



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

SIMONE DE SOUZA NASCIMENTO

**EFEITOS NEUROFISIOLÓGICOS DE TERAPIAS COGNITIVAS NO MANEJO DA
DOR: REVISÃO SISTEMÁTICA**

ARACAJU

2018

	<p data-bbox="309 331 341 680">NASCIMENTO/ SIMONE</p> <p data-bbox="252 801 341 1733">EFEITOS NEUROFISIOLÓGICOS DE TERAPIAS COGNITIVAS NO MANEJO DA DOR: REVISÃO SISTEMÁTICA</p> <p data-bbox="309 1839 341 1906">2018</p>
--	---

SIMONE DE SOUZA NASCIMENTO

EFEITOS NEUROFISIOLÓGICOS DE TERAPIAS COGNITIVAS NO MANEJO DA
DOR: REVISÃO SISTEMÁTICA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Josimari Melo DeSantana

Aracaju
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Nascimento, Simone de Souza.

N244e Efeitos neurofisiológicos de terapias cognitivas no manejo da dor: revisão sistemática / Simone de Souza Nascimento ; orientadora Josimari Melo de Santana. – Aracaju, 2018.

102 f. : il.

Tese (doutorado em Ciências da Saúde)– Universidade Federal de Sergipe, 2018.

1. Terapia cognitiva. 2. Espiritualidade. 3. Cérebro. 4. Oração. 5. Dor crônica. I. Santana, Josimari Melo de, orient. II. Título.

CDU 61

SIMONE DE SOUZA NASCIMENTO

EFEITOS NEUROFISIOLÓGICOS DAS TERAPIAS COGNITIVAS NO MANEJO DA
DOR: REVISÃO SISTEMÁTICA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe
como requisito parcial à obtenção do título de Doutora
em Ciências da Saúde.

Aprovada em: ____/____/____

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Josimari Melo DeSantana

1º Examinador: Prof. Dr. Felipe José Jandre Reis

2º Examinador: Prof. Dr. Murilo Marchioro

3º Examinador: Prof^a. Dr^a. Patricia Rodrigues Marques de Souza

4º Examinador: Prof^a. Dr^a. Rosemeire Dantas de Almeida

Aracaju

2018

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha avó materna, Hozana Maria de Souza, a primeira pessoa que vi impondo as mãos em oração e curando muito mais que dores físicas. Obrigada por me ensinar tanto sobre o amor verdadeiro e puro, e por me acompanhar noite e dia nesta conquista.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, em primeiro lugar, pela vida e por garantir a minha existência. Pelo amor que me concede todos os dias, por tudo que tem feito em minha vida, por direcionar cada passo da minha caminhada pessoal e profissional. Agradeço a Deus por cada experiência vivida e pelos milagres operados em minha vida. Agradeço pelo tema deste doutorado que além de uma área de estudo, impactou também a minha história pessoal.

Agradeço a Deus por me conectar a pessoas que tornam possíveis os sonhos e planos do meu coração.

Agradeço pela vida do meu filho, Marco Aurélio Andrade Gomes Filho, um grande amor, um amigo, uma felicidade constante e a realização diária de uma parceria que deu muito certo. Agradeço por ter suportado tantos domingos, feriados, férias e noites em casa me vendo estudar. Agradeço por entender que isso tudo é por nós, para que tenhamos melhor qualidade de vida e saibamos dar o real valor a cada conquista.

Agradeço pela vida de minha mãe, Maria do Socorro de Souza Gonzaga. Uma guerreira que me ajuda a enfrentar todas as batalhas da vida. Sei o quanto me acompanha em oração e zelo, além de ser um grande exemplo de superação e vitória. Aos meus irmãos e sobrinhos que também são motivo de orgulho por construírem histórias de superação, honestidade e parceria. Agradeço em especial a minha irmã Edmeiry de Souza Bahia, pela parceria constante, conexão profunda e por vislumbrar na área acadêmica um recomeço profissional tão promissor.

Agradeço pela vida de Josimari Melo de Santana, muito mais que orientadora, uma grande amiga e parceira, um amor em ação neste mundo. Uma profissional pela qual tenho um grande respeito, uma pesquisadora de impacto internacional, uma amiga íntima com a qual posso falar sobre todos os assuntos. Humildade, amor e excelência a definem. Obrigada por cada minuto dedicado a mim e por tudo que ainda viveremos juntas.

Agradeço também pela vida de Larissa Oliveira Resende, uma pessoa maravilhosa que me ajudou em todas as etapas deste trabalho. Ela “vira noites” para “passar os olhos” em cada detalhe. Humilde, competente demais, cuidadosa demais. Nem ela sabe o tamanho do potencial que tem. Agradeço e reconheço que você foi peça fundamental para a realização deste trabalho.

Aos professores que estiveram presentes na banca de qualificação – Prof. Dr. Marco Antônio Prado Nunes, Profa. Dra. Paula Santos Nunes e Profa. Dra. Rosemeire Dantas de Almeida. Obrigada pelas contribuições valiosas para o trabalho e pelo entusiasmo na avaliação da temática escolhida.

Agradeço também aos professores desta banca de defesa, que deixarão sua marca e contribuições neste trabalho que acredito ser de grande importância na vida de pessoas que convivem com a dor - sejam clínicos, pacientes ou pesquisadores - compartilham da mesma angústia que é tratar pessoas que vivem com dor.

Agradeço aos pastores, líderes e membros da Igreja Verbo da Vida e do Centro de Treinamento Bíblico Rhema, pelas orações e ensinamentos sobre a Palavra de Deus que tanto têm transformado minha vida.

Aos amigos que se fizeram presentes nesta caminhada trazendo alegria, leveza, otimismo, força e orações positivas, e que compreenderam minha constante ausência e falta de tempo.

Aos amigos do Laboratório de Pesquisa em Neurociências (LAPENE), pela parceria e ajuda mútua em todos os momentos. Aos amigos do Departamento de Fisioterapia (DFT): sou muito grata a Deus por fazer parte de um grupo de trabalho tão especial.

Aos pacientes e alunos que ao longo destes 17 anos de história profissional me fizeram observar e reavaliar as respostas humanas diante das experiências vividas, bem como a beleza dos recomeços e da graça de viver.

EPÍGRAFE

“Oh profundidade da riqueza, da sabedoria e do conhecimento de Deus! Quão insondáveis são Seus juízos, quão impenetráveis os Seus caminhos. Quem conheceu a mente do Senhor? Ou quem foi Seu conselheiro? Ou quem primeiro deu a Ele para ser restituído? Pois Dele, por Ele e para Ele são todas as coisas. A Ele seja a glória para sempre! Amém.”

(Bíblia Sagrada. Romanos 11: 33-36)

RESUMO

Efeitos neurofisiológicos das terapias cognitivas no manejo da dor. Simone de Souza Nascimento. Aracaju, 2018.

Contexto: As terapias cognitivas são formas alternativas de gerenciamento de dor. Apesar da abordagem extensiva no que concerne às associações entre terapias cognitivas e saúde, a aplicabilidade clínica dessa evidência no manejo da dor ainda não está completamente elucidada. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da terapia cognitiva no manejo da dor e sintomas associados, os padrões de ativação encefálica promovidos na modulação da dor, bem como a qualidade metodológica dos artigos selecionados. **Métodos:** Duas revisões sistemáticas de literatura sobre terapias cognitivas e manejo da dor foram realizadas para buscar nas bases de dados - MEDLINE, Pubmed, EMBASE, CINAHL, PsycINFO, Science Direct e Scopus - ensaios controlados randomizados que examinassem dados neurofisiológicos das terapias cognitivas em pacientes com dor crônica ou indivíduos saudáveis expostos a dor experimental. O desfecho primário foi dor e alterações neurofisiológicas e os desfechos secundários foram ansiedade, depressão e qualidade de vida.

Resultados: Foram encontrados 406 artigos e, destes, 14 preencheram os critérios para inclusão. Os resultados revelaram que as terapias cognitivas reduziram a intensidade e o desconforto da dor, bem como melhorou a tolerância à dor e a expectativa. Além disso, houve melhora da saúde física e mental, ansiedade, depressão e catastrofismo. Já os dados da neuroimagem revelaram padrões distintos de atividade, mas principalmente relacionados ao aumento da ativação do córtex pré-frontal e sistema límbico na população de dor crônica; aumento da ativação do córtex cingulado anterior, córtex insular anterior e diminuição da ativação do tálamo em indivíduos saudáveis após estratégias cognitivas; além de atividade aumentada em regiões pré-frontais ventriculares após a terapia cognitiva baseada em oração. A avaliação metodológica mostrou moderado risco de viés, com grande heterogeneidade que impossibilitou uma meta-análise. **Conclusão:** Terapias cognitivas modularam a intensidade e a experiência afetiva da dor e podem ser responsáveis pela alteração do funcionamento das regiões encefálicas em uma rede extensiva, incluindo regiões não predominantemente nociceptivas. A falta de padronização das intervenções aponta para a necessidade de novos estudos que avaliem o uso das terapias cognitivas como uma abordagem complementar nos cuidados de saúde.

Descritores. Terapias cognitivas. Espiritualidade. Manejo da dor. Cérebro. Oração. Dor crônica.

ABSTRACT

Evidence of neurophysiological effects of cognitive therapies in pain management. Simone de Souza Nascimento. Aracaju, 2018.

Background. Cognitive therapies are alternative forms of pain management. Despite the extensive approach regarding the associations between cognitive therapies and health, the clinical applicability of this evidence in the management of pain has not yet been fully elucidated. The objective of this study was to evaluate the efficacy of cognitive therapy in the management of pain and associated symptoms, the patterns of brain activation promoted in the modulation of pain, as well as the methodological quality of the selected articles.

Methods: Two systematic reviews of literature on cognitive therapies and pain management were performed to search the databases - MEDLINE, Pubmed, EMBASE, CINAHL, PsycINFO, Science Direct and Scopus - randomized controlled trials examining neurophysiological data of cognitive therapies in patients with chronic pain or healthy individuals exposed to experimental pain. The primary endpoint was pain and neurophysiological changes and the secondary outcomes were anxiety, depression, and quality of life. **Results:** A total of 406 articles were found, of which 14 met the criteria for inclusion. The results revealed that cognitive therapies reduced the intensity and discomfort of pain, as well as improved pain tolerance and expectancy. In addition, there was improvement of physical and mental health, anxiety, depression and catastrophism. Neuroimaging data revealed distinct patterns of activity, but mainly related to the increase of the activation of the prefrontal cortex and limbic system in the chronic pain population; increased activation of the anterior cingulate cortex, anterior insular cortex, and decreased thalamic activation in healthy individuals following cognitive strategies; in addition to increased activity in pre-frontal ventricular regions following prayer-based cognitive therapy. The methodological evaluation showed a moderate risk of bias, with great heterogeneity that made impossible a meta-analysis. **Conclusion:** Cognitive therapies modulate the intensity and affective experience of pain and may be responsible for altering the functioning of brain regions in an extensive network, including non-predominantly nociceptive regions. The lack of standardization of interventions points to the need for new studies that evaluate the use of cognitive therapies as a complementary approach in health care.

Descriptors. Cognitive therapies. Spirituality. Pain management. Brain. Prayer. Chronic pain.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCA. Córtex cingulado anterior

CPF. Córtex pré-frontal

CSS. Córtices somatossensoriais

dlCPF. Córtex pré-frontal dorsolateral

ECA's. Ensaio controlado randomizado

EEG. Eletroencefalografia

IA. Córtex insular anterior

IASP. Associação Internacional para o Estudo da Dor

OBF. Córtex órbito-frontal

OMS. Organização Mundial de Saúde

RMF. Ressonância magnética funcional

R-TC. Terapia cognitiva integrada à religião

S1. Córtex somatossensorial primário

S2. Córtex somatossensorial secundário

TC. Terapia cognitiva

vlCPF. Córtex pré-frontal ventrolateral

Sumário

Capítulo I

1. Introdução	12
2. Fundamentação teórica	15
2.1 Dor crônica e suas implicações	15
2.2 Terapias cognitivas	18
2.3 Oração, religiosidade e espiritualidade.....	21
2.4 Neuroimagem e medidas neurobiológicas.....	25
3. Objetivos	
3.1 Objetivo geral.....	27
3.2 Objetivos específicos.....	27

Capítulo II – Artigo 1

Resumo	29
Introdução.....	32
Métodos	34
Resultados.....	36
Discussão	47
Conclusão	52
Referências.....	53

Capítulo III – Artigo 2

Resumo	58
Introdução	59
Métodos.....	62
Resultados.....	64
Discussão	73
Conclusão	78
Referências.....	79

Capítulo IV

4. Limitações e perspectivas.....	85
5. Conclusão.....	87
Referências.....	88
Anexos.....	99

CAPÍTULO I

1 INTRODUÇÃO

A dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como "uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ao dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tais danos." (Merskey e Bogduk, 1994). Especialmente quando se torna crônica, a dor afeta todas as áreas da vida do indivíduo (de Góes Salvetti e de Mattos Pimenta, 2007), requerendo, assim, uma abordagem física, psíquica e social.

Com aumento da sobrevivência da população e conseqüentemente do número de idosos, cresceu também a prevalência de doenças crônicas, incluindo as reumáticas, com grande potencial em causar dor (Geral e Medicina, 2006). Estima-se que a dor crônica atinja cerca de 100 milhões de indivíduos todo o mundo (Cunha e Mayrink, 2011). Em muitos quadros, a dor é a principal queixa e estudos apontam a alta prevalência de dor crônica nos indivíduos acima de 60 anos, variando entre 51% e 67%, sendo as dores musculoesqueléticas as mais comuns (Dellaroza et al., 2013).

A dor crônica tem forte impacto trazendo desordens no cotidiano, problemas psicológicos, disfunção cognitiva, redução ou perda da capacidade física, diminuição da produtividade, além de comprometer o lazer, o sono, o apetite e a vida sexual e profissional - resultando em estresse, diminuição da imunidade, depressão e redução de qualidade de vida (Dellaroza et al., 2013).

Elementos psicológicos, incluindo aspectos emocionais, cognitivos e comportamentais, foram relatados como fatores de risco importantes para a cronicidade da dor (Simons et al., 2014) e estudos de neuroimagem examinaram os mecanismos subjacentes aos estados de dor crônica de várias regiões encefálicas demonstrando modificações funcionais, eletrofisiológicas e cognitivo-emocionais (Yoshino et al., 2013; Yoshino et al., 2014; Kregel et al., 2015).

A terapia farmacológica é um dos recursos utilizados para o tratamento da dor, no entanto, a maioria dos pacientes não responde bem à farmacoterapia, mostrando intolerância aos efeitos colaterais ou apresentando respostas inadequadas (P Schweinhardt et al., 2008). As abordagens atuais envolvem um tratamento multidisciplinar que atenda não apenas aos aspectos nociceptivos da dor, mas também aos aspectos afetivos, cognitivos, avaliativos e motivacionais, ao lado de sequelas igualmente desagradáveis e impactantes (Roditi e Robinson, 2011). Com isso, o objetivo de tratamento deve conter elementos relacionados à nocicepção, mas também ao comportamento e aspectos emocionais do paciente.

Em termos de intervenções psicológicas para dor crônica, a terapia cognitiva é uma alternativa para modificar padrões perceptivos e comportamentais inadaptados e ensinar

técnicas de autocontrole para o tratamento da dor (Williams et al., 2012; Yoshino et al., 2015). No entanto, para o nosso conhecimento, existem apenas alguns estudos de neuroimagem que investigaram mecanismos encefálicos modulados pelas terapias cognitivas em pacientes com dor. A evidência sobre os circuitos neurais que elucidam a modulação endógena da dor poderia melhorar a aceitação das estratégias de tratamento psicológico colocando-as como componente efetivo do tratamento multidisciplinar da dor.

A eficácia das intervenções baseadas em terapias cognitivas para pessoas com dor crônica permitiu uma análise de seus efeitos na intensidade da dor, depressão, ansiedade e qualidade de vida (Veehof et al., 2011). Dentre seus efeitos mais pronunciados, a meditação produziu uma redução clinicamente significativa na pressão arterial (Barnes et al., 2004), na frequência cardíaca (Van Wijk et al., 2008), no estresse e na promoção de estados de humor (Jain et al., 2007), na redução da ansiedade e no aumento da autoestima (Bonadonna, 2003), além de exercer uma influência favorável na qualidade de vida geral e espiritual nas doenças senis (Williams et al., 2005) e aliviar a dor em contextos clínicos e experimentais (Grant e Rainville, 2009; Brown e Jones, 2010; Zeidan et al., 2010; Zeidan et al., 2011).

Dentre as formas de enfrentamento da dor, religiosidade e espiritualidade têm se mostrado importantes para lidar com a dor crônica e outras condições clínicas (Spilka et al., 2003). Um conjunto crescente de evidências apoia uma associação entre resultados de saúde e o uso de enfrentamentos religiosos para gerenciar a dor (Jegindø et al., 2013; Dunn e Horgas, 2004; Peres e Lucchetti, 2010). A oração concentra-se no desenvolvimento de uma compreensão ainda mais profunda do significado espiritual/religioso e a conexão com um poder superior, e pode ser realizada de acordo com as práticas de uma das principais tradições religiosas ou dentro de uma tradição espiritual (Burke et al., 2017).

O termo "enfrentamento religioso" refere-se à dependência de crenças ou atividades religiosas para ajudar a controlar o estresse emocional ou o desconforto físico (Dunn e Horgas, 2004). A oração é uma forma especial de meditação e, portanto, pode transmitir todos os benefícios para a saúde associados à meditação (Andrade e Radhakrishnan, 2010). Interessantemente, estudos mostram que os desfechos de oração são superiores à meditação isolada em termos de melhora na tolerância à dor, ansiedade, depressão e ressignificação da experiência dolorosa (Wachholtz e Pargament, 2005).

Enquanto os resultados clínicos das terapias cognitivas vêm sendo estudados e aplicados, informações relacionadas aos mecanismos neurofisiológicos ainda não são bem compreendidos. Com base nestes achados, realizamos duas revisões sistemáticas buscando os estudos que avaliaram os efeitos neurofisiológicos das terapias cognitivas e das intervenções baseadas em oração comumente utilizadas para o manejo da dor, bem como os problemas metodológicos que enfrentam esse campo de pesquisa. Adicionalmente, acreditamos que o entendimento dos mecanismos envolvidos nas terapias cognitivas pode contribuir para o gerenciamento da dor, fortalecendo o uso destas estratégias como abordagem complementar.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. A Dor e Suas Implicações

A dor pode ser classificada em aguda e crônica, e ser percebida de maneiras diferentes pelos indivíduos, uma vez que experiências sensoriais e emocionais desagradáveis podem ser associadas a estímulos resultantes de lesões reais ou potenciais (Carolina et al., 2006). Principalmente quando se torna crônica, a dor tem implicações biológicas psicossociais, afetando relacionamentos, capacidade de trabalho, humor e qualidade de vida (Hart et al., 2000).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece a dor como uma importante preocupação global de saúde pública (Fukuda et al., 1994); afeta a função, os relacionamentos e o comportamento e é mais do que uma experiência sensorial, envolvendo respostas imunes, endócrinas, emocionais e comportamentais (Moreira-Almeida e Koenig, 2008). Como alterações imunológicas importantes relacionadas à dor crônica têm-se diminuição da secreção de hormônios do eixo hipotálamo-hipofisário e adrenal ou uma amplificação da resposta ao lidar com situações de estresse (Dedert et al., 2004). A dor crônica também está associada a modificações cognitivas (Apkarian et al., 2005), encefálicas (Grachev et al., 2000) e anormalidades morfológicas (Apkarian et al., 2005).

Quanto às teorias sobre a dor, tem-se a da especificidade, na qual a dor era entendida com mecanismos diretos e conceito simples de estímulo-resposta. Já a teoria do modelo neuropsicofisiológico da dor envolve a psicologia da percepção, as influências límbicas e corticais sobre o afeto e o comportamento, envolvido nas reações farmacológicas dos circuitos centrais e periféricos da nocicepção (Verra et al., 2011). Tem-se ainda o modelo biopsicossocial da dor que relaciona os fatores biológicos, psicológicos e sociais nas diferenças individuais na dor (Verra et al., 2011). Estas teorias demonstram que a dor não é somente transmissão do estímulo de uma parte específica do corpo para a medula espinhal e para o cérebro, mas também há modulação através dos aspectos cognitivo, emocional e espiritual (La Torre, 2000).

Neste sentido, os estudos de neuroimagem são úteis para fornecer evidências complementares demonstrando as áreas encefálicas envolvidas na condição dolorosa. As áreas encefálicas mais comumente ativadas por estímulos nocivos nos estudos de imagem do cérebro humano são o córtex somatossensorial primário, córtex somatossensorial secundário, córtex cingulado anterior, ínsula anterior, córtex pré-frontal, tálamo e cerebelo (Apkarian et al., 2005). Outras regiões como o núcleo *accumbens* e a amígdala também demonstraram ter

entrada nociceptiva através de estudos anatômicos e eletrofisiológicos, e esses achados foram confirmados por estudos de neuroimagem (Becerra et al., 2001).

Alterações no sistema nervoso com influência direta no processamento, percepção e no tratamento da dor também podem ser agravadas pelo processo de envelhecimento (Araújo et al., 2011), pois os idosos são particularmente mais suscetíveis às dores crônicas, o que contribui para declínios funcionais e piores índices de qualidade de vida (Fhon et al., 2012). A dor crônica, quando somada ao envelhecimento pode apresentar importantes complicações tais como depressão, ansiedade, isolamento social, distúrbios do sono, agitação, agressividade, comprometimento da função cognitiva, incapacidade funcional e diminuição da qualidade de vida, levando a dependência em atividades de vida diária e a um maior gasto com serviços sociais (Cunha e Mayrink, 2011).

Frequentemente os tratamentos convencionais como procedimentos cirúrgicos ou intervenções farmacológicas trazem resultados insatisfatórios (Van Hecke et al., 2013), aumentando a desconfiança e a necessidade de buscar diversas terapias complementares na tentativa de resolver o problema; como consequência, o sistema de saúde é sobrecarregado e as dores crônicas são consideradas um problema de saúde pública (Häuser et al., 2014; Goldberg e McGee, 2011). A estimativa para o ano de 2030 é que se chegue a 41,6 milhões de pessoas idosas, representando 18,7% da população brasileira e cuidar desta população que normalmente é acometida pela dor crônica será um grande desafio (Bezerra et al., 2012).

Qualquer proposta de tratamento da dor deve levar em consideração a história de aprendizagem anterior e o significado da situação vivida (Montoro e Reyes del Paso, 2015), o que traz uma necessidade de individualidade para a proposta terapêutica. Na portaria número 19, de 03 de janeiro de 2002, que implantou no Brasil o Programa Nacional de Assistência à Dor e Cuidados Paliativos (Ministério da Saúde, 2002), considerou-se a necessidade de discutir e gerar uma nova cultura assistencial para a dor e cuidados paliativos. A diretriz do programa é o atendimento multidisciplinar dos pacientes crônicos com ênfase nos aspectos físicos, psicológicos, familiares, sociais, religiosos e éticos.

Evidências recentes sugerem que as terapias cognitivas são bem-sucedidas na atenuação da antecipação da dor (Brown e Jones, 2010; Gard et al., 2012; Opialla et al., 2014), atenuação da sensação desagradável da dor (Zeidan et al., 2011; Gard et al., 2012; Zeidan et al., 2015; Perlman et al., 2010) e podem alterar a intensidade da dor (Grant e Rainville, 2009; Zeidan et al., 2011; Gard et al., 2012; Opialla et al., 2014; Zeidan et al., 2015).

A compreensão dos fatores mediadores da associação entre terapias cognitivas e dor, bem como a aplicação desse conhecimento na prática clínica são áreas que motivam a investigação e elucidação desta terapia como uma abordagem complementar em saúde.

