARLES, M. A. *et al.* Nociceptive pain and fibromyalgia: The evolution of clinical criteria and the AAPT diagnostic criteria. *Journal of Pain*, v. 19, n. 9, p. 979–993, 2018.

FLODIN, P. *et al.* Fibromyalgia is associated with decreased connectivity between pain- and sensorimotor brain areas. *Brain Connectivity*, v. 4, n. 8, p. 587–594, out. 2014.

FRANCO, N. M. S.; SOUZA, A. V. (org.). *Descomplicando as práticas de laboratório de neuroanatomia: noções básicas*. Rio de Janeiro: N. M. S. Franco, 2021.

FREIDIN, M. B. *et al.* An association between chronic widespread pain and the gut microbiome. *Rheumatology*, v. 60, n. 8, p. 3727–3737, 2 ago. 2021.

FRITZ, H. C. J. *et al.* Chronic Back Pain Is Associated With Decreased Prefrontal and Anterior Insular Gray Matter. *The Journal of Pain*, v. 17, n. 1, p. 111–118, 2016.

GALVEZ-SÁNCHEZ, C. M.; REYES DEL PASO, G. A.; DUSCHEK, S. Cognitive Impairments in Fibromyalgia Syndrome: Associations With Positive and Negative Affect, Alexithymia, Pain Catastrophizing and Self-Esteem. *Frontiers in Psychology*, v. 9, 22 mar. 2018.

GHIGGIA, A. *et al.* Alexithymia and psychological distress in fibromyalgia and chronic migraine: A cross-sectional study. *Journal of Psychosomatic Research*, v. 163, p. 111048, dez. 2022.

GHONEIM, F. M. *et al.* Evaluation of Endothelial Dysfunction and Autophagy in Fibromyalgia-Related Vascular and Cerebral Cortical Changes and the Ameliorative Effect of Fisetin. *Cells*, v. 11, n. 1, p. 48, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11010048>.

GOGOLLA, N. The insular cortex. *Current Biology*, v. 27, n. 12, p. R580–R586, jun. 2017.

GORMSEN, L. *et al.* Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *European Journal of Pain*, v. 14, n. 2, 16 fev. 2010.

GROSS, J. J.; JOHN, O. P. Individual differences in two emotion regulation processes: Implications for affect, relationships, and well-being. *Journal of Personality and Social Psychology*, v. 85, n. 2, p. 348–362, 2003.

GWILYM, S. E. et al. Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of the hip is reversible after arthroplasty. *Arthritis and Rheumatism*, v. 62, n. 10, p. 2930-2940, 2010.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Tratado de fisiologia médica*. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

HABIBI ASGARABAD, M. et al. The relationship of alexithymia to pain and other symptoms in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pain*, v. 27, n. 3, p. 321–337, 20 mar. 2023.

HALILOGLU, S. et al. Fibromyalgia in patients with thyroid autoimmunity: prevalence and relationship with disease activity. *Clinical Rheumatology*, v. 36, n. 7, p. 1617–1621, 7 jul. 2017.

HAMILTON, M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 23, n. 1, p. 56–62, 1 fev. 1960.

HANSEN, M. R.; STRELTZER, J. The psychology of pain. In: LOESER, J. D. (ed.). *Bonica's Management of Pain*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p. 339–348.

HERNANDO-GARIJO, I. et al. Immediate Effects of a Telerehabilitation Program Based on Aerobic Exercise in Women with Fibromyalgia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 18, n. 4, p. 2075, 20 fev. 2021.

HERNÁNDEZ MOLINA, M. et al. Functional brain changes in chronic low back pain: a systematic review. *Pain Physician*, v. 20, n. 7, p. 529–538, 2017.

HSU, M. C. et al. Enhanced pain perception in female patients with fibromyalgia: A neuroimaging study. *Pain*, v. 145, n. 1-2, p. 69–79, 2009.

HSU, M. C. et al. Neural responses to affective pictures in chronic pain: a functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Pain*, v. 10, n. 2, p. 95–109, 2009.

HUBER, A. et al. Alexithymia in fibromyalgia syndrome: Associations with ongoing pain, experimental pain sensitivity and illness behavior. *Journal of Psychosomatic Research*, v. 66, n. 5, p. 425–433, maio 2009.

HUNT, C. C.; MCINTYRE, A. K. Functional aspects of group III and IV muscle afferents. *Archives Italiennes de Biologie*, v. 98, p. 264–293, 1960.

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN (IASP). IASP Terminology, 2020. Disponível em: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology>. Acesso em: 10 maio 2025.

