

O LUTO E O CÉREBRO: EVIDÊNCIAS NEUROBIOLÓGICAS E REPERCUSSÕES PSIQUIÁTRICAS EM ADULTOS

GRIEF AND THE BRAIN: NEUROBIOLOGICAL EVIDENCE AND PSYCHIATRIC REPERCUSSIONS IN ADULTS

EL DUELO Y EL CEREBRO: EVIDENCIAS NEUROBIOLÓGICAS Y REPERCUSIONES PSIQUIÁTRICAS EN ADULTOS

Amanda Santos Alves Freire¹
Thayne Alexsandra Carneiro da Costa Sousa²
Ismael Sá de Lucena³

RESUMO: INTRODUÇÃO: O luto constitui uma resposta natural à perda de uma pessoa significativa, envolvendo alterações emocionais, cognitivas, comportamentais e fisiológicas. Embora geralmente adaptativo, em alguns indivíduos o sofrimento pode persistir e comprometer o funcionamento, configurando manifestações compatíveis com o Transtorno do Luto Prolongado. Evidências apontam para a participação de mecanismos neurobiológicos relacionados ao processamento emocional, à memória, à resposta ao estresse, à motivação e à recompensa. **OBJETIVO:** Analisar as evidências disponíveis acerca das alterações neurobiológicas associadas ao luto em adultos e suas repercussões psiquiátricas, cognitivas e funcionais. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Revisão integrativa da literatura realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO e LILACS. Foram utilizados descritores controlados e termos livres relacionados ao luto e à neurobiologia, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. Incluíram-se estudos publicados entre 2003 e 2025, em português, inglês ou espanhol, envolvendo adultos em situação de luto e abordando aspectos neurobiológicos, psiquiátricos, cognitivos ou funcionais. A seleção ocorreu por triagem de títulos e resumos, seguida de leitura integral e síntese qualitativa dos estudos elegíveis. **RESULTADOS:** Foram identificados 311 registros, dos quais 97 eram duplicados. Após a triagem de 214 registros, 168 foram excluídos. Dos 46 artigos buscados para leitura integral, quatro não foram recuperados e 42 foram avaliados quanto à elegibilidade. Após a exclusão de 30 estudos, 12 compuseram a amostra final. Os achados evidenciaram alterações envolvendo amígdala, córtices cingulados, regiões pré-frontais, núcleo accumbens e circuitos relacionados à recompensa, além de modificações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, no cortisol, em marcadores imunoinflamatórios e no sistema oxitocinérgico. Também foram descritas associações com anseio persistente, pensamentos intrusivos, dificuldades de regulação emocional e alterações cognitivas e funcionais. **CONCLUSÃO:** O luto envolve mecanismos neurobiológicos complexos e inter-relacionados, especialmente aqueles ligados ao processamento emocional, à regulação cognitiva, à resposta ao estresse e à recompensa. Nas manifestações prolongadas, essas alterações podem associar-se a repercussões psiquiátricas, cognitivas e funcionais. Entretanto, a heterogeneidade dos estudos ainda

¹ Docente dos cursos de Medicina e Direito da Afya Itabuna. Orientadora - Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna-Ba.

² Acadêmica de Medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna-BA.

³ Acadêmico de Medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna-BA.

impede a definição de biomarcadores específicos para o diagnóstico do Transtorno do Luto Prolongado, reforçando a necessidade de interpretação integrada dos achados biológicos, psicológicos e clínicos.

Palavras-chave: Enlutamento. Neurociência. Transtorno do Luto Prolongado.

ABSTRACT: INTRODUCTION: Grief is a natural response to the loss of a significant person and involves emotional, cognitive, behavioral, and physiological changes. Although it is generally adaptive, in some individuals distress may persist and impair functioning, resulting in manifestations consistent with Prolonged Grief Disorder. Evidence points to the involvement of neurobiological mechanisms related to emotional processing, memory, stress response, motivation, and reward. **OBJECTIVE:** To analyze the available evidence on neurobiological changes associated with grief in adults and their psychiatric, cognitive, and functional repercussions. **MATERIALS AND METHODS:** An integrative literature review was conducted using the PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO, and LILACS databases. Controlled descriptors and free-text terms related to grief and neurobiology were combined using the Boolean operators AND and OR. Studies published between 2003 and 2025 in Portuguese, English, or Spanish were included if they involved bereaved adults and addressed neurobiological, psychiatric, cognitive, or functional aspects. Study selection was performed through title and abstract screening, followed by full-text assessment and qualitative synthesis of the eligible studies. **RESULTS:** A total of 311 records were identified, of which 97 were duplicates. After screening 214 records, 168 were excluded. Of the 46 articles sought for full-text retrieval, four could not be retrieved, and 42 were assessed for eligibility. After 30 studies were excluded, 12 comprised the final sample. The findings showed changes involving the amygdala, cingulate cortices, prefrontal regions, nucleus accumbens, and reward-related circuits, as well as alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, cortisol levels, immunoinflammatory markers, and the oxytocinergic system. Associations with persistent yearning, intrusive thoughts, difficulties in emotional regulation, and cognitive and functional changes were also reported. **CONCLUSION:** Grief involves complex and interrelated neurobiological mechanisms, particularly those related to emotional processing, cognitive regulation, stress response, and reward. In prolonged manifestations, these changes may be associated with psychiatric, cognitive, and functional repercussions. However, the heterogeneity of the available studies still prevents the definition of specific biomarkers for the diagnosis of Prolonged Grief Disorder, reinforcing the need for an integrated interpretation of biological, psychological, and clinical findings.

Keywords: Bereavement. Neuroscience. Prolonged Grief Disorder.

RESUMEN: INTRODUCCIÓN: El duelo constituye una respuesta natural ante la pérdida de una persona significativa e implica cambios emocionales, cognitivos, conductuales y fisiológicos. Aunque generalmente es adaptativo, en algunas personas el sufrimiento puede persistir y comprometer el funcionamiento, configurando manifestaciones compatibles con el Trastorno de Duelo Prolongado. Las evidencias señalan la participación de mecanismos neurobiológicos relacionados con el procesamiento emocional, la memoria, la respuesta al estrés, la motivación y la recompensa. **OBJETIVO:** Analizar las evidencias disponibles sobre las alteraciones neurobiológicas asociadas al duelo en adultos y sus repercusiones psiquiátricas, cognitivas y funcionales. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Se realizó una revisión integrativa de la literatura en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO y LILACS. Se utilizaron descriptores controlados y términos libres relacionados con el duelo y la neurobiología, combinados mediante los operadores booleanos AND y OR. Se incluyeron estudios publicados entre 2003 y 2025, en portugués, inglés o español, que involucraran a adultos en situación de duelo y abordaran aspectos neurobiológicos, psiquiátricos, cognitivos o funcionales. La selección se realizó mediante la revisión de títulos y resúmenes, seguida de la lectura del texto completo y la síntesis cualitativa de los estudios elegibles. **RESULTADOS:** Se identificaron 311 registros, de los cuales 97 eran duplicados. Tras la evaluación de 214 registros, 168 fueron excluidos. De los 46 artículos buscados para

recuperación del texto completo, cuatro no pudieron ser recuperados y 42 fueron evaluados en cuanto a elegibilidad. Después de excluir 30 estudios, 12 constituyeron la muestra final. Los hallazgos evidenciaron alteraciones que involucraban la amígdala, las cortezas cinguladas, regiones prefrontales, el núcleo accumbens y circuitos relacionados con la recompensa, además de modificaciones en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, el cortisol, marcadores inmunoinflamatorios y el sistema oxitocinérgico. También se describieron asociaciones con anhelo persistente, pensamientos intrusivos, dificultades en la regulación emocional y alteraciones cognitivas y funcionales. **CONCLUSIÓN:** El duelo involucra mecanismos neurobiológicos complejos e interrelacionados, especialmente aquellos relacionados con el procesamiento emocional, la regulación cognitiva, la respuesta al estrés y la recompensa. En las manifestaciones prolongadas, estas alteraciones pueden asociarse con repercusiones psiquiátricas, cognitivas y funcionales. Sin embargo, la heterogeneidad de los estudios aún impide definir biomarcadores específicos para el diagnóstico del Trastorno de Duelo Prolongado, lo que refuerza la necesidad de una interpretación integrada de los hallazgos biológicos, psicológicos y clínicos.

