**Liliana Lourenço Jorge**

# Controlabilidade e *coping* em lombalgia crônica : um estudo com ressonância magnética funcional

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Radiologia
Orientador: Prof. Dr. Edson Amaro Jr
Co-orientador: Pedro Paulo Magalhães Jr

**(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)**

**São Paulo**
**2019**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Jorge, Liliana Lourenço
Controlabilidade e coping em lombalgia crônica : um estudo com ressonância magnética funcional / Liliana Lourenço Jorge. -- São Paulo, 2019.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.
Orientador: Edson Amaro Júnior.
Coorientador: Pedro Paulo de Magalhães Oliveira Junior.

Descritores: 1.Imagem por ressonância magnética 2.Dor lombar 3.Antecipação psicológica 4.Percepção da dor 5.Dor crônica 6.Catastrofização 7.Aprendizagem da esquiva 8.Afeto

USP/FM/DBD-339/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

# Agradecimentos (em ordem alfabética)

- Aloma da Silva Alvares Feitosa e Juliana Molina, pela cumplicidade durante as longas horas no ‘chão de fábrica’;
- Ana Carolina Cintra Mafra e Gisele Eugênio: luzes sobre os números;
- Anderson Winkler, por novas ideias e perspectivas no fôlego no final;
- Anna Maria Ringheim Cadete, desembargadora de burocracias do Ince;
- Antônio Cesário Jr, criador do Estimulador Pressórico a Ar Comprimido;
- Colegas e chefes no Hospital Albert Einstein e no Instituto de Reabilitação Lucy Montoro, pelo apoio e compreensão nas minhas ausências;
- Edson Amaro Jr: orientador, inspirador, professor;
- Instituto do Cérebro, pelos recursos financeiros, oportunidade e estrutura;
- Joana Ballardin, Vanessa Gil Salvatierra e Bruna Portes, pelas ajudas em momentos cruciais;
- Karina Fernandes Dias Correia, Alda Fernandes de Castro: ‘karinaldas’ da logística na ressonância e dos voluntários;
- Khallil Taverna Chaim: por mais alguns insights;
- Lia de Melo Souza Neta: ajuda inestimável em meio a tantas regras e prazos;
- Liana Guerra Sanches da Rocha: amiga, irmã e madrinha da análise dos dados;
- Linamara Rizzo Battistella e Wu Tu Hsing: enormes fontes de inspiração;
- Marcelo Riberto, pelo estímulo e crença em mim, desde o mestrado;
- Maria da Graça Martin, Ellison Cardoso, Shirley Lacerda, Mariana Nucci, Paula Arantes: excelentes professores da banca da qualificação e defesa;
- Pedro Paulo Magalhães Jr, pela coorientação;
- Regina, Carlos Otávio, Maurício, Myriam e Melissa: família querida;
- Sílvia Mello Baptista e Vivian Stipp, guardiãs da sanidade mental;
- Tor Wager, Martin Lindquist e Jeanette Mumford: professores virtuais tão reais;
- Todos os meus amigos, pela torcida;
- Voluntários da pesquisa e pessoas incapacitadas: doadores de disponibilidade e a razão primordial deste estudo.

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver e APA 5° edição)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas
Lista de figuras
Lista de tabelas
Resumo
*Abstract*

1 Introdução ..... 1
1.1 Apresentação do tema ..... 1
1.2 Motivação ..... 3

2 Revisão da literatura ..... 4
2.1 Bases fisiopatológicas da dor ..... 4
2.2 Aspectos comportamentais e cognitivos da dor ..... 17
2.3 Crenças de dor e *coping* ..... 23
2.4 Catastrofização ..... 28
2.5 Lombalgia crônica ..... 32
2.6 Avaliação psicofísica e medidas de neuroimagem no estudo da dor ..... 37
2.7 Ressonância magnética funcional (RMF) no estudo dos aspectos somatossensitivos e estruturais da dor ..... 40
2.7.1 Ressonância magnética funcional (RMF) no estudo dos aspectos comportamentais e afetivos da dor ..... 48

3 Objetivos ..... 53
3.1 Objetivo geral ..... 53
3.2 Objetivos específicos ..... 53

4 Hipóteses ..... 54

5 Métodos ..... 56
5.1 Casuística ..... 56
5.2 Escalas e questionários ..... 59
5.3 Ressonância magnética funcional ..... 66
5.4 Tarefa Dor Fixa ..... 72
5.5 Tarefa Atenção ..... 72
5.6 Tarefa Dor Variável ..... 74
5.7 Dados comportamentais ..... 76
5.8 Análise estatística ..... 77

6 Resultados ..... 83
6.1 Casuística ..... 83
6.2 Escalas e questionários ..... 84
6.3 Ressonância magnética funcional ..... 93
6.4 Tarefa Dor Fixa ..... 94
6.5 Tarefa Atenção ..... 96
6.6 Tarefa Dor Variável ..... 97
6.7 Dados comportamentais ..... 106
6.8 Análise estatística ..... 107
6.8.3 Análise *pos hoc* de poder ..... 110

7 Discussão ..... 111
7.1 Casuística ..... 111
7.2 Escalas e questionários ..... 113
7.3 Ressonância magnética funcional ..... 115
7.4 Tarefa Dor Fixa ..... 118
7.5 Tarefa Atenção ..... 122
7.6 Tarefa Dor Variável ..... 126
7.7 Dados comportamentais ..... 136
7.8 Análise Estatística do estudo de Regiões de Interesse ..... 136
7.9 Limitações deste trabalho ..... 138
7.10 Implicações para reabilitação e para futuros estudos ..... 143

8 Conclusões ..... 145

9 Referências ..... 146

Apêndices
Apêndice A - Termo de consentimento livre e esclarecido e ética
Apêndice B - Questionário de Estratégias de Enfrentamento da Dor
Apêndice C - Questionário sobre a noção de apreensão – evitação
Apêndice D - Questionário de Lateralidade – V. 1.0 – HIAE
Apêndice E - Critério Classificação Econômica Brasil (CCEB)
Apêndice F - Escala de Depressão de Beck
Apêndice Ga - Inventário de Ansiedade Traço-Estado – IDATE-T
Apêndice Gb - Inventário de Ansiedade Traço-Estado – IDATE-E
Apêndice H - Escala de humor visuoanalógica
Apêndice I - Ficha de aplicação de peso variável durante tarefa na RMF
Apêndice J - Sistema de Estimulação Pressórica a Ar Comprimido
Apêndice K - Recrutamento de voluntários
Apêndice L - Tabelas e figuras dos resultados de RMF
Apêndice M - Tabelas e figuras dos resultados de RMF usando análise fatorial
Apêndice N - Resultados das análises das Regiões de interesse (ROIs)
Apêndice O - Dispersão dos pontos na lombalgia (LMC)
Apêndice P - Resultados do software FMRIpower
Apêndice Q - Resultados das metanálises automáticas do Neurosynth
Apêndice R - Resumo do pôster no congresso Labman 2015
Apêndice S - Apresentação oral no no congresso da ISPRM 2018
Apêndice T - Publicação Pediatric Rheumatology 2017
Apêndice U - Poster no Congresso Interdisciplinar de Dor da USP 2018
Apêndice V - Publicação nos anais do congresso da ISPRM 2018
Apêndice X - Resumo do pôster no congresso da OHM 2018
Apêndice Z - Resumo do pôster no OHM 2019

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

| | |
|---|---|
| AAL | Mapa A*utomated Anatomical Labeling* |
| AID | Atenção intrínseca à dor |
| AN | Antinocicepção |
| ANOVA | Análise de variância |
| ATP | Adenosina trifosfato |
| BDI | Beck Depression Inventory |
| CCEB | Critério de Classificação Econômica Brasil |
| BOLD | *Blood Oxigen Level Dependent* |
| CCA | Córtex cingulado anterior |
| CCM | Córtex cingulado médio |
| CCP | Córtex cingulado posterior |
| CF | Córtex frontal |
| CGRP | Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina |
| CO | Córtex Occipital |
| COF | Córtex orbitofrontal |
| CP | Córtex parietal |
| CPFDL | Córtex pré-frontal dorsolateral |
| CPFM | Córtex pré-frontal medial |
| CPFVM | Córtex pré-frontal ventromedial |
| CSQr | Coping Strategies Questionnaire revisado |
| dHb | Desoxi-hemoglobina |
| DMN | *Default mode network* |
| DNIC | Controle inibitório nóxico difuso |
| DTI | Imagem por tensão de difusão |
| EEG | Eletroencefalograma |
| EHI | Edinburgh Handedness Inventory |
| EPAC | Estimulador pressórico movido a ar comprimido |
| EPI | Imagem ecoplanar, *echo-planar imaging* |
| ES | tamanho do efeito |
| EVA | Escala visual analógica |
| FA | Anisotropia fracional |
| FABQ | Fear Avoidance Behavior Questionnaire |
| FDR | *False Discovery Rate* |
| FEAT | *FMRI Expert Analysis Tool* – ferramenta de análise para ressonância magnética funcional |
| FLAIR | *Fluid Attenuated Inversion Recovery,* imagem estrutural |
| FLIP | Ângulo de inclinação |
| FLIRT | Ferramenta de registro linear |
| FOV | *Field of view*, campo de visão |
| FSL | *FMRIB Software Library v5.0* |
| FWER | *Family Wise Error Rate* |
| FWHM | Largura à meia altura |
| GABA | Ácido gama-aminobutírico |

| | |
|---|---|
| GLM | Modelo geral linear |
| HbO2 | Oxi-hemoglobina |
| HRF | Curva de resposta hemodinâmica |
| IASP | International Association for the Study of Pain |
| IDATE | Inventário de ansiedade traço-estado |
| JTP | Junção temporoparietal |
| LFP | Potencial de campo local |
| LMC | Lombalgia mecânica crônica |
| MCFLIRT | Ferramenta para correção de movimento da cabeça |
| MEG | Magnetoencefalograma |
| MNI | Montreal Neurological Institute |
| MRS | Espectroscopia por ressonância magnética de prótons |
| NIRS | Espectroscopia no infravermelho próximo |
| NMDA | N-metil D-aspartato |
| PAG | Substância cinzenta periaqueduta mesencefálica |
| PET | Tomografia por emissão de pósitrons |
| RMF | Ressonância magnética funcional |
| ROI | Região de interesse |
| RS | Rede de saliência |
| RVM | Bulbo rostroventromedial |
| sb | Variância intersujeito |
| SMA | Área motora suplementar |
| SNC | Sistema nervoso central |
| SPECT | Tomografia computadorizada por emissão de fóton único |
| SS1 | Córtex somatossensorial primário |
| SS2 | Córtex somatossensorial secundário |
| sw | Variância intrasujeito |
| TE | Tempo de eco |
| TET | Trato espinotalâmico |
| TMS | Estimulação magnética transcraniana |
| TR | Tempo de relaxação |
| VAMS | Escala visual analógica de humor |
| VAS | Visual Analog Scale para dor |
| WDR | Neurônios de ampla resposta dinâmica |
| md | Diferença esperada média entre amostras |
| ms | milissegundos |
| s | segundos |
| > | maior que |
| < | menor que |
| T | Tesla |
| ms | milissegundos |

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** Sistemas analgésicos descendentes ..... 9

**Figura 2.** Acima, esquema da teoria da 'comporta' ..... 12

**Figura 3.** Modelo de medo-evitação para dor crônica ..... 21

**Figura 4.** Fluxo do estudo ..... 59

**Figura 5.** O sistema de estímulo pressórico (EPAC) para uso durante o exame de RMF ..... 69

**Figura 6.** Sistema de estímulo pressórico para treinamento pré coleta na RMF. ..... 69

**Figura 7.** Representação do experimento Dor Fixa..... 72

**Figura 8.** Representação do experimento Atenção ..... 73

**Figura 9.** Representação do experimento Dor Variável..... 75

**Figura 10.** Representação geral do experimento na RM..... 75

**Figura 11.** Fluxograma dos indivíduos no estudo ..... 83

**Figura 12.** Distribuição total das medidas de dor obtidas por escala visual analógica (EVA)..... 89

**Figura 13.** Distribuição das medidas de dor obtidas por escala visual analógica (EVA) por grupo de estudo..... 89

**Figura 14.** Distribuição das variáveis numéricas do estudo, por grupo ..... 90

**Figura 15.** Distribuição das dimensões das escalas CSQr e FABQ nos indivíduos LMC ..... 92

**Figura 16.** Mapa probabilístico de ativação do grupo voluntários saudáveis com as áreas com resposta BOLD mais altas no experimento Dor Fixa ..... 95

**Figura 17.** Mapa probabilístico de ativação do grupo LMC com as áreas com resposta BOLD mais altas no experimento Dor Fixa ..... 95

**Figura 18.** Mapa probabilístico de ativação do grupo voluntários saudáveis com as áreas com resposta BOLD mais altas no experimento Atenção..... 96

**Figura 19.** Mapa probabilístico de ativação do grupo LMC com as áreas com resposta BOLD mais altas no experimento Atenção ..... 97

**Figura 20.** Mapa probabilístico de ativação do grupo voluntários saudáveis com as áreas com resposta BOLD mais altas no experimento Dor Variável no contraste estímulo imprevisível sem dor > linha de base ..... 98

**Figura 21.** Mapa probabilístico de ativação do grupo LMC com as áreas com resposta BOLD mais altas no experimento Dor Variável no contraste estímulo imprevisível sem dor > linha de base ..... 98

**Figura 22.** Mapa probabilístico de ativação do grupo de *voxel*s no CCP no grupo LMC com as áreas com resposta BOLD mais altas no experimento Dor Variável no contraste estímulo imprevisível sem dor > linha de base ..... 100

**Figura 23 -** Mapa probabilístico de ativação do grupo voluntários saudáveis com as áreas com resposta BOLD mais altas no experimento Dor Variável no contraste 'estímulo previsível com dor + estímulo previsível sem dor > estímulo imprevisível com dor + imprevisível sem dor' **('contraste previsível'**)..... 101

Figura 24 - Mapa probabilístico de ativação do grupo LMC com as áreas com resposta BOLD mais altasno experimento Dor Variável no contraste 'estímulo previsível com dor + estímulo previsível sem dor > estímulo imprevisível com dor + imprevisível sem dor' **('contraste previsível'**) ..... 101

**Figura 25.** Mapa probabilístico de ativação do grupo voluntários saudáveis com as áreas com resposta BOLD mais altas no experimento Dor Variável no contraste 'estímulo previsível com dor + estímulo previsível sem dor < estímulo imprevisível com dor + imprevisível sem dor' **('contraste imprevisível'**)..... 102

**Figura 26.** Mapa probabilístico de ativação do grupo LMC com as áreas com resposta BOLD mais altas no experimento Dor Variável no contraste 'estímulo previsível com dor + estímulo previsível sem dor < estímulo imprevisível com dor + imprevisível sem dor' **('contraste imprevisível'**) ..... 103

**Figura 27.** Mapa probabilístico de ativação do grupo VS com as áreas com resposta BOLD mais altas da interação dor* imprevisibilidade..... 105

**Figura 28.** Mapa probabilístico de ativação do grupo LMC com as áreas com resposta BOLD mais altas da interação dor* imprevisibilidade..... 105

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1A.** Perfil demográfico e comparações entre C e LMC ..... 85

**Tabela 1B.** Associações entre variáveis e o valor de peso ..... 86

**Tabela 2.** Descrição das medidas numéricas e comparações entre grupos de estudo e com peso ..... 88

**Tabela 3.** Descrição das medidas de dor, aferidas por escala visual analógica..... 89

**Tabela 4.** Descrição das medidas dos indivíduos LMC e associação com peso à aferição do limiar para cada indivíduo..... 91

**Tabela 5.** Fatores associados à escala CSQr, no grupo LMC ..... 93

**Tabela 6.** A. Correlação do FABQ1 com % de variação do efeito BOLD, no grupo LMC, contraste (*cope*) 'estímulo imprevisível sem dor > linha de base'..... 99

**Tabela 7.** Comparação entre controles e pacientes com lombalgia de acordo com a condição do experimento..... 106

**Tabela 8A.** Descrição de FABQ1 e 2 e CSQ-C e 14 ROIs de Dor fixa para LMC..... 108

**Tabela 8B.** Correlação entre FABQ1 e 2 e CSQ-C entre as medidas de 14 ROIs para Dor fixa para LMC com escalas FABQ1 (rho1), FABQ2 (rho2) e CSQr-C (rho3). N = 39 ..... 108

**Tabela 8C.** Descrição de FABQ1 e 2 e CSQ-C e 6 ROIs de Atenção para LMC..... 108

**Tabela 8D.** Correlação entre FABQ1 e 2 e CSQ-C entre as medidas de 6 ROIs de Atenção ..... 108

**Tabela 8E.** Descrição de FABQ1 e 2 e CSQ-C e 25 ROIs de dor variável para LMC no contraste 'previsível' ..... 109

**Tabela 8F.** Correlação entre FABQ1 e 2 e CSQ-C entre as medidas de 25 ROIs de dor variável para LMC no contraste 'previsível'..... 109

**Tabela 8G.** Descrição de FABQ1 e 2 e CSQ-C e 25 ROIs de Dor Variável para LMC no contraste 'imprevisível'..... 109

**Tabela 8H.** Correlação entre FABQ1 e 2 e CSQ-C entre as medidas de 25 ROIs de Dor Variável para LMC no contraste 'imprevisível' ..... 110

**Tabela 9.** Resultados da análise pos hoc de poder, para poder 80%..... 110

## LISTA DE GRÁFICOS

**Gráfico 1.** A. Correlação do FABQ1 com % de variação do efeito BOLD, no grupo LMC, contraste (*cope*) 'estímulo imprevisível sem dor > linha de base'..... 99

**Gráfico 2.** Efeito da interação dor*imprevisibilidade na variação do efeito BOLD no tálamo esquerdo..... 104

**Gráfico 3.** Efeito da interação dor*imprevisibilidade na variação do efeito BOLD no cíngulo..... 104

# RESUMO

Jorge LL. Controlabilidade e *coping* em lombalgia; um estudo com ressonância magnética funciona. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

A dor é uma experiência subjetiva complexa, que depende da interação entre nocicepção, fatores cognitivos, afetivos e emocionais. Pacientes com estratégias cognitivas de enfrentamento (*coping*) mal adaptadas apresentam cronificação da dor e mau prognóstico. A catastrofização é uma dentre essas estratégias mal adaptadas. **Objetivos:** 1) descrever o padrão de atividade cerebral nos grupos lombalgia mecânica crônica (LMC) e voluntários saudáveis (VS) frente a dor aguda; 2) verificar se as escalas de catastrofização modificam o efeito BOLD em áreas relacionadas a atenção e afeto mediante imprevisibilidade à dor; 3) no grupo LMC, avaliar se há correlação entre as escalas de catastrofização e efeito BOLD em áreas-alvo durante tarefa de atenção. **Métodos:** Participaram 43 LMC (50±7 anos; 18 homens) e 27 VS (45±6 anos; 9 homens) destros, pareados por sexo e escolaridade. Os limiares de dor pressórica foram mensurados *apriori* para cada indivíduo, para elicitar dor moderada. Os estudos de ressonância magnética funcional (RMf) foram realizados em sistema de 3T, bobina de 32 canais, aquisição BOLD, voxels de 3,3mm isotrópicos. Realizados três experimentos de RMf: a) Dor Fixa: desenho relacionado a eventos; b)Teste *Stroop* com palavras/cor: desenho em blocos; c) Dor Variável com estímulo pressórico variável: desenho relacionado a eventos. Questionários: Escala de Depressão Beck e Inventário de Ansiedade IDATE (e Coping Strategies Scale Questionnaire/CSQr-C e Fear Avoidance Behavior Questionnaire/FABQ para grupo de LMC). As imagens de RMf foram analisadas pelo programa FSL e preprocessadas para correção de movimento, filtro temporal e espacial e transformação para o espaço MNI. Foi aplicado modelo de regressão linear para construção de mapas estatísticos limiarizados ($p<0,05$) representando a resposta cerebral por grupo e comparação entre grupos com teste ANOVA, corrigidos para comparações múltiplas. Foi feita análise de região de interesse, usando máscaras extraídas de plataformas públicas, para os 3 experimentos.Foi feita análise fatorial (2 fatores, 2 níveis) para verificar interação entre dor e imprevisibilidade. **Resultados:** Indivíduos LMC eram mais velhos, tiveram maior pontuação na Escala de Beck e IDATE ($p=0,003$ e $p=0,01$) e apresentaram menor tolerância a estímulo pressórico ($p=0,017$). Não houve diferenças na resposta cerebral em Dor Fixa, *Stroop* e Dor Variável entre os grupos; não houve mudança dos padrões de ativação no grupo LMC à covariação com escalas FABQ e CSQ-C. Na análise de regiões de interesse no grupo LMC com mau *coping*, houve menor resposta cerebral em córtex frontal superior médio (tarefa Dor Variável), e no córtex parietal superior E (tarefa *Stroop*). Na análise fatorial, houve interação entre imprevisibilidade e dor. Discussão: O grupo LMC apresentou menor tolerância a estímulo pressórico, sugerindo sensibilização central. A dor experimental pode não ser capaz de elicitar o processamento central próprio da experiência de dor crônica, explicando a ausência de diferença de resposta entre os mapas cerebrais. A correlação negativa entre escalas de *coping* e efeito BOLD na tarefa Stroop sugere que o sistema de processamento atencional é influenciado pela presença de maiores valores de mau *coping*. A correlação negativa entre escalas de *coping* e efeito BOLD frente a dor imprevisível sugere possível influência entre perfil mal adaptado e processamento de dor. **Conclusões:** Não houve diferença entre os grupos na resposta cerebral das áreas relacionadas ao sistema da dor. A correlação negativa entre escalas de catastrofização e córtex frontal superior no grupo LBP, diante da dor imprevisível, sugere influência do mau *coping* sobre o desencadeamento de analgesia nestes pacientes, porque a área pertence à rede de modulação da dor. Perfis de mau coping influenciam o padrão de resposta cerebral em áreas associadas ao sistema atencional, estudado com *Stroop*.



Descritores: neuroimagem funcional, dor lombar, antecipação psicológica, dor crônica, catastrofização, aprendizagem da esquiva, afeto

## ABSTRACT

Jorge LL. *Controllability and coping in low back pain: a functional magnetic resonance study.* [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Pain is a complex, subjective experience, and depends on the interaction of cognitive, affective and emotional factors. Individuals with negative coping strategies are prone to develop chronic pain syndromes and poor outcomes. Catastrophizing is one of these maladapted strategies. **Objective:** 1)To describe the patterns of brain activity from low back pain (LBP) and healthy control (HC) individuals when submitted to acute pain. 2) to verify if catastrophizing scales change the BOLD effect in attention and emotion -related areas when submitted to unpredictable pain. 3) to evaluate whether catastrophizing scales correlate to BOLD effect in target areas during an attention task. **Methods:** 43 LBP (50±7 years-old; 18 men) and 27 HC (45±6 years-old; 9 men), right-handed individuals were selected, similar in sex and education. Pressure pain threshold was measured apriori for each individual, to elicit moderate pain. Functional magnetic resonance (fMRI) studies were performed in a 3T system, with 32-channel coil, BOLD acquisition, 3.3mm isotropic voxels. 3 fMRI experiments: a) Fixed Supraliminal Pain, event-related design; b) Stroop-color test (attention test), block design; c) Variable Pain, event-related design. Questionnaires: Beck Depression Inventory and Anxiety Inventory/IDATE (also Coping Strategies Questionnaire/CSQr-C and Fear Avoidance Behavior Questionnaire/FABQ for LBP). Images were analyzed with FSL program, and preprocessed for motion correction, temporal and spatial filtering, and MNI transformation. A linear regression was modeled for thresholded statistical maps ($p<0.05$), corrected for multiple comparisons, representing brain responses from each group and its comparisons using ANOVA. Region of interest-based analysis was performed with clusters extracted from public databases as masks for the 3 experiments. A factorial ANOVA (2 factors, 2 levels) aimed to study the interaction between pain and impredictability. **Results:** LBP subjects were older, scored higher at Beck and IDATE($p=0.003$ and $p=0.01$), and had lower tolerance for pressure stimulus ($p=0.017$). There were no group differences of brain responses when submitted to acute pain, Stroop test, and unpredictable pain. There was no change of activation pattern in LBP when covariated with FABQ and CSQ-C. ROI analysis of LBP with negative coping showed lower brain response in superior frontal cortex (variable pain experiment), and superior parietal cortex (Stroop experiment). A negative interaction between pain and predictability was detected by the factorial ANOVA. Discussion: LBP had lower pressure stimulus threshold, suggesting central sensitization. Experimental pain may not be able to elicit central processing expected for chronic pain, which explains the lack of map differences between groups. Negative correlation between coping scales and BOLD effect at Stroop experiment suggests that the attentional processing system is influenced by the presence of greater values of bad coping. Negative correlation between coping scales and BOLD effect at unpredictable pain suggests suggests a possible influence between negative coping skill and disturbed pain processing. **Conclusions:** There was no difference between the groups for pain-related brain areas. No influence of catastrophizing or bad coping when scales were covariated to LBP. Negative correlation between catastrophizing scales and superior frontal cortex in LBP at unpredictable pain suggest the influence of bad coping over the triggering of the analgesic system among these patients, once this area belong to the pain modulation system. Bad coping influence the brain response pattern in areas associated to the attentional network.



Keywords: functional neu”emaging; low back pain; anticipation, psychological; pain perception; chronic pain; catastrophization; avoidance learning, affect

# 1 Introdução

## 1.1 Apresentação do tema

Apesar de comum e aparentemente benigna, a lombalgia mecânica crônica (LMC) representa um desafio para a sociedade e os sistemas de saúde. Trata-se de uma das condições clínicas mais prevalentes na população; estima-se que um terço dos adultos na fase economicamente ativa apresentará, em algum momento da sua vida, um episódio de dor. A condição acarreta inúmeros impactos, tanto no âmbito social, pela perda de qualidade de vida e funcionalidade do indivíduo, quanto no âmbito econômico, ao levar trabalhadores a afastamentos, ausências e aposentadorias precoces(1). A lombalgia mecânica comum implica, em última análise, em uma síndrome de dor crônica, inicialmente gerando dor local, mas com evolução para todos os elementos da condição de dor persistente, sem fins funcionais ou protetores tal qual uma dor aguda. Os indivíduos tendem a criar uma situação de alta dependência dos serviços de saúde e desenvolvem muitas vezes comportamentos dolorosos de ganho secundário(2).

Por seu caráter insidioso e disseminado, a LMC pertence ao imaginário popular, que associa este tipo de lombalgia com ‘hérnia de disco’, cujo tratamento passa necessariamente por fisioterapia com calor ou frio, repouso, medicações de ação imediata, ou mesmo cirurgia(3). No entanto, esta visão não é compatível com as evidências atuais acerca da condição, que vêm se avolumando na comunidade científica e balizam inúmeras diretrizes de boa prática clínica. Na realidade, apesar da relativa benignidade observada nos exames de imagem, a LMC está relacionada não somente a aspectos de lesão tecidual (alteração anatômica e postural propriamente ditas), mas também

aspectos emocionais (afeto) e comportamentais (crenças, personalidade premórbida, atitudes), implicados afinal a quadros crônicos de dor. Atualmente, há modelos teóricos que fundamentam a inter-relação destes aspectos, embasados por robusta literatura. Dentre eles, destaca-se o modelo de crença-evitação na dor crônica(4).

Sendo assim, a compreensão aprofundada dos aspectos comportamentais e cognitivos relacionados à dor lombar é tão importante quanto o diagnóstico anatômico. Porém, a LMC continua desafiadora, porque se constitui numa condição que nem sempre é bem reabilitada, mesmo com a prescrição de várias modalidades terapêuticas. É por esses motivos que o tratamento da LMC necessita de abordagem ampla, contemplando as questões relacionadas ao comportamento doloroso, com equipes multidisciplinares e assistência mais complexa do que se acreditava décadas atrás.

O prognóstico da LMC depende de capacidades cognitivas, comportamentais e afetivas, que contribuem ou para uma evolução favorável ou deterioração funcional do indivíduo ao longo da história da doença e do tratamento. Particularmente, crenças e atitudes em relação à dor e habilidades em lidar com adversidades têm sido estudados como fatores influenciadores no prognóstico funcional, e podem explicar fenômenos observados na prática clínica, como a recorrência dos sintomas e resultados incipientes após a reabilitação convencional. Dentre essas crenças mal adaptadas no enfrentamento da dor estão as distorções cognitivas do tipo catastrofização, que é a tendência em magnificar a percepção dolorosa e seu significado afetivo. O enfrentamento da dor, também chamado coping, significa literalmente fazer face à adversidade da dor. Corresponde a esforços cognitivos para lidar com demandas externas e internas, entendidas como onerosas aos recursos do indivíduo. O coping inclui apreciação de uma situação e respostas frente à mesma, que são moduladas por traços de personalidade e aspectos sociais. Ele pode ser bem ou mal adaptado, dependendo das capacidades do indivíduo e das demandas impostas pelo estressor, como a dor lombar crônica. Salienta-se que neste estudo optou-se por usar o termo original em inglês, coping.

Dentre os aspectos de coping mal adaptado face à dor, estão as distorções cognitivas como a catastrofização. Os aspectos psicofísicos da

catastrofização têm sido estudados nas últimas décadas, mas até o momento, há poucas evidências da sua influência sobre os mecanismos de percepção e processamento álgico no cérebro nos diversos grupos populacionais de dor lombar crônica, incluindo aí pacientes brasileiros.

## 1.2 Motivação

A luz das evidências de ativação cerebral oriundas da ressonância magnética funcional, um tratamento mais específico poderia ser proposto aos indivíduos, tais como estratégias comportamentais e cognitivas para modulação de áreas disfuncionais observadas no experimento (5). A obtenção dos dados em fase tardia ao final do tratamento dos indivíduos, usados como futuros biomarcadores permitiria checar se os resultados oriundos da RMF terão sido capazes de prover indicadores de mau prognóstico de evolução entre os indivíduos que apresentaram piores escores clínicos de *coping*. Por exemplo, a RMF já começa a ser usada como método de avaliação da eficácia do tratamento reabilitativo da dor crônica em relação a déficits cognitivos (6, 7).

Desta forma, este estudo verificará os correlatos neurais dos pacientes com LMC, com diagnóstico e tratamento já realizados, verificando a influência de padrão comportamental mal adaptado, usando um paradigma de antecipação da dor na ressonância magnética funcional. A presença ou ausência de controle acerca de uma informação futura correspondem à dimensão da controlabilidade, e este estado cognitivo pode ser elicitado experimentalmente, por meio de tarefas que exploram a antecipação frente a um estímulo doloroso.

# 2 Revisão da literatura

## 2.1 Bases fisiopatológicas da dor

A Associação Internacional para o Estudo da Dor define a dor como uma experiência sensorial desagradável, relacionada a lesão tecidual, com respostas emocionais e comportamentos desencadeados pela sensação em curto ou longo prazo(8). Trata-se de uma entidade multidimensional, complexa, consciente, que envolve desde nocicepção, transmissão ao sistema nervoso central e modulação, até respostas afetivas, analgesia endógena, ajustes comportamentais e desempenho de papéis sociais. É o produto final de ampla rede de processamento de informação. Como melhor explicado adiante, a dor é uma experiência subjetiva, sob influência de fatores externos e internos ao indivíduo, tais como: genética (polimorfismo no metabolismo de catecolaminas, expressão de receptores opioides), contexto (crenças, expectativa, placebo), cognição, personalidade, afeto, aspectos estruturais cerebrais, nocicepção, e lesões dos siste mas perceptuais. Também não é uma simples consequência de 'ligar um mecanismo', a partir da periferia por uma lesão particular, mas sim reflete o estado de excitabilidade de circuitos nociceptivos centrais e sua modulação em todos os níveis dos sistemas nervosos central e periférico. A dor pode ser classificada de acordo com características tais como: região corporal acometida; duração, intensidade e padrão de ocorrência; causa; sistema orgânico envolvido. Os principais tipos de dor são brevemente mencionados abaixo(2).

A dor somática é classificada como cutânea/ periférica ou profunda: a cutânea vem da pele e nervos periféricos, conduzindo sensação de picada, queimor e dolorimento; a profunda vem dos tendões e fáscias profundas, tipicamente sentida como incômodo ou queimor, associado a sinais autonômicos como

náusea, sudorese e alterações de frequência cardíaca. A dor pode ser visceral, cujos nociceptores em órgãos viscerais respondem a estimulação química ou mecânica como pressão ou lesão tecidual, com manifestações autonômicas, podendo haver sensação de cólica, aperto, ou distensão. A dor talâmica em geral é causada por acidente vascular cerebral ou oclusão na artéria talamogeniculada, resultando em lesão talâmica e dor intensa cefálica. Também existe o padrão de dor referida, no qual a sensação dolorosa ocorre em local distante do sítio lesado, devido ao fenômeno de convergência de aferência à medula espinhal, pela distribuição dermatomérica de origem embrionária: um exemplo é a dor no membro superior esquerdo decorrente do infarto miocárdico, ou dor periumbilical decorrente de distensão de cólon(2).

Recentemente, tem havido preferência para uma taxonomia mais simples, destacando apenas a cronicidade e o tipo de dor: esta será a classificação usada neste estudo (9). Seguindo esta classificação, existem os tipos de dor aguda e a crônica. A dor aguda nociceptiva resulta da ativação de nociceptores, isto é, terminações de fibras nervosas sensoriais primárias íntegras mediante estímulo térmico ou doloroso, e representa um sistema de alerta fisiológico, para segurança e interação com o ambiente externo. Na dor crônica ou persistente, destacam-se os tipos nociceptiva inflamatória, neuropática e mista. A primeira se refere ao dolorimento na vigência de processo inflamatório; responde ao tratamento com analgésicos, anti-inflamatórios e opioides. A dor neuropática decorre de lesões do sistema nervoso periférico e/ ou central, como neuropatia diabética, neuralgia pós herpética, e síndrome do túnel do carpo. Tem característica paroxística, parestésica, e em choque. Responde parcialmente ao tratamento com anticonvulsivantes, antidepressivos, antiarrítmicos, analgésicos, bloqueios anestésicos, opioides e terapias contrairritativas. A dor mista associa características inflamatórias, isquêmicas e neuropáticas de modo concomitante, como a dor em neoplasias, ombro doloroso após acidente vascular encefálico, dor lombar no paraplégico, e amputações. É tratada com o arsenal da dor inflamatória e neuropática (10).

De modo sucinto, a experiência da dor resulta de fenômenos desde a periferia, até integração central e resposta. Inclui: transdução do sinal nos nociceptores; transmissão do sinal por meio de potenciais de ação nas fibras

aferentes desde os nervos periféricos até o corno posterior da medula espinhal, tratos ascendentes e cérebro; ativação dos sistemas de percepção central; modulação; respostas eferentes, tais como o reflexo motor de retirada, ativação dos sistemas de analgesia no cérebro e tronco, e comportamento doloroso (10, 11).

Em termos de áreas anatômicas associadas à dor, esta é resultado da inter-relação entre diferentes regiões centrais (hipotálamo, amígdala, CCA, tálamo, ínsula e CPF) e mesencéfalo, conectadas aos segmentos da medula espinhal e à periferia por meio de tratos e receptores periféricos. As estruturas mencionadas compõem uma rede bem caracterizada que regula o processamento nociceptivo, de modo a promover a facilitação (nocicepção) ou inibição (antinocicepção). Envolve regiões corticais e subcorticais cerebrais, além de vias ascendentes e descendentes, incluindo sistema nervoso periférico, neurovegetativo e central.

Os nociceptores periféricos são terminações livres, dispersas na maioria dos tecidos, como pele, articulações, vísceras. São ativados mediante estímulo térmico, químico ou álgico. O sinal é conduzido ao sistema nervoso central por meio de fibras amielínicas C (sensação de queimor) ou mielinizadas finas A delta (sensação de ferroada) em nervos periféricos sensitivos ou mistos, que chegam à medula espinhal via trato de Lissauer. As fibras mielinizadas grossas aferentes A beta respondem primeiramente a estímulo tátil suave e depois intenso e palestésico, mas não aumentam sua resposta com o aumento do estímulo, isto é, não respondem ao espectro nóxico. O aferente primário possui especificidade funcional e hierárquica, exemplificada pelo fato de uma compressão do nervo de fibra grossa bloquear sensação mecânica inicialmente, e depois a percepção dolorosa. A estimulação elétrica no aferente primário evoca dor apenas quando o limiar de dor para A delta e C é atingido; estímulos de alta frequência elicitam sensação não dolorosa por estimulo A beta, característica explorada em técnicas de analgesia contrairritativa. Sensações rotineiras e múltiplas de tato, textura e formato derivam então das interações de uma mistura complexa de muitas fibras aferentes diferentes, com variados limiares de despolarização, especificidades de estímulo e propriedades químicas intrínsecas(11).

As fibras A delta e C correspondem a aferências de neurônios de primeira ordem, localizados no gânglio dorsal do corno posterior da medula espinhal. Estes

neurônios do gânglio sensitivo fazem sinapse com neurônios de segunda ordem localizados em diferentes lâminas do corno posterior, dando origem a diferentes tratos ascendentes ao SNC de modo organizado, como explicado adiante.

A substância cinzenta do corno posterior da medula espinhal é dividida por lâminas citoarquitetonicamente distintas, e são relevantes para o estudo da dor (11). As lâminas são: 1 que responde ao estímulo nóxico e temperaturas moderadas; 2 chamada de substância gelatinosa que contém interneurônios responsivos a estímulos nóxicos e modulam aferência da lâmina 1; 3 e 4 que respondem a tato não doloroso; 5 que responde a estímulos dolorosos ou não, graças aos neurônios de ampla resposta dinâmica (ARD); 6 que processa propriocepção.

O trato neoespinotalâmico (TET, oriundo das lâminas 1, 4 e 5) é o trato espinotalâmico lateral, cujas fibras cruzam a medula via comissura branca anterior e ascendem (12). Filogeneticamente é o trato mais novo, relacionado a funções discriminatórias da dor e alerta frente ao estímulo. É formado por fibras A delta; atinge a porção lateral/ ventroposterior do tálamo, que projetará fibras para SS1, SS2 e ínsula posterior.

O trato paleoespinotalâmico/ espinorreticulomesencefálico (TER) é o trato espinotalâmico anterior, formado por fibras C. Os neurônios de primeira ordem fazem sinapse na lâmina 2, e os de segunda ordem nas lâminas 4 a 8. Além dos nociceptores, recebe aferências dos termo e mecanoceptores. As células nervosas que suprem este trato são multirreceptivas, ou neurônios de ampla resposta dinâmica. Este trato contém várias fibras, que fazem conexões sinápticas em diferentes regiões: formação reticular, tectum e porção medial do tálamo, seguido de CCA, ínsula anterior, e outras estruturas límbicas e mesencefálicas envolvidas principalmente nas vias modulatórias da dor. Projeta-se ao hipotálamo e inicia respostas viscerais e emocionais à dor. Termina no colículo superior e substância cinzenta periaquedutal mesensefálica (PAG) (12).

O trato arqueoespinotalâmico é difuso e multissináptico, e filogeneticamente o mais primitivo (12). Os neurônios de primeira ordem fazem sinapse na lâmina 2 e ascende para lâmina 4 a 7; dali, ascendem e descendem pela medula espinhal via trato proprioespinhal multissináptico, até PAG e tálamo, hipotálamo e sistema límbico, para a promoção de reações viscerais, emocionais e autonômicas à dor.

Também há projeções dos neurônios da lâmina 5 para uma via que trafega pela coluna dorsal, via funículos grácil e cuneiforme. Este sistema coluna dorsal-lemnisco medial, responsável pela condução de sensação palestésica e proprioceptiva, também foi incluído entre as vias da dor, por conduzir informação nóxica visceral e de regiões cutâneas difusas. O colículo superior também tem papel nociceptivo ao participar da integração multissensorial e reações comportamentais em relação ao estímulo nóxico. Um outro sistema ascendente é o espinoparabraquio-amigdaloide, oriundo das lâminas 1 e 4, que ascende via funículo dorsolateral e se projeta à ponte (núcleo parabraquial), amígdala e gânglios da base. Este sistema pode estar envolvido no afeto relacionado à dor, além de reações autonômicas e comportamentais, tais como dilatação pupilar, fuga, vocalizações, respostas cardiorrespiratórias, ‘congelamento’. Os gânglios da base estão envolvidos no controle motor, processamento e modulação das respostas frente a aferências aversivas.

O sistema modulatório descendente endógeno tem vários componentes de circuitos bulboespinhais, e está relacionado à produção de opioides endógenos e outros peptídeos analgésicos ao longo do neuroeixo, como leucina/encefalina, betaendorfina, dinorfina, serotonina e noradrenalina (Figura 1). Tais circuitos produzem facilitação da dor ou antinocicepção. Desta forma, além das vias ascendentes, a dor pode ser facilitada pela interação das estruturas corticais, que respondem e modulam respostas de acordo com a interação de emoções, cognição, e características intrínsecas comportamentais do indivíduo. Atualmente, sabe-se da existência de muitos outros pequenos tratos, como projeções reticulotalâmicas, espinomesencefálicas, reticulomesencefálicas para hipotálamo(2).

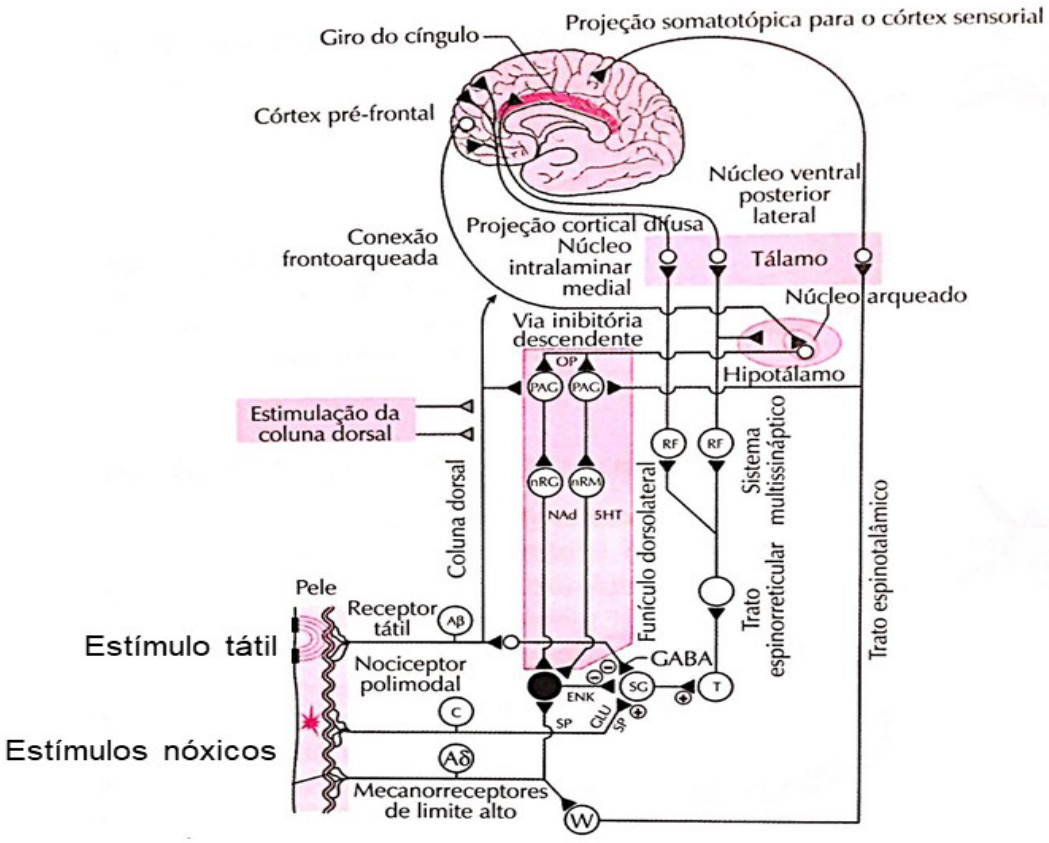



**Figura 1.** Sistemas analgésicos descendentes, a partir de estímulos aferentes na pele. Formação Reticular (RF), núcleo magno da rafe (nRM), núcleo gigantocelular da rafe (nRG), substância cinzenta periaquedutal mesencefálica (PAG), substância gelatinosa (SG), células marginais ou de Waldeyer (W), célula de transmissão (T), neurônio encefalinérgico (em preto, ENK), pedunculares (Pd). Sinapses opioidergicas (OP), noradrenérgicas (NAD), serotoninérgicas (5HT). Substância P (SP), peptídeo vasoativo intestina (VIP), glutamato (GLU), ácido gama-aminobutírico (GABA). Fibras aferentes tipo Aβ, Aδ, C. Adaptado de White(18)

Além do papel das aferências periféricas na facilitação da dor, também é conhecida a facilitação descendente(14), por meio do bulbo rostroventromedial (RVM), composto por neurônios *on* e *off* com resposta opioide específica. Com aumento da atividade de neurônios *on*, fibras descendentes respondem com produção de neurotransmissores excitatórios glutamatérgicos(15). O papel da formação reticular do bulbo na gênese da sensibilização central foi demonstrada em humanos num modelo usando capsaicina há mais de uma década(16).

A facilitação descendente varia conforme componentes genéticos de expressão e recaptação de receptores neuronais excitatórios, inibição do sistema inibitório nóxico difuso (*DNIC*, ver adiante) e distribuição dessas células opioides *on/ off* no RVM.

As estruturas inibitórias descendentes estão no tronco e incluem substância cinzenta periaquedutal mesencefálica (PAG), locus cerúleo, núcleos paragigantocelular e gigantocelular, formação reticular, e núcleo da rafe. Didaticamente dividem-se em 3: sistema serotoninérgico/ encefalinérgico (núcleo magno da rafe no bulbo, PAG; descendem até lâminas 1 e 5); sistema noradrenérgico (hipotálamo, núcleos gigantocelular/ paragigantocelular, locus cerúleo); sistema mediado por ACTH e betaendorfinas (via frontoarqueada, do córtex frontal para núcleos arqueados do hipotálamo e hipófise). Um quarto sistema pode ser considerado o dos interneurônios inibitórios segmentares e substância gelatinosa na medula espinhal(13). Estruturas rostrais, PAG e corno posterior da medula contêm alta concentração de receptores opioides kapa, mu e delta, que se distribuem de forma específica segmentar e suprassegmentar e respondem a peptídeos opioides endógenos: encefalinas, betaendorfinas e dinorfinas. De modo prático, as encefalinas (receptores delta) são encontradas na amígdala, tálamo, PAG e rafe. As endorfinas (receptores mu) abundam em hipófise, núcleo do trato solitário, núcleo arqueado do hipotálamo e tálamo. A dinorfina (receptores kapa) é presente em substância negra, áreas límbicas, corno posterior da medula e PAG(2).

Estímulos dolorosos ativam neurônios serotoninérgicos da PAG, que se projetam ao núcleo da rafe no tronco, que por sua vez estimulará interneurônios inibitórios da substância gelatinosa. Ao serem ativados, os interneurônios liberam encefalina e dinorfina, que se ligam a receptores opioides dos neurônios aferentes de primeira ordem. Uma vez ativados, os receptores opioides reduzem a liberação de elementos algiogênicos, como a substância P. Estímulos a neurônios de PAG também estão envolvidos em aspectos autonômicos e somatomotores na reação de defesa. Este mecanismo explica o uso da morfina sistêmica no tratamento da dor, ao promover analgesia ao se ligar aos receptores opioides em PAG; os opioides também agem em receptores neuronais no tálamo e córtex, como CCA.

O sistema analgésico mediado por noradrenalina é ativado pela resposta emocional da dor, e também muitas outras funções, graças às suas múltiplas projeções a hipotálamo, cerebelo, amígdala, formação reticular: despertar, controle homeostático, atenção e memória. Da mesma forma que o sistema anterior, neurônios noradrenérgicos de regiões como locus cerúleo e núcleo gigantocelular são estimulados, e se projetam em PAG e substância gelatinosa, promovendo analgesia por inibição da aferência dolorosa por interneurônios encefalinérgicos.

O controle inibitório nóxico difuso (*Diffuse Noxic Inhibitory Control*, DNIC) corresponde a um sistema modulatório segmentar, aprimorado da teoria da Comporta de Melzack e Wall(17) (figura 2), que sugere que o balanço entre a atividade de fibras grossas e finas é importante para a modulação da dor: na ‘comporta’, interneurônios da substância gelatinosa regulam a recepção de fibras finas e grossas à lâmina 5. O DNIC ocorre quando um estímulo nóxico inibe a percepção da dor ocasionada por outro estímulo doloroso, em outro local. O fenômeno é mediado pelos neurônios de ampla resposta dinâmica (ARD) da lâmina 5 da medula, que recebem projeções da substância gelatinosa e que respondem por fibras C, A delta e A beta. Em indivíduos normais, a tolerância à dor e o limiar de dor pressórica aumentam quando são submetidos a um segundo estímulo nóxico, como gelo, por exemplo(18). Este modelo fundamenta técnicas contrairritativas como eletroterapia e acupuntura, realizadas dermatomericamente. De fato, os neurônios de ARD possuem amplo campo receptivo, no qual convergem estímulos excitatórios nococeptivos, além de estímulos inibitórios e inócuos oriundos das fibras grossas. Em caso de lesão nervosa periférica e desaferentação, ocorre disfunção nos neurônios de ARD, levando a maior resposta a estímulos nóxicos.

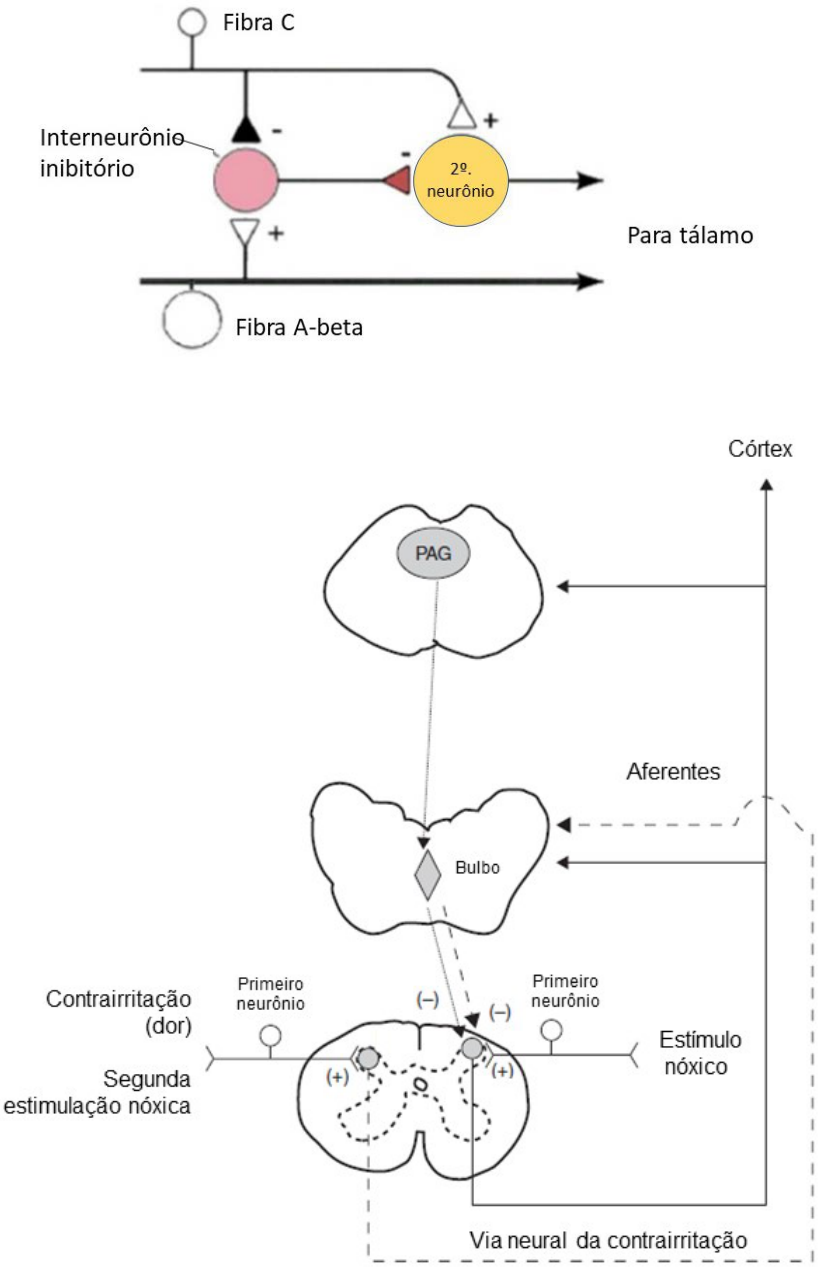



**Figura 2.** Acima, esquema da teoria da 'comporta', hipótese inicial de Melzack e Wall. Adaptado de Melzack & Wall (22). Abaixo, esquema da hipótese atual de controle inibitório nóxico difuso (*Diffuse Noxic Inhibitory Control* - DNIC). Adaptado de Nishino(24)

Quando ocorre lesão tecidual ou inflamação, o limiar de despolarização das fibras aferentes A delta e C se reduz, como resultado da cascata metabólica inflamatória tecidual (e papel importante de pH ácido e substâncias como ácido

aracdônico, prostaglandinas, bradicinina, histamina). Outras moléculas presentes no corno posterior da medula espinal também contribuem para os sintomas de inflamação, como o neurotramissor substância P, que facilita a transmissão ascendente do sinal nóxico. Nos nociceptores terminais, o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) contribui para vasodilatação na inflamação. Isto leva à sensibilização periférica, que corresponde ao dolorimento ao toque, dor espontânea, queimação, e sensação de dor mediante estímulos não dolorosos. Com a suspensão da fonte nóxica ou resolução de inflamação, a dor cessa, e é a base do que se denomina dor aguda.

Mas mediante condições patológicas e com a perpetuação dos fatores álgicos desencadeantes, a dor torna-se uma resposta autônoma, manifestando-se mesmo que seja possível a supressão do estímulo primário. Sendo assim, a dor crônica é aquela que persiste, mesmo com o término do processo de convalescença de uma lesão tecidual, inflamação, dano nervoso, crescimento tumoral, ou oclusão vascular. Arbitrariamente, a dor crônica estende-se para além de 3 a 6 meses de evolução. A base deste fenômeno de autonomia do sintoma se inicia com a sensibilização periférica. Nela, à medida que o estímulo nóxico é ofertado, uma cascata de eventos envolvidos na inflamação neurogênica é desencadeada, em associação a fenômenos eletrofisiológicos e metabólicos que ocorrem desde a periferia até a medula espinhal, que implicam em alterações patológicas dos elementos relacionados à aferência dolorosa. Na sequência, estabelece-se a sensibilização central, na qual neurônios de segunda ou terceira ordem respondem excessivamente ao estímulo normal oriundo da periferia: a indução do aumento atividade-dependente de funções sinápticas dos circuitos, desencadeados e mantidos por aferências nociceptivas dinâmicas, muda a sensibilidade do sistema de dor, de tal modo que aferências normalmente inócuas ativam resposta nóxicas, que podem ser exageradas, prolongadas e espraiadas. A sensibilização central é o desfecho de uma variedade de alterações no SNC, no contexto da dor crônica: redução do limiar de despolarização neuronal, ativação de receptores neuronais silentes e sinapses aberrantes, modificações da representação cortical sensitivomotora da região relacionada à dor, amplificação de campos receptivos neuronais, expressões de proto-oncogenes e peptídeos específicos, e descargas ectópicas, tudo em

associação a fenômenos afetivos e comportamentais(11). As manifestações da sensibilização central foram evidenciadas em várias condições dolorosas e experimentais, como fibromialgia, dor lombar, doenças reumáticas, e viscerais, isto é, sugere-se que a sensibilização central assuma diferentes fenótipos entre as diversas condições de dor crônica, havendo inclusive influências de herança familiar e ambiente para sua expressão.

Os fenômenos mais característicos da sensibilização central são: somação temporal na transmissão sináptica na medula mediante estímulos tônicos ou fásicos (estimulação repetida constante de baixa frequência da fibra C elicita aumento progressivo do potencial de ação durante o estímulo, mediada por glutamato via receptores NMDA); ‘pós-sensação’ (estimulação constante de baixa frequência gerando perpetuação da dor em minutos, mesmo após a cessação do estímulo original); hiperalgesia primária (aumento da responsividade do nociceptor por redução do seu limiar de dor, que é tipicamente alto e gera ‘pós-sensação’); hiperalgesia secundária (expansão do campo receptivo neuronal que permite aferência de um tecido não lesado e adjacente a gerar dor); hiperalgesia ‘terciária’ (hiperalgesia contralateral ou a grande distância do sítio inicial de dor); alodínia tátil (redução da atuação de interneurônios inibitórios na medula e recrutamento de sinapses sublimiares não nociceptivas para condução de dor)(19). Esses fenômenos são manifestação de plasticidade sináptica, onde aferências de frequências sincronizadas produzem aumento persistente da força sináptica e potenciação de longo termo (*long term potentiation*, ou LTP). A LTP clássica é homossináptica e convergente, isto é, a aferência condicionadora gera resposta de mesma qualidade e pode ser observada, por exemplo, na formação hipocampal durante o processamento de memória declarativa. No caso da sensibilização central, a LTP é heterossináptica ou divergente, isto é, a aferência do nociceptor amplifica respostas de outras fibras que não são nociceptivas, como observado na alodínia tátil(20). Este tipo de neuroplasticidade explica as alterações funcionais dos nociceptores, previamente de alto limiar, para baixo limiar de despolarização, devido a mecanismos concomitantes tais como: aumento de neurotransmissores pré-sinápticos, aumento de resposta pós-sináptica, aumento da excitabilidade de membrana, etc.

Na sensibilização central, destaca-se também a potenciação do processamento nociceptivo do corno posterior da medula mediada pelo receptor NMDA: o glutamato liberado pelos aferentes primários via fibra C se liga ao receptor NMDA, gerando ativação do neurônio de segunda ordem e uma cascata bioquímica que culmina na indução gênica, que por sua vez contribui para o reforço sináptico e a própria sensibilização central. Em última análise, na sensibilização central o SNC distorce, modifica e amplifica a dor, aumentando seu grau, duração e representação espacial, de tal modo que não mais reflete as qualidades específicas do estímulo nóxico inicial. E os fenômenos neuroplásticos evidenciados em inúmeras pesquisas na periferia e na medula espinhal também ocorrem no cérebro, modificando a valência emocional e comportamental da dor, conforme discutido em seção abaixo.

Pode ocorrer sensibilização central na dor nociceptiva aguda normal, gerando amplificação da sensação dolorosa e dolorimento ao tato leve, mas é revertida com a suspensão do estímulo nóxico na maioria das pessoas. A sensibilização central sustentada está associada a estados prolongados de estímulo doloroso (inflamatório ou neuropático) associados a predisposição individual. Essa variabilidade individual parece predizer aquelas pessoas que podem vir a desenvolver dor crônica, além de risco para uso abusivo de opioides(21) .

Ainda na sensibilização central, o sistema descendente analgésico endógeno se encontra disfuncional, no qual há áreas que acabam contribuindo para a manutenção da sensibilização, ao falharem no controle inibitório central, como por exemplo na falha da ativação de PAG(22). A sensibilização central pode então ser causada por: facilitação da aferência dolorosa a partir da periferia; facilitação aumentada da descendência de transmissão nociceptiva e estimulação de neurotransmissores excitatórios; déficit nos sistemas descendente e segmentar analgésicos endógenos; combinação de todos. A sensibilização central pode ser demonstrada pela ineficiência do fenômeno DNIC, usado comumente como teste diagnóstico.

Na prática clínica, a dor crônica se caracteriza por dor espontânea e independente de estímulo externo. Os principais sintomas são hiperalgesia (redução do limiar de dor na periferia), parestesias, disestesia, hiperpatia

(sensações estranhas tipo choque ou desconforto ao tato) e alodínia térmico-tátil, como resultado final da sensibilização central(2).

Os fenômenos neuroplásticos decorrentes da dor crônica foram demonstrados em vários modelos experimentais, nos quais alterações das aferências levam a alterações adaptativas no córtex motor e sensorial. Estudos psicofísicos utilizam pacientes ou pessoas saudáveis nos principais modelos de dor: tátil-térmica com capsaicina e mostarda, injeção salina no músculo, ácido no trato gastrointestinal. Outros marcadores biológicos são, por exemplo, o aumento da amplitude dos potenciais relacionados a eventos (ERPs); maior excitabilidade cortical somatossensorial na magnetoencefalografia(20); hiperexcitabilidade cortical presumida por meio da amplitude dos potenciais visuais no eletroencefalograma entre amputados com dor em relação aos amputados assintomáticos; mudanças de parâmetros tais como o potencial evocado motor, período silente e limiar motor na estimulação magnética transcraniana (TMS) no córtex motor ipsilateral ao coto(23).

Os potenciais mecanismos relacionados ao aprendizado da dor (ver seção adiante) incluem a ativação de sinapses excitatórias inativas, o brotamento de novas conexões, e disfunções em canais de cálcio e sódio, e na inibição GABAérgica (o ácido gama aminobutírico (GABA) é o neurotransmissor inibitório mais importante do cérebro, e alterações na sua inibição levam a aumentos rápidos na excitabilidade cortical).

A ocorrência destes fenômenos de plasticidade foi demonstrada imediatamente após uma amputação, provavelmente pela ativação das sinapses silentes ou brotamento dendrítico, graças a neurotransmissores excitatórios, aumento da densidade de receptores pós-sinápticos, alterações na condutância das membranas neuronais, redução das aferências inibitórias e reduções das inibições sobre circuitos excitatórios(2, 10).

Além desses sinais e sintomas, a síndrome de dor crônica é acompanhada de uma miríade de outras manifestações somáticas, nem sempre diretamente relacionada com a lesão que a causou inicialmente: fono-fotofobia, hipervigilância, distúrbios do sono, distúrbios autonômicos, intestino irritável, fadiga crônica, queixas vestibulares, etc.

Mesmo com os avanços terapêuticos, a dor crônica é de difícil controle. Ela dificilmente será eliminada, e o tratamento em longo prazo passa a ser a minimização dos sintomas, a capacitação do paciente para que possa reduzir o impacto na qualidade de vida e funcionalidade, e as estratégias de reabilitação, com influências na fisiopatologia e neuroplasticidade(24). Especificamente, apesar da lombalgia mecânica ser uma condição musculoesquelética vulgar e autorresolutiva em grande parte dos casos, é muito susceptível à progressão para a síndrome da dor crônica, estando próxima de condições reumáticas, em termos de atenção dispendida para seu controle. Ainda não está esclarecido o motivo da lombalgia apresentar este perfil de agravamento e cronificação, mas talvez esteja relacionado ao peso do contexto laboral e litigioso, grau importante de incapacidade mediante cada episódio de reagudização, e traços fenotípicos e comportamentais específicos da população de lombálgicos.

## 2.2 Aspectos comportamentais e cognitivos da dor

O conceito mais atual da experiência da dor engloba 4 dimensões progressivas, que encerram aspectos temporais e de sua significação, a partir de simples nocicepção até representação individual da dor. Foi proposto por Price em 1999 (25, 26), complementa a definição prévia da IASP, e suas dimensões são: intensidade da sensação (nocicepção inicial secundária a um estímulo); desprazer imediato relacionado à dor (respostas autonômicas decorrentes do estímulo); emoções estendidas relacionadas à dor (afeto); sofrimento e crenças negativas de doença (comportamento doloroso que se instala progressivamente).

A dor crônica é determinada, em grande parte, a processos de aprendizagem e memória implícita. Os processos implícitos de memória se referem a comportamentos que se desenvolvem inconscientemente como consequências de experiências práticas. Envolvem tanto processos de aprendizado não associativos como habituação e sensibilização, assim como processos associativos como condicionamento operante e condicionamento respondente(27). Esse aprendizado implícito difere daquele explícito, no qual

ocorrem processos de memória episódica e semântica, com a reprodução consciente de material codificado. Suas natureza, estruturas e redes cerebrais são diferentes. Na dor crônica, o aprendizado implícito é o mais pronunciado, porque a dor tem uma relevância biológica e automática. O aprendizado implícito opera mudanças comportamentais abaixo do nível perceptual consciente do indivíduo, e por isso é tão difícil de ser eliminado.

Já foi demonstrado o aumento da força da conectividade entre córtex pré-frontal (CPF) e formação hipocampal com a passagem da dor lombar subaguda para crônica, o que pode explicar os processos de aprendizado da dor e reforço de memórias emocionais disfuncionais(28). Sendo a dor crônica um processo de aprendizado contínuo, alguns autores observaram aumento na conectividade entre CPF medial e núcleo acumbens na cronificação da dor, sugerindo que o circuito de motivação-avaliação-recompensa possa estar mediando o aprendizado de sinais aversivos para a consolidação das memórias nociceptivas(28). Esta alteração na rede CPF-hipotálamo-núcleo acumbens pode ser uma das bases orgânicas do comportamento de medo-evitação (ver abaixo) e suas consequências práticas, como catastrofização e busca por tratamentos mais fáceis, uma vez que os esforços do trabalho terapêutico individual e árduo não são recompensados em curto prazo ou não há sinal de ‘cura’ imediata.

A formação hipocampal fundamenta o aprendizado e as normalidades emocionais associadas à dor crônica, pois é chave no circuito corticomesolímbico envolvido no aprendizado de memórias aversivas(29). A dor crônica é considerada um estado de aprendizado contínuo acoplado à inabilidade de extinguir associações desagradáveis.

De fato, mais do que a aquisição dessas memórias aversivas, a sua não extinção parece ser crucial para a cronicidade da dor (23), na qual as memórias de dor são dificilmente extintas por serem muito específicas e pouco generalizáveis. Para ocorrer a extinção seria necessária a aquisição de novos traços de memória, que tendem a ser frágeis e sucumbem à experiência aversiva.

Vista sob este ponto de vista, o termo ‘sensibilização’ se refere aos processos de aprendizado não associativo, nos quais a aplicação repetida de um estímulo leva ao aumento da resposta fisiológica ou perceptual, e está presente na maioria das síndromes de dor crônica - o seu oposto é a ‘habituação’:

estimulação repetida levando à redução da resposta ao estímulo, que ocorre em situações sadias.

A dor é um comportamento adquirido e todos os fatores de aprendizado influenciam o comportamento específico para dada situação, doloroso ou sadio. Na dor crônica, fatores operantes exercem papel fundamental: quando um indivíduo está exposto a estímulos que causam lesão tecidual, a resposta imediata é a de retirada para escapar da sensação dolorosa. A retirada se associa a atividade de evitação do fato acreditado como causador da exacerbação da dor – estes comportamentos são compatíveis com o condicionamento operante, isto é, uma associação voluntária é formada entre o comportamento e as consequências para esse comportamento (responde a punição ou prêmio) (27). Na dor aguda, o comportamento doloroso busca evitar novas aferências nociceptivas – e este comportamento pode ser útil para acelerar o processo de cicatrização/ cura. Na dor crônica, mediante contingências externas, o comportamento doloroso pode receber reforço positivo externo, como a atenção exagerada e superprotetora do cuidador ou agentes de saúde, repouso, licenças trabalhistas, e abuso de medicações, por exemplo. Quando o reforço é feito, o comportamento doloroso é mantido, mesmo sem a presença do estímulo nociceptivo: atitudes que ‘reduzem’ a dor com sucesso aumentam em frequência; por outro lado, aquelas que ‘aumentam’ a dor e tidas como reforço negativo (como movimento, exercício ou trabalho), são reduzidas. Essas atividades evitadas envolvem, além de comportamentos motores, atividades de trabalho, lazer, sexo, e rotinas de autocuidado. A consequência de dado comportamento influenciará a intensidade percebida de dor. Assim, há uma relação entre crenças prévias, atitudes que definem a capacidade de lidar com um problema, o que foi aprendido e como a dor se desenvolve, representando um processo particular para cada indivíduo. Desta forma, o sistema de crenças de cada um influencia expectativas sobre diagnóstico, tratamento, prognóstico e fatores ambientais. Além disso, ‘comportamentos benéficos’, como atividade ou trabalho, não são suficientemente relevantes, e acabam não conseguindo se opor ao reforço positivo obtido com o comportamento doloroso – mesmo que este, na prática, frequentemente se associe a estresse financeiro oriundo de desemprego, conflitos familiares, abuso de substâncias ilícitas, e declínio na funcionalidade

social e recreacional. Os próprios medicamentos para a dor crônica contribuem para o aumento da incapacidade relacionada à dor, ao gerarem distúrbios do sono e déficits cognitivos.

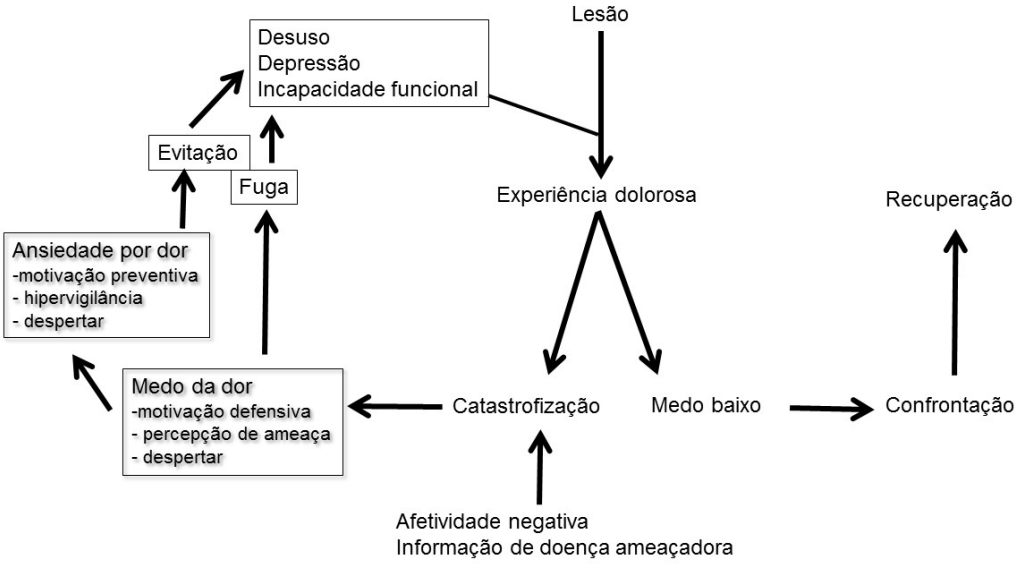
A maioria das pessoas reduz o comportamento doloroso à medida que a cura ocorre. Mas porque a dor é simultaneamente uma experiência sensorial, emocional e comportamental interna e subjetiva, quando a experiência dolorosa é prolongada, os componentes afetivo-comportamentais têm uma oportunidade crescente de interagir com o ambiente social, tais como: frustração e medo relacionados à dor e ao trabalho, e transtornos de ansiedade e humor.

Desta forma, o comportamento doloroso, que inicialmente era desencadeado por fatores somáticos, passa a ocorrer ao menos parcialmente em resposta a eventos ambientais reforçadores. É por isso que o comportamento doloroso pode persistir muito tempo, mesmo após a resolução da causa inicial da dor.

A nocicepção experimentada repetidamente levando à ocorrência do comportamento de dor crônica pode ser explicada também pelo condicionamento respondente clássico ou pavloviano(27). Neste paradigma de condicionamento involuntário, uma variável previamente neutra, quando pareada com um estímulo biologicamente significante (o estímulo não condicionado), torna-se o estímulo condicionado, elicitando resposta condicionada que se assemelha à resposta do estímulo não condicionado. Por exemplo, se certo movimento é associado à dor, o simples pensar do movimento já pode elicitar a própria dor, ou tensão muscular. Além do aprendizado de evitação frente às diversas atividades que se tornaram estímulo condicionado, a dor também pode ser exacerbada e mantida pela influência de ansiedade relacionada à ativação simpática e aumento da tensão muscular que pode ocorrer em antecipação à dor e como consequência da própria dor. Este condicionamento emocional aversivo é exagerado nos pacientes com dor crônica, principalmente no local que é relevante para o tipo específico da dor.

