

Neurociência cognitiva e afetiva em dor crônica: relevância para a fisioterapia

Cognitive and affective neuroscience of chronic pain: relevance for physiotherapy

Pedro Montoya

Instituto de Pesquisa em Ciências da Saúde (IUNICS-IdISBa), Universidade das Ilhas Baleares, Espanha.
ORCID: 0000-0001-8652-948X. pedro.montoya@uib.es

RESUMO | INTRODUÇÃO: A dor crônica é o principal motivo das consultas médicas, bem como um dos principais encargos para o sistema de saúde nos países desenvolvidos. No entanto, as terapias atuais ainda são inadequadas para certos tipos de dor crônica, como no caso da fibromialgia, ou causam efeitos colaterais intoleráveis (como opióides). Compreender as bases neurofisiológicas e psicobiológicas da dor crônica é crucial para desenvolver estratégias adequadas e eficientes para avaliação e tratamento multidisciplinar da dor. **OBJETIVO:** O objetivo deste trabalho é fornecer um breve resumo do estado atual da arte para esclarecer as estratégias mais eficazes para o tratamento da dor crônica. **MÉTODOS:** Revisão narrativa da literatura desenvolvido em um centro mundial de referência para estudar a dor crônica. **RESULTADOS:** Nas últimas décadas foi demonstrado que as mudanças plásticas que ocorrem no cérebro são fundamentais para a compreensão da manutenção da dor ao longo do tempo. As pesquisas forneceram evidências de que pacientes com dor crônica apresentaram processamento cerebral anormal da informação corporal e que estados emocionais negativos podem alterar significativamente o funcionamento do cérebro e amplificar o sofrimento associado à dor. Por outro lado, sugeriu-se que o fortalecimento das habilidades de regulação emocional através da reavaliação cognitiva e supressão, como usado na terapia cognitivo-comportamental ou na atenção plena, pode ajudar a regular a dor e a emoção em pacientes com dor crônica. No entanto, os mecanismos cerebrais envolvidos nestes processos regulatórios ainda devem ser elucidados, antes de serem transferidos para a prática clínica. **CONCLUSÃO:** A neurociência cognitiva e afetiva é fundamental para a compreensão da dor crônica.

PALAVRAS-CHAVE: Dor crônica. Neurociência. Comportamento.

ABSTRACT | BACKGROUND: Chronic pain is the main reason for medical consultation, as well as one of the main burdens of the health system in the developed world. However, current therapies are still inadequate for certain types of chronic pain, as in the case of fibromyalgia syndrome, or cause intolerable side effects (such as opioids). Understanding the neurophysiological and psychobiological bases of chronic pain is crucial to develop adequate and efficient strategies for the multidisciplinary evaluation and treatment of pain. **OBJECTIVE:** The aim of this work is to provide a brief summary of the current state of the art to clarify the most effective strategies for the treatment of chronic pain. **METHODS:** Narrative literature study developed in a reference world center to study of chronic pain. **RESULTS:** In the last decades, it has been demonstrated that the plastic changes that occur in the brain are key for understanding the maintenance of pain over time. Research has provided evidence that patients with chronic pain displayed abnormal brain processing of body information and that negative emotional states can significantly alter brain functioning and amplify the suffering associated with pain. On the other hand, it has been suggested that strengthening emotional regulation skills through cognitive reassessment and suppression as used in cognitive-behavioral therapy or mindfulness can help regulate pain and emotion in patients with chronic pain. However, the brain mechanisms involved in these regulatory processes must still be elucidated, before being transferred to clinical practice. **CONCLUSION:** Cognitive and affective neuroscience is fundamental to physiotherapists understanding chronic pain.

KEYWORDS: Chronic pain. Neuroscience. Behavior.

