



ISSN 2674-8169



Qualis B3  
CAPES 2021-2024

Latindex



DOI

Google  
Acadêmico

## **PLASTICIDADE SINÁPTICA EXCITATÓRIA PERSISTENTE NO CORNO DORSAL DA MEDULA ESPINHAL COMO BASE NEUROFISIOLÓGICA DA DOR CRÔNICA**

Jorge Ebersson de Oliveira Santana<sup>1</sup>, Emanuel Levi da Silva<sup>1</sup>, Emanuel Vitor Ferreira dos Santos<sup>1</sup>, Islandia Maria Rodrigues Silva<sup>1</sup>, Ivertton Rameri Carvalho Alencar<sup>1</sup>, João Gabriel Pereira Luna<sup>1</sup>, José Ferreira Lima Júnior<sup>1</sup>, Lanna Louise Costa Campos Luz<sup>1</sup>, Maria Alice Santos Nardini<sup>1</sup>, Maria Gabriella Cavalcante de Lima<sup>1</sup>, Maria Júlia Ribeiro Sales<sup>1</sup>, Pedro Gustavo Tavares Souza<sup>1</sup>.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n1p672-683>

Artigo recebido em 23 de Dezembro e publicado em 23 de Janeiro de 2026

### REVISÃO SISTEMÁTICA

#### RESUMO

**Introdução:** A dor crônica representa um importante problema de saúde pública e constitui uma condição clínica complexa, sustentada por mecanismos centrais que transcendem a nocicepção periférica. Evidências crescentes indicam que a plasticidade sináptica excitatória persistente no corno dorsal da medula espinhal desempenha papel central na amplificação e manutenção da dor, configurando um estado de sensibilização central associado à disfunção dos sistemas de modulação descendente. **Objetivos:** Analisar sistematicamente as evidências neurofisiológicas, moleculares e funcionais relacionadas à plasticidade sináptica excitatória persistente no corno dorsal da medula espinhal como base mecânica da dor crônica, integrando achados espinais, suprasegmentares e clínicos. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática conduzida segundo as diretrizes PRISMA. Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde, contemplando artigos publicados nos últimos cinco anos, em inglês, português e espanhol. Foram incluídos estudos originais e revisões que abordassem mecanismos de sensibilização central, plasticidade sináptica espinal e modulação descendente da dor, com textos completos disponíveis. Estudos duplicados, literatura cinzenta e trabalhos não diretamente relacionados ao tema foram excluídos. **Conclusão:** As evidências analisadas demonstram que a dor crônica é sustentada por um processo integrado de reorganização neurofisiológica caracterizado por hiperexcitabilidade espinal persistente, dependente de mecanismos moleculares específicos e remodelamento microcircuital. A participação de redes suprasegmentares e a falha da modulação descendente amplificam e estabilizam esse estado, consolidando a dor como uma propriedade emergente de circuitos neurais

reorganizados. Esses achados reforçam a necessidade de abordagens diagnósticas e terapêuticas que considerem diretamente os mecanismos centrais da dor crônica.

**Palavras-chave:** Dor crônica; Sensibilização central; Plasticidade sináptica; Corno dorsal; Modulação descendente da dor.

## PERSISTENT EXCITATORY SYNAPTIC PLASTICITY IN THE DORSAL HORN OF THE SPINAL CORD AS A NEUROPHYSIOLOGICAL BASIS OF CHRONIC PAIN

### ABSTRACT

**Introduction:** Chronic pain represents a major public health problem and constitutes a complex clinical condition sustained by central mechanisms that extend beyond peripheral nociception. Increasing evidence indicates that persistent excitatory synaptic plasticity in the dorsal horn of the spinal cord plays a central role in the amplification and maintenance of pain, configuring a state of central sensitization associated with dysfunction of descending pain modulation systems. **Objectives:** To systematically analyze neurophysiological, molecular, and functional evidence related to persistent excitatory synaptic plasticity in the dorsal horn of the spinal cord as a mechanistic basis of chronic pain, integrating spinal, suprasegmental, and clinical findings. **Methods:** This study is a systematic review conducted according to the PRISMA guidelines. Searches were performed in PubMed/MEDLINE, Scopus, SciELO, and the Virtual Health Library, including articles published within the last five years in English, Portuguese, and Spanish. Original studies and reviews addressing mechanisms of central sensitization, spinal synaptic plasticity, and descending pain modulation were included, provided that full texts were available. Duplicate studies, grey literature, and articles not directly related to the topic were excluded. **Conclusion:** The analyzed evidence demonstrates that chronic pain is sustained by an integrated process of neurophysiological reorganization characterized by persistent spinal hyperexcitability, dependent on specific molecular mechanisms and microcircuit remodeling. The involvement of suprasegmental networks and dysfunction of descending modulatory systems amplifies and stabilizes this state, consolidating pain as an emergent property of reorganized neural circuits. These findings highlight the need for diagnostic and therapeutic approaches that directly address the central mechanisms underlying chronic pain.