2.2 Terapias cognitivas

De acordo com o *Handbook de coping*, “lidar com a dor crônica” pode ser definido como os pensamentos e ações nas quais as pessoas se envolvem em seus esforços para gerenciar a dor diariamente (Zeidner e Endler, 1996); tais esforços incluem intervenções tão globais quanto a terapia cognitiva e outros programas de autogestão desenvolvidos para ajudar os pacientes a lidar com uma multiplicidade de problemas associados à dor (Kok et al., 2013). As terapias cognitivas são formas alternativas de tratamento projetadas para ajudar os pacientes a aprender a gerenciar a própria condição de dor, o humor e o funcionamento social, familiar e religioso (Peres e Lucchetti, 2010).

Uma vez que os fatores psicossociais desempenham papéis importantes na dor e incapacidade física e psicossocial associada (Chou et al., 2007), pacientes e pesquisadores buscam abordagens terapêuticas para o manejo da dor envolvendo estratégias psicológicas, tais como terapias cognitivas. As terapias cognitivas referem-se a uma classe de intervenções que compartilham a premissa básica de que transtornos mentais e distúrbios psicológicos são mantidos por fatores cognitivos, tratando-se de um método psicoterapêutico baseado em evidências, enraizado no behaviorismo e na teoria psicológica cognitiva (Jensen et al., 2012).

Estudos clínicos e experimentais mostram que mesmo uma simples manipulação psicológica, como a distração, pode ter um efeito poderoso na nossa percepção da dor (Bushnell et al., 2013a; Villemure e Bushnell, 2002). A ideia central da terapia cognitiva é que padrões de pensamento, crenças, estados emocionais e comportamento- estão todos interconectados, sustentando que as cognições inadaptaadas contribuem para a manutenção do sofrimento emocional e problemas comportamentais (Costa, 2011).

O objetivo das terapias cognitivas é a redução do incômodo relacionado ao sintoma, melhora funcional e remissão do transtorno, além da modificação de padrões comportamentais inadaptaados (Peres e Lucchetti, 2010). Assim, as conexões entre cognição, emoções, comportamentos e suas consequências, tornam-se reconhecidos pelo paciente (Pereira e Penido, 2010). Em condições de dor crônica, as terapias cognitivas objetivam a formação de um novo conceito para o quadro algico - de incurável a tratável, a resignificação da visão que o paciente tem de si retirando-o de uma condição de passividade e apatia para um enfrentamento ativo e desafiador da sua nova condição (Roemer e Orsillo, 2012).

Um dos conceitos mais utilizados nas terapias cognitivas aplicadas em pacientes com dor crônica diferencia o enfrentamento ativo e passivo (Brown e Nicassio, 1987; Ramírez-Maestre et al., 2008). O enfrentamento ativo (ou seja, a resolução de problemas, incluindo a coleta de informações e a reorientação do problema, ou a regulação da emoção, concentrando

a atenção na resposta emocional suscitada pelo estressor) está associado a menos dor, menos depressão, menos comprometimento funcional e maior gestão própria; enquanto o enfrentamento passivo (ou seja, evasão e fuga) está correlacionado com relatos de maior depressão, maior dor e atividade reacional, maior deficiência funcional e menor autogestão geral (Fernandez e Turk, 1989).

A crescente prevalência de doenças relacionadas à dor e suas consequências econômicas e psicológicas resultou em um maior interesse em ambos os mecanismos neurobiológicos de dor subjacente e os efeitos da dor em uma variedade de processos, incluindo a cognição (Bernardy et al., 2010). Desde a introdução de tratamentos baseados em terapias cognitivas para dor crônica há mais de 35 anos (Fordyce e Company, 1977; Keefe e Gil, 1986), houve muitos relatórios publicados acerca das melhorias de sintomas em pacientes com dor crônica (Williams et al., 2012; Henschke et al., 2010; Ehde et al., 2014).

As terapias cognitivas utilizam recursos externos de controle de saúde (por exemplo, acreditar em cuidados médicos, pesquisa de informações e ajuda alternativa, acreditar em ajuda divina) e fontes internas (manejo consciente de vida, atitudes positivas, reavaliação) (Büssing et al., 2007). O tratamento aplica abordagem biopsicossocial à dor objetivando respostas comportamentais e cognitivas, e os protocolos envolvem psicoterapia sobre dor, comportamento e humor, estratégias de relaxamento, ritmo de comportamento, ativação comportamental, agendamento de eventos positivos, comunicação efetiva e reestruturação cognitiva (Ehde et al., 2014; Sturgeon, 2014).

Evidências recentes de estudos de neuroimagem estabeleceram uma conexão entre a disfunção cognitiva e modificações específicas na estrutura (Luerding et al., 2008) e também no funcionamento encefálico (Glass et al., 2011). Evidências de redes neurais que suportam essa modulação provavelmente abriram caminhos alternativos de tratamento e as estratégias cognitivas se destacam como uma opção promissora para o manejo multidisciplinar da dor (Colvonen et al., 2017).

Estudos de neuroimagem que examinaram a base neural da modulação psicológica da dor revelaram que as atividades em vias de dor aferentes são alteradas pelo estado de atenção, emoções positivas e negativas, empatia e administração de um placebo (Schweinhart e Bushnell, 2010; Dunckley et al., 2007). Revelaram também que a dor crônica pode levar a alterações anatômicas e funcionais neste mesmo circuito, resultando não apenas na alteração da dor, mas também na cognição e estado afetivo alterados (Bushnell et al., 2013b). Quando o foco de atenção é mantido na dor, a atividade evocada em várias áreas corticais, incluindo o córtex somatossensorial primário, ínsula e córtex cingulado anterior, é mais ativa do que

quando uma pessoa está “distraída” da dor (Ushnell et al., 1999; Valet et al., 2004; Dunckley et al., 2007).

Fatores psicológicos ativam ainda sistemas moduladores intrínsecos no cérebro, incluindo aqueles envolvidos no alívio da dor relacionado a opióides, e múltiplos sistemas moduladores de dor descendentes estão implicados no alívio da dor, com estados atencionais e emoções ativando diferentes sistemas no cérebro (Ochsner et al., 2012).

A terapia cognitiva utiliza técnicas variadas, mas a maioria tem um componente cognitivo, como foco de atenção e um componente emocional. Evidências crescentes mostram que essas terapias podem modular a dor crônica (Merlijn et al., 2005; Thieme et al., 2006; Van Koulil et al., 2008; Glombiewski et al., 2010; Andersson et al., 2012). Tanto os fatores atencionais como os emocionais (avaliação e reavaliação da dor) são conhecidos por modular a percepção da dor, no entanto, a natureza e os mecanismos desta modulação diferem entre si (Villemure e Bushnell, 2002).

Concentrar-se na dor aumenta a intensidade percebida da sensação, enquanto um estado emocional negativo aumenta a desagradabilidade da dor sem alterar a intensidade (Villemure e Bushnell, 2009; Loggia et al., 2008). Estudos que utilizaram a técnica de distração enquanto controlavam o estado emocional descobriram que a atividade evocada pela dor foi modulada pela direção atencional somente na insula e no córtex somatossensorial primário (Villemure e Bushnell, 2009; Ushnell et al., 1999; Dunckley et al., 2007), o que é consistente com o papel dessas regiões na sensação de dor.

A terapia cognitiva pode estar integrada à espiritualidade/religião (R-TC) aderindo aos mesmos princípios e métodos da terapia cognitiva isolada e usando muitas das mesmas ferramentas, porém na R-TC o uso da própria tradição espiritual/religiosa do indivíduo funciona como base para identificar e substituir pensamentos e comportamentos inúteis e reduzir os sintomas (Pearce et al., 2015). Algumas das principais ferramentas da R-TC incluem a memorização das escrituras para renovação da mente, a oração, pensamentos desafiadores usando ensinamentos e práticas religiosas (por exemplo, gratidão, altruísmo, perdão) e envolvimento em uma comunidade religiosa (Moreira-Almeida e Koenig, 2008).

Várias organizações de saúde incentivam a avaliação das questões de religiosidade/espiritualidade como parte essencial do cuidado compassivo, especialmente entre aqueles que sofrem de dor crônica (Moreira-Almeida e Koenig, 2008). Dessa forma, a humanização do atendimento e a parceria com a equipe de saúde certamente deixarão o paciente muito mais envolvido, confiante e ativo no seu processo de melhora global.

2.3 Oração, religiosidade e espiritualidade

O comportamento religioso é um traço singularmente humano, cuja pedra fundamental é a crença religiosa (Boyer e Bergstrom, 2008). As crenças referem-se a agentes sobrenaturais e a conceitos e domínios cosmológicos, além de envolverem múltiplos processos elementares cognitivos e afetivos (Kapogiannis et al., 2014). As terapias cognitivas e religião/espiritualidade são recursos amplamente utilizados por pessoas que sofrem de doenças mentais e físicas (Pearce et al., 2015).

É bem observado que as pessoas se voltam para a religião em tempos difíceis quando tentam lidar com crises (Abu-Raiya e Pargament, 2015), e isso é parcialmente refletido na literatura sobre dor crônica (Rippentrop, 2005). O enfrentamento religioso é uma das várias formas de lidar com a dor crônica e outras condições de saúde (Spilka et al., 2003) e pode ser definido como estratégias cognitivas ou comportamentais que são baseadas em crenças religiosas e / ou práticas como frequência à igreja, meditação nas escrituras e oração (Abraído-Lanza et al., 2004).

A oração é usada por muitas pessoas com dor crônica (Dunn e Horgas, 2000), além de ser reconhecida em muitas culturas como uma prática de cura, assumindo várias formas como a oração contemplativa, oração individual, oração de imposição de mãos, oração intercessória ou à distância (Winkeljohn Black et al., 2017). As práticas variam em todas as religiões e os profissionais de saúde precisam ser ao menos conhecedores e sensíveis aos costumes ou práticas de várias religiões.

Uma meta-análise de 46 estudos de intervenção espiritual concluiu que os pacientes com crenças espirituais em psicoterapias espiritualmente integradas apresentaram melhora significativa quando comparados aos pacientes tratados com outras psicoterapias isoladas (Worthington et al., 2011). Stroppa e Moreira Almeida (2008) demonstraram que maiores níveis de envolvimento religioso estão associados positivamente a indicadores de bem-estar psicológico, como satisfação pessoal, autoestima, felicidade, melhor saúde física e mental (Stroppa e Moreira-Almeida, 2008). Além disso, 77% a 83% dos pacientes com mais de 55 anos desejam ter suas crenças religiosas integradas à terapia que estão sendo submetidos (Stanley et al., 2011).

Estudos epidemiológicos realizados nas últimas décadas apontam de modo consistente uma relação entre religiosidade e melhores indicadores de saúde, que parecem estar relacionados a hábitos de vida, suporte social e capacidade de enfrentamento (Stroppa e Moreira-Almeida, 2008). Meisenhelder e Chandler (2000) relataram um positivo relacionamento com o uso da oração pelos idosos com uma diminuição do declínio função

física e dor corporal sugerindo que a oração poderia prevenir ou diminuir a depressão e ansiedade que acompanham frequentemente dor crônica (Meisenhelder e Chandler, 2000).

As intervenções baseadas na espiritualidade podem ou não incluir elementos religiosos, mas a psicoterapia religiosa se concentra especificamente na inclusão e utilização dos recursos religiosos dos pacientes (Andersson, 2008). Para Pearce et al. existem vários métodos para aplicar a R-TC dentre os quais (Pearce et al., 2015):

- **Renovação da mente:** a ideia de que nossos pensamentos e interpretações desempenham um papel importante na influência de nossas emoções e nossos comportamentos são comuns a muitas religiões do mundo. As escrituras sagradas podem ser usadas para ajudar a formar um pensamento mais adaptativo e na R-TC, os ensinamentos religiosos podem ser usados para substituir pensamentos negativos por princípios positivos encontrados nas escrituras.

- **Memorização das Escrituras e Oração Contemplativa:** na R-TC, as escrituras sagradas que são relevantes para o tópico de uma sessão específica devem ser memorizadas a fim de conduzir à reprodução de um pensamento mais otimista.

- **Pensamentos desafiadores usando os recursos religiosos de alguém:** uma estratégia comum para identificar e desafiar o pensamento negativo destacando a correlação entre pensamentos, sentimentos e comportamentos. Há uma orientação para examinar cuidadosamente os pensamentos antes de aceitá-los automaticamente como verdade. É baseado em passos como o reconhecimento da ação negativa, a identificação dos pensamentos negativos, análise das consequências e desafio de ressignificação.

- **Práticas religiosas:** R-TC não só aborda cognições, mas também comportamentos. As crenças religiosas podem ser motivadores efetivos no desenvolvimento de padrões comportamentais positivos (perdão, gratidão, generosidade e altruísmo). Essas práticas diárias têm o potencial de impactar a agilidade de habilidades psicológicas e o crescimento espiritual. Este último representa uma compreensão de si mesmo que possibilita superar a condição de dor.

Fisiologicamente, existem múltiplos caminhos potenciais através dos quais religião e espiritualidade podem afetar a experiência da dor. Experiências emocionais positivas como a religiosidade através da oração resultam em redução de substâncias que diminuem a contagem de hormônios (ACTH e cortisol) além de elevação de mediadores que diminuem a percepção de dor como GABA, serotonina e dopamina (Seybold, 2007; Mayers et al., 2007; Newberg, 2014). Através destas evidências, uma das hipóteses é que a oração age melhorando a sintomatologia dolorosa e isto pode estar associado à liberação destas substâncias antálgicas

no sistema nervoso central e controle do estresse associado, o que também melhora a resposta imunológica frente à doença (Campbell et al., 2010; Rizzardi et al., 2010; Campbell et al., 2010).

A oração pode ser mediada por fatores psicológicos gerais conhecidos como relacionados à experiência da dor, como expectativas, desejo de alívio da dor e ansiedade (Jegindø et al., 2013). O impacto de eventos estressantes deve ser entendido em termos de como o indivíduo percebe ou avalia esses eventos e, segundo Koenig (2001) isso envolve dois tipos de avaliação, primária e secundária. Na avaliação primária, há uma avaliação da situação e na secundária ou reavaliação, acontece uma exposição dos recursos disponíveis para atender as demandas desse evento (Koenig, 2001). É bem provável que esta reavaliação da situação da dor possa afetar positivamente a experiência da dor.

Referindo-se à teoria transacional do estresse e do enfrentamento, a oração pode ser vista como um ato cognitivo para reformular a situação da dor de forma mais positiva (Dezutter et al., 2010), o que a torna uma atividade promissora para integrar terapias complementares (Ai et al., 2007). O processamento cognitivo pode estimular uma adaptação saudável à situação da dor e transformar a rotina e entendimento do paciente.

Além disso, vários autores teorizam que a oração é mais frequentemente usada como um recurso de enfrentamento quando os problemas são mais graves, crônicos ou não respondem a outros tratamentos ou intervenções (McCullough e Larson, 1999). Segundo Masters e Spielmans, orações tendem a ser intensificadas quando outros recursos estão esgotados ou quando a situação parece desesperadora (Masters e Spielmans, 2007). Como a dor crônica é de fato uma condição crônica e grave, que muitas vezes não responde ao tratamento médico, a oração pode ser um valioso mecanismo de enfrentamento.

As origens da religião e do comportamento baseado em religião são explicadas em algumas abordagens como a evolutiva, que explica a origem e os diferentes aspectos da religião a partir de uma perspectiva evolutiva (Allen et al., 2008; Beste e Dinse, 2013), e a abordagem neuroteológica, que tenta encontrar as origens da religião no cérebro e explicar o comportamento religioso com base em processos neurológicos (Bamford e Lagattuta, 2010; Granqvist e Kirkpatrick, 2013).

Outras perspectivas são explicadas em uma abordagem multidisciplinar que integra cognição, neurociência e pensamento consciente sobre a religião (McKay e Whitehouse, 2015). Este tipo de abordagem foi indicada em dois artigos por Kapogiannis et al. (2009, 2014) que demonstrou através de estudos de neuroimagem, uma ligação causal de regiões encefálicas ativadas durante o processamento de crenças religiosas e a percepção de agentes

sobrenaturais, envolvendo redes encefálicas responsáveis pela regulação do medo e baseadas na teoria afetiva da mente (Kapogiannis et al., 2009; Kapogiannis et al., 2014).

O comportamento de pessoas religiosas foi examinado em estudos e mostraram que a religião pode promover a autorregulação implícita entre indivíduos religiosos, mudando inconscientemente suas ações e regulando suas emoções (Beauregard e Paquette, 2006; Wuthnow, 2008), além de ativar as regiões encefálicas que são responsáveis por interações interpessoais ativas (Johnson et al., 2013). Estudos de oração envolvendo neuroimagem mostraram que há ativação de uma grande rede cortical e subcortical do cérebro- incluindo córtex pré-frontal, regiões temporais e parietais, além do sistema límbico (Schaap-Jonker e Corveleyn, 2014; Crescentini et al., 2015).

A oração tem demonstrado um grande potencial para agir sobre a sintomatologia dolorosa e no controle dos sintomas associados. A elucidação dos mecanismos envolvidos favorecerá melhor aplicabilidade desta terapia como uma importante aliada para integrar as terapias complementares em saúde, além de trazer dados neurofisiológicos para aprofundar a compreensão da relação entre o cérebro e esses fenômenos.

2.4 Neuroimagem e medidas neurobiológicas

O cérebro é uma fonte comprovada de modulação endógena da dor e os estudos de neuroimagem contribuíram para a compreensão das alterações encefálicas associadas à dor crônica (Apkarian et al., 2009; Petra Schweinhardt et al., 2008). O estudo das práticas espirituais vem usando medidas psicológicas que podem ser comparadas com parâmetros neurofisiológicos derivados simultaneamente, como atividade eletroencefalográfica, fluxo sanguíneo cerebral, metabolismo cerebral e atividade neurotransmissora (Newberg e Iversen, 2003). Tais medidas podem ser realizadas com eletroencefalografia, que mede a atividade elétrica no cérebro; tomografia por emissão de pósitrons, tomografia computadorizada de emissão de fótons individuais ou imagem de ressonância magnética funcional (RMF).

A RMF é uma técnica de excelente resolução temporal, que abre a possibilidade de se realizar estudos de forma não invasiva e livre de riscos com material radioativo (Wishart et al., 2002). Por se tratar de uma técnica que avalia a atividade cerebral de forma dinâmica, a RMF permite também detectar modificações sutis do funcionamento encefálico, sendo empregada atualmente na avaliação dos resultados de tratamentos não farmacológicos como, por exemplo, de terapia cognitiva (Mazzola, 2009).

Como desvantagens da RMF tem-se que as imagens precisam ser obtidas enquanto o indivíduo está deitado no scanner, o que pode fazer até 100 decibéis de ruído e isso pode ser uma distração quando o indivíduo está realizando práticas espirituais, além de evitar práticas de estudo que requerem certas posturas ou movimento, porém vários pesquisadores utilizaram com sucesso o RMF para o estudo da meditação (Lazar et al., 2000; Vago e Silbersweig, 2012).

Cada técnica de reprodução de imagens tem suas vantagens e limitações em relação à avaliação de fenômenos cognitivos, emocionais e espirituais. A RMF mensura principalmente as alterações no fluxo sanguíneo cerebral, geralmente através da técnica BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent Effect*), nas estruturas encefálicas durante a avaliação específica (Newberg, 2014). Muitos estudos vêm sendo realizados utilizando imagens para avaliar os efeitos das terapias cognitivas (Gingnell et al., 2016; Thompson et al., 2015) e da oração (Beauregard et al., 2009; Crescentini et al., 2015; Schjøedt et al., 2009) na atividade encefálica, porém ainda são escassos os relacionados diretamente com seus efeitos em pacientes com dor.

Parâmetros fisiológicos corporais como pressão sanguínea, temperatura corporal, frequência cardíaca, avaliações imunológicas, concentrações hormonais e atividade autonômica também têm sido avaliados para fornecer uma análise detalhada dos efeitos das

práticas espirituais (Dedert et al., 2004; Moreira-Almeida et al., 2014). Estes parâmetros fisiológicos podem ser correlacionados com experiências e também com medidas de neuroimagem para obter uma análise mais completa dos efeitos gerais das práticas espirituais. Além disso, as medidas fisiológicas podem produzir resultados interessantes e apontam para a direcionalidade das mudanças funcionais no cérebro e no corpo associadas a tais práticas (Newberg, 2014).

Os estudos de neuroimagem têm ajudado a elucidar os mecanismos neurobiológicos associados às práticas espirituais. Esses estudos enfrentam desafios específicos nos seus desenhos metodológicos, o que gera muitas críticas e dificulta sua aplicabilidade clínica baseada em evidência. Em geral, um estudo neurocientífico de práticas e experiências espirituais tem o potencial de fornecer dados fascinantes para aprofundar nossa compreensão da relação entre o cérebro e esses fenômenos, além de trazer análises surpreendentes sobre o que uma prática tão simples e acessível como a oração pode causar através das modificações neurais e comportamentais associadas.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral:

- Avaliar a eficácia e os mecanismos neuromodulatórios de terapias cognitivas no manejo da dor e de sintomas associados.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar estudos de neuroimagem que contemplem regiões encefálicas ativadas através de terapias cognitivas;
- Verificar correlações de regiões encefálicas envolvidas no processamento da dor com os achados clínicos encontrados;
- Verificar estudos que contemplem efeitos neurofisiológicos da oração no manejo da dor;
- Avaliar a qualidade metodológica dos artigos selecionados.

CAPÍTULO II

Artigo 1

**Correlações entre modificações encefálicas e
gerenciamento de dor através de terapias cognitivas:
revisão sistemática de estudos de neuroimagem**

Correlações entre modificações encefálicas e gerenciamento de dor através de terapias cognitivas: revisão sistemática de estudos de neuroimagem

Simone S Nascimento¹, PT, MSc

Larissa R Oliveira², PT, PhD

Josimari M. DeSantana^{1,2}, PT, PhD

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde^{1,3}, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil.

Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas², Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil.

Departamento de Fisioterapia^{1,2,3}, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil.

Autor correspondente: Josimari Melo DeSantana. Departamento de Fisioterapia. Cidade Universitária Prof. José Aloísio de Campos, Avenida Marechal Rondon, s/n - Jardim Rosa Elze, CEP: 49100-000. São Cristóvão-SE, Brasil. (+55) 79 2105-1804. desantana@pq.cnpq.br

Resumo

Contexto. Existem diferentes maneiras de lidar com a dor e as terapias cognitivas são formas alternativas de modular as emoções associadas à dor. Embora um grande número de estudos aponte associações entre terapias cognitivas e saúde, poucos estudos investigaram a aplicabilidade clínica desta evidência no manejo da dor, bem como a avaliação dos mecanismos envolvidos e a análise do rigor metodológico. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia das terapias cognitivas no manejo da dor, os padrões de ativação encefálica promovidos na modulação da dor, bem como avaliar a qualidade metodológica dos artigos selecionados. **Métodos.** As bases de dados eletrônicas - MEDLINE, Pubmed, EMBASE, CINAHL, PsycINFO, Science Direct, Scopus - foram pesquisadas para encontrar ensaios clínicos controlados e randomizados que examinassem dados de neuroimagem da aplicação das terapias cognitivas para pacientes com dor crônica ou em indivíduos saudáveis submetidos a dor experimental. Dois revisores selecionaram independentemente os ensaios relevantes, avaliaram-nos em relação à qualidade e extraíram todos os dados utilizando um formulário padronizado. Os desfechos primários foram dor (intensidade, autogestão) e alterações da atividade encefálica (ativação, desativação ou conectividade funcional). Os desfechos secundários foram ansiedade, bem-estar físico, depressão e qualidade de vida. **Resultados.** Nove ensaios controlados randomizados foram incluídos e revelaram padrões distintos de atividade encefálica após terapias cognitivas, mas os principais achados foram relacionados ao aumento de ativação de regiões como córtex pré-frontal, especialmente córtex pré-frontal dorsolateral e córtex pré-frontal ventrolateral, córtex orbitofrontal, córtices somatossensoriais e sistema límbico na população de dor crônica. Aumento da ativação do córtex cingulado anterior, córtex insular anterior e diminuição da ativação do tálamo em indivíduos saudáveis submetidos a dor experimental. Ainda, a terapia cognitiva reduziu a experiência afetiva da dor, enquanto que as reduções de intensidade da dor foram menos consistentes. **Conclusão.** Este resultado sugere que a regulação da dor pelas terapias cognitivas pode alterar o funcionamento das regiões encefálicas em uma rede extensiva, incluindo regiões não predominantemente nociceptivas. Essas alterações encefálicas têm sido mostradas como resultado da aplicação de medidas psicológicas e podem representar as implicações clínicas das modificações encefálicas, morfológicas ou funcionais. **Descritores:** neurofisiologia, terapia cognitivo-comportamental, neuroplasticidade, neuroimagem funcional, manejo da dor.