Palabras clave: Duelo. Neurociencia. Trastorno de Duelo Prolongado.

INTRODUÇÃO

O luto constitui uma resposta natural à perda de uma pessoa significativa e envolve alterações emocionais, cognitivas, comportamentais e fisiológicas relacionadas ao processo de adaptação à ausência. Embora, na maioria dos casos, apresente caráter adaptativo, sua evolução pode assumir diferentes trajetórias, influenciadas por fatores individuais, relacionais e pelas circunstâncias da perda. Nas últimas décadas, a compreensão desse fenômeno tem ultrapassado uma perspectiva exclusivamente psicológica, incorporando contribuições da neurociência para a investigação dos mecanismos cerebrais e fisiológicos envolvidos na adaptação ao enlutamento (O'Connor, 2019).

3

Estudos de neuroimagem sugerem que a experiência do luto envolve uma rede neural distribuída, relacionada ao processamento emocional, à memória episódica, à mentalização, à identificação de pessoas familiares, à imaginação visual e à regulação autonômica. Em estudo utilizando ressonância magnética funcional, Gündel *et al.* (2003) identificaram a participação de regiões como o córtex cingulado posterior, o córtex cingulado anterior dorsal e a ínsula durante a evocação de experiências relacionadas ao luto. Esses achados reforçam a compreensão de que as respostas à perda envolvem diferentes sistemas neurais associados à memória, à emoção e ao processamento de estímulos afetivamente relevantes.

Além das alterações funcionais observadas no sistema nervoso central, a perda de uma pessoa significativa pode repercutir sobre sistemas neuroendócrinos envolvidos na resposta ao estresse. Em revisão sistemática, Hopf *et al.* (2020) identificaram alterações nos níveis de cortisol, entre indivíduos enlutados, incluindo elevação das concentrações médias, modificação

no ritmo circadiano e aumento do cortisol matinal. Esses achados sugerem o envolvimento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) nas respostas fisiológicas associadas ao enlutamento. Entretanto, os autores destacam limitações metodológicas e considerável heterogeneidade entre os estudos, o que restringe a generalização dos resultados.

Embora o luto seja predominantemente um processo adaptativo, em determinadas circunstâncias o sofrimento relacionado à perda pode persistir de forma intensa, ocasionando prejuízo significativo ao funcionamento do indivíduo. O Transtorno do Luto Prolongado (TLP), reconhecido no DSM-5-TR, caracteriza-se pela persistência de manifestações relacionadas à perda, especialmente saudade ou anseio intenso pela pessoa falecida e preocupação recorrente com sua ausência, acompanhadas de sofrimento clinicamente significativo e comprometimento funcional (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022). Seu reconhecimento como entidade diagnóstica reforça a necessidade de distinguir manifestações esperadas do processo de luto daquelas persistentes e incapacitantes.

Do ponto de vista neurobiológico, estudos sobre o TLP têm investigado alterações em circuitos relacionados à recompensa, à saliência e à regulação emocional. Kelly *et al.* (2020), em revisão sistemática sobre o sistema de recompensa no luto prolongado, identificaram achados envolvendo regiões como amígdala, córtex orbitofrontal, córtex cingulado anterior e posterior e núcleo accumbens, além de possíveis alterações relacionadas à sinalização da ocitocina. Esses resultados sustentam a hipótese de que mecanismos neurais relacionados à recompensa e à motivação possam participar da persistência do anseio pela pessoa falecida, embora a natureza e a especificidade dessas alterações ainda necessitem de maior investigação.

A regulação emocional também parece desempenhar papel relevante na adaptação à perda. Freed *et al.* (2009) observaram associações entre pensamentos intrusivos relacionados à pessoa falecida e a ativação da amígdala ventral e do córtex cingulado anterior rostral, enquanto estratégias de evitação estiveram relacionadas a padrões de atividade envolvendo a amígdala dorsal e o córtex pré-frontal dorsolateral. Tais achados sugerem a participação de circuitos envolvidos na atenção, no processamento emocional e na regulação das respostas afetivas, particularmente em indivíduos que apresentam maior dificuldade de adaptação ao enlutamento.

A relevância clínica do TLP também se relaciona à sua interface com outros transtornos psiquiátricos. Embora possa compartilhar manifestações com condições como transtorno depressivo maior e transtorno de estresse pós-traumático, apresenta características próprias,

sobretudo a centralidade da perda e a persistência do anseio pela pessoa falecida, aspectos relevantes para o diagnóstico diferencial (Eisma, 2023). Além disso, características da própria perda podem influenciar a trajetória do enlutamento. Djelantik *et al.* (2020) observaram maior prevalência de TLP entre indivíduos expostos a perdas não naturais, como mortes decorrentes de violência, suicídios e acidentes, demonstrando a importância das circunstâncias da morte na avaliação do risco de sofrimento persistente.

Diante desse cenário, compreender as interfaces entre luto, funcionamento cerebral e saúde mental é relevante para ampliar o conhecimento acerca dos mecanismos envolvidos tanto na adaptação à perda quanto na persistência de respostas de sofrimento. Apesar dos avanços na identificação de alterações envolvendo circuitos neurais, sistemas neuroendócrinos e mecanismos relacionados à recompensa e à regulação emocional, as evidências disponíveis permanecem heterogêneas e ainda não permitem estabelecer biomarcadores neurobiológicos específicos para o diagnóstico do TLP (Donaldson e Shear, 2024). A integração desses achados pode contribuir para uma compreensão mais abrangente do fenômeno e de suas interfaces com manifestações psiquiátricas, sem reduzir a experiência do luto exclusivamente aos seus componentes biológicos. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo analisar as evidências disponíveis acerca das alterações neurobiológicas associadas ao luto em adultos e suas repercussões psiquiátricas e funcionais.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, desenvolvida com o objetivo de reunir, analisar e sintetizar evidências científicas acerca das alterações neurobiológicas associadas ao luto em adultos e de suas repercussões psiquiátricas e funcionais. A revisão foi orientada pela seguinte questão de pesquisa: quais alterações neurobiológicas têm sido descritas em adultos em processo de luto e quais repercussões psiquiátricas e funcionais estão associadas a esse fenômeno?

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram empregados descritores controlados, quando disponíveis nos vocabulários *Medical Subject Headings* (MeSH) e *Descritores em Ciências da Saúde* (DeCS), associados a termos livres relacionados aos eixos temáticos luto, neurobiologia

e saúde mental.

Foram utilizados termos relacionados ao fenômeno do luto, incluindo *grief*, *bereavement*, *prolonged grief disorder* e *complicated grief*, associados a termos referentes aos mecanismos neurobiológicos, como *neurobiology*, *neuroimaging*, *brain*, *neural*, *amygdala*, *hippocampus*, *cingulate cortex*, *nucleus accumbens*, *neurotransmitters*, *cortisol*, *HPA axis*, *neuroendocrine*, *inflammation*, *immune*, *oxytocin* e *reward*. Os termos foram combinados por meio dos operadores booleanos OR, para reunir sinônimos e conceitos relacionados, e AND, para integrar os diferentes eixos da pesquisa.