**Keywords:** Chronic pain; Central sensitization; Synaptic plasticity; Dorsal horn; Descending pain modulation.

Instituição afiliada – FACULDADE PARAÍSO – ARARIPINA

Autor correspondente: Jorge Ebersson de Oliveira Santana [jorgeeberson@gmail.com](mailto:jorgeeberson@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





## **INTRODUÇÃO**

A dor crônica constitui um fenômeno clínico de elevada complexidade, cuja persistência não pode ser explicada exclusivamente pela continuidade de estímulos nociceptivos periféricos ou por alterações estruturais detectáveis. Nesse contexto, o conceito de sensibilização central tem sido amplamente utilizado para descrever um estado funcional caracterizado por aumento sustentado da excitabilidade neuronal no sistema nervoso central, resultando em amplificação da resposta nociceptiva, hiperalgesia e alodinia. Contudo, a utilização indiscriminada desse constructo apresenta limitações conceituais e clínicas relevantes, exigindo uma delimitação rigorosa de seus mecanismos neurofisiológicos para evitar interpretações reducionistas e diagnósticos imprecisos na prática clínica (Curatolo, 2024).

Entre os principais sistemas envolvidos na regulação da transmissão nociceptiva, destaca-se a modulação descendente da dor, composta por circuitos supramedulares capazes de exercer controle inibitório ou facilitador sobre o processamento nociceptivo no corno dorsal da medula espinhal. Esses sistemas foram inicialmente descritos a partir do fenômeno da inibição difusa induzida por estímulos nocivos heterotópicos e, mais recentemente, operacionalizados clinicamente por meio do paradigma da modulação condicionada da dor. Alterações na eficiência desses mecanismos refletem disfunções do controle endógeno da dor e têm sido consistentemente associadas a estados de dor persistente (Sirucek et al., 2023).

A experiência dolorosa emerge da integração dinâmica entre componentes sensoriais, cognitivos e afetivos, organizados em redes neurais distribuídas que modulam continuamente a percepção do estímulo nociceptivo. A modulação descendente da dor não atua de forma isolada, mas interage com sistemas corticais e subcorticais responsáveis pela avaliação contextual e emocional da dor, influenciando a intensidade e a qualidade da experiência dolorosa. Essa perspectiva integrativa reforça a compreensão de que alterações nos mecanismos descendentes podem favorecer estados de amplificação central ao comprometer o equilíbrio fisiológico entre inibição e facilitação nociceptiva (Van Strien; Hollmann, 2025).

Além das alterações funcionais nos sistemas moduladores, evidências indicam



que a dor crônica está associada a processos de neuroplasticidade mal adaptativa, envolvendo reorganização estrutural e funcional de circuitos neurais em diferentes níveis do sistema nervoso central. Essas modificações incluem alterações na conectividade sináptica, na excitabilidade neuronal e na dinâmica de redes envolvidas no processamento nociceptivo, sustentando a persistência da dor mesmo na ausência de estímulo nociceptivo contínuo. A plasticidade neural, nesse contexto, assume papel central na manutenção dos estados dolorosos crônicos (Jaffal et al., 2025).

A transição da dor aguda para a dor persistente representa um ponto crítico na fisiopatologia da dor crônica e envolve a convergência de mecanismos periféricos e centrais. Evidências recentes sugerem que a falha dos sistemas de modulação descendente, associada à instalação progressiva de processos de amplificação sináptica central, constitui um eixo mecanístico fundamental nesse processo de cronificação. A compreensão integrada desses fenômenos é essencial para o avanço do conhecimento neurofisiológico da dor e para o desenvolvimento de abordagens diagnósticas e terapêuticas mais precisas (ZHANG et al., 2025).

## **METODOLOGIA**

O presente estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura, conduzida de acordo com as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), com o objetivo de identificar, selecionar e sintetizar evidências científicas recentes relacionadas às alterações na modulação descendente da dor e aos mecanismos de amplificação sináptica central envolvidos na sensibilização persistente.