Diante do exposto, conceitua-se o modelo de medo-evitação como o racional subjacente e progressivamente aceito para a cronificação da dor, em especial na lombalgia mecânica. Postula que quando uma dor na fase aguda é interpretada como não ameaçadora, os indivíduos mantêm suas atividades e padrão funcional, levando à recuperação. Por outro lado, se mediante uma dor

aguda a cinesiofobia (medo de se movimentar) é adquirida e a dor é 'catastroficamente' interpretada (ver abaixo), sobrevém a evitação sistemática de atividade física – que em longo prazo resulta em descondicionamento musculoesquelético, imobilismo e incapacidade funcional (4, 30). Instala-se então um ciclo vicioso caracterizado por dor – catastrofização – hipervigilância – evitação do movimento – sensibilização central da dor – dor (figura 3). Se o comportamento de evitação se torna generalizado com crescente número de atividades evitadas, ocorre maior risco de comportamento generalizado de evitação em outras esferas quotidianas, associado a maior risco de transtornos de humor. Porém, o modelo descreve o desenvolvimento e manutenção do problema da cronificação em um subgrupo de indivíduos, e a inter-relação dos construtos do modelo não fornecem evidência de causalidade. Esta poderá apenas ser detectada quando cada construto for manipulado experimentalmente controlando-se para os demais, ou em estudos observacionais de coorte. Outras dúvidas acerca do modelo: até que ponto o medo da dor é adaptativo ou disfuncional? Como funciona o medo da dor especificamente em outras condições, tais como fibromialgia, osteoartrose, dor neuropática, dor em queimados? O objeto do medo é apenas a dor, ou está associado a outros fatores como aspectos financeiros, laborais, entre outros?




Adaptado de Leeuw et al (4).

**Figura 3.** Modelo de medo-evitação para dor crônica

Este modelo biopsicossocial é fruto do aperfeiçoamento de outras teorias, tais como a comporta de Melzack e Wall em 1965(17) e cognitivo-comportamentais na experiência da dor(31). Nesta evolução, os fatores psicossociais foram se tornando cada vez mais integrados no modelo de dor.

Nos últimos 15 anos, grande quantidade de estudos vem aperfeiçoando o entendimento do modelo e da análise de cada elemento que o compõe. Hoje, acredita-se que a intensidade do episódio doloroso tenha considerável contribuição para explicar a incapacidade(4). A dor que é percebida como ameaçadora demanda atenção e interrompe outras atividades; a atenção excessiva à dor depende da presença do medo da dor e de níveis de catastrofização do indivíduo. A compreensão de fatores preditores psicológicos oferece inspirações importantes sobre como a dor crônica poderia ser evitada.

Considerando esse modelo multidimensional, hoje o tratamento da dor crônica deve envolver princípios de aprendizado, usando extinção dos traços de memória aversiva e ao mesmo tempo reaprendizado de associações positivas. A extinção envolve o aprendizado de novo material inibitório, e não simplesmente apagar a memória antiga de dor. Este aprendizado também demanda repetição, para que a memória emocional adquirida se torne mais forte com o tempo. Além disso, a atenção aos componentes psicossociais é parte fundamental dos programas de reabilitação multidisciplinar, nos quais suas prerrogativas são consideradas hoje o ‘estado da arte’ do manejo da dor – em detrimento de paradigmas biomédicos antigos com foco unidimensional (32).

Combinações de técnicas comportamentais e intervenções farmacológicas combatendo o aprendizado mal adaptado podem ser opções efetivas de tratamento. Pode-se obter algum sucesso com o treinamento de extinção baseada no condicionamento operante, e também técnicas como a terapia cognitivo-comportamental e condicionamento respondente (*biofeedback*). Outras intervenções são voltadas para alterar a neuroplasticidade; estas incluem uso de espelhos, realidade virtual, e estimulação tátil/ motora periférica (23).

## 2.3 Crenças de dor e *coping*

*Crenças* são noções preexistentes sobre a natureza da realidade que molda nossa percepção e significação do ambiente e nós mesmos (33). Elas correspondem a configurações cognitivas culturalmente compartilhadas ou formadas pessoalmente. Crenças são generalizadas, de amplo espectro, qualificadoras de traços estáveis de disposição de personalidade, ou são altamente específicas a um contexto particular (33). As crenças em relação à dor são fruto de crenças do indivíduo diante do mundo, de traços de personalidade e também específicas da sua experiência dolorosa na vida. Aquelas associadas a traços de personalidade são mais estáveis ao longo do tempo e das situações rotineiras. Na prática, as pessoas carregam consigo significados pessoais que as leva a reagir inapropriadamente ao se encontrarem diante de situações de rejeição, inadequação, desafios, etc. Outros tipos de crenças que fogem ao escopo deste estudo incluem: aceitação, *locus* de controle e estilo de atribuição. As crenças podem ser parcialmente mudadas, de acordo com novas experiências e provisão de informações diferentes. Mas uma informação que reforça crenças existentes é mais facilmente integrada (fenômeno por trás do chamado ‘viés de confirmação’) do que aquela que as desafia radicalmente, e por isso o tratamento que visa a extinção de memórias pela introdução de outra é árduo. Além disso, mediante dissonância cognitiva (incoerência entre a crença e dados externos novos), o indivíduo tentará resolver o conflito, nem sempre usando mecanismos que modifiquem seu sistema prévio de crenças.

*Medo-evitação* é um importante mediador do enfrentamento da dor e ajustamento, e atualmente é considerado elemento central no modelo de dor-evitação de cronificação dolorosa. Nesse contexto, o medo é a resposta emocional a uma ameaça específica, identificável e imediata; busca proteger o indivíduo e gera comportamentos de fuga/ defesa e respostas neurovegetativas que são funcionais em curto prazo. O medo relacionado à dor é aquele que emerge quando um estímulo ligado à dor é percebido como ameaça. As respostas dele decorrentes contêm elementos psicofísicos (reatividade muscular aumentada, por exemplo), comportamental (evitação e fuga) e cognitivo (catastrofização). Há instrumentos destinados à mensuração do medo, dentro do contexto do modelo

de dor-evitação. Dentre eles, destacam-se o Tampa Scale of Kinesiophobia (TSK), e o Fear-Avoidance Behaviour Questionnaire (FABQ) (34). Porém, ambos avaliam as crenças acerca do medo do movimento e da atividade, mas não são suficientes na avaliação da evitação em si.

A *evitação* se refere ao comportamento que busca postergar ou evitar uma situação aversiva de ocorrer. Evitar a ameaça percebida corresponde, no caso da lombalgia, evitar atividades ou movimentos que são assumidos como causadores de dor ou relesão. De fato, indivíduos com lombalgia crônica têm menor desempenho em atividades funcionais como um todo, menor velocidade e aptidão física – provavelmente mais por incoordenação muscular de tronco e desuso durante o esforço do que por perda de força por si só(35). As crenças de medo-evitação são associadas ao estabelecimento e à continuação da lombalgia crônica, sob influência de níveis de estresse e humor depressivo, além de traços predisponentes de personalidade/ neuroticismo. Crenças de medo-evitação existem entre pessoas ainda sem dor, e podem desencadear o ciclo de cronificação.

A *ansiedade* é um afeto orientado no futuro, e a fonte de ameaça não tem um foco claro. Leva a comportamentos preventivos, incluindo evitação e hipervigilância (escaneamento ambiental para potenciais fontes de ameaça, seleção de estímulos relacionados à ameaça e foco atencional à ameaça). Tanto o medo quanto a ansiedade tornam-se contraproducentes se acionados em longo prazo.

*Expectativa* é frequentemente considerada sinônimo de crença, mas também pode se referir a crenças específicas em relação ao futuro, antecipação ou um conjunto de eventos de consequências futuras. Expectativas de autoeficácia, termo abundante na literatura da dor, referem-se a crenças sobre a capacidade do indivíduo de executar um comportamento requerido para produzir determinado desfecho. São baseadas em comportamentos dentro do repertório do indivíduo. Tais expectativas têm forte relevância clínica: por exemplo, mudanças em autoeficácia no controle da dor foram o mediador que explicou a maior proporção do total de efeito de tratamento entre indivíduos submetidos a terapia cognitivo-comportamental(36).

*Coping* corresponde a estratégias e esforços dinâmicos e cognitivos para manejar certas demandas externas e internas que são avaliadas como onerosas

aos recursos do indivíduo(33). O *coping* é fluido e sujeito a mudanças conforme situações e momento; inclui avaliação e respostas, moduladas por traços de personalidade, expectativas, características sociais e biológicas. Destaca-se que crenças sobre a dor diferem de respostas de *coping*: a crença se refere a uma habilidade cognitiva, e o *coping* se associa à crença seguida por uma atitude manifesta. O *coping* pode ser adaptado ou mal adaptado, dependendo das variáveis tais como recursos externos e internos disponíveis ao indivíduo e demandas impostas pelo fator estressor(33). Por exemplo, um indivíduo com lombalgia recebeu informação de que realizar exercícios de alongamento é benéfico no tratamento da dor; porém, mesmo que a recomendação seja válida, o indivíduo poderá acreditar ou não na sua habilidade de realizar os exercícios (crença de autoeficácia). Então o indivíduo poderá não se engajar na estratégia de realizar os exercícios. E mesmo que o faça, mediante a dor provocada pelo movimento, poderá ou não resistir e mantê-los, dependendo da estratégia com a qual lida com este desafio. Ainda no mesmo exemplo, para que a rotina de exercícios seja uma resposta estável de *coping*, devem necessariamente existir: benefício terapêutico do exercício, capacidade de realizá-los, real execução dos mesmos, e desfecho que contribua para a percepção de manejo bem sucedido da dor.

*Controlabilidade* se refere à noção do indivíduo em relação à sua habilidade de controle de estressores. Nesta lógica, a exposição do indivíduo a estressores considerados incontroláveis acarreta efeitos psicológicos adversos, tais como alterações de humor e déficits em aprendizado e motivação(37). A controlabilidade percebida prediz desfechos favoráveis como bem-estar, e minimização de incapacidade, em indivíduos com doenças crônicas(37). Na prática, processos cognitivos relacionados à dor crônica tais como julgamento, *coping,* atitudes, crenças, medo, evitação, podem ser aferidos por meio da análise do grau com que a dor é percebida como controlável. A controlabilidade está associada a expectativa e antecipação.

A abordagem convencional da dor corrobora o que se observa na prática clínica: indivíduos com crenças mal adaptadas e persistentes acerca do diagnóstico e tratamento buscam mais intervenções médicas e as mesmas condutas, mesmo que no passado tenham experimentado falha em procedimentos invasivos e múltiplos exames diagnósticos. Crenças sobre a origem e significado

da dor, funcionamento físico e compensações trabalhistas/ auxílios-doença também podem impactar o progresso do tratamento.

Da mesma forma, indivíduos com medo-evitação são mais inclinados a buscar explicações biomédicas e soluções imediatistas para seu problema, focando principalmente o alívio da dor, e menos o retorno às atividades ou condutas ativas face ao problema. Estes indivíduos podem ser alimentados por más interpretações pelos próprios agentes de saúde, de forma iatrogênica. Quando o profissional usa excessivamente termos diagnósticos ameaçadores (‘degeneração’, ‘ruptura’, ‘herniação’), ativa a rede de medo e reforça comportamentos de evitação. Mesmo sugerindo retorno às atividades e desencorajando a licença-doença, os profissionais tendem a fazê-lo com ressalvas e várias restrições – o que também acaba por reforçar os comportamentos evitativos e enfraquecer a relação profissional-paciente. Isto porque os próprios profissionais de saúde podem ter crenças de medo-evitação(38). Assim, os tratamentos sempre devem incluir informação abundante menos vinculada aos aspectos anatômicos e estruturais da condição, e mais programas comportamentais e com ênfase na funcionalidade. Ambos auxiliam na redução da incapacidade e reduzem crenças de medo-evitação e catastrofização(39).

As crenças mal adaptadas são importante fator de risco para má resposta ao tratamento da dor crônica e, portanto, mudanças nas crenças estão ligadas a um prognóstico mais favorável. As crenças em relação à dor ainda são mais bem acessadas por entrevistas clínicas, em comparação a ferramentas psicométricas. Isto decorre por ainda haver confusões conceituais entre crença e *coping*, assim como haver falha no processo de transpor crença em comportamento prático. Também há uma falha envolvendo medida e escala: os instrumentos enfatizam a detecção de comportamentos mal adaptados, mas não está claro se um baixo escore em crenças negativas é equivalente a ter crença positiva. Até o momento, também não se sabe se crenças mal adaptadas sejam frutos diretos de falha de informação ou informação pouco esclarecedora, idiossincrasias nas experiências médicas, ou ambiente psicossocial: ou seja, a crença antecede ou procede a história da dor? Até o momento, há poucas pesquisas considerando o impacto das crenças na interação com emprego ou circunstâncias socioeconômicas.

Em clínicas de tratamento multidisciplinar, as crenças sobre a dor predizem de forma independente a incapacidade física e transtornos de humor, mesmo controlando para idade, sexo, intensidade álgica, catastrofização e *coping*, especialmente quando observada a transição de quadro agudo para crônico(5). Tais crenças também influenciam os desfechos terapêuticos (redução álgica, limitação física e incapacidade funcional) da terapia cognitivo-comportamental e da reabilitação física(36). A influência das crenças em relação à incapacidade funcional também parece persistir após um ano de completado o programa de tratamento, associando-se à piora do quadro de humor e piora da funcionalidade geral ao longo do período (40). Há evidências de que a origem desta crença de dor disfuncional esteja relacionada ao nível educacional: pessoas com menor escolaridade têm crenças mais fortes de que a dor sinalize dano, não tenha influências emocionais, e seja incapacitante e incontrolável, além delas lançarem mão de estratégias passivas e mal adaptadas de *coping* (41).

O elemento central da psicologia do manejo da dor assenta-se sobre como o indivíduo lida com a dor: o *coping* representa a tentativa do indivíduo de resolver os problemas relacionados à dor e está fortemente influenciado por variáveis tais como as próprias crenças sobre o que é o tratamento ideal. Se as crenças influenciam diretamente o *coping*, então as crenças não são um artefato da experiência da dor crônica que desaparecerá com diagnóstico e tratamento adequados, assim que iniciado. Pelo contrário, a crença negativa e o *coping* inadequado são o centro do problema. A importância de tal conceito é exemplificada pelo fato de comitês nacionais de saúde em várias localidades já identificarem que ‘atitudes mal adaptadas sobre lombalgia’ sejam um fator de risco significante (identificados por ‘bandeira amarela’) para o desenvolvimento de incapacidade crônica(9).

As dimensões de *coping* de um indivíduo podem ser aferidas por meio de questionários específicos, como o Coping Strategies Questionnaire (CSQr) e suas formas revisadas, como a utilizada neste estudo. Outras escalas são Chronic Pain Coping Inventory (CPCI) e Brief Pain Coping Questionnaire. Indivíduos considerados com boa controlabilidade em geral pontuam baixo em escalas de *coping* e catastrofização, em certas escalas para fins de estudo das populações (42).

## 2.4 Catastrofização

A catastrofização foi cunhada em 1962 e é definida por uma orientação exagerada em relação a um estímulo de dor e sua experiência, compreendendo um conjunto de respostas negativas emocionais e cognitivas em relação à dor. Subsequentemente, foi caracterizada como erros cognitivos disfuncionais, que poderiam contribuir para ansiedade generalizada e depressão(43), fato demonstrado por estudos nos quais pacientes depressivos com dor apresentavam catastrofização com maior frequência(44). Ela é o elemento cognitivo na rede do medo e diz respeito à interpretação da dor como uma ameaça. Ou seja, leva ao aumento da percepção de dor (potencializadas por maior atenção ao estímulo e maiores reações emocionais), por resposta mal adaptada. Está associada a percepções negativas como desesperança, magnificação e ruminação acerca da própria capacidade de lidar com a dor, com tendência de identificar seletivamente informações negativas.

Está associada a sofrimento em uma série de condições dolorosas crônicas, assim como à incapacidade funcional e a intolerância às atividades de vida diária(43). Vários modelos teóricos foram desenvolvidos ao longo das últimas décadas, mas ainda não está clara até qual ponto a catastrofização desempenha papel causal na determinação dos prognósticos da dor. Desenhos de estudos longitudinais, ou ensaios clínicos testando estratégias psicoterapêuticas para tratamento na dor buscam um elo causal entre dor e catastrofização.

A catastrofização pode se manifestar mediante a percepção da dor ao repouso (sem a atenção estar direcionada a outras tarefas simultâneas) e ao movimento. Ao mesmo tempo, a catastrofização é considerada um precursor do medo da dor. Por exemplo, entre indivíduos com lombalgia crônica, a catastrofização foi relacionada ao medo da dor 6 meses após o diagnóstico(4). Atualmente, múltiplas disciplinas têm recomendado colocar a catastrofização frente à dor como foco do tratamento de lombalgia crônica(45).

Trata-se do construto da literatura de *coping* que isoladamente mais recebe atenção desde a década de 1990(46), e é associada a marcadores de mau ajustamento à dor tais como: estresse psicológico(47), incapacidade(48) e intensidade de dor(47). Para mensuração psicofísica, destacam-se a subescala

‘catastrofização’ do Coping Strategies Questionnaire (CSQ, a primeira desenvolvida) e a escala Pain Catastrophizing Scale (PCS, validada no Brasil somente após este estudo ter iniciado, e com maior destaque para desesperança, magnificação e ruminação). Outras escalas, como Chronic Pain Acceptance Questionnaire (CPAQ), Chronic Pain Coping Inventory (CPCI) e Pain Solutions Questionnaire (PaSol), mensuram a catastrofização de modo indireto, por meio da dimensão ‘aceitação’ da dor ou estratégias de enfrentamento na vida prática. Sugere-se o uso do CPCI para a verificação de estratégias comportamentais durante programas de reabilitação; CPAQ tem sua valia na análise da aceitação como construto complementar à catastrofização. Mas os aspectos mal adaptados da dor foram mais estudados do que as qualidades adaptativas de crenças alternativas e estratégias de *coping*. Também há uma dúvida se a catastrofização pode ser considerada, em última análise, uma crença ou uma estratégia de *coping*.

Com o permanente debate acerca da catastrofização ser confundida com a própria depressão, algumas linhas de estudo acreditam que exista na verdade sobreposição entre catastrofização e humor deprimido. Na prática, porém, parecem ser aspectos diferentes, uma vez que a catastrofização está associada a níveis de intensidade de dor independentes de depressão(47). Também há associação entre catastrofização e ideação suicida numa amostra composta por pacientes buscando tratamento, independentemente de depressão e intensidade de dor – achados estes mais relacionados a aspectos de desesperança(49). Por outro lado, a subescala ‘catastrofização’ do CSQr (vide em item abaixo), em um grupo de 152 indivíduos, foi relacionada a medidas de humor negativo, mas não foi capaz de predizer dor, após controladas as medidas de depressão e ansiedade(50).

Altos níveis de catastrofização dobram o risco de agudização entre os pacientes com dor lombar crônica, assim como são um fator de risco para repouso prolongado seguindo o episódio de dor lombar aguda ou situações de recuperação pós operatória. Estes achados sugerem a existência de pensamento catastrófico não manifesto, ou vulnerabilidade latente, mesmo entre grupos de indivíduos que não sofrem necessariamente de condições crônicas de dor. Nestes indivíduos, a catastrofização latente opera ativando sintomas afetivos negativos, mediante a

presença de dor: a dor estimularia recursos atencionais e engajamento emocional, que intensificariam a sensação dolorosa. A dor seria então considerada uma experiência assustadora, tornando o desengajamento atencional ainda mais difícil. Uma vez desencadeados, estes processos neurofisiológicos contribuiriam para o aumento perceptual da dor, lentidão no arrefecimento de uma lesão aguda, e maior probabilidade de cronificação da dor. Mas esta relação causal ainda é hipotética e os escassos estudos sobre catastrofização em indivíduos sem dor trazem resultados contraditórios.

No modelo de crença-evitação (já descrito acima), comportamentos e respostas emocionais são aprendidos: medo/ preocupação gera maior vigilância e evitação, seguidas por ruminação, magnificação da dor, desesperança e sofrimento, que são em conjunto considerados componentes do fenômeno da catastrofização. Em outras palavras, a evitação é mais frequente entre pessoas com tendência à catastrofização na presença de informação 'ameaçadora' em relação à dor. Neste modelo, o descondicionamento musculoesquelético resultante da evitação leva à incapacidade funcional e sentimentos de menos-valia, que levam a quadros depressivos e percepção aumentada em relação à dor. Uma reinterpretação controversa do modelo conceitua que a catastrofização possa ser uma estratégia positiva de *coping* interpessoal, empregada para elicitar proximidade, apoio e suporte de terceiros. De fato, a catastrofização é associada a maiores expressões de dor, na presença de outra pessoa, de modo a demandar atenção do cuidador(43). Porém, esta estratégia é válida mais em situações de dor aguda, e tende a se tornar um comportamento disfuncional conforme ocorre evolução arrastada da dor.

Temperamento, personalidade, traços genéticos e crenças exercem papel importante na catastrofização relacionada à dor. Há relação entre catastrofização e crença em relação a dor como um problema a ser resolvido, e não aceito – assim como crenças sobre futura piora da lesão. A presença destas distorções cognitivas e outras emoções negativas são novamente preditoras de incapacidade na dor. De fato, como as alterações dos aspectos cognitivos e afetivos são a manifestação final das síndromes dolorosas crônicas, elas podem representar fatores prognósticos e serem parcialmente modificáveis com intervenções externas(51-53).

A catastrofização relacionada à dor amplifica o processamento central de aferências nóxicas via alteração dos sistemas modulatórios corticais e espinhais, incluindo redução dos controle do DNIC, aumento do fenômeno da somação temporal e, em última análise, contribuindo para a sensibilização periférica e central (54). Estudos demonstram associação entre catastrofização, facilitação da aferência da dor e ativação aumentada do processamento central (43, 55). Além disso, fatores afetivos como ansiedade e medo também são conhecidos por contribuir para os processos facilitatórios de dor e somação temporal (21, 49).

Os déficits de memória e *coping* foram investigados por nós em populações portadoras de dor crônica, diferenciando sujeitos com queixas locais ou generalizadas (lombalgia comum ou artrite reumatoide respectivamente). Observou-se que tanto indivíduos com lombalgia quanto artrite reumatoide expressaram queixas subjetivas de memória e piores desempenhos à avaliação com a Escala de Memória de Weschler III. Porém, apenas as medidas de catastrofização dos indivíduos com lombalgia correlacionaram-se significativamente com os escores de memória tardia (56). De fato, inúmeros estudos observaram associação entre várias condições de dor crônica e distúrbios cognitivos e de funções executivas, mesmo controlando-se para comorbidades afetivas. Por exemplo, pacientes com fibromialgia retêm menos informação quando distraídos forçadamente e pacientes com lombalgia mostram pior capacidade de decisão em teste de aposta(57). Entre estes pacientes, foi observada correlação negativa entre capacidade de memória de trabalho e intensidade de dor ao movimento.

A memória de trabalho é um processo cognitivo que liga atenção e memória de longo prazo à ação prática, usando sistemas visuoespaciais, fonológicos e funções executivas. Relaciona-se à dor, uma vez que a antecipação frente à ameaça e a ação subsequente decorrem de experiências prévias dolorosas e seus aprendizados. A memória de trabalho também desempenha papel importante na manutenção da dor, uma vez que influencia os mecanismos atencionais utilizados para a percepção e capacidade de divergir da dor. Porém, está reduzida na lombalgia crônica, e o déficit parece ser consequência da dor (45).

## 2.5 Lombalgia crônica

Estima-se que 60 a 70% das pessoas em países industrializados tenham lombalgia aguda em algum momento da vida (prevalência de 15 a 45% ao ano; incidência do adulto 5% ao ano). Nos EUA a lombalgia é uma das razões mais comuns de procura de auxílio médico(58). Aproximadamente 90% dos casos se resolve em até 6 semanas; porém, 25% dos pacientes apresentam dor recorrente em episódios anuais, e a lombalgia crônica se desenvolve em 7% dos casos(59). O modelo biomédico tradicional que foca nas alterações biomecânicas e estruturais não consegue explicar a ocorrência da lombalgia crônica e a incapacidade funcional subsequente à dor nessa pequena parcela da população.

No Brasil, os dados referentes à lombalgia são oriundos de diversos segmentos populacionais e localidades sem haver compilações nacionais, por não haver homogeneidade de notificação, classificação diagnóstica e bancos de dados unificados. Uma revisão sistemática buscou consolidar resultados de estatísticas recentes, apontando uma taxa de prevalência anual geral de lombalgia crônica entre 4,2% e 14,7% da população. A lombalgia ocorre em mais que 50% adultos, e entre 13,1% e 19,5% nos adolescentes. Porém, devido à heterogeneidade metodológica, ainda assim não se pode inferir o real impacto clínico e socioeconômico da lombalgia no Brasil(60).

A lombalgia afeta pessoas de todas as idades. O 2010 *Global Burden of Disease Study* estima que a lombalgia está entre as 10 doenças que contam para os maiores números de DALY (*Disability-Adjusted Life* Year – anos de vida com ajustamento pela deficiência) no mundo(1). A estimativa da incidência da lombalgia é difícil, uma vez que a taxa de ocorrência do primeiro episódio de dor já é elevada na jovem vida adulta e os sintomas tendem a recorrer com o tempo. A prevalência entre crianças e adolescentes é mais baixa que em adultos, mas está aumentando no mundo todo, talvez em decorrência dos hábitos da vida moderna, e hoje o pico ocorre entre as idades de 35 a 55 anos. Ao mesmo tempo, conforme a população mundial envelhece, a lombalgia aumenta substancialmente, em associação a quadros degenerativos. A lombalgia é a causa líder de limitações

laborais e absenteísmo, acarretando uma carga econômica para indivíduos, famílias, sociedades e governos(61).

Há grande interesse no estudo sobre fatores de risco, porque estes podem trazer informações relevantes acerca da etiologia, resistência à recuperação e cronificação da lombalgia. Dentre os vários fatores examinados, podemos dividi-los em 2 categorias: individuais (dados demográficos, antropométricos, físicos e psicossociais), e os relacionados ao trabalho/ lazer. Os dados são relativamente controversos em relação à influência dos fatores laborais, mas em geral parece haver maior prevalência de lombalgia crônica entre trabalhos com maior demanda física, isto é, atividades que geram sobrecarga mecânica, movimentos intensos e/ ou repetitivos, jornadas acima de 8h/ dia, postos de trabalho com menor nível de demanda intelectual e escopo monótono. Fatores individuais são amplamente estudados; populações vulneráveis são as de baixa escolaridade, mulheres, presença de transtornos afetivo-comportamentais (ansiedade, depressão, mau *coping*, medo-evitação), idade na faixa economicamente ativa, insatisfação com o trabalho, comorbidades, dentre outros(62).

O diagnóstico diferencial da lombalgia é extenso, mas a maioria das etiologias é rara na prática médica geral: câncer, infecções e doenças inflamatórias contam com menos de 1% dos casos. Alterações estruturais, como fraturas vertebrais, estenose de canal medular e discopatias compressivas representam 10 a 15% dos casos. A lombalgia mais frequente tem causa inespecífica, representa 85% dos casos, e é a mais associada a sintomas crônicos e recorrentes.

Também chamada de lombalgia mecânica crônica (LMC), resulta em alta morbidade, e leva a quadros incapacitantes de alto impacto socioeconômico. Uma estimativa dos EUA de 1999 aponta que 6,8 milhões de adultos tiveram incapacidade física decorrente de lombalgia. Em 1999 nos EUA, os indivíduos consumiram U$90 bilhões em custos de saúde, com aproximadamente U$ 26 bilhões de gastos diretamente atribuíveis ao tratamento da lombalgia (63). Em 2013 no Brasil, os custos relacionados à saúde corresponderam a 8% do produto interno bruto (PIB), ou R$ 424 bilhões (incluindo gastos governamentais e familiares)(64). Este valor cresceu a partir de 2015, como fruto da crise econômica atravessada pelo país desde 2014. Não há dados específicos acerca da lombalgia.

A LMC é considerada idiopática, já que determinantes estruturais explicam apenas parcialmente a variação na intensidade da dor e da incapacidade. Por isso, assume-se etiologia multifatorial. O progresso restrito na elucidação dos mecanismos fisiopatológicos pode ser, em parte, atribuível às dificuldades de definição de modelos experimentais animais apropriados que sejam representativos da condição humana e na condução de estudos clínicos fidedignos ao contexto de dor crônica.

Algumas das alterações estruturais da coluna são estabelecidas como causas consistentes de lombalgia crônica, mas outras não se correlacionam com o quadro clínico. Desta forma, os achados de discopatias com herniação e degeneração facetária com compressão radicular, associadas a graus de estenose medular, são correlacionados a quadros de lombalgia com ciatalgia ou déficits neurológicos. Estas manifestações graves, junto a outros achados à anamnese ou exame, tais como fraturas patológicas, presença de osteoporose ou uso crônico de corticoides, sinais clínicos de neoplasias ou quadros infecciosos, compõem os sinais alcunhados de ‘bandeiras vermelhas’, ou alertas para gravidade e necessidade de abordagem clínica diferenciada em relação a um quadro comum de lombalgia mecânica. Tais achados, nestes indivíduos, são considerados fatores preditores de lombalgia crônica em estudos longitudinais (65).

Porém, há ainda grande prevalência de anormalidades espinhais em indivíduos assintomáticos, sugerindo altos níveis de dissociação clínico-radiológica. Fatores de risco tradicionais para episódios agudos de dor lombar também não são capazes de aferir prognóstico e evolução para a cronicidade. Variáveis clínicas ou alterações anatômicas observadas em exames de imagem não explicam o grau de incapacidade relacionado à LMC em uma parcela dos indivíduos. Então, devido à escassa correlação entre alterações estruturais e dor em grande parte dos indivíduos, outras variáveis inespecíficas são incluídas para prognóstico clínico, tais como idade, sexo, educação, quadros afetivos, composição corporal, satisfação no trabalho e reforçadores ambientais (3).

Essas variáveis psicossociais e ambientais se justificam porque, assim como em outras condições álgicas crônicas, aspectos comportamentais são correlacionados ao comportamento patológico doloroso, previamente apresentado e que representa o desajuste estratégico do indivíduo à sua dor. Isto é, quando a

dor se estende além dos comportamentos esperados mediante uma dor aguda inicial. Neste caso, a avaliação clínica acurada torna-se muitas vezes prejudicada, considerando-se que nem sempre se consegue realizar o discernimento adequado da dor compatível com a doença subjacente, ou como expressão comportamental exagerada, e em alguns casos má-fé por parte do paciente (65). Sendo assim, alguns sistemas de avaliação clínica foram propostos por pesquisadores, dando início aos chamados sinais não-orgânicos, ou 'bandeiras amarelas', que alertam ao clínico a presença de fatores psicossociais que apontam para mau prognóstico e transição para quadro persistente e incapacidade funcional, se não tratados adequadamente. Existem também testes padronizados como parte da avaliação clínica, para a detecção do comportamento doloroso. Alguns testes ao exame físico prospectam: dor aumentada, resposta a movimento ou carga simuladas na coluna, manobras distratoras, distúrbios regionais não explicados por distribuição neuroanatômica, e hiper-reação à avaliação (62).

O modelo de medo-evitação destaca a importância do medo/ crença de que a atividade física possa causar dor lombar e relesão. O elemento central do modelo é de que, mediante experiências dolorosas e distorções cognitivas como a catastrofização, levem ao medo do movimento, que por sua vez induz a pessoa a evitar atividades que a mesma acredita que agravarão a lesão e a dor. Trata-se do paradigma em saúde que melhor apoia a avaliação e tratamento da LMC. Estudos comparativos de coorte sugerem que as variáveis psicossociais possam ter valor preditivo mais importante em relação aos achados isolados anatômicos e discográficos (65) ou o grau de artropatia (18) na lombalgia.

Neste caso, a avaliação funcional deve conter medidas físicas, psicológicas e socioeconômicas, mesmo que haja falhas de concordância entre os diferentes aspectos, uma vez que para a LMC não há 'padrão ouro' em relação à sua avaliação funcional. Sendo assim, a avaliação adequada do lombálgico deve incluir os aspectos etiológicos, anatômicos e clínicos tradicionais, assim como os psicossociais, bandeiras amarelas e testes funcionais específicos, como o Índice de Incapacidade Oswestry(66) e o Questionário de Incapacidade Roland Morris(67), ambos validados no Brasil. Além destes, incluem-se os aspectos relacionados ao trabalho (como a percepção do indivíduo em relação ao mesmo, aspectos ambientais e tipo), que são chamados de 'bandeiras negras'.

As recomendações de 2007 do American College of Physicians/ American Pain Society e de 2008 do Projeto Diretrizes/ Associação Médica Brasileira para o tratamento da lombalgia indicam que se deve conduzir pormenorizada avaliação clínica e física mediante lombalgia não específica, ou dor lombar potencialmente associada a radiculopatia/ estenose de canal, ou outras causas espinhais. Também há ênfase na avaliação do risco psicossocial para avaliar prognóstico de potencial dificuldade na recuperação ou risco de cronificação(68, 69).

Não é necessária a solicitação de exames rotineiros de imagem ou testes diagnósticos para lombalgia não especificada, mas são indicados em casos de dor grave, com sinais neurológicos progressivos, na presença de condições clínicas relevantes de base, ou candidatos para cirurgia.

É muito importante que o médico forneça ao paciente informação baseada em evidência em relação ao curso autolimitado do episódio de dor, orientar para que aquele se mantenha ativo e prover educação de medidas de autocuidado(3, 68). O médico deverá prescrever medicamentos comprovados de primeira linha, em conjunto às informações fornecidas. Ele também precisa reavaliar periodicamente dor e funcionalidade, além de ponderar a custoefetividade do tratamento proposto. Para os que não melhoram com tais medidas, a diretriz recomenda manipulação vertebral na dor aguda e reabilitação multidisciplinar intensiva nos casos crônicos, incluindo aí também acupuntura, yoga, massoterapia, e terapia cognitivo-comportamental. As injeções (epidurais, intradiscais, sacroilíacas, transforaminais e zigapofisárias, e rizotomia facetária) trazem em geral somente alívio temporário de curto prazo para dor e inflamação, não modificam o curso natural da doença e não trazem benefício de longo prazo. A proloterapia tem boa evidência de que seu uso isolado não deva ser recomendado. Idem para ablação do gânglio dorsal por radiofrequência e bioplastia transdiscal (3, 69).

A reabilitação intensiva ambulatorial multidisciplinar é o tratamento ouro para lombalgia crônica e que não responde a outras modalidades (3, 68). Seu conteúdo deve depender das demandas de cada paciente e pode incluir fisioterapia, condicionamento físico, psicoterapia (principalmente a terapia cognitivo-comportamental), hidroterapia, uso temporário de órteses, agulhamento seco/ acupuntura. As terapias passivas (meios físicos, manipulação vertebral)

podem ser realizadas nas fases iniciais da reabilitação, para redução da dor e aumento da adesão e taxa de recuperação das lesões. Devem ser promovidas em conjunto a terapias ativas, como a estabilização postural e programas de exercícios(68).

Não há recomendações específicas em diretrizes em relação aos procedimentos cirúrgicos e invasivos para lombalgia crônica ou estenose espinhal. Para muitas das condições, as evidências são raras ou de baixa qualidade, fazendo com que algumas diretrizes se abstenham de indicação ou contraindicação formal (3, 68). Na prática, a cirurgia está indicada nos casos com déficit neurológico grave agudo (menos de três semanas), com ou sem dor e na lombociatalgia hiperálgica para os pacientes que não melhoram após 90 dias de reabilitação plena. Indica-se tratamento cirúrgico para hérnia de disco lombar nos pacientes com mais de três meses com dor irradiada e evitar que os sintomas passem dos 12 meses (70). Para dor irradiada sem déficit neurológico, não há urgência na indicação cirúrgica.

Na síndrome da cauda equina (alteração esfincteriana, disfunção erétil e fraqueza de membros inferiores) e lombalgias infecciosas como espondilodiscites de evolução desfavorável, a cirurgia está indicada emergencialmente. A indicação de cirurgia na estenose de canal lombar é feita individualmente. Também há indicação em casos de: espondilólise com espondilolistese; espondilolistese degenerativa com dor lombar refratária à reabilitação; escorregamento vertebral progressivo no jovem mesmo assintomático; lombociatalgia e claudicação neurogênica por estenose de canal arresponsiva à reabilitação(70).

## 2.6 Avaliação psicofísica e medidas de neuroimagem no estudo da dor

Nas últimas décadas, os métodos psicofisiológicos ganharam importância para a análise tanto de condições somáticas quanto psicológicas. São usadas como ferramentas para determinar a influência de fatores psicológicos no funcionamento corporal, especificamente a contribuição de aspectos psíquicos e cognitivos no início, desenvolvimento e manutenção dos sintomas físicos. Ao

longo das últimas décadas, as evidências da interação das variáveis físicas e psicológicas na dor têm se avolumado, graças ao crescente uso de tecnologia. Contudo, grande parte do corpo de pesquisa relacionado à psicofisiologia da dor ainda carece de fundamento teórico adequado e rigor metodológico suficiente.

Os dados atuais fornecem evidência do papel de fatores psicológicos e comportamentais no funcionamento mal adaptativo em alguns indivíduos, além de sugerir bases para indicações de métodos diferenciados de tratamento. Ou seja, as mensurações psicofísicas podem auxiliar a documentar a eficácia da intervenção se usada antes e após tratamento; auxiliar na avaliação de prognóstico e desfecho; oferecer ao indivíduo aprendizado a partir dos resultados, de modo a ensiná-los a influência dos aspectos afetivos e emocionais sobre as funções fisiológicas. Na pesquisa experimental, dados psicofisiológicos têm sido usados no estudo de sinais e sintomas físicos diante de estados de ansiedade e hipervigilância, além de medidas de processos centrais relacionados à dor.

Existe um balanço entre resolução temporal e espacial e invasividade do método requerida para melhor solução em ambos os domínios. Os métodos psicofisiológicos periféricos incluem: registros eletromiográficos, medidas neurovegetativas como fotopletismografia, medida de pressão arterial, frequência cardíaca, e condutância de pele. Os métodos centrais incluem eletroencefalograma (EEG), magnetoencefalograma (MEG), eletrocorticografia (Ecog), e métodos de neuroimagem. Este termo se refere ao conjunto de técnicas para obter e integrar múltiplas medidas de estruturas e funções cerebrais em imagens.

Também se pode dividir didaticamente as técnicas entre aquelas que localizam atividade elétrica do cérebro e as que localizam consequências fisiológicas ou metabólicas da atividade elétrica alterada do cérebro. As primeiras são representadas por EEG e MEG. Estes métodos registram informação elétrica e magnética da superfície cerebral, permitindo resolução temporal dos processos neurais na ordem de 10 a 100 ms, embora sofram de má resolução espacial (de 1 a vários centímetros). Refletem diretamente a atividade elétrica neuronal, mas dependem de modelos matemáticos e suposições estatísticas complexas, gerando incerteza acerca da origem do sinal.

Portanto, possuem sensibilidade limitada, focada apenas na superfície (71). Ainda assim, são amplamente utilizados no estudo da dor.

As segundas são representadas por técnicas de neuroimagem baseadas em fluxo sanguíneo ou de moléculas de água e são menos invasivas: tomografia por emissão de pósitrons (PET), tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), ressonância magnética funcional (RMF), espectroscopia por ressonância magnética de prótons (MRS), espectroscopia no infravermelho próximo (fNIRS) e imagem por tensão de difusão (DTI).

A RMF e PET possuem resolução espacial da ordem de alguns milímetros, com uma resolução temporal de alguns segundos (limitada pelo resposta hemodinâmica em si, subsequente temporalmente à atividade neuronal). A PET requer a injeção de contraste radiativo, o que a torna um pouco mais invasiva que a RMF. Técnicas associadas, como tratografia, espectroscopia e morfometria são úteis no estudo da plasticidade mal adaptada e potencial neurodegeneração decorrente da dor crônica; diferentes contrastes de ressonância magnética podem detectar envolvimento microglial. A volumetria envolve uso de técnicas que permitem a segmentação e mensuração das substâncias cinzenta em imagens estruturais, e tem mostrado alterações que podem explicar alterações no processamento central dos estímulos sensoriais. Ainda no contexto de neuroimagem estrutural, a DTI é uma técnica que permite a avaliação da integridade estrutural de um tecido, por meio do estudo da difusão de moléculas de água, cujo movimento tende a ser isotrópico na ausência de barreiras hidrofóbicas naturais (como as bainhas de mielina). Na presença normal de estruturas subcelulares ou membranas, a difusão é restritiva (anisotrópica), e a movimentação da molécula é mais fácil ao longo do feixe axonal. Desta forma, a DTI quantifica a difusão por meio da magnitude em 3 direções ortogonais; estes índices permitem o cálculo da média de difusividade, ou coeficiente de difusão aparente. A anisotropia fracional (FA) descreve o formato elipsoide da difusão e leva em conta as difusividades axial e radial. Todas essas medidas tentam criar correlatos para patologias na mielina e axônio. A DTI também permite a visualização dos tratos da substância branca usando algoritmos de tratografia. Com a DTI, é possível o mapeamento de circuitos anatômicos, como aqueles que mediam a regulação descendente na dor.

A espectroscopia contribui para o estudo do metabolismo da dor crônica. É uma técnica de ressonância magnética em que moléculas de interesse são rastreadas e estudadas graças à captação de sinais reportados como frequências das mesmas, sendo estas ligadas por um átomo marcador.

Dentre as medidas mencionadas, este estudo focará na RMF, descrita no item seguinte.

## 2.7 Ressonância magnética funcional (RMF) no estudo dos aspectos somatossensitivos e estruturais da dor

A partir de modelos animais realizados nas últimas décadas, constatou-se que seria possível o uso de imagens de ressonância magética (RM) para a detecção de alterações hemodinâmicas do tecido cerebral, dando origem à técnica de RMF. Nestes estudos, observou-se que o sangue desoxigenado (contendo desoxi-hemoglobina, dHb) tem maior susceptibilidade magnética, em relação ao sangue oxigenado (contendo oxi-hemoglobina, $HbO_2$), em consequência da presença de dHb reduzir o sinal captado na imagem por RM (72), ao distorcer e gerar inomogeneidades no campo magnético. Este efeito passou a ser considerado um contraste fisiológico e chamado ‘efeito dependente da oxigenação sanguínea’, ou *blood-oxygen level dependent* (BOLD), que se beneficia do fato de 95% das moléculas de água da substância cinzenta estarem contidas no sangue e pertencerem ao espaço intravascular(73).

Na prática, o efeito BOLD leva em conta as propriedades da molécula de hemoglobina nos dois estados: dHb (paramagnética, que gera menor brilho na imagem, devido à exposição do átomo de Ferro dentro da molécula) e $HbO_2$ (diamagnética, maior brilho). A RMF também se baseia no conceito de acoplamento neurovascular, no qual uma atividade neural se associa a variações de fluxo sanguíneo que garantem aporte energético para metabolismo oxidativo neuronal. O acoplamento neurovascular e a relação entre $HbO_2$ e dHb fundamentam as respostas hemodinâmicas à atividade neuronal, embora seus mecanismos fisiológicos não sejam totalmente conhecidos até o momento. Acredita-se que haja uma sequência de fenômenos que impliquem em

interações entre fluxo sanguíneo e atividade elétrica no tecido. Estes mecanismos envolvem neurônios, vasos e glia, culminando na atuação de prostanoides vasoativos, óxido nítrico e mecanismos de sinalização por células perivasculares e endotélio, para a indução de vasodilatação e recrutamento de vasos, numa rede integrada otimizada e desencadeada pela atividade sináptica. A vasodilatação ocorre de forma rápida ou lenta, e estas diferenças podem explicar diferenças espaço-temporais na resposta BOLD(74): o sinal é captado também em locais distantes às regiões neuronais ativas, porque ocorre tanto em capilares quanto em grandes vasos de drenagem(75)

O acoplamento neurovascular ocorre segundo um mecanismo hipotético: mediante atividade neural, ocorre maior demanda para consumo de adenosina trifosfato (ATP) para o neurônio, e consequente aumento de volume e fluxo sanguíneo para suprimento local de glicose e oxigênio, necessários para a produção do ATP. Este aporte sanguíneo aumentado leva uma maior concentração de $HbO_2$ regional. O aumento da relação $HbO_2$/dHb é usado para presumir a ativação neuronal e o consumo de oxigênio decorrente desta atividade, acarretando aumento percentual do sinal(76), que é o contraste BOLD.

Depreende-se então que o efeito BOLD é um método indireto para aferir atividade neuronal. Mas o acoplamento neurovascular e a relação íntima entre atividade hemodinâmica e eletrofisiológica cerebral têm sido demonstrados, destacando-se um estudo no qual foram captadas medidas intracorticais simultâneas de sinais da RMF e atividade elétrica no córtex visual de macacos. Este estudo sugeriu que o efeito BOLD reflete atividade sináptica excitatória e inibitória, uma vez que a estimativa da resposta hemodinâmica foi melhor correlacionada com potenciais de campo locais (LFP, isto é as aferências sinápticas sincronizadas de uma população neuronal) do que com potenciais de ação ou taxas de disparo (75, 77). O custo energético da atividade neuronal decorre de transferência de informação e integração pós-sináptica, e por isso, em última análise, o aumento do fluxo sanguíneo é consequência direta da ação de neurotransmissores e reflete sinalização local (73).

O efeito BOLD mede mudanças relativas e não representa medidas absolutas, uma vez que aquelas correspondem a diferenças de sinal entre um estado ativado em relação a um estado basal. Estas mudanças são muito

pequenas, da ordem de 0,5% a 5% sob 3T, e demandam a coleta de grande quantidade de imagens ao longo do tempo, para cada ponto do cérebro. As aquisições na RMF são então obtidas na sequência rápida ecoplanar (EPI), pesadas em T2*, alternando-se momentos de maior e menor consumo de oxigênio no tecido cerebral. As imagens seccionais bidimensionais ('fatias') coletadas de cada cérebro são agrupadas em um volume; cada volume corresponde a um conjunto destas fatias de determinada espessura, englobando todo o cérebro. A menor unidade do volume nestas condições é um cubo chamado *voxel*. O objetivo básico da análise da RMF é identificar *voxels* com alterações da intensidade do sinal, mediante a mudança dos estados mentais de interesse ao longo do tempo, em imagens adquiridas repetidamente.

Na RMF, enquanto o indivíduo realiza sequências estruturadas de atividades cognitivas (ou paradigmas), uma série de imagens é coletada – em geral, cada volume cerebral é registrado em 2 a 3 segundos. Para o estudo da função cerebral de interesse, estados mentais são alternados; a forma pela qual esta alternância ocorre é chamada de paradigma.

O paradigma contém todos eventos de interesse ativos e pode ser feitos por diferentes desenhos. O desenho mais comum na prática clínica é o chamado 'paradigma em bloco', onde o indivíduo alterna blocos discretos de estímulos de interesse com blocos de atividade controle ou repouso, estabelecidos como linha de base; cada bloco pode durar 10 a 20s, por exemplo. Trata-se do desenho mais simples, e com maior poder, por gerar um efeito aditivo da ativação cerebral. Destina-se à avaliação de respostas que demandam engajamento cognitivo contínuo. Provê maior aumento da diferença do sinal BOLD. Porém, não é específico ao evento em si, não detecta a atividade ocorrida entre os blocos, baseia-se em grande número de suposições psicofísicas, e não relaciona atividade cerebral com o início dos eventos. Outro desenho de paradigma é o relacionado a eventos (*event-related*), no qual cada evento discreto de muito curta duração é comparado com a sua ausência, em geral com intervalo variável entre estímulos. Permite a avaliação das diferenças de resposta BOLD para cada estímulo. Mas demanda maior número de exposição aos eventos, e o experimento é mais longo, para se atingir razão sinal/ ruído suficiente. Seu poder é menor, e é inferior para detectar contraste.

O desenho do paradigma ainda pode ser classificado em função da forma como se quer contrastar os eventos apresentados: subtração simples, fatorial, paramétrico e conjunção(76). No desenho paramétrico, é possível estudar os efeitos de interação entre áreas cerebrais à realização de tarefas simultâneas.

As imagens geradas são então processadas estatisticamente, para intensificação do sinal bruto em relação a ruídos fisiológicos e ambientais, e inferência probabilística.

Para a análise da RMF, é necessário considerar a função de resposta hemodinâmica (HRF) canônica, que corresponde à curva hipotética da atividade neural mediante um único estímulo. A HRF é uma sinusoide, com um descenso inicial que corresponde ao aumento transitório da dHB, seguido de um pico em 6s correspondente ao máximo valor de $HbO_2$, estabilizando-se no basal em 10 a 15s. A HRF parece ser similar em diversas áreas sensoriais primárias no córtex (71, 73). Também se considera que são coletadas muitas imagens, de cada *voxel,* repetidamente, em séries temporais autocorrelacionadas. Desta forma, a análise dos dados funcionais é feita de forma massiva univariada, apoiada pelo modelo geral linear (*General Linear Model*, GLM) em pacotes estatísticos dedicados. O método representa uma combinação linear de funções, com o objetivo de predizer uma resposta a partir de um modelo, cujas magnitudes dos regressores são desconhecidas e devem ser estimadas.

Inicialmente, as imagens são pré-processadas para máxima relação sinal/ ruído. As técnicas mais importantes são a correção de tempo de aquisição entre fatias, correção para movimento da cabeça, suavização espacial e filtro temporal. A primeira objetiva assumir que a imagem de cada *voxel* foi adquirida simultaneamente; para tal, usa técnicas de interpolação de sinal com variados graus de velocidade e acurácia. Para corrigir a movimentação da cabeça, cada imagem sofre rotação e translação usando transformação de corpo rígido em 6 graus de liberdade para ser pareada com uma imagem escolhida como referência: todas as imagens passam a estar alinhadas. A suavização espacial busca aumentar a relação sinal/ ruído mesmo com alguma perda de resolução, e depende da convolução dos dados com uma máscara gaussiana, que é uma função de probabilidade tridimensional normal, em geral descrita pela largura à meia altura (*full width at half maximum*, FWHM), que pode ser escolhida como

até 3 vezes o tamanho do *voxel*. O filtro temporal busca minimizar a influência de frequências, em geral baixas e autocorrelacionadas, oriundas de ruídos do equipamento, e fisiológicos como batimentos cardíacos ou ritmo respiratório (chamados ruídos brancos e coloridos). Também é feita a aquisição de imagem estrutural de alta resolução em T1 para normalização não-linear em espaço padrão, e o corregistro com as imagens funcionais do indivíduo.

No GLM, o desenho do paradigma é convoluído com a HRF, gerando uma curva correspondente à série temporal de cada *voxel*, preditora da resposta cerebral face às condições executadas, dadas pelos regressores de interesse incluídos no modelo. O programa verifica o nível de ajuste da ativação obtida (sinal total = variável dependente y) com a curva predita (variáveis independentes x, valores dos parâmetros dos regressores β, e erro), por meio de testes estatísticos, apresentados em estatísticas t ou Z. Depois, compara o valor estatístico resultante com uma distribuição assumida, sob a condição $H_0$, para se obter o p-valor de cada *voxel*. O p-valor é confrontado com um limiar de valor definido para se realizar a inferência acerca de quais *voxels* apresentam efeito real. Para se evitar excesso de resultados falso positivos, é feita a correção para testes múltiplos, usando diversos métodos. Os resultados são então analisados a partir da hipótese neuroanatômica do estudo, definida apriori.

Com a RMF, é possível estudar a localização de funções cerebrais, auxiliar no planejamento de cirurgias com detecção de áreas eloquentes, mensurar a plasticidade cerebral após lesão encefálica, identificar expressões pré-clínicas de doenças, determinar o equilíbrio entre condições patológicas ou emocionais, e auxiliar decisões em relação a tipos de tratamento. Há várias estratégias que podem ser realizadas com RMF; conforme já exposto, dentre as mais comuns está a indução experimental de um estado emocional como a dor, associada à análise das imagens coletadas. Por outro lado, há poucos estudos de neuroimagem focando medula espinhal, fazendo com que ainda haja uma lacuna na evidenciação do papel da mesma nos mecanismos de sensibilização periférica e central e dor crônica.

A RMF tem sido usada intensivamente para investigar os fenômenos fisiopatológicos subjacentes tanto da dor crônica quanto da aguda. Estudos com RMF demonstraram de forma consistente a ativação de áreas tais como o tálamo,

córtex somatossensorial primário e secundário, córtex cingulado durante estimulação dolorosa. Estas áreas, em conjunto, são chamadas de matriz da dor, que é um conceito popular desde a introdução do termo ‘neuromatriz’ em 1999 (78), embora sujeita a críticas, devido à ausência de especificidade das áreas (79, 80).

Sendo assim, os circuitos dessa matriz de dor são evidenciados por neuroimagem funcional, algo que não era possível por técnicas tradicionais psicofísicas e clínicas. Tal matriz tem um componente sensitivo-discriminativo (SS1, SS2, tálamo, ínsula posterior), afetivo (CCA, insula anterior) e cognitivo-avaliativo (CPF, CF). Outras áreas também são incluídas: COF, cerebelo, gânglios da base, formação hipocampal, núcleo acumbens, amígdala, CCP, córtex temporal-parietal, córtex motor primário, além de conexões de PAG e cuneiforme com CPF e hipotálamo, sugerindo um vínculo entre sensibilidade, cognição e afeto. Didaticamente, a matriz da dor pode ser dividida em vias lateral e medial. A via medial inclui tálamo medial, com suas projeções à insula anterior e CCA, para mediação dos aspectos afetivos e cognitivos da dor. Isto ocorre por meio de projeções rostrais para CPF, gânglios da base, e SMA, além de projeções descendentes para estruturas mesencefálicas como PAG. A via lateral incorpora SS1, SS2, opérculo parietal, e ínsula posterior, cobrindo os aspectos sensoriais e discriminativos da dor, isto é, localização e duração(18).

Porém, como as várias áreas participam em maior ou menor grau, dependendo da inter-relação entre variáveis externas e internas que influenciam na dor, esta matriz não é uma entidade definida e estanque (81). Há uma tendência em se considerar como centrais ao processamento nociceptivo humano as áreas SS1, SS2, ínsula, CCA, CPF e tálamo(81), corroboradas por metanálises (53, 82), perfazendo uma ‘assinatura cerebral da dor’. Tais áreas compõem um núcleo de grande importância do processamento nociceptivo humano, embora não exclusivo ou patognomônico.

A luz dos resultados dos estudos com neuroimagem funcional e estrutural do cérebro, postulam-se mecanismos que explicam a dor crônica: 1 - aumento da atividade das áreas já envolvidas na matriz dolorosa; 2 - recrutamento de áreas adicionais àquelas da matriz clássica; 3 - alterações estruturais cerebrais decorrentes das mudanças funcionais sustentadas; 4 - alterações na conectividade funcional de repouso do cérebro; 5 - reorganização cortical e

alterações plásticas como consequência da perda de aferências periféricas (desaferentação); 6 - outras alterações metabólicas. Abaixo, seguem alguns estudos com resultados compatíveis com tais hipóteses.

1 e 5 - Usando estimulação elétrica cutânea no dedo ou no dorso de indivíduos com LMC e voluntários saudáveis durante experimento com magnetoencefalografia, foram encontradas diferenças significantes de ativação cerebral, isto é, aumento da responsividade cortical, diretamente proporcional à cronicidade da dor. Na LMC, houve atividade aumentada em SS1, com deslocamento da área representativa do dorso. Isto significou aumento e deslocamento da área correspondente ao membro inferior dentro de SS1, ou expansão da zona de representação cortical decorrente de excesso de aferência nociceptiva. Esta expansão proporcional à duração da nocicepção, ocorreu de forma diferente da desaferentação em amputações ou lesões nervosas periféricas, na qual as alterações se correlacionam à intensidade da dor e área lesada, e não à cronicidade em si (83).

2 - O aumento ou redução das aferências sensoriais ao cérebro levam a alterações adaptativas em áreas sensoriais primárias e motoras. Por exemplo, em pacientes amputados, o mapa de SS1 muda de tal forma que as aferências de áreas vizinhas ocupam a região que previamente recebia a aferência do membro amputado (7); estas alterações foram vistas nos pacientes com dor após amputação, mas não naqueles meramente com sensação do membro fantasma. É possível que a dor persistente seja consequência dessas alterações neuroplásticas após amputação. Na síndrome complexa de dor regional, a representação do membro afetado aparece menor e ‘deslocada’ em relação ao lado sadio, de modo proporcional à intensidade da dor(84). Fenômeno semelhante foi observado com pacientes com lombalgia não neuropática (83).

3 - Estudos anatômicos volumétricos e morfométricos mostraram alterações em reorganização cortical somatossensorial, volume regional e densidade cerebral e de tronco em condições de dor crônica. Na LMC, o CPFDL, tálamo e CCA apresentaram menor densidade de substância cinzenta (85-88). Esta perda foi equivalente à observada em 10 a 20 anos de envelhecimento normal do cérebro, principalmente em CPFDL e tálamo(86). Na osteoartrose, observou-se redução da substância cinzenta em CCA, COF, ínsula e tronco (18).

Mas apesar de haver diferença de perda volumétrica entre as diferentes doenças de dor crônica, parece haver constância em regiões como ínsula (87). Ao mesmo tempo, acredita-se que tais reduções resultem de fenômenos funcionais da dor crônica como alterações da densidade dendrítica ou sináptica, e não simplesmente de neuroplasticidade neuronal patológica, porque há casos em que a redução volumétrica é revertida após tratamento adequado, como após terapias farmacológica e cognitivo-comportamental(57). Fatores excitotóxicos devido à desaferentação, uso de agentes farmacológicos de ação central e estilo de vida deteriorado podem explicar os achados volumétricos mencionados, embora não se possa confirmar nexo causal entre a perda da substância e esses fatores. Com a DTI, conexões entre PAG e parte da formação reticular no tronco (núcleo cuneiforme, implicado na sensibilização central na dor crônica) com CFP, amígdala, tálamo, hipotálamo e RVM foram demonstradas. Pacientes com LMC incapacitante têm FA reduzida no esplênio do corpo caloso (89). De fato, a maioria dos estudos com DTI para examinar alterações microestruturais nos pacientes com dor crônica evidenciaram redução da FA em várias regiões (90). Talvez estas alterações na DTI reflitam lesões na estrutura microvascular e dano à substância branca por excesso de aferência nociceptiva, excitotoxicidade e lesão dendrítica (57).

4 - A dor crônica também pode alterar a conectividade de regiões corticais sabidamente ativas no repouso (isto é, componentes da rede de modo padrão (*default-mode network* ou DMN). O funcionamento alterado do estado de repouso, ou *resting-state,* de grandes redes, correlaciona-se com diferenças em desempenhos comportamentais. Indivíduos com LMC submetidos a uma tarefa de atenção visual na RMF (91) têm desempenho semelhante aos voluntários saudáveis, mas mostram desativação reduzida de diversas regiões chave da DMN (que em condições normais são desativadas mediante demanda cognitiva para uma tarefa). O mesmo ocorreu entre indivíduos com dor por neuropatia diabética (92). Pacientes com fibromialgia exibem déficit de desativação da DMN proporcional à gravidade do fenômeno de ‘pós-sensação’, que é manifestação da sensibilização central (21). Sugere-se que a dor crônica afete o funcionamento cerebral desde tarefas mínimas (mesmo que o desempenho clínico do indivíduo esteja aparentemente preservado), e as desativações

observadas possam ser explicadas por prejuízo nas interações mútuas inibitórias entre CPFDL e CPFVM, decorrentes de reorganização cortical patológica sob influência de eventos periféricos (91).

6 – Estudos com espectroscopia sugerem reduções na concentração de N-acetil aspartato (uma medida de integridade neuronal) no CPFDL, SS1, ínsula anterior e CCA, e aumento de glutamato de pacientes com LMC, novamente aproximando-se das hipóteses de neurodegeneração nos quadros de dor crônica. Também há reduções de concentrações de glicose no CPFDL e de mioinositol no CCA e tálamo (57, 93). Nestes pacientes, as reduções de N-acetil aspartato e glicose no CPFDL tiveram correlação com medidas de dor e ansiedade (94).

Porém, devido à dependência da integridade vascular e de mecanismos subjacentes hemodinâmicos, o acoplamento neurovascular pode estar comprometido em uma série de condições, tais como desidratação, anemia, comorbidades vasculares, idade avançada, estados patológicos e desenvolvimento pós-natal, levando a limitações do uso do efeito BOLD evocado por estímulos (74). Para suprir esta lacuna, atualmente outros métodos de neuroimagem se complementam, tais como conectividade cerebral, imagens estruturais de maior resolução espacial graças a campos magnéticos de 7T, e análise de padrão *multivoxel* (MVPA).

### 2.7.1 Ressonância magnética funcional (RMF) no estudo dos aspectos comportamentais e afetivos da dor

Conforme já mencionado, a dor crônica sofre influência direta de funções cognitivas sobre as afetivas, e vice-versa. Afeta a capacidade de engajamento atencional para tarefas, memória de trabalho, curvas de aprendizado para tarefas visuoespaciais/ semânticas/ numéricas, velocidade psicomotora e limiar de fadiga. Em relação à LMC, os indivíduos parecem ter padrões de ativação cortical e subcortical alterados, associados a disfunção de controle emocional, corroborados por achados de neuroimagem descritos a seguir.

Indivíduos com lombalgia, fibromiálgicos e voluntários saudáveis normais foram submetidos a dois estímulos dolorosos pressóricos nos polegares:

estímulos de igual pressão e estímulos de igual sensação subjetiva dolorosa. A pressão requerida para produzir dor moderada foi significativamente inferior para os dois grupos de pacientes, indicando hiperalgia. Entre os pacientes, quantidades semelhantes de pressão revelaram ativação aumentada em SS1, SS2, CP inferior e cerebelo. O fenômeno ocorreu mesmo com estímulos distantes da área da dor (95). Os resultados sugerem exacerbação da aferência da dor entre os pacientes, independendemente de aspectos emocionais. Mas estes achados são mais evidentes entre indivíduos com LMC com comportamento doloroso, em que se observa deslocamento medial da representação somatossensorial cortical (96).

Outro estudo comparou resposta cerebral entre estímulo fásico de dor térmica com tônico intenso entre indivíduos com LMC. A intensidade e duração da dor espontânea pareceram decorrer de mecanismos espaciais/ temporais acoplados: aumento fásico da dor térmica ativou regiões comuns na dor aguda, e dor tônica engajou áreas supostamente envolvidas em afeto (97). Nestes experimentos, a ínsula refletiu cronicidade da LMC e o CPFM a intensidade da dor. Esta ativação aumentada do CPFM é compatível com a observação da atrofia do CPFDL observada em quadros de dor crônica (86), levando à preponderância do primeiro.

A dor espontânea na LMC parece ser fruto de mecanismos de atividade cerebral específica em relação a outras condições de dor. Num estudo comparando respostas cerebrais face a estímulo doloroso de LMC e osteoartrose de joelho, entre os primeiros, houve ativação de áreas associadas a recompensa e emoções (CPFM e núcleo acumbens). Já na osteoartrose, a resposta cerebral se assemelhou a indivíduos saudáveis, isto é, correspondeu às áreas ativadas na matriz da dor (SS2, ínsula, SMA, córtex cingulado anterior/ CCA, giro frontal medial, tálamo, amígdala). Após tratamento com lidocaína tópica, os indivíduos com LMC apresentaram redução consistente da intensidade álgica e redução de áreas previamente ativadas (98).

A amígdala, assim como formação hipocampal e putamen, tem ativação proporcional à intensidade da dor percebida em patologias crônicas, mas sua ativação não é relevante entre indivíduos saudáveis(99). A amígdala está envolvida na interação entre nocicepção e emoção, sendo capaz de

desencadear comportamento doloroso na ausência de uma patologia relacionada a dor. Desta forma, parece iniciar, juntamente com a formação hipocampal, o processo de cronificação e aprendizado aversivo da dor. Apesar deste substrato teórico, poucos estudos com dor experimental foram capazes de identificar mudanças de atividade na amígdala, ou apresentam resultados conflitantes(99). A ínsula está envolvida na codificação da intensidade da dor, e serve como um estimador de magnitude geral(100); também age como um centro mediador de atenção e cognição internamente orientada. Outra área chave no sistema de percepção da dor e atenção é o córtex cingulado, que possui sub-regiões para processamento cognitivo, sensorial e afetivo, orientando atenção ao estímulo. É conectado a áreas parietais e premotoras, para o desencadeamento de respostas fuga-luta frente a estímulos danosos. O CCA contém neurônios nociceptivos, e sua ativação consistente em vários experimentos corroboram seu pertencimento à matriz assinatura da dor, independentemente de traços de ansiedade ou depressão(99).

O putamen, por sua vez, contribui para a percepção da dor porque é estruturalmente conectado com a rede atencional e sensorimotora(99), e tende a se apresentar mais ativado em catastrofizadores altos(55).

Estudos de RMF usando um paradigma de controlabilidade (nocicepção constante, mas orientação verbal indicando que o sujeito tem como controlá-la) sugerem que o grau com que a dor é percebida como controlável varia a resposta frente ao estímulo nociceptivo. Nos indivíduos normais, a controlabilidade afeta a tolerância dolorosa, motivação e habilidade de lidar com dor rebelde; a ‘dor controlável’ atenua a ativação nas áreas principais do processamento da dor, como CCA e ínsula (101). Esta estratégia favorável de *coping* é representada por uma tentativa de lidar com o impacto emocional, com ativação antecipatória do CPFVL, resultando em menor dor percebida, por engajamento cognitivo e atenuação de áreas como SS1, SS2 e insula anterior e aumento em PAG e ínsula posterior (102). Ou seja, áreas pertencentes ao sistema de percepção da dor podem ser moduladas por estratégias cognitivas (37, 96, 103).

Em relação à expectativa, pistas preditivas de dor (que induzem efeito de controlabilidade) modificam a forma pela qual o cérebro interpretará a dor. Os efeitos das pistas em regiões-chave para modulação da dor pela expectativa,

como CCA, ínsula anterior e tálamo, parecem ser modulados por respostas antecipatórias no COF medial e estriado ventral, como se estas regiões fossem envolvidas na geração de sinais de valores que influenciam o processamento da dor e contribuem para a modulação dependendo do contexto (104).

A antecipação da dor é um estado complexo que tem função protetora, permitindo que o indivíduo evite o dano físico, usando comportamento adaptativo. Por isso, está relacionada com o conceito de expectativa frente a um desfecho favorável, como no efeito placebo. Aqui, o sistema descendente analgésico endógeno é ativado, por meio da manipulação da expectativa e condicionamento comportamental: a analgesia placebo reduz atividade cerebral de áreas de processamento habitual da dor (CCA, ínsula, tálamo) em saudáveis. Em condições normais, ativações intensas do CPFDL durante a antecipação da dor correlaciona-se com maior efeito placebo analgésico, maior atividade de PAG e redução de atividade em áreas relacionadas ao sistema de dor (105-107). O CPF tem um papel executivo crucial no processamento *top-down* da controlabilidade, ao avaliar a relação entre o estressor e as várias opções para sua lida, e recrutar estruturas subsequentes de acordo com as demandas da situação, tais como ínsula e PAG(108). Outro estudo destacou o papel chave do CPF na percepção da sensação dolorosa não controlável (37).

Por outro lado, a antecipação influencia a sensação desagradável imediata da dor subsequente e também de estados não dolorosos. Sob efeito de ansiedade ou distúrbios de humor, leva à exacerbação da dor percebida, às custas principalmente de regiões tais como córtex entorrinal, amígdala, ínsula anterior e parcialmente CPF(81).

Além de desencadear essa ativação de áreas relacionadas à percepção da dor, a antecipação também é influenciada por fatores cognitivos, mesmo na ausência de estímulo nóxico(109). Contudo, se exercida de forma não adaptada, de acordo com o modelo de medo-evitação, a antecipação à dor resultará em mau desempenho funcional e perpetuação do comportamento doloroso, não sendo explicado por simples intensidade da dor (29).

A catastrofização ativa uma rede estendida de antecipação (cerebelo, córtex frontal medial), atenção (CCA, CPF) e afeto (claustro, amígdala e CCA ventral)(55), aproximando-se da ativação cerebral de indivíduos ansiosos com

lombalgia crônica, cujos níveis sintomáticos se correlacionam com conectividade funcional anormal entre amígdala e redes executivas(110). Desta forma, a amígdala e outras áreas límbicas estão implicadas com redes afetivas e cognitivas na dor crônica, corroborando o modelo de medo-evitação supracitado.

# 3 Objetivos

## 3.1 Objetivo geral

Avaliar o perfil de coping e catastrofização e a resposta hemodinâmica cerebral durante tarefas de dor aguda (previsível e imprevisível) e de atenção, entre pacientes com lombalgia mecânica crônica (LMC), comparados a voluntários saudáveis (VS).

## 3.2 Objetivos específicos

1. Descrever o padrão de atividade cerebral nos grupos LMC e VS durante a tarefa de dor aguda;
2. Verificar se os resultados das escalas de *coping* e catastrofização (CSQr e FABQ) modificam o efeito BOLD nas áreas-alvo deste estudo durante a condição de dor previsível e imprevisível;
3. Avaliar se há correlação entre as escalas de *coping* e catastrofização (CSQr e FABQ) e o efeito BOLD nas áreas-alvo durante a tarefa de atenção nos indivíduos com LMC.

# 4 Hipóteses

Considerando-se o que foi exposto, tem-se que: a) existe um padrão de ativação cerebral resultante de dor crônica e LMC estabelecido em estudos de RMF, que indica ativação de um sistema de dor, ou 'matriz da dor'. Este sistema corresponde a áreas frequentemente ativadas para afeto (CCA, ínsula anterior), na discriminação sensorial (SS1, SS2, tálamo, ínsula posterior) e no processamento avaliativo (CF, CPF). Na dor, estudos também sugerem a influência de áreas relacionadas a atenção e controlabilidade (COF, CCA e CPFDL (107)); formação hipocampal, ínsula posterior, PAG (37, 101)); e antecipação (cerebelo, CF medial). b) A ruptura no sistema atencional ocasionada pela dor resulta da dificuldade de desengajamento da atenção ao estímulo (111). Este desengajamento deficitário é pronunciado entre indivíduos com mau *coping* e catastrofizadores, cujas áreas comumente ativadas são amígdala, CPFDL, CPFVM, CP, claustro (55). Nestes indivíduos, o engajamento atencional à dor é facilitado pela antecipação da dor (112) ou a noção de ausência de controlabilidade frente ao estímulo, isto é, a presença da imprevisibilidade. Indivíduos com dor crônica que apresentam perfil comportamental de mau *coping* exacerbam o engajamento à dor, reduzindo recursos para outras tarefas que demandam atenção.

Hipótese 1 - Entre indivíduos com LMC, quando comparados aos voluntários saudáveis, haverá ativação mais exacerbada das áreas da matriz da dor (95). Quando comparados a voluntários saudáveis, os portadores de LMC, mesmo aqueles com boa controlabilidade, apresentarão menor limiar de dor frente ao estímulo experimental e menor tolerância à dor, isto é, uma ativação

tipicamente relacionada à LMC, secundária à sensibilização central da dor crônica (113).

Hipótese 2 - Mediante evento doloroso imprevisível, indivíduos LMC catastrofizadores altos (maiores níveis na escalas CSQr-C e FABQ1 e 2) terão maior ativação de redes neurais de afeto (CCA, ínsula anterior, CPFVM, cerebelo, formação hipocampal, amígdala, claustro) e de outras áreas atencionais (CPFDL, CCP, CF). Pacientes LMC pouco catastrofizadores e voluntários saudáveis produzirão respostas aproximadas, principalmente de redes relacionadas a atenção e antecipação (114).

Hipótese 3 – Os indivíduos LMC com piores escores de catastrofização apresentarão desempenho alterado em tarefa visual que demanda atenção para resolução de conflito cognitivo, sem a concomitância de estímulo doloroso.

# 5 Métodos

O estudo é observacional, caso-controle e unicêntrico. Foi conduzido de acordo com os requerimentos do comitê de ética do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) e baseado nas recomendações estabelecidas na Declaração de Helsinki (1964), conforme emenda em Tóquio (1975), Veneza (1983) e Hong-Kong (1989). O projeto foi submetido a comitês de ética, com as seguintes aprovações: CEP Hospital Israelita Albert Einstein - no. 136177, 31/ 10/ 2012, Projeto IEP.PE.12-0007 – SGPP 1522-12, CAAE: 07919512.4.0000.0071; CEP FMUSP – 25/ 02/ 2015. O projeto está registrado regularmente na Plataforma Brasil (http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil/login.jsf).

## 5.1 Casuística

Foram recrutados indivíduos entre 18 anos e 70 anos de ambos os sexos, portadores de lombalgia crônica mecanodegenerativa (LMC) e voluntários saudáveis (VS). O estudo foi realizado no Instituto do Cérebro do Hospital Israelita Albert Einstein, no setor de Ressonância Magnética do Departamento de Imagem.