Na PubMed/MEDLINE, a estratégia de busca foi estruturada a partir da combinação dos termos relacionados ao luto com aqueles referentes às alterações neurobiológicas, conforme apresentado a seguir:



Figura. Estratégia de busca utilizada para identificação de estudos sobre luto e alterações neurobiológicas.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

A estratégia foi adaptada às particularidades de indexação e sintaxe das demais bases consultadas, mantendo-se os mesmos eixos conceituais e o período definido para a revisão.

Foram considerados elegíveis artigos publicados entre janeiro de 2003 e dezembro de

2025, nos idiomas português, inglês ou espanhol, que investigassem indivíduos adultos em situação de luto e abordassem aspectos neurobiológicos relacionados ao processo de enlutamento ou ao Transtorno do Luto Prolongado, bem como suas repercussões psiquiátricas, cognitivas ou funcionais. Foram considerados estudos primários e revisões sistemáticas/metanálises, desde que apresentassem relação direta com a questão norteadora.

Foram excluídos registros duplicados; estudos realizados exclusivamente com crianças ou adolescentes; trabalhos que não abordassem aspectos neurobiológicos ou repercussões psiquiátricas relacionadas ao luto; resumos de congressos; editoriais; cartas ao editor; comentários; capítulos de livros; estudos sem acesso ao texto completo após tentativa de recuperação; e publicações sem pertinência com a questão de pesquisa.

Após a realização das buscas, todos os registros identificados foram reunidos para identificação e remoção das duplicatas. Em seguida, foi realizada a triagem por meio da leitura dos títulos e resumos. Os artigos potencialmente elegíveis foram submetidos à leitura integral para confirmação dos critérios de inclusão e exclusão. Dois revisores realizaram o processo de seleção de forma independente, sendo eventuais divergências resolvidas por consenso ou pela participação de um terceiro revisor. Essa informação deverá ser mantida apenas se corresponder ao procedimento efetivamente realizado. A metodologia original já declarava esse processo.

7

Para cada estudo incluído, foram extraídas informações referentes a autor e ano de publicação, país, delineamento do estudo, características da população ou amostra, objetivo, métodos empregados, principais alterações neurobiológicas investigadas, repercussões psiquiátricas ou funcionais e principais conclusões. Os dados foram organizados em planilha padronizada para posterior síntese e comparação entre os estudos.

A análise dos resultados foi realizada de forma qualitativa, descritiva e integrativa, considerando as convergências e divergências entre os estudos selecionados. Os achados foram organizados em três eixos temáticos: (1) características do luto adaptativo e do Transtorno do Luto Prolongado; (2) alterações neurobiológicas associadas ao processo de luto; e (3) repercussões psiquiátricas e funcionais relacionadas ao luto prolongado. Essa organização substitui os quatro eixos originalmente descritos, que incluíam intervenções psicoterápicas e farmacológicas.

O processo de identificação, triagem, avaliação de elegibilidade e inclusão dos estudos foi representado em fluxograma elaborado de acordo com as recomendações do PRISMA 2020.

Para cada etapa foram registrados o número de estudos identificados, as duplicatas removidas, os registros excluídos durante a triagem, os textos completos não recuperados, os estudos avaliados quanto à elegibilidade e os motivos de exclusão após a leitura integral.

Por se tratar de estudo baseado exclusivamente em dados secundários provenientes de publicações científicas, sem abordagem direta de participantes de pesquisa, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa. Foram respeitados os princípios de integridade científica e as normas vigentes para citação e referência das fontes utilizadas.

RESULTADOS

Seleção dos estudos

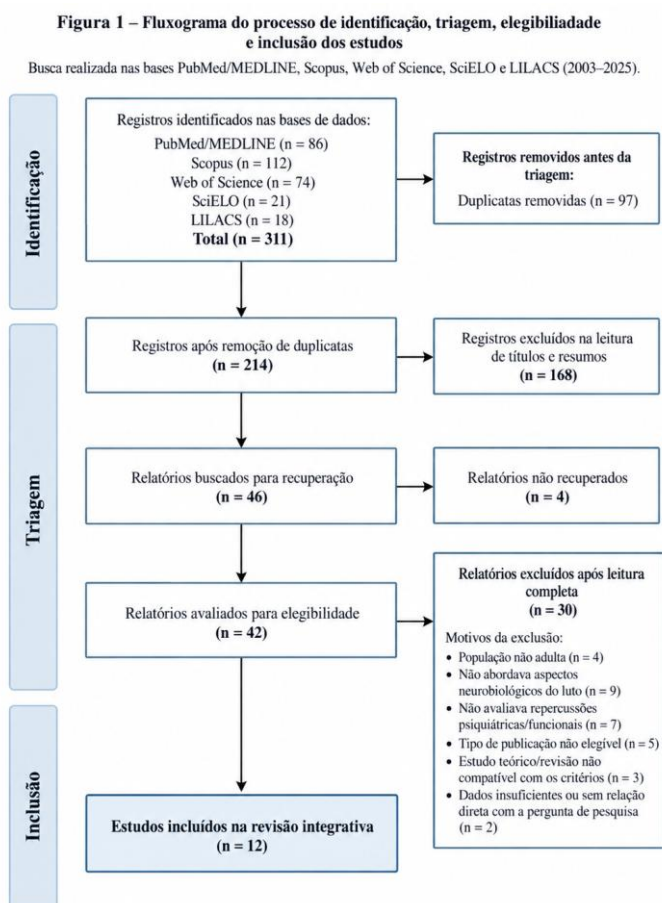
A busca realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, *Web of Science*, SciELO e LILACS, considerando o período de 2003 a 2025, resultou na identificação inicial de 311 registros, sendo 86 provenientes da PubMed/MEDLINE, 112 da Scopus, 74 da *Web of Science*, 21 da SciELO e 18 da LILACS. Após a remoção de 97 registros duplicados, permaneceram 214 estudos para a etapa de triagem por títulos e resumos.

Durante a triagem, 168 registros foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade estabelecidos, permanecendo 46 artigos para tentativa de recuperação do texto completo. Destes, quatro não foram recuperados, totalizando 42 estudos avaliados em texto completo.

Após a leitura integral, 30 estudos foram excluídos. Os motivos de exclusão compreenderam população não adulta ($n = 4$), ausência de abordagem de aspectos neurobiológicos relacionados ao luto ($n = 9$), ausência de avaliação de repercussões psiquiátricas ou funcionais ($n = 7$), tipo de publicação não elegível ($n = 5$), estudos teóricos ou revisões incompatíveis com os critérios estabelecidos ($n = 3$) e dados insuficientes ou ausência de relação direta com a questão de pesquisa ($n = 2$). Ao final do processo de seleção, 12 estudos compuseram a amostra final da revisão integrativa.

O processo de identificação, triagem, recuperação, avaliação de elegibilidade e inclusão dos estudos está apresentado na Figura 1, elaborada de acordo com as recomendações do PRISMA 2020.

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos



Fonte: Elaborado pelos autores, adaptado de Page et al. (2021).

