



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS, LETRAS E ARTES
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E
COMPORTAMENTO

GÉSSIKA ARAÚJO DE MELO

EFEITOS DA NEUROMODULAÇÃO ASSOCIADA À FISIOTERAPIA SOBRE
SINTOMAS DA FIBROMIALGIA E SEUS CORRELATOS
ELETROENCEFALOGRÁFICOS

JOÃO PESSOA

2022

GÉSSIKA ARAÚJO DE MELO

EFEITOS DA NEUROMODULAÇÃO ASSOCIADA À FISIOTERAPIA SOBRE
SINTOMAS DA FIBROMIALGIA E SEUS CORRELATOS
ELETROENCEFALOGRAFICOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação
em Neurociência Cognitiva e Comportamento, do
Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes da
Universidade Federal da Paraíba, para fins de
obtenção do título de Doutora, pelo referido
programa.

Área: Processos Psicológicos Básicos

Orientador: Dr. Nelson Torro Alves

JOÃO PESSOA

2022

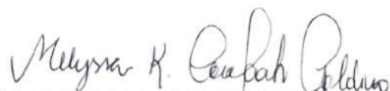
EFEITOS DA NEUROMODULAÇÃO ASSOCIADA À FISIOTERAPIA SOBRE
SINTOMAS DA FIBROMIALGIA E SEUS CORRELATOS
ELETROENCEFALOGRÁFICOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, do Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes da Universidade Federal da Paraíba, para fins de obtenção do título de Doutora, pelo referido programa.

BANCA EXAMINADORA



Nelson Torro Alves (Presidente/Orientador)



Melyssa Kellyane Cavalcanti Galdino (Membro Interno)



Leonardo de Sousa Fortes (Membro Interno)



Gabriel Gaudêncio do Rêgo (Membro Externo à Instituição)



Daniel Gomes da Silva Machado (Membro Externo à Instituição)

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

M528e Melo, Gessika Araujo de.

Efeitos da neuromodulação associada à fisioterapia sobre sintomas da fibromialgia e seus correlatos eletroencefalográficos / Gessika Araujo de Melo. - João Pessoa, 2022.
171 f.

Orientação: Nelson Torro Alves.
Tese (Doutorado) - UFPB/CCHLA.

1. Neurociência cognitiva. 2. Fibromialgia. 3. Dor. 4. Ansiedade. 5. Depressão. 6. Eletroencefalograma. I. Alves, Nelson Torro. II. Título.

UFPB/BC

CDU 159.936(043)

“Foi o tempo que dedicastes à tua rosa que a fez tão importante.”
(Antoine de Saint-Exupéry – O pequeno príncipe)

“Difícil de ver. Sempre em movimento o futuro está.”
(Mestre Yoda – Star Wars)

DEDICATÓRIA

Às mulheres com fibromialgia, cujas histórias transcendem os sintomas que apresentam e muito inspiram, para que saibam que não estão só.

AGRADECIMENTOS

Minha árdua jornada no doutorado só chega até aqui devido ao apoio incomensurável recebido durante o caminho.

Agradeço à minha família, minha mãe, minhas irmãs, sobrinho, marido, pai e cunhado, cujo amor e dedicação me fizeram ir além de onde jamais poderia imaginar, vejo Deus através de vocês. À minha mãe linda, em destaque, pela sua garra e coragem, que me mostra constantemente a força feminina e me inspira diariamente a não desistir... Meu poço inesgotável de amor!

Ao meu marido, que há quase 14 anos segura firmemente minha mão e acompanha minha trajetória acadêmica de perto, desde a escola. Quem me deu colo ao fim do dia exausto, enxugou minhas lágrimas, ouviu meus anseios, planos, dúvidas e inseguranças... Também foi quem mais se alegrou comigo a cada conquista, sou eternamente grata!

Ao professor Nelson, meu querido orientador, por ter me acolhido há seis anos e acreditado que eu seria capaz. Agradeço a calma em cada momento de angústia, o apoio e conselhos para a vida.

Ao corpo docente do PPGNeC, pela partilha de seus conhecimentos durante todos esses anos. À UFPB, a qual fiz morada há 13 anos e aos seus servidores, pela prestatividade do dia-a-dia. À FAPESQ, que me proporcionou a dedicação exclusiva durante o doutorado.