### 5.1.1 Recrutamento e fluxo

Os indivíduos foram recrutados de serviços de saúde públicos e privados para o tratamento de dor lombar, da cidade de São Paulo. Os serviços foram: Projeto Coluna do Programa do Aparelho Locomotor do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), Escola da Coluna da Unimed Paulistana, Departamento de

Voluntários do Hospital Israelita Albert Einstein, Serviço de Medicina Ocupacional ao Colaborador do Hospital Israelita Albert Einstein, e Departamento de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os voluntários foram chamados por meio de contato telefônico e *email* a partir das listas de indivíduos matriculados no serviço de origem com alta do tatamento (fisioterapia), ou encaminhamento direto pelo médico responsável a partir dos ambulatórios referidos. Também foram selecionados sujeitos que buscaram ativamente o Instituto do Cérebro via website na página "Participe de Pesquisas" (http://www.einstein.br/Pesquisa/instituto-do-cerebro/Paginas/estudos-de-imagem-sobre-lombalgia-cronica.aspx) e mídias sociais do HIAE (Facebook, Twitter) (Apêndice K).

A elegibilidade preliminar foi avaliada por um questionário de saúde padrão do serviço e um formulário de triagem de segurança em RMF. Todos os indivíduos foram avaliados pela médica fisiatra responsável, que utilizou entrevista estruturada voltada para os critérios de seleção e aplicação das escalas. Os voluntários tiveram pleno conhecimento dos objetivos e métodos do experimento e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Foram devidamente avisados de que todas as informações fornecidas eram estritamente sigilosas, que poderiam se retirar do estudo em qualquer momento, e que possuíam o direito de contactar os responsáveis caso houvesse dúvidas ou efeitos adversos (Apêndice A).

Foram fornecidos a todos os voluntários custeio para alimentação e transporte, a partir de verba própria do projeto.

### 5.1.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos os indivíduos no grupo Lombalgia (grupo LMC) com as seguintes características:

1. Portadores de lombalgia mecanodegenerativa crônica, de acordo com as diretrizes da Sociedade Americana de Dor (68)
2. Indivíduos acima de 18 anos, de ambos os sexos
3. Com ensino médio ou maior

4. Tempo de lesão e dor maior que 6 meses
5. Ausência de déficits sensitivomotores
6. Ausência de cirurgias na coluna
7. Ausência de outras síndromes dolorosas
8. Realização de reabilitação física convencional, com alta recente de até 2 meses.

Os critérios de inclusão de voluntários saudáveis (grupo VS) foram equivalentes aos itens 2, 3, 5, 6, 7. As amostras foram de conveniência, não havendo pareamento formal por sexo ou idade.

### 5.1.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos os indivíduos de ambos os grupos com as seguintes características:

1. Contraindicações para exame de RM (clipes metálicos, marcapasso cardíaco e próteses metálicas na cabeça, aparelho ortodôntico)
2. Impossibilidade de comparecimento, recusa de participação, concomitância com outros projetos de pesquisa, claustrofobia
3. Presença de comorbidades neurológicas ou psiquiátricas.

### 5.1.4 Fluxo de coleta

A alocação dos voluntários nos grupos foi feita de acordo com a ordem de chegada no serviço, após recrutamento. Portanto, trata-se de amostra de conveniência para LMC e VS. O pareamento foi realizado de forma semiestruturada, por meio da captação de voluntários saudáveis dentre parentes e amigos dos voluntários com lombalgia, para garantir origem sociocultural e idades aproximadas.

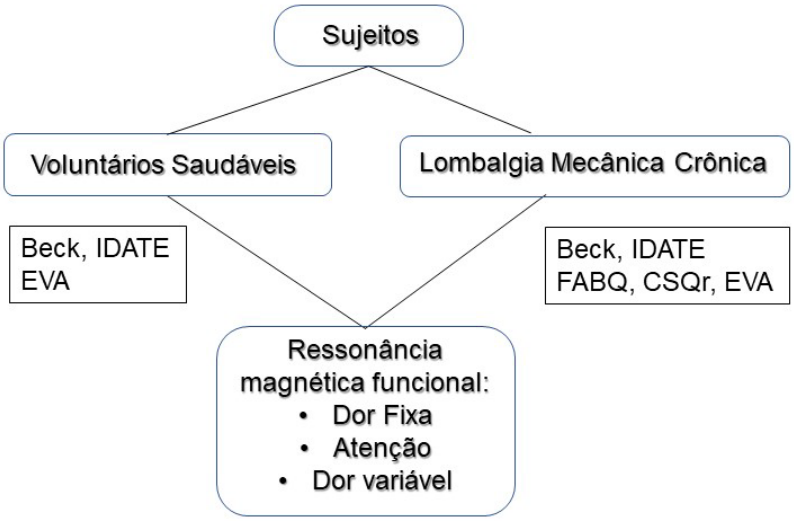



**Figura 4.** Fluxo do estudo. Voluntários saudáveis = grupo VS. Pacientes com lombalgia = grupo LMC

Inicialmente o indivíduo respondeu aos questionários clínicos autoaplicáveis (ver descrições em item adiante), foi orientado e treinado. Em seguida, foi submetido à aferição do seu limiar de dor (ver abaixo). Após, foi submetido ao estudo de RMF, onde realizou os 3 experimentos cognitivos (figura 4). O estudo consistiu em uma única visita do voluntário ao serviço.

## 5.2 Escalas e questionários

- Questionário de Estratégias de Enfrentamento da Dor/ QEED – *Coping Strategies Questionnaire*/ CSQr (Apêndice B)

O CSQ é considerado a base para pesquisas em *coping e* ajuste à dor. Foi criada em 1993 por Rosenstiel(115) com 50 itens, e desde então, tem sido amplamente estudado como medida de desfecho em reabilitação da dor crônica. Como consequência de estudos de validação psicométrica e análise de fatores, foi proposta uma versão resumida(48), que é a utilizada neste estudo, em sua versão em português(116, 117). Com isto, o conjunto original das variáveis autocorrelacionadas ou com correlações fracas foi excluído. Desta forma, a

versão resumida presente neste estudo (CSQr) avalia as seguintes estratégias: ‘distração de atenção’, ‘catastrofização’, ‘reinterpretação das sensações dolorosas’, ‘ignorar as sensações dolorosas’, ‘rezar’, ‘autodeclarações de *coping*’.

A principal contribuição da escala é permitir a identificação de estratégias de *coping* associadas a bom e mau ajuste. É a mais estudada no campo de *coping*, e seu uso foi incrementado com o desenvolvimento das versões mais curtas e validações. A versão resumida CSQr também permite a criação de vários compostos, como ‘tentativa de *coping*’ (inclui todas as estratégias com exceção de catastrofização), entre outros. Porém, o uso destes compostos não é disseminado, pois foram desenvolvidos apenas de forma empírica. Como uso prático em clínicas de reabilitação, foi verificado que havia relativa baixa responsividade para a maioria das subescalas, sendo a ‘catastrofização’ a mais sensível para detectar evolução no tratamento multidisciplinar (118). Sendo assim, a escala CSQr tem 29 itens (foram retirados 21 da original), representando as seguintes dimensões:

- Distração da atenção: associação moderada com ajuste positivo à dor, mediante baixas intensidades de dor percebida(46)
- Catastrofização: associada a mau *coping* (46); reflete pensamentos automáticos em detrimento de respostas intencionais e apropriadas, e por isso mensura a autoavaliação do indivíduo frente à adversidade. Os criadores a consideraram uma estratégia, ao mobilizar estresse para eventual início de ação, ou mesmo uma forma de aliviar a ‘obrigação’ de lidar com a dor, já que ‘nada resta a se fazer’.
- Reinterpretação das sensações dolorosas: há evidências de a estratégia contribuir positivamente na redução da sensação de dor entre indivíduos submetidos a procedimentos e dor aguda. Na prática, é pouco usada entre os pacientes com dor crônica(46).
- Ignorar as sensações dolorosas: apresenta resultados mistos, pois tanto pode ser considerada estratégia de mau quanto bom ajustamento (46, 119).
- Rezar: a prática desta estratégia se apresentou com resultado misto ou associada a mau ajustamento nos estudos realizados em países desenvolvidos de maioria cristã (46), se considerada com ênfase

meramente na religiosidade ou o ato de frequentar instituições religiosas. Se usada com ênfase na espiritualidade, como em países sincréticos como o Brasil, tal estratégia se mostra positiva. É usada com frequência em nosso meio e parece ser considerada como bom ajustamento (116).

- Autodeclarações de *coping*: tais declarações costumam ser ensinadas nos programas de reabilitação, e sugere-se que sejam eficazes sob determinadas condições de dor, como baixas intensidades (46).

A consistência interna tem valor alfa >0,8 para distração, catastrofização, ignorar sensações, reinterpretar sensações e rezar. As demais da escala original mostraram baixa consistência, e foram excluídas da escala resumida (48). Estratégias mal adaptadas são associadas a efeitos negativos, e negativamente associadas a níveis de atividade e funcionalidade. Ao mesmo tempo, estratégias adaptativas como reinterpretação das sensações dolorosas são positivamente associadas a nível favorável de funcionalidade (119).

– Questionário de Medo-Evitação - *Fear Avoidance Beliefs Questionnaire*/ FABQ (Apêndice C)

Trata-se de um questionário autoaplicável proposto por Waddell em 1993(34) para avaliar as crenças dos indivíduos acerca das atividades físicas e trabalho na lombalgia, baseando-se no modelo de medo-evitação. Foi validado no Brasil em 2008 (120). É composto por duas subescalas: fator 1 (crenças do indivíduo sobre quanto a dor interfere no trabalho normal) e fator 2 (crenças relacionadas à atividade física). Respostas altas nos subitens 1 e/ ou 2 correspondem a mau perfil de *coping*. A versão brasileira apresentou consistência interna e reprodutibilidade adequadas, com alfa de Cronbach de 0,93 e coeficiente de correlação intraclasse (CCI) de 0,96, sem detecção de efeito teto. Mostrou-se moderadamente correlacionada com escala numérica de dor (r=0,43), mostrando boa validade de construto(120). O FABQ parece ser um instrumento válido para estabelecimento de prognósticos (de tratamento, retorno ao trabalho, e incapacidade) na lombalgia, embora as validações tenham sido feitas somente nos quadros crônicos(121) e seja mais robusto para detecção do

que para acompanhamento clínico. Também foi explorado o valor preditivo do questionário em relação a atividades de vida diária, perda laboral e desfecho de tratamento nos indivíduos: as crenças acerca do trabalho chegam a representar 23% da incapacidade nas atividades de vida diária e 26% de variância em perdas de trabalho (34). Crenças de medo-evitação sobre atividade física podem explicar 9% da variância da incapacidade. Em outras validações transculturais, o FABQ igualmente apresentou confiabilidade teste-reteste aceitável. Ambas as subescalas demonstraram validade preditiva para indicar status de retorno ao trabalho entre indivíduos agudos, afastados sob tratamento de reabilitação. A subescala 1 é melhor preditora de incapacidade em 6 meses(62, 122).

– Escala Visual analógica/ EVA – *Visual Analog Scale*/ VAS

A escala visual analógica (EVA) foi usada para aferir a dor atual e a dor nos últimos 7 dias; também foi usada para o julgamento da dor experimental elicitada nos experimentos da RMF. A EVA original consiste em uma escala graduada de 0 a 10 cm (123). Foi utilizada uma versão simplificada nominal durante os experimentos de 4 gradações: ausente, fraca, média, intensa para monitoramento da dor durante todo o tempo de máquina. Como a medida de dor aferida por escalas numéricas analógicas apresenta moderada acurácia em comparação com medidas qualitativas (124), optamos por não simplificá-la e a mantemos variando de 0 a 10 nos demais momentos de aferição. Tanto a escala visual quanto a numérica são medidas consideradas válidas e confiáveis para ensaios clínicos sobre a LMC(125, 126) e seu uso é consagrado em pesquisas no Brasil(127).

– Inventário Beck de Depressão – *Beck Depression Inventory*/ BDI-II (Apêndice F)

A BDI foi criada em 1961(128) e é composta por 21 itens, abarcando os fatores que representam o construto ‘depressão’: fator cognitivo-afetivo, somático-motor e nível geral de depressão. Cada item inclui 4 afirmações, que variam em intensidade (0 a 3). A escala foi revisada em 1996 para incluir os critérios do DSM-IV para episódio depressivo maior(129).

A escala é de autoavaliação e pode ser dividida em duas subescalas: cognitiva (itens 1-13) e somática (itens 14-21). O escore final corresponde à soma dos 21 itens. Há várias propostas de diferentes pontos de corte para a detecção

dos níveis de depressão, e a escolha depende da natureza da amostra e objetivos do estudo. Este estudo optou pelo critério original, classificando o indivíduo em 4 tipos: sem depressão ou depressão mínima (0 a 11 pontos); depressão leve a moderada (12 a 19 pontos); depressão moderada a grave (20 a 35 pontos); depressão grave (36 a 63 pontos). A BDI-II foi validada no Brasil em 2012 (130) e é a escala mais amplamente utilizada para pesquisa e avaliação clínica. Possui boa confiabilidade interna (alfa de Cronbach de 0,93), com coeficiente de correlação intraclasse de 0,89. O limiar para detecção de depressão, para sensibilidade de 70% e especificidade de 87%, foi de 10/11(130).

– Classificação Socioeconômica –Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB) (Apêndice E)

A Associação Brasileira de Institutos de Pesquisa de Mercado (Abipeme) e a Associação Brasileira de Anunciantes (ABA) estabeleceram uma classificação socioeconômica do país como objetivo de dividir a população em categorias segundo padrões de consumo. Foi criada em 1976 e modificada várias vezes, com variantes conflitantes entre si, até a versão de 1991 chamada ABA/Abipeme. Atualmente, esses critérios foram aglutinados e passaram a se chamar Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB), havendo uma unidade em torno desse sistema no que se refere à classificação no país. O CCEB usa metodologia da regressão estatística do logaritmo da renda corrente familiar declarada como função da quantidade possuída de itens de conforto doméstico e instrução do responsável pelo domicílio (131). A classificação elenca 5 classes (A,B,C,D,E) ou 8 subclasses (A1, A2, B1, B2, C1, C2, D, E). Alguns dos itens recebem uma pontuação independentemente da quantidade possuída, e outros ganham pontuação crescente conforme o número de posse. O CCEB estima o poder de compra das famílias urbanas, abandonando a pretensão de classificar a população em termos de “classes sociais”, de modo que a divisão de mercado foque em ‘classes econômicas’. Porém, possui limitações, pois sua estrutura interna tem pouca capacidade de acompanhar as modificações dinâmicas da população brasileira, o que a torna menos válida para representá-la. Por exemplo, assenta-se no fato de contabilizar itens de consumo doméstico que se tornam obsoletos progressivamente com o tempo e com a

evolução tecnológica, como ‘videocassete’, ‘aparelho de rádio’. Esse critério econômico vigorou de 2008 a 2014, pois desde 2015 foi substituído por um novo critério Brasil, com outras metodologias, mais bem fundamentadas, flexíveis e precisas para estratificar a sociedade brasileira(131). Porém, foi utilizado neste estudo o critério de 2008, que era o vigente na época da coleta dos dados (132).

– Inventário de Ansiedade Traço-Estado/ IDATE, *State-Trait Anxiety Inventory* (Apêndices Ga e Gb)

O IDATE é um instrumento autoaplicado, constituído por 40 afirmações, para a prospecção do afeto do indivíduo e a frequência com a qual as emoções ocorrem. Divide-se em duas subescalas, cujas pontuações são separadas: Ansiedade-estado, que avalia como a pessoa se sente em dado momento; Ansiedade-traço, que verifica a sua condição ansiosa basal. Os sujeitos graduam em relação à intensidade episódica (estado) e em relação à frequência com que ocorrem geralmente (traço), usando uma escala que varia de 1 a 4 pontos. Os escores mínimo e máximo são 20 e 80, para cada uma. Foi criado na década de 70(133) e validado no Brasil em 1979(134). Em nosso meio, foi validado inicialmente para uma população residente na região urbana do sul do país, e por isso suas propriedades referem-se a estas características amostrais. Desde a validação da escala original, outros trabalhos se seguiram, testando as propriedades psicométricas no país(135, 136). A consistência interna da escala calculada por alfa de Cronbach foi de 0,84(136). Apesar de amplamente utilizado como escala para mensurar ansiedade, tem maior confiabilidade para afeto negativo, sem deixar de ser uma boa medida para condições clínicas gerais em psicologia, além de ferramenta para análise prognóstica de incapacidade e comorbidade(136).

– Escala Visual Analógica de Humor- *Visual Analog Mood Scale*/ VAMS (Apêndice H).

A VAMS é uma escala de Likert, visuoanalógica de humor, criada em 1971(137, 138), e validada no Brasill em 1981(139). Os sujeitos são solicitados para quantificar seu estado de humor preferencialmente antes e após o exame de RMF, colocando um traço em 16 itens compostos por dois adjetivos com

sentimentos opostos, separados por uma linha de 10 cm, para melhor descrever seu sentimento no momento. Os itens são combinados em 4 fatores: ansiedade, sedação, déficit cognitivo e desconforto. Os escores brutos em milímetros são ajustados para idade e gênero, e transformado em escores t normalizados com média de 50 e desvio-padrão de 10. A análise fatorial da versão brasileira também gerou 4 fatores, de composição similar. A escala é utilizada por ampla gama de populações, como idosos e adolescentes, em condições como acidentes vasculares cerebrais e depressão. Foi aplicada após o exame de RMF.

– Inventário de lateralidade de Edimburgo - *Edinburgh Handedness Inventory*/ EHI adaptado (Apêndice D)

A lateralidade dos sujeitos foi perguntada a cada um, verbalmente, como critério de recrutamento dos voluntários. A lateralidade autoatribuída foi depois checada por meio do EHI. Esta é uma escala quantitativa autoaplicável breve acerca da lateralidade em 10 comportamentos habituais; o indivíduo pontua com sinal de mais (+) se realiza com lado esquerdo ou direito. Foi criada em 1971(140). A escala verifica tanto direção (destro, canhoto) quanto grau de consistência (o quanto a mão dominante é usada em relação à outra). A EHI é uma das escalas mais amplamente utilizadas em neurociência, e o melhor padrão de comparação é obtido com a administração mais próxima possível da escala original (141). Sendo assim, foi utilizado o EHI com os 10 itens originais, com apenas dois itens a mais, visando aumentar a determinação do grau de consistência da lateralidade. O quociente de lateralidade (escore) é calculado subtraindo os pontos da coluna esquerda pela da direita, depois dividindo a diferença pelo total de mais (+) das colunas e multiplicando o resultado por 100. Valores acima de +40 são considerados destros. Resultados de validação na população brasileira são semelhantes aos de outras amostras. A análise fatorial mostrou valores de confiabilidade adequados(142).

– Dados pessoais

Foram coletados os dados: idade, sexo, escolaridade em anos de estudo, tempo de dor (no grupo LMC), limiar de dor pressórica, e consumo de medicamentos de uso contínuo, considerando os seguintes grupos: analgésicos

simples, anti-inflamatórios não esteroidais e relaxantes analgésicos; opioides e/ou antidepressivos. Também foi coletado o uso de medicamentos na vigência do exame de RM, tempo dentro da máquina, e a descrição de intercorrências durante a aquisição das imagens.

## 5.3 Ressonância magnética funcional

As imagens foram adquiridas no setor de Ressonância Magnética do HIAE, usando um sistema de Ressonância Magnética Tim Trio de 3T (Siemens, Erlangen, Alemanha) com bobinas de recepção de 12 canais.

As medidas de controle de qualidade do equipamento de RMF utilizado na pesquisa foram garantidas por meio da equipe dos biomédicos e engenheiros da instituição. O risco biológico do experimento é mínimo, temporário, e se relaciona aos aspectos técnicos da RMF: pode haver claustrofobia ou desconforto sonoro. Não houve uso de radiação ionizante ou material de contraste no experimento.

Durante a mesma sessão de RMF, foram coletados também dados estruturais padrão (T1, DTI, FLAIR) e *resting state*. As coletas ocorreram na seguinte ordem de sequências e parâmetros:

- Localizatória nos 3 planos (x, y, z) para planejamento da orientação das demais aquisições, 40 s.
- *Resting State*: EPI-GRE ; TR=2000 ms; TE=30 ms; espessura= 2,7 mm com 0,5 mm de espaçamento; *Pixel Bandwidth (BW)* 2413; *flip angle* 90 graus; matriz 64 x 64, 200 volumes, aproximadamente 6,6 min. Coleta de dado para futuro estudo de conectividade.
- T1: MPRAGE (*Magnetization Prepared Rapid Acquisition*) GRE (3D Inversion Recovery). TR: 2500 ms; 192 fatias, TE=3.45 ms, Tempo de Inversão= 1100 ms, FOV=265 mm, *flip angle* 7 graus, BW=190; matriz 256 x 256, FA=7, voxel de 1 $mm^3$ sem espaçamento. Imagem estrutural de alta resolução para corregistro das imagens funcionais e para excluir patologias encefálicas.

- Axial T2 FLAIR: 2D *Fluid Attenuated Inversion Recovery*, espessura= 6mm; espaçamento = 1,2 mm; TR=9000 ms; TE= 81 ms; TI= 2500 ms; BW=279; *Echo Train Length* = 15, matriz 256 x 256. FOV= 220 mm. Avalia hiperintensidades de substância branca; coleta de dado para futuro estudo.
- DTI *(Diffusion Tensor Imaging)*: Fast EPI, espessura = 4 mm espaçamento = 0,7 mm; TR=5100 ms TE= 105 BW=1132; FA= 90 matriz = 192 x 192; b value = 0 a 1000 mm/s e 30 direções. Avaliação da difusão das moléculas de água (Apêndice X).

Os parâmetros de aquisição para RMF foram imagens T2* ecoplanares EPI GRE: TR=2000 ms, TE=30 ms, 3,2 mm de espessura de fatia, 0.8 mm de espaço interfatia, 32 fatias por volume, FOV=210 mm, matriz 64X64, BW 2232; *flip angle* 70 graus; orientação no plano bicomissural AC-PC (orientação do cérebro no espaço Tailarach; comissuras anterior e posterior na mesma linha horizontal). Os 4 primeiros volumes foram descartados devido ao decaimento de sinal de RM, para garantir estabilidade do mesmo.

Foram realizados 3 experimentos, descritos abaixo. Consistiram em: paradigma em bloco (Atenção) e relacionados a eventos (Dor Fixa, Dor Variável).

### 5.3.1 Sincronização

A sincronização entre estímulo apresentado, obtenção de imagens e resposta do indivíduo ocorreu usando-se um algoritmo dedicado (E-prime 2.0®, Psychology Software Tools Inc, Sharpburg, PA), funcionando em um computador de mesa Dell Precision T7400 (Dell Inc, Brasil). A criação da apresentação visual em *slides* das tarefas também foi feita com o E-prime.

A apresentação do estímulo visual e a aquisição das respostas comportamentais (obtidas na tarefa Atenção) foram sincronizadas por meio do sistema NNL® (Nordic NeuroLab Inc, Noruega).

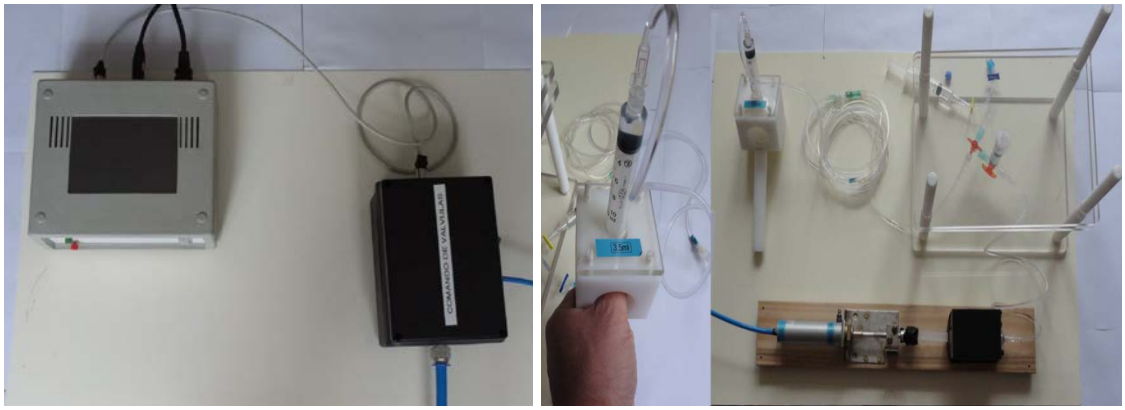
O indivíduo usou um óculos especial conectado à bobina da cabeça, próprio para ambiente de RMF, por meio do qual recebeu as informações projetadas do computador localizado na sala de comando.

### 5.3.2 Equipamento de estimulação pressórica

O equipamento de estimulação pressórica empregado tem o acrônimo EPAC (‘Estimulador Pressórico movido a Ar Comprimido’) e consiste de um mecanismo pneumático, funcionando com ar comprimido e válvulas para controle. Pesos são escolhidos e colocados pelo pesquisador sobre uma plataforma acrílica, para oferta de estímulo pressórico repetitivo e controlado (figura 5) (143). Para receber o estímulo pressórico, o sujeito segura uma manopla, que possui um êmbolo de seringa (pistão) com diâmetro de 1 $cm^2$, posicionado sobre o polegar (Apêndice J).

Foi desenvolvido antes do início do estudo pela empresa *Zurc & Zurc*, a partir de protótipo utilizado pelo Departamento de Reumatologia da Universidade de Michigan, Ann Arbor, EUA (55). O ar comprimido é regulado por um controlador de válvulas sincronizado com o E-prime e um controlador de pressão ligado a uma seringa. Mediante disparos programados conforme o desenho do experimento, o ar move êmbolos de seringas; estas são conectadas a mangueiras plásticas comuns de soro. O sistema de seringas e mangueiras é fechado e contém água, que é utilizada como força motriz para acionar o pistão ligado à plataforma acrílica de força. Esta, por sua vez, transmite o peso (colocado sobre ela) até o polegar do indivíduo. Os pesos utilizados consistiram de vários frascos plásticos contendo latão (cobre e zinco) em diferentes massas. Desta forma, um peso de 3 Kg sobre a plataforma, por exemplo, gera uma pressão de 294000 $N/m^2$, ou 294 kPa sobre o polegar do sujeito.

Também foi criado outro EPAC, para aferição dos limiares de dor antes da coleta de imagens e treinamento do sujeito. Este equipamento de teste localizava-se na sala da enfermeira de pesquisa, ao lado da RMF. Este equipamento, mais simples, contou apenas com magueiras, seringa e água para transmissão do peso da plataforma até o êmbolo sobre o dedo do indivíduo, na manopla. O acionamento era manual, pela pesquisadora (figura 6).



A B

**Figura 5.** O sistema de estímulo pressórico (EPAC) para uso durante o exame de RMF. A. Controlador das válvulas e controlador central. B. Posição do polegar na manopla, plataforma acrílica e controlador de pressão ligado à seringa

**Figura 6.** Sistema de estímulo pressórico para treinamento pré coleta na RMF. Plataforma de metal, frasco plástico com massa de material não ferromagnético (latão), manopla, mangueiras e seringa

### 5.3.3 Treinamento das tarefas e condução dos indivíduos

Os indivíduos foram contatados e convocados por telefone pela enfermeira de pesquisa, que também os recepcionou e os conduziu para a sala de experimento. Os participantes receberam instruções acerca das etapas do experimento e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. A seguir,

e antes do exame real, foram submetidos a uma simulação e treino acerca da condição a ser apresentada no momento do exame de imagem, usando-se um computador que reproduz na tela o paradigma a ser realizado na sala de RMF.

As instruções foram realizadas sempre com a mesma enfermeira de pesquisa e seguindo o mesmo roteiro, escrito pela pesquisadora responsável.

### 5.3.4 Aferição do limiar de dor

Previamente à realização da RMF, a sensibilidade dolorosa à pressão foi avaliada, usando a escala visual analógica de 0 a 10, descritora de intensidade de dor. Estímulos pressóricos discretos, com duração de 2 segundos foram aplicados no polegar direito por meio de uma seringa de plástico, ligada a um pistão hidráulico do sistema de treinamento, para a produção de estimulação controlada e reprodutível. Considerou-se que o polegar tem uma área de 1cm$^2$. Os sujeitos da pesquisa deviam graduar a intensidade de sensação dolorosa evocada por uma série ascendente de estímulos pressóricos, começando com 1 kg/cm$^2$ e aumentando em 0,5 kg/cm$^2$ até o limite da tolerância ou até a um máximo de 6 kg/cm$^2$. Estímulos (com intensidade possivel de 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6 kg/cm$^2$) eram aplicados duas vezes em ordem aleatória. Para cada sujeito, o limiar de dor durante a série ascendente foi definido como a intensidade do menor estímulo que recebeu pelo menos 1 resposta indicando dor. A estimativa da intensidade do estímulo que evocaria uma dor de intensidade 4 a 6 ("moderada") nos indivíduos foi adaptada da função psico-física *stair-case* (144). Essa intensidade foi utilizada na simulação, 1 hora antes do exame real, para garantir que os indivíduos fossem capazes de tolerar o estímulo pressórico e que as sensações evocadas estivessem na faixa desejada.

### 5.3.5 Dinâmica do estudo

O tempo previsto para cada exame de RMF foi de aproximadamente 40 minutos, mais 30 minutos de preparo e coleta de dados antes e após a aquisição das imagens.

Os indivíduos ficaram em decúbito dorsal, imóveis, adaptados à bobina e posicionados por coxins. Eles usaram o equipamento biocular e fones de ouvido para receber as instruções do operador da RMF. Em cada voluntário foi acoplado à mão esquerda o equipamento pressórico, e à mão direita a caixa de acionamento dos botões de resposta da tarefa Atenção.

Antes e durante as várias etapas de aquisições de imagens do exame, foi realizado o contato com o sujeito por meio de um microfone na sala, para monitoramento de desconforto, intercorrências e compreensão das instruções. Durante a coleta de imagens estruturais o indivíduo assistiu a um desenho animado para distração, projetado nos óculos. Durante a coleta de imagens *resting-state* e Dor Fixa o indivíduo foi instruído a se manter alerta, com os olhos fixos no centro da tela preta, focados na cruz branca no centro.

Durante o estudo na Dor Fixa e Dor Variável, o voluntário recebeu estimulação pressórica sobre o leito ungueal do polegar esquerdo, por meio do sistema pressórico construído (EPAC), sincronizado com o equipamento Siemens e o E-prime® para apresentação do paradigma. O estímulo neutro correspondeu a 0,5 Kg. O estímulo de dor correspondeu a 1 Kg acima do seu valor indicado como dor moderada, previamente aferido. O polegar foi considerado uma região neutra que acuradamente reflete a sensibilização global à dor pressórica do indivíduo e por haver maior representação cortical - por isso, foi escolhido como o local substituto e representativo da dor crônica lombar (145). Com a mão direita (dominante), o indivíduo segurou a caixa de acionamento dos botões usada na tarefa Atenção para sua resposta comportamental.

Após a realização da coleta de imagem, o indivíduo respondeu a perguntas relacionadas à sua experiência no equipamento, nível de dor (EVA), compreensão do paradigma, e comentários gerais. Em seguida, foi conduzido pela enfermeira de pesquisa para o transporte, de volta ao seu domicílio.

## 5.4 Tarefa Dor Fixa

O paradigma consiste em um desenho relacionado a eventos. O experimento pode ser dividido em 2 condições: ausência de estímulo e presença de estímulo. O indivíduo recebe o estímulo pressórico doloroso (cujo limiar é definido de acordo com a pré-testagem) durante 1 segundo, seguido de 24 segundos de repouso (intervalo interestímulo fixo), configurando 14 estímulos durante 5,8 minutos, enquanto permanece de olhos abertos olhando para o centro da tela preta com uma cruz branca no meio. O estímulo se iniciou no 3º volume e terminou no 172º volume, correspondendo a 360 segundos (180 volumes) totais (Figura 7).

Após o experimento, os sujeitos foram solicitados a pontuar o nível de dor, com 4 escolhas possíveis (ausente, fraca, média, intensa).

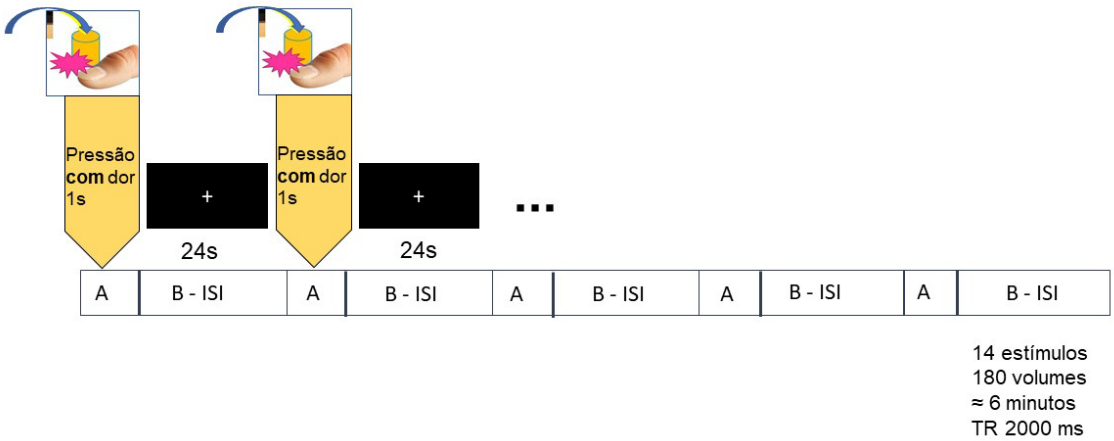



**Figura 7.** Representação do experimento Dor Fixa, com 14 estímulos A intercalados com repouso B, totalizando 5,8 minutos e 180 volumes. ISI = intervalo interestímulo

## 5.5 Tarefa Atenção

O experimento objetiva estudar atenção e inibição do indivíduo. O paradigma tem desenho em bloco. Neste experimento, o sujeito realiza o teste de *Stroop*, já padronizado no serviço, utilizado em outras linhas de pesquisa do

Instituto do Cérebro e adaptado do teste clássico *Stroop* Word-Color Task/ SCWT(146, 147). Os indivíduos foram familiarizados com as condições antes da sessão de RMF. Trata-se de teste para estudo de atenção, inibição e controle cognitivo adaptado para RMF. No teste, o indivíduo recebe estímulos visuais congruentes (cor da palavra e seu significado são iguais, como a palavra 'verde' escrita em verde), neutros (palavras não relacionadas a qualquer cor, como por exemplo, 'mesa' escrita em azul), e incongruentes (cor da palavra e seu significado são incongruentes, como a palavra 'verde' escrita em azul). Os indivíduos comunicam apertando um dos 3 botões da caixa de resposta usando a mão direita. Cada estímulo é apresentado por 1 segundo, intercalado com o aparecimento de uma cruz branca fixa na tela preta por 1 segundo. Na sessão, cada uma dessas 3 condições é apresentada 10 vezes, em blocos de 5 t*rials* cada uma, na sequência congruente-neutro-incongruente. O experimento possui 150 estímulos em 5 minutos de tempo de aquisição (figura 8).

A apresentação visual e a resposta dos indivíduos foi sincronizada, para a coleta dos seguintes dados comportamentais: tempo de resposta (em milissegundos, entre a apresentação visual do estímulo e o acionamento manual dos botões de resposta) e número de acertos por bloco.

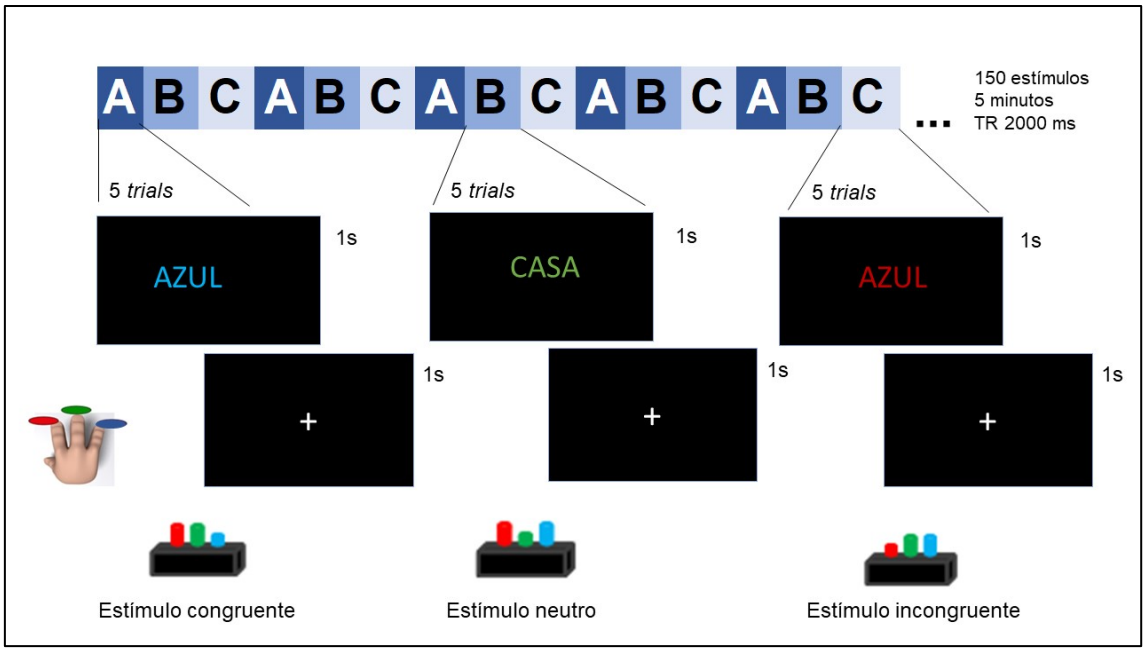



**Figura 8.** Representação do experimento Atenção, composto por 5 blocos A,B e C de 10 estímulos por bloco, na sequência congruente–neutro–incongruente

Na condição incongruente existe conflito entre nomeação da cor e leitura da cor. Este conflito demanda sua resolução, o que torna a tarefa mais difícil em relação à congruente, caracterizando o chamado efeito de interferência do *Stroop*. Sendo assim, denomina-se 'efeito de interferência' ou 'efeito *Stroop*' o tempo de resposta na tarefa incongruente em relação à tarefa congruente (I/C) (146).

## 5.6 Tarefa Dor Variável

O paradigma consiste em um desenho relacionado a eventos, baseado em Ploghaus (148), Lloyd (148) e Gracely (55), instruindo o indivíduo a permanecer com os olhos abertos, visualizando uma tela preta com uma cruz central branca durante todo o estudo. Contém 45 estímulos durante 13 minutos (figura 9). Há duas condições previsíveis: o voluntário recebe estímulo pressórico doloroso/ supralimiar ou neutro/ sublimiar (0,5 Kg) durante 1 segundo, seguido de 16 segundos de intervalo interestímulo fixo. Há duas condições imprevisíveis: o voluntário recebe ora estímulo neutro/ sublimiar sobre o polegar (0,5 Kg), ora estímulo pressórico doloroso/ supralimiar, durante 1 segundo, seguido de 16 segundos de intervalo interestímulo fixo. A previsibilidade ou imprevisibilidade são definidas segundo a pista visual de 1 segundo antecedendo imediatamente o estímulo. A pista é um símbolo de cor branca no centro da tela:

- Símbolo quadrado – antecede sempre dor previsível (condição Previsível com dor);
- Símbolo triângulo – antecede sempre estímulo neutro, isto é, ausência de dor (condição Previsível sem dor);
- Símbolo losango – antecede imprevisibilidade, isto é, em 50% das vezes há estímulo doloroso (condição Imprevisível com dor); nas outras 50% das vezes há estímulo neutro (condição Imprevisível sem dor).

Os símbolos são trocados aleatória e automaticamente entre os sujeitos, de forma a balancear eventual valência emocional relacionada a um formato de símbolo em relação a outro (Apêndice I).

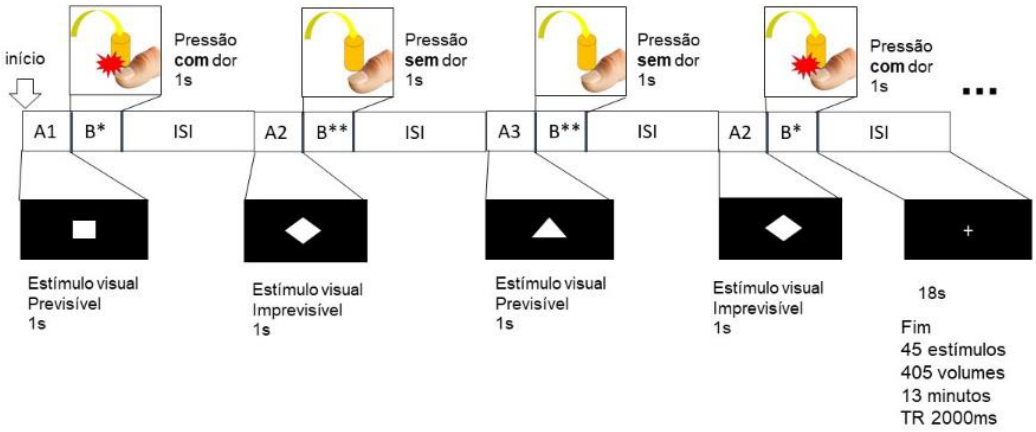



**Figura 9.** Representação do experimento Dor Variável, composta por 45 estímulos (15 estímulos pressóricos dolorosos, 15 não dolorosos e 15 ora dolorosos ora não dolorosos). A ordem da apresentação dos estímulos foi aleatorizada. O tempo total de cada aquisição foi de 13 minutos, completando 405 volumes. ISI= intervalo interestímulo = 18 segundos. A1, A2 e A3 = apresentações dos estimulos visuais de 1s ; B* = estímulo pressórico doloroso/ supralimiar de 1s; B** = estímulo pressórico sublimiar/ neutro de 1s

Desta forma, no geral, o experimento com RMF consistiu nas tarefas Dor Fixa com 180 volumes (5,8 minutos), Atenção 150 volumes (5 minutos) e Dor Variável 405 volumes (13 minutos). O experimento completo é esquematizado na figura 10.

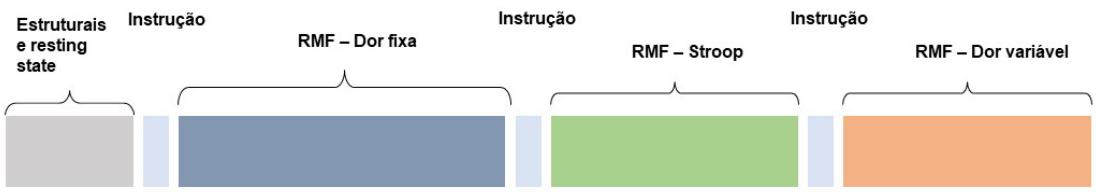



**Figura 10.** Representação geral do experimento na RM

## 5.7 Dados comportamentais

Para caracterizar a população de indivíduos portadores de LMC e voluntários saudáveis do ponto de vista demográfico, clínico e comportamental, foram conduzidas análises com o programa R 3.2.2 (R Core Team, 2015(149)) , com nível de significância de 5%. Devido aos tamanhos amostrais definidos *apriori* e seus padrões de distribuição ao redor da suas medianas observados com base nos *boxplots*, não foram necessários testes para verificação de normalidade, tais como Kolmogorov-Smirnov, ou Shapiro-Wilk, pois os dados não foram considerados normais. Para exibir a distribuição das variáveis numéricas utilizaram-se gráficos de violinos, descritas por meio de medianas, que unem *boxplots* a curvas de distribuições, mostrando também quartis 1 e 3.

A comparação de dados nominais e ordinais entre LMC e VS foi feita por meio de testes de hipóteses qui-quadrado, exato de Fisher e de Mann-Whitney.

Para comparações de grupos referentes a dados numéricos sem distribuição normal, utilizaram-se testes de hipóteses de Mann-Whitney.

Para verificar associações entre o peso limiar ou as escalas com variáveis numéricas ou categóricas ordinais, foram utilizados coeficientes de correlação de Spearman (distribuição não normal) e diagramas de pontos. As características ou fatores foram testadas para associações com o peso limiar testado em quilos, também usando testes de hipóteses qui-quadrado, exato de Fisher e de Mann-Whitney.

Em relação aos dados comportamentais gerados pelos indivíduos durante a tarefa Atenção na RMF, as variáveis numéricas foram verificadas com testes de normalidade de Shapiro-Wilk. Novamente, foram descritas por meio de mediana e quartis, por não se verificar distribuições de frequências próximas da normal. Os indivíduos VS e LMC foram comparados por meio de modelo geral linear de efeitos mistos(150), também utilizados para comparar as condições do experimento (congruente ou incongruente) e interação entre grupo e condição.

## 5.8 Análise estatística

### 5.8.1 Cálculo de poder e tamanho amostral

O poder estatístico depende do tamanho do efeito (ES), do nível de α e do tamanho amostral. O ES, por sua vez, depende do desenho experimental e do contraste estudado, a diferença entre a diferença esperada média (md) em termos de porcentagem de mudança de sinal entre grupos controle e experimental, e a variância amostral. Esta é composta pela variância intrasujeito (sw), e a variância intersujeito (sb).

Optou-se por estimar o tamanho amostral a partir de estudos prévios, correspondentes a um poder (1-β) de 80%. Estimativas em experimentos com RMF com ativações típicas (tarefa cognitiva de memória verbal, estímulo tátil) e desenho em bloco indicam que 80% de poder pode ser alcançado com um limiar de p=0,05 com aproximadamente 12 sujeitos, considerando a variabilidade intersujeito 0,5% e a diferença das médias de mudança de sinal de ativação 0,5%(151). Segundo Thirion et al, para p=0,002 (bicaudal), assumindo maior diferença entre médias, mas baixa variabilidade intersujeito, 25 sujeitos são necessários para poder 80%(152). Murphy et al, em análise de coorte para estudo de reprodutibilidade, sugerem tamanho amostral mínimo de 20, para confiabilidade aceitável (153).

Considerando este equilíbrio e os parâmetros de Murphy e Thirion, optou-se por tamanho amostral de tamanho mínimo aceitável, com moderado a grande número de ciclos de coleta. Tendo em vista estas estimativas, foi definido grupo mínimo de 25 voluntários saudáveis e 40 LMC, mesmo considerando-se a tendência atual em estudos de neuroimagem funcional com limiares estatísticos mais liberais, para minimização de erros tipo II, ainda que às custas de mais erros tipo I(154).

### 5.8.2 Análise das imagens estruturais

As regiões anatômicas foram identificadas e descritas pelos atlas disponíveis no FSLView: Harvard-Oxford Cortical and Subcortical Structural Atlas,

Jüelich Histological Atlas, e Talairach Tournaux (https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FslView). A localização anatômica das áreas ativadas foi apresentada no sistema de coordenadas MNI (Montreal Neurological Institute;http://sprout022.sprout.yale.edu/mni2tal/mni2tal.html). As reconstruções tridimensionais dos dados funcionais foram feitas pelo programa MRIcroGL (http://www.cabiatl.com/mricrogl/).

### 5.8.3 Análise das imagens funcionais

Os dados de RMF foram analisados pelo FSL versão 5.1 (FMRIB, Analysis Group, Oxford, UK, http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/) (155). Os volumes foram preprocessados usando-se correção de movimento da cabeça (Motion Correction FMRIB's Linear Image Registration Tool/ MCFLIRT), correção do tempo de aquisição entre as fatias, remoção de *voxel*s em estruturas não encefálicas (Brain Extraction Tool/ BET), realinhamento linear com 6 graus de liberdade para um único volume por sessão, normalização de intensidadeda média geral no conjunto 4D dos dados, filtro temporal passa-alto com tempo máximo de passagem de frequência de 50s para tarefa Dor fixa, 100s para Atenção e 90s para Dor Variável para redução de ruídos (ou 0,2 Hz, 0,01 Hz, 0,011Hz respectivamente), e suavização espacial com filtro gaussiano de 5mm (FWHM= 5 mm) para aumento da relação sinal/ ruído.

A análise da série temporal foi realizada usando a ferramenta FILM com correção para autocorrelação. Após o corregistro da imagem funcional na estrutural de alta resolução de cada indivíduo, esta foi normalizada para um *template* do espaço padrão Montreal Neurological Institute (MNI-152) utilizando ferramenta de registro linear (FMRIB's Linear Image Registration Tool/ FLIRT), por meio da transformação *affine* com 12 graus de liberdade e transformação não-linear se necessário. Foram utilizadas 2 estratégias de análises funcionais: cérebro todo e regiões de interesse.

Nas análises de primeiro nível, os mapas de ativação individuais de cada aquisição foram produzidos segundo o modelo geral linear (GLM) usando a ferramenta FMRI Expert Analysis Tool/FEAT versão 5.98, que é baseada em estimação semiparamétrica das autocorrelações temporais, por meio de um

modelo de efeitos mistos (156). As respostas (sinal + ruído) obtidas a partir das condições experimentais são oriundas da série temporal de cada *voxel*, pela convolução da função estímulo (matriz de cada experimento) com a HRF canônica dada pela função gama (tempo para o pico 6s, desvio padrão 3s), além da matriz dos erros. A HRF modelada representou a evolução do sinal de RMF no tempo, em cada voxel estudado. Os parâmetros tridimensionais de movimento de cabeça foram incluídos como regressores sem interesse no modelo, para reduzir variância causada pela movimentação na estimativa dos parâmetros e minimizar os resíduos. Isto porque também foi feito um GLM sem tais regressores, gerando dados de má qualidade, motivando desta forma a inclusão dos parâmetros acima mencionados.

O GLM estima os regressores que podem explicar a ativação observada com o melhor ajuste da curva, e verifica se os mesmos são estatisticamente significantes, em nível de *voxel* e cluster, por meio de teste t. Seu valor é utilizado para criar um mapa estatístico do cérebro, porém controlando-se para múltiplas comparações e resultados falsos positivos. Para este controle, os limiares das imagens estatísticas foram determinados utilizando-se a teoria do campo aleatório gaussiano, um tipo de método *family wise error rate (FWER*). Foram considerados grupos de *voxel*s significativos aqueles compostos por *voxels* sobreviventes a limiares de $Z > 2,3$ (Dor Variável) e $Z > 3,09$ (Dor fixa e Atenção), para nível de significância corrigida de $p < 0.05$, para *cluster*.

Para o experimento Dor Fixa, a atividade da condição experimental (estímulo supralimiar) foi modelada como evento único. O início do evento compreendeu o estímulo, seguido do intervalo interestímulo fixo. No experimento Atenção, as condições congruente, incongruente e neuro foram incluídas como regressores. No experimento Dor Variável, as condições experimentais (dor previsível, dor imprevisível, não dor previsível, não dor imprevisível) foram modeladas como regressores. O início do evento foi determinado a partir do primeiro instante em que o símbolo visual aparecia, e o final do evento foi determinado a partir do término da estimulação pressórica (total 2s).

Para o estudo do cérebro todo, foi realizada a análise paramétrica de segundo nível (grupo) usando modelo de efeitos mistos usando FLAME (FMRIB's Local Analysis of Mixed Effects). As imagens relativas a cada um dos

contrastes de primeiro nível em cada sujeito são analisadas em conjunto, por testes t pareados independentes, para produzir mapas de ativação média de grupo (156), considerando a magnitude obtida dos regressores. Diferenças entre os grupos LMC x VS são avaliadas para cada um dos contrastes, e os mapas estatísticos Z foram limiarizados.

Desta forma, foi possível estudar os mapas das áreas cerebrais relacionadas à dor entre os grupos para descrever o padrão de atividade cerebral nos grupos LMC e VS usando o experimento Dor Fixa, verificar a resposta cerebral mediante experimento atencional no experimento Atenção, e verificar o comportamento de antecipação a estímulo imprevisível, no experimento Dor Variável.

Neste segundo nível, também foi conduzida análise não paramétrica, para cada grupo estudado e os diferentes contrastes criados. Isto foi feito por meio da ferramenta *Randomise* no FSL (157), para 1000 permutações e intervalo de confiança 95%. Para correção para comparações múltiplas, foi utilizado o *threshold-free cluster enhancement* (TFCE), uma vez que este método provê melhor taxa de erros tipo 1 (158) e é mais sensível que o método limiarizado por *voxel*(154).

Para verificar verificar se o efeito BOLD nas áreas-alvo deste estudo e as escalas de *coping* e catastrofização se movem juntos, de modo a inferir a influência dos aspectos afetivos/ comportamentais sobre a antecipação, o experimento Dor Variável foi covariado com as medidas psicofísicas: humor deprimido (Beck), ansiedade em traço (IDATE T) e mau *coping* e catastrofização (CSQr-C e FABQ 1 e 2), nos indivíduos do grupo LMC. Estes escores foram usados como regressores dentro do GLM para verificar covariância com o sinal BOLD, permitindo identificação *voxel* por *voxel*, de áreas no cérebro onde haveria diferença de ativação entre sujeitos, relacionada à diferença dos resultados. Caso houvesse diferença percentual de efeito BOLD no grupo com a covariação quando comparada sem a covariação, a região de interesse seria analisada por meio da ferramenta FEATQuery do FSL para correlação de Spearman, com distribuição em dispersão em pontos (159).

Cada regressor foi testado individualmente, em GLMs separados. Mesmo com uma eventual redução de poder acarretada pela testagem seriada, optou-

se realizar a análise de covariação deste modo, para que fosse possível a verificação da influência de cada escala psicofísica sobre o efeito BOLD de cada experimento. Isto permitiu a inferência das características comportamentais de forma individualizada.

No experimento Dor Variável, foi realizada uma análise de variâncias corrigidas para medidas repetidas (ANOVA) com desenho fatorial com 2 fatores e 2 níveis, para estudar os *voxels* onde a manipulação da previsibilidade elicita uma resposta cerebral que é diferente entre cada nível de dor, isto é, a 'diferença da diferença'. A hipótese é que haverá interação negativa entre o efeito BOLD decorrente dos níveis de imprevisibilidade e efeito BOLD decorrente dos níveis de dor em regiões representativas do sistema da dor: córtex cingulado e tálamo direito, tanto para o grupo VS quanto LMC. Sem levar em conta os níveis de catastrofização, ambos os grupos apresentariam níveis de dor diferentes, dependendo dos níveis de previsibilidade.

Em cada indivíduo, os efeitos principais da dor (dor e não dor) e previsibilidade (previsível e imprevisível), e a interação entre estes fatores foi modelados. Estes contrastes foram avaliados por um teste t para uma amostra, com valores convertidos para Z. Na análise de segundo nível, os mapas de ativação média, para cada grupo, em cada um dos contrastes de efeito principal da dor e da interação dor*imprevisibilidade foram avaliados por um teste t para uma amostra. Diferenças entre os grupos LMC e VS foram avaliadas por um teste t bicaudal para amostras independentes para cada um dos contrastes (efeito principal da dor e interação dor*imprevisibilidade). Os mapas estatísticos Z foram limiarizados utilizando *clusters* de voxels determinados por $Z > 2.3$, para nível de significância corrigida de $p < 0.05$, para *cluster* (160).

Com o objetivo de examinar quantitativamente a atividade em *voxels* em áreas funcionalmente coerentes, correspondentes à hipótese neuroanatômica deste estudo (161), foi realizada análise de região de interesse (ROI). Buscou-se testar regiões específicas, anatômica e funcionalmente definidas, com base em dados independentes de estudos prévios. Para tal, buscamos *voxels* segundo coordenadas extraídas de metanálises automáticas registradas na plataforma pública Neurosynth (http://www.neurosynth.org/studies/), usando os termos: '*chronic pain*' (72 estudos, utilizáveis para explorar o experimento Dor

Fixa), ‘*stroop’* (181 estudos, utilizáveis para o experimento Atenção) e *‘pain + anticipation’* (10 estudos, para o experimento Dor Variável). As áreas escolhidas foram selecionadas segundo o mapa criado com inferência reversa, por representar maior especificidade das áreas ativadas(162). Desde agosto de 2018, a funcionalidade de metanálise personalizada do Neurosynth foi descontinuada, não sendo mais possível reproduzir esta análise (Apêndice Q).

Usando a ferramenta FEATQuery do FSL, LMC e VS foram comparados nos ROIs selecionados nas tarefas Dor fixa, Atenção e Dor variável, considerando os contrastes estímulo > linha de base, incongruente> congruente, e ‘contraste previsível’ e ‘contraste imprevisível’, respectivamente. O método usado nesta comparação foi teste t para amostras não pareadas, por meio do programa SPSS, considerando-se variâncias iguais ou não (aplicando-se para tal o teste de Levene).

Finalmente, no intuito de orientar trabalhos futuros, foi realizada a análise de poder *pos hoc* nas áreas definidas pelas hipóteses neuroanatômicas específicas previamente para comportamento do efeito BOLD durante os três experimentos, com o auxílio da ferramenta fMRIPower, executável no programa Matlab (163). O objetivo foi estimar o número adequado de sujeitos necessários para se obter poder de 80% para detecção de diferenças de sinal relativas às condições experimentais de cada tarefa. O método estima o poder pela detecção de ativação significante dentro de uma região de interesse (ROI), usando o atlas A*utomated Anatomical Labeling* (AAL). O tamanho do efeito é expresso em unidades de desvio padrão, que é uma medida análoga à medida de D de Cohen (164), utilizando teste t pareado unicaudal, com limiar de significância de 0,01. Os cálculos de poder foram baseados nas ROI das áreas tipicamente ativadas em experimentos de antecipação (para experimento Dor Variável), matriz dolorosa (para experimento Dor Fixa), e visuais associativas e frontais (para experimento Atenção). Este teste foi usado por ser considerado um método robusto, que incorpora autocorrelação temporal, é flexível para uso em desenhos em bloco ou relacionado a eventos, e é apto para uso de múltiplos regressores na análise de primeiro nível.

# 6 Resultados

## 6.1 Casuística

Ao longo de 22 meses de recrutamento, no total 239 indivíduos foram contactados, tanto por busca ativa nos serviços de origem mencionados, quanto por com procura espontânea. 159 indivíduos foram excluídos por não preencherem critérios admissionais (figura 11). Nesta fase, destacam-se exclusões devido à presença de lombociatalgias, radiculopatias ou dores atípicas lombares, perdas de contato após a primeira abordagem, ausência de realização de programa de cinesioterapia completo previamente, idade acima ou abaixo da faixa alvo, e ausência de interesse em participar. Dos indivíduos recrutados, 68 sujeitos completaram o estudo de neuroimagem, pois 12 foram perdidos por claustrofobia, ou desistiram por dificuldade de adaptação ao equipamento. Ao final, foram incluídos no estudo 26 voluntários saudáveis e 42 sujeitos com LMC. Foi coletado 100% do planejado em relação ao tamanho amostral.

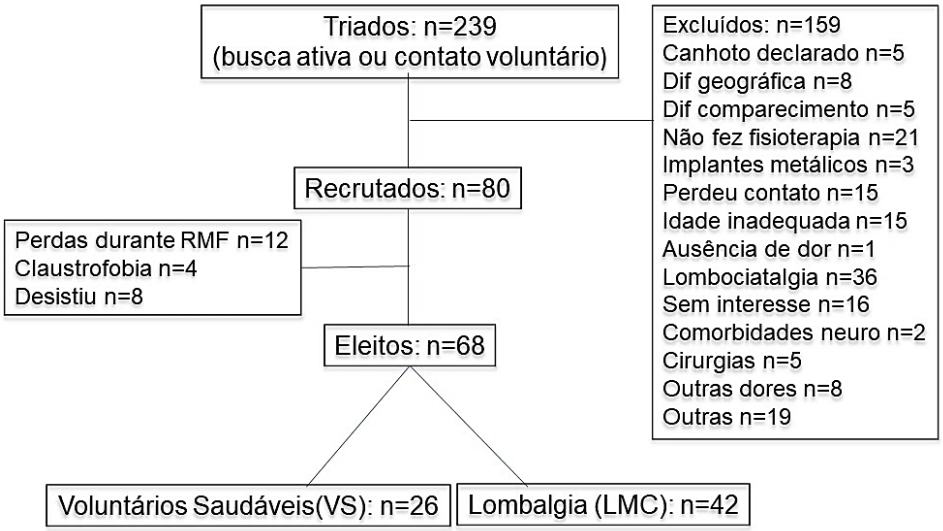



**Figura 11.** Fluxograma dos indivíduos no estudo

Do total, 3 sujeitos do grupo LMC apresentaram achados incidentais ao exame de RM, com os respectivos diagnósticos prováveis: uma área de gliose temporoparietal esquerda, um cisto aracnoide tipo 1 e um meningioma pequeno de base de crânio. Tais indivíduos apresentavam-se assintomáticos do ponto de vista neurológico, e foram contactados 1 mês após a observação dos achados para esclarecimento técnico por parte do neurorradiologista responsável pelo projeto. Os indivíduos receberam um encaminhamento médico, com relatório relatando que se tratavam de achados inespecíficos que, a critério clínico, poderiam ser melhor detalhados por exame da região para fins diagnósticos. Guardadas as limitações das imagens colhidas – realizadas no estudo para fins de pesquisa – os achados não puderam ser encarados como definitivos ou suficientes, requerendo confirmação com técnica adequada.

## 6.2 Escalas e questionários

As Tabelas 1A e 2 apresentam o perfil clínico e sociodemográfico dos sujeitos do estudo, e as comparações entre lombalgia (LMC) e voluntários saudáveis (VS). São indivíduos com idade entre 31 e 67 anos, com mediana de 49 anos, em que a maior parcela foi do sexo feminino (60,3%), destros (95,6%), com onze ou mais anos de escolaridade (61,7%), nas classes socioeconômicas B2 ou C1 (54,5%), com medicamentos em uso habitual (74,4%), mas que não precisaram de medicamentos analgésicos durante o exame de RMF (77,4%). Apesar da totalidade dos indivíduos recrutados terem se declarados destros, nem todos se mostraram como tal, após aplicação do EHI. Somente 29,4% apresentou intercorrências durante o exame de RMF, relacionadas a falhas técnicas com o equipamento ou interrupções devido a claustrofobia/ desconforto postural levando a tempo extra dentro da máquina até o término da coleta, e reajuste dos parâmetros.

Apesar dos voluntários terem sido escolhidos segundo critério de inclusão de escolaridade autodeclarada acima do ensino médio, a tabela 1 mostra a presença de 26 indivíduos com até 8 anos de escolaridade. Optou-se por manter estes indivíduos, uma vez que não foram estatisticamente diferentes entre os grupos VS e LMC.

**Tabela 1A.** Perfil demográfico e comparações entre C e LMC

| Variável | Total (N=68) n (%) | VS (N=26) n (%) | LMC (N=42) n (%) | Estatística de teste | Valor p1 |
|---|---|---|---|---|---|
| Sexo | | | | | 0,675[a] |
| Feminino | 41 (60,3) | 17 ( 65,4) | 24 (57,1) | 0,176 | |
| Masculino | 27 (39,7) | 9 ( 34,6) | 18 (42,9) | | |
| Lateralidade | | | | - | >0,999[b] |
| ≤ 40 | 3 ( 4,4) | 1 ( 3,8) | 2 ( 4,8) | | |
| > 40 (destro) | 65 (95,6) | 25 ( 96,2) | 40 (95,2) | | |
| Anos de escolaridade | | | | 573 | 0,728[c] |
| 4 | 9 (13,2) | 3 ( 11,5) | 6 (14,3) | | |
| 8 | 17 (25,0) | 6 ( 23,1) | 11 (26,2) | | |
| 11 | 19 (27,9) | 8 ( 30,8) | 11 (26,2) | | |
| 15 | 23 (33,8) | 9 ( 34,6) | 14 (33,3) | | |
| Classe socioeconômica | | | | 564 | 0,820[c] |
| A1 | 1 ( 1,5) | 0 ( 0,0) | 1 ( 2,4) | | |
| A2 | 11 (16,2) | 3 ( 11,5) | 8 (19,0) | | |
| B1 | 11 (16,2) | 7 ( 26,9) | 4 ( 9,5) | | |
| B2 | 22 (32,4) | 6 ( 23,1) | 16 (38,1) | | |
| C1 | 15 (22,1) | 7 ( 26,9) | 8 (19,0) | | |
| C2 | 3 ( 4,4) | 2 ( 7,7) | 1 ( 2,4) | | |
| D | 5 ( 7,4) | 1 ( 3,8) | 4 ( 9,5) | | |
| E | 0 | 0 | 0 | | |
| Medicamentos uso habitual | | | | - | **0,011[b]** |
| Não | 10 (25,6) | 8 ( 47,1) | 2 ( 9,1) | | |
| Sim | 29 (74,4) | 9 ( 52,9) | 20 (90,9) | | |
| Analgésicos* | | | | - | 0,118[b] |
| Não | 35 (89,7) | 17 (100,0) | 18 (81,8) | | |
| Sim | 4 (10,3) | 0 ( 0,0) | 4 (18,2) | | |
| Anti-inflamatórios | | | | - | 0,012[b] |
| Não | 32 (82,1) | 17 (100,0) | 15 (68,2) | | |
| Sim | 7 (17,9) | 0 (0,0) | 7 (31,8) | | |
| Opioides | | | | - | 0,243[b] |
| Não | 36 (92,3) | 17 (100,0) | 19 (86,4) | | |
| Sim | 3 ( 7,7) | 0 ( 0,0) | 3 (13,6) | | |
| Antidepressivos | | | | - | 0,027[b] |
| Não | 33 (84,6) | 17 (100,0) | 16 (72,7) | | |
| Sim | 6 (15,4) | 0 ( 0,0) | 6 (27,3) | | |
| Relaxante muscular | | | | - | 0,438[b] |
| Não | 32 (82,1) | 15 ( 88,2) | 17 (77,3) | | |
| Sim | 7 (17,9) | 2 ( 11,8) | 5 (22,7) | | |
| Outros medicamentos | | | | 0,072 | 0,789[a] |
| Não | 25 (64,1) | 10 ( 58,8) | 15 (68,2) | | |
| Sim | 14 (35,9) | 7 ( 41,2) | 7 (31,8) | | |
| Analgésicos, anti-inflamatórios ou relaxantes musculares | | | | 7,185 | 0,007[a] |
| Não | 24 (61,5) | 15 ( 88,2) | 9 (40,9) | | |
| Sim | 15 (38,5) | 2 ( 11,8) | 13 (59,1) | | |
| Opioides ou antidepressivos | | | | - | 0,006[b] |
| Não | 31 (79,5) | 17 (100,0) | 14 (63,6) | | |
| Sim | 8 (20,5) | 0 ( 0,0) | 8 (36,4) | | |
| Medicamentos uso habitual | | | | 13,954 | <0,001[a] |
| Pelo menos um dentre os de efeito analgésico (*) | 19 (48,7) | 2 ( 11,8) | 17 (77,3) | | |
| Nenhum ou outros medicamentos | 20 (51,3) | 15 ( 88,2) | 5 (22,7) | | |
| Medicamentos para dor durante RMF | | | | - | **0,001[b]** |
| Não | 24 (77,4) | 17 (100,0) | 7 (50,0) | | |
| Sim | 7 (22,6) | 0 ( 0,0) | 7 (50,0) | | |
| Intercorrências no exame | | | | 1,383 | 0,240[a] |
| Não | 48 (70,6) | 21 ( 80,8) | 27 (64,3) | | |
| Sim | 20 (29,4) | 5 ( 19,2) | 15 (35,7) | | |

Valor p1: valores p para comparar indivíduos com LMC e VS. [a] Teste qui-quadrado (estatística $X^2$). [b] Teste exato de Fisher (não há estatística de teste). [c] Teste de Mann-Whitney (estatística U).

**Tabela 1B.** Associações entre variáveis e o valor de peso limiar aferido de cada sujeito. N=68

| Variável | Estatística de teste | Valor p2 |
|---|---|---|
| Sexo | 406,5 | 0,062[c] |
| Lateralidade | 70 | 0,413[c] |
| Anos de escolaridade | | 0,442[d] |
| Classe socioeconômica | | 0,733[d] |
| Escala de depressão de Beck (como variável ordinal) | | **0,015[d]** |
| Medicamentos uso habitual | 140 | 0,883[c] |
| Analgésicos | 58,5 | 0,603[c] |
| Anti-inflamatórios | 137 | 0,360[c] |
| Opioides | 74 | 0,294[c] |
| Antidepressivos | 109,5 | 0,691[c] |
| Relaxante muscular | 138 | 0,341[c] |
| Outros medicamentos | 123,5 | 0,127[c] |
| Medicamentos para dor durante RMF | 79 | 0,827[c] |
| Intercorrências no exame | 425,5 | 0,460[c] |

Valor p2: valores p para investigar associações entre os fatores e o peso limiar. [c] Teste de Mann-Whitney (estatística U). [d] Teste do coeficiente de correlação de Spearman ($H_0$: rho=0).

Quando comparados, LMC e VS mostraram diferenças significativas no uso habitual de medicamentos (valor p=0,011), especificamente anti-inflamatórios (valor p=0,012) e antidepressivos (valor p=0,027), ou ao considerar o agrupamento incluindo analgésicos, anti-inflamatórios e/ou relaxantes musculares (valor p=0,003) e o agrupamento de opioides e/ou antidepressivos (valor p=0,006), também sendo diferentes no uso desses cinco grupos: analgésicos, anti-inflamatórios, relaxantes musculares, opioides ou antidepressivos, em relação a usar outros medicamentos ou não usar medicamentos habitualmente (valor p<0,001). Entre sujeitos LMC, 50% teve necessidade de utilizar medicamentos durante a RM, e nenhum dos voluntários saudáveis precisou (valor p=0,001) (Tabela 1A). Estes resultados já eram esperados, uma vez que a prática médica indica uso de medicamentos contínuos para o tratamento de dor crônica, pertencentes a classes terapêuticas como analgésicos, antidepressivos, relaxantes musculares e anti-inflamatórios.

Do questionário VAMS, aplicado após o exame de RM, a mediana da pontuação de ansiedade foi de 12,68, de sedação, 30,42, de déficit cognitivo, 6,48 e de desconforto, 11,93 (Tabela 2), e não houve diferença entre os grupos.

Na tabela 2, observa-se que o peso limiar aferido se mostrou associado com a escala de depressão de Beck (rho=-0,36, valor p=0,002): quanto maior o valor de depressão, menor o peso limiar. O peso limiar pré-exame variou de 1,5 a 6,5 kg, com mediana de 5,0 kg (Tabela 2): o peso dos voluntários saudáveis teve mediana de 6,0 kg, enquanto que o dos indivíduos LMC teve mediana de 5,0 kg (valor p=0,017), havendo diferença estatística entre os grupos. Ou seja, o grupo LMC necessitou menos peso em quilos em comparação com C, para gerar os mesmos valores de EVA de dor (predeterminados apriori, para os experimentos demandando estímulo supralimiar e sublimiar).

A idade mediana dos grupos diferiu: no grupo VS foi de 43,0 anos, e no LMC foi de 51,0 anos (valor p=0,022) (Tabela 2). Os dois grupos foram também heterogêneos nas dimensões de ansiedade-traço/ IDATE (valor p=0,010) e depressão/ Beck (valor p = 0,003) (Tabelas 1A e 2), com maiores escores entre LMC. Quanto à ansiedade aferida pelo IDATE, tanto em traço quanto em estado, a mediana observada foi de 38,0 no total.

**Tabela 2.** Descrição das medidas numéricas e comparações entre grupos de estudo e com peso limiar aferido para cada indivíduo

| Fatores | N | Total Mediana [1º; 3º Q] | VS (n=26) Mediana [1º; 3º Q] | LMC (n=42) Mediana [1º; 3º Q] | Estatística de teste | Valor p[a] | Rho[b] | Valor p[b] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Idade (anos) | 67 | 49,00 [41,50; 55,00] | 43,00 [39,00; 51,00] | 51,00 [43,25; 57,75] | **349** | **0,022** | -0,08 | 0,516 |
| Peso pré-exame (kg) | 68 | 5,00 [4,00; 6,12] | 6,00 [4,25; 6,50] | 5,00 [4,00; 5,50] | **732,5** | **0,017** | - | |
| Lateralidade | 68 | 87,00 [71,25; 100,00] | 83,00 [66,00; 100,00] | 91,00 [75,25; 100,00] | 499,5 | 0,540 | 0,30 | 0,013 |
| IDATE | | | | | | | | |
| Ansiedade traço | 67 | 38,00 [32,00; 46,50] | 33,50 [30,00; 42,00] | 43,00 [33,00; 52,00] | **332** | **0,010** | -0,13 | 0,303 |
| Ansiedade estado | 67 | 38,00 [31,00; 43,00] | 31,50 [30,00; 43,00] | 38,00 [32,00; 43,00] | 436 | 0,211 | -0,04 | 0,764 |
| VAMS | | | | | | | | |
| Ansiedade | 67 | 12,68 [9,87; 14,83] | 12,91 [10,25; 16,60] | 12,64 [9,73; 14,30] | 584 | 0,444 | -0,18 | 0,139 |
| Sedação | 67 | 30,42 [25,50; 35,64] | 31,82 [25,01; 37,25] | 30,27 [25,82; 34,74] | 534 | 0,907 | -0,37 | 0,002 |
| Déficit Cognitivo | 67 | 6,48 [4,19; 7,72] | 7,17 [5,84; 7,85] | 6,11 [4,07; 7,43] | 637 | 0,146 | 0,16 | 0,189 |
| Desconforto | 67 | 11,93 [8,39; 13,53] | 12,25 [9,72; 14,13] | 11,77 [8,19; 13,19] | 612,5 | 0,257 | 0,08 | 0,518 |
| Escala de Depressão Beck (como variável contínua) | 67 | 7,00 [2,50; 14,00] | 3,00 [0,25; 9,50] | 9,00 [5,00; 17,00] | **303,5** | **0,003** | **-0,36** | **0,002** |

[a] Valores p para comparação entre voluntários saudáveis e LMC obtidos por meio de testes de Mann-Whitney (estatística U). [b] Análise das associações entre cada fator e o peso limiar por meio de coeficientes de correlação de Spearman (rho).