Caracterização dos estudos incluídos

Os 12 estudos incluídos foram publicados entre 2003 e 2025 e apresentaram heterogeneidade quanto ao delineamento, tamanho amostral e métodos de investigação neurobiológica. Predominaram estudos de neuroimagem funcional, especialmente por ressonância magnética funcional, além de investigações envolvendo neuroimagem estrutural, marcadores neuroendócrinos e parâmetros imunoinflamatórios. As amostras variaram de oito participantes em estudos exploratórios de neuroimagem a mais de cinco mil indivíduos em estudo populacional. De maneira geral, os trabalhos concentraram-se na investigação de circuitos relacionados ao processamento emocional, à regulação cognitiva, à memória e à recompensa, bem como em alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, da resposta

inflamatória e do sistema oxitocinérgico. As características dos estudos incluídos encontram-se sintetizadas no Quadro 1.

Quadro 1. Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa.

Autor/a no	Delineamento e amostra	Terminologia/condição estudada	Objetivo	Dimensão investigada	Principais achados
Gündel et al. (2003)	Estudo experimental com fMRI; 8 mulheres enlutadas	Luto/enlutamento (<i>grief/bereavement</i>); sem classificação específica de TLP	Investigar a neuroanatomia funcional do luto diante de fotografias e palavras relacionadas à pessoa falecida	Neuroimagem; processamento emocional e memória	O luto esteve associado à ativação de uma rede distribuída envolvendo córtex cingulado posterior, regiões frontais medial/superior, ínsula, córtex cingulado anterior dorsal, precuneus e outras áreas relacionadas à memória, emoção e reconhecimento de pessoas familiares.
O'Connor et al. (2008)	Estudo com fMRI; 23 mulheres enlutadas: 11 com luto complicado e 12 com luto não complicado	Luto complicado (<i>complicated grief</i>) versus luto não complicado	Verificar diferenças neurais entre indivíduos com e sem luto complicado durante exposição a estímulos associados à pessoa falecida	Sistema de recompensa; núcleo accumbens	Ambos os grupos apresentaram atividade em regiões relacionadas à dor social; apenas o grupo com luto complicado apresentou ativação do núcleo accumbens, correlacionada à intensidade do anseio pela pessoa falecida.

Freed et al. (2009)	Estudo experimental com fMRI; 20 indivíduos recentemente enlutados	Enlutamento recente; investigação dimensional da regulação do luto	Investigar mecanismos neurais relacionado s à regulação da atenção e da tristeza durante o luto	Amígdala; córtex pré-frontal; regulação emocional	Pensamentos intrusivos associaram-se à atividade da amígdala ventral e do córtex cingulado anterior rostral; evitação relacionou-se à amígdala dorsal e ao córtex pré-frontal dorsolateral.
O'Connor et al. (2012)	Estudo comparativo; 24 mulheres enlutadas: 12 com luto complicado e 12 sem luto complicado	Luto complicado (<i>complicated grief</i>) versus luto não complicado	Comparar o padrão diurno de cortisol entre indivíduos com diferentes trajetórias de luto	Eixo HPA; cortisol	Mulheres com luto complicado apresentaram curva diária de cortisol mais achatada, sugerindo diferenças na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.
Schultze-Flore et al. (2012)	Estudo comparativo; 64 adultos mais velhos, sendo 36 viúvos	Enlutamento/viuvez (<i>bereavement</i>); sem diagnóstico específico de TLP	Avaliar inflamação sistêmica e a interação entre enlutamento e variantes genéticas pró-inflamatórias	Sistema imunológico; IL-6; IL-1RA; genética	Os indivíduos enlutados apresentaram maiores concentrações circulantes de IL-6 e IL-1RA. Também foi identificada interação entre enlutamento e polimorfismo relacionado à IL-6.

Holland <i>et al.</i> (2014)	Estudo comparativ o; 56 adultos idosos com depressão, distribuídos entre não enlutados e enlutados com ou sem sintomas elevados de luto prolongado	Enlutamento e sintomas de luto prolongado (<i>prolonged grief symptoms</i>)	Examinar a associação entre enlutament o, sintomas de luto prolongado e padrão diurno de cortisol	Eixo HPA; ritmo circadiano	O enlutamento esteve associado a maior desregulação do padrão diurno de cortisol. O efeito dos sintomas elevados de luto prolongado foi menos evidente que o do próprio estado de enlutamento.
Saavedra Pérez <i>et al.</i> (2015)	Estudo populacion al transversal – Rotterdam Study; 5.501 indivíduos, sendo 155 com luto complicado , 615 com luto não complicado e 4.731 sem luto	Luto complicado (<i>complicated grief</i>), luto não complicado e ausência de luto	Investigar associação entre luto complicado, desempenh o cognitivo e alterações estruturais cerebrais	RM estrutural; cognição	Participantes com luto complicado apresentaram pior desempenho em velocidade de processamento e fluência verbal, além de menor volume total de tecido cerebral em comparação aos indivíduos sem luto.

Arizmen di, Kaszniak e O'Conno r (2016)	Estudo com fMRI; 28 adultos mais velhos; 8 com luto complicado , 9 com luto não complicado e 11 controles não enlutados	Luto complicado, luto não complicado e controles não enlutados	Investigar atividade cerebral durante tarefa de atenção envolvendo estímulos relacionado s ao luto	Córtex pré- frontal; córtex cingulado anterior	O grupo com luto complicado apresentou menor recrutamento do córtex cingulado anterior rostral e de regiões frontocorticais durante o processamento de estímulos relacionados à perda.
McConn ell, Killgore e O'Conno r (2018)	Estudo com fMRI; 25 adultos mais velhos distribuídos entre luto complicado , luto não complicado e controles não enlutados	Luto complicado, luto não complicado e controles não enlutados	Avaliar a relação entre anseio pela pessoa falecida e atividade cerebral durante estímulos relacionado s ao cônjuge	Córtex cingulado anterior subgenua	Não foram observadas diferenças robustas entre os grupos; entre os enlutados, maior intensidade de anseio associou-se a maior ativação do córtex cingulado anterior subgenua.

Bui <i>et al.</i> (2019)	Estudo piloto transversal; 139 adultos enlutados: 47 com luto complicado , 46 com depressão maior e 46 controles enlutados	Luto complicado, transtorno depressivo maior e controles enlutados	Comparar níveis plasmáticos de oxitocina em diferentes condições após o luto	Oxitocina; sistema de apego	O grupo com luto complicado apresentou níveis plasmáticos de oxitocina superiores aos do grupo com depressão maior; nos modelos ajustados, luto complicado associou-se a maiores níveis de oxitocina.
Bryant <i>et al.</i> (2020)	Estudo com fMRI; 117 participantes: 21 com TLP, 45 com TEPT, 26 com depressão maior e 25 controles enlutados	Transtorno do Luto Prolongado (TLP/PGD), TEPT, depressão maior e controles enlutados	Identificar padrões neurais capazes de diferenciar o TLP de TEPT e depressão maior	Redes de recompensa e processamento emocional	O TLP apresentou padrões distintos envolvendo córtex cingulado anterior pregenual, ínsula, córtex pré-frontal dorsolateral, caudado e córtex orbitofrontal medial.
Hwang <i>et al.</i> (2025)	Estudo transversal com fMRI; 71 adultos mais velhos: 33 com provável TLP e 38 com luto integrado	Provável TLP (<i>probable prolonged grief disorder</i>) versus luto integrado (<i>integrated grief</i>)	Examinar atividade e conectividade de da amígdala durante o processamento de estímulos emocionais negativos	Amígdala; conectividade de funcional; regulação emocional	O grupo com provável TLP apresentou maior ativação da amígdala direita, associada a pensamentos intrusivos, além de alterações de conectividade entre amígdala, córtex cingulado posterior/precuneus e tálamo.