Às professoras Eliane e Suellen, pela acolhida no grupo de pesquisa e pela parceria, desde então. Às professoras Sandra e Moema (*in memoriam*) que me apresentaram gentilmente o mundo da pesquisa científica e estiveram junto comigo durante a graduação, residência, mestrado e me encorajaram a dar os primeiros passos rumo ao doutorado. Elas me mostraram como é bonito ser docente e fisioterapeuta!

À professora Adriana Andrade, exemplo de pesquisadora e fisioterapeuta impecável, que ajudou a consolidar o meu amor à fisioterapia neurológica.

Aos queridos professores da minha banca, saibam que foram carinhosamente escolhidos “a dedo”, agradeço cada contribuição. Grata ao professor Leonardo Fortes, cuja aproximação recente me despertou vasta admiração; à professora Melyssa Galdino, a quem nutro carinho e admiração, desde as aulas do mestrado; ao professor Gabriel Gaudêncio que, com sua expertise no assunto, me acompanhou desde o início do doutorado com considerações inestimáveis na minha tese; e ao professor Daniel Machado pelos conhecimentos compartilhados ainda no mestrado, que auxiliou no meu caminho através do eletroencefalograma.

Aos colegas do LACOP, pelo compartilhar da caminhada.

À amiga, de laboratório e de vida, Aline pelo abraço e ouvidos acolhedores durante esses anos.

Aos queridos amigos que fiz no grupo de pesquisa, Marcela, Gilvane, Viviann, Beatriz, Matheus, Mayara e Mayza, sou grata. A melhor equipe de pesquisadores que eu poderia ter, sem os quais a jornada teria sido inestimavelmente mais árdua.

Às amigas do doutorado, Mariana, Natany e Milena, pelos ombros amigos e por transformarem nossas angústias em memes e piadas, deixando a turbulência mais amena.

Às amigas Rayana, Dayse e Erika que entenderam minha ausência durante esses anos e me inspiraram a ser uma amiga e pessoa melhor há quase duas décadas!

Às participantes da pesquisa, que compartilharam suas histórias e dedicaram seu tempo, que acreditaram em mim e em minha equipe, e ajudaram a construir cada página dessa tese.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Pontos dolorosos presentes na FM - pares de <i>tender points</i>	19
Figura 2: Fluxo da informação com as diferentes fases da revisão sistematizada, consoante às normas do <i>PRISMA</i>	39
Figura 3: Gráfico com a distribuição das publicações científicas em números absolutos segundo a nacionalidade.....	40
Figura 4: Gráfico com a distribuição da produção científica, sobre as comorbidades presentes na FM, ao longo dos últimos 10 anos.....	41
Figura 5: Gráfico com a distribuição da publicação dos artigos nos periódicos científicos.....	42
Figura 6: Flowchart of CONSORT showing the outline of the study groups and the respective sample losses.....	100
Figura 7: The phases of the systematic review according to the PRISMA criteria.....	120
Figura 8: Flowchart of CONSORT showing the outline of the study groups and the respective sample losses.....	137

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Recomendações para o diagnóstico da FM – 2017 (SBR).....	20
Tabela 2: Dados sobre estilo de vida das mulheres com fibromialgia e acompanhamento terapêutico.....	31
Tabela 3: Dados sobre histórico familiar e uso de medicamentos pelas mulheres com fibromialgia.....	31
Tabela 4: Dados sobre níveis de dor e sono das mulheres com fibromialgia.....	31
Tabela 5: Dados sobre a presença de comorbidades em mulheres com FM.....	32
Tabela 6: Informações gerais sobre os artigos da revisão sistemática.....	84
Tabela 7: Valores dos itens do Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ) antes e após protocolo com ETCC <i>sham</i>	111
Tabela 8: Valores dos itens do Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) antes e após protocolo com ETCC <i>sham</i>	111
Tabela 9: Valores dos itens do Inventário de Depressão de Beck (BDI) antes e após protocolo com ETCC <i>sham</i>	112
Tabela 10: Estatísticas descritivas das variáveis clínicas dos três grupos antes e após o tratamento das mulheres com fibromialgia.....	153
Tabela 11: Correlação entre a variável eletrofisiológica alfa 1 em todas as regiões corticais em ambos os hemisférios cerebrais.....	155
Tabela 12: Correlação entre a variável eletrofisiológica alfa 2 em todas as regiões corticais em ambos os hemisférios cerebrais.....	156