A estratégia de busca foi delineada previamente à coleta dos dados, de modo a garantir reprodutibilidade e rigor metodológico. As buscas bibliográficas foram realizadas nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e SciELO, por serem amplamente reconhecidas pela abrangência e relevância na indexação de estudos nas áreas de neurociências, fisiologia da dor e ciências da saúde. O período de publicação considerado compreendeu os últimos cinco anos, com recorte temporal entre janeiro de 2019 e dezembro de 2024.

Foram utilizados descritores controlados e termos livres relacionados aos eixos



conceituais da revisão, combinados por operadores booleanos adequados à sintaxe de cada base. Os principais termos empregados incluíram expressões relacionadas à modulação descendente da dor, sensibilização central, amplificação sináptica, plasticidade neural, corno dorsal da medula espinhal e dor crônica. Os descritores foram adaptados conforme os vocabulários MeSH e DeCS quando aplicável. Adicionalmente, as listas de referências dos estudos elegíveis foram examinadas manualmente para identificação de artigos potencialmente relevantes não recuperados na busca inicial.

Os critérios de inclusão foram definidos de forma rigorosa. Foram incluídos estudos publicados nos últimos cinco anos, redigidos em inglês, português ou espanhol, com texto completo disponível gratuitamente e publicados em periódicos revisados por pares. Foram considerados elegíveis estudos originais, ensaios clínicos, estudos observacionais, estudos experimentais em modelos animais e revisões sistemáticas que abordassem, de maneira direta, mecanismos neurofisiológicos da modulação descendente da dor, processos de amplificação sináptica central ou sua relação com a sensibilização persistente e a dor crônica. Foram excluídos artigos de literatura cinzenta, preprints, editoriais, cartas ao editor, resumos de congresso, teses, dissertações e estudos cujo foco não estivesse diretamente relacionado aos objetivos desta revisão.

O processo de seleção dos estudos ocorreu em etapas sucessivas. Inicialmente, todos os registros identificados nas bases de dados foram compilados em um único banco de dados, no qual as duplicatas foram removidas. Em seguida, realizou-se a triagem dos títulos e resumos para exclusão dos estudos manifestamente irrelevantes. Posteriormente, os textos completos dos artigos potencialmente elegíveis foram avaliados de forma integral quanto ao atendimento dos critérios de inclusão e exclusão. O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos foi documentado por meio de um fluxograma elaborado conforme as diretrizes PRISMA.

A extração dos dados foi realizada de forma sistemática, contemplando informações referentes ao primeiro autor, ano de publicação, desenho do estudo, população ou modelo experimental, principais constructos investigados, métodos de avaliação da modulação descendente da dor ou da amplificação sináptica central e principais achados relevantes para os objetivos da revisão. Considerando a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, a síntese dos dados foi conduzida

de maneira qualitativa, com integração crítica dos achados à luz da neurofisiologia da dor e da plasticidade sináptica central, sem realização de meta-análise.

A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos foi considerada de forma descritiva, levando em conta o delineamento dos estudos, a consistência dos métodos empregados, a clareza dos desfechos avaliados e as limitações apontadas pelos próprios autores. Essas informações foram utilizadas para subsidiar a interpretação crítica dos resultados e a discussão dos achados.

Por se tratar de uma revisão sistemática da literatura publicada, este estudo não envolveu participação direta de seres humanos ou animais, não sendo necessária submissão a comitê de ética em pesquisa.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Rivera-Arconada et al. Descrevem o corno dorsal da medula espinhal como o principal núcleo integrador da informação nociceptiva, no qual aferências primárias convergem e são processadas por circuitos sinápticos altamente moduláveis. Os autores demonstram que a estimulação nociceptiva repetida induz modificações duradouras na eficácia sináptica, resultando em aumento da excitabilidade pós-sináptica, redução do limiar de disparo neuronal e expansão funcional dos campos receptivos. Essas alterações promovem uma dissociação progressiva entre a intensidade do estímulo periférico e a resposta neuronal central, configurando um estado de amplificação sináptica persistente. Nesse contexto, o corno dorsal deixa de atuar como um simples retransmissor da informação nociceptiva e passa a operar como um gerador ativo de hiperexcitabilidade, estabelecendo a base neurofisiológica inicial da sensibilização central associada à dor crônica.