Lista de siglas

CCA. Córtex cingulado anterior

CFi. Conectividade funcional intrínseca

CSS. Córtices somatossensoriais

DC. Dor crônica

dlCPF. Córtex pré-frontal dorsolateral

ECRs. Ensaio controlado randomizados

EEG. Eletroencefalografia

FM. Fibromialgia

IA. Insula anterior

IASP. Associação Internacional para o Estudo da Dor

IP. Insula posterior

lCPF. Córtex orbitofrontal lateral

lCPF. Córtex pré-frontal lateral

OMS. Organização Mundial de Saúde

RMF. Ressonância magnética funcional

SI. Córtex somatossensorial primário

SII. Córtex somatossensorial secundário

TC. Terapia cognitiva

vlCPF. Córtex pré-frontal ventrolateral

INTRODUÇÃO

A dor é uma experiência multidimensional que pode ser classificada em aguda e crônica, podendo ser percebida de maneiras diferentes pelos indivíduos e associada a diferentes estímulos (Machado e Brêtas, 2006). A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece a dor como uma importante preocupação global de saúde pública (Fukuda et al., 1994). Quando se torna crônica causa forte impacto na vida do paciente e gera alto custo para o sistema de saúde (de Góes Salvetti e de Mattos Pimenta, 2007).

Em 2007, a OMS identificou a necessidade de um gerenciamento melhorado e padronizado da dor crônica e da dor aguda (Kumar, 2007). A dor afeta a função, os relacionamentos e o comportamento, indo além de uma experiência sensorial, e envolvendo respostas imunes, endócrinas, cognitivas, emocionais e comportamentais (Moreira-Almeida e Koenig, 2008).

Uma vez que fatores psicossociais desempenham papel importante na dor e na incapacidade física e psicológica associadas (Chou et al., 2007), pacientes e pesquisadores da área de saúde buscam abordagens terapêuticas no manejo da dor envolvendo estratégias psicológicas, tais como terapias cognitivas (TC), um método psicoterapêutico baseado em evidências, enraizado no behaviorismo e na teoria psicológica cognitiva (Jensen et al., 2012a).

Desde a introdução de tratamentos baseados em TC para dor há mais de 35 anos (Fordyce e Company, 1977; Keefe e Gil, 1986), muitos estudos mostraram melhora de sintomas em pacientes com várias formas de dor crônica (Williams et al., 2012; Henschke et al., 2010; Ehde et al., 2014). Uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios controlados randomizados (ECRs) de TC para pacientes com fibromialgia (FM) concluiu que a técnica melhora enfrentamento da dor, reduz nível de depressão e melhora comportamento de busca por saúde nesses pacientes (Bernardy et al., 2010).

O encéfalo é uma fonte comprovada de modulação endógena da dor, e os estudos de neuroimagem têm contruído para a compreensão das alterações encefálicas associadas à dor crônica (Apkarian et al., 2009; Schweinhardt et al., 2008). Evidências recentes de estudos de neuroimagem estabeleceram conexão entre disfunção cognitiva e modificações específicas na estrutura encefálica (Luerding et al., 2008) e na função (Glass et al., 2011). Evidências de redes neurais que suportam essa modulação provavelmente abriram caminhos alternativos de tratamento, e as TCs têm sido vistas como opção promissora para o manejo multidisciplinar da dor. Melhor compreensão dos mecanismos encefálicos subjacentes à terapia pode promover melhorias nas intervenções terapêuticas, bem como aumentar o nosso conhecimento sobre a formação e manutenção dos sintomas (Linden, 2006).

Os tratamentos envolvendo TC têm sido bem investigados mas poucos ECRs se reportam aos mecanismos neurológicos envolvidos. Esta revisão sistemática teve como objetivo analisar os dados existentes sobre alterações neurológicas relacionadas às TC para controle de dor clínica e/ou experimental, detectadas através de técnicas de neuroimagem.

MÉTODOS

O protocolo definido para esta revisão sistemática aderiu às recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews e Meta-Analyses* (PRISMA) e do Manual Cochrane de Revisões Sistemáticas de Intervenções (Higgins e Green, 2011; Moher et al., 2009). A pergunta da revisão foi: "Quais são as evidências de neuroimagem e os efeitos neuromoduladores da terapia cognitiva (TC) no manejo da dor?" Esta revisão foi registrada no PROSPERO (*International prospective register of systematic reviews*) sob o registro CRD42016046312.

Critérios de inclusão e exclusão

Tipo de estudo: apenas ensaios controlados randomizados que delinearão estudos sobre o manejo da dor através de estratégias cognitivas, evidenciadas pela neuroimagem.

Tipo de participantes: indivíduos de qualquer idade, com ou sem condição clínica de dor, foram incluídos nesta revisão.

Tipo de intervenção: estratégias cognitivas que incluem terapia cognitivo-comportamental, atenção plena, meditação ou práticas espirituais. Estudo anterior propõe que a regulação emocional pela atenção e estratégias de reavaliação cognitiva envolvam os mesmos circuitos neurológicos (Opialla et al., 2014). Nós excluímos pesquisas sobre terapias de movimento meditativo (Qigong, Tai chi, Yoga) ou hipnose.

Tipo de grupo de comparação: programa educacional ativo, iniciantes na técnica de meditação, tratamento habitual, lista de espera, outras estratégias cognitivas.

Tipo de desfechos: nossos desfechos primários foram dor e atividade encefálica (ativação, desativação ou conectividade funcional) comprovada por meio de ressonância magnética funcional (RMF) ou eletroencefalografia (EEG). Os desfechos secundários foram ansiedade, bem-estar físico, depressão e qualidade de vida.

Estratégia de busca para a identificação de estudos

A primeira pesquisa foi realizada em julho de 2017. Foram pesquisadas seis bases de dados eletrônicas e internacionais: Pubmed, Embase, CINAHL, PsycINFO, Science Direct, Scopus. Os bancos de dados foram pesquisados usando os seguintes termos em inglês: "neurofisiologia", "terapia comportamental cognitiva", "neuroplasticidade", "neuroimagem funcional" em combinação com "gerenciamento de dor".

Além disso, as listas de referência de estudos incluídos foram examinadas para estudos adicionais potencialmente elegíveis. Os termos foram combinados com o filtro Cochrane MEDLINE para ensaios controlados de intervenções. Os termos de pesquisa foram adaptados para uso com outros bancos de dados bibliográficos em combinação com filtros de banco de dados específicos para ensaios controlados, quando disponíveis. Não foram considerados limites de tempo nem limitação de linguagem. Os exames foram realizados imediatamente antes das análises finais e estudos adicionais foram recuperados para inclusão.

Seleção de estudo e extração de dados

Dois autores (SSN, LRO) selecionaram independentemente estudos potencialmente elegíveis com base no título, resumo e texto completo sequencialmente, de acordo com os critérios de elegibilidade pré-especificados. Não houve cegamento quanto à revista ou aos autores. A extração de dados foi realizada e as divergências foram resolvidas por consenso. Os dados foram extraídos de ECRs e uma tabela exploratória incluiu os seguintes ítems: características da população, intervenção/agendamento do tratamento, grupo de comparação, medidas / instrumentos de resultado, avaliação do tempo de resultados.

Avaliação de qualidade e risco de viés

A qualidade metodológica de cada estudo foi avaliada de forma independente por dois autores (SSN, LRO) que utilizaram critérios baseados na ferramenta da *Cochrane Collaboration* para avaliar o risco de viés (Higgins e Green, 2011). Seis domínios de viés foram avaliados nesta revisão: viés de seleção (geração de seqüência de aleatorização, ocultação de alocação), viés de desempenho (cegueira dos participantes), viés de detecção (cegueira do avaliador de resultados), viés de atrito (dados de resultado incompletos), viés de relatório (fonte do viés de financiamento) e outros vieses (tamanho da amostra, parâmetros de estimulação).

Para cada estudo, cada item foi classificado de acordo com três categorias: baixo risco, alto risco e risco incerto (estudos sem uma descrição clara dessas características). Em seguida, o risco de viés geral foi classificado como baixo, alto ou incerto para todos os domínios. Todas as análises foram realizadas utilizando o *RevMan- Review Manager*.

RESULTADOS

Descrição dos estudos

A Figura 1 apresenta o diagrama de fluxo resumindo o processo de seleção do estudo. A pesquisa inicial identificou um total de 113 estudos. Desses 113, foram retirados 21 estudos repetidos e o rastreamento de títulos e resumos identificou 92 estudos potenciais. Após uma análise detalhada do texto completo dos estudos recuperados, a amostra final para análise foi composta por nove estudos. Os motivos mais prevalentes para a exclusão do estudo foram não ser um ensaio clínico randomizado, outras intervenções de tratamento e outras terapias de movimentos meditativos (Qigong, Tai chi, Yoga) ou hipnose.

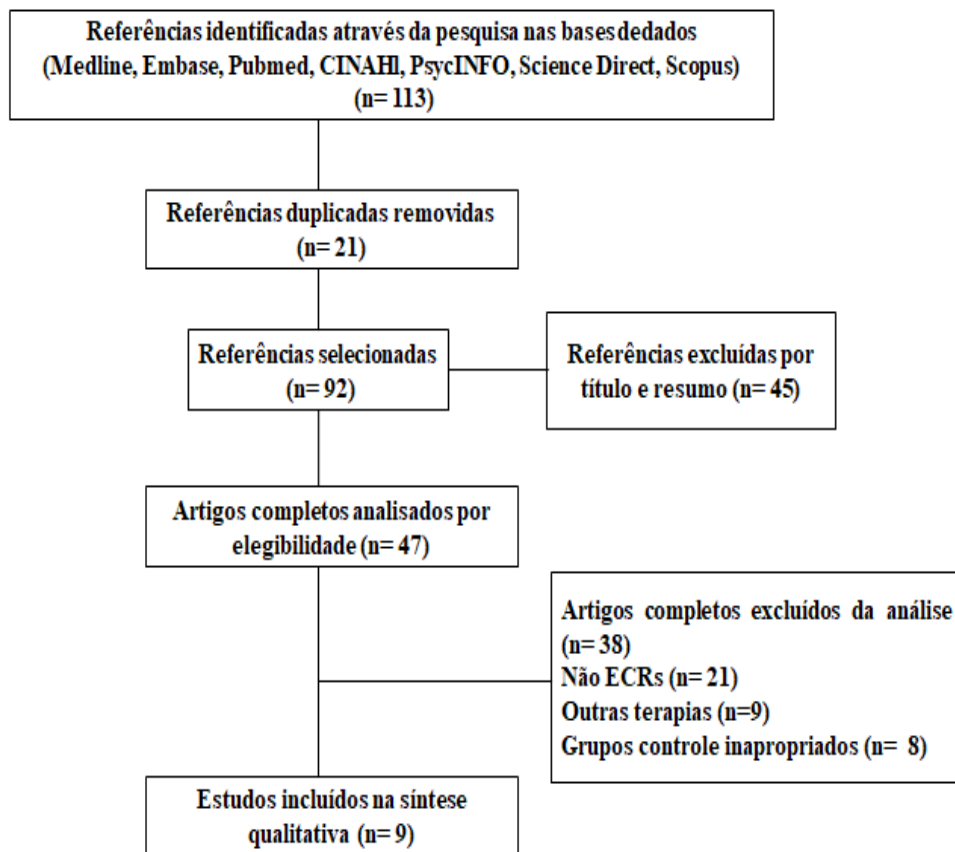


Figura 1. Fluxograma dos resultados de busca e seleção.

Características dos estudos incluídos

Através da pesquisa dos descritores listados para este estudo, foram incluídos nove ensaios clínicos randomizados, totalizando 280 pacientes com dor (132 dor crônica e 148 sujeitos saudáveis que foram expostos a estímulos nocivos). Destes, cinco estudos envolveram dor crônica (Brown e Jones, 2013; Lawrence et al., 2011; Shpaner et al., 2014), sendo dois destes estudos envolveram pacientes com fibromialgia (Jensen et al., 2012b; Lazaridou et al., 2016), quatro demonstraram condições de dor induzidas por estímulo nocivo elétrico (Gard et al., 2012) e três induzidos por estímulo nocivo térmico (Orme-Johnson et al., 2006; Zeidan et al., 2011; Zeidan et al., 2015).

As características das intervenções abordadas nos estudos selecionados foram resumidas nas tabelas 1 e 2. Meditação, estratégias cognitivas, técnica de meditação transcendental e atenção plena foram as estratégias cognitivas utilizadas. Os grupos que seguiram tratamentos habituais, lista de espera, outras estratégias cognitivas como comparação, programas educacionais, estratégias de atenção dividida, bem como grupo placebo foram utilizadas como condições de controle para comparação.

Em relação ao número de participantes, o grupo de intervenção variou de sete a 25, enquanto o grupo controle variou de zero a 58 participantes. A proporção de participantes do sexo masculino e feminino foi de 111 / 169, respectivamente. Foram incluídos 280 indivíduos nos nove estudos. A idade dos pacientes variou entre 18 e 60 anos e o número de sessões, de quatro dias a 12 semanas. A medição da neuroimagem ocorreu na antecipação da dor, durante o estímulo doloroso e após a aplicação da técnica, e pôde ser verificada até cinco meses após o tratamento.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos

Autor, ano	Participantes (Condição clínica, amostra, sexo (M/F), Idade/Tipo de estímulo)	Técnica cognitiva	Condição de Comparação	Desfecho da neuroimagem	Desfecho clínico (instrumentos de medida)	Tempo de medição
Brown e Jones, 2013	DC M/F: 7/21 45-48 anos estímulo térmico	Meditação 8 semanas 2:30 h/ semana	Tratamento habitual	EEG Atividade neuronal na antecipação e percepção da dor	Saúde mental e física -SF-36 Dor- SFMcGill, PSCQ Auto-gestão da dor- ESP, MAAS	Pré/pós-tratamento/ e após 8 semanas
Gard et al. 2011	Saudáveis M/F: 26/8 36-37 anos estímulo elétrico	Meditação 12 semanas 30 min/semana	Tratamento habitual	RMF (Resposta neural à antecipação e percepção da dor)	Humor- 7-LS Dor- FMI, FPQ, VRS Frequência respiratória- SBB	Antes e durante o repouso/ durante o estímulo doloroso
Jensen et al., 2012	DC (FM) M/F: 0/43 18-55 anos estímulo mecânico	TC 12 semanas 1 dia/semana	Lista de Espera	RMF (Resposta neural no estado de repouso e durante a percepção da dor)	Ansiedade- STAI-S Depressão- BDI Dor- EVA, PPTs, P50 Melhora subjetiva- PGIC	Pré/pós-tratamento e após 3 meses
Lawrence et al., 2011	DC M/F: 5/2 20-49 anos nenhum estímulo doloroso	TC avaliação 1 semana, prática domiciliar	TC reavaliação	RMF (Resposta neural durante a modulação da dor na reavaliação)	Dor- McGill, BPI	Pré e pós-tratamento
Lazaridou et al., 2017	DC (FM) M/F: 0/16 18+ anos estímulo mecânico	TC 1 semana, prática domiciliar	Programa educacional	RMF (Resposta neural no estado de repouso e conectividade funcional entre as principais regiões do cérebro que processam a dor)	Depressão- BDI Catastrofismo- PCS	Condição de base, pós-tratamento e após 6 meses

M. Shpaner et al., 2014	DC M/F: 9/29 19-59 anos nenhum estímulo doloroso	TC 4 semanas 1h/semana	Programa educacional	RMF (conectividade funcional entre as principais regiões do cérebro que processam a dor)	Saúde mental e física- SF-36 Dor- TOPS Auto-gestão da dor- PSE, FSE, CSE Catastrofismo- CATS, CSQ	Pré e pós-tratamento
Orme-Johnson et al., 2006	Saudáveis M/F: 12/12 20-50 anos estímulo térmico	Meditação transcendental praticantes 11 semanas 90 minutos/dia	Meditação transcendental Iniciantes	RMF (Resposta ao estímulo doloroso em cada região encefálica)	Dor- EVA	Pré/ pós-tratamento e após 5 meses
Zeidan et al., 2011	Saudáveis M/F: 6/9 22-35 anos Estímulo térmico	Meditação 4 dias 20 minutos/dia	Atenção dividida/ respiração	RMF (Efeitos da atenção focada na respiração e durante a dor provocada)	Nível de relaxamento- FMI Frequência cardíaca- HR	Sessão de treinamento/ sessão de RMF1, dois blocos de estimulação nociva e neutra e RMF2
Zeidan et al., 2015	Saudáveis M/F: 38/37 21 - 32 anos Estímulo térmico	Meditação 4 dias, 20 minutos/dia	Placebo ou lista de espera	RMF (Resposta neural durante a dor provocada)	Nível de relaxamento- FMI Dor- EVA	Pré e pós-tratamento

7-LK. Escalas *Likert* de 7 pontos. **BDI.** Inventário de depressão de *Becks*. **BPI.** Inventário de dor breve. **CCA.** Córtex Cingulado Anterior. **COF.** Córtex orbitofrontal. **CPF.** Cortex Pré-frontal. **CSE.** auto-eficácia para lidar com os sintomas. **DUREL.** Índice de Religião da Universidade *Duke*. **EEG.** eletroencefalografia. **ESSP.** Subescala de engajamento dos pacientes. **EVA.** Escala visual analógica. **FIQ.** Qualidade de vida. **FMI.** Inventário de meditação de *Freiburg*. **FPQ.** Inventário de atenção de *Freiburg*. **FSE.** Auto-eficácia para a função física. **FSI.** Inventário de sintomas de fadiga. **HR.** Frequência cardíaca. **IA.** Insula anterior. **INSPIRA.** Índice de Experiências Espirituais. **IP:** insula posterior. **MAAS.** Escala de Atenção e Consciência. **MBMT.** Treinamento mental baseado em atenção plena. **MBPM.** Programa de Gerenciamento da Dor baseado na atenção plena. **McGill.** Questionário de dor de McGill. **P-50.** Avaliações de estímulo-resposta. **PCS.** Escala de Catastrofismo. **PO.** Resultados psicológicos. **PPTs.** Limites de dor por pressão. **PS.** Escala de percepção. **PSCQ.** Questionários de modificação da dor. **PSE.** Auto-eficácia para o gerenciamento da dor. **PSS.** Escala de estresse percebido. **RMF.** Ressonância Magnética Funcional. **SBB.** Escaneamento respiratório. **SF-36.** Levantamento de saúde do Short-Form 36. **SI.** Córtex somatossensorial primário. **SII.** Córtex somatossensorial secundário. **SSC.** córtices somatossensoriais. **SSQ.** Questionário do sono de Stanford. **STAI-S.** Inventário de Ansiedade traço-estado de *Spielberger*. **TC.** Terapia cognitiva. **TENS.** Estimulação elétrica transcutânea. **TOPS.** Percepção de deficiência familiar. **VRS.** Escalas de classificação visual.

Tabela 2. Resultados das intervenções

Autor/ ano	Técnica cognitiva	Desfechos clínicos	Desfechos neurais
Brown e Jones, 2013	Meditação	EEG: (-) desativação antecipatória do dlCPF e SII	(+) saúde mental e controle percebido sobre a dor (+) atividade em regiões de controle cognitiva
Gard et al., 2011	Meditação	RMF: (-) ativação do dlCPF e (+) ativação na IP direita, CCA e CSS	(-) dor e ansiedade (+) processamento sensorial (-) Controle cognitivo
Jensen et al., 2012	TC	RMF: (+) ativação no dlCPF e COF lateral	(-) depressão e ansiedade (+) ativação do mecanismo de controle cortical em resposta a TC para tratamento da DC
Lawrence et al., 2011	TC (distração x reavaliação)	RMF: Distração (+) ativação no CPF e CSS. Reavaliação (+) ativação na amígdala, tálamo, hipocampo, gânglios basais e CPF lateral	(-) dor. diferentes TC's recrutam diferentes regiões encefálicas para modular a dor
Lazaridou et al., 2017	TC	RMF: (-) conectividade entre SI- IA (-) conectividade IA- SI em FM	(-) catastrofismo (+) melhora da dor observada até 6 meses após o tratamento
M. Shpaner et al., 2014	TC	RMF: mudança na CFi entre CPF e sistema límbico	(+) medidas clínicas de dor e auto-gestão da dor
Orme-Johnson et al., 2006	Mediação transcendental	RMF: (-) ativação no tálamo, CPF e CCA	(-) dimensão afetiva-emocional da resposta do cérebro à dor (-) resposta do cérebro à dor aguda nas principais regiões da dimensão afetiva da dor
Zeidan et al., 2011	Meditação	RMF: (+) ativação CSS, CCA e IA. Ativação no COF e desativação talâmica	(-) desagradabilidade e intensidade da dor (+) atividade na regulação cognitiva do processamento nociceptivo
Zeidan et al., 2015	Meditação	RMF: (+) ativação no COF e IA	(-) desagradabilidade e intensidade da dor (+) ativação em regiões encefálicas associadas com a modulação cognitiva da dor

CCA. Córtex Cingulado Anterior. COF. Córtex orbitofrontal. CFi. Conectividade funcional intrínseca. CPF. Cortex Pré-frontal. CSS. córtices somatossensoriais. dlCPF. Córtex prontal dorsolateral. IA: insula anterior. IP: insula posterior. RMF. Ressonância Magnética Funcional. SI. Córtex somatossensorial primário. SII. Córtex somatossensorial secundário. TC. Terapia cognitiva.

Risco de viés nos estudos incluídos

A Figura 2 fornece um resumo do risco de viés dos nove estudos e a figura 3 fornece uma justificativa para cada classificação dos estudos. Seis estudos foram adequados para o critério de geração da sequência aleatória (Brown e Jones, 2013; Gard et al., 2012; Jensen et al., 2012; Lazaridou et al., 2017; M. Schpaner et al., 2014; Zeidan et al., 2015). Cinco estudos tiveram baixo risco de ocultação de alocação (Brown e Jones, 2013; Jensen et al., 2012; Lazaridou et al., 2017; M. Schpaner et al., 2014; Zeidan et al., 2015). Apenas um estudo foi classificado como alto risco de viés quanto ao mascaramento dos participantes e do avaliador de resultados (Zeidan et al., 2015); nos demais, foi considerado incerto. Apenas um estudo foi pontuado como risco incerto na avaliação de dados incompletos (Lawrence et al., 2011); nos demais, o risco foi considerado baixo.

Quanto à notificação seletiva, nenhum dos estudos foi considerado como adequado. O critério que trata de outras fontes de viés foi incerto em três estudos (Gard et al., 2012; Orme-Johnson et al., 2006; Zeidan et al., 2011) e, nos demais, o risco de viés foi baixo. Por fim, três estudos apresentaram alto risco de viés tanto para o critério de geração da sequência aleatória como para o critério de ocultação da alocação (Lawrence et al., 2011; Orme-Johnson et al., 2006; Zeidan et al., 2011). Todas as análises foram realizadas utilizando o *RevMan- Review Manager*.