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Alocação de recursos para financiamento das pesquisas.....	40
Quadro 2: Tipos de delineamentos de estudos utilizados nas pesquisas sobre comorbidades da FM.....	41
Quadro 3: Comorbidades da FM mais estudadas ao longo dos últimos 10 anos.....	42

LISTA DE SIGLAS

ACR: Colégio Americano de Reumatologia
CIRS: Escala de classificação de doença cumulativa
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials
BAI: Inventário Beck de ansiedade
BDI: Inventário Beck de depressão
BVS: Biblioteca Virtual em Saúde
CPFDL: Córtex pré-frontal dorsolateral
ETCC: Estimulação transcraniana por corrente contínua
EEG: Eletroencefalograma
EVA: Escala visual analógica
FIQ: Questionário de impacto da fibromialgia
FM: Fibromialgia
IASP: Associação internacional para o estudo da dor
ICA: Independent Component Analysis
EMT: Estimulação magnética transcraniana repetitiva não invasiva
HADS: Escala de ansiedade e depressão hospitalar
HAQ: Questionário de avaliação de saúde
LEPs: Laser-Evoked Potentials
MARA: Multiple Artifact Rejection Algorithm
MEEM: Mini exame do estado mental
M1: Córtex motor primário
NMDA: N-metil D-aspartato
OMS: Organização Mundial de Saúde
ONS: Estimulação do Campo Nervoso Occipital
PRISMA: Principais itens de relatórios de revisão sistemática e metanálise
PSQI: Índice de qualidade do sono de Pittsburgh
QEEG[®]: Quantitative EEG Tomographic
QOL: Questionário de qualidade de vida
ReBEC: Brazilian Clinical Trial Registry
SCL-90R: Checklist de sintomas psiquiátricos
SF-36: Questionário de qualidade de vida
SF-MPQ3: Formulário abreviado do Questionário de Dor de McGill
SNC: Sistema nervoso central
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
STAI: Inventário de ansiedade de estado-estado
TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
tDCS: Transcranial Direct Current Stimulation
TENS: Transcutaneous electrical nerve stimulation
TMS: Transcranial Magnetic Stimulation
UFPB: Universidade Federal da Paraíba

SUMÁRIO

RESUMO.....	13
ABSTRACT.....	14
INTRODUÇÃO.....	15
PARTE I – ASPECTOS GERAIS SOBRE A FIBROMIALGIA.....	17
CAPÍTULO 1: Considerações gerais sobre a fibromialgia.....	18
CAPÍTULO 2: Perfil sociodemográfico e clínico de indivíduos com fibromialgia.....	29
CAPÍTULO 3: Comorbidades na fibromialgia.....	37
PARTE II – O ELETROENCEFALOGRAMA NA FIBROMIALGIA.....	48
CAPÍTULO 4: Achados eletroencefalográficos na fibromialgia.....	49
CAPÍTULO 5: O eletroencefalograma e a performance cognitiva na fibromialgia.....	68
CAPÍTULO 6: Sintomas psicológicos e atividade eletrofisiológica cortical na fibromialgia.....	73
CAPÍTULO 7: Recursos fisioterapêuticos convencionais para a fibromialgia....	81
PARTE III – RECURSOS TERAPÊUTICOS PARA FIBROMIALGIA.....	102
CAPÍTULO 8: Novos achados sobre a ETCC na dor e oscilações de alfa na fibromialgia.....	94
CAPÍTULO 9: A ETCC e o efeito placebo na fibromialgia.....	107
CAPÍTULO 10: Aplicabilidades da ETCC para sintomas psicológicos de indivíduos com fibromialgia.....	117
CAPÍTULO 11: Percurso Metodológico.....	134
CAPÍTULO 12: A ETCC complementar à fisioterapia para fibromialgia e achados eletroencefalográficos.....	146
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	165
FINANCIAMENTO.....	167
APÊNDICE.....	168

RESUMO

Melo, G. A. (2021). *Efeitos da neuromodulação associada à fisioterapia em sintomas da fibromialgia e seus correlatos eletroencefalográficos*. Tese de Doutorado [Neurociência Cognitiva e Comportamento], Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa.