Observou-se heterogeneidade na terminologia empregada para caracterizar as manifestações persistentes do luto. Os estudos mais antigos utilizaram predominantemente a expressão *complicated grief* (luto complicado), enquanto trabalhos posteriores empregaram termos como *prolonged grief symptoms* e *prolonged grief disorder*. Alguns estudos, por sua vez, investigaram indivíduos enlutados sem estabelecer uma classificação diagnóstica específica. Dessa forma, as categorias utilizadas nos estudos foram preservadas na presente revisão, evitando-se considerar retrospectivamente essas diferentes definições como entidades diagnósticas necessariamente equivalentes.

3.3 Luto adaptativo e Transtorno do Luto Prolongado

Os estudos incluídos identificaram diferenças entre indivíduos com manifestações prolongadas ou complicadas de luto e aqueles com formas não complicadas ou integradas de adaptação à perda. Essas diferenças envolveram aspectos emocionais, cognitivos, funcionais e neurobiológicos.

Entre as manifestações mais frequentemente investigadas destacou-se o anseio persistente pela pessoa falecida. O'Connor *et al.* (2008) observaram que, entre indivíduos com luto complicado, a exposição a estímulos relacionados à pessoa falecida esteve associada à ativação do núcleo accumbens, sendo a intensidade dessa resposta relacionada à intensidade do anseio. McConnell, Killgore e O'Connor (2018) também observaram associação entre maior intensidade do anseio e maior ativação do córtex cingulado anterior subgenual entre indivíduos enlutados.

Alterações relacionadas ao processamento e à regulação emocional também foram observadas. Freed *et al.* (2009) identificaram associações entre pensamentos intrusivos relacionados à pessoa falecida e atividade da amígdala ventral e do córtex cingulado anterior rostral, enquanto estratégias de evitação estiveram relacionadas à atividade da amígdala dorsal e do córtex pré-frontal dorsolateral. Em indivíduos com luto complicado, Arizmendi, Kaszniak e O'Connor (2016) identificaram menor recrutamento de regiões frontocorticais e do córtex cingulado anterior rostral durante o processamento de estímulos relacionados à perda.

Diferenças cognitivas também foram descritas. No estudo populacional de Saavedra Pérez *et al.* (2015), indivíduos com luto complicado apresentaram pior desempenho em velocidade de processamento e fluência verbal, além de menor volume total de tecido cerebral

quando comparados aos participantes sem luto.

Estudos mais recentes identificaram diferenças adicionais no processamento neural. Bryant *et al.* (2020) observaram padrões distintos de ativação envolvendo regiões relacionadas à recompensa, regulação emocional e motivação em participantes com Transtorno do Luto Prolongado quando comparados a indivíduos com transtorno de estresse pós-traumático, depressão maior e controles enlutados. Hwang *et al.* (2025), por sua vez, identificaram maior ativação da amígdala direita e alterações de conectividade funcional em adultos mais velhos com provável TLP em comparação com indivíduos com luto integrado.

Quadro 2 – Achados associados às manifestações prolongadas do luto nos estudos incluídos

Domínio	Achados identificados
Anseio pela pessoa falecida	Associação com atividade do núcleo accumbens e córtex cingulado anterior subgenua
Regulação emocional	Alterações envolvendo amígdala, córtex cingulado anterior e regiões pré-frontais
Pensamentos intrusivos	Associação com maior atividade da amígdala
Processamento cognitivo	Menor velocidade de processamento e fluência verbal em alguns participantes
Eixo HPA	Alterações no padrão diurno de cortisol
Sistema de recompensa	Participação de núcleo accumbens e regiões corticais associadas à recompensa e motivação
Conectividade funcional	Alterações envolvendo amígdala, cíngulo posterior/precuneus e tálamo

Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

3.4 Alterações neurobiológicas associadas ao luto

Os estudos incluídos evidenciaram a participação de diferentes estruturas cerebrais e sistemas fisiológicos relacionados ao processamento da perda. Os achados de neuroimagem envolveram principalmente regiões relacionadas ao processamento emocional, memória, atenção, recompensa, motivação e regulação cognitiva.

Gündel *et al.* (2003) identificaram, durante a exposição a estímulos relacionados à pessoa

falecida, ativação de uma rede distribuída envolvendo córtex cingulado posterior, regiões frontais medial e superior, ínsula, córtex cingulado anterior dorsal e precuneus.

O envolvimento da amígdala e das regiões pré-frontais foi observado particularmente em estudos relacionados à regulação emocional. Freed *et al.* (2009) identificaram diferentes padrões de atividade da amígdala conforme a presença de pensamentos intrusivos ou estratégias de evitação, além de associação entre conectividade pré-frontal-amígdala e regulação da atenção e da tristeza. Hwang *et al.* (2025) identificaram maior ativação da amígdala direita em indivíduos com provável TLP, além de alterações de conectividade entre amígdala, córtex cingulado posterior/precuneus e tálamo.

Os circuitos de recompensa também foram investigados. O'Connor *et al.* (2008) observaram ativação do núcleo accumbens em participantes com luto complicado, enquanto Bryant *et al.* (2020) identificaram padrões de atividade envolvendo córtex cingulado anterior pregenual, ínsula, córtex pré-frontal dorsolateral, caudado e córtex orbitofrontal medial em indivíduos com TLP.

No componente neuroendócrino, O'Connor *et al.* (2012) observaram padrão diário de cortisol mais achatado em mulheres com luto complicado. Holland *et al.* (2014) também encontraram associação entre enlutamento e alterações no padrão diurno do cortisol, embora a presença de sintomas elevados de luto prolongado tenha apresentado efeito menos evidente do que o próprio estado de enlutamento.

Alterações relacionadas à resposta imunológica e inflamatória foram identificadas por Schultze-Florey *et al.* (2012), que observaram maiores concentrações circulantes de IL-6 e IL-1RA em indivíduos enlutados e interação entre o enlutamento e polimorfismos relacionados à resposta inflamatória.

No componente hormonal relacionado aos sistemas de apego, Bui *et al.* (2019) encontraram níveis plasmáticos de oxitocina mais elevados entre participantes com luto complicado em comparação ao grupo com depressão maior.

De forma geral, os achados demonstraram heterogeneidade quanto às estruturas e sistemas investigados, aos métodos empregados e às características das populações estudadas, não sendo identificado um padrão neurobiológico único entre os estudos incluídos.

As principais alterações identificadas podem ser apresentadas no atual quadro neurobiológico do trabalho, que passaria a ser:

Quadro 3 – Principais achados neurobiológicos identificados nos estudos incluídos

Estrutura/sistema	Achado observado	Estudos
Amígdala	Alterações de atividade e conectividade associadas a pensamentos intrusivos e processamento emocional	Freed <i>et al.</i> (2009); Hwang <i>et al.</i> (2025)
Córtex cingulado anterior	Alterações relacionadas à regulação emocional, atenção e intensidade do anseio	Freed <i>et al.</i> (2009); Arizmendi <i>et al.</i> (2016); McConnell <i>et al.</i> (2018)
Córtex cingulado posterior/precuneus	Ativação e alterações de conectividade durante o processamento de estímulos relacionados à perda	Gündel <i>et al.</i> (2003); Hwang <i>et al.</i> (2025)
Regiões pré-frontais	Alterações de recrutamento e conectividade relacionadas à regulação emocional e atenção	Freed <i>et al.</i> (2009); Arizmendi <i>et al.</i> (2016); Bryant <i>et al.</i> (2020)
Núcleo accumbens/sistema de recompensa	Atividade associada ao luto complicado e à intensidade do anseio	O'Connor <i>et al.</i> (2008)
Eixo HPA/cortisol	Alterações no padrão diurno de cortisol	O'Connor <i>et al.</i> (2012); Holland <i>et al.</i> (2014)
Sistema imunológico	Elevação de IL-6 e IL-1RA em indivíduos enlutados	Schultze-Florey <i>et al.</i> (2012)
Oxitocina	Maiores níveis plasmáticos em participantes com luto complicado em comparação à depressão maior	Bui <i>et al.</i> (2019)
Estrutura cerebral/cognição	Menor volume total de tecido cerebral e pior desempenho em alguns testes cognitivos	Saavedra Pérez <i>et al.</i> (2015)

Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

3.5 Repercussões psiquiátricas, cognitivas e funcionais

Os estudos incluídos identificaram repercussões emocionais, cognitivas e funcionais relacionadas às manifestações persistentes do luto. Entre os aspectos investigados estiveram pensamentos intrusivos, dificuldade de regulação emocional, sintomas de sofrimento

associados à perda, alterações cognitivas e comprometimento do funcionamento cotidiano.