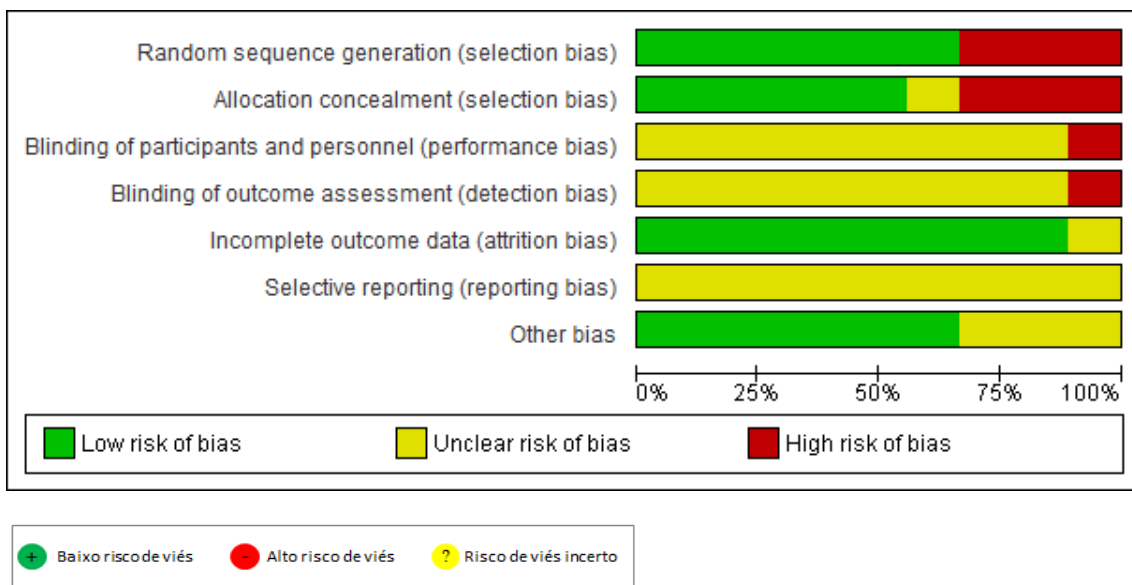


Figura 2. Gráfico de risco de viés: julgamentos dos autores sobre cada risco dos ítems de viés apresentados como percentagem em todos os estudos incluídos.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Brown and Jones 2013	+	+	?	?	+	?	+
Gard et al. 2012	+	?	?	?	+	?	?
Jensen et al. 2012	+	+	?	?	+	?	+
Lawrence et al. 2011	-	-	?	?	?	?	+
Lazaridou et al. 2017	+	+	?	?	+	?	+
M. Shpaner et al. 2014	+	+	?	?	+	?	+
Orme-Johnson et al. 2006	-	-	?	?	+	?	?
Zeidan et al. 2015	+	+	-	-	+	?	+
Zeidan et al 2011	-	-	?	?	+	?	?




 Baixo risco de viés
 Alto risco de viés
 Risco de viés incerto

Figura 3. Resumo do risco de viés: julgamentos dos autores sobre cada risco dos itens de viés para cada estudo incluído

Efeitos das intervenções

Achados neurais da TC no manejo da dor

Apenas alguns estudos utilizaram a neuroimagem funcional para avaliar estratégias cognitivas para o tratamento da dor; no entanto, o desenvolvimento destes estudos pode levar a melhor caracterização dos mecanismos neurais de diferentes intervenções de tratamento e elucidar fatores preditivos e mediadores para o sucesso do tratamento (Brooks e Tracey, 2005; Eippert et al., 2009). Além disso, podem permitir uma compreensão de como os tratamentos psicológicos modificam o cérebro, com importante impacto no gerenciamento da dor.

Nos estudos incluídos nesta revisão foram abordados os padrões de ativação encefálica por meio das terapias cognitivas (TC) como forma de intervenção em pacientes com dor crônica (DC) e em indivíduos saudáveis com dor induzida por estímulos nocivos.

Os estudos que investigaram as alterações encefálicas após TC em pacientes com DC (Brown e Jones, 2013; Lawrence et al., 2011; Shpaner et al., 2014), observaram que houve melhora significativa nas medidas clínicas de dor e auto-eficácia para lidar com DC, constituindo opção valiosa de tratamento. Foram encontradas melhorias na saúde mental relacionadas ao aumento do controle da dor e correlacionadas com diminuição da desativação antecipatória do córtex dorsolateral pré-frontal (dlCPF) e do córtex somatossensorial secundário (SII) (Brown e Jones, 2013).

Em comparação com o controle, a conectividade funcional intrínseca (CCi) entre a rede *Default* e a amígdala / substância cinzenta periaquedutal diminuiu após a TC, enquanto a CFi aumentou após a TC na rede de gânglios basais e no SII direito (Shpaner et al., 2014). A ressonância magnética funcional (RMF) revelou diferentes padrões de atividade quando foram utilizadas duas estratégias distintas de TC, incluindo regiões pré-frontais laterais e córtices somatossensoriais (CSS) durante a distração (atenção no foco externo) e amígdala, hipocampo, tálamo, gânglios basais e CSS durante a reavaliação (Lawrence et al., 2011).

Entre os estudos que investigaram as alterações encefálicas após estratégias cognitivas em pacientes com FM (Jensen et al., 2012b; Lazaridou et al., 2016), observou-se redução significativa do catastrofismo, da dor e dos níveis de depressão e ansiedade. Quanto ao catastrofismo, os dados da neuroimagem mostraram conectividade reduzida entre o córtex insular anterior (IA) e as áreas primárias de CSS e da rede de modo padrão, regiões estas que normalmente não estão conectadas à insula no estado de repouso.

Outras regiões que mostraram associações entre mudanças na escala de catastrofização da dor e alterações na conectividade entre o CSS e a IA foram cuneus, precúneus, córtex

occipital, giro frontal inferior, tálamo e cerebelo (Lazaridou et al., 2016). A redução da depressão e da ansiedade pôde ser observada no estudo de Jensen et al. (2012b), no qual a resposta encefálica foi avaliada em pacientes com FM, que foram submetidos a TC durante a dor induzida por estímulo mecânico. A neuroimagem revelou que a TC aumentou a ativação no córtex pré-frontal (CPF) e no córtex orbitofrontal (COF) lateral, mantendo a hipótese dos autores sobre a ativação de um mecanismo de controle cortical em resposta ao tratamento com TC.

Quando os sujeitos saudáveis com dor induzida experimentalmente foram submetidos a um exame de neuroimagem para investigar alterações encefálicas após TC (Gard et al., 2012; Orme-Johnson et al., 2006; Zeidan et al., 2011; Zeidan et al., 2015), houve redução da dor experimental, da ansiedade e da resposta encefálica à dor. Esses resultados foram associados à diminuição da ativação do ICPF e ao aumento da ativação na insula posterior (IP) direita durante a estimulação.

Além disso, houve uma ativação aumentada do córtex cingulado rostral, revelando um mecanismo único de modulação da dor, que inclui o aumento do processamento sensorial e a diminuição do controle cognitivo, que contrastam com os mecanismos estabelecidos de modulação da dor (Gard et al., 2012). A redução da dimensão afetiva / motivacional da resposta encefálica à dor também foi associada à diminuição da ativação de áreas como tálamo, CPF e, marginalmente, o córtex cingulado anterior (CCA) (Orme-Johnson et al., 2006).

Em relação às modificações encefálicas, houve ativação relacionada à dor no córtex somatossensorial primário (SI) contralateral, associada ao aumento da atividade nas áreas do CCA e IA, envolvidas na regulação cognitiva do processamento nociceptivo (Zeidan et al., 2011). A redução na desagradabilidade da dor foi associada à ativação do COF, uma área envolvida na regulação de respostas afetivas e na avaliação contextual de eventos sensoriais, além da desativação talâmica, que, de acordo com os autores, pode refletir um mecanismo de bloqueio límbico envolvido na modificação das interações entre áreas encefálicas aferentes e de ordem executiva (CCA, IA, COF) (Zeidan et al., 2011).

Comparando a analgesia entre as TCs e o placebo, a redução de dor foi atribuída ao aumento da ativação nas regiões encefálicas associadas à modulação cognitiva da dor, incluindo o COF subgênico e a IA. Em contraste, a analgesia placebo foi associada à ativação do CPF dorsolateral e à desativação de regiões de processamento sensorial no SII. Essas descobertas, de acordo com os autores, confirmaram a existência de mecanismos

supraespinhais múltiplos, direcionados cognitivamente para a modulação da dor (Zeidan et al., 2015).

DISCUSSÃO

Para o nosso conhecimento, esta é a primeira revisão sistemática baseada em imagens de estudos de ressonância magnética funcional (RMF) que avaliou regiões encefálicas recrutadas através de terapias cognitivas (TC) para a modulação da dor. Entre os nove ensaios clínicos randomizados incluídos nesta revisão, oito investigaram a ativação encefálica induzida pela dor experimental na população com dor crônica (DC), incluindo fibromialgia (FM), ou em indivíduos saudáveis, e um avaliou a atividade funcional do estado de repouso em pacientes com dor crônica, todos com foco em modificações neurais e comportamentais após estratégias cognitivas.

Os resultados revelaram padrões distintos de atividade, mas os principais achados foram aumento da ativação do córtex pré-frontal (CPF), especialmente o CPF dorsolateral e ventro-lateral, córtex orbitofrontal (COF), córtices somatossensoriais (CSS) e sistema límbico - amígdala, tálamo, hipocampo - na população com DC e aumento da ativação do córtex cingulado anterior (CCA), córtex insular anterior (IA) e diminuição da ativação do tálamo em indivíduos saudáveis após TC. Esses resultados significam que a regulação da dor por TC pode alterar o funcionamento das regiões encefálicas em uma rede extensiva, incluindo regiões não primordialmente nociceptivas.

Além disso, esta revisão foi realizada para relacionar as regiões encefálicas envolvidas no processamento da dor com os resultados clínicos nos estudos selecionados. A TC reduziu a experiência afetiva da dor, enquanto as reduções das classificações de intensidade da dor foram menos consistentes. Houve melhorias em saúde mental, autogestão da dor, controle percebido sobre dor, sintomas auto-avaliados, melhorias em longo prazo na dor, bem como redução da ansiedade antecipatória, catastrofização, intensidade e desagradabilidade da dor.

Uma revisão sistemática sobre tratamentos conservadores para doenças musculoesqueléticas crônicas e suas alterações encefálicas mostrou que a TC foi bem aplicada como parte de seu tratamento (Kregel et al., 2017). Modificações encefálicas foram mostradas como resultado da aplicação de medidas psicológicas e podem representar as implicações clínicas das modificações na atividade encefálica ou morfologia. Os estudos de TC encontraram associações com o tratamento da dor / enfrentamento (Shpaner et al., 2014), ansiedade (Jensen et al., 2012b), catastrofismo e controle da dor (Seminowicz et al., 2013). O conhecimento das modificações que a DC pode produzir na atividade encefálica e em padrões clínicos pode ser uma maneira importante de elucidar mecanismos de como a experiência subjetiva de dor é modulada, além de melhorar a abordagem dos pacientes com DC.

As TCs são amplamente utilizadas pelos pacientes com DC como estratégias de enfrentamento. Sabe-se que a TC reduz a dor ao abordar as influências psicológicas (Fernandez e Turk, 1989) através de técnicas como a modificação da forma como atendemos a um estímulo (distracção) ou a forma como interpretamos o significado de um estímulo (reavaliação) ou concentrando-se na própria sensação (Bushnell et al., 2013). No entanto, os mecanismos neurais pelos quais modulam a dor ainda não foram totalmente elucidados.

Nesta revisão, as regiões encefálicas com hiperativação em indivíduos com DC, ou seja, CPF lateral, sistema límbico, gânglios basais e CSS, são responsáveis por uma variedade de mecanismos importantes para o processamento cognitivo, afetivo e sensorial (Loggia et al., 2015). Uma vez que os fatores cognitivos e emocionais têm papel importante na percepção da dor, não é surpreendente que as mesmas regiões encefálicas possam responder ao estímulo ou condição da dor e à estratégia cognitiva para o controle da dor (Peyron et al., 2000).

Por exemplo, o CPF, área ativada por dor aguda é crítica para a experiência de dor e reavaliação da dor (Fox et al., 2014; Chiesa e Serretti, 2010). Os achados de nossa revisão mostram que em indivíduos com FM, a TC ativa o CPF ventrolateral, envolvido com a reavaliação. Além disso, a hiperativação do COF após a TC pode indicar capacidade eficiente para antecipar as emoções (Seifert, 2012), importante para regular o processo de inibição dos estímulos da dor. Um estudo sobre as mudanças estruturais do encéfalo em pacientes com DC indica neuroplasticidade em áreas implicadas na experiência e antecipação da dor (Seminowicz et al., 2013).

Na presente revisão, a TC reduziu a desativação do CPF ventrolateral e aumentou a atividade do córtex somatossensorial secundário (SII) durante a antecipação da dor aguda associada à melhora da saúde mental. O CPF lateral tem conexões com áreas de associação primária e secundária, cuja ativação é grandemente modulada por fatores cognitivos, incluindo atenção, responsáveis pela alteração do processo sensorial de dor.

Além disso, estudos prévios sugerem que uma via descendente sensível aos opióides, do CPF ao sistema límbico e ao núcleo dos gânglios basais, pode estar envolvida na modulação emocional, bem como na atenção da modulação (Vachon-Preseau et al., 2016; Fields, 2000). De acordo com os resultados dessa revisão, pacientes com DC apresentaram diminuição da conectividade funcional entre a rede de modo padrão e a amígdala após a TC, simultaneamente, aliviando as condições de dor. Além disso, sujeitos com FM submetidos a dor experimental, quando comparados aos controles, apresentaram aumento na atividade de estruturas límbicas e gânglios basais durante a reavaliação da TC, correlacionada com diminuição do catastrofização.

Sabe-se que os gânglios basais são fundamentais para a motivação e recompensam o aprendizado, e a conexão entre gânglios corticais está associado à condição de recompensa futura (Tanaka et al., 2016). A experiência de alívio da dor, como recompensa, é particularmente importante para pacientes com DC. Assim, o CPF lateral é sugerido como alvo potencial para a terapia em condições de DC para induzir a modulação descendente dos aspectos afetivos ou cognitivos da experiência da dor.

Em relação às respostas encefálicas de indivíduos saudáveis submetidos à dor aguda experimental, foi observada hiperativação de regiões geralmente envolvidas com a experiência sensorial e afetiva da dor, em relação aos controles. Nos estudos avaliados, a meditação promoveu alívio da dor, bem como diminuição da dor antecipada e desagradabilidade em indivíduos que estavam recebendo estimulação nociva, e essas alterações foram associadas ao aumento da atividade do CCA, COF, IA e diminuição da ativação do tálamo.

Isso está de acordo com uma revisão sistemática prévia (Bilevicius et al., 2016) que encontrou aumento da atividade no CCA, insula e CPF dorsolateral durante TC, correspondendo a antecipação de dor reduzida e classificações de desagradabilidade. No entanto, ao contrário da revisão atual, a revisão de Bilevicius não forneceu informações sobre a qualidade metodológica dos estudos incluídos (Bilevicius et al., 2016).

Além disso, Crick et al. (2009) propuseram que a ativação em regiões encefálicas de ordem superior (CPF) por uma função de atenção executiva pode reduzir os processos sensoriais, especificamente nos núcleos reticulares talâmicos, e que essas reduções na atividade talâmica durante a meditação e estimulação nociva prenunciaram reduções na classificação de desagradabilidade da dor.

Curiosamente, os resultados desta revisão parecem mostrar diferença nos mecanismos de percepção da dor ao comparar indivíduos saudáveis com pacientes com DC. Nos indivíduos saudáveis, mostra-se ativação predominante do CCA, enquanto há uma regulação descendente a partir do CPF nos indivíduos com DC. Usando a neuroimagem, Gracely et al. (2002) também mostraram maior ativação no CCA em controles quando comparados a pacientes com DC, e propuseram um estado de avaliação afetiva reduzida em resposta à dor na FM (Gracely et al., 2002). Certamente, são necessários mais estudos para discernir essas discrepâncias de ativação das regiões encefálicas.

Quanto às limitações, deve-se ressaltar que, devido à alta heterogeneidade dos estudos, não foi possível realizar uma meta-análise para fortalecer a evidência dos resultados. Independentemente da proporção de porcentagem mostrando que há predominância de médio risco de viés nos itens avaliados nos estudos incluídos nesta revisão, há uma série de aspectos que devem ser considerados nos estudos que contribuíram para a redução do rigor metodológico.

Por exemplo, o tamanho da amostra dos estudos parece ser pequeno e pode ser insuficiente, já que os autores não apresentaram cálculo do tamanho amostral. Além disso, alguns estudos usaram participantes que tinham experiência meditativa prévia, enquanto outros eram iniciantes na técnica. Os grupos de comparação dos estudos incluídos nesta revisão variaram amplamente em relação à heterogeneidade metodológica. Uma vez que uma publicação dos Institutos Nacionais de Saúde (National Institute of Health- NIH do inglês) conclui que a principal dificuldade nos estudos sobre meditação é a falta de um grupo de controle adequado (Ospina et al., 2007). Estudos futuros devem estabelecer condições potenciais de controle ativo, bem como diferentes tipos de TC.

Estudo anterior propõe que a regulação emocional pela atenção e as estratégias de reavaliação cognitiva envolvam os mesmos circuitos neurológicos (Opialla et al., 2014). Além disso, a escolha de ferramentas diversas para medir resultados (ex. FMRI vs. EEG) e tipo de estímulo (térmico versus elétrico) deve ser vista como uma limitação da revisão atual e de algumas dessas diferenças de achados em estudos que examinam alterações encefálicas e dor (Gracely et al., 2002).

Em futuros estudos com objetivo de investigar o manejo cognitivo da dor, se faz necessário focar alguns aspectos tais como as características dos participantes, o desenho experimental do estudo e a qualidade do tratamento. Os dados de estudos anteriores sugerem que o efeito da experiência de meditação pode influenciar de diferentes maneiras as áreas ativadas (Brewer et al., 2011; Grant et al., 2011). Além disso, não só a metodologia e o desenho do estudo precisam ser relatados, mas principalmente informações sobre o tratamento. A adesão a um manual pode ajudar a garantir a qualidade e integridade do tratamento (Ehde et al., 2014; Bellg et al., 2004; Yates et al., 2005).

Além disso, os estudos que investigam o manejo cognitivo da dor precisam de uma padronização de medidas em todos os ensaios, incluindo instrumentos para medir não apenas aspectos cognitivos e emocionais diferentes na dor, mas também o aspecto sensorial. Assim, abordar o mesmo resultado e usar a mesma abordagem de análise ajudaria a combinar resultados para meta-análises, com uma interpretação significativa (Dworkin et al., 2005).

Mais estudos envolvendo neuroimagem das TC podem ajudar a identificar mecanismos neurais de diferentes intervenções de tratamento, elucidar preditores e mediadores para resultados de tratamento bem-sucedidos e individualizados, bem como pontuar respondedores para diferentes estratégias de tratamento. Além disso, entender o escopo da TC pode contribuir para modular o cérebro para o gerenciamento da dor.

Conclusão

Embora esta revisão sistemática forneça evidências inconclusivas sobre os benefícios da terapia cognitiva em pacientes com dor devido à heterogeneidade dos parâmetros, verificou-se que as estratégias cognitivas reduziram antecipação e desagradabilidade da dor, ansiedade, depressão e resposta neuronal alterada. Em conjunto, os achados de neuroimagem sugerem que as alterações cognitivas nas condições de dor podem ser consequência do monitoramento do foco de atenção, reavaliação e controle percebido das sensações de dor.

Os resultados revelaram padrões distintos de atividade, com aumento da ativação em áreas corticais e sistema límbico na população com dor crônica, e aumento da ativação cortical e diminuição da ativação do tálamo em indivíduos saudáveis após terapias cognitivas. Esses resultados significam que a regulação da dor por terapias cognitivas pode alterar o funcionamento das regiões encefálicas em uma rede extensiva, incluindo regiões não predominantemente nociceptivas.

Essas descobertas colocam a terapia cognitiva como uma opção promissora para a atenuação dos sintomas relacionados à dor através de uma redução na experiência afetiva da dor ou a reinterpretação e ressignificação desta. Pesquisas futuras sobre atividade encefálica funcional e mecanismos neuronais destas estratégias de enfrentamento poderão consolidar o uso das terapias cognitivas como abordagem complementar ao gerenciamento da dor.

REFERÊNCIAS

- Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY. Towards a theory of chronic pain. *Prog Neurobiol* 2009;87:81–97. doi:10.1016/j.pneurobio.2008.09.018.
- Bellg AJ, Borrelli B, Resnick B, Hecht J, Minicucci DS, Ory M, et al. Enhancing Treatment Fidelity in Health Behavior Change Studies: Best Practices and Recommendations From the NIH Behavior Change Consortium. *Heal Psychol* 2004;23:443–51. doi:10.1037/0278-6133.23.5.443.
- Bernardy K, Füßer N, Köllner V, Häuser W. Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome - A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2010;37:1991–2005. doi:10.3899/jrheum.100104.
- Bilevicius E, Kolesar T, Kornelsen J. Altered Neural Activity Associated with Mindfulness during Nociception: A Systematic Review of Functional MRI. *Brain Sci* 2016;6:14. doi:10.3390/brainsci6020014.
- Brewer JA, Worhunsky PD, Gray JR, Tang Y-Y, Weber J, Kober H. Meditation experience is associated with differences in default mode network activity and connectivity. *Proc Natl Acad Sci* 2011;108:20254–9. doi:10.1073/pnas.1112029108.
- Brooks J, Tracey I. From nociception to pain perception: Imaging the spinal and supraspinal pathways. *J Anat* 2005;207:19–33. doi:10.1111/j.1469-7580.2005.00428.x.
- Brown CA, Jones AKP. Psychobiological Correlates of Improved Mental Health in Patients With Musculoskeletal Pain After a Mindfulness-based Pain Management Program. *Clin J Pain* 2013;29:233–44. doi:Doi 10.1097/Ajp.0b013e31824c5d9f.
- Bushnell MC, Čeko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:502–11. doi:10.1038/nrn3516.
- Chiesa A, Serretti A. A systematic review of neurobiological and clinical features of mindfulness meditations. *Psychol Med* 2010;40:1239–52. doi:10.1017/S0033291709991747.
- Chou R, Qaseem A, Snow V, al et. 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.
- Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2005;113:9–19. doi:10.1016/j.pain.2004.09.012.
- Ehde DM, Dillworth TM, Turner JA. Cognitive-Behavioral Therapy for Individuals With Chronic Pain. Efficacy, Innovations, and Directions for Research. *Am Psychol* 2014;69:22–9. doi:10.1037/a0035747.
- Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U, Büchel C. Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science (80-)* 2009;326:404. doi:10.1126/science.1180142.
- Fernandez E, Turk DC. The utility of cognitive coping strategies for altering pain perception: a meta-analysis. *Pain* 1989;38:123–35. doi:10.1016/0304-3959(89)90230-3.

- Fields HL. Pain modulation: expectation, opioid analgesia and virtual pain. *Prog Brain Res* 2000;122:245–53. doi:10.1016/S0079-6123(08)62143-3.
- Fordyce WE, Company MCV. Behavioral methods for chronic pain and illness. *Pain* 1977;3:291–2. doi:10.1016/0304-3959(77)90029-X.
- Fox KCR, Nijeboer S, Dixon ML, Floman JL, Ellamil M, Rumak SP, et al. Is meditation associated with altered brain structure? A systematic review and meta-analysis of morphometric neuroimaging in meditation practitioners. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;43:48–73. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.03.016.
- Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group [see comments]. *Ann Intern Med* 1994;121:953–9. doi:10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009.
- Gard T, Hölzel BK, Sack AT, Hempel H, Lazar SW, Vaitl D, et al. Pain attenuation through mindfulness is associated with decreased cognitive control and increased sensory processing in the brain. *Cereb Cortex* 2012;22:2692–702. doi:10.1093/cercor/bhr352.
- Glass JM, Williams DA, Fernandez-Sanchez M-L, Kairys A, Barjola P, Heitzeg MM, et al. Executive function in chronic pain patients and healthy controls: different cortical activation during response inhibition in fibromyalgia. *J Pain* 2011;12:1219–29. doi:10.1016/j.jpain.2011.06.007.
- de Góes Salvetti M, de Mattos Pimenta CA. Dor crônica e a crença de auto-eficácia. *Rev Da Esc Enferm* 2007;41:135–40. doi:10.1590/S0080-62342007000100018.
- Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002;46:1333–43. doi:10.1002/art.10225.
- Grant JA, Courtemanche J, Rainville P. A non-elaborative mental stance and decoupling of executive and pain-related cortices predicts low pain sensitivity in Zen meditators. *Pain* 2011;152:150–6. doi:10.1016/j.pain.2010.10.006.
- Henschke N, Ostelo RW, van Tulder MW, Vlaeyen JW, Morley S, Assendelft WJ, et al. Behavioural treatment for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD002014. doi:10.1002/14651858.CD002014.pub3.
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. vol. 4. 2011.
- Jensen KB, Berna C, Loggia ML, Wasan AD, Edwards RR, Gollub RL. The use of functional neuroimaging to evaluate psychological and other non-pharmacological treatments for clinical pain. *Neurosci Lett* 2012a;520:156–64. doi:10.1016/j.neulet.2012.03.010.
- Jensen KB, Kosek E, Wicksell R, Kemani M, Olsson G, Merle J V., et al. Cognitive Behavioral Therapy increases pain-evoked activation of the prefrontal cortex in patients with fibromyalgia. *Pain* 2012b;153:1495–503. doi:10.1016/j.pain.2012.04.010.
- Jeroen Kregel Ms, 1,2 3, Iris Coppieters, PT Ms, 1 3, Robby DePauw, PT Ms, 1, et al. Does Conservative Treatment Change the Brain in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain? A Systematic Review. *Pain Physician* 2017;20:139–54.