A fibromialgia (FM) é uma condição em que há presença de dor crônica generalizada, caracterizada por fadiga, distúrbios do sono e comorbidades, como ansiedade e depressão. Dada a complexidade da FM, a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) emerge como uma técnica importante, complementar à fisioterapia, capaz de modular a atividade elétrica cortical e proporcionar benefícios adicionais ao tratamento convencional. No presente estudo, estruturado na forma de 11 artigos, foram analisadas as características clínicas da FM e os efeitos da neuromodulação, associada à fisioterapia, sobre sintomas da FM e seus correlatos eletroencefalográficos. Inicialmente, realizou-se a análise do perfil sociodemográfico e clínico das participantes com FM do estudo. Também foi abordado como o eletroencefalograma (EEG) pode ajudar na avaliação e resposta ao tratamento e na possível correlação entre os sintomas do quadro clínico, como dor, ansiedade e depressão, e a atividade cortical na FM. Acerca do tratamento, foram analisados os recursos fisioterapêuticos como forma de tratamento convencional para a manutenção da funcionalidade e qualidade de vida nessa população, assim como a aplicabilidade da ETCC para os sintomas psicológicos na FM. O estudo empírico consistiu em um ensaio clínico randomizado que analisou os efeitos da ETCC como tratamento complementar a fisioterapia no tratamento de sintomas da FM. De maneira geral, os resultados apontam que o EEG pode ser um promissor recurso para avaliação e acompanhamento da resposta ao tratamento em mulheres com FM. No estudo empírico, observou-se que a ETCC pode ser considerada uma técnica capaz de auxiliar na melhora da percepção de dor, ansiedade e depressão em mulheres com FM.

Palavras-chave: fibromialgia; dor; ansiedade; depressão; eletroencefalograma; estimulação transcraniana por corrente contínua.

ABSTRACT

Fibromyalgia (FM) is a condition in which chronic widespread pain is present, characterized by fatigue, sleep disturbances, and comorbidities such as anxiety and depression. Given the complexity of FM, transcranial direct current stimulation (tDCS) emerges as an important technique, complementary to physical therapy, capable of modulating cortical electrical activity and providing additional benefits to conventional treatment. In this study, structured as 11 articles, we analyzed the clinical characteristics of FM and the effects of neuromodulation associated with physiotherapy on symptoms of FM and its electroencephalographic correlates. Initially, we analyzed the sociodemographic and clinical profile of the FM participants in the study. We also discussed how the electroencephalogram (EEG) can help in the evaluation and response to treatment and the possible correlation between clinical symptoms, such as pain, anxiety and depression, and cortical activity in FM. Regarding treatment, physiotherapy resources were analyzed as a form of conventional treatment to maintain functionality and quality of life in this population, as well as the applicability of tDCS for psychological symptoms in FM. The empirical study consisted of a randomized clinical trial that analyzed the effects of tDCS as a complementary treatment to physiotherapy in the treatment of FM symptoms. Overall, the results indicate that EEG may be a promising resource for evaluating and monitoring treatment response in women with FM. In the empirical study, it was observed that tDCS can be considered a technique that can assist in improving pain perception, anxiety, and depression in women with FM.

Keywords: fibromyalgia; pain; anxiety; depression; electroencephalogram; transcranial direct current stimulation.

INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma condição em que há presença de dor crônica generalizada, caracterizada por fadiga, distúrbios do sono e comorbidades, como ansiedade e depressão (González-Roldán, Cifre, Sitges, & Montoya, 2016).