Introdução

A dor é uma conhecida experiência subjetiva, sensorial e afetiva, provocada pelo sistema nervoso central. De uma perspectiva muito restritiva, a dor é uma resposta psicobiológica às lesões corporais e representa um sintoma de doença. No entanto, a dor tem consequências positivas para o organismo, uma vez que desencadeia reações fisiológicas e psicológicas direcionadas para a recuperação das funções corporais e a sobrevivência. A partir desta perspectiva adaptativa, a dor cumpre três funções relevantes: alarme, recuperação e comunicação. A experiência da dor serve como um sinal de alerta para indicar a existência de danos corporais no indivíduo. A medição da dor e outros sinais vitais fornecem informações relevantes sobre o funcionamento correto do corpo e, portanto, qualquer alteração nos níveis críticos desses sinais vitais são indicadores da integridade do organismo. O principal problema que a dor apresenta como sinal vital é provavelmente a dificuldade de medi-lo objetivamente no cenário clínico. Deve-se ter em conta que a dor é, fundamentalmente, uma experiência subjetiva. Nos últimos anos, a pesquisa de neurociências está fornecendo novas ferramentas para registrar gravemente dor em humanos.

Além disso, a possibilidade de perceber e experimentar dor permite que os organismos iniciem o comportamento adequado para reparar os danos corporais. Neste sentido, a experiência subjetiva da dor tem características fisiológicas semelhantes a outras sensações subjetivas, como fome, sede ou frio / calor. Assim, por exemplo, a experiência da dor provoca comportamentos típicos para reduzir lesões corporais e para facilitar a recuperação (por exemplo, descansar, massagear a área lesada, tomar analgésicos, expressar raiva, prevenir malvadas, rezar ou reclamar). Além disso, a expressão facial e verbal da dor cumpre uma função importante da comunicação humana social, permitindo que pessoas que compartilhem a mesma cultura compreendam e interpretem com sucesso a dor nos outros. A experiência da dor geralmente desencadeia uma expressão facial caracterizada pela abaixamento e constrição das sobrancelhas, o levantamento das bochechas, a redução da abertura das pálpebras até o fechamento dos olhos, a enrugamento do nariz, a descida da mandíbula e a abertura da boca. Desta forma, a expressão

facial da dor, como ocorre com a expressão facial de outras emoções (felicidade, tristeza, raiva, medo, etc.), é caracterizada por um típico padrão de ativação muscular que geralmente é interpretado de forma adequada pela maioria dos indivíduos. Além disso, os padrões de auto-expressão da dor e reconhecimento da dor contêm componentes semelhantes aos de outras expressões emocionais: verbal (gemidos, gritos, etc.), motores (mudanças na postura, expressão facial) e fisiológicos (transpiração, alterações na vascularização de pele e atividade cardiovascular, etc.).

Conforme afirmado pela Associação Internacional para o Estudo da Dor, a dor deve ser definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a lesões corporais que podem ser reais ou descritas nesses termos (Associação Internacional para o Estudo da Dor). Como consequência, a avaliação clínica da dor deve incluir uma avaliação de todos esses aspectos, incluindo uma avaliação da função cerebral.

Do ponto de vista neurofisiológico, a dor é definida como uma experiência subjetiva originada pela chegada da informação nociceptiva ao sistema nervoso central, envolvendo diferentes regiões cerebrais intervindo. As funções desempenhadas por essas regiões estão relacionadas a diferentes processos ou funções psicológicas que acompanham a dor. Assim, por exemplo, quando ocorre uma lesão no corpo, pode-se perceber o grau de coceira, ardor ou inchaço, mas também é possível localizar a origem exata dessa sensação no corpo e estimar sua duração e intensidade. Além disso, é possível que a sensação dolorosa atraia toda a atenção, que a dor torna difícil ser distraída por outras atividades, que a dor muda de humor, que a expressão facial se torna mais rígida, que a atividade diária é reduzida e que o paciente busca o consolo de outras pessoas (médico, família, assistência social, etc.). Todos esses exemplos ilustram a ideia de que a percepção da dor vai além de uma mera sensação corporal, mas também essa dor é uma função biológica que é acompanhada por múltiplos fatores psicológicos, como emoções, atenção ou memória. Hoje em dia, sabe-se que uma ampla rede de estruturas cerebrais, incluindo córtices somatossensíveis, giro cingulado, córtex pré-frontal, gânglios basais ou matéria cinzenta periaquedutal,

desencadeia a ativação de todos esses processos ou fatores psicológicos durante a experiência da dor.