- Keefe FJ, Gil KM. Behavioral concepts in the analysis of chronic pain syndromes. *J Consult Clin Psychol* 1986;54:776–83. doi:10.1037/0022-006X.54.6.776.
- Kumar N. WHO Normative Guidelines on Pain Management Report of a Delphi Study to determine the need for guidelines that should be developed by WHO. *World Heal Organ* 2007;1–50.
- Lawrence JM, Hoeft F, Sheau KE, Mackey SC. Strategy-dependent Dissociation of the Neural Correlates Involved in Pain Modulation. *Anesthesiology* 2011;115:844–51. doi:10.1097/ALN.0b013e31822b79ea.
- Lazaridou A, Kim J, Cahalan CM, Loggia ML, Franceschelli O, Berna C, et al. Effects of Cognitive-behavioral Therapy (CBT) on Brain Connectivity Supporting Catastrophizing in Fibromyalgia. *Clin J Pain* 2016. doi:10.1097/AJP.0000000000000422.
- Linden DEJ. How psychotherapy changes the brain--the contribution of functional neuroimaging. *Mol Psychiatry* 2006;11:528–38. doi:10.1038/sj.mp.4001816.
- Loggia ML, Berna C, Kim J, Cahalan CM, Martel MO, Gollub RL, et al. The Lateral Prefrontal Cortex Mediates the Hyperalgesic Effects of Negative Cognitions in Chronic Pain Patients. *J Pain* 2015;16:692–9. doi:10.1016/j.jpain.2015.04.003.
- Luerding R, Weigand T, Bogdahn U, Schmidt-Wilcke T. Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: Structural correlates of pain-cognition interaction. *Brain* 2008;131:3222–31. doi:10.1093/brain/awn229.
- Machado, A.C.A.; Brêtas, A.C.P. Comunicação não-verbal de idosos frente ao processo de dor. *Revista brasileira de enfermagem* 2006; 59: 129-133. doi:http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959(86)90113-2.
- McAlonan K. Attentional Modulation of Thalamic Reticular Neurons. *J Neurosci* 2006;26:4444–50. doi:10.1523/JNEUROSCI.5602-05.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement (Chinese edition). *J Chinese Integr Med* 2009;7:889–96. doi:10.3736/jcim20090918.
- Moreira-Almeida A, Koenig HG. Religiousness and spirituality in fibromyalgia and chronic pain patients. *Curr Pain Headache Rep* 2008;12:327–32. doi:10.1007/s11916-008-0055-9.
- Opialla S, Lutz J, Scherpiet S, Hittmeyer A, J?ncke L, Rufer M, et al. Neural circuits of emotion regulation: a comparison of mindfulness-based and cognitive reappraisal strategies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014;265:45–55. doi:10.1007/s00406-014-0510-z.
- Orme-Johnson DW, Schneider RH, Don YD, Nidich S, Cho ZH. Neuroimaging of meditation's effect on brain reactivity to pain. *Cogn Neurosci Neurophysiol* 2006;17:1359–63. doi:PMID: 16951585 [PubMed - indexed for MEDLINE]nPMCID: PMC2170475.
- Ospina MB, Bond K, Karkhaneh M, Tjosvold L, Vandermeer B, Liang Y, et al. Meditation practices for health: state of the research. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007;1–263. doi:17764203.

- Peyron R, Laurent B, García-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin Neurophysiol* 2000;30:263–88. doi:10.1016/S0987-7053(00)00227-6.
- Schweinhart P, Kalk N, Wartolowska K, Chessell I, Wordsworth P, Tracey I. Investigation into the neural correlates of emotional augmentation of clinical pain. *Neuroimage* 2008;40:759–66. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.12.016.
- Seifert F. Decision making in the chronic pain patient (and rodent): Contribution of the orbitofrontal cortex. *Pain* 2012;153:1553–4. doi:10.1016/j.pain.2012.05.016.
- Seminowicz DA, Shpaner M, Keaser ML, Krauthamer GM, Mantegna J, Dumas JA, et al. Cognitive-behavioral therapy increases prefrontal cortex gray matter in patients with chronic pain. *J Pain* 2013;14:1573–84. doi:10.1016/j.jpain.2013.07.020.
- Shpaner M, Kelly C, Lieberman G, Perelman H, Davis M, Keefe FJ, et al. Unlearning chronic pain: A randomized controlled trial to investigate changes in intrinsic brain connectivity following Cognitive Behavioral Therapy. *NeuroImage Clin* 2014;5:365–76. doi:10.1016/j.nicl.2014.07.008.
- Tanaka SC, Doya K, Okada G, Ueda K, Okamoto Y, Yamawaki S. Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops. *Behav. Econ. Prefer. Choices, Happiness*, 2016, p. 593–616. doi:10.1007/978-4-431-55402-8_22.
- Vachon-Preseau E, Tétreault P, Petre B, Huang L, Berger SE, Torbey S, et al. Corticolimbic anatomical characteristics predetermine risk for chronic pain. *Brain* 2016;139:1958–70. doi:10.1093/brain/aww100.
- Williams AC de C, Eccleston C, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD007407. doi:10.1002/14651858.CD007407.pub3.
- Yates SL, Morley S, Eccleston C, Williams ACDC. A scale for rating the quality of psychological trials for pain. *Pain* 2005;117:314–25. doi:10.1016/j.pain.2005.06.018.
- Zeidan F, Emerson NM, Farris SR, Ray JN, Jung Y, McHaffie JG, et al. Mindfulness Meditation-Based Pain Relief Employs Different Neural Mechanisms Than Placebo and Sham Mindfulness Meditation-Induced Analgesia. *J Neurosci* 2015;35:15307–25. doi:10.1523/JNEUROSCI.2542-15.2015.
- Zeidan F, Martucci KT, Kraft RA, Gordon NS, McHaffie JG, Coghill RC. Brain mechanisms supporting the modulation of pain by mindfulness meditation. *J Neurosci* 2011;31:5540–8. doi:10.1523/JNEUROSCI.5791-10.2011.

CAPÍTULO III

Artigo 2

Evidências de mecanismos neurofisiológicos de oração para manejo da dor: revisão sistemática

Evidências de mecanismos neurofisiológicos de oração para manejo da dor: revisão sistemática

Simone S Nascimento¹, PT, MSc

Larissa R Oliveira², PT, PhD

Josimari M. DeSantana^{1,2}, PT, PhD

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde^{1,3}, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil.

Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas², Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil.

Departamento de Fisioterapia^{1,2,3}, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil.

Autor correspondente: Josimari Melo DeSantana. Departamento de Fisioterapia. Cidade Universitária Prof. José Aloísio de Campos, Avenida Marechal Rondon, s/n - Jardim Rosa Elze, CEP: 49100-000 São Cristóvão-SE, Brasil. (+55) 79 2105-1804, desantana@pq.cnpq.br

Resumo. Contexto. A oração está associada à modificação da experiência da dor, mas a aplicabilidade clínica dessa evidência e os mecanismos envolvidos ainda são pouco investigados. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da oração no manejo da dor, os correlatos neurofisiológicos, a qualidade metodológica dos artigos selecionados e perspectivas para estudos futuros. **Métodos.** As bases de dados eletrônicas - MEDLINE, Pubmed, CINAHL, PsycINFO, Science Direct, Scopus - foram pesquisadas para buscar ensaios controlados randomizados que avaliaram a oração como estratégia de tratamento. Dois revisores selecionaram independentemente estudos relevantes, avaliando quanto à qualidade metodológica. Os desfechos primários foram dor e correlatos neurofisiológicos e os desfechos secundários foram ansiedade, qualidade de vida e autogestão. **Resultados.** Foram incluídos cinco estudos clínicos randomizados e os resultados mostraram que a oração reduziu a intensidade da dor e melhorou a tolerância à dor, as expectativas e a ansiedade. Esses resultados foram relacionados à percepção alterada da dor através de aspectos cognitivos, bem como por vias moduladoras descendentes distintas dos opióides endógenos e pela modulação de componentes autonômicos. A neuroimagem revelou modificações na atividade encefálica após atividade aumentada em regiões pré-frontais e diminuição da atividade em uma rede de regiões parietofrontais. **Conclusão.** Os resultados sugerem que a regulação da dor pela oração tem influência relevante sobre crenças dos pacientes sobre a dor e as estratégias de enfrentamento através de mecanismos encefálicos que levam a modificações nas propriedades sensoriais, afetivas e cognitivas da experiência de dor.

Descritores. Oração, dor, autogestão, neuroimagem funcional, modulação cognitiva.

Introdução

A sensação dolorosa pode ser classificada como aguda e crônica, de modo que a dor pode ser percebida de diferentes maneiras pelas pessoas, uma vez que experiências desagradáveis sensoriais e emocionais podem estar associadas a estímulos resultantes de lesões reais ou potenciais (Carolina et al., 2006).

Com o aumento da sobrevida da população e, conseqüentemente, o número de pessoas idosas, a prevalência de doenças crônicas, incluindo doenças reumáticas com grande potencial para causar dor, também aumentou a incidência e prevalência (Geral e Medicina, 2006). Estima-se que a dor crônica atinja cerca de 100 milhões de indivíduos em todo o mundo (Cunha e Mayrink, 2011) com implicações biológicas e psicossociais, afetando relacionamentos, capacidade de trabalho, humor e qualidade de vida (Hart et al., 2000).

A intervenção médica frequentemente não pode resolver a dor crônica, resultando em maior necessidade de abordagens complementares para o manejo da dor (Gatchel, 2004). Atualmente, as intervenções psicológicas para a dor crônica visam uma variedade de domínios, incluindo o funcionamento físico, o uso de medicação para alívio da dor, o humor, os padrões cognitivos e a qualidade de vida, enquanto as mudanças da intensidade de dor podem ser secundárias (Williams et al., 2012), e tais intervenções são vistas como terapias complementares aos tratamentos farmacológicos (Turk et al., 2010).

A abordagem atual envolve tratamento multidisciplinar, que atenda não apenas aos aspectos nociceptivos da dor, mas também aos aspectos afetivos, cognitivo-avaliativos e motivacionais (Roditi e Robinson, 2011). Dentre as opções promissoras para o tratamento complementar, a meditação foi destacada como uma técnica que produz uma redução clinicamente significativa na pressão arterial (Barnes et al., 2004), na frequência cardíaca (Van Wijk et al., 2008), no estresse e na promoção dos estados de humor (Jain et al., 2007), na ansiedade e na dor, além de aumentar a auto-estima (Bonadonna, 2003) e influencia favoravelmente a qualidade de vida geral e espiritual na doença tardia (Williams et al., 2005) e no alívio da dor em contextos clínicos e experimentais (Zeidan et al., 2010; Zeidan et al., 2011).

A oração, um processo ativo para estabelecer comunicação e atrair um poder espiritual superior (Jantos e Kiat, 2007), é uma forma especial de meditação em que uma pessoa contempla temas espirituais e a relação do divino com a humanidade, e pode transmitir todos os benefícios para a saúde que têm sido associados à meditação (Verghese, 2010), incluindo resultados superiores à meditação tradicional em termos de diminuição da ansiedade e melhora no humor e tolerância à dor (Williams et al., 2005).

No que diz respeito à integração da oração e outras práticas religiosas no tratamento da saúde mental, a maioria das intervenções espirituais têm resultados positivos (superiores às condições de controle ou a outra intervenção) e parecem ser altamente acessíveis e benéficas para os pacientes religiosos (Moreira-Almeida et al., 2014).

O objetivo desta revisão foi destacar os efeitos neurofisiológicos das intervenções de oração comumente utilizadas para o tratamento de sintomas de dor, bem como os problemas metodológicos que enfrentam este campo de pesquisa, além de trazer perspectivas para futuros estudos.

Métodos

O protocolo definido nesta revisão sistemática aderiu às recomendações propostas do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e do Manual Cochrane de Revisões Sistemáticas de Intervenções (Higgins e Green, 2011; Moher et al., 2009). A questão da revisão foi: "Quais são as evidências neurofisiológicas da intervenção da oração no tratamento de sintomas de dor?"

Este estudo foi registrado no PROSPERO (*International prospective register of systematic reviews*) sob registro CRD42016053339.

Critérios de inclusão e exclusão

Tipo de estudo: apenas ensaios controlados randomizados que delinearão estudos sobre o manejo da dor através da oração evidenciada pela neuroimagem.

Tipo de participantes: indivíduos de qualquer idade, em condição clínica ou experimental de dor.

Tipo de intervenção: terapias espirituais que incluem a oração como intervenção. Pesquisas sobre terapias de movimentos meditativos (Qigong, Tai chi, Yoga, toque terapêutico) e hipnose foram excluídas.

Tipo de grupo de comparação: meditação tradicional ou relaxamento.

Tipo de desfechos: o desfecho primário foi a intensidade de dor e os correlatos neurofisiológicos. Os resultados secundários foram ansiedade, qualidade de vida e autogestão da dor.

Estratégia de busca para a identificação de estudos

A busca de artigos foi realizada em setembro de 2017. Foram pesquisadas cinco bases de dados eletrônicas internacionais: Pubmed, CINAHL, PsycINFO, Science Direct e Scopus. As bases de dados foram pesquisadas usando os seguintes termos em inglês: "religião", "oração", "ressonância magnética funcional", "modulação cognitiva", "meditação" e "pain" em combinação com "autogestão da dor". Os termos foram combinados com o filtro *Cochrane* MEDLINE para ensaios controlados de intervenções. Os termos de pesquisa foram adaptados para uso com outros bancos de dados bibliográficos em combinação com filtros de banco de dados específicos para ensaios controlados, quando disponíveis. Os exames foram realizados imediatamente antes das análises finais.

Estudos selecionados e extração de dados

Dois autores (SSN, LRO) selecionaram independentemente estudos potencialmente elegíveis com base no título, resumo e texto completo sequencialmente, de acordo com os critérios de elegibilidade pré-especificados. Não houve mascaramento quanto ao periódico ou aos autores. A extração de dados foi realizada e registrada de forma padronizada e as divergências foram resolvidas por consenso. Os dados foram extraídos de ECRs e uma tabela exploratória incluiu os seguintes itens: Participantes (n) / condição clínica (tamanho da amostra, sexo e idade / tipo de estímulo), grupo de intervenção, bem como seu grupo de controle e comparação e número de participantes em cada estudo; número e frequência das sessões; resultados neurofisiológicos (instrumentos de avaliação), resultados das intervenções de oração; tempo - momentos em que a neuroimagem foi medida e os tempos de tratamento.

Avaliação da qualidade e risco de viés

A qualidade metodológica de cada estudo foi avaliada de forma independente por dois autores, que utilizaram sete critérios baseados na ferramenta *Cochrane Collaboration* para avaliar o risco de viés (Higgins e Green, 2011). Seis domínios de viés foram avaliados nesta revisão: viés de seleção (geração de seqüência de aleatorização, ocultação de alocação), viés de desempenho (mascaramento dos participantes), viés de detecção (mascaramento do avaliador de resultados), viés de atrito (dados de resultado incompletos), viés de relatório (fonte do viés de financiamento) e outros vieses (tamanho da amostra, parâmetros de estimulação). Para cada estudo, cada item foi classificado de acordo com três categorias: risco baixo, alto risco e risco incerto (estudos sem uma descrição clara dessas características). Então, o risco geral de qualidade dos estudos individual para todos os domínios foi classificado como baixo, alto ou incerto. Todas as análises foram realizadas usando o *software Review Manager 5.3*.

Resultados

Descrição dos estudos

A figura 1 apresenta o fluxograma que resumiu o processo de seleção do estudo. A pesquisa inicial identificou um total de 293 estudos. Destes, foram retirados 23 estudos repetidos, o rastreamento de títulos e resumos identificou 31 estudos potenciais e, após uma análise detalhada do texto completo dos estudos recuperados, a amostra final para análise foi composta por cinco estudos. Os motivos mais prevalentes para exclusão dos estudos foram: não ser um ensaio clínico randomizado, grupos de controle inadequados ou não serem relacionados à oração enquanto intervenção.

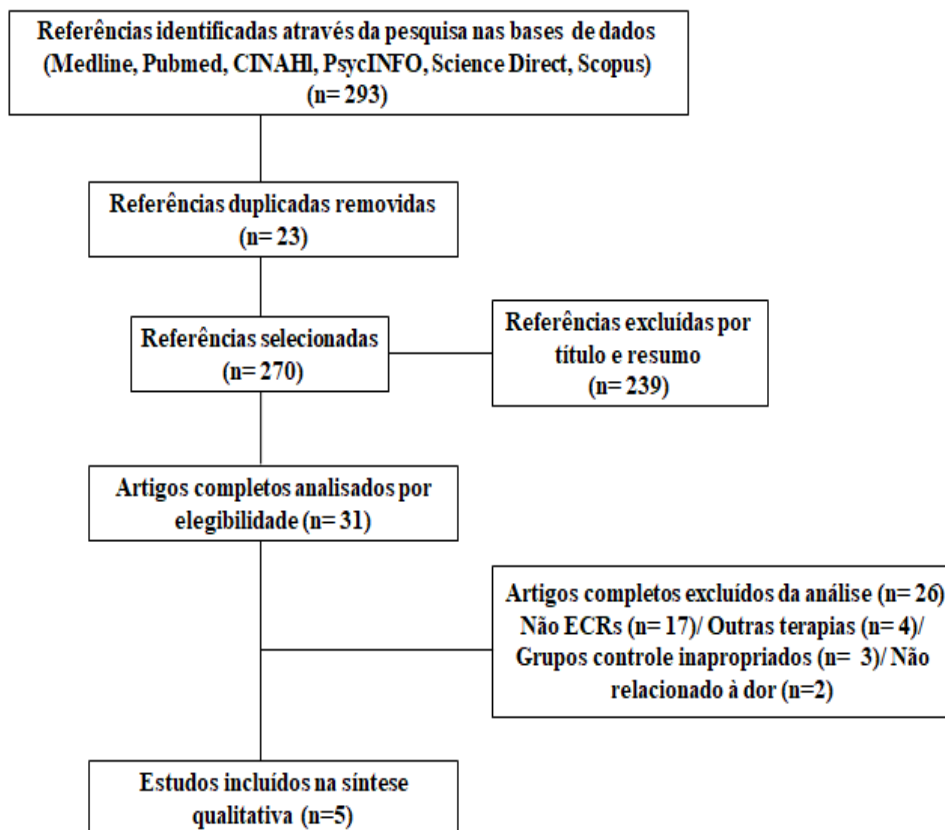


Figura 1. Fluxograma dos resultados de busca e seleção

Características dos estudos incluídos

Através da pesquisa dos descritores listados para este estudo, foram incluídos 5 ECRs, totalizando 350 pessoas. Destes, o estudo de Dezutter envolveu pacientes com dor crônica (Dezutter et al., 2011) e quatro estudos envolveram sujeitos saudáveis expostos a estímulos elétricos dolorosos- (Elmholdt et al., 2017; Jegindø et al., 2013; Wiech et al., 2008) ou a estímulo térmico doloroso (Wachholtz e Pargament, 2005). As características das intervenções abordadas nos estudos selecionados foram resumidas na tabela 1.

A oração foi usada como técnica de estratégia cognitiva; grupos que foram submetidos a meditação tradicional ou relaxamento foram utilizados como condições de controle e comparação. Em relação ao número de participantes, o grupo de intervenção e controle variou de oito a 202 participantes. Um total de 350 indivíduos foram incluídos nesses cinco estudos. A idade dos pacientes foi de 18 a 52 anos. O número de sessões variou de um dia a 12 semanas. A mensuração dos dados neurológicos da neuroimagem ocorreu antes do estímulo doloroso, durante o estímulo doloroso e após a aplicação da intervenção da oração, e pôde ser verificada em até 12 meses após o tratamento.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos

Autor, ano	Participantes (condição clínica, amostra, sexo/média de idade/ estímulo)	Grupo intervenção	Condição de Comparação	Frequência das sessões	Desfecho neurofisiológico/ Instrumentos de análise	Resultados da intervenção de oração Melhora (+) Redução (-)	Outcome time assessment/ Follow up
Dezutter et al. (2011)	DC (n=202) M/F: 49/143 52 anos	Oração Religiosos praticantes	Relaxamento Religiosos não praticantes	1 semana Prática domiciliar	- Intensidade da dor: 10- point scale -Reavaliação: PR/ COPE/ DSCPG	(+) Tolerância à dor (-) Intensidade da dor Reavaliação positiva	Pré/ pós tratamento
Elmholdt et al. (2017)	Saudáveis (n=28) M/F: 12/16 24 anos/ estímulo elétrico doloroso	Oração	Falar a “personagem” não religioso	2 sessões	-Intensidade da dor: EVA -Ativação encefálica: RMF	(-) Intensidade e desagradabilidade da dor, não afetada por naloxona RMF: (-) ativação em uma rede parietofrontal	15 vezes em duas sessões e alternadas entre os ensaios
Jegindø et al. (2013)	Saudáveis (n=40) M/F: 17/23 anos estímulo elétrico doloroso	Oração	Falar a “personagem” não religioso	1 sessão	- Dor e ansiedade: EVA - Expectativa: SPU - Medidas autonômicas e cardiovasculares (TFMNI)	(-)Intensidade e desagradabilidade da dor para religiosos praticantes/ Expectativa e desejo de alívio da dor/ (-) Taxas respiratórias	Pré/ pós tratamento (+)
Wachholtz and Pargament (2005)	Saudáveis (n=68) M/F: 21/47 18 anos/ estímulo térmico doloroso	Oração vs. meditação	Relaxamento	20 min/dia por 2 semanas e após 2 semanas	-Humor: PANAS/PPANAS -Ansiedade: IDATE -Medidas psicológicas: MDMRSS -Saúde mental: SWB, RWB, EWB	(-) Ansiedade e humor, saúde mental (+) tolerância à dor	Pré/ pós tratamento
Wiech et al. (2008)	Saudáveis (n=12) M/F: 4/8 26 anos / estímulo elétrico doloroso	Contemplação de imagem religiosa	Contemplação de imagem sem conotação religiosa	4 sessões, 8 minutos cada	-Intensidade da dor: EVA -Ativação encefálica: RMF	(-) intensidade da dor (+) Tolerância à dor RMF: (+) ativação em cortex pré- frontal lateral direito	Pré/ pós tratamento

COPE: Escala de Crescimento da Orientação de *Coping*. **CP:** estímulo térmico e mecânico. **CRS:** Escala de Centralização de Religiosidade. **DC:** Dor crônica. **DSCPG:** Escala de incapacidade do questionário de grau de dor crônica. **EVA:** escala analógica visual. **EWB:** Bem-estar Existencial. **FMI-14:** Inventário de Foco de Friburgo. **HAM-A:** Escala de ansiedade de Hamilton. **HAM-D:** Escala de depressão de Hamilton. **IDATE:** inventário de ansiedade traço-estado. **MDMRSS:** Escala multidimensional da religião/espiritualidade. **RMF:** Ressonância Magnética Funcional. **PANAS:** Escala de Afeto Negativo. **PPANAS:** Escala de Afeto Positivo. **PR:** Reinterpretação Positiva. **RWB:** bem-estar religioso. **SPU:** Escalas para o desagradabilidade da Dor. **SWB:** Escala do bem estar espiritual. **TFMNI:** Teste de força não invasivo. **VAS:** Escala Analógica Visual.