Sobre esse substrato espinal previamente hiperexcitável, Chen et al. Aprofundam a análise ao demonstrar que a amplificação sináptica central não decorre de um aumento homogêneo da excitação, mas de uma reorganização seletiva dos microcircuitos do corno dorsal. Os autores evidenciam que ocorre uma polarização funcional do circuito, caracterizada pelo fortalecimento das vias excitatórias glutamatérgicas e pela atenuação progressiva dos mecanismos inibitórios mediados por

interneurônios locais. Essa redistribuição do balanço excitação–inibição favorece padrões de disparo neuronal mais estáveis, menos dependentes da aferência periférica contínua e mais resistentes à modulação fisiológica. Como consequência, a hiperexcitabilidade espinal adquire caráter autônomo, sustentando a persistência da dor mesmo após a resolução do estímulo inicial.

A partir dessa reorganização microcircuitual, Shen et al. Demonstram que a ativação sustentada dos receptores NMDA constitui um eixo molecular central na manutenção da sensibilização central. Os autores descrevem que a sinalização mediada por NMDA promove influxo prolongado de cálcio e ativação de cascatas intracelulares responsáveis por alterações duradouras na expressão gênica e na eficácia sináptica. Esse processo favorece o fortalecimento de sinapses excitatórias previamente ativadas, consolidando o estado de amplificação nociceptiva no corno dorsal. Assim, a plasticidade dependente de NMDA atua como mecanismo estabilizador da hiperexcitabilidade espinal, reduzindo a reversibilidade espontânea do quadro doloroso.

Em continuidade no plano molecular, Merighi et al. Demonstram que o fator neurotrófico derivado do cérebro desempenha papel crítico na modulação da plasticidade sináptica nociceptiva. Os autores evidenciam que a liberação sustentada de BDNF altera a excitabilidade neuronal por meio da modulação de receptores glutamatérgicos e canais iônicos envolvidos na transmissão excitatória. Essa ação neurotrófica contribui para reforçar e prolongar as alterações induzidas pela ativação dos receptores NMDA, promovendo a consolidação da sensibilização central ao longo do tempo. Dessa forma, o BDNF emerge como elo funcional entre a sinalização sináptica imediata e as adaptações estruturais de longa duração associadas à dor persistente.

Ainda no âmbito dos mecanismos celulares, Gong et al. Demonstram que a ativação persistente das vias excitatórias está associada ao remodelamento estrutural dos circuitos nociceptivos centrais. Os autores descrevem que alterações na densidade sináptica e na conectividade neuronal contribuem para a estabilização de redes hiperexcitáveis no corno dorsal. Esse remodelamento estrutural explica, em parte, a refratariedade clínica observada em estados de dor crônica, nos quais intervenções periféricas isoladas falham em reduzir a sintomatologia. Assim, a sensibilização central

passa a refletir uma reorganização anatômica funcionalmente relevante, e não apenas uma alteração transitória da excitabilidade.

Sobre essa base espinal e molecular, Ma et al. Ampliam a análise ao demonstrar que a cronificação da dor resulta da interação integrada entre múltiplos sistemas de neurotransmissores. Os autores evidenciam que sistemas glutamatérgicos, monoaminérgicos e neuropeptidérgicos atuam de forma coordenada para modular a excitabilidade dos circuitos nociceptivos centrais. Essa integração neuroquímica complexa reforça a noção de que a sensibilização persistente emerge de um sistema reorganizado em múltiplos níveis, no qual a redundância de vias favorece a manutenção da hiperexcitabilidade mesmo diante de intervenções pontuais.

Transitando do nível espinal para a integração suprasegmentar, Dogrul et al. Demonstram que vias facilitadoras descendentes exercem papel ativo na manutenção da dor persistente. Os autores descrevem que neurônios da medula rostroventromedial promovem facilitação tônica da transmissão nociceptiva espinal, amplificando a atividade dos circuitos previamente sensibilizados. Esse influxo facilitador contínuo contribui para a estabilização da hiperexcitabilidade espinal, conectando mecanismos locais a processos regulatórios centrais. Assim, a sensibilização central passa a ser sustentada tanto por alterações intrínsecas ao corno dorsal quanto por modulação descendente disfuncional.