Dor crônica

A experiência da dor geralmente é limitada no tempo, pois é provável que a ativação do sistema nociceptivo finalmente desapareça com o processo de cicatrização. Algumas vezes, no entanto, a dor continua excessivamente ao longo do tempo, para de cumprir uma função adaptativa e se torna um problema de saúde a nível pessoal e social. Nesses casos, a dor geralmente persiste por meses ou mesmo anos após o dano ao corpo ter sido reparado, tornando-se assim uma fonte de sofrimento contínuo e condicionando toda a vida do paciente. Portanto, quando a dor persiste por longo tempo, deixa de ser um sintoma de danos corporais para se tornar uma doença. Do ponto de vista clínico, a cronificação da dor implica em mudanças importantes na vida do indivíduo que afeta o estado emocional, cognitivo e social, bem como o funcionamento do cérebro. De acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Dor, a dor é considerada crônica quando é sustentada por mais de seis meses. A dor crônica é um fenômeno complexo que vai além do prolongamento no tempo de uma sensação desagradável associada a danos corporais. Além disso, a dor crônica é um importante problema de saúde que se deve à incapacidade associada e à dificuldade de aplicar um tratamento efetivo, mas principalmente devido à sua alta prevalência entre a população adulta mundial.

Atualmente, existem evidências clínicas e empíricas abundantes sobre as diferenças que distinguem a dor aguda da dor crônica ou patológica. Essas diferenças também apoiam a ideia de que as técnicas de avaliação e a abordagem terapêutica que é eficaz no caso de dor aguda podem não ser adequadas para a dor crônica. Primeiro, pessoas com dor crônica mostram falta de correspondência entre a magnitude dos danos corporais e a intensidade subjetiva de dor que eles percebem. Em geral, a percepção subjetiva que nossos sentidos nos dão (visão, audição, gosto, cheiro, toque, etc.) está relacionada à magnitude física dos estímulos que percebemos. No entanto, no caso da dor crônica, parece haver uma relação desproporcional entre os danos corporais e a intensidade da dor percebida.

Apesar da relevância do problema e do conhecimento adquirido nos últimos anos, a avaliação clínica e o tratamento terapêutico da dor crônica ainda estão em desenvolvimento. A este respeito, é notável que um relatório da British Pain Society, publicado em 2009, tenha observado que o treinamento clínico na identificação, avaliação e tratamento da dor nas universidades no Reino Unido representa apenas 1% do treinamento total recebido pelos profissionais de saúde (http://www.britishpainsociety.org/media_surveys.htm).

Dor no cérebro

A pesquisa de neurociências nas últimas décadas demonstrou repetidamente que a experiência da dor está associada à ativação de uma rede cerebral formada por várias estruturas. Esta rede seria composta de regiões cerebrais que são necessárias para obter uma experiência de dor completa. Nesse sentido, demonstrou-se que diferentes estruturas podem ser responsáveis pelos diferentes componentes (sensoriais, afetivos, cognitivos, motivacionais) que compõem a experiência complexa da dor. Por outro lado, a pesquisa sobre a dor crônica revelou que a persistência da dor ao longo do tempo está associada a determinadas mudanças funcionais e estruturais do SNC¹. A evidência científica atual também sugere que a cronificação da dor causa alterações significativas na função cerebral e que as intervenções terapêuticas devem ser desenvolvidas para minimizar e reduzir os efeitos a longo prazo da dor. O trabalho do nosso grupo de pesquisa baseia-se na hipótese de que as alterações cerebrais apresentadas por pacientes com dor crônica podem modificar o processamento das informações sensoriais, emocionais e cognitivas relacionadas ao pão. Em resumo, é muito provável que o desenvolvimento e a manutenção da dor ao longo do tempo levem à formação de uma impressão digital ou memória no cérebro, que é responsável, por sua vez, por um padrão de atividade neurofisiológica que mantém a dor no cérebro.

Mas, como é que a dor é processada em indivíduos saudáveis? Estudos utilizando técnicas de neuroimagem (ressonância magnética funcional e tomografia por emissão de positrões) descobriram que as respostas à dor incluem alterações no fluxo

sanguíneo regional e consumo de oxigênio em estruturas cerebrais, como córtices somatossensoriais (primário e secundário), giro cingulado anterior, insula, tálamo, córtex parietal posterior e córtex pré-frontal. O aumento da atividade no cortex somatossensorial e insula tem sido relacionado à capacidade de discriminar a intensidade de estímulos dolorosos². O aumento da ativação no córtex cingulado anterior parece estar relacionado a fatores psicológicos psicológicos como o componente afetivo-motivacional da dor³, bem como às respostas cognitivas e atencionais aos estímulos da dor⁴ e antecipação da dor⁵. Finalmente, o córtex pré-frontal dorsolateral e o córtex parietal posterior parecem estar envolvidos no processamento da dor pela mediação nos aspectos cognitivos associados à localização e codificação completa do estímulo doloroso⁶.