Freed *et al.* (2009) observaram associação entre pensamentos intrusivos relacionados à pessoa falecida e padrões específicos de atividade cerebral envolvendo amígdala e córtex cingulado anterior, enquanto estratégias de evitação estiveram relacionadas à atividade da amígdala dorsal e do córtex pré-frontal dorsolateral.

Alterações cognitivas foram identificadas por Saavedra Pérez *et al.* (2015), cujo estudo encontrou pior desempenho em velocidade de processamento e fluência verbal entre participantes com luto complicado, em comparação aos indivíduos sem luto.

Os estudos que compararam indivíduos com luto prolongado a outras condições psiquiátricas também identificaram diferenças nos padrões de processamento neural. Bryant *et al.* (2020) observaram padrões distintos de atividade cerebral em participantes com TLP quando comparados a indivíduos com transtorno de estresse pós-traumático, depressão maior e controles enlutados. Bui *et al.* (2019), por sua vez, identificaram diferenças nos níveis plasmáticos de oxitocina entre indivíduos com luto complicado e aqueles com depressão maior.

Os achados indicaram ainda que a intensidade de manifestações relacionadas à perda, especialmente o anseio persistente e os pensamentos intrusivos, esteve associada a diferenças em circuitos relacionados ao processamento emocional, recompensa, atenção e regulação cognitiva. Contudo, a heterogeneidade dos delineamentos, das populações estudadas e das classificações utilizadas para caracterizar o luto prolongado limita a comparação direta entre os estudos.

19

4 DISCUSSÃO

Os achados desta revisão indicam que o processo de luto envolve modificações em diferentes sistemas neurobiológicos, não sendo possível atribuí-lo à atividade isolada de uma única região cerebral ou via fisiológica. Os estudos incluídos demonstraram participação de circuitos relacionados ao processamento emocional, à atenção, à regulação cognitiva, à memória e à recompensa, além de alterações neuroendócrinas e imunoinflamatórias. Em conjunto, esses resultados reforçam a compreensão do luto como experiência multidimensional, na qual mecanismos cerebrais e fisiológicos interagem com características psicológicas e comportamentais do indivíduo.

Os primeiros estudos de neuroimagem já apontavam para esse caráter distribuído. Gündel *et al.* (2003), ao investigarem mulheres enlutadas por meio de ressonância magnética funcional, identificaram ativação de uma rede envolvendo córtex cingulado posterior, córtex cingulado anterior, ínsula e regiões relacionadas à memória, ao reconhecimento de pessoas familiares e ao processamento emocional. Posteriormente, Freed *et al.* (2009) demonstraram que diferentes formas de lidar com pensamentos relacionados à pessoa falecida estavam associadas a padrões distintos de atividade da amígdala e de regiões pré-frontais. Pensamentos intrusivos relacionaram-se à atividade da amígdala ventral e do córtex cingulado anterior rostral, enquanto mecanismos de evitação estiveram associados à amígdala dorsal e ao córtex pré-frontal dorsolateral. Esses resultados sugerem que a adaptação à perda envolve não apenas a geração de respostas emocionais, mas também a capacidade de direcionar a atenção e regular essas respostas.

Essa interpretação é reforçada por estudos posteriores que compararam indivíduos com diferentes trajetórias de luto. Arizmendi, Kaszniak e O'Connor observaram menor recrutamento do córtex cingulado anterior rostral e de regiões frontocorticais em indivíduos com luto complicado durante o processamento de estímulos relacionados à perda. Tal resultado pode representar dificuldade no recrutamento de mecanismos envolvidos no controle cognitivo e na regulação emocional diante de informações afetivamente relevantes. Entretanto, considerando o reduzido número de participantes do grupo com luto complicado naquele estudo, os achados devem ser interpretados como evidência exploratória, e não como um padrão neurofuncional definitivo.

Estudos mais recentes também destacam a participação da amígdala na persistência do sofrimento. Hwang *et al.* (2025), ao compararem adultos mais velhos com provável Transtorno do Luto Prolongado e indivíduos com luto integrado, identificaram maior ativação da amígdala direita diante de estímulos emocionais negativos no grupo com TLP, sendo essa resposta associada à presença de pensamentos intrusivos. O estudo também identificou alterações de conectividade funcional envolvendo estruturas relacionadas ao processamento afetivo. Esses resultados ampliam os achados iniciais de Freed *et al.* (2009) e sugerem que a reatividade a estímulos emocionalmente negativos e sua regulação podem permanecer alteradas em indivíduos com manifestações prolongadas de luto.

Sistema de recompensa e persistência do anseio

Entre os resultados mais relevantes desta revisão está a participação de circuitos relacionados à recompensa e à motivação. O'Connor *et al.* (2008) observaram que tanto indivíduos com luto complicado quanto aqueles com luto não complicado apresentavam atividade cerebral relacionada à dor diante de lembranças da pessoa falecida. Entretanto, apenas o grupo com luto complicado apresentou ativação significativa do núcleo accumbens, e a magnitude dessa resposta esteve associada à intensidade do anseio pela pessoa perdida. Esse resultado sugere que, em determinados indivíduos, representações da pessoa falecida podem continuar recrutando mecanismos neurais relacionados à recompensa e ao comportamento de aproximação, mesmo diante da impossibilidade concreta de restabelecimento do vínculo.

A relação entre anseio e processamento neural também foi observada por McConnell, Killgore e O'Connor (2018), que identificaram associação entre maior intensidade de *yearning* e atividade do córtex cingulado anterior subgenual. Embora os resultados não permitam estabelecer uma relação causal, eles reforçam a hipótese de que a persistência do anseio constitui um componente particularmente relevante da neurobiologia do luto prolongado.

Os resultados de Bryant *et al.* ampliam essa interpretação ao demonstrarem diferenças na atividade cerebral entre indivíduos com TLP, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno depressivo maior e controles enlutados. O grupo com TLP apresentou diferenças envolvendo córtex cingulado anterior pregenual, ínsula, regiões pré-frontais, caudado e córtex orbitofrontal medial, incluindo estruturas relacionadas aos processos de recompensa e motivação. Esses achados são particularmente relevantes porque indicam que, apesar da sobreposição clínica entre TLP, depressão e TEPT, podem existir características neurofuncionais distintas associadas ao processamento emocional no luto prolongado.