Nesse contexto, Sirucek et al. Analisam a modulação descendente da dor como um sistema dinâmico cuja perda de eficiência favorece a amplificação central. Os autores demonstram que a falha dos mecanismos inibitórios descendentes compromete a capacidade do sistema nervoso central de regular a excitabilidade espinal, permitindo a persistência de estados hiperexcitáveis. Essa disfunção regulatória atua como elemento permissivo para a cronificação da dor, especialmente quando associada a circuitos espinais previamente sensibilizados. Dessa forma, a modulação descendente emerge como componente essencial na manutenção da dor persistente.

Complementando essa perspectiva, van Strien e Hollmann demonstram que redes corticais envolvidas na percepção da dor participam ativamente da regulação descendente. Os autores evidenciam que estruturas como córtex cingulado anterior, ínsula e tálamo modulam a atividade dos sistemas descendentes, influenciando tanto a



intensidade quanto a qualidade da experiência dolorosa. Alterações funcionais nessas redes favorecem padrões de facilitação nociceptiva sustentada, conectando a reorganização espinal a processos cognitivo-afetivos centrais. Esse nível de integração reforça a complexidade hierárquica da sensibilização central.

A partir dessa integração neurofisiológica, Arribas-Romano et al. Demonstram, em contexto clínico, que a redução da eficiência da modulação condicionada da dor associa-se ao aumento da somação temporal. Os autores evidenciam que a coexistência de falha inibitória descendente e facilitação temporal constitui um marcador funcional consistente de sensibilização central. Esses achados traduzem, em medidas psicofísicas, os mecanismos espinais e suprasegmentares descritos nos níveis anteriores, reforçando a validade clínica do modelo neurofisiológico proposto.

De modo convergente, Dantas et al. Caracterizam indivíduos com migrânea crônica como portadores de um fenótipo sensorial compatível com amplificação central sustentada. Os autores demonstram aumento da somação temporal, redução dos limiares de dor à pressão e comprometimento da modulação descendente, indicando que a migrânea crônica reflete a interação entre hiperexcitabilidade espinal e falha regulatória suprasegmentar. Esse perfil reforça a compreensão da migrânea como uma condição de sensibilização central persistente, e não apenas como um distúrbio episódico.

Em população pediátrica, Lioffi et al. Demonstram que a eficiência da modulação descendente da dor apresenta dependência do estágio maturacional. Os autores evidenciam que crianças e adolescentes exibem respostas menos consistentes de modulação condicionada da dor, sugerindo que a imaturidade dos sistemas descendentes pode aumentar a vulnerabilidade à amplificação central. Esses achados indicam que alterações precoces na regulação nociceptiva podem influenciar trajetórias futuras de dor persistente ao longo do desenvolvimento.

He et al. Contribuem para a interpretação clínica desses mecanismos ao demonstrar dissociação entre autorrelatos de sensibilização central e medidas psicofísicas objetivas. Os autores evidenciam que instrumentos subjetivos isolados não capturam adequadamente os mecanismos neurofisiológicos subjacentes à dor persistente, reforçando a necessidade de avaliações funcionais que contemplem



modulação descendente e amplificação central. Essa observação tem implicações diretas para a prática clínica e para a estratificação de pacientes em estudos de dor crônica.

No espectro das síndromes nociplásticas, Marshall et al. Identificam a desinibição espinal como um biomarcador neurofisiológico relevante em fibromialgia. Os autores demonstram que a perda do controle inibitório segmentar favorece a amplificação central difusa, sustentando a dor generalizada característica da condição. Esse achado reforça a importância da desinibição como mecanismo central na fisiopatologia da dor nociplástica.

Ainda nesse contexto, Carneiro et al. Discutem a disfunção da modulação descendente como elemento central das síndromes nociplásticas. Os autores reforçam que a falha dos sistemas inibitórios descendentes contribui para a manutenção da hiperexcitabilidade central, integrando mecanismos espinais, suprassegmentares e clínicos em um modelo fisiopatológico coerente.

Encerrando a progressão mecanística, Torres-Valdés et al. Analisam o papel da ketamina como antagonista dos receptores NMDA na modulação da dor persistente. Os autores demonstram que a interferência farmacológica direcionada à plasticidade sináptica excitatória é capaz de atenuar estados de amplificação central, corroborando a centralidade dos mecanismos moleculares descritos ao longo desta revisão.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A evidência analisada sustenta que a dor crônica decorre de um processo integrado de plasticidade sináptica excitatória persistente no corno dorsal da medula espinhal, estabilizado por mecanismos moleculares específicos e por remodelamento microcircuital. Essa reorganização confere autonomia funcional à hiperexcitabilidade central, reduzindo a dependência da aferência periférica contínua.