Avaliação se baseia, primordialmente, em fatores subjetivos, como o autorrelato da dor, por meio da Escala Visual Analógica (EVA). Todavia, ressalta-se a necessidade do uso de instrumentos de avaliação mais precisos, como por meio da análise de eletroencefalograma (EEG). O EEG se destaca como uma ferramenta valiosa de avaliação complementar, pois fornece informações confiáveis sobre o funcionamento do cérebro e pode revelar biomarcadores fisiológicos da dor na FM (Vries et al., 2013). Através da análise dos registros do EEG, pode-se observar uma hiperexcitabilidade nas áreas envolvidas no processamento da dor, representando um mecanismo importante na manutenção deste sintoma na FM (González-Roldán et al., 2016). Neste cenário, os perfis eletroencefalográficos de indivíduos com dor crônica têm sido avaliados com o intuito de elucidar a fisiopatologia da dor e monitorar o seu tratamento (González-Roldán et al., 2016).

A dor crônica associada à ansiedade e à depressão destaca-se no quadro clínico da FM, podendo acarretar incapacidades laborais e declínio na qualidade de vida. Os elevados níveis de sintomas de ansiedade e depressão são importantes no processo terapêutico e estão comumente associados ao agravamento do quadro clínico nessa disfunção (Goldenberg, 1999).

Outro desafio em relação à FM consiste na escolha das melhores alternativas terapêuticas. No tocante ao tratamento medicamentoso, as terapias farmacológicas têm recebido recomendações fracas para melhora dos sintomas da FM, sendo a abordagem não-farmacológica a mais indicada (Macfarlane et al., 2016). A fisioterapia é considerada uma abordagem eficaz no controle das variáveis clínicas e biopsicossociais, como a dor e sintomas psicológicos, promovendo um aumento do bem-estar e qualidade de vida dessa população (Gámez-Iurela & Sedeño-Vidal, 2013), além de restabelecer a capacidade física, manter a funcionalidade e promover a melhora da qualidade de vida dos pacientes (Marques, Matsutani, Ferreira, & Mendonça, 2002).

Outras abordagens também têm sido consideradas no tratamento, como através da aplicação da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) na modulação da atividade cortical. Estudos indicam que a ETCC induz mudanças na excitabilidade neuronal (Cummiford et al., 2016) e pode trazer benefícios aos indivíduos com FM a partir da

estimulação no córtex motor primário (M1) (Cummiford et al., 2016, Zhu et al., 2017) e região do córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) (Duquette, Roy, Lepore, Peretz, & Rainville, 2007).

Deste modo, no presente estudo, buscamos analisar os efeitos da ETCC, complementar à fisioterapia, no quadro clínico da FM e em seus correlatos eletroencefalográficos. As temáticas analisadas nesta tese foram estruturadas em forma de artigos científicos, distribuídas em três partes: PARTE I – Aspectos gerais da fibromialgia; PARTE II – O eletroencefalograma na fibromialgia; e PARTE III – Recursos terapêuticos para fibromialgia.

A primeira parte da tese compreende três capítulos. No primeiro, são abordados os aspectos gerais da FM, como definição, quadro clínico e processo diagnóstico. No Capítulo 2, trata-se da análise do perfil sociodemográfico e clínico de indivíduos com FM, no qual são apresentadas as principais características da população com FM em uma amostra de pacientes do município de João Pessoa – PB. No Capítulo 3, são abordadas as principais comorbidades presentes na FM, com o intuito de explicar melhor sobre a multifatorialidade envolvida na FM.

A parte II tem início com um artigo de revisão sistemática, em que são apresentados os principais achados eletroencefalográficos relacionados à avaliação diagnóstica e ao monitoramento da resposta ao tratamento na FM (Capítulo 4). No Capítulo 5, são analisadas as relações entre o registro de EEG e a performance cognitiva na FM e, no Capítulo 6, é analisada a correlação entre os sintomas psicológicos e atividade eletrofisiológica cortical na FM.

O Capítulo 7 inicia a parte III da tese, no qual se abordam as possibilidades de tratamento e terapêuticas complementares para a FM. O Capítulo 8 aborda novos achados sobre a ETCC na dor e oscilações de alfa na FM, trazendo análises acerca dos efeitos da ETCC sobre a atividade cortical e quadro clínico nessa população. O Capítulo 9 aborda o efeito placebo da ETCC na FM, através de um estudo de caso. No Capítulo 10, são analisadas as aplicabilidades da ETCC na redução de sintomas psicológicos na FM, expandindo a terapêutica para além do tratamento da dor.