IZQUIERDO-ALVENTOSA, R. *et al.* Low-Intensity Physical Exercise Improves Pain Catastrophizing and Other Psychological and Physical Aspects in Women with Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 17, n. 10, p. 3634, 21 maio 2020.

Jl, R.-R. *et al.* Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology*, v. 129, n. 2, p. 343–366, 1 ago. 2018.

KIM, J. *et al.* Disturbed insular functional connectivity and its clinical implication in patients with complex regional pain syndrome. *NeuroImage: Clinical*, v. 38, 103440, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103440>.

KOCSIS, B. *et al.* Cortical thickness alterations in migraine: a comprehensive review of findings and their implications. *Headache*, v. 60, n. 8, p. 1604–1620, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/head.13927>.

KOTIKALAPUDI, R.; *et al.* Brain morphology predicts individual sensitivity to pain. *Pain*, 2023.

KUMMER, K. Targeting Prefrontal Cortex Dysfunction in Pain. *Journal of Neuroscience Research*, 2024.

KUBICKI, M. *et al.* Voxel-based morphometric analysis in schizophrenia. *NeuroImage*, v. 17, p. 1711–1719, 2002.

KUCHINAD, A. *et al.* Accelerated Brain Gray Matter Loss in Fibromyalgia Patients: Premature Aging of the Brain? *The Journal of Neuroscience*, v. 27, n. 15, p. 4004–4007, 11 abr. 2007.

LAU, B. K.; VAUGHAN, C. W. Descending modulation of pain: the GABA disinhibition hypothesis of analgesia. *Current Opinion in Neurobiology*, v. 29, p. 159–164, dez. 2014.

LAI, K. et al. Cortical morphological changes in chronic migraine in a Taiwanese cohort. *Cephalalgia*,

LENAERTS, M. E.; GILL, P. S. At the crossroads between tension-type headache and fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, v. 10, n. 6, p. 463–466, nov. 2006.

LENT, R. *Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência*. São Paulo: Atheneu, 2002.

LI, X.; MENG, F.; HUANG, W.; CUI, Y.; MENG, F.; WU, S.; XU, H. The alterations in the brain corresponding to low back pain: recent insights and advances. *Neural Plasticity*, 2024.

LICHTENSTEIN, A.; TIOSANO, S.; AMITAL, H. The complexities of fibromyalgia and its comorbidities. *Current Opinion in Rheumatology*, v. 30, n. 1, p. 94–100, jan. 2018.

LITTLEJOHN, G. Neurogenic neuroinflammation in fibromyalgia and complex regional pain syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 11, p. 639–648, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.100>.

LÓPEZ-SOLÀ, M. et al. Towards a neurophysiological signature for fibromyalgia. *Pain*, v. 158, n. 1, p. 34–47, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000707>.

v. 40, p. 575–585, 2020.

MA, H. R.; SHENG, L. Q.; CHEN, F.; YUAN, C. H.; DAI, Z. Y.; PAN, P. L. Cortical thickness in chronic pain: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, v. 99, n. 31, e21499, 2020.

MASSAR, S. A. A. et al. SBM detects subtle brain differences missed by VBM. *NeuroImage*, v. 206, 2020.

MASSON, R. et al. Is migraine associated to brain anatomical alterations? *Brain Topography*, v. 34, p. 384–401, 2020.

MACHADO, A. B. M. *Neuroanatomia funcional*. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1983.

MATERA, E. et al. Juvenile Fibromyalgia and Headache Comorbidity in Children and Adolescents: A Literature Review. *Pain Research and Management*, v. 2019, p. 1–4, 3 jun. 2019.

MAWLA, I. *et al.* Large-scale momentary brain co-activation patterns are associated with hyperalgesia and mediate focal neurochemistry and cross-network functional connectivity in fibromyalgia. *Pain*, v. 164, n. 12, p. 2737–2748, dez. 2023.

MEDRANO-ESCALADA, Y.; PLAZA-MANZANO, G.; FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C.; VALERA-CALERO, J. A. Structural, functional and neurochemical cortical brain changes associated with chronic low back pain. *Tomography*, v. 8, n. 5, p. 2153-2163, 2022.

MELZACK, R.; WALL, P. D. Pain mechanisms: a new theory. *Science*, v. 150, p. 971–979, 1965.

MENZIES, V. *et al.* Effects of guided imagery on biobehavioral factors in women with fibromyalgia. *Journal of Behavioral Medicine*, v. 37, n. 1, p. 70–80, 3 fev. 2014.

MEYER, P. T. *et al.* PET imaging in neurodegenerative diseases. *Current Opinion in Neurology*, v. 33, n. 6, p. 687–695, 2020.