Entretanto, esses resultados não devem ser interpretados como evidência da existência de um “circuito cerebral do TLP” específico. Os sistemas relacionados à recompensa, à saliência, ao controle cognitivo e ao processamento emocional também participam de outros fenômenos psicológicos e transtornos psiquiátricos. Assim, os dados disponíveis permitem identificar padrões e associações, mas ainda não justificam a utilização da neuroimagem como instrumento diagnóstico individual do TLP.

Alterações estruturais e repercussões cognitivas

Além das alterações funcionais, foram identificadas evidências relacionadas à estrutura cerebral e ao desempenho cognitivo. Saavedra Pérez *et al.* (2015), em uma amostra populacional de 5.501 indivíduos, observaram que participantes classificados com luto complicado apresentaram desempenho inferior em testes de velocidade de processamento e fluência verbal e menor volume cerebral total quando comparados aos indivíduos sem luto. Os efeitos identificados foram modestos, e o delineamento transversal impede determinar se essas diferenças antecederam ou sucederam o desenvolvimento do quadro. Ainda assim, o estudo acrescenta uma dimensão importante à literatura ao sugerir que manifestações persistentes de luto podem estar associadas não apenas a alterações funcionais, mas também a diferenças cognitivas e estruturais mensuráveis.

Esse resultado deve ser interpretado com cautela, particularmente porque fatores relacionados à idade, condições clínicas, exposição prolongada ao estresse e características anteriores à perda também podem influenciar medidas cognitivas e estruturais. Dessa forma, não é possível concluir que o luto prolongado tenha provocado diretamente redução de volume cerebral ou declínio cognitivo. O achado deve ser compreendido como associação, ressaltando a necessidade de estudos longitudinais.

Eixo HPA e resposta ao estresse

As repercussões neurobiológicas do luto não se restringiram ao sistema nervoso central. O'Connor *et al.* (2012) identificaram diferenças no padrão diurno de cortisol entre mulheres com e sem luto complicado, com alteração da inclinação diária da secreção hormonal no grupo com manifestações complicadas. Esses resultados sugerem participação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal na resposta persistente à perda e são compatíveis com a compreensão do enlutamento como potencial estressor capaz de repercutir sobre sistemas neuroendócrinos.

Entretanto, os resultados de Holland *et al.* mostram que essa relação é mais complexa. Em sua investigação com adultos idosos, a desregulação do cortisol pareceu relacionar-se ao próprio estado de enlutamento e, particularmente, à viuvez recente, não sendo explicada exclusivamente pela presença de sintomas elevados de luto prolongado. Esse achado é

importante porque demonstra que determinadas alterações fisiológicas podem fazer parte da resposta à perda sem representar necessariamente um marcador de psicopatologia.

A comparação entre esses estudos reforça uma distinção central para este trabalho: uma alteração biológica associada ao luto não deve ser automaticamente interpretada como evidência de TLP. Algumas respostas neuroendócrinas podem integrar o processo fisiológico de adaptação ao estresse produzido pela perda, enquanto sua persistência, intensidade ou interação com outros fatores pode adquirir maior relevância clínica.

Inflamação e resposta imunológica

O sistema imunológico também apresentou alterações relacionadas ao enlutamento. Schultze-Florey *et al.* (2012) observaram maiores concentrações circulantes de IL-6 e IL-1RA em adultos idosos enlutados quando comparados a indivíduos casados ou com parceiros. O estudo identificou ainda interação entre o estado de enlutamento e uma variante genética da IL-6, sugerindo que a resposta inflamatória à perda pode variar conforme vulnerabilidades individuais.

Esse resultado é particularmente relevante porque demonstra que a heterogeneidade das respostas ao luto também pode ocorrer no nível biológico. Indivíduos expostos a uma experiência de perda semelhante não necessariamente apresentarão a mesma resposta fisiológica. Aspectos genéticos, clínicos, ambientais, comportamentais e psicossociais podem atuar conjuntamente, o que reduz a plausibilidade de um único biomarcador capaz de distinguir luto adaptativo de TLP.

Oxitocina, vínculo e apego

Outro mecanismo investigado foi o sistema oxitocinérgico. Bui *et al.* (2019), em estudo piloto com adultos enlutados, encontraram níveis plasmáticos de oxitocina mais elevados em participantes com luto complicado quando comparados particularmente ao grupo com depressão maior. Considerando a participação da oxitocina em processos relacionados ao vínculo social e ao apego, o achado levanta a possibilidade de envolvimento desse sistema na persistência das respostas relacionadas ao vínculo com a pessoa falecida.

Entretanto, esse achado deve ser considerado preliminar. A concentração periférica de oxitocina não representa necessariamente a atividade do sistema oxitocinérgico no sistema

nervoso central, e o próprio delineamento transversal limita inferências sobre causalidade. Assim, apesar de biologicamente plausível, a relação entre oxitocina e TLP ainda necessita de confirmação em estudos maiores e longitudinais.

Integração dos achados e repercussões psiquiátricas

Em conjunto, os estudos analisados sugerem que o TLP pode envolver interação entre reatividade emocional aumentada, dificuldades de regulação cognitiva, persistência de mecanismos motivacionais e de recompensa relacionados à pessoa falecida e alterações nos sistemas fisiológicos de resposta ao estresse. Essa integração oferece uma possível explicação para manifestações clínicas como pensamentos intrusivos, ansiedade persistente, dificuldade de redirecionamento da atenção e comprometimento da adaptação à ausência.

Ao mesmo tempo, os resultados reforçam a necessidade de evitar uma interpretação excessivamente biologizante do luto. As alterações identificadas não constituem, isoladamente, critérios diagnósticos e não substituem a avaliação clínica. O diagnóstico do TLP permanece fundamentado na natureza, duração e intensidade das manifestações, em sua relação com a perda e no prejuízo funcional apresentado pelo indivíduo. Os achados neurobiológicos devem ser compreendidos como elementos capazes de ampliar o entendimento dos mecanismos associados ao transtorno, e não como instrumentos independentes de diagnóstico.

24

Outro aspecto importante é a evolução terminológica observada nos estudos. Trabalhos mais antigos empregaram expressões como “*complicated grief*”, enquanto investigações recentes adotam “*prolonged grief disorder*”. Além da mudança de nomenclatura, diferenças nos instrumentos e critérios utilizados para caracterizar casos podem contribuir para a heterogeneidade dos resultados. Esse aspecto deve ser considerado na comparação direta entre estudos produzidos em períodos distintos.

Limitações

A interpretação dos resultados desta revisão deve considerar importantes limitações da literatura disponível. Muitos estudos de neuroimagem apresentaram amostras reduzidas, como observado em investigações iniciais de Gündel *et al.*, O'Connor *et al.* e Arizmendi *et al.*, o que limita a generalização dos resultados. Em contraste, estudos populacionais apresentaram maior poder amostral, porém utilizaram delineamentos transversais, que não permitem estabelecer a

temporalidade entre as alterações encontradas e o desenvolvimento das manifestações persistentes de luto.

Também houve heterogeneidade quanto à idade dos participantes, ao tipo de perda, ao tempo transcorrido desde o falecimento, aos instrumentos diagnósticos e às técnicas utilizadas. Além disso, a utilização de diferentes conceitos históricos de luto complicado e TLP dificulta a comparação direta entre algumas pesquisas. Consequentemente, os estudos disponíveis ainda não permitem estabelecer biomarcadores neurobiológicos suficientemente específicos e validados para utilização diagnóstica individual. Uma análise recente da literatura neurobiológica sobre TLP igualmente destaca que os resultados relacionados às redes de recompensa são promissores, mas que as limitações metodológicas exigem cautela na interpretação.