Dor crônica e hiperexcitabilidade do SNC

O estudo da dor crônica revelou que, embora inicialmente a dor tenha sua origem em um processo patológico específico, ela representa uma entidade nosológica diferente, caracterizada por fenômenos perceptivos alterados, como alodinia e hiperalgesia. Um dos mecanismos neurobiológicos mais discutidos em relação à dor crônica é a sensibilização ou hiperexcitabilidade do sistema nervoso. Assim, por exemplo, observou-se que trauma ou danos corporais podem levar a mudanças significativas na bioquímica e conexões neurais da medula espinhal e do cérebro⁷. Além disso, observou-se repetidamente que pacientes com dor crônica sofrem de um funcionamento cerebral alterado, juntamente com uma sensibilidade à dor aumentada. Vários estudos mostraram que os pacientes com dor crônica têm maior sensibilidade aos estímulos mecânicos ou térmicos do que pessoas saudáveis^{8,9,10}. Também foi demonstrado que esta sensibilidade aumentada para a dor pode ser generalizada para todo o corpo e não está limitada à área do corpo danificada. Nos últimos anos, estudos usando técnicas de neuroimagem demonstraram ainda que a estimulação da dor pode provocar respostas cerebrais opostas em diferentes tipos de dor crônica. Assim, por exemplo, os estímulos térmicos dolorosos parecem desencadear a redução da atividade cerebral em regiões geralmente envolvidas no processamento da dor (córtex cingulado anterior, córtex pré-frontal orofitalfrontal e orbitofrontal) em

pacientes com dor por artrite reumatoide. Por outro lado, pacientes com síndrome regional complexa ou dor nas costas mecânica crônica podem ter uma resposta cerebral semelhante à que são mostradas por pessoas saudáveis. Em contraste, pacientes com fibromialgia apresentam maior atividade em diferentes regiões do cérebro em resposta à estimulação dolorosa e não dolorosa. Portanto, parece que o processamento da dor entre pacientes que sofrem de diferentes síndromes de dor crônica pode estar sujeito a múltiplos fatores que ainda precisam ser explorados.

Nossa pesquisa demonstrou que a dor crônica não só causa mudanças importantes no processamento cerebral de estímulos que afetam o corpo, mas também no processamento de emoções e cognição^{1,8,11-29}. Esses resultados apontam para a existência de um padrão de hiperexcitabilidade cortical em pacientes com dor crônica que podem ser modulados por fatores emocionais (depressão, ansiedade), cognitivo (catastrofismo) e social (suporte social percebido). Todos esses estudos revelaram que a dor crônica pode levar a alterações funcionais funcionais relevantes tanto durante o processamento de informações corporais dolorosas como não dolorosas. Particularmente destacáveis são os estudos sobre alterações em redes cerebrais associadas a dor crônica durante o repouso^{11,12,16,28}. Assim, por exemplo, demonstrou-se que os pacientes com fibromialgia têm um aumento significativo na conectividade funcional entre o giro cingulado e o insula (ambas regiões do cérebro envolvidas no processamento da dor), juntamente com uma redução significativa na conectividade funcional entre a insulina e a matéria cinzenta periaqueductal (envolvida na dor moduladora e inibitória)¹². Esses estudos demonstraram que a conectividade funcional de pacientes com dor crônica apresentava características diferenciais em relação a voluntários saudáveis mesmo na ausência de qualquer tipo de estimulação ou tarefa dolorosa.

Há, no entanto, algumas limitações que deve se ter em mente ao interpretar os resultados dos estudos de neuroimagem de dor crônica. Primeiro, a manifestação da dor em ambientes de laboratório é bastante diferente da dor espontânea e clínica percebida por pacientes com dor crônica. Em segundo lugar, é necessário levar em conta que a dor crônica está relacionada a características

psicológicas específicas, como o humor negativo ou pensamentos negativos (catástrofe, ruminação, etc.) e, portanto, esses fatores devem ser integrados nas análises de ativação cerebral para esclarecer seu papel para a manutenção da dor crônica. Assim, por exemplo, observou-se que pacientes com altos níveis de pensamentos negativos têm maior ativação das regiões cerebrais envolvidas em funções como a antecipação da dor (córtex frontal medial, cerebelo), atenção à dor (giro cingulado anterior, dorsolateral córtex pré-frontal), o componente afetivo da dor ou controle motor³⁰. Portanto, tudo isso requer o estudo de fatores multidimensionais que afetam a percepção de dor e sua influência na atividade cerebral em pacientes com dor crônica, bem como o estudo do processamento de dor espontânea, sem aplicação de estimulação dolorosa.