MOSCH, B. *et al.* Neural correlates of control over pain in fibromyalgia patients. *NeuroImage: Clinical*, v. 37, p. 103355, 2023a.

MOSCH, B. *et al.* Brain morphometric changes in fibromyalgia and the impact of psychometric and clinical factors: a volumetric and diffusion-tensor imaging study. *Arthritis Research & Therapy*, v. 25, n. 1, p. 81, 19 maio 2023b.

NAKATOMI, Y. *et al.* Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: An 11 C-(R)-PK11195 PET Study. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 55, n. 6, p. 945–950, jun. 2014.

NEUMANN, N.; et al. Chronic pain is associated with less grey matter volume in ... *European Journal of Pain*, 2023.

OGAWA, S. *et al.* Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 87, n. 24, p. 9868–9872, 1990.

ÖZSOY-ÜNÜBOL, T. *et al.* Evaluation of Olfactory and Gustatory Functions in Patients With Fibromyalgia Syndrome: Its Relationship With Anxiety, Depression, and Alexithymia. *Archives of Rheumatology*, v. 35, n. 4, p. 584–591, 1 dez. 2020.

PALMER, K. L. *et al.* Exercise training augments brain function and reduces pain perception in adults with chronic pain: A systematic review of intervention studies. *Neurobiology of Pain*, v. 13, p. 100129, jan. 2023.

PEDROSA, A. L. *et al.* Efeitos da terapia assistida por cães em pacientes com dor crônica: uma abordagem neurofuncional. *Revista Dor*, v. 16, n. 2, p. 123–129, 2015.

PERES, J. F. P.; GONÇALVES, A. L.; PERES, M. F. P. Psychological trauma in chronic pain: Implications of PTSD for fibromyalgia and headache disorders. *Current Pain and Headache Reports*, v. 13, n. 5, p. 350–357, 10 out. 2009.

PERES, M. F. P. Fibromyalgia, fatigue, and headache disorders. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, v. 3, n. 2, p. 97–103, abr. 2003.

PLOGHAUS, A. *et al.* Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science*, v. 284, n. 5422, p. 1979–1981, 1999.

RAINVILLE, P. *et al.* Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, v. 277, n. 5328, p. 968–971, 1997.

RECHBERGER, S. *et al.* Automated high-definition MRI processing in Alzheimer's. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 14, 2022.

REUTER, M. *et al.* Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *NeuroImage*, v. 61, n. 4, p. 1402–1418, jul. 2012.

ROBINSON, M. E. *et al.* Gray Matter Volumes of Pain-Related Brain Areas Are Decreased in Fibromyalgia Syndrome. *The Journal of Pain*, v. 12, n. 4, p. 436–443, abr. 2011.

ROIZENBLATT, S.; NETO, N. S. R.; TUFIK, S. Sleep Disorders and Fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, v. 15, n. 5, p. 347–357, 20 out. 2011.

ROTTENBERG, D. Thin Skin. *Neurology*, v. 72, p. 1038–1039, 2009.

SAYAR, K.; GULEC, H.; TOPBAS, M. Alexithymia and anger in patients with fibromyalgia. *Clinical Rheumatology*, v. 23, n. 5, p. 441–448, 30 out. 2004.

SCHAEFER, C. *et al.* The comparative burden of chronic widespread pain and fibromyalgia in the United States. *Pain Practice*, v. 16, n. 5, p. 565–579, 2016.

SCHATZ, R. A.; MOSHIREE, B. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Fibromyalgia. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, v. 44, n. 1, p. 131–142, fev. 2018.

SEO, S. *et al.* Abnormal neuroinflammation in fibromyalgia and CRPS using [11C]-(R)-PK11195 PET. *PLOS ONE*, v. 16, n. 2, p. e0246152, 8 fev. 2021.

SHERRINGTON, C. S. *The integrative action of the nervous system*. New Haven: Yale University Press, 1932.

SINGER, T. *et al.* Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science*, v. 303, n. 5661, p. 1157–1162, 2004.

SLUKA, K. A.; CLAUW, D. J. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience*, v. 338, p. 114–129, 2016.

SOARES, D. P.; LAW, M. Magnetic resonance spectroscopy of the brain: review of metabolites and clinical applications. *Clinical Radiology*, v. 74, n. 5, p. 366–375, 2019.

SOLDATELLI, M. *et al.* Primary somatosensory cortex and periaqueductal gray functional connectivity as a marker of the dysfunction of the descending pain modulatory system in fibromyalgia. *The Korean Journal of Pain*, v. 36, n. 1, p. 113–127, 1 jan. 2023.