Perspectivas

Pesquisas futuras devem priorizar delineamentos longitudinais, acompanhando indivíduos desde os períodos iniciais após a perda para determinar quais alterações representam respostas transitórias de adaptação e quais estão associadas à persistência do sofrimento. Estudos com amostras maiores, critérios diagnósticos padronizados e integração entre neuroimagem, avaliação neuropsicológica, marcadores neuroendócrinos, inflamatórios e medidas clínicas poderão permitir uma compreensão mais precisa dos mecanismos envolvidos.

Também serão particularmente relevantes investigações capazes de comparar diretamente indivíduos com luto adaptativo, TLP, transtorno depressivo maior e TEPT, uma vez que isso pode ajudar a distinguir mecanismos compartilhados daqueles potencialmente mais característicos do luto prolongado. Os achados de Bryant et al. e de Hwang et al. demonstram que essa linha comparativa é promissora, mas ainda necessita de replicação independente e maior diversidade populacional.

5 CONCLUSÃO

A análise dos estudos incluídos demonstra que o luto envolve alterações neurobiológicas distribuídas e inter-relacionadas, abrangendo circuitos responsáveis pelo processamento emocional, regulação cognitiva, memória, motivação e recompensa, além de modificações em sistemas neuroendócrinos e imunoinflamatórios. Entre os achados mais

recorrentes destacam-se alterações envolvendo a amígdala, os córtices cingulados anterior e posterior, regiões pré-frontais, núcleo accumbens e outros componentes relacionados ao processamento da perda, bem como modificações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, nos níveis de cortisol e em mediadores inflamatórios.

Nos indivíduos com Transtorno do Luto Prolongado, os estudos apontaram maior persistência de mecanismos relacionados ao anseio pela pessoa falecida, pensamentos intrusivos, dificuldades de regulação emocional e alterações em circuitos associados à recompensa e à motivação. Esses achados podem contribuir para a compreensão das repercussões psiquiátricas e funcionais observadas nesses indivíduos, incluindo sintomas depressivos e ansiosos, alterações cognitivas e dificuldades na retomada das atividades cotidianas.

Entretanto, as evidências disponíveis ainda apresentam importante heterogeneidade quanto às características das amostras, aos critérios utilizados para definição do luto prolongado, ao tempo transcorrido desde a perda e aos métodos empregados para avaliação neurobiológica. Além disso, predominam estudos transversais e investigações com amostras relativamente pequenas, o que limita o estabelecimento de relações causais e a generalização dos resultados. Assim, até o momento, não existem alterações cerebrais, neuroendócrinas e imunológicas suficientemente específicas e validadas para serem utilizadas isoladamente como biomarcadores diagnósticos do Transtorno do Luto Prolongado.

Conclui-se, portanto, que a compreensão neurobiológica do luto amplia o entendimento dos mecanismos envolvidos na adaptação à perda e na persistência do sofrimento, mas deve ser integrada às dimensões psicológicas, sociais e clínicas do indivíduo. A diferenciação entre o luto adaptativo e o Transtorno do Luto Prolongado deve permanecer fundamentada em avaliação clínica abrangente, considerando a persistência e a intensidade das manifestações, sua relação com a perda e o comprometimento funcional. Estudos longitudinais, com amostras maiores e integração entre neuroimagem, avaliação neuropsicológica e marcadores biológicos, são necessários para esclarecer a evolução temporal dessas alterações e sua possível utilidade futura na compreensão e no manejo do luto prolongado.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR**. 5th ed., text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing, 2022.

ARIZMENDI, B.; KASZNIAK, A. W.; O'CONNOR, M-F. Disrupted prefrontal activity during emotion processing in complicated grief: an fMRI investigation. **NeuroImage**, v. 124, p. 968–976, 2016. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.09.054.

BRYANT, R. A.; ANDREW, E.; KORGAONKAR, M. S. Distinct neural mechanisms of emotional processing in prolonged grief disorder. **Psychological Medicine**, v. 51, n. 4, p. 587–595, 2021. DOI: 10.1017/S0033291719003507.

BUI, E. et al. Circulating levels of oxytocin may be elevated in complicated grief: a pilot study. **European Journal of Psychotraumatology**, v. 10, n. 1, art. 1646603, 2019. DOI: 10.1080/20008198.2019.1646603.

DJELANTIK, A. A. A. M. J. et al. The prevalence of prolonged grief disorder in bereaved individuals following unnatural losses: systematic review and meta-regression analysis. **Journal of Affective Disorders**, v. 265, p. 146–156, 2020. DOI: 10.1016/j.jad.2020.01.034.

DONALDSON, Z. R.; SHEAR, M. K. Neurobiology and treatment advances for prolonged grief disorder. **Neuropsychopharmacology**, v. 49, n. 1, p. 309–310, 2024. DOI: 10.1038/s41386-023-01663-8.

EISMA, M. C. Prolonged grief disorder in ICD-11 and DSM-5-TR: challenges and controversies. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 57, n. 7, p. 944–951, 2023. DOI: 10.1177/00048674231154206.

FREED, P. J.; YANAGIHARA, T. K.; HIRSCH, J.; MANN, J. J. Neural mechanisms of grief regulation. **Biological Psychiatry**, v. 66, n. 1, p. 33–40, 2009. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.01.019.

GÜNDEL, H. et al. Functional neuroanatomy of grief: an fMRI study. **American Journal of Psychiatry**, v. 160, n. 11, p. 1946–1953, 2003. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.11.1946.

HOLLAND, J. M. et al. The unique impact of late-life bereavement and prolonged grief on diurnal cortisol. **The Journals of Gerontology: Series B**, v. 69, n. 1, p. 4–11, 2014. DOI: 10.1093/geronb/gbt051.

HOPF, D. et al. Neuroendocrine mechanisms of grief and bereavement: a systematic review and implications for future interventions. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 32, n. 8, e12887, 2020. DOI: 10.1111/jne.12887.

HWANG, G. et al. Amygdala-centered emotional processing in prolonged grief disorder: relationship with clinical symptomatology. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, v. 10, n. 12, p. 1284–1293, 2025. DOI: 10.1016/j.bpsc.2024.12.008.

KAKARALA, S. E. et al. The neurobiological reward system in Prolonged Grief Disorder (PGD): a systematic review. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 303, art. 111135, 2020. DOI: 10.1016/j.psychresns.2020.111135.

MCCONNELL, M. H.; KILLGORE, W. D. S.; O'CONNOR, M-F. Yearning predicts subgenual anterior cingulate activity in bereaved individuals. **Heliyon**, v. 4, n. 10, e00852, 2018. DOI: 10.1016/j.heliyon.2018.e00852.

O'CONNOR, M. F. Grief: a brief history of research on how body, mind, and brain adapt. **Psychosomatic Medicine**, v. 81, n. 8, p. 731-738, 2019. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000717.

O'CONNOR, M-F. et al. Craving love? Enduring grief activates brain's reward center. **NeuroImage**, v. 42, n. 2, p. 969-972, 2008. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.04.256.

O'CONNOR, M-F. et al. Diurnal cortisol in complicated and non-complicated grief: slope differences across the day. **Psychoneuroendocrinology**, v. 37, n. 5, p. 725-728, 2012. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.08.009.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

SAAVEDRA PÉREZ, H. C. et al. Cognition, structural brain changes and complicated grief: a population-based study. **Psychological Medicine**, v. 45, n. 7, p. 1389-1399, 2015. DOI: 10.1017/S0033291714002499.

SCHULTZE-FLOREY, C. R. et al. When grief makes you sick: bereavement induced systemic inflammation is a question of genotype. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 26, n. 7, p. 1066-1071, 2012. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.06.009.