Pela Tabela 3 e figuras 12 e 13 nota-se que as medianas de dor no experimento Dor fixa e dor no experimento Dor Variável (dor supralimiar) foram de 7,00 e 7,00 respectivamente. A diferença entre a dor supralimiar e estímulo neutro (dor sublimiar), no experimento Dor Variável, esteve em torno de 4,5 e não se detectaram diferenças significativas entre os grupos VS e LMC em relação à dor ou às diferenças entre os experimentos (Tabela 3). Estes dados confirmam que os valores escolhidos de peso em quilos para os experimentos (Dor Fixa e Dor Variável) e a técnica de aferição foram adequados, pois elicitaram dor com EVA acima de 7 para estímulo supralimiar, e EVA por volta de 3 para estímulo sublimiar. O estudo buscou elicitar dor moderada de valores EVA 4 a 7 determinados *apriori*, e os resultados da tabela 3 confirmam os alvos escolhidos.

**Tabela 3.** Descrição das medidas de dor, aferidas por escala visual analógica

| EVA | N | Total Mediana [1º; 3º Q] | VS (n=26) Mediana [1º; 3º Q] | LMC (n=42) Mediana [1º; 3º Q] | Estatística de teste | Valor p* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Dor Fixa | 67 | 7,00 [5,00; 8,00] | 6,00 [4,25; 7,75] | 7,00 [5,00; 8,00] | 420 | 0,142 |
| Dor sublimiar (DV) | 65 | 3,00 [1,00; 4,00] | 2,00 [1,00; 3,00] | 3,00 [1,75; 4,00] | 397 | 0,159 |
| Dor supralimiar (DV) | 64 | 7,00 [5,75; 9,00] | 7,50 [5,75; 9,00] | 7,00 [5,75; 9,00] | 476 | 0,955 |

*Valores p para testes de Mann-Whitney (estatística U). DV = experimento Dor Variável. Escala visual analógica: 0 a 10.

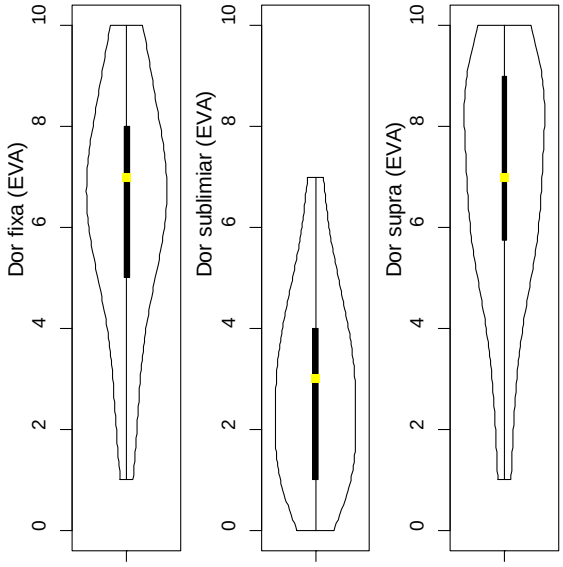



**Figura 12.** Distribuição total das medidas de dor obtidas por escala visual analógica (EVA). N=64

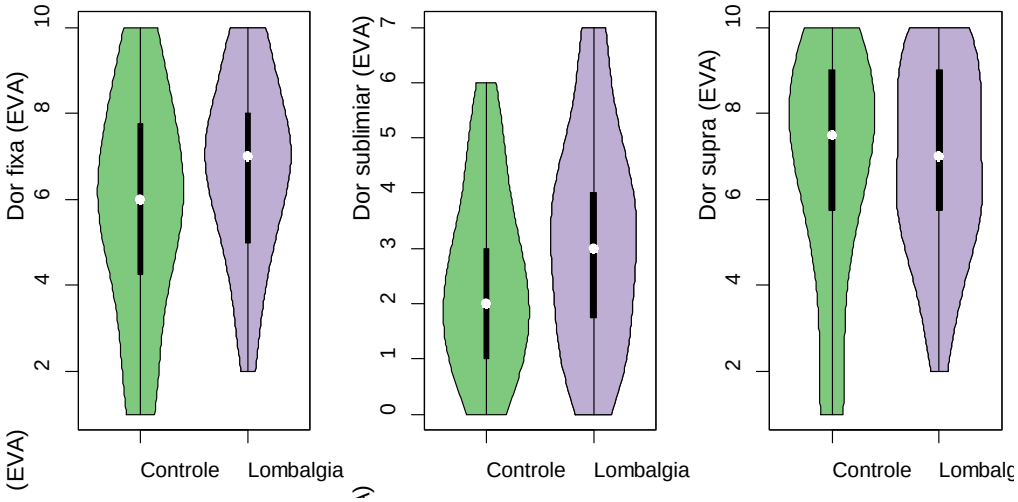



**Figura 13.** Distribuição das medidas de dor obtidas por escala visual analógica (EVA) por grupo de estudo. N=64. Controle = grupo VS. Lombalgia = grupo LMC

A figura 14 compara os grupos LMC e VS em relação a idade, ansiedade, Beck, lateralidade, e as 4 dimensões do instrumento VAMS.

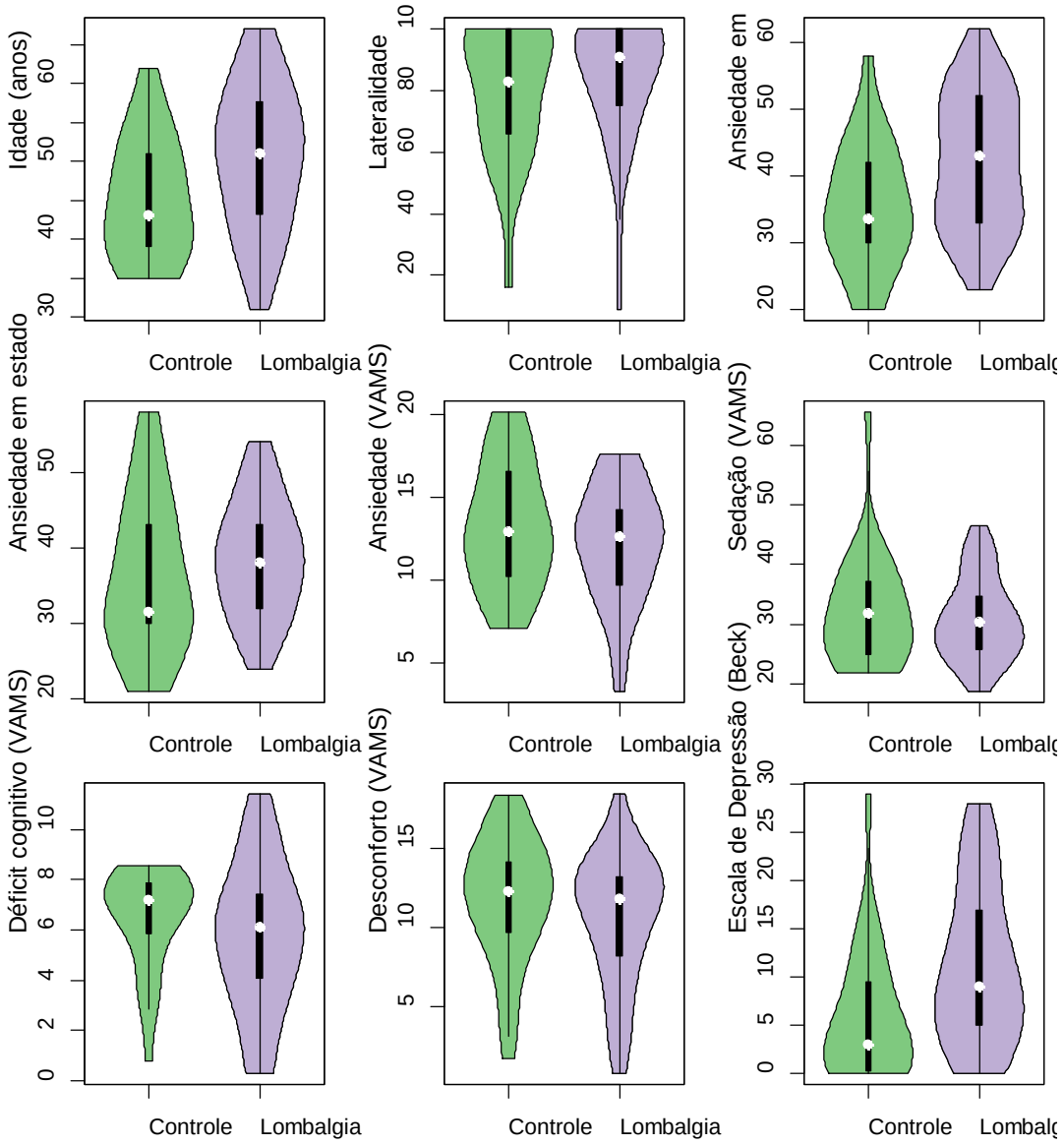



**Figura 14.** Distribuição das variáveis numéricas do estudo, por grupo. Variáveis: idade, lateralidade, IDATE traço, IDATE estado, VAMS (ansiedade, sedação, desconforto, déficit cognitivo), Escala de Depressão de Beck. Controle = grupo VS. Lombalgia = grupo LMC

A Tabela 4 traz a descrição das medidas obtidas apenas para os indivíduos com LMC, em que se nota que a maior parte deles tem mais do que 10 anos de dor (43,5%). Do questionário CSQr, as dimensões com maiores

pontuações foram ‘rezar e esperar’ (mediana de 0,83) e ‘autoafirmação de enfrentamento’ (mediana de 0,72), seguidas de ‘distração da atenção’ e ‘catastrofização’ (ambas com mediana de 0,70), e por último ‘reinterpretação das sensações’. Quanto ao questionário FABQ, a mediana do fator trabalho (FABQ1) foi de 21,0, enquanto que do fator atividade física (FABQ2), foi de 12,0. A figura 15 mostra os resultados das escalas FABQ1 e 2 e CSQr na amostra de LMC.

A seguir, para o grupo LMC, a Tabela 4 mostra associações entre peso utilizado e escalas de *coping*. Do questionário CSQr, notaram-se correlações moderadas e positivas, indicando que, quanto maior o peso, maior o uso habitual de estratégias de enfrentamento, com pontuações nas dimensões ‘distração da atenção’, ‘ignorar sensações dolorosas’, ‘rezar e esperar’, e ‘autoafirmações de enfrentamento’. Não houve associação significativa entre a dor e as dimensões do questionário FABQ (Apêndice O).

**Tabela 4.** Descrição das medidas dos indivíduos LMC e associação com peso à aferição do limiar para cada indivíduo. N=41

| *Escalas* | *Média (DP)* | *Mediana [1º; 3º Q]* | *Rho** | *Valor p* |
|---|---|---|---|---|
| CSQr | | | | |
| Distração da atenção | 0,70 (0,21) | 0,70 [0,55; 0,85] | **0,37** | 0,018 |
| Catastrofização | 0,68 (0,22) | 0,70 [0,55; 0,85] | 0,06 | 0,734 |
| Reinterpretação das sensações dolorosas | 0,49 (0,24) | 0,43 [0,25; 0,62] | 0,10 | 0,555 |
| Ignorar sensações dolorosas | 0,64 (0,18) | 0,62 [0,56; 0,81] | **0,35** | 0,028 |
| Rezar e esperar | 0,75 (0,23) | 0,83 [0,67; 0,92] | **0,35** | 0,026 |
| Autoafirmações de enfrentamento | 0,72 (0,16) | 0,72 [0,62; 0,84] | **0,39** | 0,012 |
| FABQ | | | | |
| Fator 1 - trabalho | 20,37 (13,69) | 21,00 [7,00; 34,00] | 0,18 | 0,253 |
| Fator 2 - atividade física | 12,05 (7,79) | 12,00 [6,00; 18,00] | -0,16 | 0,324 |

***** Coeficiente de correlação de Spearman (Rho) para medir associação com peso (associações significativas marcadas em negrito). DP: desvio-padrão. Q: quartis.

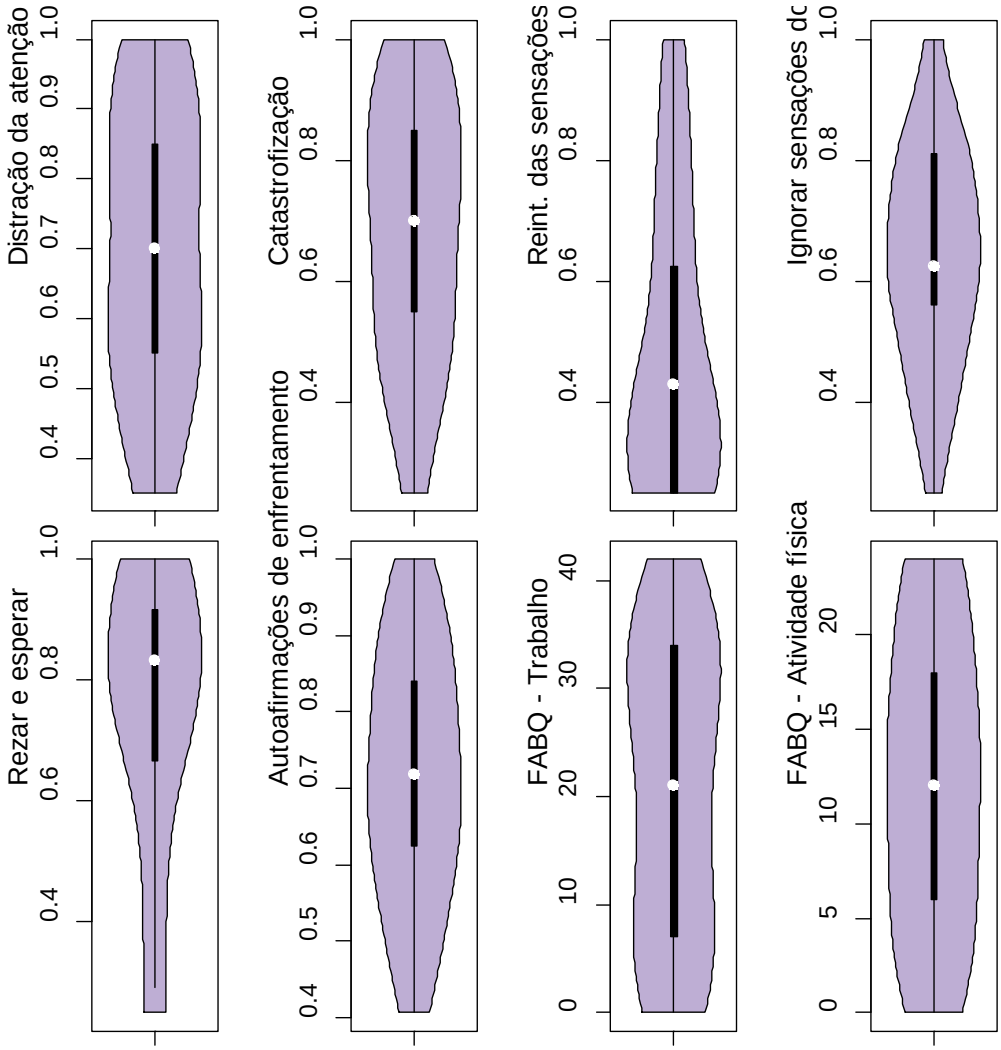



**Figura 15.** Distribuição das dimensões das escalas CSQr e FABQ nos indivíduos LMC. N=41

Ainda no grupo LMC, a Tabela 5 apresenta os resultados dos testes de associação entre as dimensões da escala CSQr e outras variáveis (escala de depressão de Beck, ansiedade traço ou estado pela escala IDATE). Não foram encontradas associações relevantes entre as mesmas.

**Tabela 5.** Fatores associados à escala CSQr, no grupo LMC. N=42

| | ***Depressão (Beck)*** | | ***IDATE traço*** | | ***IDATE estado*** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Dimensão CSQr* | *Rho* | *Valor p* | *Rho* | *Valor p* | *Rho* | *Valor p* |
| Distração da atenção | -0,01 | 0,940 | 0,14 | 0,369 | -0,11 | 0,478 |
| Catastrofização | 0,29 | 0,065 | 0,22 | 0,160 | 0,05 | 0,773 |
| Reinterpretação das sensações dolorosas | 0,19 | 0,237 | 0,29 | 0,066 | 0,16 | 0,325 |
| Ignorar sensações dolorosas | 0,30 | 0,053 | 0,25 | 0,121 | 0,18 | 0,269 |
| Rezar e esperar | 0,15 | 0,344 | 0,27 | 0,087 | 0,06 | 0,732 |
| Autoafirmações de enfrentamento | -0,01 | 0,958 | 0,08 | 0,630 | -0,02 | 0,912 |

Valores-p para teste de hipóteses do coeficiente de correlação de Spearman (rho) – $H_0$: Rho=0; $H_A$: Rho ≠0.

## 6.3 Ressonância magnética funcional

No experimento Dor fixa, para determinar a diferença média de ativação cerebral na condição experimental, o contraste estudado no GLM foi: estímulo > linha de base *(baseline)*.

No experimento Atenção, para determinar a diferença média de ativação cerebral entre as 3 condições experimentais, foi criado o contraste para estudar o ‘efeito *Stroop*’: estímulo incongruente > congruente.

No experimento Dor Variável, para determinar a diferença média de ativação cerebral entre as diversas condições experimentais (diante da pista visual indicando a expectativa previsível de estímulo pressórico doloroso, expectativa previsível de estímulo não doloroso, e expectativas imprevisíveis), foram criados os seguintes contrastes representando o estado da antecipação e o efeito global da imprevisibilidade: 1) estímulo previsível com dor + estímulo previsível sem dor > estímulo imprevisível com dor + imprevisível sem dor (doravante chamado ‘contraste previsível’); 2) estímulo previsível com dor + estímulo previsível sem dor < estímulo imprevisível com dor + imprevisível sem dor (doravante chamado ‘contraste imprevisível’). Também foi criado o contraste estímulo imprevisível sem dor > linha de base, como representativo específico do estado psicológico da

antecipação, excluindo-se a presença do estímulo pressórico. Isto é, para testar a infuência desta condição em relação às demais. Além disso, foi realizada análise fatorial para verificar existência de interação entre dor e imprevisibilidade, independentemente das características comportamentais.

## 6.4 Tarefa Dor Fixa

No experimento 'Dor Fixa', o mapa de grupo no FSL de VS, para contraste estímulo > linha de base, mostra efeito BOLD nas áreas: giro supramarginal posterior D, cerebelo, ínsula direita, putamen direito, polo frontal, opérculo central, giro frontal inferior direito, COF direito e polo temporal direito (figura 16). Nesta mesma tarefa, os clusters ativados da LMC foram putamen direito e esquerdo, cerebelo esquerdo e direito, giro supramarginal, tálamo esquerdo, giro frontal superior, CCA esquerdo, SMA (figura 17). Não houve diferença entre os mapas de ativação entre os grupos nos contrastes VS>LMC ou LMC>VS.

Uma análise *pos hoc* com valor p leniente revelou ativação de áreas mais extensivas da matriz dolorosa, como CCA, SS1, SMA, ínsula e amígdala bilateral, tálamo e caudado, para ambos os grupos.

Os valores de escolaridade, idade, ansiedade em traço pelo IDATE, depressão pela escala de Beck (para VS e LMC) e CSQr-C e FABQ 1 e 2 (para LMC) foram introduzidos no GLM como regressores um a um (individualmente), para análise de covariação. Não foram detectadas influências de cada uma destas variáveis nas respostas cerebrais dos grupos.

Também não houve diferença de resposta cerebral entre os grupos VS e LMC à análise não paramétrica (ferramenta *Randomise* do FSL), para IC 95% (Apêndice L).

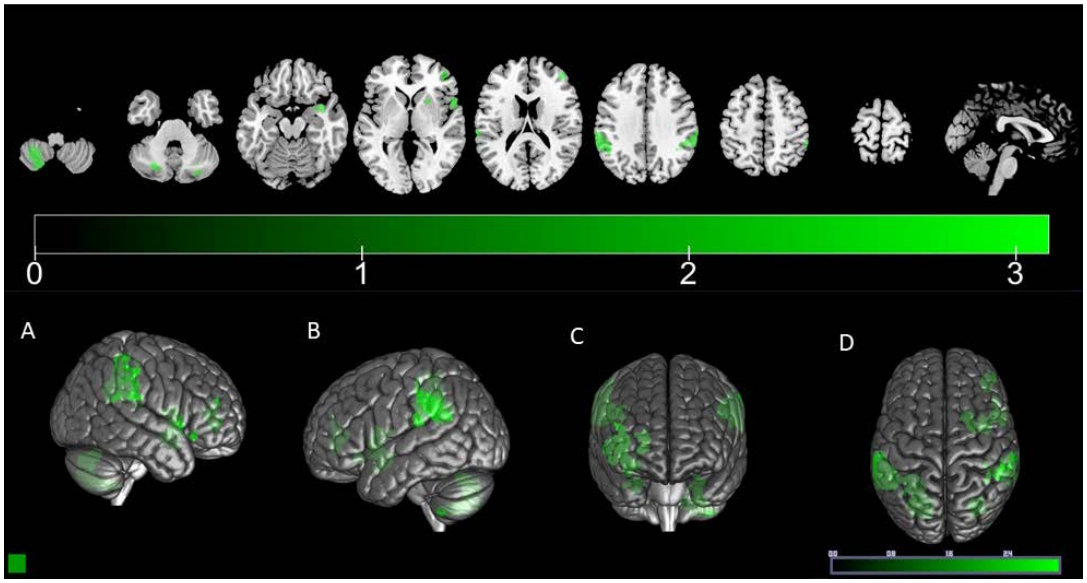



**Figura 16.** Mapa probabilístico de ativação do grupo voluntários saudáveis com as áreas com resposta BOLD mais altas (ANOVA, Z > 3.09; cluster level p < 0.05; N = 26), no experimento Dor Fixa. As imagens mostram as representações bidimensionais axiais do cérebro e vistas tridimensionais: lateral direita (A), lateral esquerda (B), anterior (C), superior (D)

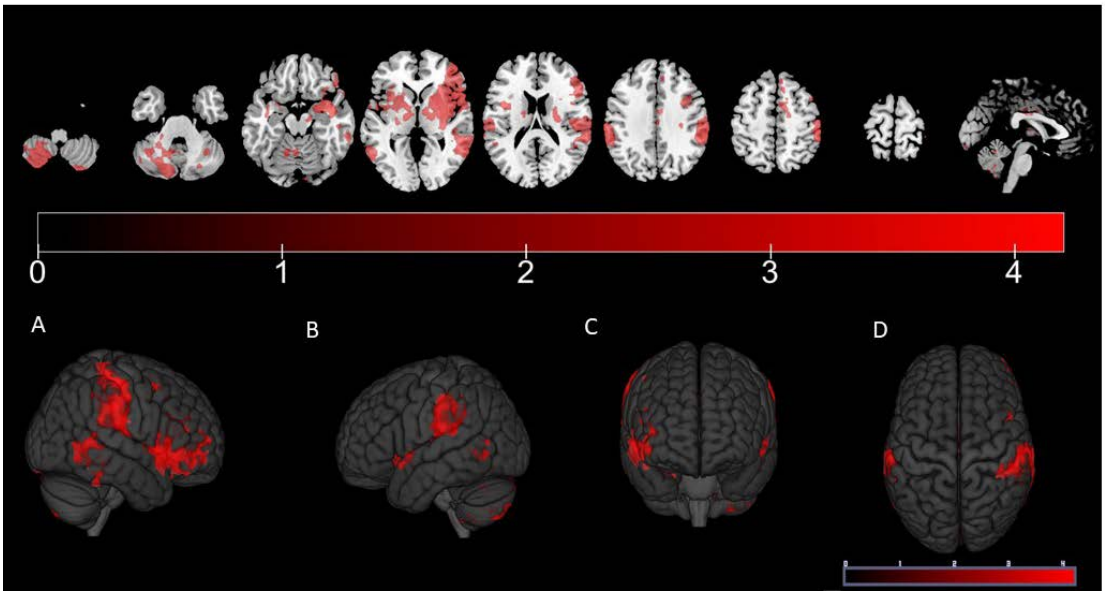



**Figura 17.** Mapa probabilístico de ativação do grupo LMC com as áreas com resposta BOLD mais altas (ANOVA, Z > 3.09; cluster level p < 0.05; N = 42), no experimento Dor Fixa. As imagens mostram as representações bidimensionais axiais do cérebro e vistas tridimensionais: lateral direita (A), lateral esquerda (B), anterior (C), superior (D)

## 6.5 Tarefa Atenção

No experimento “Atenção”, as áreas com resposta BOLD, no contraste estímulo incongruente > congruente, entre os VS, foram: giro frontal superior e inferior esquerdo, ínsula, giro fusiforme esquerdo (temporo-occipital), lobo parietal superior, CO lateral esquerdo, giro sublingual esquerdo (figura 18). No grupo LMC as áreas ativadas foram: CO lateral esquerdo, giro frontal inferior e médio, ínsula direita, giro lingual esquerdo, tálamo esquerdo (figura 19). Não houve diferença entre os mapas de ativação entre os grupos nos contrastes VS>LMC ou LMC>VS.

Os valores de escolaridade, idade, ansiedade em traço pelo IDATE, (para VS e LMC) e CSQr-C e FABQ 1 e 2 (para LMC) foram introduzidos no GLM como regressores, para análise de covariação. Não foram detectadas influências de cada uma destas variáveis nas respostas cerebrais dos grupos.

Não houve diferença de resposta cerebral entre os grupos VS e LMC à análise não paramétrica (ferramenta *Randomise* do FSL), para IC 95% (Apêndice L).

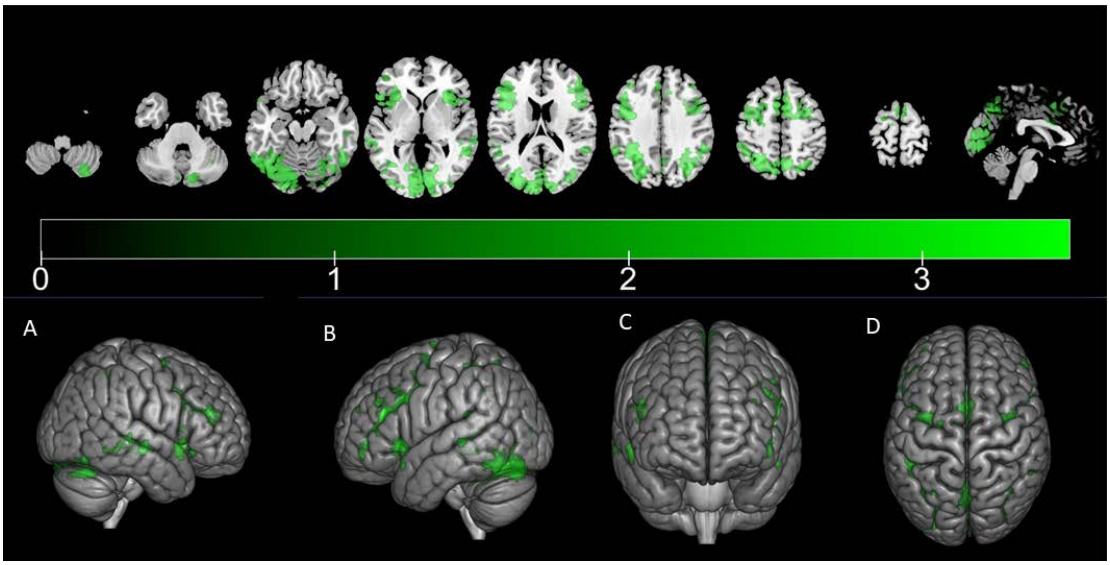



**Figura 18.** Mapa probabilístico de ativação do grupo voluntários saudáveis com as áreas com resposta BOLD mais altas (ANOVA, Z > 2.3; cluster level p < 0.05; N = 26), no experimento Atenção (*Stroop*). As imagens mostram as representações bidimensionais axiais do cérebro e vistas tridimensionais: lateral direita (A), lateral esquerda (B), anterior (C), superior (D)

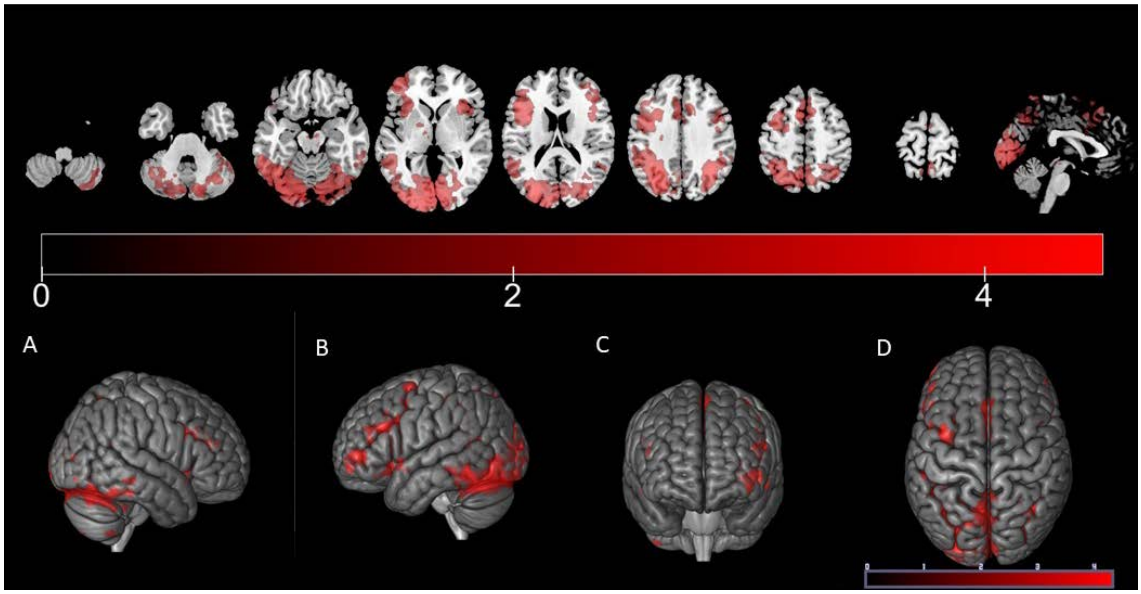



**Figura 19.** Mapa probabilístico de ativação do grupo LMC com as áreas com resposta BOLD mais altas (ANOVA, Z > 2.3; cluster level p < 0.05; N = 42), no experimento Atenção (*Stroop*). As imagens mostram as representações bidimensionais axiais do cérebro e vistas tridimensionais: lateral direita (A), lateral esquerda (B), anterior (C), superior (D)

## 6.6 Tarefa Dor Variável

No experimento 'Dor Variável, considerando o mapa de ativação no contraste estímulo imprevisível sem dor > linha de base, o grupo VS apresentou ativação nas áreas giro frontal médio, CCA direito e esquerdo (figura 20). A figura 21 mostra o efeito BOLD no grupo LMC nas áreas: CCP direito e esquerdo, precúneo, polo frontal médio esquerdo, COF. Não houve diferença entre os mapas de ativação entre os grupos nos contrastes VS>LMC ou LMC > VS (Apêndice L). Não houve diferença dos resultados, controlando-se para escolaridade, idade, Beck ou IDATE traço.

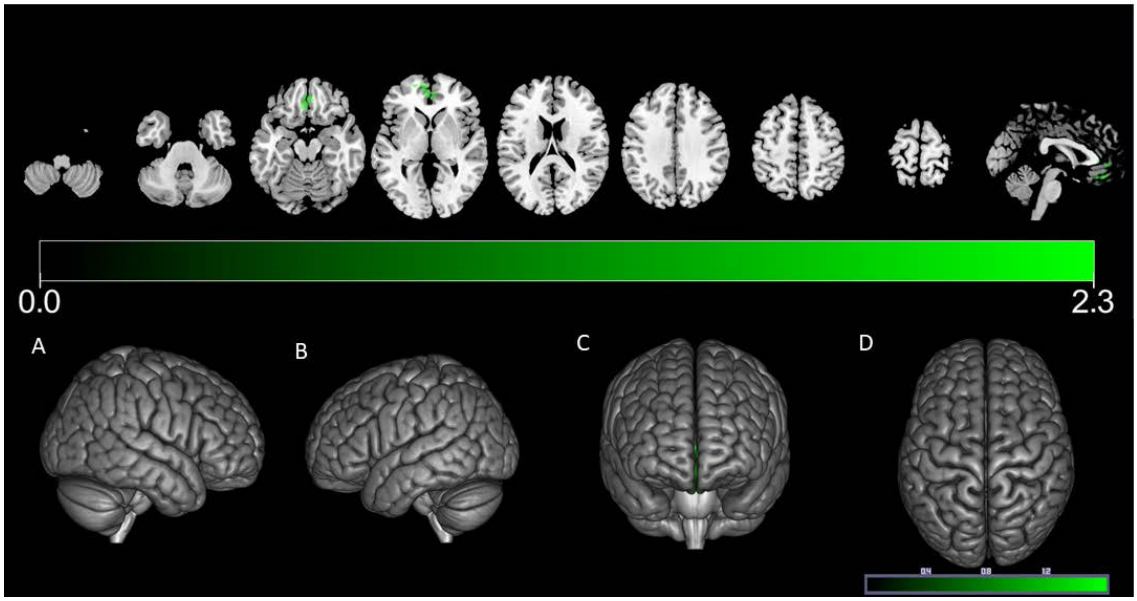



**Figura 20.** Mapa probabilístico de ativação do grupo voluntários saudáveis com as áreas com resposta BOLD mais altas (ANOVA, Z > 2.3; cluster level p < 0.05; N = 26), no experimento Dor Variável no contraste estímulo imprevisível sem dor > linha de base. As imagens mostram as representações bidimensionais axiais do cérebro e vistas tridimensionais: lateral direita (A), lateral esquerda (B), anterior (C), superior (D)

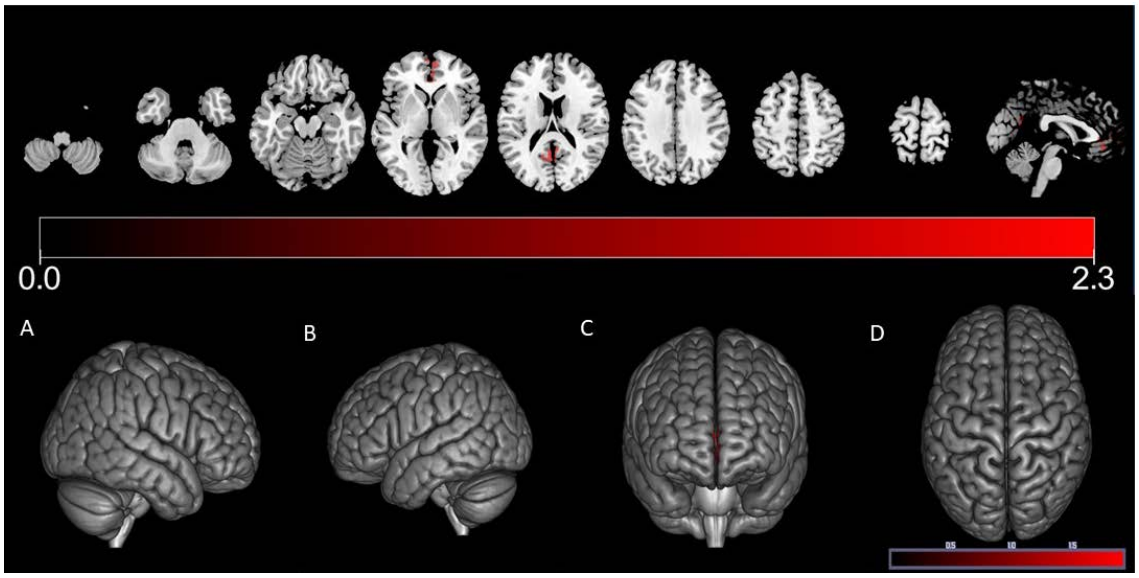


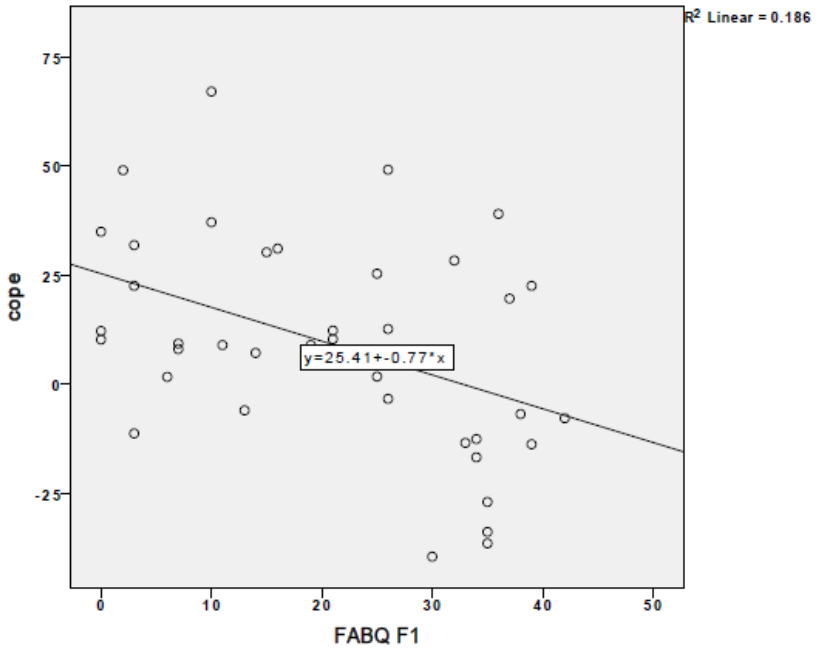

**Figura 21.** Mapa probabilístico de ativação do grupo LMC com as áreas com resposta BOLD mais altas (ANOVA, Z > 2.3; cluster level p < 0.05; N = 42), no experimento Dor Variável no contraste estímulo imprevisível sem dor > linha de base. As imagens mostram as representações bidimensionais axiais do cérebro e vistas tridimensionais: lateral direita (A), lateral esquerda (B), anterior (C), superior (D)

Usando esse mesmo contraste ‘estímulo imprevisível sem dor > linha de base, ao ser controlada para escalas de catastrofização e *coping*(CSQC-r e FABQ1 e 2), indivíduos LMC apresentaram aumento de ativação no CCP quando controlados por FABQ1, indicando que, entre os sujeitos LMC, o controle da presença do fator FABQ1 suprime o efeito BOLD naquela região. Estas porcentagens de ativação foram extraídas por FEATQuery com correlação de Spearman, mostrando correlação negativa moderada entre o efeito BOLD e o FABQ1 (tabelas 6 e gráfico 1; figura 22).

**Tabela 6 e Gráfico 1.** A. Correlação do FABQ1 com % de variação do efeito BOLD, no grupo LMC, contraste (*cope*) ‘estímulo imprevisível sem dor > linha de base’, ROI = CCP, usando FEATQuery. Gráfico 1. Regressão, coeficiente de correlação

| **Rho de Spearman** | | | **Contraste** | **FABQ1** |
|---|---|---|---|---|
| | Contraste | Coeficiente de correlação | 1 | **-0,420*** |
| | | p-valor (bicaudal) | 0 | 0,007 |
| | | N | 40 | 40 |
| | FABQ1 | Coeficiente de correlação | -0,420* | 1 |
| | | p-valor (bicaudal) | 0,007 | 0 |
| | | N | 40 | 40 |

*Correlação é significante no nível 0,01 (bicaudal)



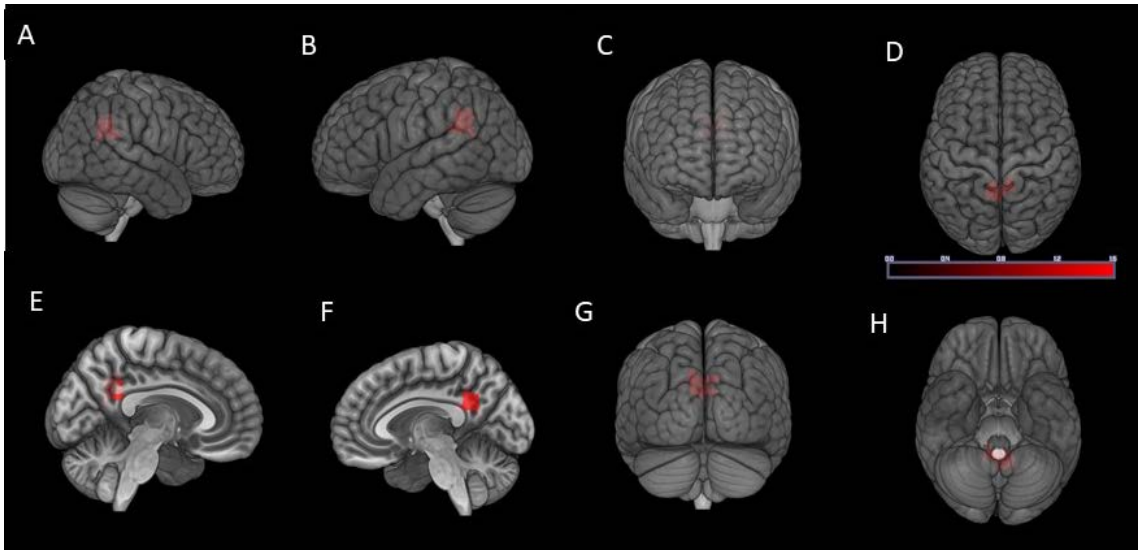



**Figura 22.** Mapa probabilístico de ativação do grupo de *voxel*s no CCP no grupo LMC com as áreas com resposta BOLD mais altas (ANOVA, Z = 2.82 – 3,24; cluster level $p < 0.05$; N = 42), no experimento Dor Variável no contraste estímulo imprevisível sem dor > linha de base, covariando-se com a subescala FABQ1. As imagens mostram as representações tridimensionais do cérebro na vista lateral direita (A), secção esquerda (B), vista lateral esquerda (C), secção direita (D), vista anterior (E), vista posterior (F), vista superior (G) e vista inferior (H)

No mesmo experimento, considerando o mapa de ativação com contraste 'estímulo previsível com dor + estímulo previsível sem dor > estímulo imprevisível com dor + imprevisível sem dor' ('**contraste previsível'**), o grupo VS apresentou ativação nas áreas COF, SS1, SS2, ínsula D, giro temporal superior, claustro, cerebelo D, lobo temporal, putamen, M1, lobo parietal superior, precúneo (figura 23). A figura 24 mostra a resposta BOLD no grupo LMC nas áreas: COF, SMA, polo occipital, ínsula, lobo temporal e lobo frontal. Não houve diferença entre os mapas de ativação entre os grupos nos contrastes VS> LMC ou LMC > VS.

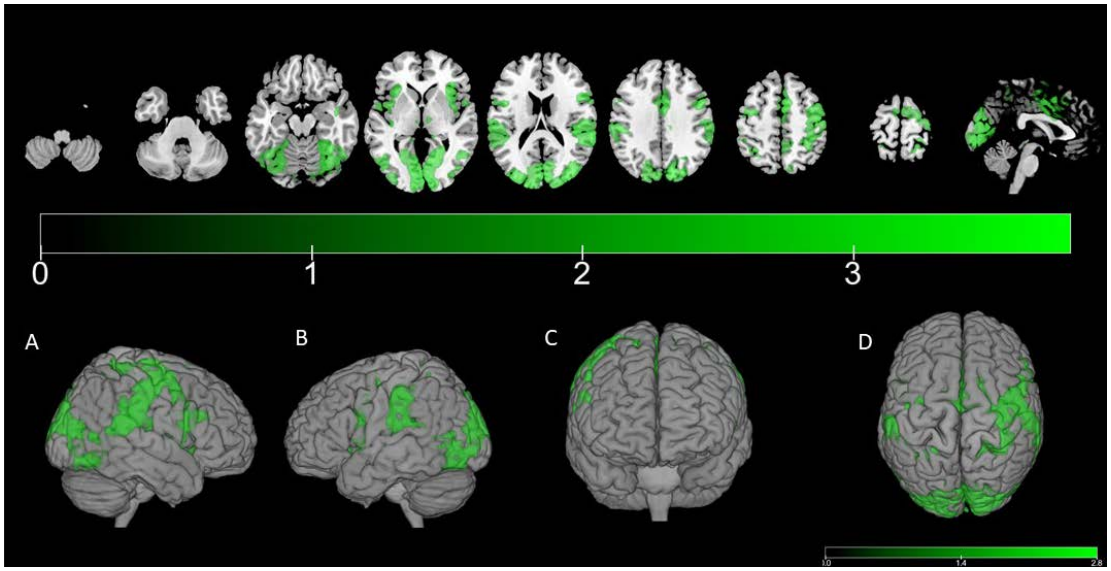



**Figura 23 -** Mapa probabilístico de ativação do grupo voluntários saudáveis com as áreas com resposta BOLD mais altas (ANOVA, Z > 2.3; cluster level p < 0.05; N = 26), no experimento Dor Variável no contraste 'estímulo previsível com dor + estímulo previsível sem dor > estímulo imprevisível com dor + imprevisível sem dor' **('contraste previsível'**). As imagens mostram as representações bidimensionais axiais do cérebro e vistas tridimensionais: lateral direita (A), lateral esquerda (B), anterior (C), superior (D)

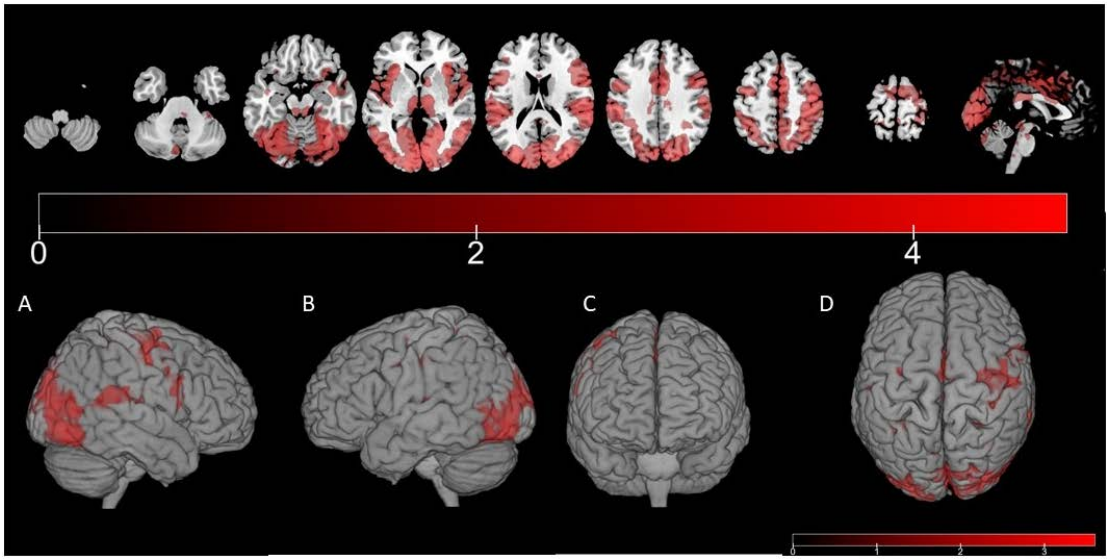



Figura 24 - Mapa probabilístico de ativação do grupo LMC com as áreas com resposta BOLD mais altas (ANOVA, Z > 2.3; cluster level p < 0.05; N = 42), no experimento Dor Variável no contraste 'estímulo previsível com dor + estímulo previsível sem dor > estímulo imprevisível com dor + imprevisível sem dor' **('contraste previsível'**). As imagens mostram as representações bidimensionais axiais do cérebro e vistas tridimensionais: lateral direita (A), lateral esquerda (B), anterior (C), superior (D)

Considerando o segundo contraste ‘estímulo previsível com dor + estímulo previsível sem dor < estímulo imprevisível com dor + imprevisível sem dor’ **(‘contraste imprevisível’**) o grupo VS apresentou ativação nas áreas córtex occipital, CCA D, CCA E, SMA D, giro frontal inferior, SS1 D, lobo temporal, lobo parietal, lobo frontal inferior/ médio, giro fusiforme (figura 25). A figura 26 mostra a resposta BOLD no grupo LMC nas áreas: córtex occipital, giro fusiforme, SMA, giro frontal inferior. Não houve diferença entre os mapas de ativação entre os grupos nos contrastes VS> LMC ou LMC >VS.

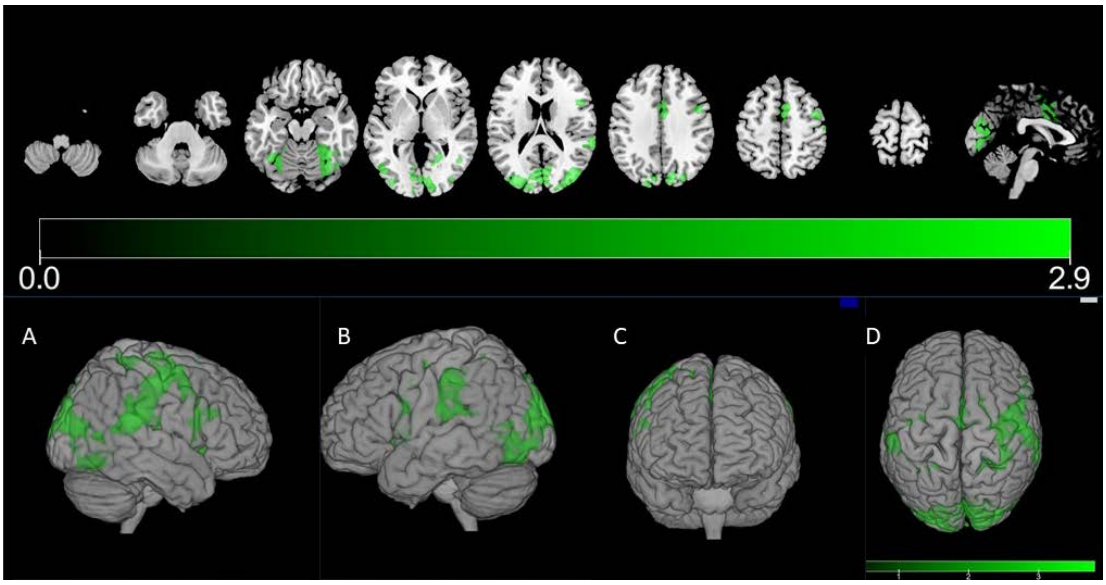



**Figura 25.** Mapa probabilístico de ativação do grupo voluntários saudáveis com as áreas com resposta BOLD mais altas (ANOVA, Z > 2.3; cluster level p < 0.05; N = 26), no experimento Dor Variável no contraste ‘estímulo previsível com dor + estímulo previsível sem dor < estímulo imprevisível com dor + imprevisível sem dor’ **(‘contraste imprevisível’**). As imagens mostram as representações bidimensionais axiais do cérebro e vistas tridimensionais: lateral direita (A), lateral esquerda (B), anterior (C), superior (D)

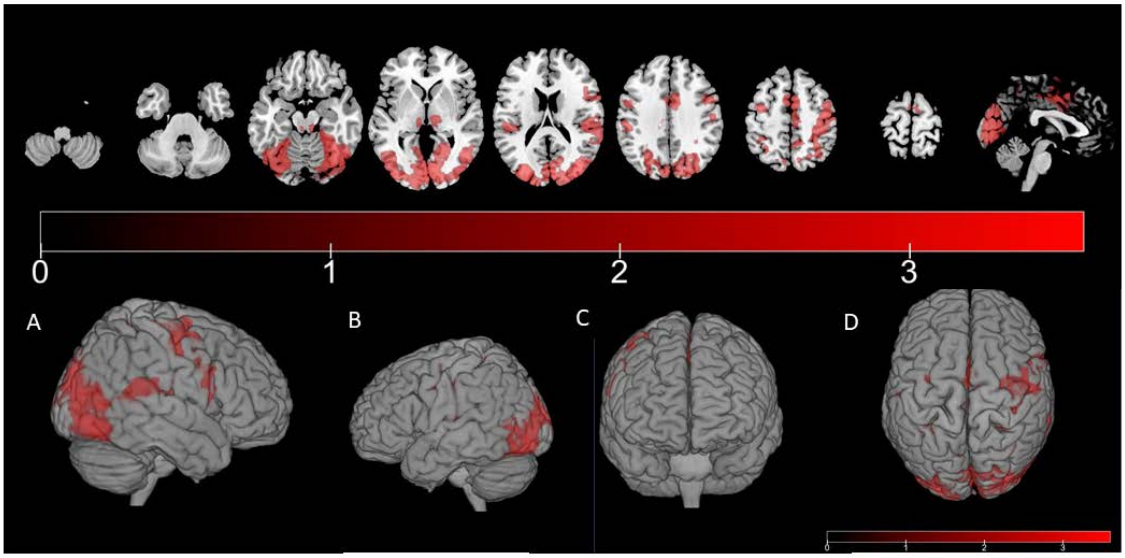



**Figura 26.** Mapa probabilístico de ativação do grupo LMC com as áreas com resposta BOLD mais altas (ANOVA, Z > 2.3; cluster level p < 0.05; N = 42), no experimento Dor Variável no contraste 'estímulo previsível com dor + estímulo previsível sem dor < estímulo imprevisível com dor + imprevisível sem dor' **('contraste imprevisível')**. As imagens mostram as representações bidimensionais axiais do cérebro e vistas tridimensionais: lateral direita (A), lateral esquerda (B), anterior (C), superior (D)

Usando 'contraste previsível' e 'contraste imprevisível', os valores de escolaridade, idade, ansiedade em traço pelo IDATE, depressão pela escala de Beck (todos esses para VS e LMC), e CSQr-C e FABQ 1 e 2 (somente para LMC), foram introduzidos no GLM como regressores, para análise de covariação. Não foram detectadas influências de cada uma destas variáveis nas respostas cerebrais dos grupos (Apêndice L).

Não houve diferença de resposta cerebral entre os grupos VS e LMC à análise não paramétrica (ferramenta *Randomise* do FSL), para IC 95%.

A análise de variância com dois fatores (dor e previsibilidade) em 2 níveis (ausência e presença), foi observado efeito de interação em cada grupo VS e LMC (figuras 27 e 28 respectivamente). As áreas observadas incluem aquelas relacionadas ao sistema da dor e atenção, como CPFDL, CPFVM, CP, SS1, SS2, cerebelo, giro frontal inferior.

Resultados quantitativos usando FEATQuery foram extraídos para as regiões tálamo esquerdo e cíngulo. Esse efeito foi observado em ambos os grupos (gráficos 2 e 3) (Apêndice M).

**Gráfico 2.** Efeito da interação dor*imprevisibilidade na variação do efeito BOLD no tálamo esquerdo. Grupos: VS e LMC. Condições: previsível e imprevisível. Ordenadas: variação do efeito BOLD em %

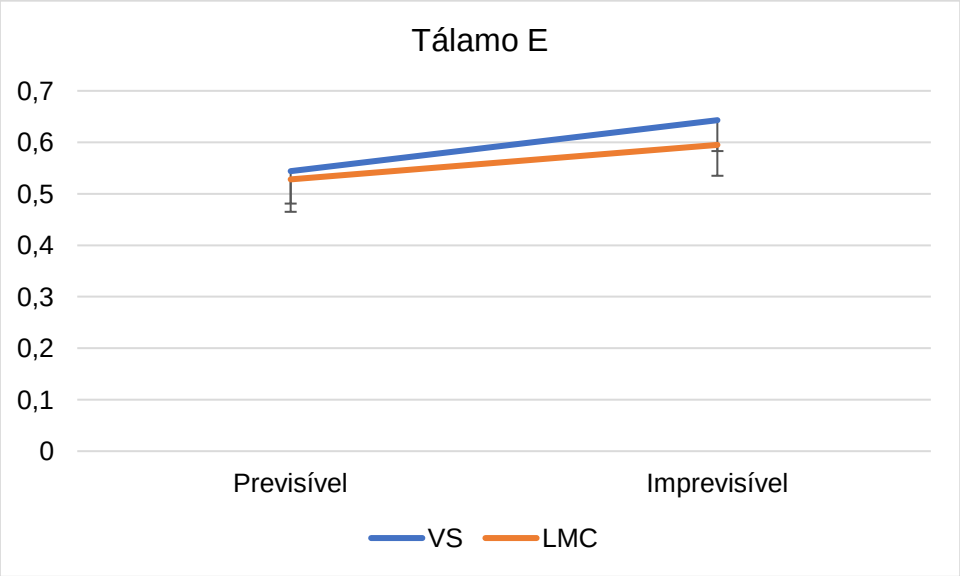
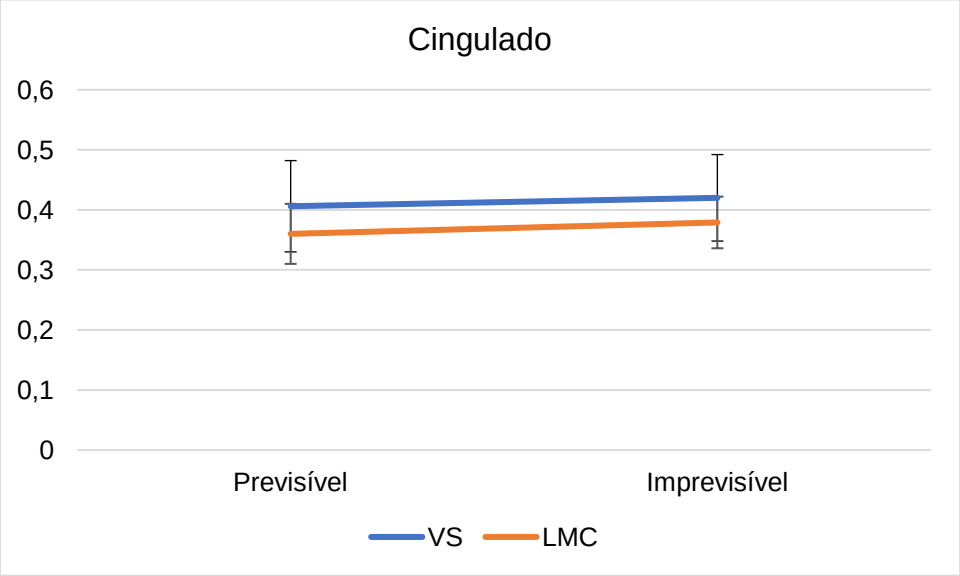



**Gráfico 3.** Efeito da interação dor*imprevisibilidade na variação do efeito BOLD no cíngulo. Grupos: VS e LMC. Condições: previsível e imprevisível. Ordenadas: variação do efeito BOLD em %



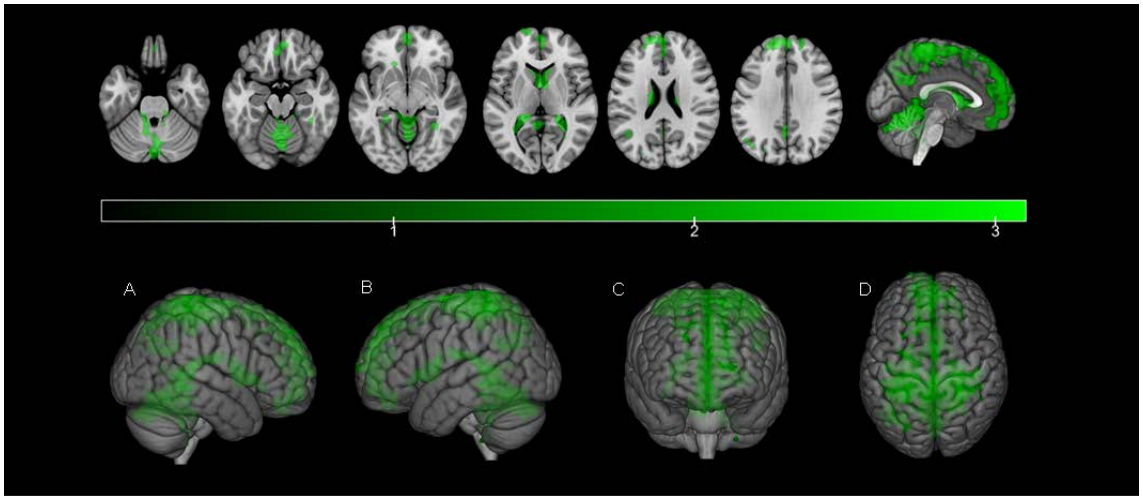



**Figura 27.** Mapa probabilístico de ativação do grupo VS com as áreas com resposta BOLD mais altas (ANOVA, Z > 2.3; cluster level p < 0.05, correção paramétrica para comparações múltiplas; N = 42) da interação dor* imprevisibilidade. As imagens mostram as representações bidimensionais axiais do cérebro e vistas tridimensionais: lateral direita (A), lateral esquerda (B), anterior (C), superior (D)

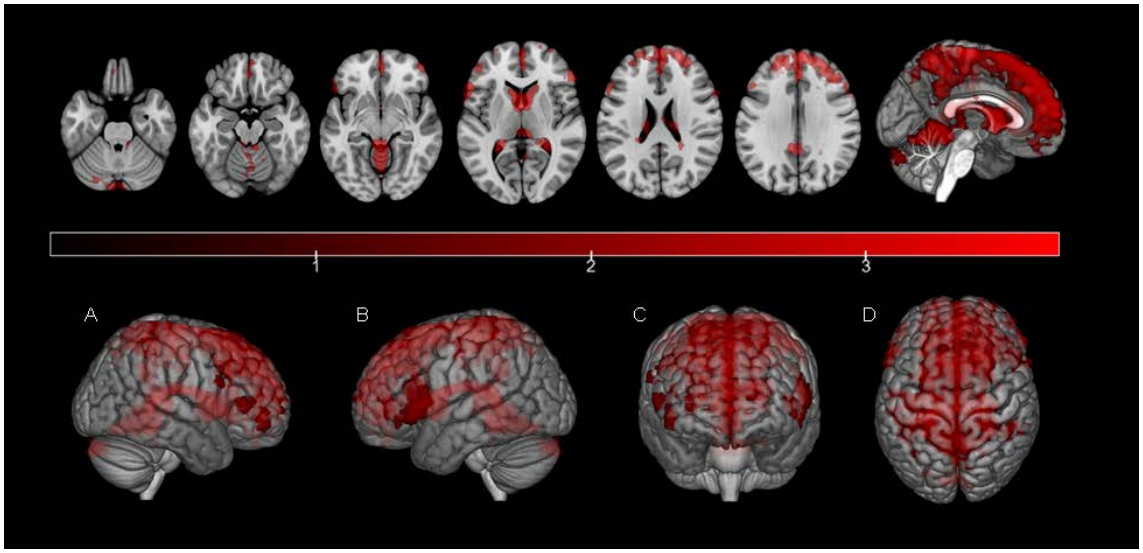



**Figura 28.** Mapa probabilístico de ativação do grupo LMC com as áreas com resposta BOLD mais altas (ANOVA, Z > 2.3; cluster level p < 0.05, correção paramétrica para comparações múltiplas; N = 42) da interação dor* imprevisibilidade. As imagens mostram as representações bidimensionais axiais do cérebro e vistas tridimensionais: lateral direita (A), lateral esquerda (B), anterior (C), superior (D)

## 6.7 Dados comportamentais

Em relação aos dados comportamentais durante a tarefa Atenção, o desempenho dos indivíduos foi mensurado pelo número de acertos por bloco do paradigma e do tempo de resposta médio, nas condições congruente e incongruente. Essas medidas foram comparadas entre os grupos, usando modelo de efeito misto. Foram analisados dados de 65 indivíduos, sendo 23 (35,4%) voluntários saudáveis e 42 (64,6%) LMC.

As medidas de tempo de resposta, efeito de interferência e número de acertos não foram consideradas como tendo distribuição normal.

O tempo de resposta foi maior na condição incongruente do que na congruente ($p < 0,001$) em ambos os grupos, sem diferença estatística (Tabela 7). Não houve diferença em relação ao grupo de pertencimento (valor-p = 0,935) e também não houve significância na interação entre as variáveis "Grupo" e "*Stroop*" (valor-p = 0,420). O efeito de interferência não apresentou diferença significativa entre os grupos controle e lombalgia (valor-p = 0,629), mas ocorreu em ambos os grupos. Quanto ao número de acertos, foi detectado diferença estatística para a interação entre grupo e *Stroop*, ou seja, na condição incongruente o número de acertos é menor ao considerarmos apenas o grupo de indivíduos com LMC (valor-p = 0,020).

**Tabela 7.** Comparação entre controles e pacientes com lombalgia de acordo com a condição do experimento. N = 23 controles e 42 pacientes

| **Medidas** | **VS (n = 230 observações)** | **LMC (n = 419 observações)** | **Valor-p** |
|---|---|---|---|
| Tempo de resposta (milissegundos) | | | 0,935[(a)] |
| Congruente | 756,70 [676,27; 847,40] | 762,83 [669,85; 874,98] | |
| Incongruente | 805,70 [728,00; 916,20] | 856,84 [743,80; 939,14] | |
| Valor-p < 0,001[(b)] | | | 0,420[(c)] |
| Efeito de interferência (I/C) | 1,07 [0,99; 1,18] | 1,10 [0,97; 1,24] | 0,629[(a)] |
| Número de acertos | | | 0,744[(a)] |
| Congruente | 10,00 [9,00; 10,00] | 10,00 [9,00; 10,00] | |
| Incongruente | 10,00 [9,00; 10,00] | 9,00 [7,25; 10,00] | |
| Valor-p = 0,271[(b)] | | | 0,020[(c)] |

Medidas expressas em medianas e, entre colchetes, 1º e 3º quartis. Valores-p obtidos por ajustes de modelos lineares generalizados mistos para comparar controles e pacientes [(a)], congruente e incongruente [(b)] e interação entre os dois fatores [(c)].

## 6.8 Análise estatística

Foram estudadas regiões de interesse pré-definidas a partir de plataformas com dados públicos, geradoras de metanálises automáticas. Estas regiões foram escolhidas por representaresm as tarefas deste estudo. Foram obtidos grupos de voxels (clusters) que apresentavam maiores valores de Z: 14 grupos para Dor Fixa, 6 para Atenção e 25 para Dor Variável.

Destas regiões, foram selecionadas aquelas consideradas mais replicáveis, segundo literatura prévia: Giro pós central, tálamo, giro cingulado, ínsula e CPF(82) para Dor Fixa; frontal inferior direito, giro paracingulado, giro supramarginal E(165) para Atenção; ínsula, lobo parietal inferior, giro temporal caudado, giro frontal superior, giro paracingulado e tálamo (109) para Dor Variável. Não houve diferença de respostas cerebrais entre VS e LMC.

Para o grupo LMC, também foi estudada a correlação entre as escalas comportamentais de catastrofização CSQr-C, FABQ1 e FABQ2, e a atividade cerebral nas regiões de interesse selecionadas acima, para os 3 experimentos de RMF, usando o FEATQuery, para se obter dados quantitativos do efeito BOLD. As variáveis numéricas foram descritas por meio de mediana e quartis, por não haver distribuições próximas da normalidade. As correlações entre as medidas das escalas com os sinais de imagem foram avaliadas com correlações de Spearman (Apêndice N).

As tabelas 8A a 8H apresentam os ROIs selecionados em cada experimento, e os coeficientes de correlação desses valores com as escalas FABQ1 (rho1), FABQ2 (rho2) e CSQr-C (rho3). Na Dor fixa, destaca-se o coeficiente negativo de correlação rho1= -0,48 entre as médias da região do giro pós central e FABQ1, indicando que quanto maior a média em giro pós central menor o FABQ1. No contraste ‘imprevisível’ da Dor Variável, destaca-se correlação negativa (rho1 = - 0,45) entre a região giro frontal superior’, e FABQ1, indicando que quanto maiores as médias nessa região, menor o FABQ1.

Na tarefa Atenção, observou-se correlações negativas moderadas entre a região parietal superior E e FABQ1 (rho1 = -0,41), e CSQ-C (rho3 = -0,4).