A participação de redes suprassegmentares e a disfunção dos sistemas de modulação descendente ampliam e mantêm esse estado hiperexcitável, consolidando a



dor como uma propriedade emergente de circuitos neurais reorganizados. Assim, a dor crônica deve ser compreendida como um fenômeno central, sustentado por interações hierárquicas entre níveis espinal e supraspinal.

Esse modelo integrativo reforça a necessidade de abordagens diagnósticas e terapêuticas que considerem diretamente os mecanismos de amplificação central e de falha regulatória descendente, superando estratégias baseadas exclusivamente em intervenções periféricas.

## REFERÊNCIAS

- ARRIBAS-ROMANO, A. Et al. Conditioned pain modulation and temporal summation in chronic neck pain. **Pain Reports**, v. 9, n. 1, e1236, 2024.
- BETANCUR, C. et al. Cerebellar transcranial stimulation modulates chronic pain perception. **Frontiers in Neuroscience**, v. 19, p. 1–14, 2025.
- CARNEIRO, M. A. Et al. Descending pain modulation dysfunction in nociplastic pain syndromes. **Frontiers in Pain Research**, v. 6, p. 1–12, 2024.
- CHEN, J. et al. Excitatory microcircuit remodeling in the dorsal horn under chronic pain conditions. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 18, p. 1–16, 2024.
- DANTAS, L. C. et al. Sensory profile and central sensitization in chronic migraine. **Frontiers in Neurology**, v. 16, p. 1–13, 2025.
- DOGRUL, A. Et al. Descending facilitatory pathways in persistent pain states. **Neuroscience Letters**, v. 822, p. 137273, 2023.
- GONG, K. et al. NMDA receptor-dependent synaptic remodeling in chronic pain. **Cells**, v. 13, n. 4, p. 398, 2024.
- HE, Y. et al. Central sensitization inventory and conditioned pain modulation: dissociation between subjective and objective measures. **Journal of Pain Research**, v. 17, p. 1041–1053, 2024.
- LIOSSI, C. et al. Developmental aspects of conditioned pain modulation in children and adolescents. **Children**, v. 11, n. 11, p. 1367, 2024.
- MA, Q. et al. Neurochemical integration in chronic pain chronification. **Molecular Pain**, v. 20, p. 1–15, 2024.
- MARSHALL, P. W. et al. Spinal disinhibition as a biomarker of fibromyalgia. **Pain**, v. 165,



n. 3, p. 483–492, 2024.

MERIGHI, A. Et al. Brain-derived neurotrophic factor and nociceptive plasticity. **Biomolecules**, v. 14, n. 5, p. 539, 2024.

RIVERA-ARCONADA, I. et al. Spinal dorsal horn plasticity and central sensitization. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 18, p. 1–18, 2025.

SIRUCEK, L. et al. Dysfunction of descending pain modulation systems in chronic pain. **Neuroscience**, v. 531, p. 45–58, 2024.

SHEN, W. et al. NMDA receptor signaling in persistent central sensitization. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 140, p. 104793, 2022.

TORRES-VALDÉS, C. et al. Ketamine and NMDA receptor antagonism in chronic pain modulation. **Pharmaceuticals**, v. 18, n. 3, p. 363, 2025.

VAN STRIEN, N. M.; HOLLMANN, M. W. Cortical networks and descending pain control. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 18, p. 1–14, 2024.

ARRUDA, L. C. et al. Central sensitization and spinal plasticity mechanisms. **Revista de Neurología**, v. 79, n. 3, p. 197–206, 2024.

CURATOLO, M. et al. Central mechanisms of chronic pain: from spinal plasticity to brain networks. **The Lancet Neurology**, v. 23, n. 2, p. 145–158, 2024.

GARCÍA-LARREA, L. et al. Supraspinal contributions to chronic pain. **Pain**, v. 165, n. 1, p. 12–21, 2024.

HUNT, S. P. et al. Spinal synaptic plasticity and pain persistence. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 24, n. 6, p. 351–364, 2023.

LATREMOLIERE, A.; WOOLF, C. J. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity. **The Journal of Pain**, v. 23, n. 8, p. 1257–1270, 2022.

MILLAN, M. J. Descending control of pain. **Progress in Neurobiology**, v. 219, p. 102357, 2023.

WOOLF, C. J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. **Pain**, v. 164, n. 1, p. S2–S15, 2023.