Risco de viés dos estudos incluídos

A figura 2 fornece um resumo do risco de viés dos cinco estudos e a figura 3 fornece uma justificativa para cada classificação dos estudos. Três estudos foram adequados para o critério de geração da sequência aleatória (Elmholdt et al., 2017; Jegindø et al., 2013; Wachholtz e Pargament, 2005). Três estudos tiveram baixo risco de ocultação de alocação (Elmholdt et al., 2017; Jegindø et al., 2013; Wachholtz e Pargament, 2005); dois estudos apresentaram baixo risco de mascaramento dos participantes (Elmholdt et al., 2017; Jegindø et al., 2013) e três estudos apresentaram baixo risco de mascaramento do avaliador (Elmholdt et al., 2017; Jegindø et al., 2013; Wachholtz e Pargament, 2005). Os desfechos incompletos foram avaliados como adequados em dois estudos (Elmholdt et al., 2017; Jegindø et al., 2013). Três estudos apresentaram baixo risco de notificação seletiva dos desfechos (Elmholdt et al., 2017; Jegindø et al., 2013; Wachholtz e Pargament, 2005). O critério que trata de outras fontes de viés não ficou bem elucidado em três estudos (Dezutter et al., 2011; Wiech et al., 2008; Wachholtz e Pargament, 2005).

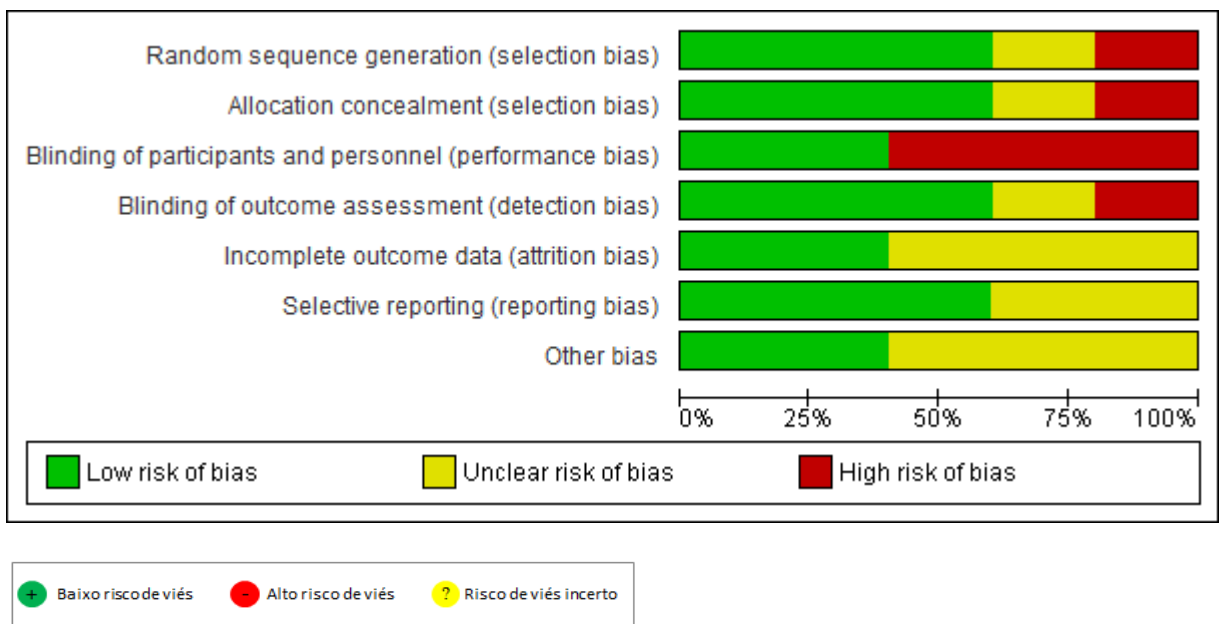


Figura 2. Gráfico do risco de viés: julgamentos dos autores sobre cada risco dos itens de viés apresentados como porcentagem em todos os estudos incluídos.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Dezutter et al. 2011	-	-	-	?	?	?	?
Elmholdt et al. 2017	+	+	+	+	+	+	+
Jegindø et al. 2013	+	+	+	+	+	+	+
Wachholtz and Pargament 2005	+	+	-	+	?	+	?
Wiech et al. 2008	?	?	-	-	?	?	?




 Baixo risco de viés
  Alto risco de viés
  Risco de viés incerto

Figura 3. Resumo do risco de viés: julgamentos dos autores sobre cada risco dos ítems de viés para cada estudo incluído.

Efeitos das intervenções

Achados neurais da oração no manejo da dor

Nesta revisão, os estudos de Elmholtz (Elmholtz et al., 2017) e o de Wiech (Wiech et al., 2008) investigaram padrões de ativação encefálica induzidos pela intervenção da oração em pacientes com sintomas relacionados à dor crônica, bem como em estudos com indução de dor por estímulos nocivos. Estes estudos investigaram alterações encefálicas após a intervenção da oração em indivíduos e observaram modificações na estrutura encefálica em áreas distintas.

Ainda neste estudo (Elmholtz et al., 2017), os participantes foram convidados a realizar orações internas a Deus ou a um personagem sem conotação religiosa, enquanto a estimulação elétrica dolorosa foi aplicada e foram realizadas imagens de ressonância magnética funcional (fMRI). O antagonista de opióide de naloxona foi administrado antes e durante o procedimento. Então, os participantes foram avaliados quanto à intensidade, o desconforto e a expectativa associadas às suas experiências de dor em cada condição. A associação entre a oração e a modulação da experiência da dor, bem como as modificações encefálicas envolvidas foram investigadas, bem como se essa modulação seria mediada por mecanismos opioidérgicos ou não-opioidérgicos. Os resultados revelaram que a intensidade e o desconforto da dor foram reduzidos durante a oração religiosa em comparação com a condição de comparação.

Os resultados de neuroimagem revelaram redução da atividade neural durante a oração religiosa em uma grande rede parietofrontal em relação à condição de comparação. Como a naloxona não teve efeito significativo nas classificações ou na atividade neural, os resultados indicaram que, nessas condições, a modulação da dor pela oração não era dependente de opióides (Elmholtz et al., 2017).

No estudo de Wiech (Wiech et al., 2008), os correlatos neurais foram investigados em católicos praticantes e uma condição de ateus e agnósticos declarados durante um estímulo elétrico doloroso, enquanto eram submetidos à técnica de contemplação de imagem religiosa ou sem conotação religiosa. Os autores tentaram mostrar a existência de uma forma de analgesia dependente do contexto em que o indivíduo se encontra, e esta analgesia foi alcançada através da apresentação de uma imagem com conteúdo religioso, mas não pela apresentação de uma imagem não religiosa. Os dados coletados na neuroimagem foram relacionados a medidas psicológicas. A modulação dependente do contexto da dor envolveu especificamente o córtex pré-frontal ventrolateral direito, enquanto que no grupo de intervenção a preferência de imagens com conteúdo religioso foi associada à ativação no

mesencéfalo ventral. Isso reflete um alto nível de modulação cognitiva da dor através da prática contemplativa envolvida na oração.

Achados fisiológicos da oração no manejo da dor

Os estudos que investigaram desfechos fisiológicos da oração em pacientes submetidos a estímulos dolorosos ou com dor crônica observaram melhora significativa das medidas clínicas de dor (intensidade, tolerância), reavaliação positiva, expectativas, ansiedade e humor.

O estudo de Dezutter (Dezutter et al., 2011) objetivou mostrar os resultados da dor separadamente; um referente à intensidade da dor e outro referente à tolerância à dor, a fim de avaliar o papel mediador da reavaliação religiosa positiva na relação entre a oração e os resultados da dor. O papel da oração foi explorado como um possível fator individual no gerenciamento da dor e foi enquadrado na teoria transacional do estresse relatada pelos autores. O primeiro teste verificou se a oração estava relacionada à intensidade e tolerância à dor e, em segundo lugar, se a reavaliação cognitiva positiva era um mecanismo de mediação na associação entre oração e dor.

Ainda neste estudo, os resultados mostraram que a oração estava significativamente relacionada à tolerância à dor, mas não à intensidade da dor. No entanto, a análise de mediação revelou que a reavaliação cognitiva positiva foi, de fato, um mecanismo subjacente na relação entre oração e tolerância à dor. Os resultados indicaram que os pacientes religiosos praticantes apresentaram altos níveis de oração e isso foi relacionado com níveis mais baixos de intensidade da dor e maior tolerância à dor, o que não aconteceu com os pacientes religiosos não praticantes. Esses achados indicaram que a oração pode ser um fator útil para o manejo da dor, mas apenas para os pacientes com dor que são praticantes religiosos, funcionando como uma técnica de reavaliação positiva para o paciente com dor crônica.

No estudo de Jegindo (Jegindø et al., 2013), os autores investigaram como os fatores psicológicos podem contribuir para os potenciais efeitos analgésicos das crenças e práticas religiosas. O efeito da oração como estratégia de enfrentamento religioso para aliviar a dor em um ambiente experimental controlado foi investigado. Voluntários religiosos e não religiosos saudáveis foram expostos a uma estimulação elétrica dolorosa durante a oração direcionada a Deus, uma oração direcionada a um personagem não religioso e uma condição de controle somente para a dor. Os resultados mostraram que a oração reduziu a intensidade e a desagradabilidade da dor em participantes religiosos, mas não para participantes não

religiosos, o que mostrou que um desejo mais forte de alívio da dor enquanto uma expectativa, resultou em menor intensidade de dor durante a oração direcionada a Deus.

O estudo de Wachholtz (Wachholtz e Pargament, 2005) comparou a forma tradicional de meditação com a oração a fim de avaliar os benefícios na dor, ansiedade, humor, saúde, tolerância e reatividade cardíaca à dor. Além disso, verificou-se a adição de um componente espiritual à meditação e seu impacto sob os desfechos avaliados. Os achados mostraram que a oração estava associada a resultados mais benéficos do que outras formas isoladas de meditação e relaxamento.

Discussão

Nesta revisão sistemática foram demonstrados mecanismos neurofisiológicos de oração envolvendo estudos que avaliaram regiões encefálicas recrutadas através da oração para a modulação da dor. Entre os cinco ensaios clínicos incluídos nesta revisão, um envolveu pacientes com dor crônica e quatro foram executados em indivíduos saudáveis expostos a estímulos dolorosos, e todos tiveram como desfecho modificações neurofisiológicas após intervenções de oração.

Nos estudos incluídos, a oração reduziu a intensidade e a desagradabilidade da dor; também melhorou a tolerância à dor, bem como fatores psicológicos conhecidos como relacionados à experiência da dor, como expectativas, desejo de alívio da dor e ansiedade. Essas descobertas foram relacionadas com mecanismos neurofisiológicos, como a percepção de dor alterada através de aspectos cognitivos (processo de avaliação) por caminhos moduladores descendentes distintos dos opióides endógenos e pela modulação de componentes autonômicos.

Os resultados também foram revelados por imagens de ressonância magnética funcional (RMF) da atividade encefálica após a oração, como atividade aumentada nas regiões pré-frontais ventriculares (cortex pré-frontal ventrolateral) e atividade diminuída em uma rede de regiões parietofrontais. Essas descobertas sugerem que a oração tem influência nas crenças dos pacientes sobre a dor e suas estratégias de enfrentamento, através de mecanismos encefálicos que levam a mudanças positivas nas propriedades sensoriais, afetivas e cognitivas da experiência da dor.

Um conjunto crescente de evidências apoia uma associação entre resultados benéficos na saúde e o uso de enfrentamentos religiosos para gerenciar a dor (Sun et al., 2013; Lago-Rizzardi et al., 2014; Lucchetti et al., 2011). O termo "enfrentamento religioso" refere-se à dependência de crenças ou atividades religiosas para auxiliar o controle emocional, o estresse e o desconforto físico (Dunn e Horgas, 2004). A oração foi definida como uma forma especial de meditação e o ato de oração em si tem sido associado com boa saúde, qualidade de vida e níveis mais baixos de sofrimento psicológico (Andrade e Radhakrishnan, 2010; Miller et al., 2009).

Do mesmo modo, quando as pessoas são confrontadas com uma doença, especialmente quando crônicas, elas tendem a se envolver em orações e outras práticas religiosas com maior frequência (Ambs et al., 2007; Movafagh et al., 2017). Este envolvimento na oração mostrou perfis de cortisol diurno mais rítmicos e regulação de respostas de estresse fisiológico entre mulheres com fibromialgia (Dedert et al., 2004). Além

disso, a oração de contato direto de uma pessoa a outra com a "imposição das mãos" tem sido associada à melhora clínica de indivíduos com artrite reumatóide crônica (Matthews et al., 2000). No entanto, os mecanismos neurais envolvidos na oração ainda não foram completamente elucidados.

Na presente revisão, a oração reduziu os níveis de intensidade e desagradabilidade da dor sob estímulo nocivo (Elmholdt et al., 2017; Jegindø et al., 2013). Estudos clínicos e experimentais mostram que mesmo uma simples manipulação psicológica, como a distração, pode ter efeito positivo na percepção de dor (Villemure e Bushnell, 2002; Loggia et al., 2008; Wager e Atlas, 2013; Campbell et al., 2010). Além disso, as experiências emocionais positivas, como a religiosidade através da oração, resultam em redução de substâncias que diminuem a contagem e células imunológicas (ACTH e cortisol), além da elevação de mediadores que diminuem a percepção de dor como GABA, serotonina e dopamina (Seybold, 2007). O sistema de recompensa dopaminérgico é estimulado pela oração como uma forma de comportamento frequentemente recorrente em indivíduos praticantes da oração (Schjødt et al., 2008).

Estudos de imagem mostraram que fatores psicológicos ativam sistemas moduladores intrínsecos no encéfalo, incluindo aqueles envolvidos no alívio da dor relacionado a opióides (Bushnell et al., 2013; Shpaner et al., 2014). No entanto, os resultados de Elmholdt (2017) mostraram que a modulação da dor pela oração não é dependente de opióides (Elmholdt et al., 2017). Pode ser favorável explorar outras rotas potenciais de regulação da dor endógena, como o sistema endocanabinóide (Benedetti et al., 2011) ou o sistema de recompensa dopaminérgico (Scott et al., 2007; Scott et al., 2008).

A evidência da influência da oração sobre a saúde baseia-se em vários fenômenos fisiológicos e numerosos estudos mostram que as pessoas que se dedicam à espiritualidade apresentaram valores diminuídos de pressão arterial (Anderson et al., 2008), taxas cardíacas e respiratórias (Doufesh et al., 2014), diminuição da glicemia e cortisol e diminuição da ansiedade (Lindberg, 2005). De acordo com isso, os dados da revisão atual mostraram diminuição das taxas de ansiedade e respiração, além da melhora do humor e da tolerância à dor (Wachholtz e Pargament, 2005). O estudo de Dezutter também encontrou aumento da tolerância à dor e reavaliação cognitiva positiva, mas diferente dos outros estudos, sua amostra foi de pacientes com dor crônica (Dezutter et al., 2011).

Curiosamente, Wachholtz e Pearce (2009) relataram que a relação entre enfrentamentos religiosos / espirituais e dor pode depender do modo como o resultado da dor é definido. Especificamente, a intensidade de dor deve ser diferenciada da tolerância à dor.

Embora ambos os conceitos sejam baseados na percepção da dor do paciente, um paciente pode relatar nessas experiências o mesmo nível de dor (intensidade de dor) após a intervenção, mas provavelmente devido a uma reavaliação positiva é mais capaz de lidar com a dor (tolerância à dor) (Koenig, 2001; Wachholtz e Pearce, 2009; Park, 2005; Park, 2006). Assim, sugere-se que a oração reduz a dor ao abordar as influências psicológicas e pode ser vista como um ato cognitivo para reformular a situação da dor de forma mais positiva.

A oração pode também estar relacionada com processos emocionais regulatórios, como o controle da dor, o desapego emocional (Kalisch et al., 2005) e a analgesia induzida por placebo (Petrovic et al., 2010). Relevante para o contexto de oração e cura, a resposta ao placebo é influenciada por traços de personalidade e comportamentos como otimismo, expectativa de resposta, concordância motivacional (ou seja, o grau em que os rituais comportamentais da terapia são congruentes com o sistema motivacional do sujeito) e grau de engajamento com um ritual (Andrade e Radhakrishnan, 2010; Hyland et al., 2007).

Adicionalmente, os processos cognitivos relacionados à oração podem modular a dor na medida em que selecionam interpretações alternativas, mudam os julgamentos sobre a dor ou geram expectativas positivas sobre os tratamentos. De acordo com isso, Jegindø (2013) mostrou que a expectativa previu grandes diferenças de variação na intensidade de dor tanto para o grupo religioso como para o grupo não religioso, sendo apenas preditiva das variações na dor (Jegindø et al., 2013). O desejo e a ansiedade não foram medidas tão confiáveis como previsão das classificações da intensidade da dor em nenhum dos grupos neste mesmo estudo (Jegindø et al., 2013).

Assim, enquanto estratégia de enfrentamento religioso, a oração pode, em algumas circunstâncias, permitir aos participantes ativos lidar com a dor ao se dissociar de parte do aporte negativo do estímulo e, portanto, diminuir a demanda por selecionar a resposta apropriada. Como a redução de dor não está diretamente associada a uma ativação de áreas encefálicas específicas no contexto deste estudo (Elmholdt et al., 2017), os resultados apenas sugerem um efeito modulatório.

Os dados da revisão atual encontraram um envolvimento de redes corticais recrutadas durante a oração. Usando neuroimagem, um estudo de Wachholtz e Pearce (2009) encontrou uma diferença na ativação encefálica durante a oração entre grupos de meditação isolada e oração (Wachholtz e Pearce, 2009). Enquanto o grupo de meditação isolada mostrou um aumento nas regiões parietofrontais consistente com a atividade executiva do córtex pré-frontal dorsolateral (dlCPF), no grupo de oração houve uma diminuição na ativação de regiões pré-frontais laterais e neste caso, a diminuição da desagradabilidade da dor foi

associada a uma predominância da reavaliação (Wachholtz e Pargament, 2005). Isso está de acordo com dados do nosso grupo (Nascimento et al., 2017- a ser publicado), que verificaram que o córtex pré-frontal (CPF) deve ser implicado na modulação cognitiva da emoção e para regular os efeitos negativos através do processo atencional ou de reavaliação.

Estudos anteriores mostraram consistentemente o envolvimento do córtex pré-frontal ventrolateral na modulação cognitiva da dor (Lieberman et al., 2004; Wager et al., 2004) e a ativação nesta região também foi recentemente discutida como característica da reavaliação na regulação emocional (Kalisch et al., 2006). Em seu estudo, Weich et al. (2008) também verificaram o aumento da ativação do córtex prefrontal ventrolateral e a regulação negativa associada da intensidade percebida do estímulo nocivo, embora este estudo tenha usado uma técnica diferente de oração (contemplação de imagem) e tenha apresentado alto risco de viés (Wiech et al., 2008).

Ainda não está claro como exatamente uma ativação do vlCPF está vinculada a diminuição da intensidade de dor. Curiosamente, a evidência identificou a atividade do vlCPF para regular a experiência emocional negativa através de diferentes caminhos subcorticais, como núcleos accumbens ou amígdala, para prever maior ou menor sucesso de reavaliação, respectivamente (Wager et al., 2009).

Em relação às limitações, deve-se enfatizar que, devido a grande heterogeneidade dos estudos, não foi possível realizar uma metanálise para tornar a evidência dos resultados mais consistente. Embora a proporção percentual, tenha mostrado médio risco de viés nos itens avaliados nos estudos incluídos nesta revisão, há alguns aspectos que devem ser considerados. Por exemplo, o cálculo do tamanho da amostra não foi mostrado e alguns números parecem ser pequenos. Os critérios de exclusão para os participantes não incluíram todos os efeitos possíveis do tratamento que possam influenciar a percepção da dor de pacientes, como o uso de antidepressivos ou outros recursos para o tratamento da dor. Os grupos de comparação variaram amplamente em relação à heterogeneidade metodológica e não estabeleceram um grupo de controle de terapia e, portanto, não podemos descartar a influência potencial de vários fatores como um placebo de psicoterapia ou a expectativa de receber tratamento.

Outro ponto a ser discutido é a ausência de uma condição de controle envolvendo estimulação não dolorosa, o que dificultou a interpretação de respostas encefálicas relacionadas ao processamento e regulação da dor. A ausência de informações sobre o mecanismo de ação da oração, na maioria dos estudos, bem como a falta de investigação sobre atividade encefálica usando neuroimagem foi uma limitação importante. Além disso, procedimentos de mascaramento dos pacientes / sujeitos / profissionais de saúde envolvidos

no projeto do estudo seria fundamental a fim de reduzir o risco de vies e favorecer a elucidação dos efeitos específicos e isolados da oração no gerenciamento da dor.

Quanto aos resultados e instrumentos, sugerimos que estudos longitudinais incorporem medidas de controle, moderação e instrumentos de medidas, que também podem fornecer dados sobre as interações potencialmente complexas entre maturidade espiritual e relações temporais entre as variáveis, como por exemplo a prática, frequência, circunstâncias e conteúdo de oração. A falta de padronização dos instrumentos de medição para os resultados propostos é outro ponto que também dificulta a análise dos resultados de forma mais linear, bem como a possibilidade de analisar estatisticamente os dados, fortalecendo suas evidências.

Apesar das limitações, os estudos forneceram dados muito promissores e serviram de base para novos estudos que, diante da análise de limitações supracitadas, deveriam estudar a oração mais profundamente, na sua expressão, motivação, aspectos cognitivos e tipos - além de aprofundar a compreensão da sua correlação com o enfrentamento em condições de dor.

Finalmente, acreditamos na realização de estudos cada vez mais rigorosos para abordar hipóteses específicas e metodologicamente orientadas, e estamos otimistas de que pesquisas futuras, sobre oração e dor, serão melhor estruturadas a fim de fortalecer os benefícios reais dessa terapia complementar.

Conclusão

As evidências desta revisão com risco moderado de viés sugerem que a oração apresenta um mecanismo para atenuar a dor através da reformulação da situação dolorosa de forma mais positiva (reavaliação), pelo envolvimento do controle pré-frontal lateral.

Em conclusão, acreditamos que a visão geral dos achados neurofisiológicos mostra que a oração tem influência na atividade de áreas corticais pré-frontais, que se pensa modular as vias múltiplas descendentes, bem como no controle de componentes autonômicos. Juntos, esses mecanismos podem levar a mudanças no aspecto sensorial da dor, mas de forma muito significativa na expectativa e na capacidade de suportar a dor.

Pesquisas futuras sobre atividade encefálica funcional e mecanismos neuronais da oração utilizados como estratégia de enfrentamento poderão fortalecer o uso da oração como abordagem complementar ao gerenciamento da dor.