**Tabela 8A.** Descrição de FABQ1 e 2 e CSQ-C e 14 ROIs de Dor fixa para LMC

| Medidas | N | Mediana | 1º Quartil | 3º Quartil | Mínimo | Máximo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| FABQ1 | 39 | 21,0 | 7,0 | 34,0 | 0,0 | 42,0 |
| FABQ2 | 39 | 12,0 | 5,5 | 17,5 | 0,0 | 24,0 |
| CSQ-C | 39 | 0,70 | 0,53 | 0,85 | 0,25 | 1,00 |
| 1 – G cingulado D/E | 40 | 0,210 | -0,096 | 0,500 | -0,800 | 1,700 |
| 2 - G frontal sup E | 40 | 0,022 | -0,163 | 0,200 | -1,000 | 2,200 |
| 3 - Insula E | 40 | 0,100 | -0,016 | 0,200 | -0,400 | 0,700 |
| 4- giro pós central D | 40 | -0,026 | -0,185 | 0,300 | -0,600 | 1,000 |
| 5 - Tálamo E | 40 | 0,167 | -0,038 | 0,300 | -0,400 | 1,500 |

**Tabela 8B.** Correlação entre FABQ1 e 2 e CSQ-C entre as medidas de 14 ROIs para Dor fixa para LMC com escalas FABQ1 (rho1), FABQ2 (rho2) e CSQr-C (rho3). N = 39

| Medidas | rho1 | Valor-p | rho2 | Valor-p | rho3 | Valor-p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 – G cingulado D/E | -0,14 | 0,390 | 0,14 | 0,381 | 0,01 | 0,962 |
| 4- giro pós central D | -0,09 | 0,594 | -0,08 | 0,640 | 0,01 | 0,967 |
| 3 - Insula E | -0,18 | 0,261 | -0,02 | 0,919 | -0,09 | 0,607 |
| 5 - Tálamo E | -0,48 | **0,002** | -0,11 | 0,496 | -0,09 | 0,574 |
| 1 – G cingulado D/E | -0,19 | 0,252 | -0,15 | 0,351 | 0,00 | 0,995 |

**Tabela 8C.** Descrição de FABQ1 e 2 e CSQ-C e 6 ROIs de Atenção para LMC

| Medidas | N | Mediana | 1º Quartil | 3º Quartil | Mínimo | Máximo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| FABQ1 | 39 | 21,0 | 7,0 | 34,0 | 0,0 | 42,0 |
| FABQ2 | 39 | 12,0 | 5,5 | 17,5 | 0,0 | 24,0 |
| CSQ-C | 39 | 0,70 | 0,53 | 0,85 | 0,25 | 1,00 |
| 1 - G paracingulado D | 40 | 0,100 | 0,004 | 0,200 | -0,200 | 1,000 |
| 2 – G supramarginal E | 40 | 0,250 | 0,068 | 0,300 | -0,100 | 0,800 |
| 3 – G frontal inferior D | 40 | 0,080 | -0,048 | 0,200 | -0,400 | 1,300 |

**Tabela 8D.** Correlação entre FABQ1 e 2 e CSQ-C entre as medidas de 6 ROIs de Atenção para LMC com escalas FABQ1 (rho1), FABQ2 (rho2) e CSQr-C (rho3). N = 39

| Medidas | rho1 | Valor-p | rho2 | Valor-p | rho3 | Valor-p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 - G paracingulado D | -0,24 | 0,144 | -0,27 | 0,092 | -0,04 | 0,817 |
| 2 – G supramarginal E | -0,41 | **0,009** | -0,13 | 0,440 | -0,40 | **0,012** |
| 2 – G supramarginal E | -0,32 | 0,050 | -0,11 | 0,518 | -0,27 | 0,097 |

**Tabela 8E.** Descrição de FABQ1 e 2 e CSQ-C e 25 ROIs de dor variável para LMC no contraste 'previsível'

| Medidas | N | Mediana | 1º Quartil | 3º Quartil | Mínimo | Máximo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| FABQ1 | 38 | 20,0 | 8,0 | 34,0 | 0,0 | 42,0 |
| FABQ2 | 38 | 10,0 | 5,0 | 17,5 | 0,0 | 24,0 |
| CSQ-C | 38 | 0,70 | 0,55 | 0,85 | 0,25 | 1,00 |
| 1 – G cingulado | 40 | -0,007 | -0,030 | 0,010 | -0,110 | 0,180 |
| 2 - G frontal super E | 40 | 0,001 | -0,020 | 0,010 | -0,050 | 0,150 |
| 3 – G paracingulado E | 40 | 0,006 | -0,010 | 0,030 | -0,040 | 0,140 |
| 4 – ínsula E1 | 40 | -0,006 | -0,020 | 0,020 | -0,050 | 0,080 |
| 5 - tálamo D | 40 | 0,040 | -0,005 | 0,090 | -0,150 | 0,270 |
| 6 - G temporal médio D | 40 | 0,002 | -0,020 | 0,030 | -0,110 | 0,240 |

**Tabela 8F.** Correlação entre FABQ1 e 2 e CSQ-C entre as medidas de 25 ROIs de dor variável para LMC no contraste 'previsível' com escalas FABQ1 (rho1), FABQ2 (rho2) e CSQr-C (rho3). N = 38

| Medidas | rho1 | Valor-p | rho2 | Valor-p | rho3 | Valor-p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 – G cingulado | -0,23 | 0,166 | 0,01 | 0,965 | 0,25 | 0,127 |
| 3 – G paracingulado E | -0,21 | 0,205 | -0,13 | 0,419 | -0,06 | 0,718 |
| 2 - G frontal super E | 0,05 | 0,778 | 0,03 | 0,872 | 0,26 | 0,110 |
| 4 – ínsula E1 | 0,23 | 0,171 | -0,03 | 0,844 | 0,23 | 0,173 |
| 1 – G cingulado | -0,20 | 0,217 | -0,12 | 0,477 | 0,07 | 0,664 |
| 2 - C frontal super médio E | -0,27 | 0,101 | -0,10 | 0,567 | 0,11 | 0,524 |

**Tabela 8G.** Descrição de FABQ1 e 2 e CSQ-C e 25 ROIs de Dor Variável para LMC no contraste 'imprevisível'

| Medidas | N | Mediana | 1º Quartil | 3º Quartil | Mínimo | Máximo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| FABQ1 | 38 | 20,0 | 8,0 | 34,0 | 0,0 | 42,0 |
| FABQ2 | 38 | 10,0 | 5,0 | 17,5 | 0,0 | 24,0 |
| CSQ-C | 38 | 0,70 | 0,55 | 0,85 | 0,25 | 1,00 |
| 1 – G cingulado | 40 | -0,003 | -0,040 | 0,040 | -0,120 | 0,130 |
| 3 – G paracingulado E | 40 | -0,010 | -0,020 | 0,020 | -0,100 | 0,160 |
| 2 - G frontal super E | 40 | 0,009 | -0,020 | 0,030 | -0,060 | 0,170 |
| 4 – ínsula E1 | 40 | -0,001 | -0,020 | 0,010 | -0,050 | 0,080 |
| 1 – G cingulado | 40 | 0,050 | -0,010 | 0,090 | -0,160 | 0,260 |
| 2 - C frontal super médio E | 40 | -0,005 | -0,020 | 0,020 | -0,130 | 0,220 |

**Tabela 8H.** Correlação entre FABQ1 e 2 e CSQ-C entre as medidas de 25 ROIs de Dor Variável para LMC no contraste 'imprevisível' com escalas FABQ1 (rho1), FABQ2 (rho2) e CSQr-C (rho3). N = 38

| Medidas | rho1 | Valor-p | rho2 | Valor-p | rho3 | Valor-p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 – G cingulado | 0,02 | 0,882 | 0,33 | **0,044** | 0,27 | 0,095 |
| 3 – G paracingulado E | -0,45 | **0,004** | -0,10 | 0,557 | -0,26 | 0,119 |
| 2 - G frontal super E | -0,18 | 0,287 | -0,16 | 0,336 | -0,03 | 0,848 |
| 4 – ínsula E1 | -0,25 | 0,124 | -0,04 | 0,830 | -0,02 | 0,897 |
| 1 – G cingulado | -0,25 | 0,125 | 0,02 | 0,911 | 0,06 | 0,726 |
| 2 - C frontal super médio E | -0,07 | 0,669 | -0,23 | 0,159 | 0,18 | 0,293 |

### 6.8.1 Análise *pos hoc* de poder

Usando a ferramenta fMRIpower, os dados de 12 sujeitos com LMC foram usados, conforme recomendação dos autores (163). Os resultados são descritos na tabela 9 e as imagens estão no Apêndice P.

**Tabela 9.** Resultados da análise pos hoc de poder, para poder 80%. N= número mínimo de indivíduos necessários para dado tamanho de efeito (ES)

| Área | N | Efeito |
|---|---|---|
| **Dor Fixa** | | |
| Parietal inferior D | 35 | 0,40 |
| Frontal inferior D | 28 | 0,50 |
| Tálamo D | 50 | 0,36 |
| Cerebelo D | 30 | 0,29 |
| Ínsula D | 22 | 0,57 |
| Giro pós central | 47 | 0,37 |
| CCM D | 60 | 0,50 |
| **Atenção** | | |
| Córtex calcarino E | 100 | 0,19 |
| Frontal inferior E | 45 | 0,35 |
| Occipital médio E | 100 | 0,18 |
| Occipital superior E | 60 | 0,30 |
| SMA D | 100 | 0,23 |
| **Dor Variável** | | |
| CCA E | 100 | 0,20 |
| ínsula | 100 | 0,23 |
| Frontal inferior E | 80 | 0,26 |
| CCP E | 90 | 0,20 |
| COF | 80 | 0,26 |

# 7 Discussão

## 7.1 Casuística

O processo de escolha do tamanho amostral implica em se obter um valor no qual haja balanço entre poder estatístico, limite de significância do estudo, menor tempo de escaneamento na RM, e menor custo. Todos estes fatores foram ponderados na elaboração da amostra final. Este estudo buscou tamanho amostral segundo dados prévios publicados (considerando ativações típicas, para variâncias intrasujeito e intersujeito conservadoras), e levando em conta a logística possível do serviço e otimização do tempo sob escaneamento mediante vários experimentos e aquisições. Os resultados de poder *pos hoc* mostraram tamanho amostral superior ao que foi utilizado, provavelmente devido ao desenho do estudo, tipo de tarefa e tamanho do efeito estudado. Porém, mesmo seguindo o valor calculado, não há garantia de que aumento de sujeitos necessariamente proporcione, em um próximo estudo, poder suficiente.

O fato da pesquisa estudar dor experimental, isto é, realizar técnicas induzindo sensação desagradável supralimiar nos indivíduos, implicou em desafio no recrutamento e seleção dos participantes. Mesmo sob rigor ético, provisão de custeio para alimentação e transporte aos voluntários, busca ativa em vários canais de contato e rede de serviços de encaminhamento, houve dificuldade de recrutamento da amostra prevista. Isto pode ser evidenciado pelo extenso tempo de recrutamento e coleta dos dados: por volta de 2 anos. Na prática, indivíduos normais não sentiam interesse em colaborar voluntariamente em uma pesquisa que geraria dor. Critérios de inclusão e exclusão rigorosos para garantir amostras homogêneas e baixas variâncias também dificultaram a captação de voluntários.

Apesar da reabilitação multidisciplinar para o tratamento da LMC ser preconizada pelas melhores diretrizes (ver seção Introdução), este estudo optou pelo recrutamento de indivíduos submetidos somente à fisioterapia convencional para a dor. O motivo desta escolha foi representar a realidade dos pacientes com lombalgia, comumente tratados pela maioria dos convênios e dos serviços públicos sob este modelo no Brasil, e assim buscar o retrato predominante para esta população.

O estudo usou dor moderada, isto é, EVA entre 4 e 7, tal qual estudos semelhantes publicados com estímulo térmico(97) e pressórico(55). Devido a questões éticas, não foi possível fazer uso de dor intensa (EVA entre 8 a 10), que seria a dor provavelmente relacionada a estímulo saliente para as maiores ativações cerebrais da matriz da dor, levando em conta o interesse em atenção e antecipação, motivos deste estudo.

Ao final, foram recrutados 26 indivíduos voluntários saudáveis, e quase o dobro de indivíduos LMC. Os grupos se mostraram bem equilibrados em relação aos dados demográficos (sexo, faixa de idade, escolaridade, nível socioeconômico, lateralidade), e portanto comparáveis e demonstrando baixa variabilidade entre sujeitos. Mais mulheres se voluntariaram ao estudo, em ambos os grupos, e o grupo LMC tinha indivíduos com mediana de 51 anos de idade, contra 43 anos entre os voluntários saudáveis. Destaca-se que, mediante a constatação de diferença significante de idade entre LMC e VS, a variável idade foi verificada nas análises dos fatores e grupos, e não foi detectada diferença dos resultados que pudesse ser atribuída à mesma.

O grupo com LMC foi semelhante aos dados epidemiológicos consagrados, apontando para uma população na fase economicamente ativa, com tempo prolongado de dor, uso contínuo de medicações sintomáticas(29, 30) e concomitância de condições como ansiedade e depressão.

Aos indivíduos, foi permitido o uso de medicações habituais, inclusive aquelas para controle da dor crônica - um tratamento padrão para a condição tipicamente inclui combinação de medicações analgésicas, relaxantes musculares, antidepressivos, anticonvulsivantes, e às vezes opioides. Destas, muitas possuem efeito central, o que pode ter influenciado o desempenho cognitivo em estratégias atencionais frente ao estímulo doloroso, e o nível de

alerta durante a sessão de RM. O efeito analgésico periférico das medicações também pode ter influenciado a tolerância ao estímulo. De todo modo, foi optado manter as medicações, por questões éticas, e para se preservar uma casuística representativa do contexto clínico habitual. Os voluntários LMC utilizavam mais medicações, principalmente relacionadas à dor crônica; como este grupo tinha maior média de idade em relação aos voluntários saudáveis, também consumia mais medicações para comorbidades.

Somente sujeitos autodeclarados destros foram incluídos no estudo, embora os resultados da escala de lateralidade de Edimburgo tenha revelado 95,6% de destros (sendo os demais ambidestros). Apesar desta discrepância, consideramos a lateralidade declarada suficiente e válida para recrutamento da população.

Os sujeitos com LMC tiveram menor limiar doloroso em relação aos voluntários saudáveis. Além disso, entre os LMC, quanto maior o tempo de dor, menor a tolerância ao estímulo álgico. Ambos os resultados corroboram dados já publicados acerca da fisiopatologia da dor crônica e fenômenos neuroplásticos de sensibilização central, explorados na introdução desta tese.

Compatível com dados publicados, sujeitos com LMC apresentaram maiores escores de depressão (Beck) e ansiedade (IDATE), em relação aos voluntários saudáveis. No entanto, em geral, os níveis de depressão e ansiedade não interferiram nos resultados funcionais, quando os escores foram covariados no modelo de regressão linear geral.

## 7.2 Escalas e questionários

Para a análise da catastrofização, foram escolhidos o CSQr, que contém subescalas correspondentes às estratégias de *coping* mais usadas entre os pacientes com dor crônica, e o FABQ. Do CSQr, foi selecionada a subescala ‘catastrofização’ para avaliação da catastrofização. Porém, há outras escalas mais adequadas para a análise, como a PCS (ver seção Introdução), que examina 3 componentes da catastrofização: ruminação, magnificação e desesperança. A PCS foi validada no Brasil para uso somente em 2013, quando

a pesquisa estava já em fase de coleta de dados. Sendo assim, optou-se por manter o uso da CSQr como medida de *coping* como um todo. Neste estudo, as estratégias mais utilizadas pelos indivíduos foram rezar (pontuação 0,83), autoafirmações (0,72), distração (0,7) e catastrofização (0,7). Dentre elas, as 3 primeiras são consideradas de bom *coping*, e a última como mau *coping*. O pouco uso deliberado da estratégia da catastrofização entre os sujeitos pode ter comprometido o tamanho do efeito procurado, que dizia respeito justamente à influência da catastrofização na tarefa de antecipação entre os sujeitos LMC. A FABQ, embora não averigue diretamente estratégias de *coping* ou catastrofização, foi escolhida porque capta crenças mal adaptadas em relação a atividade física e trabalho, que compõem o modelo de medo e evitação. Na população de lombalgia, escalas de medo-evitação e catastrofização são geralmente utilizadas de forma complementar, tendo, inclusive sido estudadas em termos de propriedades psicométricas(166, 167).

O tamanho das escalas de avaliação e a sobrecarga e o tempo necessário para autopreenchimento são sabidamente barreiras para seus usos correntes em contextos de pesquisa. Isto é ainda mais impactante em se tratando de avaliações multidimensionais, que requerem medidas de construtos compostos, ou várias escalas para cada indivíduo. No estudo, mesmo com todos os indivíduos se declarando com escolaridade de pelo menos o ensino médio incompleto, não se pode garantir habilidades plenas de compreensão e generalização do conteúdo textual das escalas, considerando a escolarização sofrível do país. Uma limitação importante na interpretação das respostas das escalas foi representada pela presença de variáveis modificadoras: reações de *coping* e ajuste tendem a sofrer influência de intensidade do estímulo doloroso, idade, sexo, nível socioeconômico, e cronicidade da dor, sendo que o peso de cada uma de tais variáveis, até hoje, ainda não foi totalmente esclarecido. Estes poderiam contribuir para a compreensão de qual e em que condição uma determinada estratégia de *coping* ajudaria ou prejudicaria o ajustamento à dor.

Medidas de dimensões subjetivas são desenvolvidas por meio de diferentes técnicas e modelos, com o objetivo de capturar dimensões múltiplas de um conceito comportamental, o que necessariamente acarreta limitações em relação a validade interna, confiabilidade e interpretação dos escores, entre

outras questões(46). Apesar do desenvolvimento e validação crescente de inúmeras escalas, ainda há necessidade dos seus aprimoramentos e usos como medidas de desfecho em pesquisa e na clínica. Até que haja o desenvolvimento de escalas robustas, autoaplicáveis e adaptadas para contextos ambulatoriais de reabilitação da dor crônica e pesquisa clínica, haverá ressalva acerca da interpretabilidade dos dados por elas gerados.

Todas as escalas utilizadas foram validadas para a população brasileira, com exceção do inventário de lateralidade. Mesmo assim, foi usada a versão o mais próxima da original, que já foi aplicada em outros estudos realizados no Instituto do Cérebro(168). Aqui, cabe ponderar entre a viabilidade de se eventualmente deixar de executar projetos devido à ausência da escala e antes validá-la, ou seguir com as pesquisas, assumindo-se o risco do uso de escalas somente adaptadas para o estudo em questão.

## 7.3 Ressonância magnética funcional

O estudo com RMF tende a gerar resultados mais consistentes e com maior poder se criado com desenho simples, expectativas e suposições moderadas, e hipóteses neuroanatômicas simples - controlando-se os desafios técnicos, artefatos, opções metodológicas para preparo e processamento das imagens, e análise estatística do sinal. Por questões logísticas, financeiras e de adesão dos voluntários, optou-se por realizar a RMF em sessão única, incluindo em 40 minutos todas as coletas e assumindo as limitações que poderiam ocorrer.

Idealmente, um estudo de RMF na dor deve suprir pré-requisitos metodológicos para permitir resultados com poder estatístico suficiente, assim como outros aspectos relacionados aos equipamentos e racional teórico. Esses incluem: hipótese neuroanatômica apriori, tamanho amostral, desenhos experimentais garantindo poder estatístico adequado e tamanho do efeito a ser estudado, método de correção para múltiplas comparações, escolha da curva de resposta hemodinâmica, escolha e familiaridade com o *software* para análise dos dados funcionais, rotina de pré-processamento das imagens e correção de artefatos, parâmetros de aquisição das imagens (definições de TR, tamanho de

*voxel*, matriz, TE, saturação, bobinas e campo magnético, sistemas de sincronização dos estímulos). O mecanismo de emissão do estímulo doloroso também deve ser considerado na escolha: por exemplo, os térmicos requerem um tempo de aquecimento, e portanto o estímulo não é instantâneo; não há tal limitação para laser e estímulos elétricos. Técnicas especiais de RMF que analisam o curso do tempo nas ativações relacionadas à dor permitem o estudo de sinais dolorosos transitórios, efeito da sensibilização e redes neurais (169).

De fato, um dos aspectos mais difíceis em estudos com neuroimagem é a determinação dos parâmetros críticos a diferença esperada média (md) e variância entre sujeitos (uma vez que, em geral, a diferença intrasujeito tende a ser menor e repercute menos na ANOVA (152)). Novamente, estes parâmetros impactam no tamanho do efeito, e portanto, no poder estatístico. Nos estudos de RMF, a variância intrasujeito decorre, por exemplo, de ruído dentro do aparelho de RM. A variância intersujeito pode decorrer de diferenças anatômicas entre as cabeças dos sujeitos, assim como diferenças de magnitude de ativações captadas em cada local, diferenças globais nas redes cerebrais ativadas na tarefa e diferenças de motivação. Mesmo se tratados como fatores de confusão e modelados globalmente em análise de segundo nível, ainda assim não são totalmente minimizados. Ao mesmo tempo, é difícil definir *apriori* o nível de pertinência de qualquer mudança percentual de sinal frente a uma tarefa, pois tal valor é altamente dependente do contraste estudado (151) e nem sempre é disponível em dados publicados prévios, assim como os parâmetros da variância.

É possível reduzir a variância intrasujeito com a redução dos ciclos de coleta de dados durante a RMF, de modo a minimizar o impacto da variância intersujeito no tamanho do efeito. Para se garantir o poder com menor número de ciclos (e, portanto, menor tempo dentro da máquina), é necessário maior tamanho amostral. Inversamente, para amostras menores, é necessário maior tempo de escaneamento e mais ciclos, implicando também em maior custo (163). Desta forma, a escolha do tamanho amostral demanda análise de custo-benefício entre recursos financeiros disponíveis, número de volumes coletados no experimento, e disponibilidade dos sujeitos para a amostra. O balanço entre todas essas variáveis justificou os tamanhos amostrais escolhidos deste estudo.

Ao se definir os limiares de Z, também foi ponderado o risco de não haver voxels sobreviventes, caso fosse elevado, Z objetivando reduzir excesso de resultados falsos positivos (170). Sendo assim, neste estudo, foram definidos os limiares de Z > 2,3 (Dor Variável) e Z > 3,09 (Dor fixa e Atenção). Como os resultados do experimento Dor Variável foram compatíveis com as hipóteses neuroanatômicas e não pareceram espúrios, optamos por manter o valor de Z>2,3. O valor de Z para Dor fixa e Atenção são apoiados por dados publicados (160).

Também se consideram aspectos relacionados à habituação do estímulo doloroso, especificidade do estímulo, e diferenças entre estímulo periférico, experiência dolorosa e ativação cerebral - que afinal corresponde a processos que levam em conta tanto o estímulo nóxico quanto a subjetividade. Um dos pontos mais delicados é a construção do desenho do estudo e das tarefas cognitivas, para que elas possam induzir o estado psicológico de interesse, de modo específico, e livre de fatores de confusão. Por isso, no estudo com RMF é necessário dissecar todos os eventos para obter informação psicofísica e significado real do estímulo usado no paradigma, para depois correlacionar com os dados de sinais obtidos. As correlações separam as alterações de sinal decorrentes de um estímulo com as alterações que variam de acordo com características temporais e de intensidade de uma dada sensação (171).

Para o estudo, foi criado um sistema para oferta de estímulo pressórico, a partir de protótipo de outra universidade (ver seção Métodos). O EPAC, que não foi patenteado, foi utilizado pela primeira vez neste estudo, com necessidade de testes, ajustes e correções de falhas, próprios do início do uso de qualquer sistema. Antes do emprego neste estudo, o sistema passou por vários testes e calibragens, até ter seu uso padronizado em estudo piloto. No entanto, ocorreram falhas durante seu emprego, com necessidade de manutenções simples durante a coleta de dados. As falhas se relacionaram à obsolescência dos materiais utilizados, que demandaram trocas de seringas e mangueiras, por perda de integridade. O mesmo valeu em caso de êmbolos com borracha ressecada. O controlador de válvulas necessitou passar por 2 manutenções corretivas importantes, que ocasionaram interrupção de coleta dos dados. Também houve falha da manopla de ajuste pressórico da saída de ar comprimido

da sala de RM em uma ocasião, e alguns momentos onde se notou oscilação de oferta de ar comprimido na sua fonte.

Porque o sistema é fechado e utiliza água, a presença de bolhas de ar nas mangueiras constituiu-se em intercorrência constante. A presença das bolhas, mesmo mínima, interferia na transmissão de estímulo pressórico. Foi observado, por exemplo, que se o sistema continha bolhas, 2 quilos de peso na plataforma representavam subjetivamente menos de 2 quilos sobre o polegar do sujeito. Tais distúrbios técnicos podem ter impactado na coleta precisa dos dados, principalmente em relação à real oferta de estímulo pressórico aos sujeitos. Apesar das intercorrências, menos de 30% dos sujeitos ficaram por tempo prolongado (mais que 1 hora) dentro do aparelho de RM em decorrência das falhas. Não se pode realizar análise de qualidade ou funcionamento do sistema a partir de comparações rigorosas de dados publicados, pela ausência dos mesmos.

## 7.4 Tarefa Dor Fixa

Para o experimento Dor fixa optou-se por utilizar a estratégia relacionada a eventos. Optou-se por manter TR 2s, com sessões durando por volta de 6 minutos e espessura de 3 mm de fatia, levando em conta a escolha de sequências (EPI) e parâmetros (TR, TE, aquisição, campo magnético), para o equilíbrio entre resolução espacial, resolução temporal, e risco para artefatos.

A HRF escolhida correspondeu à função canônica com derivativas (função gama dupla, com tempo para o pico 6s e desvio padrão de 3s), por considerarmos o melhor balanço entre precisão (demanda de menos regressores necessários para estimar a curva) e acurácia (menos vieses) (71), com melhor interpretação da resposta BOLD. Não consideramos que os sujeitos com tempo prolongado no aparelho, devido a intercorrências técnicas (29,4%), tenham sofrido interferência importante nos seus resultados.

A condição Dor Fixa buscou a detecção de atividade cerebral correspondente à experiência da dor, que por sua vez foi induzida pela estimulação pressórica periférica. Em ambos os grupos houve ativação de áreas

previamente descritas como parte do que é considerado ‘assinatura da dor’. Os resultados sugerem portanto que o EPAC, uma vez implementado, foi capaz de provocar sensação pressórica que foi interpretada como dor, levando à ativação de áreas corticais e subcorticais compatíveis com as áreas de interesse.

As áreas cerebrais implicadas no sistema de dor foram elicitadas nessa tarefa, graças a esses estímulos pressóricos discretos e supralimiares, para dor moderada. Houve resposta BOLD em áreas tipicamente relacionadas à função sensitivo-discriminativa (tálamo, ínsula posterior), afetiva (CCA, insula) e cognitivo-avaliativa (CF, COF), além de outras que também são descritas em estudos prévios: putamen, cerebelo, giro temporal, SMA. Uma análise exploratória posterior com p-valor leniente mostrou em ambos os grupos uma maior resposta BOLD de mais áreas do sistema de percepção de dor, como SS1, amígdala bilateral e núcleo caudado. Nesta análise *pos hoc*, a ativação foi maior em LMC, o que favoreceria hipótese de hiperexcitabilidade cerebral neste grupo, decorrente de dor crônica.

Na tarefa, a ínsula bilateral teve resposta BOLD maior no grupo VS em relação a LMC. Este achado não foi condizente com dados publicados, que demonstram atividade aumentada ou representada mais rostralmente da ínsula anterior na dor crônica, síndrome da fadiga crônica, fibromialgia e síndrome do intestino irritável, corroborando teorias de alterações de autopercepção de funções homeostáticas, autorreferência, monitorização do cenário mental interno, propriocepção e interocepção, como elementos fisiopatológicos dessas condições (106).

Também houve ativação VS > LMC na região orbitofrontal mesial, sugerindo maior capacidade, no VS, de ativar áreas frontais relacionadas à tomada de decisão, atenção e controle da dor (áreas de Brodman 10, 11 e 47) – mas o estudo não foi conduzido para esta investigação.

Quando controladas para variáveis como idade, depressão, ansiedade e escolaridade, não houve diferença de atividade cerebral entre voluntários saudáveis e LMC. Isto sugere que estes fatores não influenciam o processamento central de dor, ao contrário do esperado.

Uma das características mais importantes da síndrome de dor crônica é a sensibilização central. Este fenômeno leva a achados clínicos específicos, tais

como redução do limiar de dor na periferia, hipersensibilidade, alodínia tátil, hiperalgesia pressórica puntata secundária, pós-sensações e somação temporal. Acreditamos que a sensibilização central, em associação aos demais mecanismos neuroplásticos do sistema de percepção e modulação da dor, levasse a estados de hiperexcitabilidade periférica, episódios de dor espontânea, e maior consciência aos estímulos ambientais nóxicos. O fenômeno foi observado em estudos prévios, nos quais o estímulo nociceptivo periférico requerido para produzir dor moderada foi inferior entre pacientes com dor crônica em relação aos saudáveis, por hiperalgesia e maior atividade das vias aferentes. Mas quantidades semelhantes de estímulo pressórico ativaram mais áreas das regiões tipicamente ativadas na dor, sugerindo alterações funcionais próprias do aumento do processamento central (95, 172). Neste estudo, de fato, o peso limiar para elicitar níveis moderados de dor pressórica diferiu significantemente entre os grupos, sendo que indivíduos LMC necessitaram de uma média de 5 Kg, e os voluntários saudáveis 6 Kg (ou seja, uso de diferentes pesos para mesma EVA). Além disso, os achados típicos nas síndromes de dor crônica influenciam a tolerância de dor: no grupo LMC, há correlação negativa entre nível de depressão peso tolerado em quilos. O mesmo foi observado com a cronicidade da dor expressa em anos: quanto mais tempo de dor, menor a tolerância à nocicepção. Os achados não foram encontrados no grupo de voluntários saudáveis, cujas pontuações em depressão e ansiedade foram significativamente menores em relação aos LMC.

De fato, os indivíduos com LMC apresentaram menor limiar de dor, mas também eram mais deprimidos e ansiosos, com correlação negativa entre tolerância à dor e depressão. Portanto não se pode excluir a possibilidade da depressão operar como fator de confusão diante do limiar álgico. De qualquer forma, a dor crônica e os transtornos de humor estão inter-relacionados, sendo que sintomas de tristeza e ansiedade fazem parte dos sintomas da própria síndrome de dor crônica, tornando-se indissociáveis e intrínsecos a ela.

A menor tolerância de dor limiar nos LMC não se refletiu, porém, em diferenças no sistema cerebral de percepção. Pode-se postular que a condição de sensibilização central leve a um estado de hiperatividade cerebral, no qual todo o sistema de percepção da dor se encontra constantemente ativado, e,

portanto, seria necessário um estimulo periférico muito saliente e relevante para provocar ativação ainda maior das áreas de dor. Ou seja, a dor crônica, levando à falha do sistema analgésico endógeno, à sensibilização central e a distúrbios em conectividade, geraria um estado de hiperatividade central, no qual as áreas-chave de percepção à dor se encontrariam constantemente estimuladas. Como resultado, mediante estímulo experimental, não haveria diferença percentual de resposta cerebral em relação ao estado basal, levando à ausência observada de maior efeito BOLD no grupo LMC. Os resultados deste estudo corroboram esta hipótese, uma vez que não houve diferença entre VS e LMC em relação às áreas cerebrais pertencentes ao sistema da dor (mapas LMC > VS e VS > LMC).

Nesta lógica, os estímulos pressóricos utilizados podem não ter sido clinicamente significantes para recrutamento adicional das áreas tipicamente ativadas na dor, ao não ocorrerem na região lombar (local relevante para portadores de LMC) ou terem sido ajustados para EVA 4 a 7 (dor moderada). Mesmo que os estímulos aplicados tenham sido supralimiares conforme calibração pré-exame, podem não ter sido proporcionais, ou de semelhante valência emocional, ao padrão de dor habitual dos indivíduos. E no grupo VS, o estímulo não foi relevante para ativação suplementar do sistema da dor, uma vez que são indivíduos sem sensibilização central. Em outras palavras, os dois grupos não mostram diferenças entre seus mapas de ativação, por razões diferentes: hiperatividade na LMC e ausência de hiperexcitabilidade cerebral no VS.

Esse ‘paradoxo’ entre baixo limiar de dor periférica e ausência de atividade cerebral alterada na matriz da dor em indivíduos sabidamente com síndrome de dor crônica foi observado em outros estudos: a ausência de atividade da matriz da dor mediante estímulo nóxico experimental apóia a noção de que a dor crônica não decorre simplesmente de alteração do processamento da nocicepção, mas de mecanismos centrais a serem ainda detalhados (173). Ou seja, especula-se que estejamos tratando de duas redes perceptuais distintas: a de dor espontânea (susceptível a aferências emocionais, típica nas síndromes de dor crônica) e a de dor experimental (susceptível a aferências nóxicas periféricas).

Ou seja, a ‘matriz da dor’ corresponderia à resposta cerebral à dor aguda experimental, mas não à experiência completa de dor espontânea real do

individuo com dor crônica. Esta hipótese também pode explicar a ausência de diferença de resposta cerebral entre os grupos VS e LMC, tal qual vários outros estudos prévios (173).

Como na sensibilização central as aferências nociceptivas desencadeiam um aumento prolongado da excitabilidade e da eficácia sináptica dos neurônios das vias nociceptivas, é possível também que os mecanismos subjacentes do processamento alterado na LMC sejam resultado de alterações neuroplásticas principalmente de vias periféricas ou medulares, e menos redes encefálicas – e, por isso, não detectáveis como variações de resposta BOLD no cérebro. Por exemplo, a neuropatia de fibras finas tem sido considerada como responsável por alterações periféricas que explicariam parte relevante da fisiopatologia da fibromialgia (174) – hipoteticamente, outras condições dolorosas crônicas poderiam ter o mesmo substrato orgânico.

Porém, há uma ressalva. Em teoria, qualquer experiência sensorial maior em amplitude, duração e extensão espacial poderia ser qualificada como reflexo de amplificação central por maior excitação ou menor inibição. Mas como nem sempre é possível detectar individualmente os componentes deste fluxo sensorial, a hipersensibilidade à dor sozinha não é patognomônica para o diagnóstico da sensibilização central (20).

## 7.5 Tarefa Atenção

A atenção é um conceito multidimensional que se imiscui com os de consciência e controle executivo, e ocorre via mecanismos '*top-down*' (endógeno, voluntário, para avaliação entre saliência e relevância) e '*bottom-up*' (derivado de estímulo, automático). Esses sistemas processam os estímulos por duas redes: a dorsal mediada por córtex intraparietal e CF superior, e a frontoparietal ventral mediada pelo CF inferior. Ambas atuam no sentido de estabelecer processos de alerta, orientação e execução, cujas áreas chave são tálamo, CP e CCA, respectivamente (100). Esses sistemas atuam balanceando saliência e relevância dos estímulos, de modo a manter atenção ou desviá-la do estímulo. Considerando um modelo de recursos atencionais limitados, quando o

indivíduo executa uma tarefa de esforço cognitivo, a carga atencional reduzirá recursos disponíveis para processar o estímulo concorrente. Esta escassez de recursos cognitivos para atenção é explorada no teste de *Stroop*.

Foi empregado o *Stroop* para comparar os grupos VS e LMC em relação ao sistema cerebral atencional, sem haver oferta de estímulo periférico ou dor concomitante.

A tarefa do *Stroop* foca no fato de uma interferência cognitiva ocorrer quando o processamento de um estímulo impede o processamento simultâneo de um segundo, criando um viés atencional. A nomeação da cor, simultaneamente à apresentação de um estímulo visual escrito pode ser facilitada (quando a cor e o estímulo da palavra são congruentes) ou dificultada (quando a cor e o estímulo escrito são incongruentes), ao demandar atenção e controle do impulso de pensamentos automáticos para a resolução do conflito. Para tal, exige amplificação cortical da informação relevante à tarefa (nomear a cor), mobilizando circuitos de memória de trabalho, seleção e inibição de respostas, planejamento, e resposta motora. Ativa uma rede ampla: CPF, ínsula anterior, formação hipocampal, cerebelo, CCP, junção temporoparietal, giro frontal inferior (146). Condições como privação de sono, fome, distratores ambientais e certas doenças sistêmicas tendem a piorar o desempenho ao *Stroop*, pois limitam o recrutamento do circuito adicional necessário para a tarefa.

O *Stroop* e variações (substituição de letras e dígitos, aprendizado verbal e visual) já foram usados frequentemente em pacientes com dor, para estabelecer o nível com que os indivíduos prestam atenção à informação, sob efeito nóxico. Em geral são estudos associando o teste com estímulo doloroso concomitante, e as interferências da dor sobre a atenção foram demonstradas. A proposta é que a dor se sobreponha aos efeitos interferenciais do *Stroop*, uma vez que ela consome atenção: demandas intencionais passam a ser menos fortes e o desempenho cai à tarefa (175). Mediante a competição para recursos atencionais e demanda de memória de trabalho à tarefa, ocorre atenuação de dor aguda concomitante (100).

Em indivíduos normais, usando o teste com imagens congruentes e incongruentes como elemento de distração sustentada concomitante à oferta de dor experimental, houve aumento de atividade cerebral de áreas relacionadas

à inibição de dor, como PAG e CCA e menor sensibilidade ao estímulo periférico(176). Ou seja, indivíduos normais conseguem ativar analgesia endógena, apesar do efeito interferencial do *Stroop*.

Teorias motivacionais tentam explicar a discrepância entre resultados experimentais e a realidade clínica: quando a dor é investigada com estímulo agudo durante o teste de atenção, pode ocorrer a redução da experiência da dor. Mas entre indivíduos com dor crônica a atenção somática se torna preponderante, encimada aos fatores afetivos disfuncionais. Pacientes com fibromialgia apresentaram resposta semelhante a voluntários saudáveis mediante *Stroop* concomitante à dor, com resposta BOLD em CCA, CCP, precúneo, CPFDL, e ínsula(177). Mas apresentaram maior tempo de reação às respostas, com redução de resposta cerebral em núcleo caudado, formação hipocampal, e região temporal. As áreas cerebrais com resposta hemodinâmica na tarefa *Stroop* usando o contraste incongruente > congruente encontradas em nosso estudo foram semelhantes aos acima mencionados, mesmo sem oferta de dor concomitante à tarefa, embora não tenha havido diferença entre os grupos: em LMC houve atividade em giro lingual, tálamo, ínsula, giro frontal; no grupo VS ínsula, giro fusiforme, lobo parietal e giro frontal.

Neste estudo, como não foi aplicado *Stroop* juntamente à dor aguda experimental, nada se pode afirmar sobre a capacidade específica dos indivíduos VS e LMC em relação à percepção álgica e sua modulação, quando submetidos a demanda atencional sob estímulo agudo.

Por outro lado, em um outro estudo, usando um teste de *Stroop* com palavras com valência emocional ou de dor, os pacientes com dor musculoesquelética crônica tiveram maior resposta cerebral de áreas envolvidas na percepção e emoção, como CCA, SS1, SS2, em relação a voluntários saudáveis (178). Esta resposta decorreu da mobilização da atenção para a tarefa, gerando menos recursos para modulação da dor.

Se dor e emoção podem interferir em tarefas de atenção, em contrapartida, atenção e emoção são capazes de modular a dor, entre indivíduos saudáveis. Isto deve ocorrer por sistemas diferentes: focar na dor aumenta a percepção sensorial com ativação de S1 e ínsula, e um estado emocional negativo aumenta o desprazer associado à dor com ativação de CCA. Estas

emoções negativas estão relacionadas com a ativação da rede de antinocicepção que conecta CPFM , CCA e PAG (57). Mediante atenção intencionalmente dirigida para longe da dor, estudos detectaram alterações de resposta BOLD no córtex parietal (área Brodmann 7) que se projeta para SS1, SS2 e ínsula, explicando uma via corticocortical atencional para modulação descendente da dor, na qual a atenção visual envolve campos visuais e o córtex parietal superior(179) pertencente à DMN. Este sistema se opõe ao ascendente, no qual um estímulo periférico de dor atrai atenção, como forma de detectar aferência saliente ou inesperada, como mecanismo protetor. Sendo assim, a oferta de estímulo doloroso adicional e concomitante ao *Stroop* no futuro poderia detectar respostas diferentes entre os grupos, pois tornariam evidentes os mecanismos de interferência da dor sobre o processamento atencional, a partir da periferia, com ou sem a influência dos perfis comportamentais.

O *Stroop* usado neste estudo consistiu no teste clássico com cores congruentes, neutras e incongruentes, sem qualquer representação emocional que pudesse desencadear resposta cerebral em áreas relacionadas ao afeto ou modulação da própria dor do indivíduo. Ou seja, o teste não tinha fatores interferenciais atencionais suplementares, porque o objetivo era verificar a influência dos aspectos comportamentais sobre o sistema atencional, comparando indivíduos saudáveis e com dor crônica.

Não houve diferença entre os grupos VS e LMC, mesmo covariando-se com as escalas de catastrofização e *coping*. No entanto, à análise de ROI, observou-se correlações negativas entre a região parietal superior e FABQ1 ou CSQ-C. Isto é, quanto maiores os níveis de catastrofização, menor a atividade de área cerebral pertencente ao sistema atencional e da DMN mencionado acima, juntamente com outras estruturas. Estes achados sugerem que a catastrofização influencie os mecanismos de atenção à dor, levando à menor eficiência no desengajamento ao estímulo nóxico, que culmina na menor ativação do sistema supressor da dor (ver seção abaixo).

Como o teste de *Stroop* não envolveu estímulo doloroso, os resultados do efeito das escalas de catastrofização sobre a atividade cerebral dos indivíduos LMC sugerem que o comportamento negativo seja independente de nocicepção aguda, apesar de alterar o sistema de atenção. Ao mesmo tempo, uma vez que

o sistema atencional encontra-se alterado entre os indivíduos com dor crônica, suas queixas álgicas serão perpetuadas e magnificadas, pelo desengajamento deficitário à nocicepção. Se a dor crônica for capaz de promover alterações neuroplásticas centrais dos sistemas de percepção e atenção, o ciclo se retroalimenta.

Mas não se pode inferir causalidade a partir destes resultados. Isto é, não se afirma se o distúrbio do sistema atencional decorra diretamente de ação de mau *coping* e catastrofização prévios, ou indiretamente, pelo sistema de dor alterado sob influência de mau *coping* e catastrofização.

## 7.6 Tarefa Dor Variável

Como estratégia de apresentação do estímulo na Dor Variável, optou-se por realizar um estudo relacionado a eventos com intervalo interestímulo fixo, sendo que a maioria dos trabalhos prévios para dor empregou desenhos em bloco. Tem como vantagem a capacidade de detectar variações hemodinâmicas independentes, captando respostas temporais das mudanças do sinal BOLD. A estratégia relacionada a eventos facilita a análise dos correlatos neurais de respostas comportamentais como julgamento subjetivo de estímulos de conteúdos emocionais e mudanças rápidas de estados mentais (76). Parece ter menos sensibilidade ao movimento cefálico, e permite aleatorização da ordem das condições apresentadas ou o tempo de intervalo entre estímulo. Com isto, garante manutenção de atenção e engajamento do indivíduo mediante a tarefa. Permite aumentar o número de estímulos apresentados por unidade de tempo, além de minimizar o impacto de ruídos fisiológicos de baixa frequência ou a ocorrência de outros processos mentais não relacionados ao foco do estudo. O paradigma relacionado a eventos aqui se justificou porque se buscou resposta de áreas cerebrais moduladas por estímulo sensorial periférico rápido e variável, resposta de antecipação frente a imprevisibilidade, e ativação de áreas relacionadas a interpretação, avaliação e comportamento (*coping*, catastrofização). A experiência da dor pode ser dramaticamente moldada por processos antecipatórios, e o

estado cerebral precedendo uma estimulação dolorosa já foi demonstrado para predizer respostas tanto de dor clínica, quanto experimental (174).

Por outro lado, a sobreposição de HRFs limita a estimativa de respostas hemodinâmicas de estímulos individuais. Para se garantir a deconvolução dos HRFs sobrepostos e considerando-se que o pico de HRF ocorre entre 3 e 6s após o início de apresentação do estímulo, dados prévios sugerem necessidade de um tempo mínimo necessário de 4s entre dois tipos de estímulos apresentados (76, 180) - o que não ocorreu neste estudo: o tempo entre pista visual e dor foi de 1s.

Também se considerando que o intervalo temporal entre atividade neural e aumento de resposta hemodinâmica que a RMF capta é de 6 a 9 segundos, é possível que o desenho escolhido não tenha conseguido fornecer informação temporal em relação à sequência de ativação entre áreas (qual região foi ativada em primeiro lugar, e depois a outra, etc). Isto é, não foi capaz de separar as atividades cerebrais correspondentes aos correlatos neuroanatômicos de antecipação e dor – mesmo balanceando-se este custo na resolução temporal pela resolução espacial.

Na tarefa Dor Variável, a indução de expectativa e não-controlabilidade frente à dor (imprevisibilidade) foi empregada para exacerbar possíveis diferenças de resposta cerebral em pessoas com LMC, sob influência de perfil de catastrofização e mau *coping*. Para tal, criou-se o estado de antecipação nos indivíduos frente a estímulo doloroso ou neutro. Presume-se que a antecipação influencie a percepção do estímulo físico subsequente.

Os contrastes ‘previsível’ (estímulo previsível com dor + estímulo previsível sem dor > estímulo imprevisível com dor + imprevisível sem dor) e ‘imprevisível’ (estímulo previsível com dor + estímulo previsível sem dor < estímulo imprevisível com dor + imprevisível sem dor) foram construídos para verificar o comportamento global do sujeito frente à expectativa de receber um estímulo pressórico imprevisível, uma vez que ele não podia prever se haveria estímulo supra ou sublimiar, dada a visualização da pista visual de imprevisibilidade. Este contraste avalia o efeito da imprevisibilidade/ previsibilidade, associado a estímulo pressórico subsequente, uma vez que o estímulo doloroso se encontra balanceado ‘em ambos os lados da equação’. Assim, foi possível estudar a antecipação, distribuindo-se a influência da resposta BOLD específica e

decorrente de dor. Além disso, as condições de estímulo previsível (com dor e sem dor) durante o mesmo experimento objetivaram tanto o estabelecimento de estados basais para comparação, quanto a construção da expectativa em cada indivíduo, para que fosse possível induzir o estado de imprevisibilidade face à pista visual ambígua, sendo esta o principal interesse deste estudo.

Em publicação prévia usando pistas visuais com fotos mostrando situações de elicitação de dor lombar em pessoas, houve ativação das vias mediais da dor, como ínsula, CCP, giro fusiforme e cerebelo. É possível que tais estímulos elicitem o resgate de memórias desagradáveis e expliquem como a dor é reativada mediante pistas visuais (181). Tomando por base este racional, o uso de pistas visuais em símbolos neste estudo visou a associação entre imagem e estímulo subsequente, como forma de construir o estado mental de dor previsível, diante de aprendizado. Os voluntários não haviam sido informados acerca do significado dos símbolos previamente ao experimento; o estabelecimento da associação entre tipo de estímulo e os 3 símbolos ocorreu pelo empirismo individual ao longo da coleta das imagens.

A hipótese era de que, mediante imprevisibilidade à dor entre pessoas com dor crônica mal adaptada, fossem ativadas áreas relacionadas a processos de controle executivo (CCA, CPFDL) e lida com expectativa à dor e emoção (claustro, amígdala, ínsula, CPFVM, cerebelo); o recrutamento destas áreas seria alterado em relação aos saudáveis. Devido à catastrofização, indivíduos focariam atenção à dor, com aumento da sua percepção e maior ativação de redes emocionais.

Uma metanálise com 19 estudos com RMF usando efeito BOLD em modelos de dor experimental em saudáveis em tarefas de antecipação apontou áreas mais frequentes de ativação: CPFDL, giro frontal inferior e médio, lobo parietal, giro temporal superior e médio, tálamo e caudado. Isto indica que a rede é distribuída amplamente e se relaciona ao processamento de percepção e afeto(109). Áreas como COF, PAG, CPFVM e CCA também aparecem como estruturas multiintegrativas durante a experiência antecipatória da dor (182). Neste estudo, não houve diferença entre os mapas dos grupos VS e LMC, mas ambos exibiram as áreas supracitadas. Desta forma, os resultados do estudo foram compatíveis com as áreas dos dados prévios, evidenciando preponderância de

áreas frontais responsáveis pela rede atencional. Isto fica mais evidente observando-se o contraste ‘imprevisível sem dor > linha de base’: houve resposta BOLD em giro frontal inferior/ médio e CCA nos voluntários saudáveis, e giro precentral e polo frontal inferior na LMC.

Especificamente, em ambos os grupos do nosso estudo, o fator psicológico ‘previsibilidade’ (contraste ‘previsível’) pareceu ser o determinante no recrutamento de regiões para lidar com o estímulo de dor, levando à ativação de áreas relacionadas a localização, medo, tomada de decisão, e interocepção: SS1-2, ínsula, claustro, lobo frontal, COF, cerebelo, lobo temporal, putamen para VS, e COF, SMA, ínsula, lobos temporal e frontal para LMC. Outros autores também observaram que estímulo doloroso previsível envolve ativação de CCA rostral, ínsula anterior e cerebelo (29, 105).

Já no fator ‘imprevisibilidade’, houve maior atividade em giro frontal inferior e giro fusiforme, sugerindo o esforço suplementar mobilizando atenção para lidar com material cognitivo não conhecido ou conflitante. A antecipação de eventos aversivos recruta sistemas mesolímbicos e modula funções de memória via estruturas temporais mediais, o que explica a presença da ativação de áreas do lobo temporal (183).

Porém, num estudo recente realizado pelo mesmo grupo de pesquisa e mesmo modelo experimental, adolescentes com dor musculoesquelética difusa diferiram dos voluntários saudáveis em relação à imprevisibilidade à dor. Observaram que os doentes apresentavam maior atividade cerebral mediante estímulo pressórico imprevisível (giro lingual, CPF e giro temporal), e sugeriram que os doentes interpretam a dor como mais desagradável em relação aos saudáveis, por haver diferença nos sistemas de percepção (184). De modo concordante com os nossos achados, esses adolescentes com dor apresentavam menor tolerância à dor pressórica.

A análise de variâncias para 2 fatores (dor e previsibilidade) em 2 níveis (ausência e presença) para VS e LMC estudou a interação entre os efeitos das duas condições simultâneas, sem levar em conta os aspectos de catastrofização ou *coping*. Permitiu verificar se variações na imprevisibilidade gerariam influência sobre a resposta cerebral de dois diferentes níveis de dor e comparar os indivíduos de toda a amostra.

A análise de efeito principal da dor sugere que os indivíduos saudáveis, mediante previsibilidade do estímulo, desencadeiam resposta analgésica endógena para se prepararem para dor. Este mecanismo é explicado pela menor ativação no SS1. Isto não ocorreu no estímulo imprevisível. Entre os indivíduos LMC, não houve diferenças de percepção de dor com a manipulação da previsibilidade. Houve efeito de interação nos grupos VS e LMC quando as regiões tálamo e córtex cingulado direitos foram analisadas, como representativas de dor para ambos os grupos.

A maioria dos estudos de RMF baseada em tarefas parte do princípio de que as respostas cerebrais elicitadas por estímulos nociceptivos, por exemplo, refletem atividade cortical ao menos parcialmente específica para dor. Porém, as evidências são crescentes na impressão de que as áreas ativadas em resposta a estímulos álgicos fásicos experimentais não são exclusivas, e sim ativadas tanto em condições dolorosas quanto somatossensoriais de outras naturezas. Ou seja, essas respostas BOLD refletem processos cognitivos inespecíficos (79, 80). Desta forma, a matriz dolorosa não é mais capaz de prover entendimento completo dos mecanismos fisiológicos e patológicos da dor, embora estudos com análise *multivoxel* tenham se mostrado viáveis em classificar padrões para dor física, antecipação da dor e rejeição social(185).Tampouco os conceitos de centros específicos de atenção. Sendo assim, a análise da inter-relação das diversas redes que compõem a percepção e a modulação da dor, sob efeito de estados antecipatórios e estímulos álgicos experimentais, torna-se mais clara à luz de estudos sobre conectividade, conforme descrito abaixo.

Uma característica fundamental da dor é a demanda por atenção porque é uma experiência intrinsecamente saliente: agudamente interpreta-se o estímulo como ameaça para garantir a sobrevivência, enquanto afasta a influência de outros estímulos ambientais, pensamentos e emoções. Ao mesmo tempo, estímulo, tarefas que demandam atenção e pensamentos alteram a saliência da dor. Esta interação é oscilante e atualmente se considera que a dor seja uma experiência processada graças à integração dos vários aspectos cognitivos, afetivos e sensorimotores, organizados numa rede espaço-temporal. Este conceito enfatiza a comunicação dinâmica entre diversas redes, que perfazem por sua vez a cognição e o comportamento, para além do conceito estanque da matriz

da dor. Estudos com conectividade funcional mostram que flutuações na atividade espontânea influenciam fortemente as respostas hemodinâmicas subsequentes a um estímulo experimental de dor, independentemente da sua intensidade (186). A dor é saliente, enquanto a atenção é flutuante: a atenção pode se dirigir à dor ou se afastar dela, num mecanismo de desacoplamento perceptual ou desengajamento da atenção na percepção.

Sendo assim, postula-se a existência de uma grande rede com 3 sistemas chave envolvidos na flutuação atencional espontânea para a dor ou longe dela. É provável que as áreas da matriz original da dor interajam com esta rede distinta de avaliação, responsável pelas interações cognitivas e emocionais e autorregulação.

Acredita-se estes 3 sistemas possam contribuir dinamicamente ao menos para a dor, ao modular a propensão individual para presenciar um estímulo nóxico (186): a) rede de saliência (RS) ou rede de atenção executiva que inclui ínsula anterior, junção temporoparietal (JTP), CCA e CPFDL, que intermediam o grau ao qual estímulos externos capturam a atenção; b) DMN, compreendendo CCP, precúneo, CPFM, CP, giro angular e áreas do lobo temporal medial (amígdala, formação hipocampal, giro para-hipocampal, envolvidas justamente na rede de dor), ativada na ausência de tarefas em particular, e também evolvida em processos autorreferenciais, introspecção, planejamento futuro, e autorregulação emocional. Costuma desativar-se mediante atenção focada em atividades e na dor, mas não se desativa mediante pura divagação de pensamento para longe da dor; c) Antinocicepção (AN), que inclui a relação de PAG e RVM com áreas do DMN, principalmente CPFM. Na prática, quando atenção é mantida focada no estímulo álgico, regiões da RS (e somatossensoriais para localização da dor) mostram aumento da atividade e DMN tem ativação reduzida(57, 186). Quando a atenção se desvia do foco nociceptivo (divagação ou distração intencional do estímulo), as áreas da RS mostram menor ativação e DMN menor deativação, associado à ativação de AN. No estado de repouso explorado nos estudos de *resting-state,* a DMN se mantém ativada, enquanto AN e RS se desativam. De fato, a atenção parece influenciar atividade mesencefálica e, portanto, o processamento nociceptivo: sujeitos que foram distraídos, quando comparados aos que mantiveram atenção à dor, tiveram maior atividade de PAG (81). Note-se que várias das regiões descritas

também fazem parte da matriz da dor, como ínsula anterior, CCA, CPF e lobo parietal inferior, evidenciando a integração dos sistemas de dor, afeto e atenção.

A dinâmica entre as redes ocorre de modo variegado, na medida da variabilidade individual de resposta frente a um estímulo nóxico, ou 'atenção intrínseca à dor' (AID). Pacientes com AID alta tendem a se engajar mais ao estímulo doloroso; aqueles com baixa AID são capazes de se distrair conscientemente da dor, pela divagação de pensamentos – neste estudo, detectados por uma das subescalas do instrumento CSQr e considerado bom *coping* (distração da dor). No mesmo contexto, pacientes com alta AID podem corresponder àqueles que magnificam a experiência da dor, como os indivíduos LMC com mau *coping* e catastrofizadores no estudo.

Postula-se que pessoas com AID alta possuam uma conexão mais fraca entre PAG e CPFM, levando a menor controle frontal sobre o desencadeamento das respostas supressoras de dor: indivíduos normais são capazes de se distrair da dor após sua conscientização pela RS, e com isso ativar mais PAG. Este controle pode ser ilustrado pela inibição da conectividade entre tálamo medial e mesencéfalo, levando à analgesia descendente da dor, provavelmente atuando sobre PAG. Em pacientes com LMC ou enxaqueca, esta rede DMN-PAG aparece alterada (186), provavelmente às custas de disfunção no CPFM.

O CPFDL, mais ativado em não-catastrofizadores, garantiria a inibição ativa de informação saliente e facilitação à analgesia via PAG. Ou seja, o ajuste adequado à LMC é associado à habilidade do indivíduo em empregar eficazmente um sistema modulatório sensorial e ativar antinocicepção. Uma disfunção na DMN refletiria portanto alteração dos processos de autorregulação que são necessários para enfrentar a LMC (173).

O estabelecimento do estado mental antecipatório, mediante 'imprevisibilidade' de um estímulo potencialmente doloroso, busca exacerbar as estratégias atencionais e antinociceptivas do indivíduo. Isto permite observar o efeito de perfis comportamentais sobre essas estratégias. Entre indivíduos com bom *coping* submetidos a estímulo doloroso imprevisível, a ativação de áreas somatossensoriais foi atenuada por engajamento cognitivo do CPF, e quanto maior ativação de CPF, menor a dor percebida. Isto corrobora a interação entre CPF e antinocicepção (37).

A disfunção da rede DMN-PAG foi verificada em outros contextos, como num estudo com PET e conectividade funcional, mostrando maior ativação límbica durante distensão retal de indivíduos com síndrome do intestino irritável, devido a falha na ativação do CPF, levando à redução do efeito inibitório de PAG e hipersensibilidade visceral (187). Estes achados corroboram a hipótese de que, em condições normais, mecanismos prefrontais desencadeiem resposta opioide mesencefálica. Na fibromialgia, a ínsula (pertencente à RS) se torna anormalmente conectada com DMN levando à disfunção desta última; essa conexão se correlacionaria com crises de dor espontânea, falha de analgesia endógena e hipervigilância (188). O mesmo foi observado na osteoartrose, síndrome complexa de dor regional e na LMC (189): todos mostraram disfunção da rede de AN, às custas do aumento da conexão do CPFM à ínsula, proporcional ao aumento de dor. Quanto maior a intensidade da dor, maior a ligação entre DMN e ínsula (190). Destaca-se que, embora ativadas de forma concomitante, CCA, CPF e ínsula não pertencem à mesma rede; CCA e ínsula possuem interconexões limitadas entre si.

No entanto, neste estudo, tanto ínsula quanto gânglios da base não tiveram ativação diferente entre os grupos LMC e C nos contrastes para Dor Variável.

Por outro lado, uma disfunção da rede DMN-PAG não implica, necessariamente, em menor atividade de CF e CPF; pelo contrário, os indivíduos com alta AID e mau *coping* parecem manter a ativação das redes frontais, mas esta atividade não contribui para a antinocicepção, e sim reforça o engajamento atencional à dor e sua representação emocional aumentada. Esta hipótese é consoante com os mapas de ativação nos contrastes ‘previsível’ e ‘imprevisível’. É possível que tais regiões frontais, da rede de saliência, tenham sido capturadas pelos estímulos nóxicos externos, contribuindo para a expansão direta da percepção da dor e seu significado cerebral.

Este fenômeno talvez possa ser explicado por interações anormais entre CPFDL e CPFVM em casos de dor. O CPFDL está envolvido em processos avaliativos, e sua atividade é inversamente proporcional à do CPFM, que também pertence à DMN e rede de AN; avaliações emocionais aumentam a ativação do CPFM e inibem CPFDL, e este padrão é invertido mediante

raciocínio emocional neutro (97). Desta forma, o CPFM se correlaciona à apreciação emocional negativa de dor crônica e o CPFDL é um ‘centro iniciador do controle de dor’ (81): o CPF tem influência direta sobre a amplificação da representação emocional da dor e é susceptível a disfunções em condições crônicas.

Embora não explorada neste estudo, dados prévios apontam que a LMC está relacionada a fenômenos metabólicos específicos à dor crônica (94), que são consoantes a alterações de espessura de substância cinzenta principalmente do CPFDL (86, 191). A perda volumétrica do CPFDL provocaria desbalanço na relação de competição recíproca que ocorre normalmente entre este e o CPFM (97). Isto explicaria a maior ativação do CPFM na dor crônica espontânea sustentada. A ativação desta região, mesmo na ausência de aferência nociceptiva, reflete provavelmente estado emocional negativo de si mesmo, influenciado pela percepção da natureza desagradável e sustentada da dor e pelo aumento das projeções prefrontais usando vias não-espinotalâmicas (isto é, tratos parabraquial, espinoestriatal, e espinorreticular). Neste caso, a atividade de CPFM não contribui para a atividade antinociceptiva de PAG.

No estudo usando o contraste ‘imprevisível sem dor > linha de base’, a presença de mau *coping* suprimiu ativação de CCP, fato este observado após a escala FABQ ter sido covariada na regressão linear do grupo LMC. Este resultado sugere que esta hipoatividade no CCP se relacione a um prejuízo da DMN, levando à menor conexão com PAG e a rede de AN.

O achado de indivíduos com mau *coping* apresentarem supressão da atividade do CCP nesta tarefa foi próximo a um outro estudo de paradigma de antecipação e imprevisibilidade, no qual foram submetidos à RMF pessoas com LMC com ou sem comportamento doloroso (segundo classificação da escala de Waddell), sob estímulo álgico. Houve maior ativação de CCP e lobo parietal nos não-catastrofizadores em relação aos catastrofizadores, sugerindo diferença de modulação da dor entre eles. Essas ativações foram inversamente correlacionadas a escores de catastrofização (96).

O CCP, juntamente com conexões com o lobo parietal (ver seção tarefa Atenção), é envolvido na orientação visuoespacial. Ele é comumente ativado durante dor e estímulos emocionais, orientando o indivíduo em direção a

estímulo inócuo, mediando respostas de desengajamento visual atencional e respostas defensivas à dor. Aferências do CPFDL ao CCP podem explicar mecanismo pelo qual não-catastrofizadores ou indivíduos normais efetivamente se distraem de aferências dolorosas, via DMN, como explicado acima.

No entanto, o papel do CCP na analgesia via controle atencional ainda não está totalmente claro, e atualmente consideram-se papéis diferentes desempenhados pelas suas duas sub-regiões: o CCP ventral (cognição autorreferencial dentro da DMN), e o CCP dorsal (controle sensorimotor). Tanto é que outro estudo demonstrou associação positiva entre maior resposta BOLD no CCP e alto nível de catastrofização entre sujeitos fibromiálgicos, segundo a escala PCS (192) – ou seja, resultado contrário ao encontrado em nosso estudo e de Lloyd et al.

Depressão, assim como outros aspectos afetivos, influencia atividade BOLD no CPF em dor crônica de origem reumática, além de se relacionar a perda de substância cinzenta nas áreas centrais (18). Neste estudo, pacientes com mais depressão e maior tempo de dor toleraram menos estímulo nóxico experimental. Desta forma, é possível especular que a depressão contribua diretamente para a disfunção do sistema antinociceptivo, ao afetar o funcionamento neuronal da rede DMN-PAG.

Pode-se inferir que a modulação da dor vai além dos mecanismos analgésicos endógenos ou a susceptibilidade para cronificação, e passe pela atividade dinâmica dos mecanismos *top-down*, que fazem o balanço entre saliência e relevância dos estímulos e são influenciadas por perfis emocionais e comportamentais. Isto revela a intersecção entre os sistemas fisiológicos de dor e atenção, ao compartilharem projeções e aferências, para gerar respostas homeostáticas.

Embora não se possa estabelecer causalidade, é possível que o estado de dor lombar crônica possa reorganizar a dinâmica do sistema de dor, onde um pior *coping* prévio do indivíduo leve a uma falha na inibição de informação saliente nóxica, isto é, uma atividade maior nas áreas frontais, temporais e ínsula e menor antinocicepção. E o aumento continuado da percepção de dor retroalimenta o ciclo, reforçando a reorganização córtico-subcortical, tanto estrutural quanto funcional.

## 7.7 Dados comportamentais

Em relação aos dados comportamentais durante o experimento Atenção, ambos os grupos mostraram maior tempo de resposta mediante o estímulo incongruente, de modo estatisticamente significante. Este dado sugere que houve estratégia inibitória (efeito 'Stroop') mediante o conflito apresentado e engajamento voluntário na tarefa em ambos os grupos. Isto porque, em condições normais de inibição, mediante apresentação de material de conflito, o indivíduo tende a demorar mais para responder, no esforço para resolver e evitar o erro. O grupo LMC teve maior número de erros, embora isto tenha ocorrido em ambos os estímulos (incongruente e congruente). Isto pode estar associado à concomitância da dor crônica e seus maiores níveis de depressão e ansiedade. Nesse caso, tanto a dor quanto os quadros afetivos podem ter piorado o desempenho à tarefa, ao competirem com os esforços atencionais voluntários necessários para a resolução do conflito visual.

## 7.8 Análise Estatística do estudo de Regiões de Interesse

O estudo específico de regiões de interesse tem a vantagem de reduzir os falsos positivos decorrentes de múltiplas comparações e sua mandatória correção excessivamente rigorosa, frequentes na análise do cérebro todo (161). Na análise de regiões de interesse, os *voxels* a serem estudados passam a pertencer a áreas menores.

A análise foi realizada segundo as hipóteses neuroanatômicas do estudo definidas *apriori*, em ambos os grupos, utilizando mapas de ativação correspondentes a metanálises públicas, a partir da plataforma Neurosynth (http://neurosynth.org/). Isto evitou o risco de incorrer em meras análises confirmatórias, caso os dados fossem extraídos dos próprios resultados obtidos anteriormente.

Essas plataformas para metanálise compilam dados de inúmeros trabalhos, de qualidade e amostras variáveis, gerando mapas probabilísticos de escores Z. Os mapas criados correspondem a um conjunto de *clusters* ou ROIs,

a partir dos quais os dados funcionais do estudo são comparados. Os mapas não são isentos de críticas, ao serem sujeitos a alta variância em função de estudos com amostras pequenas, acarretando chance de se encontrar grandes escores Z ao acaso.

Para essa análise quantitativa, foram criadas 3 máscaras: com áreas relacionadas à matriz da dor (Dor fixa); efeito do teste de *Stroop* (Atenção); antecipação à dor (Dor variável). Não houve diferenças entre os voluntários saudáveis e LMC, para as 3 máscaras, mesmo controlando-se para variáveis demográficas e escalas de depressão e dor.

Neste estudo, também foi analisada a diferença de ativação das áreas relacionadas à dor levando em conta níveis de *coping*, somente entre indivíduos LMC. Embora aqui não seja possível inferir relação causal, foram observadas correlações negativas e moderadas entre escalas de catastrofização e áreas frontais.

Na Dor Variável (no contraste ‘imprevisível’), quanto maior ativação no córtex frontal superior, menores os escores de FABQ1 (medo-evitação relacionada ao trabalho). Estes resultados podem sugerir que o maior engajamento de áreas frontais, relacionado à maior eficácia na ativação da rede de antinocicepção, corresponda àqueles indivíduos com baixa atenção intrínseca à dor (AID), e portanto menos catastrofizadores, representados por menores valores na escala FABQ. Ou seja, a presença de mau *coping* suprime a ativação do CF e interfere na habilidade do sistema em desencadear respostas preparatórias frente a uma situação incontrolável, que objetivaria redução da percepção da dor.

Na Dor Fixa, indivíduos de LMC apresentaram correlação negativa entre a escala FABQ1 e a região SS1, sugerindo que presença aumentada do fator FABQ1 reduz a capacidade discriminatória primária no cérebro, e portanto interfere na percepção da dor. Inesperados, estes resultados podem sugerir que o comportamento doloroso esteja ligado a engajamento alterado das áreas do sistema de percepção da dor, aumentando o peso da valência emocional, às custas de informação localizatória do estímulo nóxico. Foram observadas diferenças presentes(97) ou ausentes (96), em outros experimentos de antecipação e dor.

Na Atenção, foram obtidas correlações negativas moderadas entre as escalas CSQ-C e FABQ1 e o córtex parietal superior esquerdo (giro supramarginal), sugerindo associação entre mau *coping* e déficit de ativação de região envolvida normalmente em orientação visuoespacial e habilidade de divergir atenção frente a estímulos nóxicos. Desta forma, pode-se inferir que os maus perfis psicológicos sejam os responsáveis pelas alterações no sistema responsável pela capacidade de desengajamento da dor ou desencadeamento de antinocicepção, e não que a dor crônica por si só altere o sistema.

Tomados em conjunto, tais achados corroboram dados prévios, indicando a influência e maus perfis de *coping* sobre habilidades atencionais normais para indução de analgesia endógena frente a estímulo doloroso ou sua antecipação.

Destaca-se que as regiões de interesse foram selecionadas a partir da ferramenta interna do Neurosynth, para dor fixa, *Stroop* e antecipação à dor, com seleção manual dos estudos. Mas como não há áreas específicas e exclusivas, principalmente em antecipação, os *clusters* não são unânimes. Desta forma, as regiões de interesse utilizadas neste estudo podem não refletir de modo exaustivo o sistema de processamento central relacionado a este comportamento.

## 7.9 Limitações deste trabalho

O estudo apresentou limitações técnicas e metodológicas, resumidas a seguir.

1) apesar de o estímulo pressórico em área diferente do local habitual de dor ser considerado válido para populações de dor crônica de origem musculoesquelética devido ao fenômeno da sensibilização central e ser usado como modelo consagrado de dor experimental (145), hoje acreditamos que a pressão sobre o dedo não seja um bom substituto da dor original. Este estímulo não se mostrou capaz de elicitar estímulo saliente para ativação suplementar do sistema de processamento da dor. Estímulos poderiam ter maior relevância clínica se realizados sobre o local de dor, ou realizando-se o movimento físico que desencadeia a própria dor do indivíduo. A resposta cerebral à dor evocada

tem amplo espectro entre os estudos de dor, variando de hiperalgesia até ausência de diferença em relação aos voluntários saudáveis. De fato, especula-se que estas discrepâncias ocorram pelo desafio de se criar experimentalmente dor pertinente e comparável à dor real, sendo que um estímulo laboratorial é improvável de reproduzir a experiência subjetiva completa e contextual da dor crônica(99).

2) Mesmo usando dor supralimiar segundo aferição de limiar de dor moderada (EVAD 4 a 7) pré exame, questões éticas e de adesão dos sujeitos impossibilitaram escolha de nível de dor mais intensa e realmente relevante, o que beneficiaria o poder do estudo.

3) Considerando o balanço entre detecção de contraste e estimativa da HRF para o estudo da antecipação, optou-se pelo desenho relacionado a eventos na Dor variável, cuja vantagem foi contribuir para a imprevisibilidade dos estímulos, ser específico para eventos em si e ser capaz de individualizar cada resposta BOLD. Além disso, seu uso ocorreu em detrimento do desenho em bloco devido à prevalência deste em estudos semelhantes publicados. No entanto, o desenho relacionado a eventos teve menor poder estatístico para a detecção dos contrastes, pois continha 4 condições - e portanto muitas comparações, acarretando tamanho do efeito pequeno. Tanto na Dor Fixa quanto na Dor Variável, o intervalo interestímulo foi fixo, com baixa frequência de estímulos de interesse ao longo do tempo experimental. Desta forma, ambos os desenhos apresentaram baixa eficiência, mesmo buscando-se controlar a variabilidade entre sujeitos com recrutamento rigoroso, e intra sujeitos com tempo de coleta estendido. Levou-se em conta o fenômeno da saturação (não-linearidade) da resposta BOLD após estímulos repetidos em curto intervalo de tempo, fato já descrito amplamente na literatura: foi no intuito de se evitar a saturação que o intervalo interestímulo foi prolongado. No entanto, o paradigma poderia ser melhorado com intervalos interestímulo mais curtos, variáveis e aleatorizados.

4) Ainda no desenho relacionado a eventos para a Dor variável, a tarefa continha 1 segundo entre a pista visual e o estímulo pressórico, o que é pouco tempo para se captar a atividade hemodinâmica de interesse, isto é, processamento atencional e comportamental diante da pista visual, antes que houvesse o estímulo periférico.

5) A coleta de imagens na RM ocorreu em sessão única, implicando que ambas as tarefas para estudar dor ocorreram no mesmo dia. Mesmo tomando-se a precaução de separar as duas condições de dor com o experimento de Atenção e com isto assegurando-se um intervalo de por volta de 6 minutos entre aquelas, não se pode excluir que tenha havido habituação do estímulo, comprometendo os achados principalmente da fase Dor Variável. A sessão única também contribuiu para um experimento longo, acima do desejável: alguns estudos recomendam sessão menor que 30 minutos como ideal.

6) O tamanho amostral foi insuficiente para garantir poder estatístico, mesmo tendo sido definido apriori segundo dados publicados para poder 80%. Em estudos que focam psicologia do comportamento como este, os resultados com pouco poder são abundantes entre os experimentos, em grande parte pelo efeito de ativação observada ser difuso, pouco específico no cérebro, e com tamanho de efeito pequeno ('fraco'). Ora, o tamanho do efeito (ES) é difícil de ser quantificado, pois depende de dados disponíveis prévios e relevância clínica da diferença média esperada entre as populações. Os dados disponíveis, por sua vez, são susceptíveis a viés de publicação (evidências publicadas não refletem o real efeito na população)(154). A rigor, com amostra pequena, maior é o tamanho do efeito necessário para se atingir poder alto; ao mesmo tempo, devido ao desenho dos experimentos e grande número de condições por experimento, não foi possível obter dados volumosos do mesmo contraste, suficientes para garantir ES maior. Na prática, a melhor forma de salvaguardar poder seria o aumento do tamanho amostral e eventualmente modelos com limiares estatísticos mais lenientes (dado que ambos estão sob controle do pesquisador, ao contrário do ES). No entanto, os resultados *pos hoc* realizados sugerem a necessidade de tamanhos amostrais muito grandes e inviáveis, considerando-se o presente desenho de estudo. Outras estratégias para aumento de poder seriam: coletar duas vezes cada sujeito em dias diferentes, modificar o desenho para ganho de eficiência com o mínimo de tempo no *scanner,* uso de técnicas de verificação de qualidade dos dados (como teste para multicolinearidade e sujeitos fora da curva esperada), e manipulação de outros parâmetros de pré-processamento (como filtros temporal e espacial). Parte dessas estratégias são dependentes de custos e logística para suas realizações.

Além disso, o uso de limiares rigorosos para correções múltiplas são deletérios principalmente para amostras pequenas (154) – o que pode ter contribuído ainda mais para falsos negativos no estudo.

7) Em relação à população de estudo, mesmo buscando escolaridade acima do ensino médio, em nosso meio não se garante compreensão e abstração dos sujeitos frente às tarefas de neuroimagem e preenchimento fidedigno dos questionários autoaplicáveis. Também não se pode garantir engajamento pleno dos sujeitos nas tarefas cognitivas ou ausência de sonolência dentro da máquina, que são limitações intrínsecas dos estudos de neuroimagem. Destaca-se que em relação ao desconforto ou sedação, aferidos pelo questionário VAMS após a coleta das imagens, os grupos foram semelhantes.

8) A análise de covariação e correlação entre atividade cerebral e valores das escalas de catastrofização pode ter sido prejudicada pela baixa prevalência do emprego da catastrofização como estratégia opcional de *coping* entre os sujeitos, além da baixa especificidade das escalas escolhidas para o estudo. Escalas mais pertinentes como a PCS foram validadas somente após a coleta dos dados deste estudo. Ademais, apesar deste estudo não ter focado em desfechos da reabilitação, as informações dos aspectos funcionais específicos da LMC, obtidas por escalas como Oswestry e Roland-Morris, poderiam gerar dados correlacionáveis com as respostas cerebrais.

9) Como o estudo é transversal, não é possível realizar inferência causal entre os achados de atividade cerebral e os perfis comportamentais disfuncionais entre os sujeitos com LMC, assim como a relação entre tempo de dor ou quadro depressivo e menor tolerância de estímulo pressórico. No entanto, a presença de estratégias de mau *coping* e a menor tolerância ao estímulo nóxico periférico no grupo LMC, sugere ao menos a possibilidade de processamento cerebral alterado, podendo representar um mecanismo patofisiológico subjacente que se inclui no conjunto dos achados da dor crônica.