Finalmente, dada a alta prevalência de dor crônica e seu aumento na idade adulta, a influência da idade no processamento cerebral da dor deve ser examinada com maior rigor. Neste sentido, existem dois tipos de evidências empíricas que apontam para o efeito modulador que a idade parece desempenhar no processamento da dor cerebral e que merece atenção especial. Por um lado, as estruturas cerebrais envolvidas na rede de dor parecem ser ativadas de maneira diferente, dependendo da idade. Assim, um estudo recente descobriu que a ativação cerebral (ínsula, giro cingulado ou córtex somatossensorial primário) desencadeada pela aplicação de estímulos dolorosos é menor em pessoas idosas (cerca de 80 anos) do que em jovens (entre 18 e 30 anos). Por outro lado, verificou-se que os adultos mais velhos têm reduções na quantidade de matéria cinzenta nas regiões cerebrais, como ínsula e córtex somatossensorial. Todos esses achados sugerem a possibilidade de uma estreita relação entre a alteração na resposta cerebral à dor, as mudanças na sensibilidade à dor e a alta prevalência de dor crônica em pacientes idosos.

O papel da fisioterapia e da neuromodulação em dor crônica

Em função destes achados, muito tem se avançado na busca de uma forma de ativar ou inibir áreas corticais de forma não invasiva em pessoas com dor crônica³¹. A fisioterapia tem papel fundamental na neuromodulação pois, por se tratar de uma profissão

que faz uso de recursos físicos para o tratamento do movimento humano, sua participação na equipe multidisciplinar torna-se essencial. Por meio de estimulação de corrente direta transcraniana e de estimulação magnética transcraniana, este profissional tem desenvolvido pesquisas fundamentais para compreender o funcionamento do cérebro na dor crônica, especialmente relacionadas ao controle motor. Porém, a complexidade do cérebro na dor crônica exige a interação entre profissionais e pesquisadores de diferentes campos do conhecimento.

Conclusões

A ativação da rede de dor cerebral em pacientes com dor crônica não depende apenas das propriedades físicas da estimulação recebida (magnitude dos danos corporais que causam a dor). Evidências empíricas revelaram que esta rede cerebral relacionada à dor poderia ser ativada por fatores afetivos (depressão, ansiedade), cognitivos (atenção, memória, etc.) e sociais (suporte social, sexo, idade) que estão intrinsecamente envolvidos na experiência de dor. Já é reconhecido que a dor crônica exerce efeitos significativos sobre o sistema nervoso central que poderia ser responsável por sua manutenção ao longo do tempo. Pesquisas futuras devem elucidar de forma multidisciplinar como as alterações cerebrais causadas pela dor crônica e pelo envelhecimento podem contribuir para o estabelecimento e a persistência de uma memória para a dor.

Agradecimentos

Este trabalho foi apoiado financeiramente por bolsas do Plano Nacional de R + D (# SEJ2007-62312, # PSI2010-19372, # PSI2013-48260) e Fundos Europeus de Desenvolvimento Regional (FEDER).

Conflitos de interesses

Nenhum conflito financeiro, legal ou político envolvendo terceiros (governo, empresas e fundações privadas, etc.) foi declarado para nenhum aspecto do trabalho submetido (incluindo mas não limitando-se a subvenções e financiamentos, conselho consultivo, desenho de estudo, preparação de manuscrito, análise estatística, etc).