Referências

- Ambs AH, Miller MF, Smith AW, Goldstein MS, Hsiao AF, Ballard-Barbash R. Religious and spiritual practices and identification among individuals living with cancer and other chronic disease. *J Soc Integr Oncol* 2007;5:53–60. doi:10.2310/7200.2007.003.
- Anderson JW, Liu C, Kryscio RJ. Blood pressure response to transcendental meditation: A meta-analysis. *Am J Hypertens* 2008;21:310–6. doi:10.1038/ajh.2007.65.
- Andrade C, Radhakrishnan R. Prayer, randomized controlled trials and healing: A response to Prof. Abraham Verghese. *Indian J Psychiatry* 2010;52:193–4. doi:10.4103/0019-5545.64589.
- Barnes VA, Davis HC, Murzynowski JB, Treiber FA. Impact of Meditation on Resting and Ambulatory Blood Pressure and Heart Rate in Youth. *Psychosom Med* 2004;66:909–14. doi:10.1097/01.psy.0000145902.91749.35.
- Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med* 2011;17:1228–30. doi:10.1038/nm.2435.
- Bonadonna R. Meditation's impact on chronic illness. *Holist Nurs Pract* 2003;17:309–19.
- Bushnell MC, Čeko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:502–11. doi:10.1038/nrn3516.
- Campbell CM, Witmer K, Simango M, Carteret A, Loggia ML, Campbell JN, et al. Catastrophizing delays the analgesic effect of distraction. *Pain* 2010;149:202–7. doi:10.1016/j.pain.2009.11.012.
- Carolina A, Machado A, Cristina A, Brêtas P. Comunicação não-verbal de idosos frente ao processo de dor. *Rev Bras Enferm* 2006;59:129–33. doi:10.1590/S0034-71672006000200002.
- Cunha LL, Mayrink WC. Influência da dor crônica na qualidade de vida em idosos. *Rev Dor* 2011;12:120–4. doi:10.1590/S1806-00132011000200008.
- Dedert EA, Studts JL, Weissbecker I, Salmon PG, Banis PL, Sephton SE. Religiosity May Help Preserve the Cortisol Rhythm in Women with Stress-Related Illness. *Int J Psychiatry Med* 2004;34:61–77. doi:10.2190/2Y72-6H80-BW93-U0T6.
- Dezutter J, Wachholtz A, Corveleyn J. Prayer and pain: The mediating role of positive re-appraisal. *J Behav Med* 2011;34:542–9. doi:10.1007/s10865-011-9348-2.
- Doufesh H, Ibrahim F, Ismail NA, Wan Ahmad WA. Effect of Muslim Prayer (*Salat*) on α Electroencephalography and Its Relationship with Autonomic Nervous System Activity. *J Altern Complement Med* 2014;20:558–62. doi:10.1089/acm.2013.0426.
- Dunn KS, Horgas AL. Religious and nonreligious coping in older adults experiencing chronic pain. *Pain Manag Nurs* 2004;5:19–28. doi:10.1016/S1524-9042(03)00070-5.

Elmholdt E-M, Skewes J, Dietz M, Møller A, Jensen MS, Roepstorff A, Wiech K and Jensen TS. Reduced Pain Sensation and Reduced BOLD Signal in Parietofrontal Networks during Religious Prayer. *Front. Hum. Neurosci.* 11:337. 2017 doi: 10.3389/fnhum.2017.00337.

Gatchel RJ. Comorbidity of chronic pain and mental health disorders: the biopsychosocial perspective. *Am Psychol* 2004;59:795–805. doi:10.1037/0003-066X.59.8.795.

Geral F, Medicina F De. Dor crônica em um ambulatório universitário de fisioterapia. *Rev Ciênc Med Campinas* 2006;15:211–21.

Hart RP, Martelli MF, Zasler ND. Chronic pain and neuropsychological functioning. *Neuropsychol Rev* 2000;10:131–49. doi:10.1023/A:1009020914358.

Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0.* vol. 4. 2011.

Hyland ME, Whalley B, Geraghty AWA. Dispositional predictors of placebo responding: A motivational interpretation of flower essence and gratitude therapy. *J Psychosom Res* 2007;62:331–40. doi:10.1016/j.jpsychores.2006.10.006.

Jain S, Shapiro SL, Swanick S, Roesch SC, Mills PJ, Bell I, et al. A randomized controlled trial of mindfulness meditation versus relaxation training: Effects on distress, positive states of mind, rumination, and distraction. *Ann Behav Med* 2007;33:11–21. doi:10.1207/s15324796abm3301_2.

Jantos M, Kiat H. Prayer as medicine: how much have we learned? *Med J Aust* 2007;186.

Jegindø EME, Vase L, Skewes JC, Terkelsen AJ, Hansen J, Geertz AW, et al. Expectations contribute to reduced pain levels during prayer in highly religious participants. *J Behav Med* 2013; 36:413–26. doi:10.1007/s10865-012-9438-9.

Kalisch R, Wiech K, Critchley HD, Seymour B, O’Doherty JP, Oakley DA, et al. Anxiety reduction through detachment: subjective, physiological, and neural effects. *J Cogn Neurosci* 2005;17:874–83. doi:10.1162/0898929054021184.

Kalisch R, Wiech K, Herrmann K, Dolan RJ. Neural correlates of self-distraction from anxiety and a process model of cognitive emotion regulation. *J Cogn Neurosci* 2006;18:1266–76. doi:10.1162/jocn.2006.18.8.1266.

Koenig HG. Religion and Medicine II: Religion, Mental Health, and Related Behaviors. *Int’l J Psychiatry Med* 2001;31:97–109. doi:10.2190/BK1B-18TR-X1NN-36GG.

Lago-Rizzardi CD, de Siqueira JTT, de Siqueira SRDT. Spirituality of Chronic Orofacial Pain Patients: Case-Control Study. *J Relig Health* 2014;53:1236–48. doi:10.1007/s10943-013-9768-0.

Lieberman MD, Jarcho JM, Berman S, Naliboff BD, Suyenobu BY, Mandelkern M, et al. The neural correlates of placebo effects: A disruption account. *Neuroimage* 2004;22:447–55.

doi:10.1016/j.neuroimage.2004.01.037.

Lindberg DA. Integrative review of research related to meditation, spirituality, and the elderly. *Geriatr Nurs (Minneap)* 2005;26:372–7. doi:10.1016/j.gerinurse.2005.09.013.

Loggia ML, Schweinhardt P, Villemure C, Bushnell MC. Effects of psychological state on pain perception in the dental environment. *J Can Dent Assoc (Tor)* 2008;74:651–6. doi:10.1007/bf03016464.

Lucchetti G, Lucchetti ALG, Badan-Neto AM, Peres PT, Peres MFP, Moreira-Almeida A, et al. Religiousness affects mental health, pain and quality of life in older people in an outpatient rehabilitation setting. *J Rehabil Med* 2011;43:316–22. doi:10.2340/16501977-0784.

Matthews DA, Marlowe SM, MacNutt FS. Effects of intercessory prayer on patients with rheumatoid arthritis. *South Med J* 2000;93:1177–86. doi:10.1097/00007611-200093120-00008.

Miller FG, Colloca L, Kaptchuk TJ. The Placebo Effect: Illness and Interpersonal Healing. *Perspect Biol Med* 2009;52:518–39. doi:10.1353/pbm.0.0115.

Moreira-Almeida A, Koenig HG, Lucchetti G. Clinical implications of spirituality to mental health: Review of evidence and practical guidelines. *Rev Bras Psiquiatr* 2014;36:176–82. doi:10.1590/1516-4446-2013-1255.

Movafagh A, Heidari MH, Abdoljabbari M, Mansouri N, Taghavi A, Karamatinia A, et al. Spiritual Therapy in Coping with Cancer as a Complementary Medical Preventive Practice. *J Cancer Prev* 2017;22:82–8. doi:10.15430/JCP.2017.22.2.82.

Park CL. Exploring relations among religiousness, meaning, and adjustment to lifetime and current stressful encounters in later life. *Anxiety, Stress Coping* 2006;19:33–45. doi:10.1080/10615800600581259.

Park CL. Religion as a meaning-making framework in coping with life stress. *J Soc Issues* 2005;61:707–29. doi:10.1111/j.1540-4560.2005.00428.x.

Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Andersson J, Fransson P, Ingvar M. A prefrontal non-opioid mechanism in placebo analgesia. *Pain* 2010;150:59–65. doi:10.1016/j.pain.2010.03.011.

Roditi D, Robinson ME. The role of psychological interventions in the management of patients with chronic pain. *Psychol Res Behav Manag* 2011;4:41–9. doi:10.2147/PRBM.S15375.

Schjødt U, Stødkilde-Jørgensen H, Geertz AW, Roepstorff A. Rewarding prayers. *Neurosci Lett* 2008;443:165–8. doi:10.1016/j.neulet.2008.07.068.

Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta J-K. Placebo and Nocebo Effects Are Defined by Opposite Opioid and Dopaminergic Responses. *Arch Gen Psychiatry*

2008;65:220. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2007.34.

Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta JK. Individual Differences in Reward Responding Explain Placebo-Induced Expectations and Effects. *Neuron* 2007;55:325–36. doi:10.1016/j.neuron.2007.06.028.

Seybold KS. Physiological mechanisms involved in religiosity/spirituality and health. *J Behav Med* 2007;30:303–9. doi:10.1007/s10865-007-9115-6.

Shpaner M, Kelly C, Lieberman G, Perelman H, Davis M, Keefe FJ, et al. Unlearning chronic pain: A randomized controlled trial to investigate changes in intrinsic brain connectivity following Cognitive Behavioral Therapy. *NeuroImage Clin* 2014;5:365–76. doi:10.1016/j.nicl.2014.07.008.

Sun F, Park NS, Wardian J, Lee BS, Roff LL, Klemmack DL, et al. Predicting the Trajectories of Perceived Pain Intensity in Southern Community-Dwelling Older Adults: The Role of Religiousness. *Res Aging* 2013;35:643–62. doi:10.1177/0164027512456402.

Turk DC, Audette J, Levy RM, Mackey SC, Stanos S. Assessment and Treatment of Psychosocial Comorbidities in Patients With Neuropathic Pain. *Mayo Clin Proc* 2010;85:S42–50. doi:10.4065/mcp.2009.0648.

Vergheze A. Comment on prayer and healing: A medical and scientific perspective on randomized controlled trials. *Indian J Psychiatry* 2010;52:193. doi:10.4103/0019-5545.64587.

Villemure C, Bushnell MC. Cognitive modulation of pain: How do attention and emotion influence pain processing? *Pain* 2002;95:195–9. doi:10.1016/S0304-3959(02)00007-6.

Wachholtz AB, Pargament KI. Is spirituality a critical ingredient of meditation? Comparing the effects of spiritual meditation, secular meditation, and relaxation on spiritual, psychological, cardiac, and pain outcomes. *J Behav Med* 2005;28:369–84. doi:10.1007/s10865-005-9008-5.

Wachholtz AB, Pearce MJ. Does spirituality as a coping mechanism help or hinder coping with chronic pain? *Curr Pain Headache Rep* 2009;13:127–32. doi:10.1007/s11916-009-0022-0.

Wager TD, Atlas LY. How Is Pain Influenced by Cognition? Neuroimaging Weighs In. *Perspect Psychol Sci* 2013;8:91–7. doi:10.1177/1745691612469631.

Wager TD, Davidson ML, Hughes BL, Lindquist M a, Kevin N. Neural mechanisms of emotion regulation: Evidence for two independent prefrontal-subcortical pathways. *NIH Public Access* 2009;59:1037–50. doi:10.1016/j.neuron.2008.09.006.Neural.

Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, et al. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 2004;303:1162–7. doi:10.1126/science.1093065.

Wiech K, Farias M, Kahane G, Shackel N, Tiede W, Tracey I. An fMRI study measuring analgesia enhanced by religion as a belief system. *Pain* 2008;139:467–76. doi:10.1016/j.pain.2008.07.030.

Van Wijk EP a, Lüdtke R, Van Wijk R. Differential effects of relaxation techniques on ultraweak photon emission. *J Altern Complement Med* 2008;14:241–50. doi:10.1089/acm.2007.7185.

Williams AC de C, Eccleston C, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD007407. doi:10.1002/14651858.CD007407.pub3.

Williams AL, Selwyn PA, Liberti L, Molde S, Njike VY, McCorkle R, et al. A randomized controlled trial of meditation and massage effects on quality of life in people with late-stage disease: a pilot study. *J Palliat Med* 2005;8:939–52. doi:10.1089/jpm.2005.8.939.

Zeidan F, Gordon NS, Merchant J, Goolkasian P. The effects of brief mindfulness meditation training on experimentally induced pain. *J Pain* 2010;11:199–209. doi:10.1016/j.jpain.2009.07.015.

Zeidan F, Martucci KT, Kraft RA, Gordon NS, McHaffie JG, Coghill RC. Brain mechanisms supporting the modulation of pain by mindfulness meditation. *J Neurosci* 2011;31:5540–8. doi:10.1523/JNEUROSCI.5791-10.2011.

CAPÍTULO IV

4. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

Quanto às limitações, deve-se ressaltar que, devido à alta heterogeneidade dos estudos, não foi possível realizar uma meta-análise para tornar a evidência dos resultados mais consistente. Apesar disso, os estudos forneceram dados muito promissores que servirão de base para novos estudos e a neuroimagem tem trazido descobertas incríveis, mostrando-se uma valiosa ferramenta para aprofundamento de pesquisas clínicas.

Nos estudos incluídos nas revisões, independentemente da proporção de porcentagem mostrando que há predominantemente um baixo risco de viés nos itens avaliados, há uma série de aspectos que devem ser considerados e que contribuem para a redução do rigor metodológico. Por exemplo, o tamanho da amostra dos estudos parece ser pequeno e pode ser insuficiente, já que os autores não apresentaram um cálculo amostral. Ainda em se tratando dos participantes dos estudos, o tempo de prática meditativa bem como a vivência das técnicas não foi uniforme, o que pode influenciar na progressão do tratamento.

Os grupos de comparação variaram amplamente em relação à heterogeneidade metodológica. Uma vez que uma publicação dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) conclui que a principal dificuldade nos estudos sobre meditação é a falta de um grupo de controle adequado (Ospina et al., 2007), estudos futuros devem estabelecer condições potenciais de controle ativo, porém, segundo Loucks et al. (2014), pode-se perder bons estudos que usaram como controle ativo grupos de controle de cuidados habituais (Loucks et al., 2015), o que está de acordo com o relatório do Instituto de Medicina (2009), que estabeleceu prioridades para a pesquisa de eficácia comparada recomendando comparar a eficácia das intervenções baseadas na atenção plena e cuidados habituais no tratamento de ansiedade e depressão, dor, fatores de risco cardiovascular e doenças crônicas (Institute of Medicine, 2009).

A escolha de instrumentos diferentes para medir o mesmo desfecho e tipo de estímulo doloroso aplicado deve ser levada em consideração como uma limitação da revisão atual de algumas dessas diferenças de achados em estudos que examinam alterações encefálicas e dor (Gracely et al., 2002).

Sugerimos que futuras pesquisas que se propuserem a investigar o manejo cognitivo na dor sejam mais focadas a alguns aspectos, como as características dos participantes, o desenho experimental do estudo e a qualidade/ modo do tratamento. Os dados de estudos anteriores (Brewer et al., 2011; Grant et al., 2011) sugerem que o efeito da experiência - ou seja, meditadores recém-treinados *versus* praticantes de longo prazo, pode influenciar de diferentes maneiras as áreas ativadas pela meditação.

O conhecimento sobre o conteúdo do tratamento, o treinamento de terapeutas, o envolvimento do sujeito no tratamento, as estratégias para medir a compreensão dos participantes sobre a intervenção também são aspectos que podem garantir a melhor qualidade metodológica.

Recomendar-se-ia ainda uma padronização das medidas e instrumentos pois estudos que investigam o manejo cognitivo de paciente com dor e sofrimento, precisam de uma padronização em todos os ensaios, incluindo instrumentos para medir não só aspectos cognitivos e emocionais diferentes na dor mas também o aspecto sensorial. Assim, abordar o mesmo resultado e usar a mesma abordagem de análise ajudaria a combinar resultados para meta-análises, com uma interpretação significativa.

Com o aumento da sobrevida da população e a prevalência de dores crônicas em idades mais avançadas, somado ao restrito acesso a tratamentos de saúde adequados, as terapias cognitivas podem ser uma abordagem complementar extremamente viável e de aplicabilidade relativamente fácil.

É importante que profissionais de saúde investiguem a influência dos fatores psicológicos e da religiosidade/ espiritualidade na vida seus pacientes, e saibam lidar adequadamente com tais emoções e comportamentos. Um treinamento adequado pode ser necessário para integrar espiritualidade e prática clínica.

Finalmente, acreditamos na aplicação de projetos cada vez mais rigorosos para abordar hipóteses específicas e metodologicamente orientadas, e estamos otimistas de que pesquisas futuras sobre oração e dor serão decisivas para fortalecer os benefícios reais desta terapia complementar.

5. CONCLUSÃO

Diante dos desfechos analisados nesta revisão pode-se concluir que a regulação da dor pelas terapias cognitivas pode alterar o funcionamento das regiões encefálicas em uma rede extensiva, incluindo regiões não predominantemente nociceptivas. A terapia cognitiva reduziu a experiência afetiva da dor, enquanto as reduções das classificações de intensidade da dor foram menos consistentes. Modificações encefálicas foram mostradas como resultado da aplicação de medidas psicológicas e podem representar as implicações clínicas das modificações na atividade encefálica ou morfologia.

As terapias cognitivas, quando associadas ao componente espiritual, mostraram reduzir os pensamentos e comportamentos relacionados ao quadro algico, facilitando emoções positivas, tornando a terapia muito mais ativa e seus efeitos duradouros. A visão geral dos achados neurofisiológicos mostra que a oração tem influência nas áreas corticais pré-frontais, que modula as vias múltiplas descendentes, bem como no controle de componentes autonômicos. Juntos, esses mecanismos podem levar a mudanças no aspecto sensorial da dor, mas de forma muito significativa na expectativa e na capacidade de suportar a dor.

Portanto, as terapias cognitivas podem ser um fator que contribuirá para o bom andamento de outros tratamentos incluídos na atuação multidisciplinar. Novos estudos são necessários a fim de identificar os parâmetros ideais das terapias cognitivas para diferentes condições dolorosas, elucidar preditores e mediadores para resultados de tratamento bem-sucedidos e individualizados, bem como pontuar respondedores para diferentes estratégias de tratamento, como também as vias e mecanismos pelos quais as terapias cognitivas podem modular a dor crônica.

Essas descobertas colocam as terapias cognitivas como uma opção promissora para o manejo de sintomas relacionados à dor através de uma redução na experiência afetiva da dor ou a reinterpretação e resignificação da dor.

REFERÊNCIAS

- Abraído-Lanza AF, Vasquez E, Echeverría SE. En las manos de Dios [in God's hands]: Religious and other forms of coping among Latinos with arthritis. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:91–102. doi:10.1037/0022-006X.72.1.91.
- Abu-Raiya H, Pargament KI. Religious coping among diverse religions: Commonalities and divergences. *Psycholog Relig Spiritual* 2015;7:24–33. doi:10.1037/a0037652.
- Ai AL, Park CL, Huang B, Rodgers WL, Tice TN. Psychosocial mediation of religious coping styles: a study of short-term psychological distress following cardiac surgery. *Pers Soc Psychol Bull* 2007;33:867–82. doi:10.1177/0146167207301008.
- Allen J, Fonagy P, Bateman A. *Mentalizing in clinical practice*. 2008. doi:10.4088/JCP.09bk05202.
- Andersson G. Chronic pain and praying to a higher power: Useful or useless? *J Relig Health* 2008;47:176–87. doi:10.1007/s10943-007-9148-8.
- Andersson G, Johansson C, Nordlander A, Asmundson GJG. Chronic Pain in Older Adults: A Controlled Pilot Trial of a Brief Cognitive-Behavioural Group Treatment. *Behav Cogn Psychother* 2012;40:239–44. doi:10.1017/S1352465811000646.
- Andrade C, Radhakrishnan R. Prayer, randomized controlled trials and healing: A response to Prof. Abraham Verghese. *Indian J Psychiatry* 2010;52:193–4. doi:10.4103/0019-5545.64589.
- Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY. Towards a theory of chronic pain. *Prog Neurobiol* 2009;87:81–97. doi:10.1016/j.pneurobio.2008.09.018.
- Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005;9:463–84. doi:10.1016/j.ejpain.2004.11.001.
- Araújo LF, Coelho CG, de Mendonça ÉT, Vaz AVM, Siqueira-Batista R, Cotta RMM. Evidências da contribuição dos programas de assistência ao idoso na promoção do envelhecimento saudável no Brasil. *Rev Panam Salud Pública* 2011;30:80–6. doi:10.1590/S1020-49892011000700012.
- Bamford C, Lagattuta KH. A New Look at Children's Understanding of Mind and Emotion: The Case of Prayer. *Dev Psychol* 2010;46:78–92. doi:10.1037/a0016694.
- Barnes VA, Davis HC, Murzynowski JB, Treiber FA. Impact of Meditation on Resting and Ambulatory Blood Pressure and Heart Rate in Youth. *Psychosom Med* 2004;66:909–14. doi:10.1097/01.psy.0000145902.91749.35.
- Beauregard M, Courtemanche J, Paquette V. Brain activity in near-death experiencers during a meditative state. *Resuscitation* 2009;80:1006–10. doi:10.1016/j.resuscitation.2009.05.006.

- Beauregard M, Paquette V. Neural correlates of a mystical experience in Carmelite nuns. *Neurosci Lett* 2006;405:186–90. doi:10.1016/j.neulet.2006.06.060.
- Becerra L, Breiter HC, Wise R, Gonzalez RG, Borsook D. Reward circuitry activation by noxious thermal stimuli. *Neuron* 2001;32:927–46. doi:10.1016/S0896-6273(01)00533-5.
- Bernardy K, Füßer N, Köllner V, Häuser W. Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome - A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2010;37:1991–2005. doi:10.3899/jrheum.100104.
- Beste C, Dinse HR. Learning without training. *Curr Biol* 2013;23. doi:10.1016/j.cub.2013.04.044.
- Bezerra FC, Almeida MI de, Nóbrega-Therrien SM. Estudos sobre envelhecimento no Brasil: revisão bibliográfica. *Rev Bras Geriatr E Gerontol* 2012;15:155–67. doi:10.1590/S1809-98232012000100017.
- Bonadonna R. Meditation's impact on chronic illness. *Holist Nurs Pract* 2003;17:309–19.
- Boyer P, Bergstrom B. Evolutionary Perspectives on Religion. *Annu Rev Anthropol* 2008;37:111–30. doi:10.1146/annurev.anthro.37.081407.085201.
- Brown CA, Jones AKP. Meditation experience predicts less negative appraisal of pain: Electrophysiological evidence for the involvement of anticipatory neural responses. *Pain* 2010;150:428–38. doi:10.1016/j.pain.2010.04.017.
- Brown GK, Nicassio PM. Development of a questionnaire for the assessment of active and passive coping strategies in chronic pain patients. *Pain* 1987;31:53–64. doi:10.1016/0304-3959(87)90006-6.
- Burke A, Lam CN, Stussman B, Yang H. Prevalence and patterns of use of mantra, mindfulness and spiritual meditation among adults in the United States. *BMC Complement Altern Med* 2017;17:316. doi:10.1186/s12906-017-1827-8.
- Bushnell MC, Čeko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2013a;14:502–11. doi:10.1038/nrn3516.
- Bushnell MC, Čeko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2013b;14:502–11. doi:10.1038/nrn3516.
- Büssing A, Ostermann T, Matthiessen PF. Adaptive coping and spirituality as a resource in cancer patients. *Breast Care* 2007;2:195–202. doi:10.1159/000104172.
- Campbell JD, Yoon DP, Johnstone B. Determining relationships between physical health and spiritual experience, religious practices, and congregational support in a heterogeneous medical sample. *J Relig Health* 2010;49:3–17. doi:10.1007/s10943-008-9227-5.