10) O desenho do estudo, que contempla a manipulação experimental para induzir um estado mental presumido, toma por premissa de que haja um estado cognitivo basal, durante o qual uma perturbação deva ocorrer em resposta à aferência nociceptiva explicitamente ofertada (186). Mas considerando o estado flutuante atencional individual e as teorias atuais sobre conectomo da dor, os resultados do estudo podem ter sido apenas epifenômenos de um processo

integrado maior, que só seria possível de ser captado por meio de outras técnicas de neuroimagem, como conectividade funcional convencional e conectividade dinâmica, para captação de flutuações mais rápidas na interação das várias redes.

11) Outros métodos de análise poderiam ter sido usados ou adicionados para a compreensão das diferenças do efeito da imprevisibilidade entre os grupos VS e LMC, sob novos pontos de vista. Por exemplo, uma análise de combinação não paramétrica (usando a ferramenta Permutation Analysis of Linear Models/ PALM do FSL) poderia fazer uma inferência conjunta do agregados dos testes parciais, e identificar ativações em ambos os grupos, de modo mais sensível (193). Tal ferramenta tem a vantagem de exigir menos pressupostos por ser não paramétrica (teste de permutações), e fazer correção para múltiplas comparações de modo mais robusto do que aquela que foi utilizada *ad hoc* neste estudo (filtro gaussiano). A combinação aumentaria o poder e estudaria a imprevisibilidade em todos contrastes, oriundos de GLMs diferentes. Ademais, também poderia ter sido realizada uma análise de conjunção para os mapas de grupos dos contrastes 'previsível' e 'imprevisível', a serem analisados simultaneamente e usando o cérebro inteiro como máscara (limiarizado com $Z > 2,3$ e $p = 0,05$). Esta análise poderia ser feita com o script *easythresh_conj* do FSL (194), que busca identificar regiões ativadas pelas condições (contrastes) para a construção de um 'mapa de intersecção' de *voxels* com comportamentos comuns para ambos os grupos (76). A conjunção buscaria verificar a presença de áreas específicas do cérebro ativadas somente à imprevisibilidade. O algoritmo usa modelo de efeito fixo e inferência com estatística mínima, comparada com hipótese nula conjunta (195), e busca detectar áreas de ativação específica e simultânea dos grupos. Ainda outra opção possível para verificar se haveria áreas específicas cerebrais ativadas à imprevisibilidade, seria procurar *voxels* presentes frente ao limiar de menor Z, ou maior valor p, usando a calculadora geral de imagem FSLMaths. Finalmente, a mediação é um método robusto e multivariado que relaciona estímulo periférico, respostas cerebrais e comportamento num único modelo, para entender as vias que mediam o efeito da nocicepção na percepção da dor, isto é, qual o papel mediador de sistemas cerebrais em relação a efeitos clínicos e perfis cognitivos (104). Ela conseguiria superar as limitações das inferências oriundas de somente associações e correlações em estudos transversais, que em geral demandam várias etapas.

## 7.10 Implicações para reabilitação e para futuros estudos

Considerando as diversas redes implicadas na atenção e analgesia endógena, além da influência dos perfis individuais que variam o coping e a interação entre as partes do sistema da dor, reconhecemos a importância das intervenções de reabilitação para a modulação das respostas comportamentais. Intervenções tais como terapia cognitivo-comportamental, neuromodulação e meditação para atenção plena podem ser exploradas de modo sistemático na prática clínica, com o objetivo de elicitar controle atencional ativo sobre a dor crônica. Ademais, os efeitos dessas técnicas devem ser verificados sob o ponto de vista funcional, estrutural e metabólico.

O assunto se faz premente, considerando a prevalência da dor crônica na população e o reduzido interesse no estudo dos benefícios das terapias cognitivas e físicas - em comparação aos recursos abundantes para o desenvolvimento de terapias intervencionistas e medicamentosas, que são mais alinhadas ao mercado (196). Independentemente das novas modalidades de reabilitação a serem exploradas, o fundamento para o tratamento da dor ou alívio do sofrimento se assenta na educação do paciente em relação aos fenômenos cognitivos subjacentes à consolidação de comportamentos e memória aversiva. Se tal fato for ignorado, a prática usual e pouco eficaz de tratamento focado em lesão e intervenções para a estrutura física, relegando o indivíduo ao papel passivo, não será corrigida e perpetuará o problema geral da dor.

Para pesquisas vindouras, sugerem-se mudanças metodológicas que possam proporcionar aumento do poder de detecção estatística do estudo de neuroimagem, maior reprodutibilidade e generalizabilidade dos resultados, e menor risco de vieses técnicos. As sugestões são uso de diferente estímulo doloroso (por exemplo, a elevação de membro inferior simulando o sinal de Lasègue), ou estímulo pressórico, elétrico ou térmico na região lombar da população com LMC); diferente desenho da tarefa (permitindo maior tempo entre pista visual e estímulo periférico); uso de desenho em bloco ou relacionado a eventos com maior número de estímulos e intervalo interestímulo variável; maior tamanho amostral; duas coletas de imagem por indivíduo; uso de instrumento comportamental mais específico para catastrofização. O estudo com RMF

poderia ser complementado com a análise estrutural cerebral volumétrica e de superfície e tratografia da população de LMC comparada com os padrões de catastrofização e transtornos afetivos. O campo da reabilitação na LMC poderá se beneficiar de protocolos usando fNIRS, uma vez que permitem o estudo de correlatos cerebrais de movimentos e aspectos mecânicos em tempo real, eventualmente desencadeadores da dor.

Novos estudos também podem sugerir métodos de manejo clínico dos indivíduos com lombalgia crônica, a partir dos diferentes perfis de coping face à dor das várias subpopulações. Com mais evidências, seria possível o estabelecimento de novas práticas tais como estimulação cerebral profunda (DBS) no PAG e tratamentos farmacológicos específicos, prescritos individualmente conforme a manifestação neural funcional observada e os marcadores fenotípicos.

Mediante a observação de que há piora da dor com o seguimento clínico e a constatação de perfis desfavoráveis de coping no prognóstico, poder-se-ia propor um modelo de tratamento onde terapias comportamentais fossem instituídas precocemente. Para tal, seriam necessários mais estudos com RMF baseada em tarefas, eventualmente combinadas com outras intervenções como a estimulação magnética transcraniana, e técnicas como conectividade dinâmica, mediação, e análise de padrões multivoxel para o estabelecimento de classificadores para inferência reversa e estabelecimento de uma ‘assinatura cerebral da LMC’ (197, 198).

# 8 Conclusões

1 – Foi observada resposta BOLD das áreas cerebrais relacionadas ao sistema da dor, tanto no grupo LMC quanto VS. Não houve diferença nos contrastes LMC > VS ou VS > LMC. Os resultados não sugerem correlatos cerebrais de alteração no sistema central de percepção de dor com maior recrutamento da matriz da dor em pacientes com dor crônica.

2 - Não houve mudança dos padrões de ativação no grupo LMC mediante covariação com as subescalas FABQ1, FABQ2 e CSQr-C, para os contrastes ‘tarefa previsível’ e ‘tarefa imprevisível’, no cérebro todo. À análise de região de interesse, houve correlação negativa entre escores de FABQ1 e córtex frontal superior sugerindo que a presença dessa escala suprime atividade de área chave do sistema DMN-PAG. Tomados em conjunto, sugere-se que o mau coping influencie o sistema de modulação de dor diante da antecipação ao estímulo doloroso.

3 –Perfis de catastrofização e mau coping estão correlacionados a alteração da resposta cerebral no sistema atencional.

# 9 Referências


1. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. . Lancet. 2012;380(9859):2163-96.

2. Teixeira MJ. Dor - contexto interdisciplinar. 1 ed. Porto Alegre, Brasil: Artmed; 2008. 834 p.

3. Colorado Division of Workers' Compensation. Low back pain medical treatment guidelines. . Denver, CO, USA: Colorado Division of Workers' Compensation; 2014. p. 112p.

4. Leeuw M, Goossens M, Linton SJ, Crombez G, Boersma K, Vlaeyen JWS. The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence J Behav Med. 2007;30(77-94).

5. Turner JA, Jensen MP, Romano JM. Do beliefs, coping and catastrophizing independently predict functioning in patients with chronic pain? Pain. 2000;85(1-2):15-25.

6. Munguía-Izquierdo D, Legaz-Arrese A. Exercise in warm water decreases pain and improves cognitive function in middle-aged women with fibromyalgia. Clin Exp Rheumatol 2007;25(6):823-30.

7. Flor H. Cortical reorganization and chronic pain: implications for rehabilitation. J Rehabil Med. 2003;41S:66-72.

8. Bonica JJ. The need of a taxonomy. Pain. 1979;6(3):247-8.

9. Turk DC, Melzack R. Handbook of pain assesment. 3rd ed. New York USA: The Guilford Press; 2011.

10. Rahman A. Bonica's Management of Pain, 4th Edition2010. 1482-3 p.

11. Basbaum A, Bushnell C, Devor M. Pain: basic mechanisms. Pain: An updated review. Seattle: IASP Press; 2008. p. 3-10.

12. Dostrovsky JO. Ascending spinal and trigeminal nociceptive pathways. In: Justinus DM, editor. Pain 2005 - An Updated Review: refresher course syllabus. 1. Seattle, USA: IASP Press; 2005. p. 406.

13. White W, Filshie J. Acupuntura médica - um enfoque científico do ponto de vista ocidental. 1a ed. Brasil2002. 568 p.

14. Hunt SP, Suzuki R, Rahman W, Dickenson AH. Chronic pain and descending facilitation. In: Flor H, Kalso E, Dostrovsky JO, editors. Proceedings of the 11th World Congress on Pain. 1. Seattle USA: IASP Press; 2006. p. 882.

15. Lee M, Silverman S, Hansen H, Patel V, Manchikanti L. A Comprehensive Review of Opioid-Induced Hyperalgesia. Pain Physician 2011;14:145-61.

16. Zambreanu L, Wise RG, Brooks J, Iannetti GD, Tracey I. A role for the brainstem in central sensitisation in humans. Evidence from functional magnetic resonance imaging. Pain. 2005;114(3):397-407.

17. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. Science. 1965;150:971-9.

18. Jones AKP, Huneke NTM, Lloyd D, Brown CA, Watson A. Role of functional brain imaging in understanting rheumatic pain. Curr Rheumatol Rep. 2012;14:557-67.

19. Rowbotham MC, Kidd B, Porreca F. Role of central sensitization in chronic pain: osteoarthritis and rheumatoid arthritis compared to neuropatic pain. In: Flor H, KaLSO e, Dostrovsky JO, editors. Proceedings of the 11th World Congress on Pain. 1. Seattle USA: IASP Press; 2006. p. 882.

20. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain. 2011;152(3S):S2-15.

21. Schreiber KL, Loggia ML, Kim J, Cahalan CM, Napadow V, Edwards RR. Painful After-Sensations in Fibromyalgia are Linked to Catastrophizing and Differences in Brain Response in the Medial Temporal Lobe. J Pain. 2017;18(7):855-67.

22. Mayer EA, Berman S, Suyenobu B, Labus J, Mandelkern MA, Naliboff BD, et al. Differences in brain responses to visceral pain between patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. Pain. 2005;115(3):398-409.

23. Flor H. Extinction of pain memories: importance for the treatment of chronic pain. In: J C-L, editor. Current topics in pain: proceedings of the 12th Congress of Pain. 1. Seattle, USA: IASP Press; 2009. p. 221-44.

24. Kreitler S, Niv D. Cognitive impairment in chronic pain. In: Press I, editor. Pain Clinical Updates. XV. Seattle 2007

25. Price DD. Psychological and neural mechanisms of pain and analgesia. In: Press I, editor. Progress in Pain Research and Management. 15. Seattle1999.

26. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. Science. 2000;288:1769-72.

27. Milton AL, Everitt BJ. The persistence of maladaptive memory: Addiction, drug memories and anti-relapse treatments. Neurosci Biobehav Rev. 2012;36:1119-39.

28. Mutso AM, Petre B, Huang L, Baliki M, Torbey S, Herrmann KM, et al. Reorganization of hippocampal functional connectivity with transition to chronic back pain. J Neurophysiol. 2014;111(8):1065–76.

29. Lloyd DM, Helbig T, Findlay G, Roberts N, Nurmikko T. Brain areas involved in anticipation of clinically relevant pain in low back pain populations with high levels of pain behavior. J Pain. 2016;17 (5):577-87

30. Barke A, Baudewig J, Schmidt-Samoa C, Dechent P, Kröner-Herwig B. Neural correlates of fear of movement in high and low fear-avoidant chronic low back pain patients: An event-related fMRI study. Pain. 2012;153:540-52.

31. Turk DC, Meichenbaum D, Genest M. Pain and behavior medicine: a cognitive-behavioral perspective. New York, USA: Gilford Press; 1983.

32. Schiltenwolf M, Akbara M, Neubauera E, GantzaS, Flor H, Hugc A, et al. The cognitive impact of chronic low back pain: Positive effect ofmultidisciplinary pain therapy. Scand J Pain. 2017;pii: S1877-8860(17):30170-2.

33. Lazarus RS, Folkman S. Stress, appraisal and coping. New York, USA: Springer; 1984.

34. Waddell G, Newton M, Henderson I, Somerville D, Main CJ. A Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) and the role of fear-avoidance beliefs in chronic low back pain and disability. Pain. 1993;52:157-8.

35. Verbunt JA, Seelen HAM, Vlaeyen JWS, Bousema EJ, Van Der Heijden GJ, Heuts PHTG, et al. Pain-related factors contributing to muscle inhibition in patients with chronic low back pain: an experimental investigation based on superimposed electrical stimulation. Clin J Pain. 2003;21:232-40.

36. Turner JA, Holtzman S, Mancl L. Mediators, moderators, and predictors of therapeutic changes in cognitive-behavioral therapy for chronic pain. Pain. 2007;127:276-86.

37. Salomons TV, Johnstone T, Backonja MM, Schackman AJ, Davidson RJ. Individual differences in the effects of the perceived controllability on pain perception: critical role of the prefrontal cortex. J Cogn Neurosci. 2007;19(6):993-1003.

38. Poiraudeau S, Rannou F, Le Henanff A, Coudeyre E, Rozenberg S, Huas D, et al. Outcome of subacute low back pain: influence of patients' and rheumatologists' characteristics. Rheumatol-(Oxford). 2006;45:718-23.

39. Buchbinder R, Jolley D. Effects of a media campaign on back beliefs is sustained 3 years after its cessation. Spine 2005;30:1323-30.

40. Jensen MP, Turner JA, romano JM. Changes after multidisciplinary pain treatment in patient pain beliefs and coping are associated with concurrent changes in patient functioning,. Pain. 2007;131:38-47.

41. Roth RS, Geisser ME. Educational achievement and chronic pain disability: mediating the role of pain-related cognitions. Clin J Pain. 2002;18:286-96.

42. Thorn BE. Chapter 4. Assessment issues and instruments relevant to cognitive therapy for pain. Cognitive Therapy for Chronic Pain: A Step-by-step Guide. New York: Guilford Press; 2004.

43. Haythornthwaite JA. It's a belief. It's an appraisal. Its coping... No, it's catastrophizing. In: Castro-Lopes J, editor. Current topics in pain - 12th World Congress on Pain. 1. Seattle, USA: IASP Press; 2009. p. 271-87.

44. Lefebvre MF. Cognitive distortion and cognitive errors in depressed psychiatric and low back pain patients. J Consult Clin Psychol. 1981;49:517-25.

45. Simon CB, Lentz TA, Bishop MD, Riley III JL, Fillingim RB, George SZ. Comparative associations of working memory and pain catastrophizing witn chronic low back pain intensity. Phys Ther. 2016;96(7):1049-56.

46. DeGood DE, Cook AJ. Psychosocial assessment: comprehensive measures and measures specific to pain beliefs and coping. In: Turk DC, Melzack R, editors. Handbook of Pain Assessment. New York, USA: the Guilford Press; 2011. p. 67-97.

47. Geisser ME, Robinson ME, Keefe FJ, Weiner ML. Catastrophizing, depression and the sensory, affective and evaluative aspects of chronic pain. Pain. 1994;59:79-83.

48. Robinson ME, Riley JL, Myers CD, Sadler IJ, Kvaal SA, Geisser ME, et al. The Coping Strategies Questionnaire: a large sample item level factor analysis. Clin J Pain 1997;13:43-9.

49. Edwards RR, Smith MT, Kudel I, Haythornthwaite J. Pain-related catastrophizing as a risk factor for suicidal ideation in chronic pain. Pain. 2006;126(1-3):272-9.

50. Hirsh AT, George SA, Riley JL, Robinson ME. An evaluation of the measurement of pain catastrophizing by the Coping Strategies Questionnaire. Eur J Pain. 2007;62:75-81.

51. Seminowicz DA, Mikulis DJ, Davis K. Cognitive modulation of pain-related responses depends on behavioral strategy. Pain 2004;112(1-2):48-58.

52. Borsook D, Moulton EA, Schmidt KF, Becerra LR. Neuroimaging revolutionizes therapeutic approaches to chronic pain. Mol Pain. 2007;3:25.

53. Borsook D, Becerra LR. Breaking down the barriers: FMR applications in pain, analgesia and analgesics. Mol Pain 2006;2:30.

54. Weissman-Fogel I, Sprecher E, Pud D. Effects of catastrophizing on pain perception and pain modulation. Exp Brain Res. 2008;186(1):79-85.

55. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MAB, Petzke F, Williams DA, et al. Pain Catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. Brain 2004;127(4):835-43.

56. Jorge LL, Gerard C, Revel M. Evidences of memory dysfunction and maladaptive coping in chronic low back pain and rheumatoid arthritis patients: challenges for rehabilitation. . Eur J Phys Rehabil Med. 2009;45(4):469-77.

57. Bushnell MC, Čeko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. Nat Rev Neurosci 2013;14(7):502–11.

58. Deyo RA, Mirza SK, Martin BI. Back pain prevalence and visit rates: estimates from U.S. national surveys, 2002. Spine. 2006;312724-2727.

59. Stanton TR, Henschke N, Maher CG, Refshauge KM, Latimer J, McAuley JH. After an episode of acute low back pain, recurrence is unpredictable and not as common as previously thought. Spine. 2008:2923-8.

60. Nascimento PRC, Costa LOP. Prevalência da dor lombar no Brasil: uma revisão sistemática. Cad Saúde Pública. 2015;31(6):1141-55.

61. Duthey B. Background Paper 6.24 - Low Back Pain. WHO, 2013.

62. Delitto A, George SZ, Van Dillen LR, Whitman JM, Sowa G, Shekelle P, et al. Low back pain. J Orthop Sports Phys Ther. 2012;42(4):A1-57.

63. Prevalence of disabilities and associated health conditions among adults — United States, 1999. . MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001;50:120-5.

64. Notícias AI. Conta-Satélite de Saúde 2010-2013: Em 2013, 8,0% do PIB foram gastos com consumo de bens e serviços de saúde 2017 [cited 2018 04/06]. Available from: https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2013-agencia-de-noticias/releases/9619-conta-satelite-de-saude-2010-2013-em-2013-8-0-do-pib-foram-gastos-com-consumo-de-bens-e-servicos-de-saude.html.

65. Carragee EJ, Alamin TF, Miller JL, Carragee JM. Discographic, MRI and psychosocial determinants of low back pain disability and remission: a prospective study in subjects with benign persistent back pain. Spine J. 2005;5:24-35.

66. Vigatto R, Alexandre NM, Correa Filho HR. Development of a Brazilian Portuguese version of the Oswestry Disability Index: cross-cultural adaptation, reliability, and validity. Spine (Phila Pa 1976). 2007;32(4):481-6.

67. Monteiro J, Faísca L, Nunes O, Hipólito J. Questionário de Incapacidade de Roland Morris - Adaptação e Validação para os Doentes de Língua Portuguesa com Lombalgia. Acta Med Port 2010;23:761-6.

68. Chou R, Qaseem A, Snow V, Casey D, Cross Jr T , Shekelle P, et al. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. Ann Intern Med. 2007;147:478-91.

69. Rached RADV, Rosa CDP, Alfieri FM, Amaro SMC, Nogueira B, Dotta L, et al. Lombalgia Inespecífica Crônica: Reabilitação. Associação Médica Brasileira, 2012.

70. Barros Filho TE, Taricco MA. Diretrizes Lombalgias e Lombociatalgias - Tratamento cirúrgico. Br J Rheumatol. 2008;48(S1):20.

71. Wager TD, Lindquist MA. Principles of fMRI: Leanpub, Ruboss Technology Corp; 2015.

72. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. roc Natl Acad Sci U S A. 1990;87(24):9868-72.

73. Matthews PM, Jezzard P. Functional magnetic resonance imaging. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;75(1):6-12.

74. Hillman EMC. Coupling Mechanism and Significance of the BOLD Signal: A Status Report Annu Rev Neurosci. 2014 37:161-81.

75. Arthurs OJ, Boniface S. How well do we understando the neural origins of the fMRI BOLD signal? Trends Neurosci. 2002;25(1):27-36.

76. Amaro Jr E, Barker GJ. Study design in fMRI: basic principles. Brain & Cognition. 2006;60:220-32.

77. Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. Nature. 2001;412(6843):150-7.

78. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. Pain Supplement. 1999;6:S121-S6.

79. Mouraux A, Diukova A, Lee MC, Wise RG, Iannetti GD. A multisensory investigation of the funcional significance of the 'pain matrix'. Neuroimage. 2011;54(3):2237-49.

80. Iannetti GD, Mouraux A. From the neuromatrix to the pain matrix (and back). Exp Bras Res. 2010;205(1):1-12.

81. Tracey I. Imaging pain. Br J of Anaesth. 2008;101(1):32-9.

82. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RZ, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. eur J Pain. 2005;9:463-84.

83. Flor H, Braun C, Elbert T, Birbaumer N. Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. Neurosci Letters. 1997;224:5-8.

84. Juottonen K, Gockel M, Silén T, Hurri H, Hari R, Forss N. Altered central sensorimotor processing in patients with complex regional pain syndrome. Pain. 2002;98(3):315-23.

85. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Gänssbauer S, Draganski B, Bogdahn U, Altmeppen J, et al. Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients. Pain. 2006;125(1-2):89-97.

86. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, et al, 2004;24:. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. . J Neurosci. 2004;24:10410-5.

87. Baliki MN, Schnitzer TJ, Bauer WR, Apkarian V. Brain morphological signatures for chronic pain. PLoS One. 2011;6:10.

88. Ivo R, Nicklas A, Dargel J, Sobottke R, Delank KS, Eysel P, et al. Brain structural and psychometric alterations in chronic low back pain. Eur Spine J. 2013;22(9):1958-64.

89. Buckalew N, Haut MW, Aizenstein H, Morrow L, Perera S KH, Weiner DK. Differences in brain structure and function in older adults with self-reported disabling and nondisabling chronic low back pain. . Pain Med. 2010;11:1183–97.

90. Kumbhar DA, Elzibak AH, Noseworth MD. Evaluation of chronic pain using magnetic resonance (MR) neuroimaging approaches - what the clinician needs to know. Clin J Pain 2017;33:281-90.

91. Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, Chialvo DR. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. J Neurosci. 2008;28:1398-403.

92. Cauda F, Sacco K, Duca S, Cocito D, D'Agata F, Geminiani GC, et al. Altered resting state in diabetic neuropathic pain. PLoS One. 2009;4:e4542.

93. Zhao X, Xu M, Jorgenson K, Kong J. Neurochemical changes in patients with chronic low back pain detected by proton magnetic resonance spectroscopy: A systematic review. Neuroimage Clin. 2016;13:33-8.

94. Grachev ID, Fredrickson BE, Apkarian AV. Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. Pain. 2000;89(1):7-18.

95. Giesecke T, Gracely RH, Grant MAB, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, et al. Evidence of augmented central pain processing in idiopatic chronic low back pain. Arthritis & Rheum 2004;50(2):613-23.

96. Lloyd D, Findlag G, Roberts N, Nurmikko T. Differences in low back pain behavior are reflected in the cerebral response to tactile stimulation of the lower back. Spine. 2008;33(12):1372-7.

97. Baliki MN, Chialvo DR, Geha PY, Levy RM, Harden RS, Parrish TB, et al. Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. J Neurosci. 2006;28:1398-403.

98. Baliki MN, Geha PY, Jabakhanji R, Harden N, Schnitzer TJ, Apkarian AV. A preliminary fMRI study of analgesic treatment in chronic back pain and knee osteoarthritis. Mol Pain 2008;4:47.

99. Cottam WJ, Condon L, Anshuft H, Reckziegel D, Auer DP. Associations of limbic-affective brain activity and severity of ongoing chronic arthritis pain are explained by trait anxiety. NeuroImage. 2016;12:269-76.

100. Torta DM, Legrain V, Mouraux A, Valentini E. Attention to pain! A neurocognitive perspective on attentional modulation of pain in neuroimaging studies. Cortex. 2017;89:120-34.

101. Salomons TV, Johnstone T, Backonja MM, Davidson RJ. Perceived controllability modulates the neural response to pain. J Neurosci. 2004;24(32):7199-203.

102. Mohr C, Leyedecker S, Helmchen C. Dissociable neural activity to self vs. externally administered hyperalgesia: a parametric FMR study. Eur J Neurosci 2008;27(3):739-49.

103. Freund W, Stubver G, Wunderlich AP, Schmitz B. Cortical correlates of perception and suppression of electrically induced pain. Somatosens Mot Res. 2007;24(4):203-12.

104. Atlas LY, Bolger N, Lindquist MA, Wager TD. Brain mediators of predictive cues effects on perceived pain. J Neurosci. 2010;30(39):12964-77.

105. Ploghaus A, Becerra L, Borras C, Borsook D. Neural circuitry underlying pain modulation: Expectation, hypnosis, placebo. . Trends Cogn Sci. 2003;7:197-200.

106. Tracey I. Functional MRI studies of pain processing. Pain: An updated review. Seattle: IASP Press; 2008.

107. Peyron R, Laurent B, García-Larrea. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. . Neurophysiol Clin. 2000;30:263-88.

108. Amat J, Baratta MV, Paul E, Bland ST, Watkins LR, Maier SF. Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. Nature Neuroscience, . 2005;8:365–71.

109. Palermo S, Benedetti F, Costa T, Amanzio M. Pain Anticipation: An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis of Brain Imaging Studies. Human Brain Mapping 2015;36:1648-61.

110. Jiang Y, Oathes D, Hush J, Darnall B, Charvat M, Mackey S, et al. Perturbed connectivity of the amygdala and its subregions with the central executiv and default mode networks in chronic pain. Pain. 2016;157(9):1970-8.

111. Crombez G, Van Damme S, Eccleston C. Hypervigilance to pain: an experimental and clinical analysis. Pain. 2005;116:4-7.

112. Van Damme S, Crombez G, Eccleston C. The anticipation of pain modulates spatial attention: evidence for pain-specificity in high-pain catastrophizers. Pain. 2004;111:392-9.

113. Kobayashi Y, Kurata J, Sekiguchi M, Kokubun M, Akaishizawa T, Chiba Y, et al. Augmented cerebral activation by lumbar mechanical stimulus in chronic low back pain patients: an fMR study. Spine (Phila Pa 1976). 2009;34(22):2431-6.

114. Lamm C, Nusbaum HC, Meltzoff AN, Decety J. What are you feeling? Using functional magnetic resonance imaging to assess the modulation of sensory and affective responses during empathy for pain. PLoS ONE. 2007;2(12):e1292.

115. Rosenstiel AK, Keefe FJ. The use of coping strategies in chronic low back pain patients: relationship to patients characteristics and current adjustment. Pain. 1983;17:33-44.

116. Portnoi AG, Vasconcellos EG, Teixeira MJ, Pimenta CAM, Kaziyama HHS. Transcultural adaptation of the 'Coping Strategies Questionnaire' to Brazil: a methodology. Proceedings of the 11th Congress on Pain. 470. Seattle: IASP Press; 2005.

117. Portnoi AG. Dor, estresse e coping: grupos operativos em doentes com síndrome de Fibromialgia: Universidade de São Paulo; 1999.

118. Angst F, Verra ML, Lehmann S, Aeschlimann A. Responsiveness of five condition-specific and generic outcome assessment instrument for chronic pain. BMC Med Res Methodol. 2008;8:26.

119. Monticone M, Ferrante S, Giorgi I, Glandra C, Rocca B, Foti C. The 27-item Coping Strategies Questionnaire – Revised: Confirmatory factor analysis, reliability and validity in Italian-speaking subjects with chronic pain. Pain Res Manag. 2014;19(3):153-8.

120. Souza FS, Marinho CS, Siqueira FB, Maher CG, Costa LO. Psychometric testing confirms that the Brazilian-Portuguese adaptations, the original versions of the Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire, and the Tampa Scale of Kinesiophobia have similar measurement properties. Spine (Phila Pa 1976). 2008;33(9):1028-33.

121. Staerkle R, Mannion AF, Elfering A, Junge A, Semmer NK, Jacobshagen N, et al. Longitudinal validation of the Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) in a Swiss-German sample of low back pain patients. Eur Spine J (2004) 13: 2004;13:332–40.

122. Williamson E. Fear Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ). Austr J Physiother 2006;52:149.

123. Huskisson EC. Measurement of pain. Lancet 1974;2:1127-31.

124. Lorenz KA, Sherbourne CD, Shugarman LR, Rubenstein LV, Wen L, Cohen A, et al. How reliable is pain as the fifth vital sign? J Am Board Fam Med. 2009;22(3):291-8.

125. Jensen MP, Turner JA, Romano JM. What is the maximum number of levels needed in pain intensity measurement? Pain. 1994;58(3):387-92.

126. Jensen MP, Turner JA, Romano JM, Fisher LD. Comparative reliability and validity of chronic pain intensity measures. Pain. 1999;83(2):157-62.

127. Pimenta CAM. Escalas de avaliação de dor. In: Teixeira MD, editor. Dor: conceitos gerais. São Paulo Brasil: Limay; 1994. p. 46-56.

128. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychatry. 1961;4:561-71.

129. Beck AT, Steer RA, Brown GK. BDI-II: Beck Depression Inventory Manual. Psychological Corporation. : The Psychological Corporation; 1996.

130. Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Lotufo Neto F, Andrade LH, Wang YP. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. Rev Bras Psiquiatr 2012;34:389-94.

131. Kamakura W, Mazzon JA, . Critérios de estratificação e comparação de classificadores socioeconômicos no Brasil. Rev Adm Empres 2016;56(1):55-70.

132. Associacão Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Critério de classificação econômica Brasil. http://www.aba.com.br/wp-content/uploads/content/7727632a373615b34f2a5726fcc5c9e2.pdf 2007.

133. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA. : Consulting Psychologists Press; 1970.

134. Biaggio AMB, Natalício L. Manual para o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE). Rio de Janeiro, RJ, Brazil: Centro Editor de Psicologia Aplicada-CEPA; 1979.

135. Gorestein C, Andrade L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. Rev Psiquiatr Clín. 1998;25:245-50.

136. Andrade L, Gorenstein C, Vieira-Filho AH, Tung TC, Artes R. Psychometric properties of the Portuguese version of the State-Trait Anxiety Inventory applied to college students: factor analysis and relation to the Beck Depression Inventory. Braz J Med Biol Res. 2001;34(3):367-74.

137. Norris H. The action of sedatives on brain stem oculomotor systems im man Neuropharmacology 1971;10:181-91

138. Stern RA. Visual Analog Mood Scales: Professional Manual. Odessa FL,: Psychological Assessment Resources 1997. 43 p.

139. Zuardi AW, Karniol IG. Transcultural evaluation of a self-evaluation scale of subjective states. J Brasileiro Psiquiatr. 1981;131:403-6.

140. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory. Neuropsychologia. 1971(9):97-113.

141. James ME, Leppanen ML, Robin JF, Fain RJ, Ryan PH, Hackländer SD, et al. On the use (and misuse?) of the Edinburgh Handedness Inventory. Brain and Cognition 2015;94:44-51.

142. Brito GN, Brito LS, Paumgartten FJ, Lins MF. Lateral preferences in Brazilian adults: an analysis with the Edinburgh Inventory. Cortex. 1989;25(3):403-15.

143. Jorge LL, Cruz ACM Jr, LGS R, Amaro E Jr. A system for controlled painful pressure stimulation in event-related fMRI studies (poster). In: Amaro Jr E, editor. I Labman; São Paulo, Brazil2015.

144. Farah M. Psychophysical evidence for a shared representational medium for mental images and percepts. J Exp Psychol Gen 1985;114(1):91-103.

145. Petzke F, Gracely RH, Park KM, Ambrose K, Clauw DJ. What do tender points measure? Influence of distress on 4 measures of tenderness. J Rheumatol. 2003;30:567-74.

146. Kozasa EH, Sato JR, Lacerda SS, Barreiros MAM, Radvany J, TA R, et al. Meditation training increases brain efficiency in an attention task. Neuroimage. 2012;59:745–9.

147. Carter CS, Mintun M, Cohen JD. Interference and facilitation effects during selective attention: an H2 15O PET study of Stroop task performance. NeuroImage 2. 1995:264-72.

148. Ploghaus A, Tracey I, Clare S, Gati JS, Rawlins NP, Matthews PM. Learning about pain: the neural substrate of the prediction error for aversive events. PNAS. 2000;97(16):9281-6.

149. Team RC. R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for statistical computing. URL http://www.R-project.org/. Vienna, Austria; 2015.

150. Faraway JJ. Extending the linear model with R: generalized linear, mixed effects and nonparametric regression models. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC press.; 2006.

151. Desmond JE, Glover GH. Estimating sample size in functional MRI (RMF) neuroimaging studies: Statistical power analyses. J Neurosci Methods. 2002:115-28.

152. Thirion B, Pinel P, Mériaux S, Roche A, Dehaene S, Polineb JB. Analysis of a large RMF cohort: Statistical and methodological issues for group analyses. NeuroImage. 2007;35:105–20.

153. Murphy K, Garavan H. An empirical investigation into the number of subjects required for an event-related fMRI study. NeuroImage. 2004;22(2):879-85.

154. Cremers HR, Wager TD, Yarkoni T. The relation between statistical power and inference in fMRI. PLoS ONE. 2017;12 (11):e0184923

155. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. NeuroImage 2. 2004;23(S1):208-19.

156. Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chappell M, Makni S, et al. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. NeuroImage. 2009;45(S1):173-86.

157. Winkler AM, Ridgway GR, Webster MA, Smith SM, Nichols TE. Permutation inference for the general linear model. NeuroImage. 2014;92:381-97.

158. Pernet CR, Latinus M, Nichols TE, Rousselet GA. Cluster-based computational methods for mass univariate analyses of event-related brain potentials/fields: A simulation study. J Neurosci Methods. 2015;250:85-93.

159. Andrade APM, Amaro Jr E, Farhat SCL, Schvartzman C. Higher burnout scores in paediatric residents are associated with increased brain activity during attentional functional magnetic resonance imaging task. Acta Paediatr. 2016;105(6):705-13.

160. Functional Magnetic Resonance Imaging. 2nd ed. Huettel SA, Song AW, McCarthy G, editors. Sunderland, MA, USA: Sinauer Associates Inc; 2008. 559 p.

161. Poldrack RA. Region of interest analysis for fMRI. SCAN. 2007;2:67-70.

162. Hutzler F. Reverse inference is not a fallacy per se: cognitive processes can be inferred from functional imaging data. Neuroimage. 2014;84:1061-9.

163. Mumford JA, Nichols TE. Power calculation for group fMRI studies accounting for arbitrary design and temporal autocorrelation. NeuroImage 2008;39:261–8.

164. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.

165. Derrfuss J, Brass M, Neumann J, von Cramon DY. Involvement of the inferior frontal junction in cognitive control: meta-analyses of switching and Stroop studies. Hum Brain Mapp. 2005;25(1):22-34.

166. Matsudaira K, Kikuchi N, Murakami A, Isomura T. Psychometric properties of the Japanese version of the Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ). J Orthop Sci 2014;19(1):26-32.

167. George SZ, Calley D, Valencia C, Beneciuk JM. Clinical Investigation of Pain-related Fear and Pain Catastrophizing for Patients With Low Back Pain. Clin J Pain. 2011;27(2):108-15.

168. Naslavsky MS. A contribuição de estudos populacionais em idosos saudáveis: base de dados genômicos, compreensão do envelhecimento e lateralidade cerebral. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2015.

169. Davis KD. Recent advances in imaging pain. In: Flor H, editor. Proceedings of the 11th World Congress on Pain. Seattle: IASP Press; 2006. p. 387-96.

170. Woo CW, Krishnan A, Wager TD. Cluster-extent based thresholding in fMRI analyses: pitfalls and recommendations. NeuroImage. 2014;91:412-9.

171. Maihöfner C. Functional imaging of experimental pain models. Pain: an updated review. Seattle: IASP Press; 2008. p. 89-95.

172. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, ClauwDJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. Arthritis & Rheum. 2002;46(5):1333–43.

173. Ng SK, Urquhart DM, Fitzgerald PB, Cicuttini FM, Hussain SM, Fitzgibbon BM. The relationship between structural and functional brain changes and altered emotion and cognition in chronic low back pain changes. A systematic review of MRI and fMRI studies. Clin J Pain. 2018;34(3):215–21.

174. Loggia ML, Berna C, Kim J, Cahalan MC, Martel MC, Gollub RL, et al. The lateral prefrontal cortex mediates the hyperalgesic effects of negative cognitions in chronic pain patients. J Pain. 2015;16(8):692-9.

175. Gijsen CP, Dijkstra JB, van Boxtel MP. Recurrent pain is associated with decreased selective attention in a population-based sample. Pain. 2011;152(1):188-93.

176. Valet M, Sprenger T, Boecker H, Willoch F, Rummeny E, Conrad B, et al. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain--an fMRI analysis. Pain. 2004;109:399-408.

177. Martinsen S, Flodin Pär, Berrebi J, Löfgren, Bileviciute-Ljungar I, Ingvar M, et al. Fibromyalgia Patients Had Normal Distraction Related Pain Inhibition but Cognitive Impairment Reflected in Caudate Nucleus and Hippocampus during the Stroop Color Word Test. PLoS ONE. 2014;9(10):e108637.

178. Taylor AM, Harris AD, Varnava A, Phillips R, Hughes O, Wilkes AR, et al. Neural responses to a modified Stroop paradigm in patients with complex chronic musculoskeletal pain compared to matched controls: an experimental functional magnetic resonance imaging study. BMC Psychology 2016;4:5.

179. Villemure C, Bushnell MC, 2009. Mood influences supraspinal pain processing separately from attention. J Neurosci. 2009;29:705–15.

180. Glover GH. Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI. NeuroImage. 1999;9:416–29.

181. Shimo K, Ueno T, Younger J, Nishihara M, Inoue S, Ikemoto T, et al. Visualization of Painful Experiences Believed to Trigger the Activation of Affective and Emotional Brain Regions in Subjects with Low Back Pain. PLoS ONE. 2011;6(11):e26681.

182. Seidel EM, Pfabigan DM, Hahn A, Sladky R, Grahl A, Paul K, et al. Uncertainty during pain anticipation: the adaptive value of preparatory processes. Hum Brain Mapp. 2015;36:744-55.

183. Bauch EM, Rausch VH, Bunzeck N. Pain anticipation recruits the mesolimbic system and differentially modulates subsequent recognition memory. Hum Brain Mapp. 2014;35(9):4594-606.

184. Molina J, Amaro Jr E, Rocha LGS, Jorge LL, Santos FH, Len C. Functional resonance magnetic imaging (fMRI) in adolescents with idiopathic musculoskeletal pain: a paradigm of experimental pain. Pediatric Rheumatol 2017;15:81.

185. Wager TD, Atlas LY, Lindquist MA, Roy M, Woo C-W, Kross E. An fMRI-Based Neurologic Signature of Physical Pain. N Eng J Med. 2013;368(15):1388-97.

186. Kucyi A, Davis KD. The dynamic pain connectome. Trends Neurosci. 2015;38:86-95.

187. Naliboff BD, Mayer EA. Brain imaging in IBS: drawing the line between cognitive and non-cognitive processes. Gastroenterol. 2006;130(1):260-70.

188. Napadow V, LaCount L, Park K, As-Sanie S, Clauw DJ, HarrisRE. Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. Arthritis Rheum. 2010;62:2545-55.

189. Baliki MN, Mansour AR, Baria AT, Apkarian AV. Functional reorganization of the default mode network across chronic pain conditions. PLoS One. 2014;9(9):e106133.

190. Coppola G, Di Renzo A, Tinelli E, Di Lorenzo C, Scapeccia M, Parisi V, et al. Resting state connectivity between default mode network and insula encodes acute migraine headache. Cephalalgia. 2017;1:333102417715230 [Epub ahead of print].

191. Kregel J, Meeus M, Malfliet A, Dolphens M, Danneels L, Nijs J, et al. Structural and functional brain abnormalities in chronic low back pain: a systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2015;45:229-37.

192. Lee J, ProtsenkoE, Lazaridou A, Franceschelli O, Ellingsen DM, Mawla I, et al. Encoding of self-referential pain catastrophizing in the posterior cingulate cortex in fibromyalgia. Arthritis Rheum. 2018;70(8):1308-18.

193. Winkler AM, Webster MA, Brooks JC, Tracey I, Smith SM, Nichols TE. Non-Parametric Combination and Related Permutation Tests for Neuroimaging. Human Brain Mapping. 2016;37:1486-511.

194. Nichols T. Easythresh_conj—quick method of getting conjunction stats outside of Feat 2007. Available from: http://www2.warwick.ac.uk/fac/sci/statistics/staff/academicresearch.

195. Nichols T, Brett M, Andersson J, Wager T, Poline J. Valid Conjunction inference with the minimum statistic. NeuroImage. 2005;25:653-60.

196. Ramin CJ. Crooked: Outwitting the Back Pain Industry and Getting on the Road to Recovery. 1st ed. USA2017.

197. Pereira F, Mitchell T, Botvinick M. Machine learning classifiers and fMRI: a tutorial overview. Neuroimage. 2009;45(1):S199-S209.

198. Varoquaux G, Thirion B. How machine learning is shaping cognitive neuroimaging. GigaScience. 2014;3:28.

# Apêndices

## Apêndice A - Termo de consentimento livre e esclarecido e ética

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Projeto: Controlabilidade e coping em lombalgia crônica: um estudo com ressonância magnética funcional (fMRI)

*Por favor, leia com muita atenção este documento. Ele contém algumas informações importantes sobre sua doença e sobre o tratamento que está sendo proposto para você pelos seus pesquisadores no Hospital das Clínicas e no Instituto do Cérebro do Hospital Israelita Albert Einstein. Durante e após a leitura deste documento, procure esclarecer todas as suas dúvidas. Você não deve levar dúvidas para casa, mas caso elas venham a surgir, você poderá a qualquer momento fazer todas as perguntas que considerar necessárias ao seu médico, aos profissionais da equipe que estará cuidando de você e demais pesquisadores.*

*Ao final da leitura deste documento, você deverá optar entre conceder ou não o consentimento para participar do estudo. Esta decisão tem que ser completamente voluntária e consciente. Da mesma forma, você poderá optar em qualquer momento por desligar-se deste estudo, bastando para isto que você manifeste esta sua opção e sem que esta decisão atrapalhe no seu tratamento futuro ou a sua participação em outro projeto de pesquisa.*

Você está sendo convidado para participar de um estudo clínico, que visa compreender como funciona o cérebro dos indivíduos portadores de lombalgia crônica, especificamente em relação aos mecanismos de adaptação e autocontrole individuais mediante a dor. Neste estudo, você será acompanhado em ambulatório médico para verificar sua evolução clínica em relação às suas queixas de dor lombar, após o tratamento com fisioterapia. Você preencherá questionários e realizará exame de ressonância magnética funcional. Estes procedimentos serão feitos em dois momentos: logo a pós a fisioterapia, e 1 ano após.

A ressonância magnética funcional é um exame radiológico que não utiliza contrastes nem coleta de sangue. Nesse exame, o senhor ficará no interior do aparelho de ressonância magnética, que é semelhante a um pequeno túnel. Ao longo de todo o procedimento você será observado(a) pela equipe. Poderá se comunicar através de um microfone e ouvir o médico através de um fone de ouvido (que também serve para reduzir o ruído produzido pelo aparelho). Algumas pessoas não se sentem à vontade quando entram no aparelho de ressonância magnética, já que é um lugar fechado. Caso você decida, poderá ser retirado do aparelho a qualquer momento.

Durante o exame, um estímulo de pressão será aplicado no seu polegar de forma intermitente enquanto você enxerga, por meio de um óculos especial, uma tela com luzes com cores variadas que acendem e apagam. Este estímulo doloroso com pressão é fundamental para o exame, e a sua intensidade será ajustada para cada paciente minutos antes do exame começar, de modo que o senhor sinta apenas uma dor moderada e suficiente para fazer o teste.

O estímulo é desenvolvido de forma a gerar dor, mas não lesão de qualquer estrutura do seu dedo;

Não há benefício direto para o senhor, pois se trata de estudo experimental testando a hipótese de que os indivíduos portadores de dor crônica de difícil tratamento evoluem com baixo autocontrole em relação a episódios inesperados de dor. Somente no final do estudo teremos informações sobre o comportamento dos pacientes com lombalgia crônica e eventualmente poderemos sugerir modificações no seu tratamento baseado nos achados do exame, com objetivo de melhorar o seu aproveitamento na reabilitação. Apesar do exame não ter fins diagnósticos (ele não é completo para isto), às vezes mostra alterações inesperadas em pessoa sadia. Se isto ocorrer, será discutido com você, que receberá as orientações necessárias conforme o achado.

Não há outros métodos utilizados para detectar atividade cerebral que produzam a mesma informação, sem uso de substância radioativa.

Você tem garantida a liberdade da retirada do seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição.

As informações que possam identificá-lo serão retiradas, e codificadas de maneira a assegurar a garantia do sigilo e privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos nesta pesquisa. Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa e dos resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. Os dados coletados do senhor serão utilizados somente para esta pesquisa.

Não há despesas na sua participação, incluindo exames e consultas; portanto, não estão previstos ressarcimentos Os custos de transporte estão previstos neste estudo, mas não há previsão para seguro caso aconteça algum imprevisto relacionado ao transporte até o local. Ao assinar este termo você está ciente de que a Sociedade Beneficente Israelita-Brasileira Albert Einstein, ou qualquer uma de suas divisões não se responsabilizará por qualquer dano durante a vigência deste estudo.

O tempo gasto pelos por você neste estudo é voluntário. Nenhum destes períodos poderá ser considerado trabalho em prol do projeto, e não é previsto ressarcimento.

Apesar do exame não ter fins diagnósticos (ele não é completo para isto), às vezes mostra alterações inesperadas em pessoa sadia. Se isto ocorrer, será discutido com o (a) Sr.(a), que receberá as orientações necessárias conforme o achado.

A qualquer momento desta pesquisa você tem garantia de acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é a Dra Liliana L Jorge que pode ser encontrado no endereço *avenida Albert Einstein 627, 3º. Andar, bloco D, Recepção do Centro de Reabilitação;* Telefone(s) 21511233. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – *avenida Albert Einstein 627, 2º. Subsolo, bloco A – E-mail: CEP@einstein.br, 2151 3729.*

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, RG_____, abaixo qualificado, DECLARO para fins de participação em pesquisa, que fui devidamente esclarecido do Projeto de Pesquisa intitulado:" **Controlabilidade e coping em lombalgia crônica: um estudo com ressonância magnética funcional (RMF)**", quanto aos seguintes aspectos:

a) justificativa, objetivos e procedimentos que serão utilizados na pesquisa;
b) há alguns desconfortos no exame de ressonância magnética funcional desta pesquisa;
c) garantia de esclarecimentos antes e durante o curso da pesquisa;
d) liberdade de se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado;
e) garantia de sigilo quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa, assegurando-lhe absoluta privacidade;

DECLARO, igualmente, que após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto voluntariamente em participar (que meu dependente legal participe) desta pesquisa.

São Paulo, de de 201_

## QUALIFICAÇÃO DO DECLARANTE

Nome:.....

RG:..... Data de nascimento:..... / ..... / ..... Sexo: M ( ) F ( )

Endereço: ..... nº ..... Apto: .....

Bairro:.....Cidade:.....Cep:.....Tel.:.....

_____

Assinatura do Declarante

Representante legal:.....

Natureza da Representação:

RG:..... Data de nascimento:..... / ..... / ..... Sexo: M ( ) F ( )

Endereço: ..... nº ..... Apto: .....

Bairro:.....Cidade:.....Cep:.....Tel.:.....

_____

Assinatura do Declarante

## DECLARAÇÃO DO PESQUISADOR

DECLARO, para fins de realização de pesquisa, ter elaborado este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), cumprindo todas as exigências contidas nas alíneas acima descritas e que obtive, de forma apropriada e voluntária, o consentimento livre e esclarecido do declarante acima qualificado para a realização desta pesquisa.

São Paulo, de de 201.....

_____

***Assinatura do Pesquisador***

MEDICINA
USP
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

# CIÊNCIA

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 30.01.15 tomou ciência do Projeto nº 066/15 intitulado "**Controlabilidade e coping em lombalgia crônica: um estudo com ressonância magnética funcional (fMRI)**, vinculado à pós-graduação do Departamento de Radiologia e Oncologia , que não envolverá atividade prática e/ou experimental no âmbito da Faculdade de Medicina ou Instituto do Câncer do Estado de São Paulo e que conta com prévia aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein-SP.

Pesquisador(a) Responsável: Edson Amaro Junior
Pesquisador(a) Executante : Liliana Lourenço Jorge

CEP-FMUSP, 25 de fevereiro 2.015

Prof. Dr.Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN-SP

## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Controlabilidade e coping em lombalgia crônica: um estudo com ressonância magnética funcional

**Pesquisador:** Edson Amaro Junior

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 07919512.4.0000.0071

**Instituição Proponente:** Hospital Israelita Albert Einstein-SP

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 136.177

**Data da Relatoria:** 24/10/2012

**Apresentação do Projeto:**

A apresentação do trabalho está completa, foram enviados o projeto em si, o TCLE, e a folha de rosto devidamente assinada.

**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar o perfil comportamental (representado por habilidades de coping ou controlabilidade) de duas populações de portadores de lombalgia mecanodegenerativa crônica, divididos entre aqueles que apresentaram boa resposta ao tratamento de fisioterapia e aqueles que não apresentaram no tempo zero, em comparação com o tempo de 6 meses.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O risco biológico do experimento é mínimo e se relaciona aos aspectos técnicos da fMRI.

Os benefícios para os pacientes envolvidos são irrelevantes no curso natural da condição dolorosa musculoesquelética, por não interferir no prognóstico e exigir apenas repouso do paciente durante o experimento. Apesar do exame não ter fins diagnósticos (ele não é completo para isto), às vezes mostra alterações inesperadas em pessoa sadia.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O grupo de pacientes será submetido à ressonância magnética funcional (fMRI) imediatamente após a fisioterapia e após um ano de seguimento. A fMRI contará com um

paradigma de coping, que consiste em estímulo pressórico equivalente a dor moderada (calibrada para cada sujeito) intermitente no polegar direito,congruente ou não a um sinal luminoso prévio

**Endereço:** Av. Albert Einstein 627 - 2ss
**Bairro:** Morumbi **CEP:** 05.652-000
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO
**Telefone:** 2151-3729 **Fax:** 2151-0273 **E-mail:** cep@einstein.br

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN-SP

ao estímulo, após protocolo de treino para condicionamento comportamental da expectativa em relação à dor. A pesquisa pretende avaliar se, à luz das evidências funcionais de ativação oriundas da fMRI, um tratamento mais específico poderia ser proposto aos pacientes, uma vez que há dados crescentes de uso da neuroimagem funcional como método de avaliação da eficácia do tratamento reabilitativo da dor crônica em relação a outros déficits cognitivos.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos de consentimento livre e esclarecido atende ao disposto na resolução nº196/96 do CNS/MS.

**Recomendações:**

Considero que o projeto supre todos os requisitos para que seja aprovado pelo comitê de ética da instituição.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto é proposto por um grupo com grande experiência em projetos de pesquisa na área. Considero que o projeto supre todos os requisitos para que seja aprovado pelo comitê de ética da instituição.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Acatado o parecer do relator pelo colegiado.

SAO PAULO, 31 de Outubro de 2012

**Assinador por:**
**José Pinus**
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av. Albert Einstein 627 - 2ss
**Bairro:** Morumbi **CEP:** 05.652-000
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO
**Telefone:** 2151-3729 **Fax:** 2151-0273 **E-mail:** cep@einstein.br

## Apêndice B - Questionário de Estratégias de Enfrentamento da Dor (Coping Strategy Questionnaire revised)

**Referência:** Portnoi AG. Dor, estresse e coping: grupos operativos em doentes com síndrome de Fibromialgia: Universidade de São Paulo; 1999.

Quando você teve dor lombar, você reagiu de diversas maneiras. Indique, para cada uma das estratégias seguintes, se você utilizou para fazer face ao seu problema, sabendo-se que:
1 – não
2 – quase sempre não
3 – quase sempre sim
4 - sim

**Quando tenho dor lombar,**

| | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|---|
| 1. Eu tentei tomar distância em relação à dor, como se ela estivesse no corpo de outra pessoa | | | | |
| 2. Eu tentei pensar em alguma coisa agradável | | | | |
| 3. Eu penso que é horrível e tive a impressão de que não iria melhorar | | | | |
| 4. Eu falei a alguém sobre o que eu sentia | | | | |
| 5. Eu procurei ajuda profissional e fiz o que me foi orientado | | | | |
| 6. Eu achei a situação terrível e tive a impressão de que a dor acabaria comigo | | | | |
| 7. Eu pedi conselhos a uma pessoa de confiança os segui | | | | |
| 8. Eu rezei a Deus ou ao destino para que a minha dor passasse | | | | |
| 9. Eu discuti com alguém para saber mais sobre a dor | | | | |
| 10. Eu tentei pensar sobre a dor como se ela fosse separada do meu corpo | | | | |
| 11. Eu guardei as emoções para mim mesmo | | | | |
| 12. Eu não prestei atenção à dor | | | | |
| 13. Eu falei com alguém que pudesse agir concretamente em relação à dor | | | | |
| 14. Eu me fiz como se não sofresse | | | | |
| 15. Eu tive medo de que a dor não cessasse | | | | |
| 16. Eu repensei sobre os momentos agradáveis do passado | | | | |
| 17. Eu tentei não me isolar | | | | |
| 18. Eu pensei sobre as pessoas com as quais eu gosto de fazer atividades | | | | |
| 19. Eu rezei para que a dor desaparecesse | | | | |
| 20. Eu imaginei que a dor estava fora do meu corpo | | | | |
| 21. Eu aceitei a simpatia e compreensão de alguém | | | | |
| 22. Apesar de estar mal, eu continuei as minhas atividades | | | | |
| 23. Eu tive a impressão de que eu não poderia mais suportar a dor | | | | |
| 24. Eu procurei a companhia dos outros; tentar não ficar só | | | | |
| 25. Eu ignorei a dor | | | | |
| 26. Eu depositei a minha fé em Deus ou no destino | | | | |
| 27. Eu tive a impressão de que eu não conseguiria seguir adiante | | | | |
| 28. Eu pensei sobre as coisas que eu gosto de fazer | | | | |
| 29. Eu fiz como se a dor não fizesse parte de mim | | | | |

## Apêndice C - Questionário sobre a noção de apreensão – evitação (Fear Avoidance Behavior Questionnaire revised)

**Referência:** Souza FS, Marinho CS, Siqueira FB, Maher CG, Costa LO. Psychometric testing confirms that the Brazilian-Portuguese adaptations, the original versions of the Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire, and the Tampa Scale of Kinesiophobia have similar measurement properties. Spine (Phila Pa 1976), 2008. 33(9):1028-33.

Abaixo, veja as noções que outros pacientes exprimiram em relação `a suas dores. Para cada afirmação, assinale um número de 0 a 6 para quais atividades físicas (como levantar-se, guiar, andar) influem ou poderiam influir sobre sua lombalgia. Entre 0 e 6 o número que você assinala exprimirá o grau de desacordo ou acordo com a proposição.

| | Desacordo total | | | Incerto | | Acordo total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1.A minha dor foi provocada por atividade física | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 2.A atividade física agrava minha dor | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 3.A atividade física pode destruir minha coluna | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 4.Eu não deveria mais fazer atividades físicas que poderiam agravar a minha dor | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 5.Eu não posso fazer atividades físicas que poderiam agravar minha dor | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

As afirmações seguintes dizem respeito à maneira pela qual o seu trabalho habitual influi ou poderia influenciar sobre a sua lombalgia

| | Desacordo total | | | Incerto | | Acordo total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. A dor foi provocada pelo meu trabalho ou acidente de trabalho | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 2.Meu trabalho agravou a minha dor | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 3.Eu tenho direito à indenização pela minha dor | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 4.Meu trabalho é muito duro para mim | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 5.Meu trabalho aumenta ou poderia aumentar as minhas dores | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 6.Meu trabalho poderia destruir a minha coluna | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 7.Eu não deveria fazer o meu trabalho habitual com a minha dor atual | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 8.Eu não posso fazer o meu trabalho habitual com a minha dor atual | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 9.Eu não posso fazer o meu trabalho habitual antes que as minhas dores sejam tratadas eficazmente | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 10.Eu não penso que eu possa retomar o meu trabalho antes de 3 meses | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 11.Eu não penso que eu poderia um dia se capaz de retomar o meu trabalho | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

## Apêndice D - Questionário de Lateralidade – V. 1.0 – HIAE (Edinburgh Handedness Inventory)

**Referência:** Brito GN, Brito LS, Paumgartten FJ, Lins MF. Lateral preferences in Brazilian adults: an analysis with the Edinburgh Inventory. Cortex. 1989;25(3):403-15.

Indique a preferência do uso das mãos nas seguintes atividades, colocando + na coluna apropriada. Quando a preferência for importante a ponto de você utilizar a **outra mão se somente for forçado, assinale ++**. Se não houver preferência por qualquer uma das mãos, assinale + nas duas colunas.

Algumas atividades requerem as duas mãos, neste caso, a questão é em relação à parte da atividade explicitada entre parênteses.

Tente responder todas as questões e somente deixe em branco caso você não tenha absolutamente nenhuma experiência com o objeto da tarefa descrita.

| | | Direita | Esquerda |
|---|---|---|---|
| 1 | Escrever | | |
| 2 | Desenhar | | |
| 3 | Arremessar | | |
| 4 | Tesoura | | |
| 5 | Escova de dente | | |
| 6 | Faca (sem garfo) | | |
| 7 | Colher/garfo | | |
| 8 | Vassoura | | |
| 9 | Acender um fósforo | | |
| 10 | Abrir uma caixa (tampa) | | |
| i | Qual o pé você usa para chutar ? | | |
| ii | Qual o olho você usa, se forçado a usar somente um ? | | |

## Apêndice E - Critério Classificação Econômica Brasil (CCEB)

**Referência**:
http://www.aba.com.br/wpcontent/uploads/content/7727632a373615b34f2a5726fcc5c9e2.pdf

### a) Instrução do chefe da família

- analfabeto/primário incompleto
- primário completo/ginasial incompleto
- ginasial completo/colegial incompleto
- colegial completo/superior incompleto
- superior completo

### b) Itens de conforto familiar

| Ítens de posse | Não tem | Quantidade possuída | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6e+ |
| automóvel | | | | | | | |
| televisor em cores | | | | | | | |
| rádio (excluindo o do carro) | | | | | | | |
| banheiro | | | | | | | |
| empregada mensalista | | | | | | | |
| aspirador de pó | | | | | | | |
| máquina de lavar roupa | | | | | | | |
| vídeo cassete | | | | | | | |
| geladeira comum ou c/ freezer | | | | | | | |

# Apêndice F - Escala de Depressão de Beck (Beck Depression Inventory)

**Referência:** Gorestein C, Andrade L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. Rev Psiquiatr Clín. 1998;25:245-50.

Neste questionário existem grupos de afirmativas. Por favor, leia cada uma delas e selecione a afirmativa que melhor descreva como você se sentiu NA SEMANA QUE SE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE. Desenhe um círculo ao lado da afirmativa que tiver selecionado. Se várias afirmativas no grupo parecem aplicar-se igualmente bem, circule cada uma delas. Certifique-se de ter lido todas as afirmativas de cada item antes de fazer sua escolha.

1. 0 Não me sinto triste.
   1 Sinto-me triste.
   2 Sinto-me triste o tempo todo e não consigo sair disso.
   3 Estou tão triste e infeliz que não posso agüentar.

2. 0 Não estou particularmente desencorajado(a) quanto ao futuro.
   1 Sinto-me desencorajado(a) quanto ao futuro.
   2 Sinto que não tenho nada por esperar.
   3 Sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não podem melhorar.

3. 0 Não me sinto fracassado(a).
   1 Sinto que falhei mais que o indivíduo médio.
   2 Quando olho para traz em minha vida, tudo que vejo é um porção de fracassos.
   3 Sinto que sou um fracasso completo como pessoa.

4. 0 Obtenho tanta satisfação com as coisas como costumava fazer.
   1 Não gosto das coisas como costumava gostar.
   2 Não consigo sentir mais satisfação real com coisa alguma.
   3 Estou insatisfeito(a) ou entediado(a) com tudo.

5. 0 Não me sinto particularmente culpado(a).
   1 Sinto-me culpado(a) boa parte do tempo.
   2 Sinto-me culpado(a) a maior parte do tempo.
   3 Sinto-me culpado(a) o tempo todo.

6. 0 Não sinto que esteja sendo punido(a).
   1 Sinto que posso ser punido(a).
   2 Sinto que estou sendo punido(a).

7. 0 Não me sinto desapontado(a) comigo mesmo(a).
   1 Sinto-me desapontado(a) comigo mesmo(a).
   2 Sinto-me aborrecido(a) comigo mesmo(a).
   3 Eu me odeio.

8. 0 Não sinto que eu seja pior que qualquer outra pessoa.
   1 Critico minhas fraquezas ou erros.
   2 Responsabilizo-me o tempo todo por minhas falhas.
   3 Culpo-me por todas as coisas ruins que me acontecem.

9. 0 Não tenho nenhum pensamento a respeito de matar.
   1 Tenho pensamentos a respeito de me matar mas não os levaria adiante.
   2 Gostaria de matar.
   3 Eu me mataria se tivesse uma oportunidade.

10. 0 Não costumo chorar mais que o habitual.
    1 Choro agora mais que costumava fazer.
    2 Atualmente choro o tempo todo.
    3 Eu costumava conseguir chorar, mas agora não consigo, mesmo que queira.

11. 0 Não me irrito mais agora do que qualquer outra época.
    1 Fico molestado(a) ou irritado(a) mais facilmente do que costumava.
    2 Atualmente sinto-me irritado(a) todo tempo.
    3 Absolutamente não me irrito com as coisas que costumavam irritar-me.

12. 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.
    1 Interesso-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
    2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
    3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.

13. 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em qualquer outra época.
    1 Adio minhas decisões mais do que costumava.
    2 Tenho maior dificuldade em tomas decisões mais do que antes.
    3 Não consigo mais tomar decisões.

14. 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
    1 Preocupo-me por estar parecendo velho(a) ou sem atrativos.
    2 Sinto que há mudanças permanentes em minha vida que me fazer parecer sem atrativos.
    3 Considero-me feio(a).

15. 0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem como antes.
    1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
    2 Tenho que me forçar muito até fazer qualquer coisa.
    3 Não consigo fazer nenhum trabalho.

16. 0 Durmo tão bem quanto de hábito.
    1 Não durmo tão bem quanto costumava.
    2 Acordo 1 ou 2 horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade de voltar a dormir.
    3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldades de voltar a dormir.

17. 0 Não fico mais cansado(a) do que o hábito.
    1 Fico cansado(a) com mais facilidade do que costumava.
    2 Sinto-me cansado(a) ao fazer quase qualquer coisa.
    3 Estou cansado(a) demais para fazer qualquer coisa.

18. 0 Meu apetite não está pior do que o de hábito.
    1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
    2 Meu apetite está muito pior agora.
    3 Não tenho mais nenhum apetite.

19. 0 Não perdi muito peso se é que perdi algum ultimamente.
    1 Perdi mais de 2,5 kg.
    2 Perdi mais de 5,0 kg.
    3 Perdi mais de 7,5 kg.
    Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos - sim ( ) não ( )

20. 0 Não me preocupo mais que de hábito com minha saúde.
    1 Preocupo-me com problemas físicos, como dores e aflições, ou perturbações no estômago ou prisões de ventre.
    2 Estou muito preocupado(a) com problemas físicos e é difícil pensas em muito mais que isso.
    3 Estou tão preocupado(a) com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.

21. 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.
    1 Estou menos interessado(a) por sexo do que costumava.
    2 Estou bem menos interessado(a) em sexo atualmente.
    3 Perdi completamente o interesse por sexo.

## Apêndice Ga - Inventário de Ansiedade Traço-Estado – IDATE-T (State-Trait Anxiety Inventory)

**Referência:** Biaggio AMB & Natalício L (1979). Manual para o Inventário de Ansiedade Traço- Estado (IDATE). Centro Editor de Psicologia Aplicada-CEPA, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Leia cada pergunta e faça um círculo ao redor do número à direita que melhor indicar como você geralmente se sente. Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar a resposta que mais se aproximar de como você se sente geralmente.

Avaliação

Quase nunca..1 Às vezes....2 Freqüentemente...3 Quase sempre....4

| Item | Descrição | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **1** | Sinto-me bem | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **2** | Canso-me facilmente | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **3** | Tenho vontade de chorar | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **4** | Gostaria de ser tão feliz quanto os outros parecem ser | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **5** | Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rápidas | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **6** | Sinto-me descansado | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **7** | Sinto-me calmo, ponderado e senhor de mim mesmo | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **8** | Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não as consigo resolver | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **9** | Preocupo-me demais com as coisas sem importância | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **10** | Sou feliz | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **11** | Deixo-me afetar muito pelas coisas | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **12** | Não tenho confiança em mim mesmo | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **13** | Sinto-me seguro | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **14** | Evito ter que enfrentar crises e problemas | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **15** | Sinto-me deprimido | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **16** | Estou satisfeito | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **17** | Às vezes idéias sem importância me entram na cabeça e ficam me preocupando | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **18** | Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **19** | Sou uma pessoa estável | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **20** | Fico tenso e perturbado quando penso em meus problemas do momento | 1 | 2 | 3 | 4 |

## Apêndice Gb - Inventário de Ansiedade Traço-Estado – IDATE-E (State-Trait Anxiety Inventory)

**Referência:** Biaggio AMB & Natalício L (1979). Manual para o Inventário de Ansiedade Traço- Estado (IDATE). Centro Editor de Psicologia Aplicada-CEPA, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Leia cada pergunta e faça um círculo em redor do número à direita que melhor indicar como você se sente agora, neste momento. Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar a resposta que mais se aproxime de como você se sente neste momento.
*Avaliação*

Absolutamente não..1 Um pouco.....2 Bastante....3 Muitíssimo....4

| Item | Descrição | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **1** | Sinto-me calmo(a) | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **2** | Sinto-me seguro(a) | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **3** | Estou tenso(a) | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **4** | Estou arrependido(a) | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **5** | Sinto-me à vontade | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **6** | Sinto-me perturbado(a) | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **7** | Estou preocupado(a) com possíveis infortúnios | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **8** | Sinto-me descansado(a) | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **9** | Sinto-me ansioso(a) | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **10** | Sinto-me "em casa" | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **11** | Sinto-me confiante | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **12** | Sinto-me nervoso(a) | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **13** | Estou agitado(a) | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **14** | Sinto-me uma pilha de nervos | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **15** | Estou descontraído(a) | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **16** | Sinto-me satisfeito(a) | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **17** | Estou preocupado(a) | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **18** | Sinto-me superexcitado(a)e confuso(a) | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **19** | Sinto-me alegre | 1 | 2 | 3 | 4 |
| **20** | Sinto-me bem | 1 | 2 | 3 | 4 |

## Apêndice H - Escala de humor visuoanalógica (Visual Analog Mood Scale)

**Referência:** Zuardi AW, Karniol IG. Transcultural evaluation of a self-evaluation scale of subjective states. J Brasileiro Psiquiatr 131: 403–406.

INSTRUÇÕES: Avalie como você se sente agora em relação aos itens abaixo e marque cada linha com um traço vertical no ponto que melhor descreve seus sentimentos. O centro de cada linha indica como você habitualmente se encontra e as extremidades indicam o máximo de cada condição.

| | | |
|---|---|---|
| ALERTA | _____ | SONOLENTO |
| CALMO | _____ | AGITADO |
| FORTE | _____ | FRACO |
| CONFUSO | _____ | COM IDÉIAS CLARAS |
| ÁGIL | _____ | DESAJEITADO |
| APÁTICO | _____ | DINÂMICO |
| SATISFEITO | _____ | INSATISFEITO |
| PREOCUPADO | _____ | TRANQUILO |
| RACIOCÍNIO DIFÍCIL | _____ | PERSPICAZ |
| TENSO | _____ | RELAXADO |
| ATENTO | _____ | DISTRAÍDO |
| INCAPAZ | _____ | CAPAZ |
| ALEGRE | _____ | TRISTE |
| HOSTIL | _____ | AMISTOSO |
| INTERESSADO | _____ | DESINTERESSADO |
| RETRAÍDO | _____ | SOCIÁVEL |

## Apêndice I - Ficha de aplicação de peso variável durante tarefa na RMF

| | |
|---|---|
| 1 - NEUTRO | 0,5 Kg |
| 2 - NEUTRO | 0,5 |
| 3 – DOR PREVISÍVEL | |
| 4 - NEUTRO | 0,5 |
| 5 - DOR PREVISÍVEL | |
| 6 - NEUTRO | 0,5 |
| 7 - IMPREVISÍVEL ↑ | |
| 8 - NEUTRO | 0,5 |
| 9 - DOR PREVISÍVEL | |
| 10 - DOR PREVISÍVEL | |
| 11 - IMPREVISÍVEL ↓ | 0,5 |
| 12 - DOR PREVISÍVEL | |
| 13 - IMPREVISÍVEL ↓ | 0,5 |
| 14 - DOR PREVISÍVEL | |
| 15 - I IMPREVISÍVEL ↑ | |
| 16 - DOR PREVISÍVEL | |
| 17 - NEUTRO | 0,5 |
| 18 - DOR PREVISÍVEL | |
| 19 - DOR PREVISÍVEL | |
| 20 - NEUTRO | 0,5 |
| 21 – DOR PREVISÍVEL | |
| 22 - IMPREVISÍVEL ↓ | 0,5 |
| 23 - DOR PREVISÍVEL | |
| 24 - IMPREVISÍVEL ↓ | 0,5 |
| 25 - NEUTRO | 0,5 |
| 26 - NEUTRO | 0,5 |
| 27 - IMPREVISÍVEL ↑ | |
| 28 - IMPREVISÍVEL ↑ | |
| 29 - NEUTRO | 0,5 |
| 30 - DOR PREVISÍVEL | |
| 31 - NEUTRO | 0,5 |
| 32 – DOR PREVISÍVEL | |
| 33 - IMPREVISÍVEL ↓ | 0,5 |
| 34 - IMPREVISÍVEL ↑ | |
| 35 - DOR PREVISÍVEL | |
| 36 - NEUTRO | 0,5 |
| 37 - IMPREVISÍVEL E ↑ | |
| 38 - IMPREVISÍVEL ↑ | |
| 39 - NEUTRO | |
| 40 - IMPREVISÍVEL ↓ | 0,5 |
| 41 - IMPREVISÍVEL ↓ | 0,5 |
| 2 - NEUTRO | 0,5 |
| 43 - NEUTRO | 0,5 |
| 44 - IMPREVISÍVEL ↓ | 0,5 |
| 45 - DOR PREVISÍVEL | |

**Ficha de aplicação de peso variável durante tarefa na RMF – para uso do pesquisador**

Voluntário n° _____

Limiar de dor pré exame: _____

Limiar de dor usada:_____

Mão dominante:_____

Instruções:

1 – iniciar já com o peso de 0,5 Kg
2 – o EPAC começa a funcionar
2 – trocar de peso quando led acender
3 – após o estímulo 45, haverá tempo para um ciclo quase inteiro – depois, pára.