TAKAYANAGI, Y. *et al.* Differentiation of first-episode schizophrenia patients. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, v. 182, n. 2, p. 216–222, 2010.

THOMAS, L. H. A. *et al.* Prevalência de fibromialgia em pacientes com esclerose múltipla e sua relação com qualidade de vida e sintomas neuropsiquiátricos. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 63, n. 3, p. 250–257, 2023.

TIENGO, M. *Manual de tratamento da dor*. São Paulo: Atheneu, 2001.

TRACEY, I.; MANTON, J. Imaging pain. *British Journal of Anaesthesia*, v. 101, n. 1, p. 32–39, 2007.

TU, Y. *et al.* Topological alterations in white matter structural networks in fibromyalgia. *Neuroradiology*, v. 65, n. 12, p. 1737–1747, 18 dez. 2023a.

TU, Y. *et al.* Decreased DTI-ALPS and choroid plexus enlargement in fibromyalgia: a preliminary multimodal MRI study. *Neuroradiology*, v. 65, n. 12, p. 1749–1755, 23 dez. 2023b.

TURK, D. C.; OKIFUJI, A. Psychological factors in chronic pain: evolution and revolution. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, v. 70, n. 3, p. 678–690, 2002.

VACCA, S.; SURI, J. S.; SABA, L. SBM vs VBM for Parkinson's MRI scans. *The International Journal of Neuroscience*, 2023.

VALLEJO, M. A. *et al.* Development of a self-reporting tool to assess severity in fibromyalgia: the Combined Index of Severity of Fibromyalgia (ICAF). *Health and Quality of Life Outcomes*, v. 8, p. 2–11, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-7525-8-2>.

VARRASSI, G.; LEONI, M. L. G.; FARÌ, G.; FORNASARI, D. Neuromodulatory signalling in chronic pain patients: a narrative review. *PMC*, 2025.

VIISANEN, H.; PERTOVAARA, A. Antinociception by motor cortex stimulation in the neuropathic rat: does the locus coeruleus play a role? *Experimental Brain Research*, v. 201, n. 2, p. 283–296, 14 mar. 2010.

VOGEL, E. H. *et al.* Cognitive demand and motivation modulate pain perception: implications for pain management in fibromyalgia. *Pain Reports*, v. 7, n. 2, p. e984, 2022.

VOGEL, T. A. *et al.* Distraction from pain depends on task demands and motivation. *Pain Reports*, v. 7, n. 3, p. e1041, 2022.

WATSON, D.; CLARK, L. A.; TELLEGEN, A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, v. 54, n. 6, p. 1063–1070, 1988.

WANG, Z. *et al.* Gray Matter Abnormalities in Patients with Chronic Primary Pain: A Coordinate-Based Meta-Analysis. *Pain Physician*, v. 25, n. 1, p. 1–13, 2022.

WEDDELL, G. The specific theory of pain. *British Medical Bulletin*, v. 5, n. 4, p. 287–290, 1947.

WINKLER, Anderson M. *et al.* Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies. *Neuroimage*, v. 53, n. 3, p. 1135–1146, 2010.

WOLFE, F. *et al.* The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research*, v. 62, n. 5, p. 600–610, 29 maio 2010.

WOLFE, F. *et al.* 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, v. 46, n. 3, p. 319–329, dez. 2016.

WOODWORTH, D. C. *et al.* Alterations in cortical thickness and subcortical volume are associated with neurological symptoms and neck pain in patients with cervical spondylosis. *Neurosurgery*, v. 84, n. 3, p. 622–631, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy066>.

WOOLF, C. J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, v. 152, n. 3, p. S2–S15, 2011.

XIAO, Y.; HE, W.; RUSSELL, I. J. Genetic Polymorphisms of the β 2 -Adrenergic Receptor Relate to Guanosine Protein-coupled Stimulator Receptor Dysfunction in Fibromyalgia Syndrome. *The Journal of Rheumatology*, v. 38, n. 6, p. 1095–1103, jun. 2011.

XIN, M. *et al.* A systematic review and meta-analysis of voxel-based morphometric studies of fibromyalgia. *Frontiers in Neuroscience*, v. 17, 9 maio 2023.

YUAN, C. *et al.* Gray Matter Abnormalities Associated With Chronic Back Pain. *The Clinical Journal of Pain*, v. 33, p. 983–990, 2017.

YUNUS, M. B. *et al.* Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, v. 11, n. 1, p. 151–171, 1981.

ZHANG, J. *et al.* Comparison between VBM and volumetric analysis in schizophrenia. *BioMedical Engineering and Informatics Conference*, v. 2, p. 48–52, 2008.