- Carolina A, Machado A, Cristina A, Brêtas P. Comunicação não-verbal de idosos frente ao processo de dor. *Rev Bras Enferm* 2006;59:129–33. doi:10.1590/S0034-71672006000200002.
- Chou R, Qaseem A, Snow V, al et. 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.
- Colvonen PJ, Glassman LH, Crocker LD, Buttner MM, Orff H, Schiehser DM, et al. Pretreatment biomarkers predicting PTSD psychotherapy outcomes: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;75:140–56. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.01.027.
- Costa N. O surgimento de diferentes denominações para a Terapia Comportamental no Brasil. *Rev Bras Ter Comport E Cogn* 2011;13:46–57.
- Crescentini C, Di Bucchianico M, Fabbro F, Urgesi C. Excitatory stimulation of the right inferior parietal cortex lessens implicit religiousness/spirituality. *Neuropsychologia* 2015;70:71–9. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2015.02.016.
- Cunha LL, Mayrink WC. Influência da dor crônica na qualidade de vida em idosos. *Rev Dor* 2011;12:120–4. doi:10.1590/S1806-00132011000200008.
- Dedert EA, Studts JL, Weissbecker I, Salmon PG, Banis PL, Sephton SE. Religiosity May Help Preserve the Cortisol Rhythm in Women with Stress-Related Illness. *Int J Psychiatry Med* 2004;34:61–77. doi:10.2190/2Y72-6H80-BW93-U0T6.
- Dellaroza MSG, Pimenta CA de M, Duarte YA, Lebrão ML. Dor crônica em idosos residentes em São Paulo, Brasil: prevalência, características e associação com capacidade funcional e mobilidade (Estudo SABE). *Cad Saude Publica* 2013;29:325–34. doi:10.1590/S0102-311X2013000200019.
- Dezutter J, Robertson LA, Luyckx K, Hutsebaut D. Life satisfaction in chronic pain patients: The stress-buffering role of the centrality of religion. *J Sci Study Relig* 2010;49:507–16. doi:10.1111/j.1468-5906.2010.01525.x.
- Dunckley P, Aziz Q, Wise RG, Brooks J, Tracey I, Chang L. Attentional modulation of visceral and somatic pain. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:569–77. doi:10.1111/j.1365-2982.2007.00908.x.
- Dunn KS, Horgas AL. Religious and nonreligious coping in older adults experiencing chronic pain. *Pain Manag Nurs* 2004;5:19–28. doi:10.1016/S1524-9042(03)00070-5.
- Dunn KS, Horgas AL. The prevalence of prayer as a spiritual self-care modality in elders. *J Holist Nurs* 2000;18:337–51. doi:10.1177/089801010001800405.

- Ehde DM, Dillworth TM, Turner JA. Cognitive-Behavioral Therapy for Individuals With Chronic Pain. *Efficacy, Innovations, and Directions for Research. Am Psychol* 2014;69:22–9. doi:10.1037/a0035747.
- Fernandez E, Turk DC. The utility of cognitive coping strategies for altering pain perception: a meta-analysis. *Pain* 1989;38:123–35. doi:10.1016/0304-3959(89)90230-3.
- Fhon JRS, Diniz MA, Leonardo KC, Kusumota L, Haas VJ, Rodrigues RAP. Síndrome de fragilidade relacionada à incapacidade funcional no idoso. *ACTA Paul Enferm* 2012;25:589–94. doi:10.1590/S0103-21002012005000016.
- Fordyce WE, Company MCV. Behavioral methods for chronic pain and illness. *Pain* 1977;3:291–2. doi:10.1016/0304-3959(77)90029-X.
- Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *International Chronic*
- Gard T, Hölzel BK, Sack AT, Hempel H, Lazar SW, Vaitl D, et al. Pain attenuation through mindfulness is associated with decreased cognitive control and increased sensory processing in the brain. *Cereb Cortex* 2012;22:2692–702. doi:10.1093/cercor/bhr352.
- Geral F, Medicina F De. Dor crônica em um ambulatório universitário de fisioterapia. *Rev Ciênc Med Campinas* 2006;15:211–21.
- Gingnell M, Frick A, Engman J, Alaie I, Björkstrand J, Faria V, et al. Combining escitalopram and cognitive-behavioural therapy for social anxiety disorder: randomised controlled fMRI trial. *Br J Psychiatry* 2016;209:229–35. doi:10.1192/bjp.bp.115.175794.
- Glass JM, Williams DA, Fernandez-Sanchez M-L, Kairys A, Barjola P, Heitzeg MM, et al. Executive function in chronic pain patients and healthy controls: different cortical activation during response inhibition in fibromyalgia. *J Pain* 2011;12:1219–29. doi:10.1016/j.jpain.2011.06.007.
- Glombiewski JA, Sawyer AT, Gutermann J, Koenig K, Rief W, Hofmann SG. Psychological treatments for fibromyalgia: A meta-analysis. *Pain* 2010;151:280–95. doi:10.1016/j.pain.2010.06.011.
- de Góes Salvetti M, de Mattos Pimenta CA. Dor crônica e a crença de auto-eficácia. *Rev Da Esc Enferm* 2007;41:135–40. doi:10.1590/S0080-62342007000100018.
- Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health* 2011;11:770. doi:10.1186/1471-2458-11-770.
- Grachev ID, Fredrickson BE, Apkarian V. Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Pain* 2000;89:7–18. doi:S0304-3959(00)00340-7 [pii].

- Granqvist P, Kirkpatrick LA. Religion, spirituality, and attachment. *APA Handb. Psychol. Relig. Spiritual. (Vol 1) Context. theory, Res.*, 2013, p. 139–55. doi:10.1037/14045-007.
- Grant JA, Rainville P. Pain Sensitivity and Analgesic Effects of Mindful States in Zen Meditators: A Cross-Sectional Study. *Psychosom Med* 2009;71:106–14. doi:10.1097/PSY.0b013e31818f52.
- Hart RP, Martelli MF, Zasler ND. Chronic pain and neuropsychological functioning. *Neuropsychol Rev* 2000;10:131–49. doi:10.1023/A:1009020914358.
- Häuser W, Wolfe F, Henningsen P, Schmutzer G, Brähler E, Hinz A. Untying chronic pain: prevalence and societal burden of chronic pain stages in the general population - a cross-sectional survey. *BMC Public Health* 2014;14:352. doi:10.1186/1471-2458-14-352.
- Van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth* 2013;111:13–8. doi:10.1093/bja/aet123.
- Henschke N, Ostelo RW, van Tulder MW, Vlaeyen JW, Morley S, Assendelft WJ, et al. Behavioural treatment for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD002014. doi:10.1002/14651858.CD002014.pub3.
- Institute of Medicine. Initial national priorities for comparative effectiveness research. 2009. doi:http://www.nap.edu/catalog/12648.html.
- Jain S, Shapiro SL, Swanick S, Roesch SC, Mills PJ, Bell I, et al. A randomized controlled trial of mindfulness meditation versus relaxation training: Effects on distress, positive states of mind, rumination, and distraction. *Ann Behav Med* 2007;33:11–21. doi:10.1207/s15324796abm3301_2.
- Jegindø EME, Vase L, Skewes JC, Terkelsen AJ, Hansen J, Geertz AW, et al. Expectations contribute to reduced pain levels during prayer in highly religious participants. *J Behav Med* 2013;36:413–26. doi:10.1007/s10865-012-9438-9.
- Jensen KB, Kosek E, Wicksell R, Kemani M, Olsson G, Merle J V., et al. Cognitive Behavioral Therapy increases pain-evoked activation of the prefrontal cortex in patients with fibromyalgia. *Pain* 2012;153:1495–503. doi:10.1016/j.pain.2012.04.010.
- Johnson KA, Li YJ, Cohen AB, Okun MA. Friends in high places: The influence of authoritarian and benevolent god-concepts on social attitudes and behaviors. *Psycholog Relig Spiritual* 2013;5:15–22. doi:10.1037/a0030138.
- Kapogiannis D, Barbey AK, Su M, Zamboni G, Krueger F, Grafman J. Cognitive and neural foundations of religious belief. *Proc Natl Acad Sci* 2009;106:4876–81. doi:10.1073/pnas.0811717106.

- Kapogiannis D, Deshpande G, Krueger F, Thornburg MP, Grafman JH. Brain Networks Shaping Religious Belief. *Brain Connect* 2014;140115093509009. doi:10.1089/brain.2013.0172.
- Keefe FJ, Gil KM. Behavioral concepts in the analysis of chronic pain syndromes. *J Consult Clin Psychol* 1986;54:776–83. doi:10.1037/0022-006X.54.6.776.
- Koenig HG. Religion and Medicine II: Religion, Mental Health, and Related Behaviors. *Int'l J Psychiatry Med* 2001;31:97–109. doi:10.2190/BK1B-18TR-X1NN-36GG.
- Kok BE, Waugh CE, Fredrickson BL. Meditation and Health: The Search for Mechanisms of Action. *Soc Personal Psychol Compass* 2013;7:27–39. doi:10.1111/spc3.12006.
- van Koulil S, van Lankveld W, Kraaimaat FW, van Helmond T, Vedder A, van Hoorn H, et al. Tailored cognitive-behavioral therapy for fibromyalgia: Two case studies. *Patient Educ Couns* 2008;71:308–14. doi:10.1016/j.pec.2007.11.025.
- 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. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.05.002.
- Lazar SW, Bush G, Gollub RL, Fricchione GL, Khalsa G, Benson H. Functional brain mapping of the relaxation response and meditation. *Neuroreport* 2000;11:1581–5. doi:10.1097/00001756-200005150-00041.
- Loggia ML, Mogil JS, Bushnell MC. Experimentally Induced Mood Changes Preferentially Affect Pain Unpleasantness. *J Pain* 2008;9:784–91. doi:10.1016/j.jpain.2008.03.014.
- Loucks EB, Schuman-Olivier Z, Britton WB, Fresco DM, Desbordes G, Brewer JA, et al. Mindfulness and Cardiovascular Disease Risk: State of the Evidence, Plausible Mechanisms, and Theoretical Framework. *Curr Cardiol Rep* 2015;17. doi:10.1007/s11886-015-0668-7.
- Luerding R, Weigand T, Bogdahn U, Schmidt-Wilcke T. Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: Structural correlates of pain-cognition interaction. *Brain* 2008;131:3222–31. doi:10.1093/brain/awn229.
- Masters KS, Spielmanns GI. Prayer and health: Review, meta-analysis, and research agenda. *J Behav Med* 2007;30:329–38. doi:10.1007/s10865-007-9106-7.
- Mayers C, Leavey G, Vallianatou C, Barker C. How clients with religious or spiritual beliefs experience psychological help-seeking and therapy: A qualitative study. *Clin Psychol Psychother* 2007;14:317–27. doi:10.1002/cpp.542.

- Mazzola A a. Ressonância magnética : princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional Magnetic resonance : principles of image formation and applications in functional imaging. *Rev Bras Física Médica* 2009;3:117–29.
- McCullough ME, Larson DB. Prayer. *Integr. Spiritual. into Treat. Resour. Pract.*, 1999, p. 85–110. doi:10.1037/10327-005.
- McKay R, Whitehouse H. Religion and morality. *Psychol Bull* 2015;141:447–73. doi:10.1037/a0038455.
- Meisenhelder JB, Chandler EN. Prayer and health outcomes in Church members. *Altern Ther Health Med* 2000;6:56–60.
- Merlijn VPBM, Hunfeld JAM, van der Wouden JC, Hazebroek-Kampschreur AAJM, van Suijlekom-Smit LWA, Koes BW, et al. A cognitive-behavioural program for adolescents with chronic pain—a pilot study. *Patient Educ Couns* 2005;59:126–34. doi:10.1016/j.pec.2004.10.010.
- Merskey H, Bogduk N. IASP Task Force on Taxonomy Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage. *IASP Task Force Taxon* 1994:209–14. doi:http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959(86)90113-2.
- Ministério da Saúde. Portaria N°19, de 03 de janeiro de 2002. 2002.
- Montoro CI, Reyes del Paso GA. Personality and fibromyalgia: Relationships with clinical, emotional, and functional variables. *Pers Individ Dif* 2015;85:236–44. doi:10.1016/j.paid.2015.05.017.
- Moreira-Almeida A, Koenig HG. Religiousness and spirituality in fibromyalgia and chronic pain patients. *Curr Pain Headache Rep* 2008;12:327–32. doi:10.1007/s11916-008-0055-9.
- Moreira-Almeida A, Koenig HG, Lucchetti G. Clinical implications of spirituality to mental health: Review of evidence and practical guidelines. *Rev Bras Psiquiatr* 2014;36:176–82. doi:10.1590/1516-4446-2013-1255.
- Newberg AB. The neuroscientific study of spiritual practices. *Front Psychol* 2014;5. doi:10.3389/fpsyg.2014.00215.
- Newberg AB, Iversen J. The neural basis of the complex mental task of meditation: Neurotransmitter and neurochemical considerations. *Med Hypotheses* 2003;61:282–91. doi:10.1016/S0306-9877(03)00175-0.
- Ochsner KN, Silvers JA, Buhle JT. Functional imaging studies of emotion regulation: a synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1251:E1–24. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06751.

- Opialla S, Lutz J, Scherpiet S, Hittmeyer A, J?ncke L, Rufer M, et al. Neural circuits of emotion regulation: a comparison of mindfulness-based and cognitive reappraisal strategies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014;265:45–55. doi:10.1007/s00406-014-0510-z.
- Pearce MJ, Koenig HG, Robins CJ, Nelson B, Shaw SF, Cohen HJ, et al. Religiously integrated cognitive behavioral therapy: A new method of treatment for major depression in patients with chronic medical illness. *Psychotherapy* 2015;52:56–66. doi:10.1037/a0036448.
- Pereira FM, Penido M a. Aplicabilidade Teórico-Prática da Terapia Cognitivo Comportamental na Psicologia Hospitalar. *Rev Bras Ter Cogn* 2010;6:189–220.
- Peres MFP, Lucchetti G. Coping Strategies in Chronic Pain. *Curr Pain Headache Rep* 2010;14:331–8. doi:10.1007/s11916-010-0137-3.
- Perlman DM, Salomons T V., Davidson RJ, Lutz A. Differential effects on pain intensity and unpleasantness of two meditation practices. *Emotion* 2010;10:65–71. doi:10.1037/a0018440.
- Ramírez-Maestre C, Esteve R, López AE. Cognitive appraisal and coping in chronic pain patients. *Eur J Pain* 2008;12:749–56. doi:10.1016/j.ejpain.2007.11.004.
- Rippentrop a. E. A Review of the Role of Religion and Spirituality in Chronic Pain Populations. *Rehabil Psychol* 2005;50:278–84. doi:10.1037/0090-5550.50.3.278.
- Rizzardi C, Teixeira M, Siqueira S. Espiritualidade e religiosidade no enfrentamento da dor. *O Mundo Da Saúde, São Paulo* 2010;34:483–7.
- Roditi D, Robinson ME. The role of psychological interventions in the management of patients with chronic pain. *Psychol Res Behav Manag* 2011;4:41–9. doi:10.2147/PRBM.S15375.
- Roemer L, Orsillo SM. A prática da terapia cognitivo-comportamental baseada em mindfulness e aceitação. vol. 18. 2012.
- Schaap-Jonker H, Corveleyn JMT. Mentalizing and religion: A promising combination for psychology of religion, illustrated by the case of prayer. *Arch Psychol Relig* 2014;36:303–22. doi:10.1163/15736121-12341292.
- Schjøedt U, Stødkilde-Jørgensen H, Geertz AW, Roepstorff A. Highly religious participants recruit areas of social cognition in personal prayer. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2009;4:199–207. doi:10.1093/scan/nsn050.
- Schweinhart P, Bushnell MC. Pain imaging in health and disease--how far have we come? *J Clin Invest* 2010;120:3788–97. doi:10.1172/JCI43498.
- Schweinhart P, Kalk N, Wartolowska K, Chessell I, Wordsworth P, Tracey I. Investigation into the neural correlates of emotional augmentation of clinical pain. *Neuroimage* 2008;40:759–66. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.12.016.

- Schweinhardt P, Sauro KM, Bushnell MC. Fibromyalgia: A Disorder of the Brain? *Neuroscientist* 2008;14:415–21. doi:10.1177/1073858407312521.
- Seybold KS. Physiological mechanisms involved in religiosity/spirituality and health. *J Behav Med* 2007;30:303–9. doi:10.1007/s10865-007-9115-6.
- Simons LE, Elman I, Borsook D. Psychological processing in chronic pain: A neural systems approach. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;39:61–78. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.12.006.
- Spilka B, Hood RW, Hunsberger B, Gorsuch R. *The Psychology of Religion*. 2003.
- Stanley MA, Bush AL, Camp ME, Jameson JP, Phillips LL, Barber CR, et al. Older adults' preferences for religion/spirituality in treatment for anxiety and depression. *Aging Ment Heal* 2011;15:334–43. doi:10.1080/13607863.2010.519326.
- Stroppa A, Moreira-Almeida A. Saúde e Espiritualidade Cap. 20 -Religiosidade e Saúde RELIGIOSIDADE E SAÚDE. *Belo Horiz Inede* 2008:427–43.
- Sturgeon JA. Psychological therapies for the management of chronic pain. *Psychol Res Behav Manag* 2014;7:115–24. doi:10.2147/PRBM.S44762.
- Thieme K, Flor H, Turk DC. Psychological pain treatment in fibromyalgia syndrome: efficacy of operant behavioural and cognitive behavioural treatments. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R121. doi:10.1186/ar2010.
- Thompson DG, Kesler SR, Sudheimer K, Mehta KM, Thompson LW, Marquett RM, et al. fMRI Activation During Executive Function Predicts Response to Cognitive Behavioral Therapy in Older, Depressed Adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015;23:13–22. doi:10.1016/j.jagp.2014.02.001.
- La Torre M ary A. A holistic view of psychotherapy: connecting mind, body, and spirit. *Perspect Psychiatr Care* 2000;36:67–8. doi:10.1111/j.1744-6163.2000.tb00693.
- Ushnell MCB, Uncan GHD, Ofbauer RKH, Hen JC, Bushnell MC, Duncan GH, et al. Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:7705–9. doi:10.1073/pnas.96.14.7705.
- Vago DR, Silbersweig DA. Self-awareness, self-regulation, and self-transcendence (S-ART): a framework for understanding the neurobiological mechanisms of mindfulness. *Front Hum Neurosci* 2012;6. doi:10.3389/fnhum.2012.00296.
- 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. doi:10.1016/j.pain.2004.02.033.

- Veehof MM, Oskam MJ, Schreurs KMG, Bohlmeijer ET. Acceptance-based interventions for the treatment of chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *Pain* 2011;152:533–42. doi:10.1016/j.pain.2010.11.002.
- Verra ML, Angst F, Staal JB, Brioschi R, Lehmann S, Aeschlimann A, et al. Differences in pain, function and coping in Multidimensional Pain Inventory subgroups of chronic back pain: a one-group pretest-posttest study. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:145. doi:10.1186/1471-2474-12-145.
- Villemure C, Bushnell MC. Mood Influences Supraspinal Pain Processing Separately from Attention. *J Neurosci* 2009;29:705–15. doi:10.1523/JNEUROSCI.3822-08.2009.
- Villemure C, Bushnell MC. Cognitive modulation of pain: How do attention and emotion influence pain processing? *Pain* 2002;95:195–9. doi:10.1016/S0304-3959(02)00007-6.
- Wachholtz AB, Pargament KI. Is spirituality a critical ingredient of meditation? Comparing the effects of spiritual meditation, secular meditation, and relaxation on spiritual, psychological, cardiac, and pain outcomes. *J Behav Med* 2005;28:369–84. doi:10.1007/s10865-005-9008-5.
- Van Wijk EP a, Lütke R, Van Wijk R. Differential effects of relaxation techniques on ultraweak photon emission. *J Altern Complement Med* 2008;14:241–50. doi:10.1089/acm.2007.7185.
- Williams AC de C, Eccleston C, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD007407. doi:10.1002/14651858.CD007407.
- Williams AL, Selwyn PA, Liberti L, Molde S, Njike VY, McCorkle R, et al. A randomized controlled trial of meditation and massage effects on quality of life in people with late-stage disease: a pilot study. *J Palliat Med* 2005;8:939–52. doi:10.1089/jpm.2005.8.939.
- Winkeljohn Black S, Pössel P, Rosmarin DH, Tariq A, Jeppsen BD. Prayer Type, Disclosure, and Mental Health Across Religious Groups. *Couns Values* 2017;62:216–34. doi:10.1002/cvj.12060.
- Wishart HA, Saykin AJ, McAllister TW. Functional magnetic resonance imaging: Emerging clinical applications. *Curr Psychiatry Rep* 2002;4:338–45. doi:10.1007/s11920-002-0081-y.
- Worthington EL, Hook JN, Davis DE, McDaniel MA. Religion and spirituality. *J Clin Psychol* 2011;67:204–14. doi:10.1002/jclp.20760.
- Wuthnow R. Prayer, cognition, and culture. *Poetics* 2008;36:333–7. doi:10.1016/j.poetic.2008.06.002.

- Yoshino A, Okamoto Y, Doi M, Horikoshi M, Oshita K, Nakamura R, et al. Effectiveness of group cognitive behavioral therapy for somatoform pain disorder patients in Japan: A preliminary non-case-control study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015;69:763–72. doi:10.1111/pcn.12330.
- Yoshino A, Okamoto Y, Kunisato Y, Yoshimura S, Jinnin R, Hayashi Y, et al. Distinctive spontaneous regional neural activity in patients with somatoform pain disorder: A preliminary resting-state fMRI study. *Psychiatry Res - Neuroimaging* 2014;221:246–8. doi:10.1016/j.psychresns.2013.12.006.
- Yoshino A, Okamoto Y, Yoshimura S, Shishida K, Toki S, Doi M, et al. Distinctive neural responses to pain stimuli during induced sadness in patients with somatoform pain disorder: An fMRI study. *NeuroImage Clin* 2013;2:782–9. doi:10.1016/j.nicl.2013.06.001.
- Zeidan F, Emerson NM, Farris SR, Ray JN, Jung Y, McHaffie JG, et al. Mindfulness Meditation-Based Pain Relief Employs Different Neural Mechanisms Than Placebo and Sham Mindfulness Meditation-Induced Analgesia. *J Neurosci* 2015;35:15307–25. doi:10.1523/JNEUROSCI.2542-15.2015.
- Zeidan F, Gordon NS, Merchant J, Goolkasian P. The effects of brief mindfulness meditation training on experimentally induced pain. *J Pain* 2010;11:199–209. doi:10.1016/j.jpain.2009.07.015.
- Zeidan F, Martucci KT, Kraft RA, Gordon NS, McHaffie JG, Coghill RC. Brain mechanisms supporting the modulation of pain by mindfulness meditation. *J Neurosci* 2011;31:5540–8. doi:10.1523/JNEUROSCI.5791-10.2011.
- Zeidner ME, Endler NSE. *Handbook of Coping: Theory, Research, Applications*. 1996.

ANEXOS

Anexo A

De: Complementary Therapies in Medicine <EviseSupport@elsevier.com>

Data: 8 de dezembro de 2017 05:12:48 BRT

Para: desantanajm@gmail.com

Assunto: Your manuscript CTIM_2017_776 has been sent for review

Responder A: ctm@elsevier.com

This message was sent automatically. Please do not reply.

Reference: CTIM_2017_776

Title: Correlations between brain changes and pain management after cognitive therapies: a systematic review of neuroimaging studies.

Journal: Complementary Therapies in Medicine

Dear Professor DeSantana,

I am currently identifying and contacting reviewers who are acknowledged experts in the field. Since peer review is a voluntary service it can take time to find reviewers who are both qualified and available. While reviewers are being contacted, the status of your manuscript will appear in EVISE® as 'Reviewer Invited'.

Once a reviewer agrees to review your manuscript, the status will change to 'Under Review'.

When I have received the required number of expert reviews, the status will change to 'Ready for Decision' while I evaluate the reviews before making a decision on your manuscript.

To track the status of your manuscript, please log into EVISE® and go to 'My Submissions' via:

http://www.evise.com/evise/faces/pages/navigation/NavController.jsp?JRNL_ACR=CTIM

Kind regards,

Complementary Therapies in Medicine

Have questions or need assistance?

For further assistance, please visit our [Customer Support](#) site. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about EVISE® via interactive tutorials. You can also talk 24/5 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

Anexo B**Pain Medicine onbehalfof@manuscriptcentral.com**

03-Jan-2018

Dear Miss Nascimento:

Your manuscript entitled "Evidence of neurophysiologic mechanisms of prayer for pain management: a systematic review" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in Pain Medicine.

Your manuscript ID is PME-RA-Jan-18-008.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log into Manuscript Central at <https://mc.manuscriptcentral.com/pme> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging into <https://mc.manuscriptcentral.com/pme>.

Thank you for submitting your manuscript to Pain Medicine.

Sincerely,

Pain Medicine Editorial Office.