Referências

1. Montoya P, Larbig W. Abnormal somatosensory brain processing in fibromyalgia: neurophysiological and behavioral evidence. In: Pederson JA, editor. *New research on fibromyalgia*. Hauppauge, NY: Nova Science Publishers Inc; 2006. p. 129-156.
2. Coghill RC, Sang CN, Maisog JM, Iadarola MJ. Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol*. 1999;82(4):1934-1943. doi: [10.1152/jn.1999.82.4.1934](https://doi.org/10.1152/jn.1999.82.4.1934)
3. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*. 1997;277(5328):968-971.
4. Rodríguez A, Tembl J, Mesa-Gresa P, Muñoz MA, Montoya P, Rey B. Altered cerebral blood flow velocity features in fibromyalgia patients in resting-state conditions. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180253. doi: [10.1371/journal.pone.0180253](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180253)
5. Ploghaus A, Becerra L, Borras C, Borsook D. Neural circuitry underlying pain modulation: expectation, hypnosis, placebo. *Trends Cogn Sci*. 7(5): 197-200.
6. Kwan CL, Crawley AP, Mikulis DJ, Davis KD. An fMRI study of the anterior cingulate cortex and surrounding medial wall activations evoked by noxious cutaneous heat and cold stimuli. *Pain*. 2000;85(3):359-374.
7. Coderre TJ, Katz J. Peripheral and central hyperexcitability: differential signs and symptoms in persistent pain. *Behav Brain Sci*. 1997;20(3):404-419.
8. Montoya P, Sitges C, Garcia-Herrera M, Rodriguez-Cotes A, Izquierdo R, Truyols M, Collado D. Reduced brain habituation to somatosensory stimulation in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2006;54(6):1995-2003. doi: [10.1002/art.21910](https://doi.org/10.1002/art.21910)
9. Martínez-Jauand M, Gonzalez-Roldan A, Muñoz MA, Sitges C, Cifre I, Montoya P. Somatosensory activity modulation during observation of other's pain and touch. *Brain Res*. 2012;1467, 48-55. doi: [10.1016/j.brainres.2012.05.055](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.05.055)
10. Martínez-Jauand M, Sitges C, Femenia J, Cifre I, González S, Chialvo D, Montoya P. Age-of-onset of menopause is associated with enhanced painful and non-painful sensitivity in fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. 2013;32(7):975-981. doi: [10.1007/s10067-013-2212-8](https://doi.org/10.1007/s10067-013-2212-8)
11. Balenzuela P, Chernomoretz A, Fraiman D, Cifre I, Sitges I, Montoya P et al. Modular organization of brain resting state networks in chronic back pain patients. *Front Neurosci*. 2010;4:116. doi: [10.3389/fninf.2010.00116](https://doi.org/10.3389/fninf.2010.00116)
12. Cifre I, Sitges C, Fraiman D, Muñoz MA, Balenzuela P, Gonzalez-Roldan AM et al. Disrupted functional connectivity of the pain network in fibromyalgia. *Psychosom Med*. 2012;74(1):55-62. doi: [10.1097/PSY.0b013e3182408f04](https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3182408f04)
13. Costa ID, Gamundí A, Miranda JGV, França LGS, de Santana CN, Montoya P. Altered Functional Performance in Patients with Fibromyalgia. *Front Hum Neurosci*. 2017;11:14. doi: [10.3389/fnhum.2017.00014](https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00014)
14. Dehghan M, Schmidt-Wilcke T, Pfeleiderer B, Eickhoff SB, Petzke F, Harris RE et al. Coordinate-based (ALE) meta-analysis of brain activation in patients with fibromyalgia. *Hum Brain Mapp*. 2016;37(5):1749-58. doi: [10.1002/hbm.23132](https://doi.org/10.1002/hbm.23132)
15. Duschek S, Mannhart T, Winkelmann A, Merzoug K, Werner NS, Schuepbach D. Cerebral blood flow dynamics during pain processing in patients with fibromyalgia syndrome. *Psychosom Med*. 2012;74(8):802-9. doi: [10.1097/PSY.0b013e3182676d08](https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3182676d08)
16. González-Roldán AM, Martínez-Jauand M, Muñoz-García MA, Sitges C, Cifre I, Montoya P. Temporal dissociation in the brain processing of pain and anger faces with different intensities of emotional expression. *Pain*. 2011;152(4):853-9. doi: [10.1016/j.jpain.2010.12.037](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.12.037)
17. González-Roldán AM, Muñoz MA, Cifre I, Sitges S, Montoya P. Altered psychophysiological responses to the view of others' pain and anger faces in fibromyalgia patients. *J Pain*. 2013;14(7):709-19. doi: [10.1016/j.jpain.2013.01.775](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.01.775)
18. Gonzalez-Roldan AM, Bomba IC, Diesch E, Montoya P, Flor H, Kamping S. Controllability and hippocampal activation during pain expectation in fibromyalgia syndrome. *Biol Psychol*. 2016;121(Pt A):39-48. doi: [10.1016/j.biopsycho.2016.09.007](https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2016.09.007)
19. Gonzalez-Roldan AM, Cifre I, Sitges C, Montoya P. Altered dynamic of EEG oscillations in fibromyalgia patients at rest. *Pain Med*. 2016;17(6), 1058-1068. doi: [10.1093/pm/pnw023](https://doi.org/10.1093/pm/pnw023)
20. Meneses FM, Queirós FC, Montoya P, Miranda JGV, Dubois-Mendes SM, Sá KN et al. Patients with rheumatoid arthritis and chronic pain display enhanced alpha power density at rest. *Front Hum Neurosci*. 2016;10:395. doi: [10.3389/fnhum.2016.00395](https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00395)
21. Montoya P, Sitges C, Garcia-Herrera M, Izquierdo R, Truyols M, Collado D. Consideraciones sobre las alteraciones de la actividad cerebral en pacientes con fibromialgia. *Reumatol Clin*. 2006;2(5):251-260. doi: [10.1016/S1699-258X\(06\)73056-X](https://doi.org/10.1016/S1699-258X(06)73056-X)
22. Montoya P, Sitges C. Affective modulation of somatosensory evoked potentials elicited by tactile stimulation. *Brain Res*. 1068(1): 205-212. doi: [10.1016/j.brainres.2005.11.019](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.11.019)