Legenda:

- Neutro = estímulo previsível sem dor;
- Dor previsível = estímulo previsível com dor;
- Imprevisível ↓ = estímulo imprevisível sem dor;
- Imprevisível ↑ = estímulo
- imprevisível com dor

## Apêndice J - Sistema de Estimulação Pressórica a Ar Comprimido – Zurc & Zurc, São Paulo

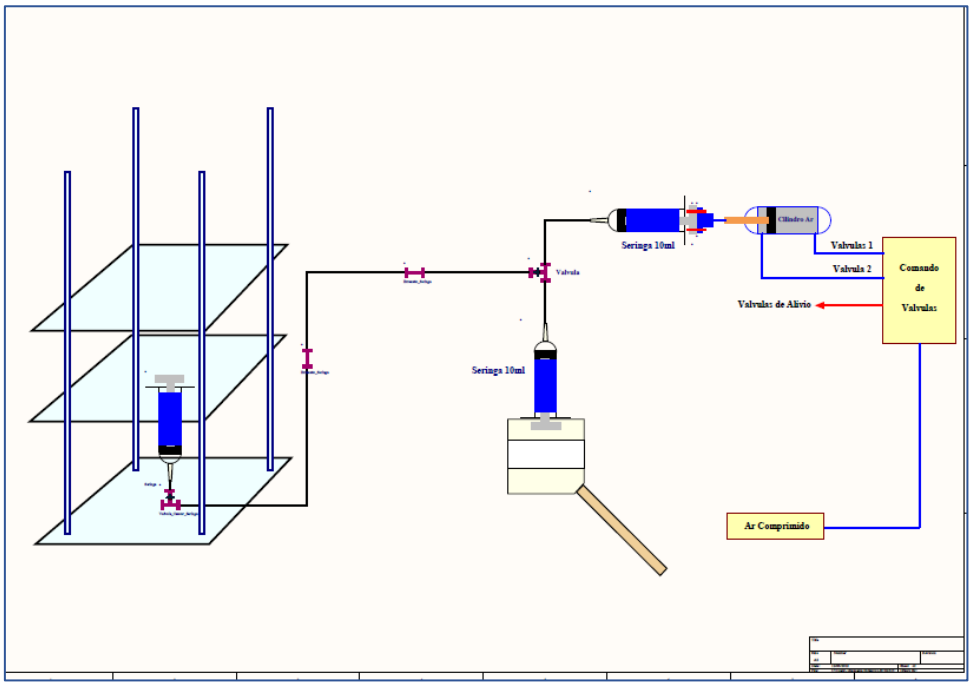



Figura 1 – Sistema hidráulico

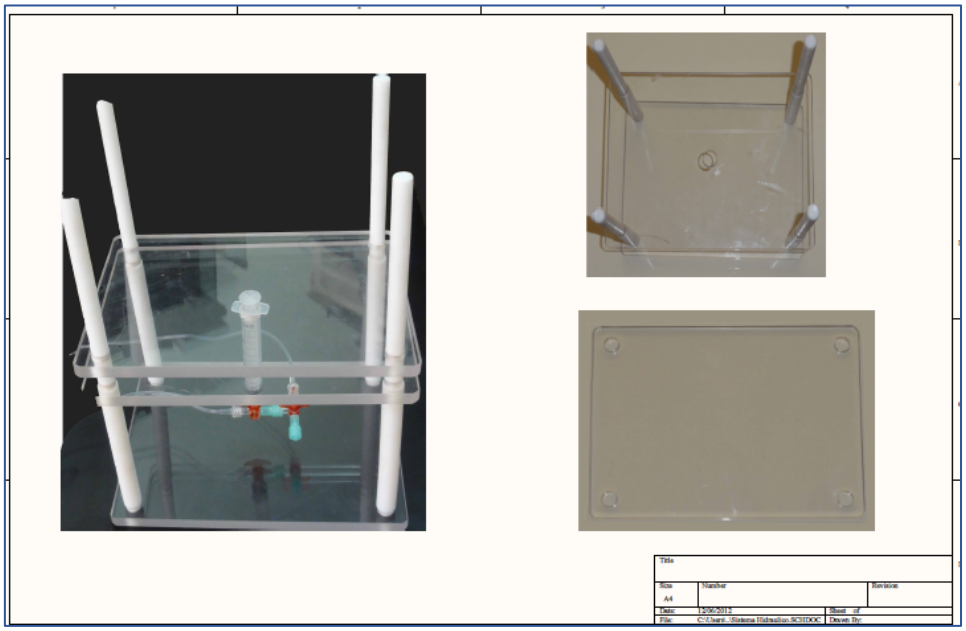


Figura 2 – Base de força

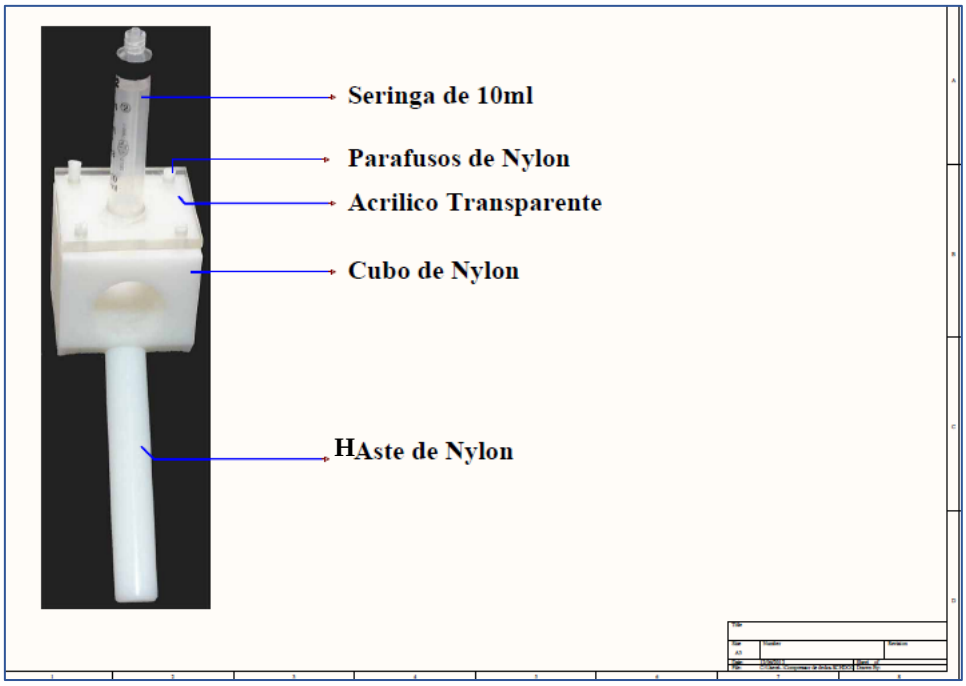



Figura 3 - Compressor de dedo - manopla

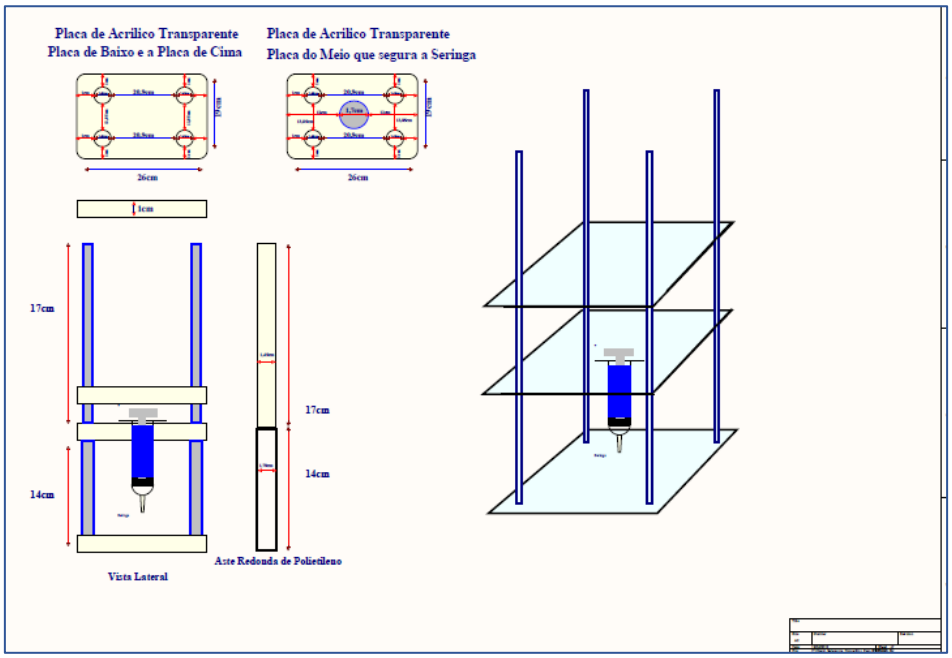



Figura 4 - Mecânica do dispositivo dos pesos a serem utilizados

## Apêndice K - Recrutamento de voluntários - Página do website do Instituto do Cérebro, HIAE. Acessado em 21/ 03/ 2016



Sobre a Sociedade | Nossas Unidades | Imprensa | Fale conosco | Trabalhe conosco | English version

ALBERT EINSTEIN
SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA

O que você procura? Buscar Acesso rápido

Hospital | Exames | Ensino | Pesquisa | Responsabilidade Social | Einstein Saúde

# Instituto do Cérebro

.. Pesquisa Instituto do Cérebro Einstein precisa de voluntários para pesquisa sobre dor nas costas

- Quem somos
- Equipe
- Grupos de Pesquisa
- Infraestrutura
- Cooperação científica
- II Olimpíada de Neurociências
- Participe das pesquisas
- Fale Conosco

voltar para Pesquisa

## Einstein precisa de voluntários para pesquisa sobre dor nas costas

O Instituto do Cérebro do Einstein está realizando um estudo com pessoas com lombalgia (dor nas costas) crônica, por meio do uso de ressonância magnética funcional.

**Somente podem participar da pesquisa, pessoas que atendam aos seguintes critérios:**

1. Presença de dor lombar comum crônica há mais de três meses.
2. Pessoas acima de 35 anos e de ambos os sexos.
3. Pessoas que já tenham tido alta da fisioterapia (terapia com calor/ frio/ eletricidade e exercícios) há pelo menos há 3 meses.

**Como participar**

Se você se enquadra nos critérios acima listados ou conhece alguém que pode participar da pesquisa, envie um e-mail para ince@einstein.br com seu nome, idade, telefone e horários para contato. Ou ligue para (11) 2151-3354 e procure por Karina ou Alda.

**Quem não pode participar da pesquisa**

Este estudo não se aplica a pessoas com deficiências sensoriais e motoras, doenças na coluna cervical, dor lombar com irradiação para as pernas ou antecedentes de cirurgias na coluna. Também não podem participar aqueles pacientes com contraindicações para exame de ressonância (pessoas que utilizam clipes metálicos, marcapasso cardíaco e próteses metálicas na cabeça, tremores na cabeça, claustrofobia).

**IMPORTANTE:** a seleção de voluntários para essa pesquisa já está aberta e vai até o mês de julho 2015.

Se você não possui dor crônica e tem mais de 25 anos, mas também tem interesse nesta pesquisa, pode participar como controle saudável. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Einstein.

**Publicado em 17/02/2014**

### Compartilhe

Curtir Compartilhar 20 Tweetar G+1 331

### Deixe um comentário

Nome * e-Mail *

Comentário * Caracteres restantes: 500 Enviar

* Campos Obrigatórios

Aviso: todo e qualquer comentário publicado na internet por meio deste sistema não reflete, obrigatoriamente, a opinião deste portal ou da Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein. Os textos publicados são de exclusiva, integral responsabilidade e autoria dos leitores que dele fizerem uso. O Hospital Israelita Albert Einstein reserva-se, desde já, o direito de excluir comentários e textos que julgar ofensivos, difamatórios, calunioso, preconceituosos ou, de alguma forma, prejudiciais a terceiros. Informamos ainda que poderá haver moderação dos comentários que apresentarem dados clínicos ou pessoais dos autores, visando garantir a privacidade destas informações. Textos de caráter promocional ou inseridos no sistema sem a devida identificação (nome e endereço válido de email) também poderão ser excluídos.

Voltar ao topo

## Apêndice L - Tabelas e figuras dos resultados de RMF

Tabela 1 - Regiões de ativação de grupo na condição Dor Fixa, grupo VS

| **Região** | **lado** | **Tamanho cluster** | **Coordenadas no MNI** | | | **Z** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | x | y | z | | |
| Cluster parietal 1 | | 1121 | | | | | 8,52e-10 |
| Giro supramarginal, parietal inferior,área 40 | E | | -66 | -38 | 32 | 4,36 | |
| Giro supramarginal, parietal inferior | E | | -66 | -30 | 40 | 4,33 | |
| Giro supramarginal, parietal inferior, giro angular | E | | -66 | -44 | 28 | 4 | |
| Giro supramarginal, , parietal inferior,área 40 | E | | -62 | -44 | 40 | 3,99 | |
| Giro supramarginal | E | | -58 | -50 | 30 | 3,97 | |
| Giro supramarginal, parietal inferior | E | | -48 | -44 | 34 | 3,97 | |
| Cluster parietal 2 | | 931 | | | | | 1,38e-08 |
| Giro supramarginal, parietal inferior, sulco intraparietal | D | | 62 | -38 | 38 | 4,64 | |
| Giro supramarginal, parietal inferior, sulco intraparietal, área 40 | D | | 56 | -40 | 52 | 4,5 | |
| Giro supramarginal, parietal inferior, sulco intraparietal, BA2R | D | | 60 | -38 | 44 | 4,08 | |
| Giro supramarginal, parietal inferior, sulco intraparietal, BA2R | D | | 62 | -38 | 26 | 4,03 | |
| Giro supramarginal | D | | 64 | -28 | 48 | 3,98 | |
| Giro supramarginal, área 40 | D | | 62 | -30 | 44 | 3,92 | |
| Cluster cerebelo 1 | | 842 | | | | | 5,96e-08 |
| Cerebelo inferior posterior | E | | -28 | -50 | -54 | 4,49 | |
| Cerebelo inferior posterior | E | | -24 | -68 | -52 | 4,34 | |
| Crus cerebelar | E | | -30 | -78 | -46 | 4,06 | |
| Crus cerebelar | E | | -16 | -78 | -44 | 3,71 | |
| Crus cerebelar | E | | -32 | -70 | -44 | 3,67 | |
| Crus cerebelar | E | | -28 | -68 | -38 | 3,66 | |
| Cluster frontal 1 | | 467 | | | | | 3,3e-05 |
| Frontal inferior, Orbitofrontal | D | | 48 | 24 | -12 | 4 | |
| Frontal inferior, polo temporal | D | | 36 | 10 | -20 | 3,97 | |
| Ínsula, claustro | D | | 38 | 2 | -10 | 3,94 | |
| Ínsula, orbitofrontal | D | | 36 | 4 | -14 | 3,93 | |
| Frontal inferior, Broca BA44R, BA45R | D | | 54 | 12 | 0 | 3,86 | |
| Frontal inferior, Broca BA44R, BA45R, OP4R | D | | 44 | 8 | 6 | 3,76 | |

Continua...

Tabela 1 (conclusão) - Regiões de ativação de grupo na condição Dor Fixa, grupo VS

| **Região** | **lado** | **Tamanho cluster** | **Coordenadas no MNI** | | | **Z** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cluster frontal 2 | | 275 | | | | | 0,00174 |
| Polo frontal | D | | 44 | 46 | 18 | 4,12 | |
| Polo frontal | D | | 44 | 44 | 0 | 4,03 | |
| Frontal inferior | D | | 38 | 36 | 8 | 3,9 | |
| Frontal médio | D | | 42 | 42 | 10 | 3,64 | |
| Frontal médio, área 9 | D | | 46 | 50 | 24 | 3,25 | |
| Cluster cerebelo 2 | | 174 | | | | | 0,0202 |
| Crus cerebelar superior | D | | 30 | -72 | -30 | 3,8 | |
| Crus cerebelar, piramis | D | | 30 | -72 | -30 | 3,8 | |
| Crus cerebelar, tuber | D | | 20 | 10 | 8 | 4,04 | |
| Cluster putamen | | 143 | | | | | 0,0464 |
| Putamen, núcleo lentiforme | D | | 24 | 12 | -2 | 3,79 | |
| Putamen, núcleo lentiforme | D | | 26 | -2 | 10 | 3,43 | |
| Putamen, núcleo lentiforme | D | | 26 | 4 | -2 | 3,22 | |

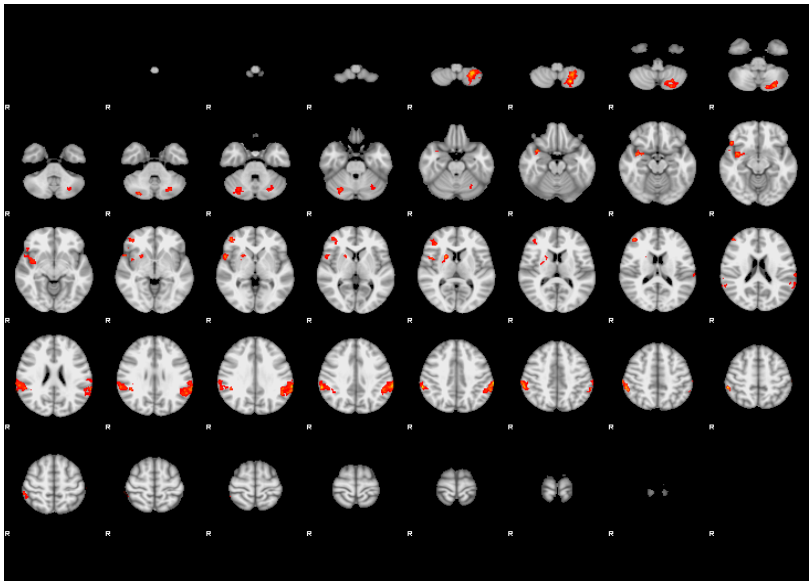


Figura 1 - Mapas estatísticos do grupo VS condição Dor Fixa, com as áreas de significância estatística na ativação cerebral no contraste estímulo doloroso > baseline. Clusters contendo voxels com valores de Z> 3,09, corrigidos para múltiplas comparações p<0,05

Tabela 2 - Regiões de ativação de grupo na condição Dor Fixa, grupo LMC

| **Região** | **lado** | **Tamanho cluster** | **Coordenadas no MNI** | | | **Z** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | x | y | z | | |
| Cluster fronto-subcortical | | 15876 | | | | | 0 |
| Lobo parietal inferior, área 40 | D | | 56 | -36 | 42 | 5,78 | |
| Ínsula, giro de Heschl | D | | 48 | 2 | -2 | 5,54 | |
| ínsula | D | | 42 | 2 | -2 | 5,43 | |
| Polo frontal, frontal inferior | D | | 44 | 44 | -6 | 5,42 | |
| Putamen | D | | 30 | -6 | -4 | 5,39 | |
| Putamen | D | | 30 | -6 | 0 | 5,37 | |
| Cluster cerebelo 1 | | 4055 | | | | | 6.34e-24 |
| Cerebelo | E | | -30 | -70 | -48 | 5,4 | |
| Cerebelo (lobo posterior) | E | | -22 | -70 | -30 | 5,02 | |
| Crus cerebelar | E | | -26 | -70 | -30 | 4,99 | |
| Cerebelo E | E | | -22 | -58 | -56 | 4,91 | |
| Cerebelo E | E | | -38 | -56 | -32 | 4,84 | |
| Cerebelo E | E | | -30 | -76 | -56 | 4,78 | |
| Cluster gânglios da base | | 2429 | | | | | 4.75e-17 |
| Precentral, Broca BA44L | E | | -42 | 4 | 18 | 4,58 | |
| Globo pálido | E | | -16 | 2 | 0 | 4,52 | |
| tálamo | E | | -14 | -10 | 4 | 4,51 | |
| Trato corticoespinhal | E | | -18 | -8 | 14 | 4,39 | |
| Putamen | E | | -20 | 10 | -2 | 4,36 | |
| Putamen | E | | -24 | 10 | 2 | 4,25 | |
| Cluster frontal E | | 1620 | | | | | 1,02e-12 |
| Parietal inferior, giro supramarginal, área 40 | E | | -64 | -32 | 32 | 5,8 | |
| Parietal inferior, giro supramarginal, área 40 | E | | -58 | -40 | 28 | 5,22 | |
| Parietal inferior, giro supramarginal, opérculo, área 40 | E | | -66 | -24 | 26 | 5,21 | |
| Parietal inferior, giro supramarginal, área 40 | E | | -68 | -24 | 34 | 5,12 | |
| Parietal inferior, giro supramarginal | E | | -68 | -36 | 22 | 4,47 | |
| Giro pós central, opercular central | E | | -58 | -16 | 16 | 4,28 | |
| Cluster frontal D | | 696 | | | | | 5,36e-07 |
| Frontal superior | D | | 8 | 38 | 38 | 4,39 | |
| Cingulado, premotor BA6R | D | | 14 | -4 | 44 | 4,37 | |
| Frontal superior médio | E | | -6 | 28 | 46 | 4,23 | |
| Paracingulado, premotor BA6R | D | | 6 | 26 | 44 | 4,17 | |
| Frontal superior médio, área 8 | D | | 6 | 32 | 50 | 4,14 | |
| Frontal superior médio, área 8 | D | | 4 | 28 | 50 | 4,12 | |
| Cluster temporal | | 367 | | | | | 0,000226 |
| Temporal médio, temporal inferior área 37 | E | | -56 | -60 | -2 | 4,46 | |
| Temporal médio, área 21 | E | | -64 | -52 | 0 | 3,86 | |
| Temporal médio, área 21 | E | | -64 | -56 | -4 | 3,79 | |
| Temporal médio, occipital lateral | E | | -46 | -62 | 10 | 3,74 | |
| Temporal médio, giro angular | E | | -52 | -56 | 8 | 3,66 | |
| Temporal médio, giro angular | E | | -60 | -54 | 10 | 3,4 | |

Continua...

Tabela 2 (conclusão) - Regiões de ativação de grupo na condição Dor Fixa, grupo LMC

| **Região** | **lado** | **Tamanho cluster** | **Coordenadas no MNI** | | | **Z** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cluster cerebelo 2 | | 246 | | | | | 0,00323 |
| Cerebelo inferior posterior | D | | 24 | -76 | -50 | 4,68 | |
| Cerebelo inferior posterior | D | | 20 | -78 | -56 | 4,52 | |
| Cerebelo inferior posterior | D | | 28 | -80 | -56 | 4,18 | |
| Cerebelo inferior posterior | D | | 18 | -84 | -54 | 3,7 | |
| Cerebelo inferior posterior | D | | 8 | -76 | -48 | 3,34 | |
| Cluster cerebelo 3 | | 213 | | | | | 0,00716 |
| Cerebelo inferior posterior | D | | 24 | -74 | -30 | 3,88 | |
| Cerebelo inferior posterior | D | | 36 | -54 | -34 | 3,69 | |
| Cerebelo inferior posterior | D | | 38 | -74 | -32 | 3,2 | |
| Cluster cíngulo | | 188 | | | | | 0,0134 |
| Cingulado anterior, corpo caloso | D | | 4 | -10 | 28 | 4,12 | |
| Cingulado anterior, área 23 | E | | 0 | -20 | -32 | 3,69 | |
| Cingulado anterior, corpo caloso | E | | -2 | -12 | 30 | 3,49 | |
| Cingulado anterior, corpo caloso | D | | 8 | 0 | 32 | 3,44 | |
| Cingulado anterior | E | | -4 | -2 | 32 | 3,21 | |

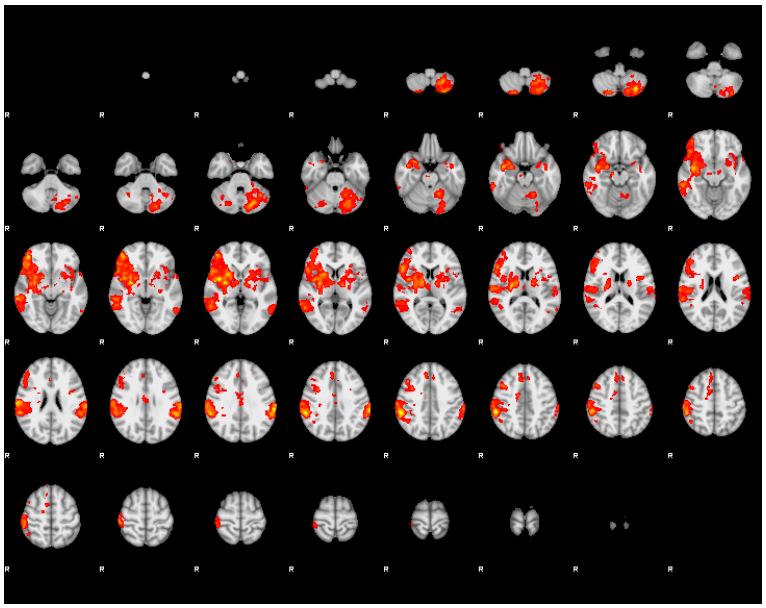


Figura 2 - Mapas estatísticos do grupo LMC, condição Dor Fixa, com as áreas de significância estatística na ativação cerebral no contraste estímulo doloroso > baseline. Clusters contendo voxels com valores de Z> 3,09, corrigidos para múltiplas comparações p<0,05

Tabela 3 - Regiões de ativação de grupo na condição Atenção, contraste estimulo incongruente > congruente, grupo voluntários saudáveis

| **Região** | **lado** | **Tamanho cluster** | **Coordenadas no MNI** | | | **Z** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | x | y | z | | |
| Cluster parieto-occipital | | 23162 | | | | | 0 |
| Parietal superior, 7AL | E | | -32 | -52 | 42 | 4,93 | |
| Sublingual, visual BA17L, BA18L | E | | -4 | -82 | -6 | 4,77 | |
| Occipital lateral, temporal inferior | E | | -44 | -62 | -10 | 4,74 | |
| Giro fusiforme, lingual | E | | -20 | -78 | -16 | 4,73 | |
| Occipital lateral, parietal superior 7A | E | | -26 | -60 | 44 | 4,49 | |
| Parietal superior 7PL, área 7 | E | | -22 | -58 | 50 | 4,45 | |
| Cluster frontal | | 11759 | | | | | 1,9e-35 |
| Frontal superior, SMA, premotor BA6L, área 6 | E | | -4 | 12 | 54 | 5 | |
| Frontal superior,Broca BA44L | E | | -48 | 10 | 20 | 4,99 | |
| Frontal inferior, Broca BA44R | D | | 40 | 14 | 26 | 4,65 | |
| Frontal inferior, Broca BA45L, área 47 | L | | -50 | 20 | -4 | 4,58 | |
| insula | D | | 34 | 18 | 0 | 4,39 | |
| Frontal, Broca BA44R | D | | 38 | 16 | 4 | 4,34 | |

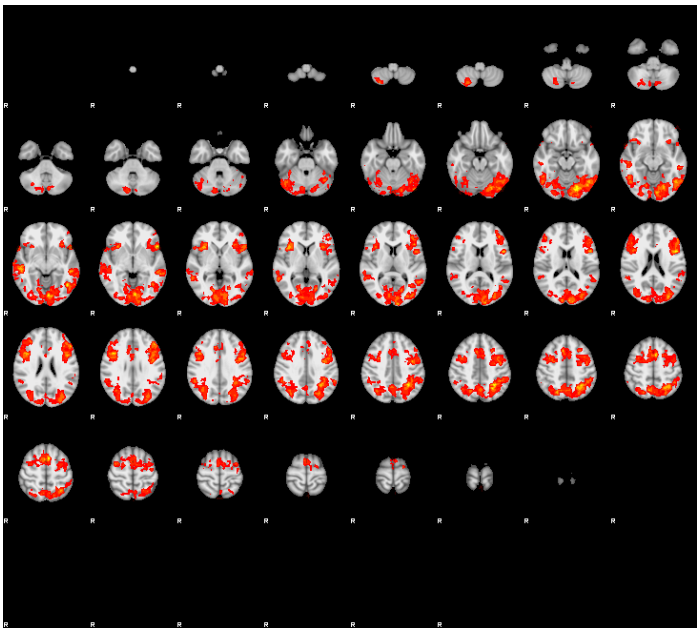


Figura 3 - Mapas estatísticos do grupo VS, condição Atenção, com as áreas de significância estatística na ativação cerebral no contraste estímulo incongruente > congruente. Clusters contendo voxels com valores de Z> 2,3, corrigidos para múltiplas comparações p<0,05

Tabela 4 - Regiões de ativação de grupo na condição Atenção, contraste estímulo incongruente > congruente, grupo LMC

| **Região** | **lado** | **Tamanho cluster** | **Coordenadas no MNI** | | | **Z** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | x | y | z | | |
| Cluster occipital | | 33968 | | | | | 0 |
| Polo occipital, intracalcarino, BA17L, 18L, radiação ótica | E | | -6 | -88 | 0 | 6,33 | |
| Giro lingual, BA17R, BA18R | E | | 2 | -88 | -10 | 6,08 | |
| Giro fusiforme | E | | -32 | -70 | -24 | 5,99 | |
| Occipital lateral superior, BA18L | E | | -26 | -90 | 20 | 5,89 | |
| Occipital lateral, BA17L, BA18L, radiação ótica | E | | -12 | -92 | 0 | 5,86 | |
| Cluster frontal | | 8398 | | | | | 1,09e-28 |
| Giro frontal, Broca BA44L | E | | -34 | 10 | 24 | 5,6 | |
| Lobo frontal, Broca BA44L | E | | -36 | 10 | 18 | 5,32 | |
| Lobo frontal inferior, BA44L, área 9 | E | | -42 | 6 | 26 | 5,3 | |
| Paracingulado, premotor BA6L, cingulado | E | | -8 | 16 | 42 | 4,94 | |
| Frontal inferior, Broca BA45L | E | | -46 | 29 | 8 | 4,92 | |
| Paracingulado, premotor BA6L | E | | -6 | 16 | 46 | 4,91 | |
| Cluster frontal | | 2295 | | | | | 2,9e-11 |
| Frontal inferior, Broca BA44R | D | | 42 | 12 | 28 | 4,59 | |
| Opérculo frontal | D | | 36 | 26 | 2 | 4,59 | |
| Precentral, Broca BA44R | D | | 46 | 8 | 32 | 4,29 | |
| Frontal médio, Broca BA45R | D | | 44 | 32 | 26 | 4,26 | |
| ínsula | D | | 44 | 32 | 26 | 4,26 | |
| Frontal médio, área 9 | D | | 48 | 24 | 28 | 4,07 | |
| Cluster gânglios da base | | 353 | | | | | 0,0312 |
| tálamo | E | | -14 | -8 | 10 | 3,79 | |
| Núcleo ventral lateral | E | | -16 | 0 | 12 | 3,23 | |
| Tálamo | E | | -10 | -22 | 8 | 3,14 | |
| Putamen, lentiforme | E | | -16 | 2 | 6 | 3,02 | |
| Tálamo, pulvinar | E | | -16 | -28 | 6 | 2,89 | |
| Tálamo | E | | -8 | -14 | 2 | 2,81 | |

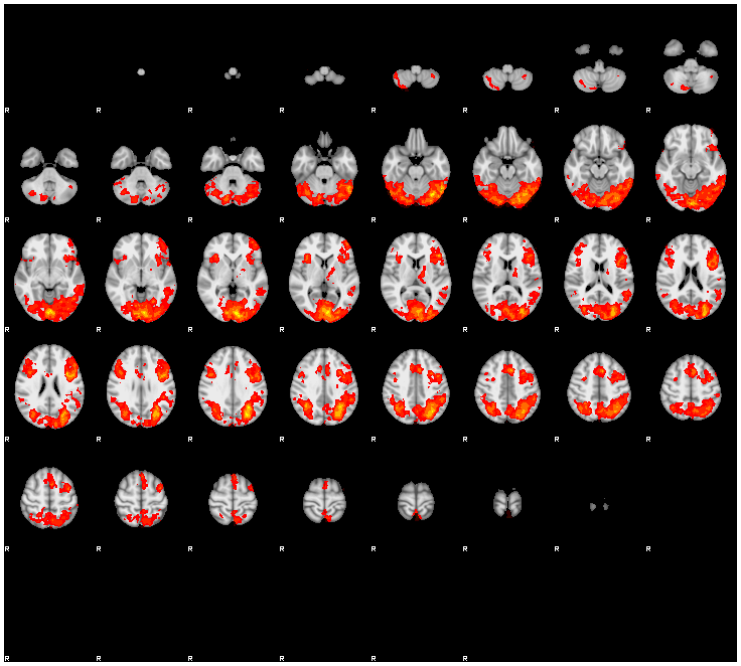


Figura 4 - Mapas estatísticos do grupo LMC, condição Atenção, com as áreas de significância estatística na ativação cerebral no contraste estímulo incongruente > congruente. Clusters contendo *voxels* com valores de Z> 2,3, corrigidos para múltiplas comparações p<0,05

Tabela 5 - Regiões de ativação de grupo na condição Dor Variável, contraste estimulo imprevisível sem dor > baseline, grupo voluntários saudáveis

| **Região** | **lado** | **Tamanho cluster** | **Coordenadas no MNI** | | | **Z** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | x | y | z | | |
| Cluster frontal | | 507 | | | | | 0,00151 |
| Frontal medial, paracingulado, área 32 | E | | -8 | 36 | -14 | 3,2 | |
| Frontal medial, cingulado anterior | E | | 0 | 42 | -18 | 3,18 | |
| Frontal medial, paracingulado | E | | -6 | 34 | -18 | 2,95 | |
| Frontal, paracingulado | E | | -8 | 56 | 2 | 2,9 | |
| Paracingulado, área 10 | E | | -6 | 50 | -4 | 2,86 | |
| Paracingulado, cingulado anterior, área 32 | D | | 4 | 46 | 2 | 2,86 | |

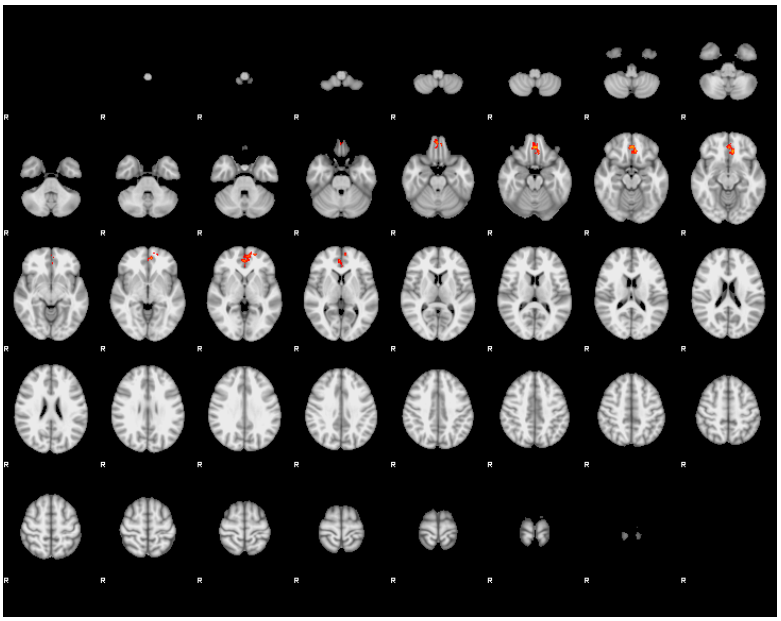


Figura 5 - Mapas estatísticos do grupo VS, condição Dor Variável, com as áreas de significância estatística na ativação cerebral no contraste estímulo não doloroso imprevisível > baseline. Clusters contendo voxels com valores de Z> 2,3, corrigidos para múltiplas comparações p<0,05

Tabela 6 - Regiões de ativação de grupo na condição Dor Variável, contraste estimulo imprevisível sem dor > baseline, grupo LMC

| **Região** | **lado** | **Tamanho cluster** | **Coordenadas no MNI** | | | **Z** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | x | y | z | | |
| Cluster frontal | | 398 | | | | | 0,0217 |
| Giro paracingulado | D | | 6 | 54 | 4 | 3,83 | |
| Polo frontal-médio | E | | -8 | 60-8 | | | |
| Giro cingulado anterior | E | | -2 | 36 | 0 | 3,14 | |
| Polo frontal, área 24, área 10 | E | | 3,13 | -10 | 62 | -12 | |
| Polo frontal | E | | -4 | 64 | -6 | 3,04 | |
| Polo frontal | E | | -2 | 62 | -2 | 2,87 | |
| Cluster parieto-occipital | | 369 | | | | | 0,0331 |
| Giro cingulado posterior, área 30 | E | | -2 | -52 | 20 | 3,59 | |
| Giro cingulado posterior, área 30 | E | | 0 | -48 | 18 | 3,44 | |
| Giro cingulado posterior, área 29 | E | | 6 | -48 | 12 | 3,42 | |
| Precúneo, área 23 | E | | 3,15 | -2 | -60 | 18 | |
| Precúneo, área 30 | D | | 6 | -58 | 10 | 2,88 | |
| Precúneo, área 30 | E | | -6 | -58 | 10 | 2,87 | |

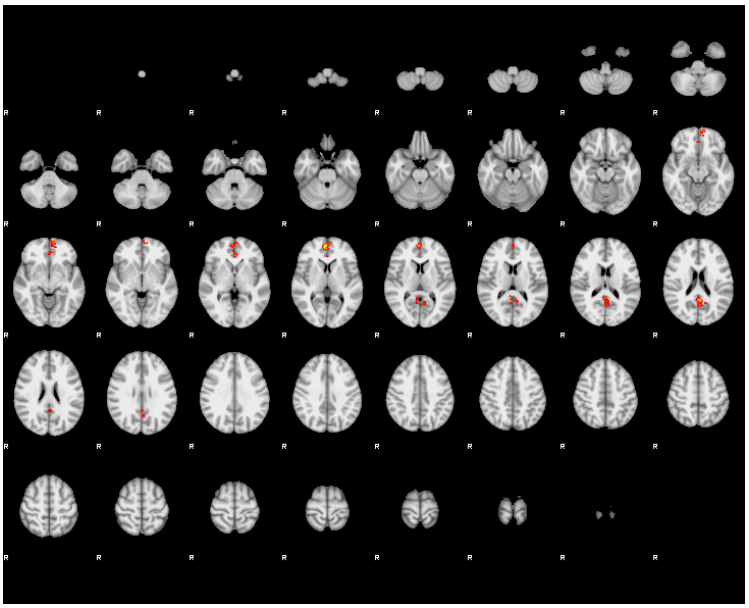


Figura 6 - Mapas estatísticos do grupo LMC, condição Dor Variável, com as áreas de significância estatística na ativação cerebral no contraste estímulo não doloroso imprevisível > baseline. Clusters contendo *voxels* com valores de Z> 2,3, corrigidos para múltiplas comparações p<0,05

Tabela 7 - Regiões de ativação cerebral de grupo na condição Dor Variável, contraste estimulo imprevisível sem dor > baseline, grupo LMC, covariando com subescala FABQ1. Cluster Cíngulo posterior (Harvard-Oxford Cortical Structural, FSL View), usando a ferramenta FeatQuery do FSL.

| **Região** | **lado** | **Tamanho cluster** | **Coordenadas no MNI** | | | **Z** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | x | y | z | |
| Cluster | | 351 | | | | |
| Córtex cingulado posterior (CCP) | E | | -8 | -46 | 24 | 3,24 |
| CCP | E | | 0 | -50 | 24 | 3,02 |
| CCP | E | | -4 | -52 | 26 | 2,99 |
| CCP | E | | -8 | -52 | 30 | 2,93 |
| CCP | E | | -12 | -54 | 34 | 2,84 |
| CCP | E | | -8 | -46 | 34 | 2,82 |

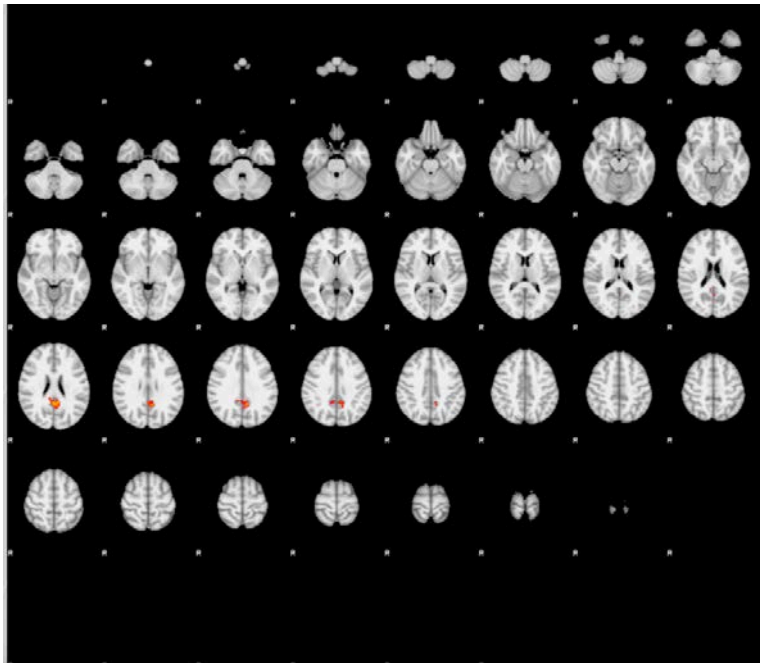


Figura 7 - Mapas estatísticos do grupo LMC, condição Dor Variável, com as áreas de significância estatística na ativação cerebral no contraste estímulo não doloroso imprevisível > baseline, covariando-se com a subescala FABQ1. Clusters contendo *voxels* com valores de Z 2,82 a 3,24, corrigidos para múltiplas comparações p<0,05

Tabela 8 - Regiões de ativação de grupo na tarefa Dor variável, contraste estimulo previsível sem dor + previsível com dor > imprevisível sem dor + imprevisível sem dor (contraste 'previsível'), grupo voluntários saudáveis

| **Região** | **lado** | **Tamanho** | **Coordenadas no MNI** | | | **Z** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | x | y | z | | |
| Cluster occipital | | 34962 | | | | | 0 |
| Córtex temporo-occipital, área fusiforme da face | D | | 28 | -52 | -18 | 4,77 | |
| Sulco calcarino, lobo occipital | D | | 12 | -74 | 8 | 4,7 | |
| Pólo occipital, córtex visual | E | | -8 | -98 | 8 | 4,67 | |
| SMA, giro para-cingulado | D | | 2 | 6 | 48 | 4,66 | |
| Córtex visual, córtex intracalcarino, giro cingulado | D | | 10 | -80 | 6 | 4,64 | |
| Córtex visual, BA18, giro lingual | D | | 2 | -90 | -4 | 4,63 | |
| Cluster ínsula | | 1051 | | | | | 3,87e-06 |
| COF, opérculo, ínsula | D | | 38 | 24 | 0 | 4,23 | |
| COF, fascículo occipito-frontal | D | | 34 | 22 | 0 | 4,18 | |
| Putâmen, claustro sublobar | D | | 34 | 14 | 2 | 4,07 | |
| Ínsula, SS2, opérculo | D | | 40 | 0 | 6 | 3,86 | |
| Ínsula, planum polare, radiação óptica | D | | 40 | -18 | -6 | 3,47 | |
| Planum polare, fascículo occipito-frontal, lobo temporal | D | | 42 | -6 | -16 | 3,27 | |
| Cluster parietal | | 339 | | | | | 0,0375 |
| Precúneo, lobo parietal superior | D | | 4 | -54 | 50 | 3,25 | |
| Precúneo, SS1, M1, lobo parietal | D | | 6 | -48 | 56 | 3,08 | |
| Precúneo, lobo parietal, SS1 | D | | 10 | -44 | 54 | 2,91 | |
| Precúneo, giro cingulado, lobo parietal superior | D | | 12 | -40 | 48 | 2,79 | |
| Precúneo, SS1, lobo parietal superior | E | | 0 | -50 | 62 | 2,74 | |
| Precúneo, CCP, lobo parietal, frontal | D | | 2 | -36052 | 2,51 | | |

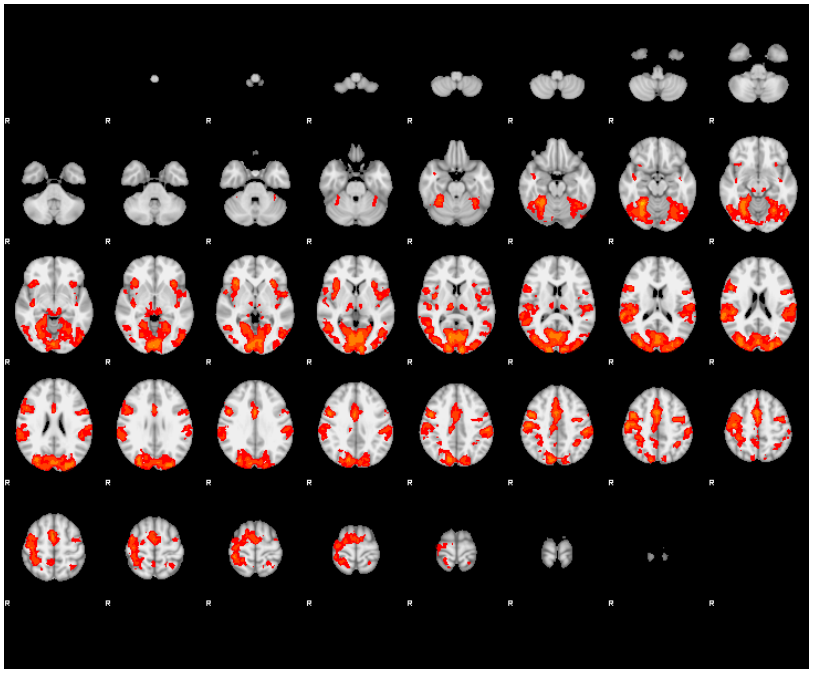


Figura 8 - Mapas estatísticos do grupo VS, tarefa dor variável, com as áreas de significância estatística na ativação cerebral no contraste estimulo previsível sem dor + previsível com dor > imprevisível sem dor + imprevisível sem dor (contraste 'previsível'). Clusters contendo *voxels* com valores de Z> 2,3, corrigidos para múltiplas comparações p<0,05

Tabela 9 - Regiões de ativação de grupo na tarefa Dor variável, contraste estimulo previsível sem dor + previsível com dor < imprevisível sem dor + imprevisível sem dor (contraste 'imprevisível'), grupo voluntários saudáveis

| **Região** | **lado** | **Tamanho** | **Coordenadas no MNI** | | | **Z** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | x | y | z | | |
| Cluster occipital | | 8410 | | | | | 3,7e-28 |
| Polo occipital, giro occipital médio | E | | -28 | -90 | 24 | 3,95 | |
| Córtex occipito-lateral | E | | -26 | -86 | 20 | 3,93 | |
| Córtex occipito-lateral | D | | 36 | -84 | 20 | 3,91 | |
| Córtex occipito-temporal, córtex fusiforme | D | | 28 | -52 | -18 | | |
| Córtex occipito-temporal, córtex fusiforme | D | | 26 | -46 | -18 | 3,89 | |
| Córtex occipital lateral | D | | 42 | -78 | 16 | 3,72 | |
| Cluster cingulado anterior | | 1046 | | | | | 5,66e-06 |
| CCA, lobo frontal | E | | 0 | 8 | 32 | 3,59 | |
| CCA, inter-hemisfério | D | | 2 | 2 | 34 | 3,48 | |
| SMA, BA6 | D | | 4 | 2 | 54 | 3,24 | |
| SMA, giro frontal medial | D | | 2 | 4 | 50 | 3,24 | |
| CCA, Brodmann 24, BA6 | D | | 4 | 4 | 42 | 3,21 | |
| SMA, BA6 | D | | 2 | -8 | 54 | 3,14 | |
| Cluster frontal | | 862 | | | | | 4,42e-05 |
| Giro frontal inferior, BA44/45 | D | | 50 | 14 | 20 | 3,41 | |
| Giro precentral, M1, Brodmann 6 | D | | 46 | 2 | 40 | 3,33 | |
| Giro precentral, M1, BA6 | D | | 42 | 0 | 56 | 3,3 | |
| Giro pós central, SS1, BA1 | D | | 54 | -16 | 48 | 3,28 | |
| Giro precentral, BA44, giro frontal inferior | D | | 46 | 6 | 32 | 3,16 | |
| Giro precentral, BA44, giro frontal inferior | D | | 48 | 10 | 30 | 2,96 | |
| Cluster temporal | | 400 | | | | | 0,0171 |
| Giro supramarginal | D | | 64 | -38 | 20 | 3,55 | |
| Giro temporal médio, córtex visual | D | | 46 | -60 | 2 | 2,87 | |
| Giro temporal médio, lobo parietal inferior | D | | 52 | -48 | 12 | 2,84 | |
| Giro supramarginal, lobo parietal inferior | D | | 52 | -40 | 16 | 2,72 | |
| Giro temporal médio | D | | 60 | -50 | 12 | 2,51 | |

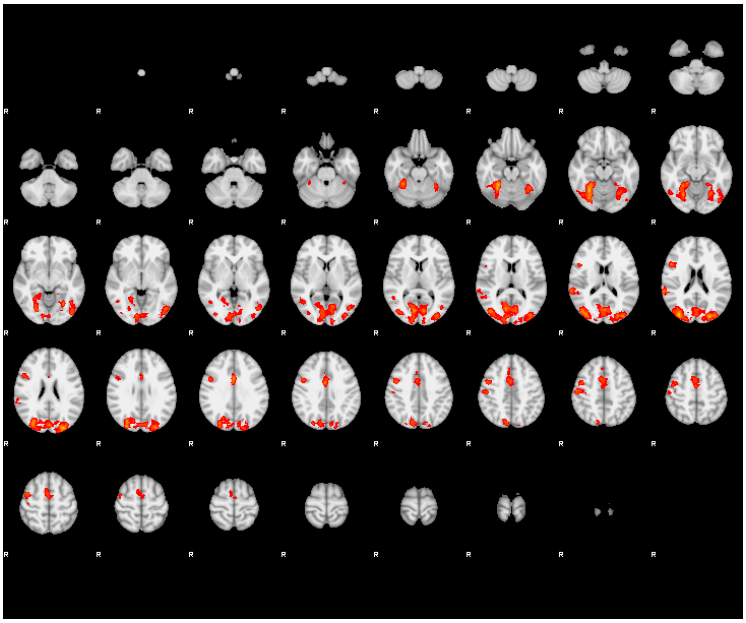


Figura 9 - Mapas estatísticos do grupo VS, tarefa dor variável, com as áreas de significância estatística na ativação cerebral no contraste estimulo previsível sem dor + previsível com dor < imprevisível sem dor + imprevisível sem dor (contraste 'imprevisível'). Clusters contendo *voxels* com valores de Z> 2,3, corrigidos para múltiplas comparações p<0,05

Tabela 10 - Regiões de ativação de grupo na tarefa Dor variável, contraste estimulo previsível sem dor + previsível com dor > imprevisível sem dor + imprevisível sem dor (contraste 'previsível'), grupo LMC

| **Região** | **lado** | **Tamanho** | **Coordenadas no MNI** | | | **Z** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | x | y | z | | |
| Cluster occipital | | 66895 | | | | | 0 |
| Giro lingual, córtex visual, calcarino | D | | 4 | -86 | -4 | 6,17 | |
| Giro lingual, córtex visual, calcarino, radiação óptica | D | | 0 | -86 | -6 | 6,04 | |
| Giro fusiforme, lingual | D | | 28 | -74 | -12 | 5,86 | |
| COF, fascículo occipito-frontal | D | | 32 | 24 | -6 | 5,83 | |
| Polo occipital, calcarino, ínsula | D | | 8 | -90 | 4 | 5,69 | |
| SMA, BA6 | E | | 0 | -2 | 50 | 5,63 | |

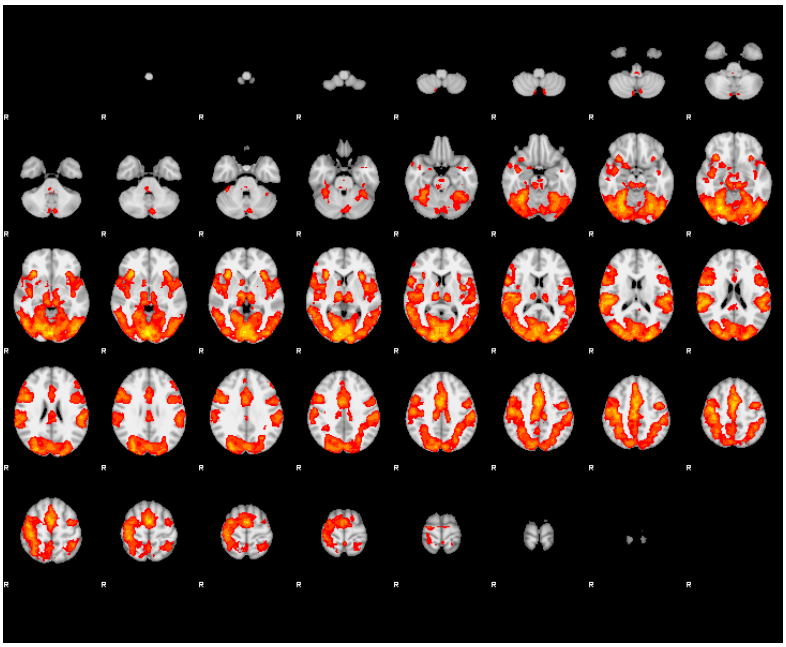


Figura 10 - Mapas estatísticos do grupo LMC, tarefa dor variável, com as áreas de significância estatística na ativação cerebral no contraste estimulo previsível sem dor + previsível com dor > imprevisível sem dor + imprevisível sem dor (contraste 'previsível'). Clusters contendo *voxels* com valores de Z> 2,3, corrigidos para múltiplas comparações p<0,05

Tabela 11 - Regiões de ativação de grupo na tarefa Dor variável, contraste estimulo previsível sem dor + previsível com dor < imprevisível sem dor + imprevisível sem dor (contraste 'imprevisível'), grupo LMC

| **Região** | **lado** | **Tamanho** | **Coordenadas no MNI** | | | **Z** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | x | y | z | | |
| Cluster occipital | | 29976 | | | | | 0 |
| Córtex occipital lateral, parietal | D | | 34 | -78 | 24 | 4,72 | |
| córtex occipital lateral, temporal | E | | -46 | -80 | -10 | 4,66 | |
| Giro fusiforme, córtex visual | D | | 28 | -76 | -12 | 4,65 | |
| Córtex occipital lateral, radiação óptica, giro occipital médio | E | | -28 | -82 | 16 | 4,63 | |
| Giro lingual, córtex vuisual, Brodmann 18 | D | | 6 | -88 | -6 | 4,56 | |
| Giro occipital médio | D | | 32 | -86 | 18 | 4,56 | |
| Cluster frontal | | 761 | | | | | 0,000145 |
| Giro precentral, Brodmann 6 | E | | -40 | -4 | 48 | 3,68 | |
| Giro precentral, lobo frontal, Brodmann 6, BA6 | E | | -54 | 2 | 34 | 3,19 | |
| Giro precentral, BA44 | E | | -38 | 6 | 28 | 3,06 | |
| Giro frontal inferior, BA44, giro frontal inferior | E | | -44 | 8 | 24 | 2,96 | |
| Giro precentral E, Brodmann 6 | E | | -48 | 2 | 32 | 2,95 | |
| Giro frontal inferior, BA44 | E | | -44 | 14 | 24 | 2,92 | |

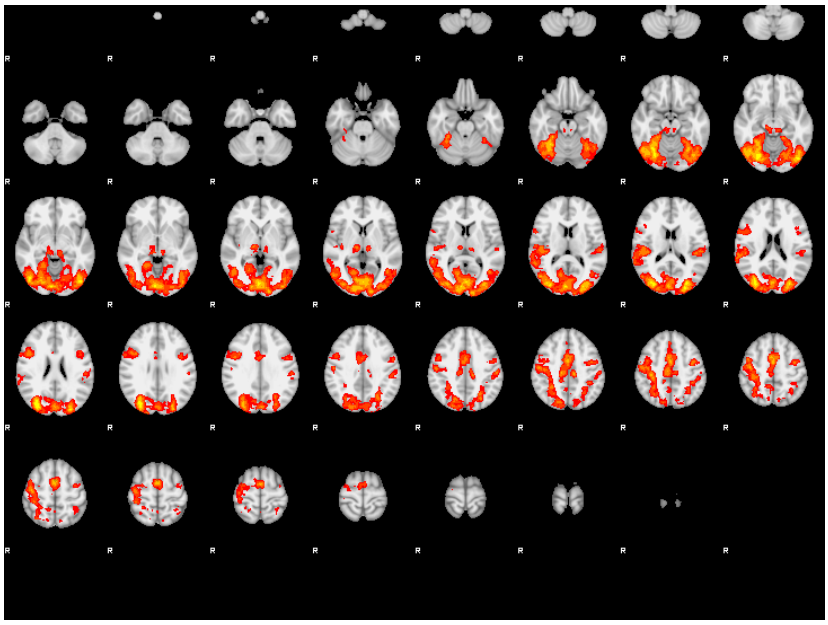


Figura 11 - Mapas estatísticos do grupo LMC, tarefa dor variável, com as áreas de significância estatística na ativação cerebral no contraste estimulo previsível sem dor + previsível com dor < imprevisível sem dor + imprevisível sem dor (contraste 'imprevisível'). Clusters contendo *voxels* com valores de Z> 2,3, corrigidos para múltiplas comparações p<0,05

## Apêndice M - Tabelas e figuras dos resultados de RMF usando análise fatorial

Tabela 1 – Regiões de ativação do grupo Voluntários Saudáveis efeito principal (*main effects*) da dor

| **Região** | **lado** | **Tamanho cluster** | **Coordenadas no MNI** | | | **Z** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | x | y | z | | |
| Cluster Somatossensorial 1 | | 728 | | | | | 0,00121 |
| Giro pós central, lobo frontal | D | | 42 | -22 | 66 | 3,76 | |
| Giro pós central, lobo frontal | D | | 34 | -24 | 50 | 3,63 | |
| Giro pós central, lobo parietal | D | | 52 | -20 | 54 | 3,63 | |
| Giro pós central, lobo frontal | D | | 38 | -24 | 56 | 3,52 | |
| Giro pós central, giro supramarginal | D | | 50 | -18 | 44 | 3,50 | |
| Giro pós central, lobo parietal | D | | 50 | -14 | 52 | | |

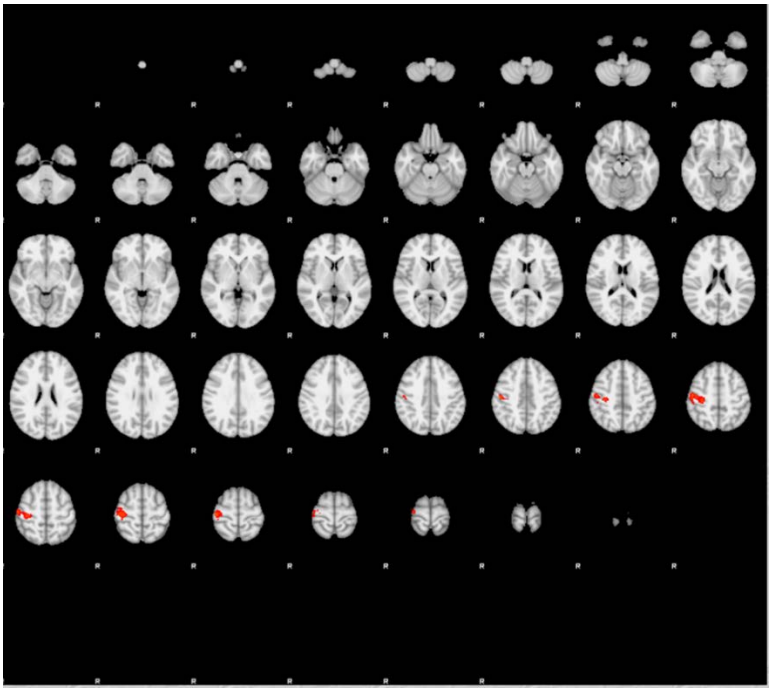


Figura 1 - Mapas estatísticos do grupo VS, efeito principal da dor, com as áreas de significância estatística na ativação cerebral no contraste *main pain* > *baseline*. Clusters contendo voxels com valores de Z> 2,3, corrigidos para múltiplas comparações, p<0,05

Tabela 2 - Regiões de ativação do grupo LMC, efeito principal (*main effects*) da dor

| **Região** | **lado** | **Tamanho cluster** | **Coordenadas no MNI** | | | **Z** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | x | y | z | | |
| Cluster parietal | | 15676 | | | | | 7,18e-37 |
| Opérculo parietal | D | | 52 | -22 | 20 | 5,28 | |
| Opérculo central, lobo parietal | D | | 54 | -14 | 12 | 5,21 | |
| Giro temporal médio | D | | 58 | -54 | 6 | 4,97 | |
| Giro pós central | D | | 40 | -26 | 50 | 4,82 | |
| Ínsula | E | | -38 | 0 | 8 | 4,55 | |
| Putamen | D | | 30 | 6 | -6 | 4,52 | |
| Cluster cingulado | | 2193 | | | | | 5,36e-09 |
| Giro cingulado-paracingulado | E | | -8 | 6 | 34 | 4,26 | |
| Lobo justaposicional (SMA) | D | | 8 | 0 | 54 | 4,25 | |
| CCA | D | | 4 | 10 | 32 | 4,03 | |
| CCA | D | | 10 | 2 | 34 | 4,0 | |
| CCA | D | | 6 | 2 | 36 | 3,96 | |
| CCA | D | | 4 | -2 | 36 | 3,96 | |
| Cluster cerebelo | | 993 | | | | | 8,89e-05 |
| cerebelo | E | | -28 | -56 | -26 | 3,71 | |
| cerebelo | E | | -14 | -56 | -56 | 3,41 | |
| cerebelo | E | | -38 | -48 | -52 | 3,38 | |
| cerebelo | E | | -14 | -52 | -56 | 3,32 | |
| cerebelo | E | | -28 | -62 | -26 | 3,1 | |
| cerebelo | E | | -30 | -62 | -54 | 3,09 | |
| Cluster intracalcarino | | 746 | | | | | 0,001 |
| Giro fusiforme | D | | 34 | -62 | 0 | 3,65 | |
| Córtex intracalcarino | D | | 18 | -66 | 6 | 3,53 | |
| Córtex intracalcarino | D | | 18 | -82 | 10 | 3,15 | |
| Córtex intracalcarino | D | | 8 | -76 | 12 | 3,0 | |
| Precúneo, lobo parietal | D | | 28 | -60 | 10 | 2,96 | |
| Córtex intracalcarino, lobo occipital | D | | 6 | -86 | 4 | 2,72 | |
| Cluster occipitoparietal | | 568 | | | | | 0,0068 |
| Córtex occipital lateral | E | | -56 | -62 | 0 | 3,88 | |
| Córtex occipital lateral | E | | -52 | -64 | -2 | 3,61 | |
| Giro temporal médio, lobo temporal | E | | -58 | -50 | 8 | 3,38 | |
| Giro temporal superior | E | | -54 | -42 | 8 | 3,24 | |
| Córtex occipital lateral | E | | -56 | -68 | -8 | 3,15 | |
| Giro temporal médio | E | | -44 | -62 | 10 | 2,98 | |

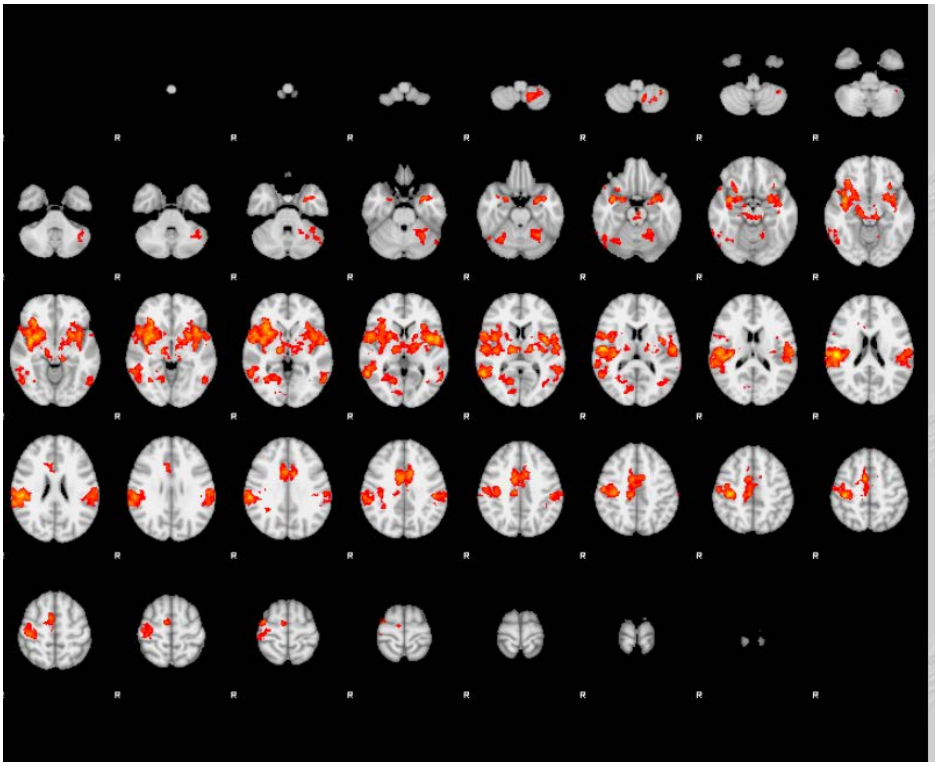


Figura 2 - Mapas estatísticos do grupo LMC, efeito principal da dor, com as áreas de significância estatística na ativação cerebral no contraste *main pain* > *baseline*. Clusters contendo voxels com valores de Z> 2,3, corrigidos para múltiplas comparações, p<0,05

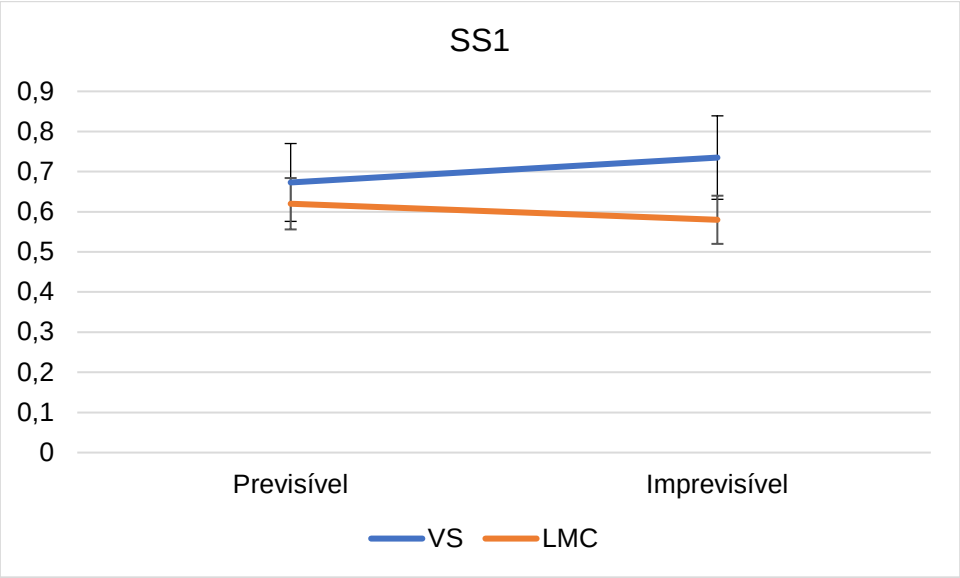



Figura 3 - Inspeção visual dos resultados usando FEATQuery para ilustrar o efeito principal da dor em cada um dos grupos. A região é o córtex somatossensorial primário esquerdo (SS1), presente em ambos os grupos LMC e VS. Grupos: VS e LMC. Condições: previsível e imprevisível. Ordenadas: variação do efeito BOLD em %.

Tabela 3 - Regiões de ativação do grupo Voluntários Saudáveis, interação dor x imprevisibilidade

| **Região** | **lado** | **Tamanho cluster** | **Coordenadas no MNI** | | | **Z** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | x | y | z | | |
| Cluster somatossensorial | | 11707 | | | | | 4,63e-37 |
| Giro pós central, lobo parietal | D | | 28 | -38 | 68 | 4,67 | |
| Giro pós central, lobo parietal superior | E | | -28 | -42 | 68 | 4,31 | |
| Giro pré central | E | | -22 | -28 | 74 | 4,23 | |
| Polo frontal | E | | -16 | 58 | 26 | 4,22 | |
| Lobo parietal superior | E | | -24 | -46 | 68 | 4,18 | |
| Cluster tálamo | | 4726 | | | | | 1,34e-19 |
| Caudado, tálamo | D | | 6 | 4 | 10 | 4,4 | |
| Caudado | E | | -4 | 4 | 10 | 4,04 | |
| Giro lingual, giro parahipocampal | E | | -4 | -40 | -6 | 3,91 | |
| Cerebelo | E | | -6 | -62 | -16 | 3,91 | |
| Cerebelo | D | | 0 | -74 | -22 | 3,87 | |
| Cerebelo | E | | -2 | -46 | -4 | 3,85 | |
| Cerebelo | | | | | | | |

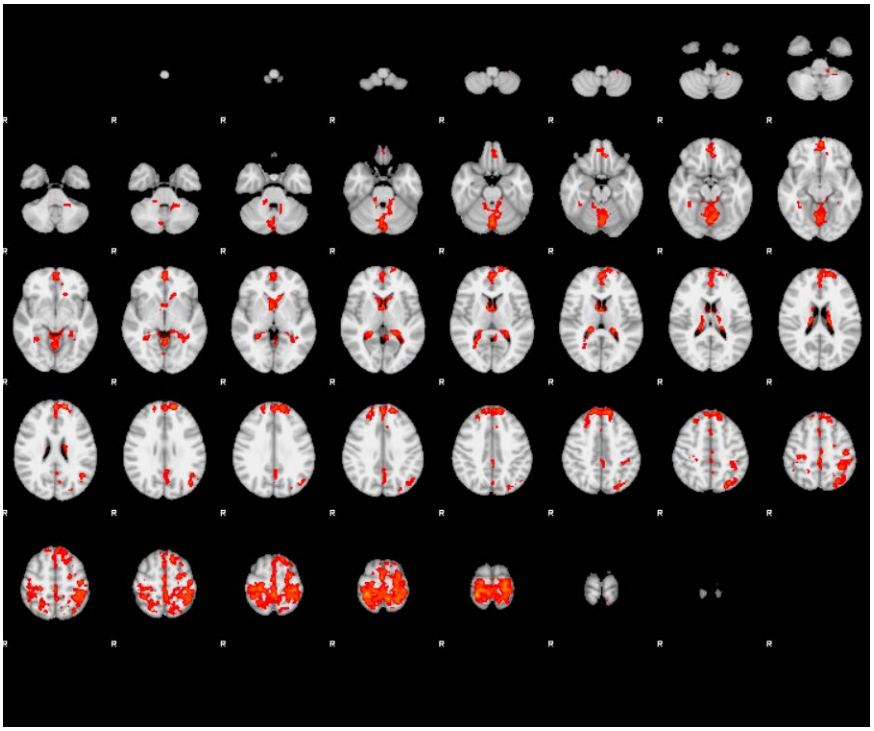


Figura 4 - Mapas estatísticos do grupo VS, efeito interação (dor*imprevisibilidade), com as áreas de significância estatística na ativação cerebral no contraste *intera dor x imprev*. Clusters contendo voxels com valores de Z> 2,3, corrigidos para múltiplas comparações, p<0,05

Tabela 4 - Regiões de ativação do grupo LMC, interação dor x imprevisibilidade

| **Região** | **lado** | **Tamanho cluster** | **Coordenadas no MNI** | | | **Z** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | x | y | z | | |
| Cluster frontal superior | | 18796 | | | | | 0 |
| Giro frontal superior | D | | 20 | 20 | 62 | 5,33 | |
| Giro precentral, lobo parietal | E | | -20 | -26 | 74 | 5,08 | |
| Giro pós central, lobo parietal | E | | -22 | -36 | 70 | 5,03 | |
| Giro frontal superior | D | | 2 | 50 | 42 | 5,02 | |
| Giro frontal superior | D | | 4 | 58 | 30 | 4,96 | |
| Giro frontal médio | D | | 30 | 20 | 52 | 4,96 | |
| Cluster caudado | | 4712 | | | | | 1,47e-19 |
| caudado | D | | 6 | 6 | 10 | 5,7 | |
| caudado | D | | 4 | 8 | 2 | 5,59 | |
| ventrículo | E | | -22 | -38 | 14 | 4,61 | |
| tálamo | D | | 18 | -24 | 18 | 4,61 | |
| ventrículo | D | | 26 | -38 | 10 | 4,54 | |
| Cluster frontal inferior | | | | | | | |
| Giro frontal inferior | E | | -56 | 24 | 16 | 4,23 | |
| Giro frontal inferior | E | | -58 | 24 | 6 | 4,16 | |
| Giro frontal inferior | E | | -56 | 26 | -6 | 3,71 | |
| Giro frontal inferior | E | | -60 | 12 | 8 | 3,67 | |
| Polo frontal | E | | -46 | 44 | 2 | 3,5 | |
| Polo frontal | E | | -46 | 44 | 10 | 3,29 | |
| Cluster cerebelo | | 386 | | | | | 0,0153 |
| Cerebelo | D | | 4 | -88 | -30 | 3,39 | |
| Cerebelo | E | | -2 | -86 | -30 | 3,23 | |
| Cerebelo | E | | -6 | -90 | -30 | 3,23 | |
| Cerebelo | E | | -6 | -86 | -32 | 3,15 | |
| Cerebelo | E | | -14 | -84 | -30 | 3,07 | |
| Cerebelo | E | | -26 | -85 | -26 | 3,05 | |

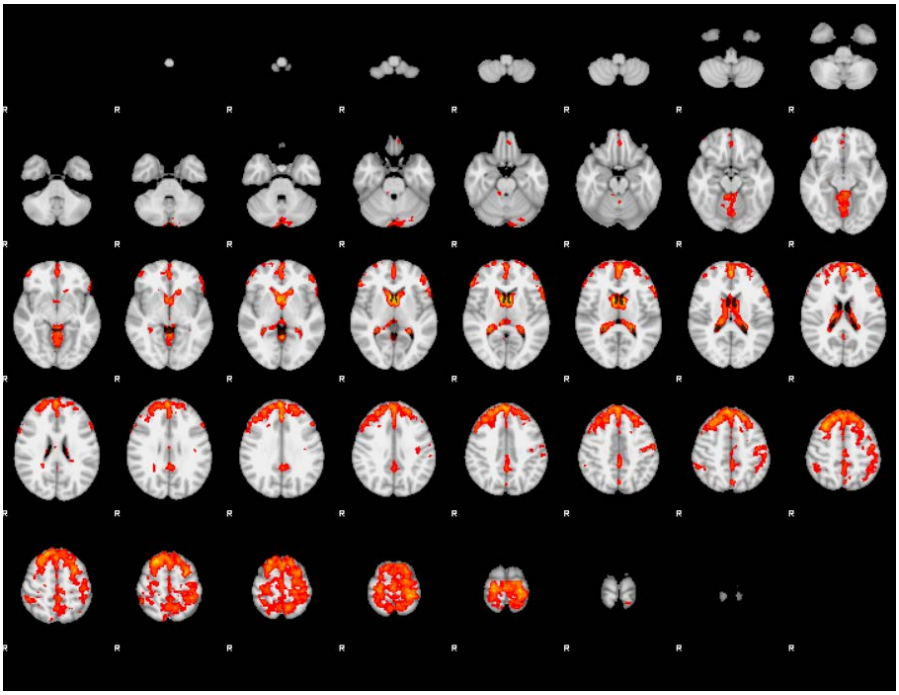


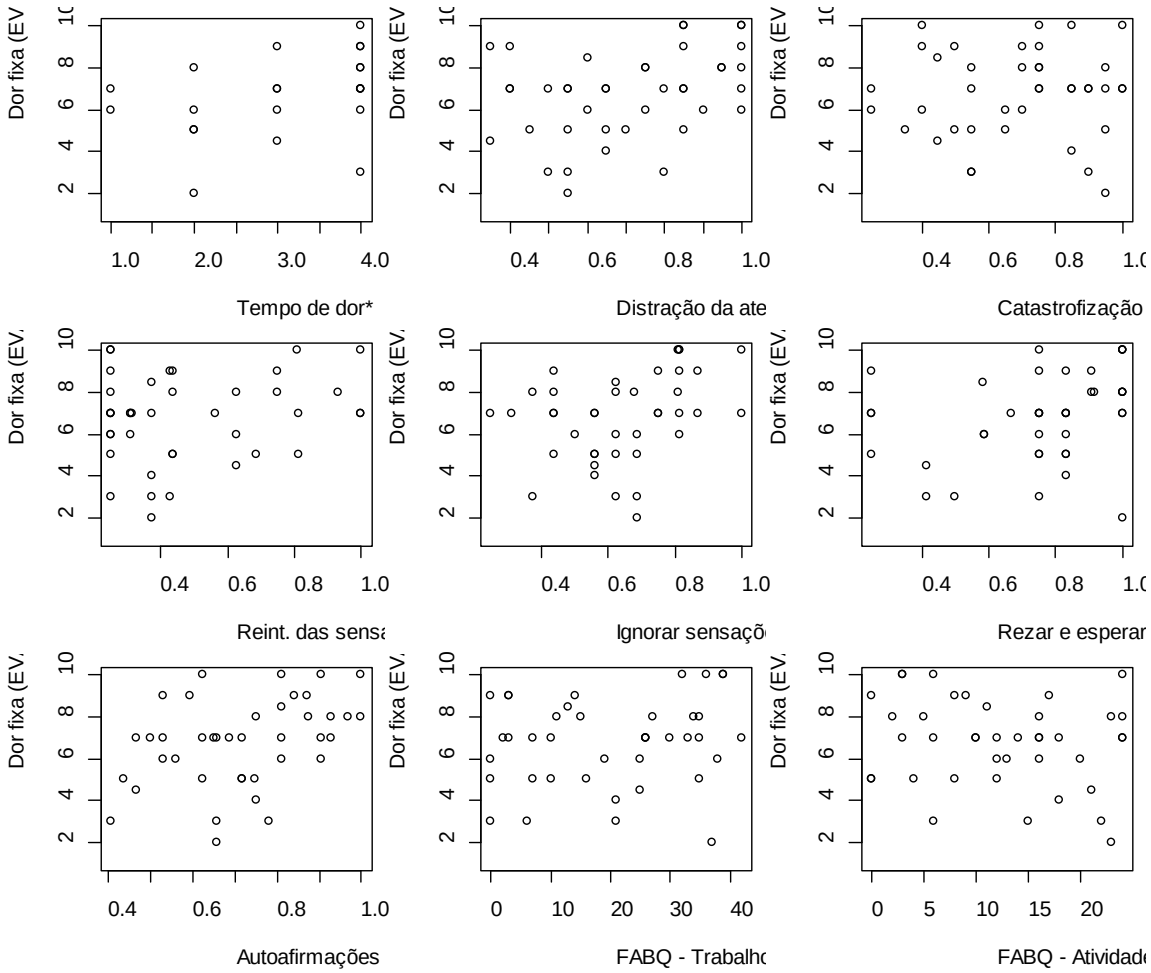
Figura 5 - Mapas estatísticos do grupo LMC, efeito da interação (dor*imprevisibilidade), com as áreas de significância estatística na ativação cerebral no contraste *intera dor x imprev*. Clusters contendo voxels com valores de Z> 2,3, corrigidos para múltiplas comparações, p<0,05

## Apêndice N - Resultados das análises das Regiões de interesse (ROIs) de cada experimento, definidas por metanálises do Neurosynth, usando FEATQuery, comparando VS x LMC. Calculados pelo programa SPSS

### 1 – Tarefa Dor fixa

| GRUPO | | N | Média | DP | EPM |
|---|---|---|---|---|---|
| SS1 e SS2 | 1,00 | 40 | ,2415363 | ,44610454 | ,07053532 |
| | ,00 | 26 | ,1566104 | ,37040657 | ,07264270 |
| CCA E/D | 1,00 | 40 | ,1668150 | ,46881355 | ,07412593 |
| | ,00 | 26 | ,2477619 | ,69427123 | ,13615779 |
| SMA E/D | 1,00 | 40 | ,2036145 | ,67618623 | ,10691443 |
| | ,00 | 26 | ,2557869 | ,96343315 | ,18894479 |
| SS2 D | 1,00 | 40 | ,4122843 | ,77322903 | ,12225824 |
| | ,00 | 26 | ,2018550 | ,32684463 | ,06409951 |
| giro frontal superior E | 1,00 | 40 | ,1171608 | ,51909359 | ,08207590 |
| | ,00 | 26 | ,0707500 | ,32651009 | ,06403390 |
| M1 D | 1,00 | 40 | -,0589978 | ,61615373 | ,09742246 |
| | ,00 | 26 | -,0384235 | ,59388989 | ,11647139 |
| Córtex premotor | 1,00 | 40 | ,0148460 | ,35176719 | ,05561928 |
| | ,00 | 26 | -,0334638 | ,24358908 | ,04777175 |
| Tronco | 1,00 | 40 | ,1613065 | ,36124544 | ,05711792 |
| | ,00 | 26 | ,0273685 | ,29303642 | ,05746917 |
| Ínsula E | 1,00 | 40 | ,0943420 | ,22264445 | ,03520318 |
| | ,00 | 26 | ,0718446 | ,22824926 | ,04476336 |
| giro pós central D | 1,00 | 40 | ,0499133 | ,30094554 | ,04758367 |
| | ,00 | 26 | ,0201323 | ,32716434 | ,06416221 |
| giro pós central, SS1 | 1,00 | 40 | ,0372560 | ,35927253 | ,05680597 |
| | ,00 | 26 | -,0180788 | ,40023802 | ,07849313 |
| Tálamo E | 1,00 | 40 | ,2146457 | ,41287164 | ,06528074 |
| | ,00 | 26 | ,1251262 | ,40067219 | ,07857828 |
| Cerebelo E | 1,00 | 40 | ,1199261 | ,30894167 | ,04884797 |
| | ,00 | 26 | ,0767808 | ,21157081 | ,04149245 |
| Ínsula D | 1,00 | 40 | ,1821679 | ,37946317 | ,05999839 |
| | ,00 | 26 | ,0896647 | ,33604976 | ,06590478 |

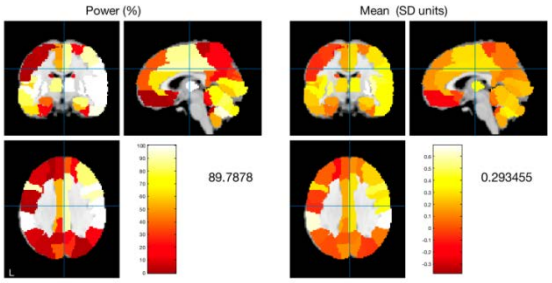
## Apêndice O - Dispersão dos pontos das associações com dor fixa nos pacientes com lombalgia (LMC)



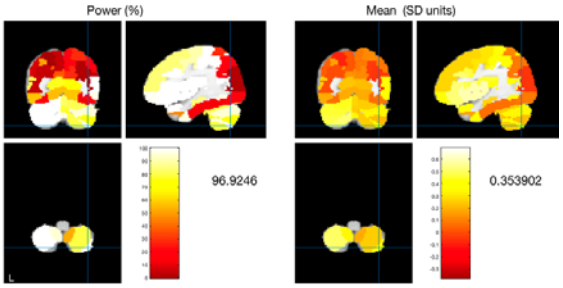
# Apêndice P - Resultados do software FMRIpower

## Tarefa dor fixa

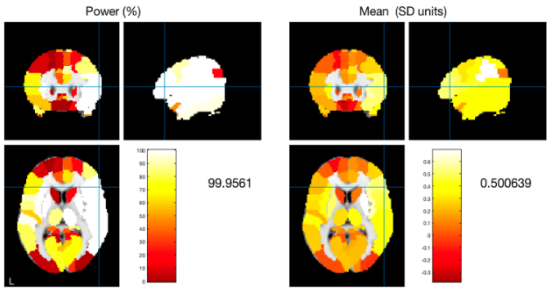
CCM D n=60



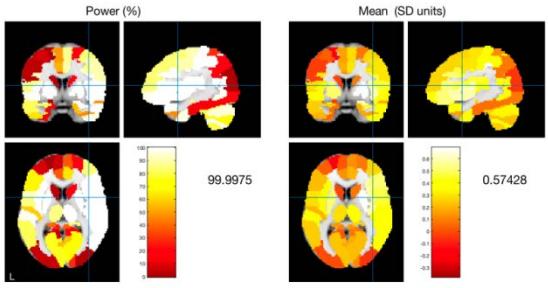

Cerebelo D n=30



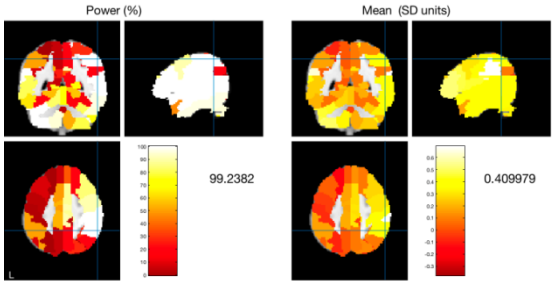

Frontal inferior D n=28



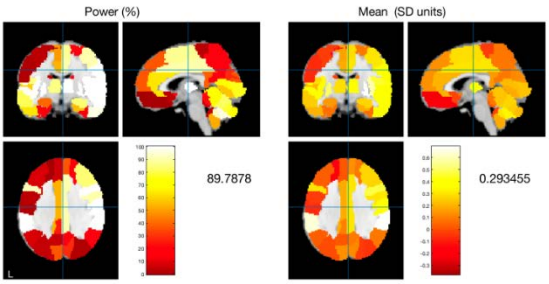

Ínsula D n= 22




Parietal inferior D n=35

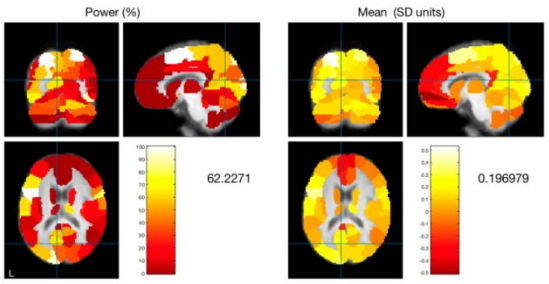



CCM D n=60

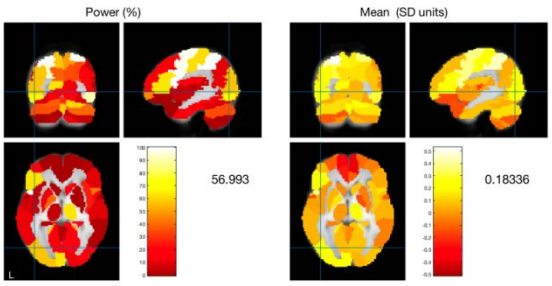


## Tarefa Stroop

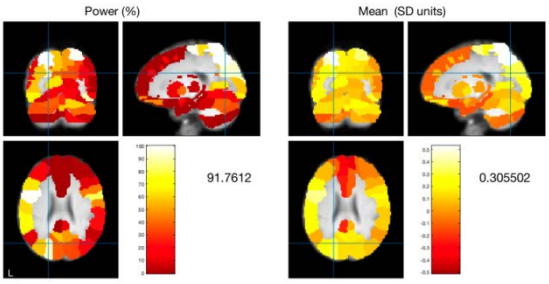
Calcarino E n=100



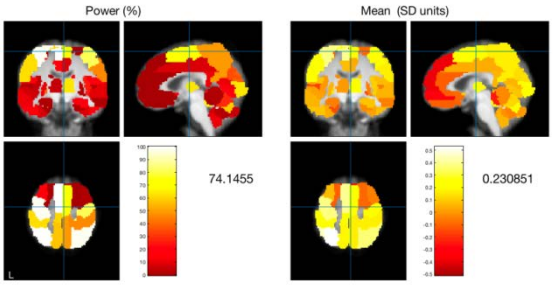

Occipital médio E n=100




Occipital superior E n=60

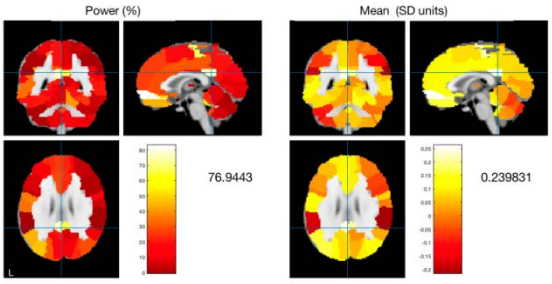



SMA n= 100

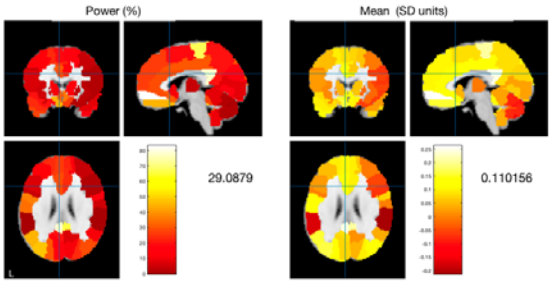


## Tarefa dor variável

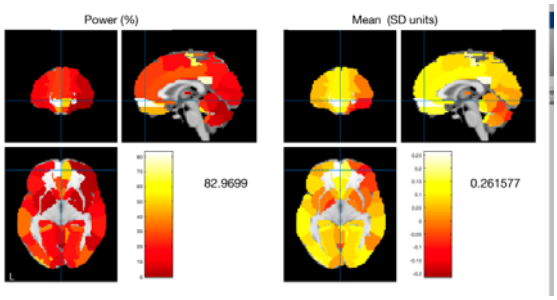
CCP E n=100




CCA E n=100



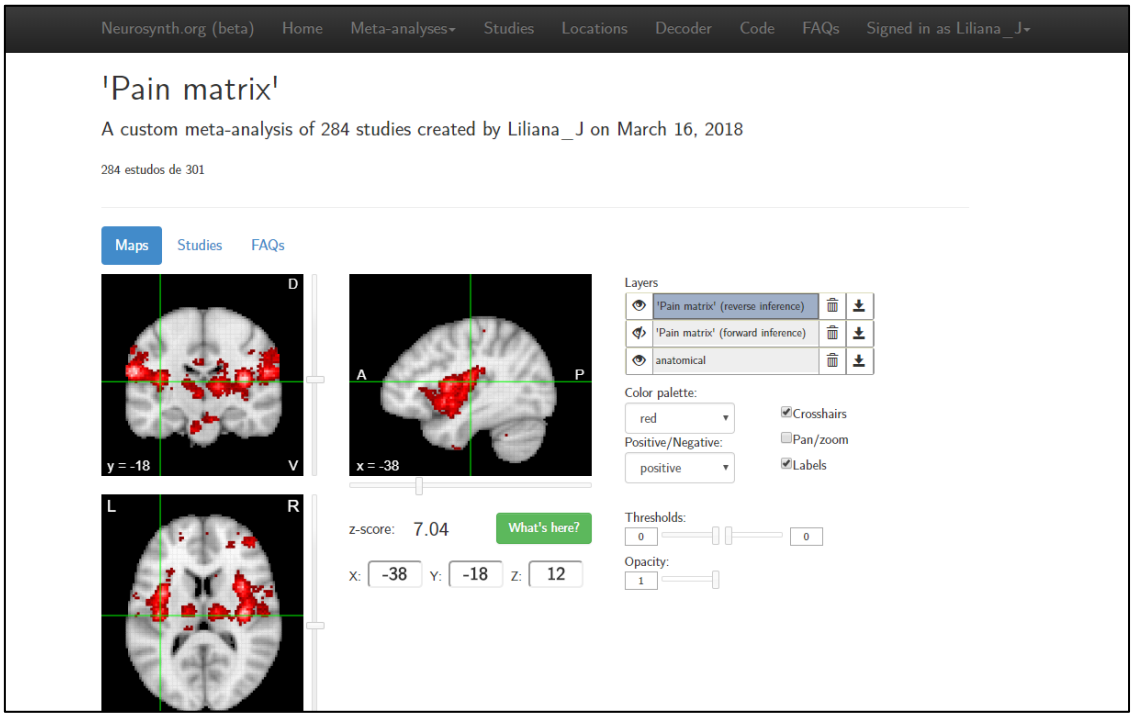

Frontal médio E n=80



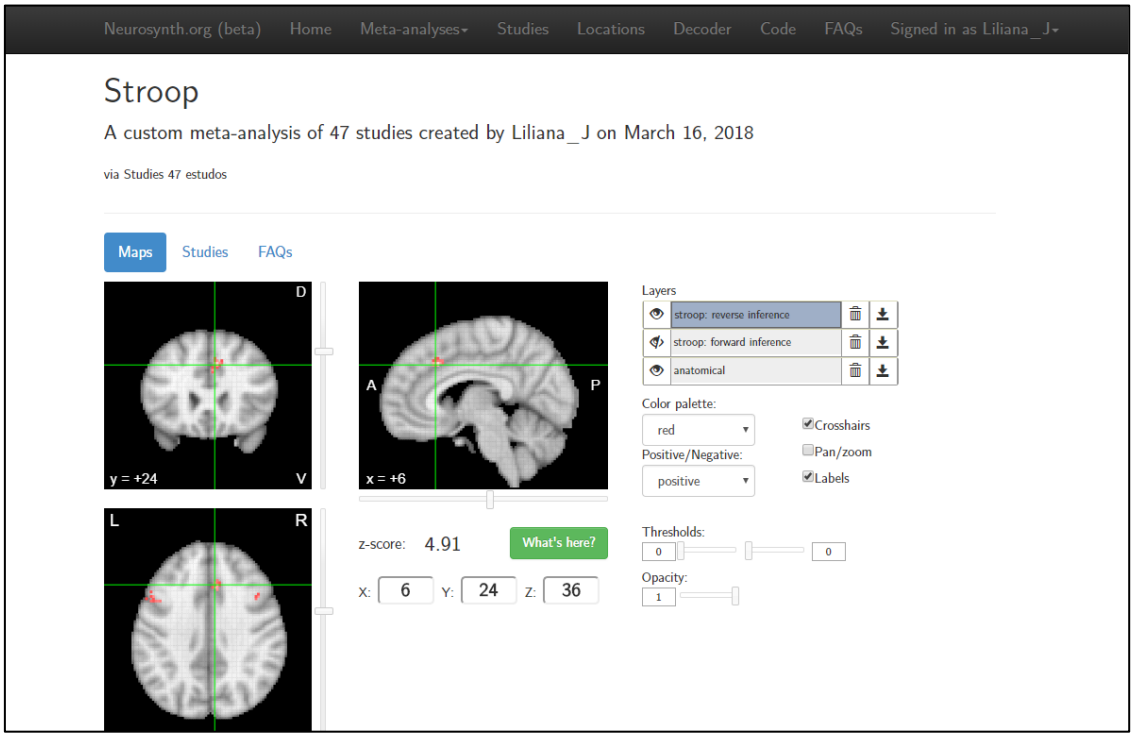
# Apêndice Q - Resultados das metanálises automáticas do Neurosynth

http://www.neurosynth.org/

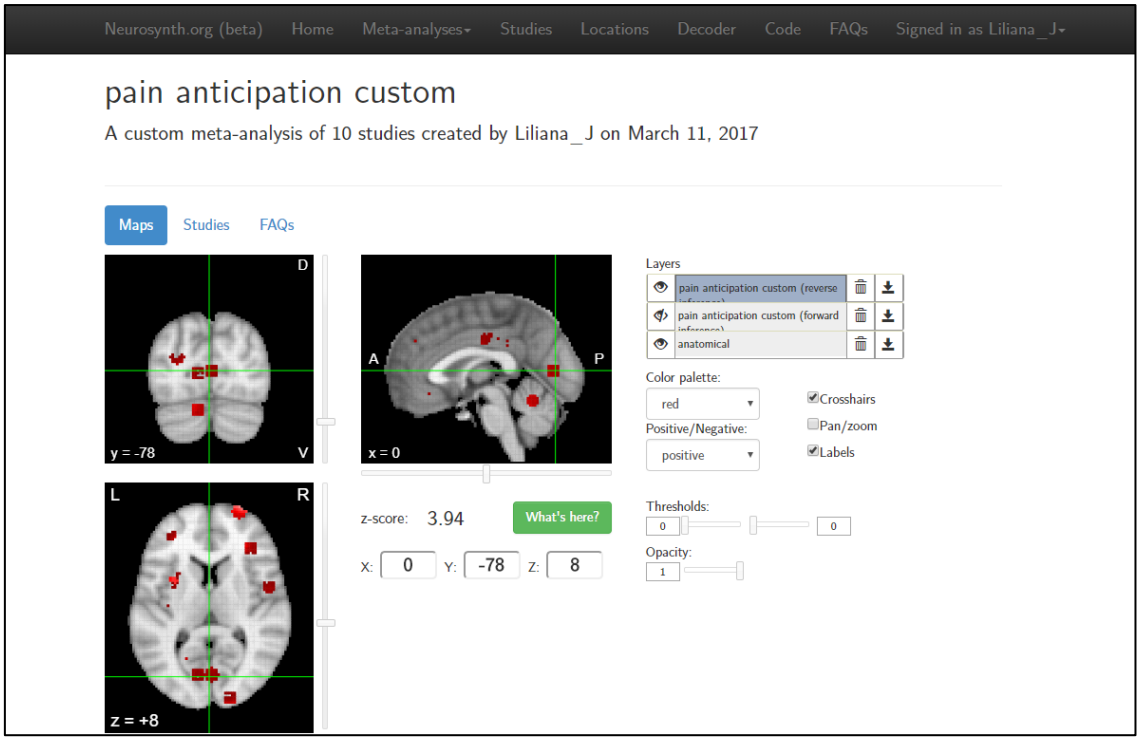
## 1 – Tarefa Dor fixa




## 2 – Tarefa Atenção



## 3 – Tarefa Dor variável




### Regiões de interesse (ROIs) com maiores escores Z, utilizadas como máscara com a ferramenta FEATQuery

## 1 - Dor fixa - termo usado: *pain* - 284 estudos

| | | Centímetros | | | MNI | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ROI Segundo FSLView** | **Zscore** | **x** | **y** | **z** | **x** | **y** | **z** |
| G pós central E, SS1, SS2 | 12,09 | -60 | -18 | 22 | 75 | 54 | 47 |
| CCA E/D | 9,41 | 0 | 20 | 28 | 45 | 73 | 50 |
| CCA, SMA D/E | 8,68 | 0 | 6 | 36 | 45 | 66 | 54 |
| SS2 D, g supramarginal, c opercular central | 9,56 | 58 | -18 | 20 | 16 | 54 | 46 |
| G frontal sup E, c premotor | 5,91 | 0 | 26 | 56 | 45 | 76 | 64 |
| G pós central. M1 D | 4,8 | 0 | -38 | 60 | 45 | 44 | 66 |
| C premotor, SMA E | 4,68 | 0 | -16 | 0 | 45 | 55 | 36 |
| Tronco | 7,78 | 0 | -36 | -46 | 45 | 45 | 13 |
| Ínsula E | 8,91 | -36 | 6 | 8 | 63 | 66 | 40 |
| SS1 D, giro pós central | 5,53 | 26 | -40 | 64 | 32 | 43 | 68 |
| SS1 D, giro pós central | 7,78 | 18 | -38 | 72 | 36 | 44 | 72 |
| Tálamo E | 7,94 | -12 | -12 | 8 | 51 | 57 | 40 |
| Cerebelo E | 5,39 | -12 | -56 | -48 | 51 | 35 | 12 |
| Ínsula D, SS2 | 11,95 | 38 | -18 | 14 | 26 | 54 | 43 |

## 2 - Atenção - termo usado: *stroop* - 47 estudos

| | | Centímetros | | | MNI | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ROI Segundo FSLView** | **Zscore** | **x** | **y** | **z** | **x** | **y** | **z** |
| CCA D, lobo frontal | 6,83 | 8 | 22 | 38 | 41 | 74 | 55 |
| Parietal superior E | 5,86 | -32 | -52 | 38 | 61 | 37 | 55 |
| G frontal médio E | 5,23 | -28 | 24 | 20 | 59 | 75 | 46 |
| C caloso D | 5,01 | 12 | 14 | 24 | 39 | 70 | 48 |
| G frontal médio D, broca | 4,59 | 42 | 14 | 36 | 24 | 70 | 54 |
| G frontal médio E, broca | 4,5 | -50 | 12 | 38 | 70 | 69 | 55 |

## 3 - Dor variável- termo usado: *pain anticipation* - 10 estudos

| | | Centímetros | | | MNI | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ROI Segundo FSLView** | **Zscore** | **x** | **y** | **z** | **x** | **y** | **z** |
| Polo frontal D | 9,79 | 28 | 68 | 6 | 31 | 97 | 39 |
| Polo frontal D | 8,63 | 14 | 68 | 22 | 38 | 97 | 39 |
| Polo frontal D | 6,82 | 30 | 56 | 36 | 30 | 91 | 54 |
| Polo frontal D | 7,86 | 30 | 56 | -16 | 30 | 91 | 54 |
| Polo frontal E | 5,5 | -20 | 52 | 18 | 55 | 89 | 28 |
| Giro frontal superior E | 4,74 | -8 | 42 | 34 | 49 | 84 | 31 |
| Cortex medial frontal, paracingulado E | 5,17 | -12 | 42 | -10 | 51 | 83 | 31 |
| Polo frontal D | 12,03 | 14 | 42 | -26 | 38 | 84 | 23 |
| C frontal medial E, paracingulado | 5,58 | -12 | 40 | -10 | 51 | 83 | 31 |
| C frontal medial D | 5,46 | 10 | 36 | -14 | 40 | 81 | 29 |
| Giro frontal superior D | 4,77 | 12 | 22 | 60 | 39 | 74 | 66 |
| Polo temporal D | 5,28 | 44 | 16 | -18 | 23 | 71 | 27 |
| Ínsula E | 9,8 | -28 | 8 | 12 | 59 | 67 | 42 |
| CCA, SMA D | 5,03 | 14 | 8 | 38 | 38 | 67 | 55 |
| CCA, c caloso E | 5,79 | -14 | 8 | 34 | 52 | 67 | 53 |
| Giro temporal superior, c opercular | 4,47 | 52 | -2 | 2 | 19 | 62 | 37 |
| Planum polare E | 4,37 | -48 | 0 | -8 | 69 | 63 | 32 |
| C opercular parietal D, SS2 | 8,92 | 40 | -22 | 18 | 25 | 52 | 45 |
| Ínsula E | 5,36 | -32 | -14 | 18 | 61 | 56 | 45 |
| G temporal médio D | 4,94 | 66 | -32 | -6 | 12 | 47 | 33 |
| G parahipocampal D, subículo | 5,5 | 14 | -32 | -12 | 38 | 47 | 33 |
| CCP, g parahipocampal D | 5,41 | 10 | -38 | 0 | 40 | 44 | 30 |
| Giro lingual, giro fusiforme | 9,79 | -6 | -90 | -20 | 48 | 18 | 26 |
| Polo occipital D | 5,58 | 20 | -100 | 6 | 35 | 13 | 39 |

## Apêndice R - Resumo do pôster no congresso Labman 2015

***I LATIN AMERICAN BRAIN MAPPING NETWORK MEETING - LABMAN***

*13th - 14th March, 2015 - São Paulo, SP, Brazil*

***A SYSTEM FOR CONTROLLED PAINFUL PRESSURE STIMULATION IN EVENT-RELATED FMRI STUDIES***

*Jorge, L.L[1]; Cruz Jr, A.C.M[2]; Rocha, L.G.S[1]; Amaro Jr, E[1,3]*
*[1]Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brazil, Instituto do Cérebro ; [2]Zurc&Zurc Ltda; [3]Instituto de Radiologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil*

( x ) functional (e.g. fMRI, PET, SPECT)

**Introduction:**

Recently, fMRI has been able to reveal the pain matrix circuitry, which was not evident using traditional psychophysics techniques– from peripheral ganglia to central limbic and brainstem structures. Such matrix has sensitive-discriminative (somatosensory cortex), affective (amygdala, PFDLC, parietal cortex, claustrum, lentiform), and cognitive-evaluative components (ACC, posterior insula, PFDLC, PAG, cerebellum, medial frontal cortex).

Much of the work in fMRI of pain has used thermal stimuli (thermodes or laser) to activate pain circuits. Other types of stimuli, including electrical and mechanical (pressure) have not been as extensively used either in the intact system or where sensitization has been experimentally induced. Previous pressure devices were used to induce pain in block-design fMRI studies (Gracely 2004). Our aim was to develop a new pressure stimulation system suitable for event-related fMRI studies and able to deliver controlled pain stimuli with precise synchronization with image acquisition.

**Methods:**

Subjects were 25 healthy adult controls. Previously to fMRI, pressure pain threshold was evaluated by discrete pressoric stimulus, applied on right thumb. For each subject, we chose the pressure value able to produce a pain measured on a Visual Analog Scale between 5 and 7.

All fMRI images were acquired in a 3T MR System (Siemens, Erlangen, Germany), with 40 mT/m gradients. BOLD images were based on a prospective motion correction GRE-EPI acquisition (TR 2s, TE 40ms) with 32 3mm AC-PC axial slices. The event-related fMRI paradigm was based on a 2s variable pressure stimuli applied by a 1-cm$^2$ hard rubber probe in the left thumbnail intermixed with 14s. The rubber probe was attached to a hydraulic piston, a combination of valves (to control stimulus duration), and an acrylic platform. Calibrated weights were placed on the hydraulic platform producing controlled, repeatable pressure-pain stimuli. All stimuli were presented using 1 Kg above the painful threshold for each subject. Images were analyzed using FSL (www.fmrib.ox.ac.uk) for motion correction, 5mm FWHM spatial filtering and statistical inference was corrected for multiple comparison. The activation group map was thresholded at Z-voxel>2.3 and cluster-wise p-value<0.05.

**Results:**

The individual analysis resulted in a group map (fig. 2)(Worsley 2001). The five clusters resulted had a Z-value mean of 4,06 (SD 0,19) and the major increase of BOLD sign was on right posterior supramarginal gyrus, cerebellum, left anterior supramarginal gyrus, left putamen and left occipital lobe.

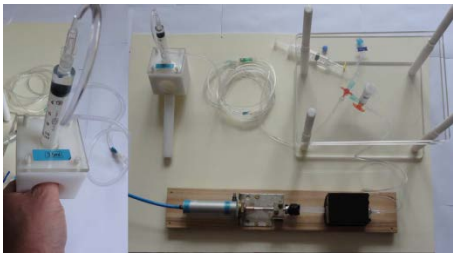


Figure 1: The pressure pain delivery system: the thumbnail position, the acrylic platform and the pressure controller

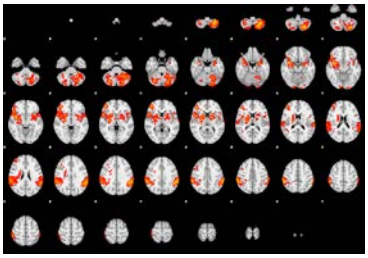


Figure 2: FSL group map for the pain paradigm. The yellow color shows the highest signal intensity change

**Discussion and Conclusions:**

An intermittent, controlled pressure delivery system was developed using compressed air to control a hydraulic system, thus allowing precise 1cm$^2$ pressure delivery with precise timing in relation to image acquisition. The device was able to elicit activation of cortical and subcortical areas compatible to the pain matrix, previously demonstrated in other studies (Borsook 2006). The system may be a promising tool for the use in flexible experimental fMRI designs aimed to study pain resulting from mechanical stimuli, present in many musculoskeletal conditions and post-traumatic syndromes.

**References:**

Borsook D, Becerra LR. **Breaking down the barriers: fMRI applications in pain, analgesia and analgesics.** Mol Pain 2006; 2:30.

Gracely RH, Geisser ME, Giesecke M et al. **Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia**. Brain 2004; 127, 835-843.

Worsley KJ. **Statistical analysis of activation images**. Ch 14, in Functional MRI: An Introduction to Methods, eds. P. Jezzard, P.M. Matthews and S.M. Smith. OUP, 2001.

## Apêndice S - Apresentação oral no International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, França, 8 a 12/ 07/ 2018

**Session code:** FP20
**Session title:** Future and trends in PMR
**Session type:** Free Papers

**Thursday, July 12th, 09:15 - 10:15, Room Maillot**

**Session code:** FP20
**Session title:** Future and trends in PMR
**Session type:** Free Papers

Chair

Walter Frontera, USA

Philippe Marque, France

Francisco Sampaio, Portugal

09:15 - 09:27

***ISPRM: THE FUTURE***

*Invited Speaker:* Walter Frontera, USA

09:27 - 09:30

***DISCUSSION***

09:30 - 09:42

***ICSO-R 2.0: THE WAY FORWARD***

*Invited Speaker:* Thorsten Meyer, Germany

09:42 - 09:45

***DISCUSSION***

09:45 - 09:49

***CATASTROPHIZING AND CHRONIC LOW BACK PAIN: A FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE STUDY***

L. Jorge[1], L. Rocha[1], A. Cruz Jr[2], P. Oliveira Jr[2], E. Amaro Jr[2].
[1]Instituto do Cérebro, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brazil.
[2]Instituto de Radiologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

09:49 - 09:53

***RELATIONSHIP BETWEEN LONG-TERM IMPAIRMENTS AND COMPENSATION CAPITAL IN TRAUMATIC BRAIN INJURY: RESULTS FROM THE PARIS-TBI STUDY.***

E. Bayen[1], A. Ruet[2], G. Idir[3], N. Gaelle[3], A. Philippe[3], V. Claire[4], C. James[5], P. Pascale[6], J. Claire[7], P. Azouvi[4].
[1]Sorbonne Université - GRC Handicap & Pitié-Salpêtrière Hospital, Neuro-rehabilitation, Paris, France.
[2]CHU Caen Inserm U1077, Neuro-rehabilitation, Caen, France.
[3]Ambroise Paré hospital EA4047- University of Versailles Saint Quentin, Biostatistics, Paris, France.
4

Raymond-Poincar□e Hospital- EA4047 University of Versailles Saint Quentin, Neuro-rehabilitation, Garcehs, France.
[5]Centre Ressource Francilien du Traumatisme Crânien, crftc, Paris, France.
[6]Sorbonne Université - GRC Handicap- & Pitié-Salpêtrière Hospital, Neuro-rehabilitation, Paris, France.
[7]CHRU Lapeyronie hospital & Biostatistic, Neuro-rehabilitation, Montpellier, France.

09:53 - 09:57

### TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN IN PATIENTS WITH SPINAL CORD LESIONS BY INTRATHECAL ZICONOTIDE (ITZ).

P. Mertens[1], B. André[2], S. Helene[3], L. Jacques[4].
[1]Université Claude Bernard Lyon 1, Neurosurgery - Hopital Neurologique, Lyon, France.
[2]Hospices civils de Lyon, Neurosurgery- Hopital Neurologique, lyon, France.
[3]Assistance publique - Hopitaux de Paris, Neurosurgery Hopital Beaujon, Paris, France.
[4]Université Claude Bernard Lyon 1, Medecine physique et rehabilitation- Hopital H. Gabrielle, lyon, France.

09:57 - 10:01

### THE RELATIONSHIPS BETWEEN DIFFUSION-TENSOR FRACTIONAL ANISOTROPY WITHIN CEREBRAL PEDUNCLES AND OUTCOMES AMONG PATIENTS WITH HEMIPARESIS DUE TO CEREBRAL INFARCTION

T. Koyama[1], U. Yuki[2], K. Domen[2].
[1]Hyogo College of Medicine, Rehabilitation Medicine, Nishinomiya, Japan.
[2]Hyogo College of Medicine, Department of Rehabilitation Medicine, Nishinomiya- Hyogo, Japan.

10:01 - 10:05

### THE ASSOCIATION OF NEUROSTIMULANT AND ANTIDEPRESSANT USE WITH FUNCTIONAL RECOVERY DURING STROKE REHABILITATION

V. Nguyen[1], Q. Yang[2], J. Thomas[1], T. Guerrier[3], M. Hirsch[3], T. Pugh[1], G. Harris[2], J. Prvu Bettger[4].
[1]Carolinas Rehabilitation, Physical Medicine and Rehabilitation, Charlotte, USA.
[2]Duke University, School of Nursing, Durham, USA.
[3]Carolinas Rehabilitation, Research, Charlotte, USA.
[4]Duke University School of Medicine, Duke Clinical Research Institute, Durham, USA.

10:05 - 10:09

### HETEROTOPIC TRIGGERED HAL METHOD FOR PATIENTS WITH COMPLETE QUADRIPLEGIA OR PARAPLEGIA DUE TO CHRONIC SPINAL CORD INJURY

Y. Shimizu[1], H. Kadone[2], S. Kubota[3], K. Suzuki[4], T. Abe[5], T. Ueno[1], Y. Hada[1], M. Yamazaki[5].
[1]University of Tsukuba Hospital, Department of Rehabilitation Medicine, Tsukuba, Japan.
[2]University of Tsukuba Hospital, Center for Innovative Medicine and Engineering, Tsukuba, Japan.
[3]University of Tsukuba, Division of Regenerative Medicine for Musculoskeletal System- Faculty of Medicine, Tsukuba, Japan.
[4]University of Tsukuba, Center for Cybernics Research, Tsukuba, Japan.
[5]University of Tsukuba, Department of Orthopaedic Surgery- Faculty of Medicine, Tsukuba, Japan.

10:09 - 10:13

### FIRST MULTICENTER CLINICAL TRIAL OF CHINA'S DOMESTICALLY DESIGNED POWERED EXOSKELETON-ASSISTED WALKING IN PATIENTS WITH PARAPLEGIA

S. Chen[1], J. Li[1], M. Shuai[2], Z. Wang[2], Z. Jia[3], X. Huang[4], Y. Wang[5].
[1]The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Rehabilitation Department, Nanjing, China.
[2]Beihang University, College of Automation, Beijing, China.
[3]Chinese PLA General Hospital, Center of Rehabilitation, Beijing, China.
[4]Tongji Hospital, Rehabilitation Department, Wuhan, China.
[5]The Second People's Hospital of Shenzhen, Rehabilitation Department, Shenzhen, China.

## Apêndice T - Publicação Pediatric Rheumatology 2017

Molina et al. Pediatric Rheumatology (2017) 15:81
DOI 10.1186/s12969-017-0209-6

Pediatric Rheumatology

RESEARCH ARTICLE Open Access

# Functional resonance magnetic imaging (fMRI) in adolescents with idiopathic musculoskeletal pain: a paradigm of experimental pain

Juliana Molina[1], Edson Amaro Jr[2], Liana Guerra Sanches da Rocha[3], Liliana Jorge[4], Flavia Heloisa Santos[5] and Claudio A. Len[6*]

**Abstract**

**Background:** Studies on functional magnetic resonance imaging (fMRI) have shown that adults with musculoskeletal pain syndromes tolerate smaller amount of pressure (pain) as well as differences in brain activation patterns in areas related to pain.The objective of this study was to evaluate, through fMRI, the brain activation in adolescents with idiopathic musculoskeletal pain (IMP) while performing an experimental paradigm of pain.

**Methods:** The study included 10 consecutive adolescents with idiopathic musculoskeletal pain (average age 16.3±1.0) and 10 healthy adolescents age-matched. fMRI exams were performed in a 3 T scanner (Magnetom Trio, Siemens) using an event-related design paradigm. Pressure stimuli were performed in the nondominant hand thumb, divided into two stages, fixed pain and variable pain.
The two local Research Ethics Committees (Ethics Committee from Universidade Federal de São Paulo- Brazil, process number 0688/11, on July 1st, 2011 and Ethics Committee from Hospital Israelita Albert Einsten – Brazil, process number 1673, on October 19th, 2011) approved the study.

**Results:** The idiopathic musculoskeletal pain (IMP) group showed a reduced threshold for pain (3.7 kg/cm$^2$ versus 4.45 kg/cm$^2$, $p = 0.005$). Control group presented increased bain activation when compared to IMP group in the following areas: thalamus ($p = 0.00001$), precentral gyrus ($p = 0.0004$) and middle frontal gyrus ($p = 0.03$). In intragroup analysis, IMP group showed greater brain activation during the unpredictable stimuli of the variable pain stage, especially in the lingual gyrus ($p = 0.0001$), frontal lobe ($p = 0.0001$), temporal gyrus ($p = 0.0001$) and precentral gyrus ($p = 0.03$), when compared to predictable stimulus of fixed pain. The same intragroup analysis with the control group showed greater activation during the unpredictable stimuli in regions of the precentral gyrus ($p = 0.0001$), subcallosal area ($p = 0.0001$), right and left occipital fusiform gyrus ($p = 0.0001$; ($p = 0.0007$), middle gyrus ($p = 0.01$) and precuneus $p = (0.02)$.

**Conclusion:** Adolescents with idiopathic musculoskeletal pain (IMP) tend to request higher brain function in cognitive-emotional areas when interpreting unpredictable sensory-perceptual situations. Therefore, it is assumed that this difference in pain processing in adolescents with IMP make the subjective experience of pain something more intense and unpleasant.

**Keywords:** Musculoskeletal pain, Magnetic resonance imaging, Pain, Functional neuroimaging, Adolescents, Juvenile fibromyalgia

* Correspondence: claudiolen@gmail.com
[6]Pediatric Rheumatology Unit of the Department of Pediatrics, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo and Doctor of Department of Pediatrics, Hospital Israelita Albert Einstein, Rua Borges Lagoa 802 - Vila Clementino, São Paulo, SP CEP 04038-002, Brazil
Full list of author information is available at the end of the article

BioMed Central

© The Author(s). 2017 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

# Apêndice U - Poster no Congresso Interdisciplinar de Dor da USP 2018

VIII CINDOR
Congresso Interdisciplinar de Dor da USP

## INDIVIDUOS COM LOMBALGIA CRÔNICA COM E SEM AFASTAMENTO DO TRABALHO APRESENTAM DIFERENTES RESPOSTA DE ATIVAÇÃO CEREBRAL À ESTIMULAÇÃO DE DOR AGUDA

MEDICINA USP
REUMATO USP

Aloma A Feitosa[1], Liana Guerra Sanches[1], Eduardo Ferreira Borba[1], Liliana Lourenço Jorge[2], Edson Amaro Junior[2], Ari Stiel Radu Halpern[1,2]

1 - Departamento de Reumatologia, Hospital das Clinicas (HCFMUSP) Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, SP, BR
2 - Instituto do Cérebro, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, BR

### Introdução

A lombalgia mecânica crônica (LMC) representa um problema importante no ambiente ocupacional, associado a incapacidade, afastamento do trabalho e alto custo socioeconômico. O surgimento da neuroimagem funcional permitiu novos conhecimentos sobre a fisiologia da dor crônica, mas poucos estudos abordaram especificamente a fisiopatologia da LMC em indivíduos afastados do trabalho. O conceito de que os indivíduos são estimulados para um estado de "hipervigilância" à dor é particularmente interessante quando se avalia clinicamente indivíduos em afastamento do trabalho frequentemente apresentando dor persistente sem uma explicação clínica-anatômica evidente. A esse respeito, questionamos se a atenção, poderia desempenhar um papel distintivo na modulação da dor deste subgrupo de indivíduos, quando comparados, com lombálgicos sem afastamento e saudáveis.

### Objetivos

O objetivo deste estudo observacional transversal é comparar os correlatos neuronais entre os indivíduos com LMC e afastamento do trabalho com os LMC sem afastamento e assintomáticos.

### Métodos

✓ LMC e afastados do trabalho (LMC/A); LMC sem afastamento do trabalho (LMC); Indivíduos sem dor crônica e sem afastamento (Controle)
✓ Questionários de auto aplicação: Classificação sócio econômica, depressão (BDI), ansiedade (IDATE) e medo-evitação (FABQ).
✓ Avaliação do limiar de dor previamente à aquisição das imagens.
✓ Coleta de dados: os indivíduos receberam estímulos pressóricos crescentes, capaz de produzir uma dor de intensidade média.
✓ Paradigma da dor teve duração: 5m 6s
✓Todas imagens adquiridas em aparelho de ressonância magnética 3,0 Tesla MR System
✓Análise estatística: testes de Kruskal-Wallis para comparar os três grupos e testes de Mann-Whitney para dois grupos.
✓O nível de significância adotado foi 5%.

### Resultados

Foram estudados 74 indivíduos; LMC/A (n=24, 10 mulheres com média de idade 48,5 anos), LMC (n=25, 17 mulheres com média de idade 48) e controles (n=25, 17 mulheres com média de idade 45). No grupo LMC/A, nenhum paciente estava afastado definitivamente. Dez pacientes (42%) estavam afastados a mais de 5 anos e 14 (68%) não estavam recebendo nenhum benefício. Os grupos foram homogêneos quanto a sexo e classificação socioeconômica e foram diferente nas variáveis apresentadas na tabela 1.

**Tabela 1: Descrição das variáveis e resultado do teste de dor**

| Variável | LMC/A (n=24) | LMC (n=25) | Controle (n=25) | Valor P |
|---|---|---|---|---|
| Escolaridade (anos) | 10,5 (8-11) µ | 11 (11-15) | 11 (9-15) | 0,025 |
| IDATE-T<br>IDATE-E | 50,5(41,5-55,5) #<br>45 (37,7-51) ¥ | 42 (35,7-52) ¥<br>39 (35,5-42) | 34 (30-43)<br>38 (30-45) | <0,001<br>0,019 |
| Sintomas depressivos - N (%) | 12 (50,0) | 8 (33,3) | 3 (12,0) Ω | 0,016 |
| Medo Evitação – Trabalho | 33,5 (26,8-39,8) | 15,5 (5,2-31) | | 0,001 |
| Peso utilizado para estimulo de dor / kg | 5 (4,5-7,5) | 5 (4,5-6)* | 7 (5,5-7,5) | 0,008 |

As variáveis estão expressas por mediana e intervalo interquartil (1º e 3º quartis) e por frequências absolutas e relativas (n %). LMC/A: pacientes com lombalgia e afastamento. LMC: pacientes com lombalgia. **Valor de P:** Teste de hipótese de diferença entre os três grupos e suas categorias.
µ P<0,05 em comparação com o LMC e controle / # P< 0,001 em comparação controle
¥ P <0,01 em comparação controle / Ω P<0,030 em comparação o grupo LMC/A
* P<0,001 em comparação com o controle

O grupo LMC apresentou maior resposta hemodinâmica em relação ao grupo LMC/A, ativando o córtex cingulado anterior e o giro frontal superior/médio, com diferença significativa (valor p<0,001)

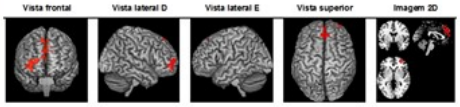



Imagem em 3D do cérebro contendo resultado da análise de fRMI no paradigma de dor; LMC > LMC/A: (Córtex cingulado anterior e Giro frontal superior/médio)

O grupo controle apresentou maior resposta hemodinâmica em relação ao grupo LMC/A em áreas na região do polo frontal e paracingulado, (p = 0,002)

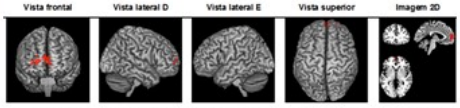



Imagem em 3D do cérebro contendo resultado da análise de fRMI no paradigma de dor controle > LMC/A (Região do polo frontal e paracingulado)

### Conclusão

Nosso estudo corrobora o conceito de que a presença de dor crônica está associada a uma alteração na plasticidade neuronal em áreas cerebrais que se estendem além das regiões somatossensoriais para incluir áreas do processamento emocional. Os indivíduos com LMC afastamento do trabalho podem ser considerados como um subgrupo distinto com mecanismos fisiopatológicos distintos para a cronicidade, necessitando assim de um tratamento diferenciado do tradicionalmente oferecido para os indivíduos com lombalgia crônica.

**Fomento:** CEP/Einstein nº10/1480; CAPPesq 0186/11

a.loma.af@usp.br

# Apêndice V - Anais - Publicação no JISPRM 2018; 1(5): S154. DOI:10.4103/2349-7904.236307

[Downloaded free from http://www.jisprm.org on Sunday, July 15, 2018, IP: 189.33.231.85]



population of 73 runners with AKP were all included to participated in this study. Participants included runners aged 13 to 55 year-old with no history of degenerative and traumatic knee injuries. The standardised SF-36 questionnaire was used to collect data. Ethical clearance, permission from club managers and consent from participants were obtained. Data were collected over six weeks and analysed using SPSS. Descriptive statistics included the calculation of frequencies, means, standard deviations and ranges. Inferential statistics included Spearman's rank correlation coefficient calculation. **Results:** The lowest QOL scores were found among the following SF-36 scales: role functioning/physical (62), role functioning/emotional (59), energy/fatigue (59), emotional well-being (68) and pain scales (63). Males, youth and runners with least experience in running presented with the lowest scores. Significant correlation was found between the following variables: role functioning/physical and experience ($p$ =.030, $r$=-.221), role functioning/emotional and gender ($p$ =.017, $r$=-.247) and race ($p$ =.012, $r$=-.265), general health and experience ($p$ =.021; $r$=-.239), energy/fatigue and race ($p$ =.012; $r$=.264), emotional well-being and age ($p$ =.020; $r$=.241), general health and gender ($p$ =.013; $r$=.456), social functioning and age ($p$ =.010; $r$=.271) and energy/fatigue and experience ($p$ =.001; $r$ =-.371). **Conclusion:** Multidimensional rehabilitation programme is recommended to improve the QOL among runners with AKP. This study will provide valuable knowledge that will assist clinicians in their development of rehabilitation programmes for AKP.

**Keywords:** Anterior knee pain, quality of life, runners

**Disclosure of interest:** The authors did not declare any conflict of interest.

## ISPR8-0230

### Autologous blood-derived products compared to corticosteroids for treatment of plantar fasciopathy: A systematic review and meta-analysis

**Y. Chen**

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan, Taiwan
E-mail: noah08300@gmail.com

**Introduction/Background:** This review article evaluated the efficacy of autologous blood-derived products (ABPs), including autologous blood (AB) and platelet-rich plasma (PRP), in reducing pain and improving function compared with corticosteroids (CS) for plantar fasciopathy (PF) patients. **Materials and Methods:** Literature comparing ABP and CS to treat PF up to August 2017 was systematically reviewed. The visual analogue scale score or American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) hindfoot score was evaluated at 1.5, 3, and 6 months' follow-up. A subgroup analysis concerning PRP preparation techniques and study designs was performed. Twelve randomized controlled trials (RCTs) and three quasi-experimental studies with 680 patients were included. **Results:** CS reduced pain more than AB within 1.5 months and 3 months, but the effect disappeared at 6 months. PRP reduced pain more effectively at 6 months post-injection than CS. However, there was no significant difference in AOFAS scores between PRP and CS injections at all time points. In the subgroup analysis, pain was significantly reduced due to self-prepared PRP, one-step separation, and RCT-designed studies at 6 months. **Conclusion:** The results of this meta-analysis will provide evidence-based information for making treatment decisions for patients with PF.

**Keywords:** Corticosteroids, plantar fasciopathy, platelet rich plasma

**Disclosure of interest:** The authors did not declare any conflict of interest.

# A2.06 MUSCULOSKELETAL CONDITIONS - BACK PAIN AND SPINE DISORDERS

## ISPR8-0257

### Catastrophizing and chronic low back pain: A functional magnetic resonance study

**L. Jorge, L. Rocha, A. C. Cruz Jr.[1], P. P. M. Oliveira Jr.[1], E. Amaro Jr.[1]**

Instituto do Cérebro, Hospital Israelita Albert Einstein, [1]Instituto de Radiologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil
E-mail: lilianalj@gmail.com

**Introduction/Background:** Pain depends on the interaction of cognitive, and emotional factors. Individuals with negative coping strategies such as catastrophizing are prone to develop chronic pain syndromes, and poor functional outcomes. This maladapted behavior may be caused by abnormalities in attention systems and amplification of pain processing. Low back pain (LBP) is a disabling pain syndrome, but it is poorly known how catastrophizing affects brain activity. To explore catastrophizing neural correlates in LBP, we performed an fMRI study to verify the central pain system (pain matrix), and anticipation responses. Under unpredictable stimuli, we expected to see catastrophizing LBP showing lower ability to disengage attention to pain and lower pain threshold. **Materials and Methods:** We studied 43 LBP and 27 C subjects. LBP responded catastrophizing questionnaires (FABQ, CSQ). We used a pressure-pain device, to deliver stimuli in the thumbnail. Pain thresholds detected apriori, for moderate pain. Subjects performed 2 event-related fMRI experiments: 1-Supraliminal Pain for the pain matrix study; 2-Variable Pain for anticipation at unpredictable stimuli. T2* images acquired in a 3T Siemens scanner. FMRI data was preprocessed and carried out using FSL tool. Corrected cluster significance threshold: p=0.05. **Results:** Both groups were similar for demographics. LBP had lower threshold for pressure stimulus. Both groups activated pain matrix areas, and had the same pattern during anticipation. When covarying with FABQ during experiment 2, LBP showed greater posterior cingulate cortex activation, indicating that in LBP, FABQ reduces brain activity. **Conclusion:** LBP had lower pain threshold, suggesting central sensitization. Although both groups activated the pain matrix and had the same anticipation pattern, catastrophizing LBP had decreased activity in posterior cingulate cortex, suggesting negative coping skill influences pain appraisal in anticipation. The area belongs to the attention system and antinociception pathways in healthy subjects. Our results are in line with previous data showing greater posterior cingulate activity in low catastrophizers.

**Keywords:** Catastrophizing, functional neuroimaging, low back pain

**Disclosure of interest:** The authors did not declare any conflict of interest.

## Apêndice X - Resumo do pôster no OHM Annual Meeting, Cingapura, 17 a 21/ 06/ 2018

# Catastrophizing in Chronic Low Back Pain is associated to altered cerebral processing: an fMRI study

*Presented During:* Posters - Thursday Odd Numbers, Thursday, June 21, 2018: 01:45 PM - 02:45 PM

**Submission No:** 1743

**Authors:** Liliana Jorge[1], Liana Rocha[2], Antonio Cruz Jr[1], Pedro Paulo Oliveira Jr[1], Edson Amaro Jr[1]

**Institutions:** [1]Instituto de Radiologia HCFMUSP, São Paulo, Brazil, [2]Instituto do Cérebro, São Paulo, Brazil

**Introduction:**

Pain depends on the interaction of cognitive and emotional factors. Individuals with negative coping strategies such as catastrophizing are prone to develop chronic pain syndromes, and poor functional outcomes (Leeuw 2007). This maladapted behavior may be caused by abnormalities in brain attention systems and is associated to amplification of pain processing (Weissman-Fogel 2008). Low back pain (LBP) is a disabling pain syndrome, but it is still poorly known how catastrophizing affects its brain activity. In order to explore neural correlates of catastrophizing in LBP subjects and controls(C) submitted to pressure stimuli, we performed an fMRI study with 2 paradigms to check the central pain system (pain matrix), and anticipation responses. Under unpredictable stimuli, we expected to see catastrophizing LBP showing lower ability to disengage attention to pain, with greater insula, anterior cingulate cortex, and lesser prefrontal cortex, posterior cingulate cortex, and temporal medial lobe activations. LBP should show lower pain threshold.

**Methods:**

We studied 43 LBP and 27 C subjects. LBP responded catastrophizing questionnaires (CSQrC, FABQ1-2). We developed a pressure-pain device, by which stimuli were applied by a 1-cm2 hard rubber probe on the thumbnail. Calibrated weights were placed on a platform producing pressure stimuli (Gracely 2004). Pain thresholds were detected apriori, for a moderate pain. Subjects performed 2 event-related fMRI experiments: 1- Supraliminal Pain for the the pain matrix study(1s-pain stimulus; 24s rest); 2- Variable Pain for anticipation at unpredictable stimuli with 4 tasks (1s-visual cue to induce unpredictability and 1s of either unpredictable painful, unpredictable neutral, predictable painful, predictable neutral stimulus; 18s rest). Images acquired in a 3T Siemens Magnetom Vision with a 40 mT/m gradient. T2* images oriented to the AC-PC line, 32 slices, 3.2 mm slice thickness, 64 x 64 pixels, FOV=210mm, flip angle 70º, TR=2s, TE=30 ms, gradient echo epi acquisition, 180 and 406 brain volumes (experiment 1 and 2 respectively). Stimulus presentation delivered by Eprime, synchronized with the scanner via an optic relay triggered by the RF pulse. T1 structural images acquired for co-registration. FMRI data processing carried out using FEAT (FMRI Expert Analysis Tool), part of FSL (www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). Z statistic images thresholded using clusters determined by Z>2.3 (1% at single-voxel level); corrected cluster significance threshold of p=0.05 (Worsley 2001). Preprocessing: motion correction, temporal and spatial filtering, MNI transformation. The general linear model was used to fit individual analysis, and a mixed-effects model for group maps.

**Results:**

Both groups were similar for demographics. LBP had lower threshold for pressure stimulus. There were no group differences in both experiments. C and LBP activated pain matrix areas, and had the same pattern during anticipation task. When covarying with FABQ1 scale during experiment 2, LBP showed greater posterior cingulate cortex activation, indicating that among these subjects FABQ1 suppresses BOLD effect. Mean group activated areas are displayed in figures 1-2 and tables 1-2; LBP mean group after covarying with FABQ1 in figure 3.

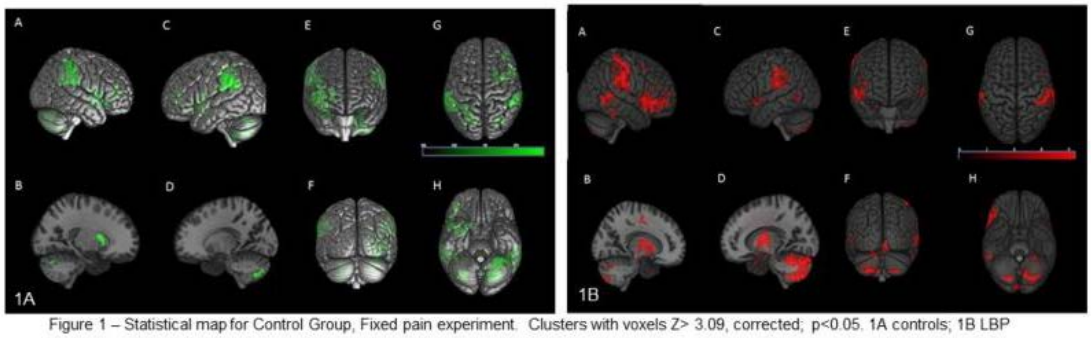



Figure 1 – Statistical map for Control Group, Fixed pain experiment. Clusters with voxels Z> 3.09, corrected; p<0.05. 1A controls; 1B LBP

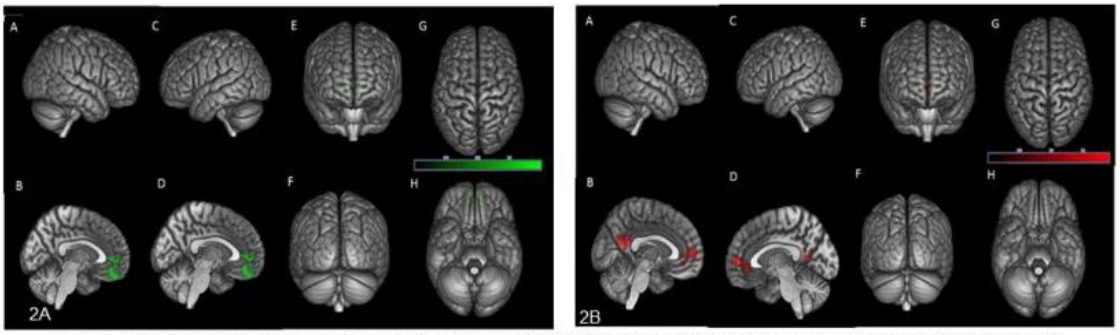



Figure 2 – Group mean brain activation maps during the Variable Pain Paradigm. Contrast Unpreditable neutral stimulus > baseline, Clusters with voxels Z> 2.3, corrected; p<0.05. 2A controls; 2B LBP

Fig. 1 - Statistical map for Control Group, Fixed pain experiment. 1A controls; 1B LBP

Fig. 2 - Group mean brain activation maps during the Variable Pain Paradigm. 2A controls; 2B LBP

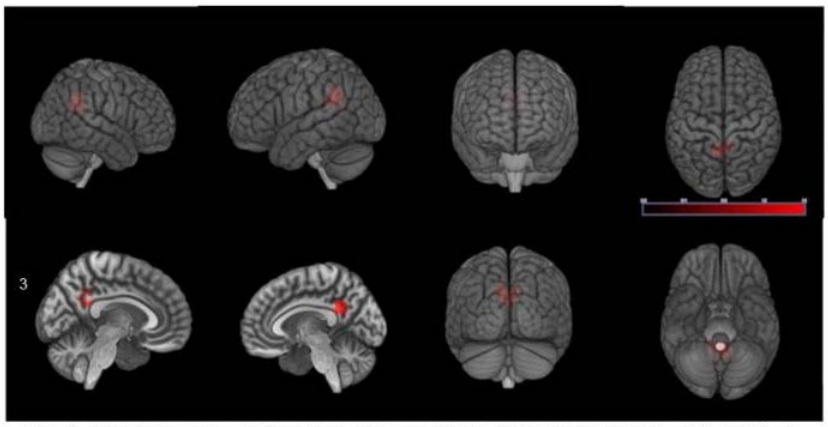



Figure 3 – Probabilistic map of voxels at posterior cingulate cortex (ANOVA, Z 2.82 – 3.24; cluster level p < 0.05), Variable pain experiment, contrast unpredictable neutral stimulus > baseline, covarying with FABQ1 scale.

Fig. 3 - Probabilistic map of voxels at posterior cingulate cortex, Variable pain experiment, contrast unpredictable neutral stimulus > baseline, covarying with FABQ1 scale

**Conclusions:**

LBP had lower pain threshold, suggesting central sensitization (Woolf 2011). Although both groups activated the pain matrix and had the same anticipation pattern, catastrophizing LBP had decreased BOLD effect in posterior cingulate cortex, corroborating that negative coping skill influences pain appraisal during anticipation. That area belongs to the attention system, and connects to antinociception pathways in healthy subjects (Kucyi 2015). Our results are in line with previous data showing greater posterior cingulate activity in low catastrophizers (Lloyd 2008). Since our results did not show further differences, new studies are needed using more specific questionnaires and different designs.

**Emotion and Motivation:** Emotional Learning

**Imaging Methods:** BOLD fMRI [1]

**Perception and Attention:** Perception: Pain and Visceral [2]**,** Perception and Attention Other

**Keywords:** Behavioral Therapy**,** Cognition**,** Emotions**,** FUNCTIONAL MRI**,** Pain**,** Other – anticipation

## Apêndice Z - Resumo do pôster no OHM Annual Meeting, Roma, 9 a 13/6/2019

# White matter in low back pain patients with depression and anxiety: a preliminary DTI study

**Submission No:**

5054

**Submission Type:**

Abstract Submission

**Authors:**

Liliana Jorge , Liana da Rocha , Pedro Paulo de Oliveira Jr , Edson Amaro Jr.

**Institutions:**

Dept of Radiology, Clinics Hospital, University of Sao Paulo Medical School, Sao Paulo, SP, Hospital Israelita

Albert Einstein - Instituto do Cérebro, Sao Paulo, SP, Dept of Radiology, Clinics Hospital, University of Sao Paulo

Medical School, Sao Paulo, Brazil

**Introduction:**

Pain depends on the interaction of cognition and mood on perception, unpleasantness, and fearful memories. Chronic pain and affect disturbances, such as anxiety and depression, are correlated in occurrence and pain development, mutually promote severity, and are based on common neuroplastic changes in molecular, synaptic and cortical levels (Sheng, 2017; Zhuo, 2016). Pain is associated to structural, functional brain abnormalities; white matter (WM) disturbance was found in several pain conditions (Lieberman et al, 2014). Chronic low back pain (LBP) is a disabling syndrome, but it is still poorly known how depression and anxiety influence its WM integrity. We studied differences in pain-related WM pathways in LBP and Controls using Diffusion Tensor Imaging (DTI). We expected LBP exhibits differences in fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (MD) when compared to C, within pain-related tracts (Wakana, 2004): corpus callosum, internal capsule, cingulum, superior longitudinal fasciculus, and uncinate fasciculus. Negative affect was expected to influence WM differences in the same regions.

**Methods:**

Forty-one LBP subjects were compared to 24 healthy controls (C). All responded Beck Depression scale and Anxiety Inventory (IDATE-T). DTI data were acquired in a 3T Siemens Magnetom Trio, 12 channel coil, with the parameters: 4 mm thickness, 0.7 mm gap; TR=5100 ms TE= 105; b value = 0 and 1000 mm/s and 32 diffusion directions. FA and MD images were created by fitting a tensor model to the raw diffusion data using FDT, and brain extraction. Statistical analysis data was carried out using TBSS (Tract-Based Spatial Statistics (Smith, 2006), part of FSL version 5.98 (FMRIB's Software Library, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). All subjects' FA data were aligned into a common space. Mean FA image was used to create a mean FA skeleton representing the centers of all common tracts. Each subject's aligned FA data was projected onto this skeleton and the resulting data fed into voxelwise cross-subject statistics. Between-group comparisons were performed using randomise and correction for multiple comparisons (threshold-free cluster enhancement, TFCE). DTI data were controlled for Beck and IDATE-T. Age, gender, and schooling years were controlled as covariates.

**Results:**

Groups were demographically similar. LBP had higher depression (p=0.03*) and anxiety (p=0.01, Mann- Whitney) scores. For the FA (figure 1) comparisons at the contrast C>LBP, we found the clusters: right frontal part of inferior frontal occipital fasciculus, and corona radiata (p=0.05), which did not survive when controlled for Beck and IDATE-T. For MD (figure 2) comparisons at the contrast LBP>C, we found a cluster in the right parahipoccampal cingulum (p=0.01). Those differences remained after controlling for IDATE-T, but not for Beck. In order to check whether eigenvalues directions could influence the MD differences in LBP>C, we investigated separately L1, L2 and L3 maps. The differences where similar to the difference maps above, in all of them, even when controlled for IDATE-T, but not for Beck.

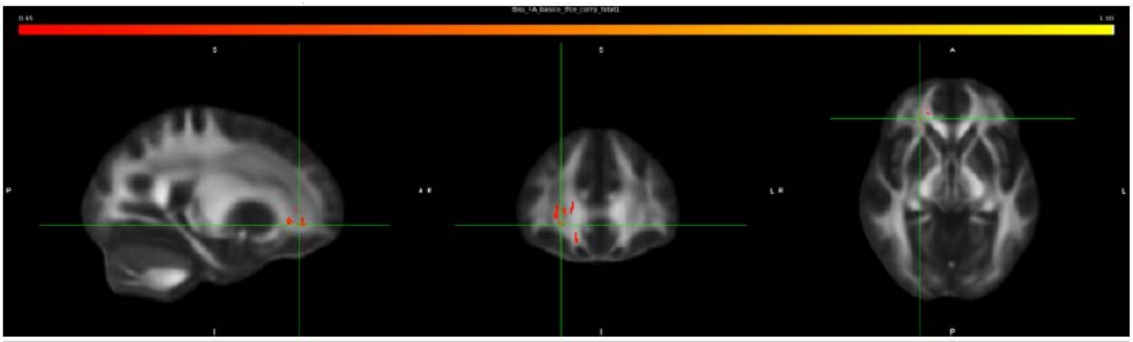


Figure 1: TBSS map for FA differences (C>LBP)

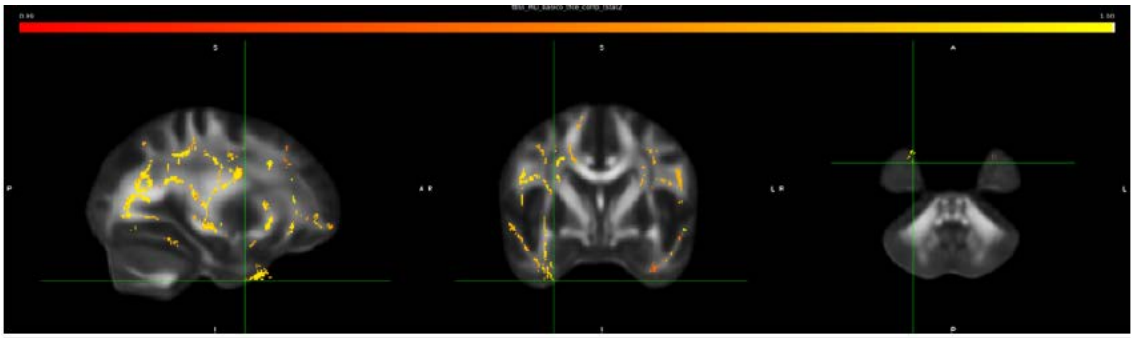


Figure 2: TBSS map for MD differences (LBP>C)

## Conclusions:

Our results are in line with previous data showing that musculoskeletal pain in general leads to lower FA in corpus callosum and cingulum. (Lieberman, 2014), although there is no specific data on LBP for comparison purposes. When controlling for Beck and IDATE-T, the statistical maps for group differences changed, suggesting the influence of anxiety and depression on the WM integrity. The next step is to perform region of interest (ROI)-based analysis for correlation with clinical data. Future studies should be explored using newer diffusion tools to address DTI inaccuracies and to relate to WM inflammatory, degenerative phenomena involved in chronic pain (Winklewski et al, 2018). Also, longitudinal studies can explore causal relationships between pain and WM.

## Imaging Methods:

Diffusion MRI