23. Montoya P, Sitges C. Aspectos prácticos de la intervención en pacientes con dolor desde una perspectiva psicobiológica. In: Aguilera L, Azkue JJ, editores, Adquisiciones recientes en el tratamiento del dolor. Barcelona: Editorial C. Barutell; 2008. p. 257-280.
24. Pinheiro ESS, Queirós FC, Montoya P, Santos CL, Nascimento MA, Ito CH et al. Electroencephalographic patterns in chronic pain: a systematic review of the literature. *PLoS One*. 2016;11(2):e014908. doi: [10.1371/journal.pone.0149085](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149085)
25. Montoya P, Pauli P, Batra A, Wiedemann G. Altered processing of pain-related information in patients with fibromyalgia. *Eur J Pain*. 2005;9(3):293-303. doi: [10.1016/j.ejpain.2004.07.012](https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.07.012)
26. Montoya P, Sitges C, Garcia-Herrera M, Izquierdo R, Truyols M, Blay N et al. Abnormal affective modulation of somatosensory brain processing among patients with fibromyalgia. *Psychosom Med*. 2005;67(6):957-963. doi: [10.1097/01.psy.0000188401.55394.18](https://doi.org/10.1097/01.psy.0000188401.55394.18)
27. Rossello F, Muñoz MA, Duschek S, Montoya P. Affective modulation of brain and autonomic responses in patients with fibromyalgia. *Psychosom Med*. 2015;77(7):721-732. doi: [10.1097/PSY.0000000000000217](https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000217)
28. Tagliazucchi E, Balenzuela P, Fraiman D, Montoya P, Chialvo DR. Spontaneous BOLD event triggered averages for estimating functional connectivity at resting state. *Neurosci Lett*. 2011;488(2):158-163. doi: [10.1016/j.neulet.2010.11.020](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.11.020)
29. Walteros C, Sánchez-Navarro JP, Muñoz MA, Martínez-Selva JM, Chialvo DR, Montoya P. Altered associative learning and emotional decision-making in fibromyalgia. *J Psychosom Res*. 2011;70(3):294-301. doi: [10.1016/j.jpsychores.2010.07.013](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.07.013)
30. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F, Williams DA et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain*. 2004;127(4):835-843. doi: [10.1093/brain/awh098](https://doi.org/10.1093/brain/awh098)
31. Te M, Baptista Af, Chipchase LS, Schabrun Sm. Primary Motor Cortex Organization Is Altered in Persistent Patellofemoral Pain. *Pain Medicine*. 2017;18(11):2224-2234. doi: [10.1093/pm/pnx036](https://doi.org/10.1093/pm/pnx036)