Os Capítulos 11 e 12 estão relacionados ao estudo empírico realizado na presente tese sobre os efeitos da ETCC complementar à fisioterapia na FM. O Capítulo 11 consiste em um artigo de protocolo, com o detalhamento do método empregado no ensaio clínico randomizado do estudo. No Capítulo 12, são apresentados os resultados da pesquisa, enfatizando a ETCC como tratamento complementar à terapêutica convencional. Por fim, o Capítulo 13 aborda as considerações finais da tese, buscando englobar os principais resultados obtidos no conjunto de estudos empíricos e teóricos realizados, no que concerne às possibilidades terapêuticas, processo avaliativo e diagnóstico da FM.

PARTE I

ASPECTOS GERAIS DA FIBROMIALGIA

CAPÍTULO 1

Considerações gerais sobre a fibromialgia

A fibromialgia (FM) foi classificada como uma condição inflamatória musculoesquelética, entretanto, passou a ser considerada uma doença relacionada primordialmente ao sistema nervoso central (SNC) (Goldenberg, Bradley, Arnold, Glass, & Clauw, 2008). Em 1904, era designada pelo termo "fibrosite" que deixou de ser usado por volta dos anos de 1970 e 1980, quando surgiram os primeiros estudos relacionando a etiologia desta condição clínica ao SNC (Bellato et al., 2012).

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA FM

O diagnóstico da FM ainda é um desafio, devido à ausência de um marcador clínico objetivo, dependendo, portanto, da subjetividade no julgamento clínico. Como tentativa de superar estes desafios, critérios diagnósticos foram elaborados a partir de 1980 (Heymann et al., 2017).

Em 1990, um comitê do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) definiu os critérios de identificação e classificação da FM como a presença na história clínica de dor generalizada e presença de dor à palpação, durante o exame físico, com força aplicada de 4 kg/cm² em pelo menos 11 dos 18 pontos dos 9 pares de *tender point*, ou pontos de dor (Wolfe et al., 1990). As localizações dos pontos dolorosos na FM são: 1-inserção dos músculos suboccipitais na nuca; 2- ligamentos dos processos transversos da quinta à sétima vértebra cervical; 3- borda rostral do trapézio; 4- origem do músculo supraespinhal; 5- junção do músculo peitoral com a articulação costochondral da segunda costela; 6- dois centímetros abaixo do epicôndilo lateral do cotovelo; 7- quadrante súpero-externo da região glútea, abaixo da espinha ilíaca; 8- inserções musculares no trocanter femoral; 9- coxim gorduroso, pouco acima da linha média do joelho (figura 1).

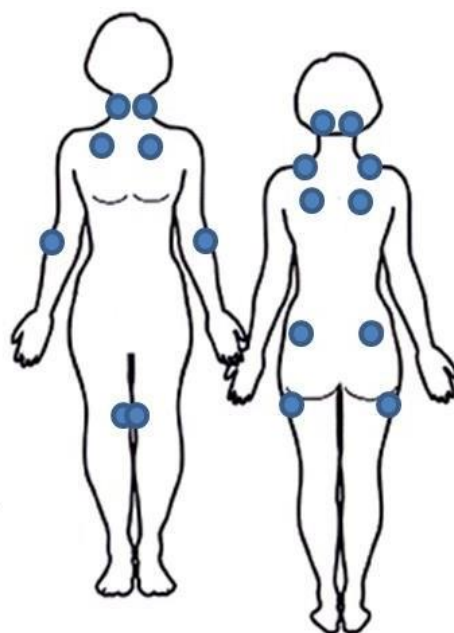


Figura 1. Pontos dolorosos presentes na FM - pares de *tender points*.

Fonte: Provenza et al. (2004). Adaptado.

Assim, o ACR definiu a FM como uma condição de dor crônica, sendo esta generalizada, na qual afeta o esqueleto axial e periférico, e é identificada através da pressão manual de pelo menos 11 dos 18 locais de ponto dolorosos distribuídos pelo corpo (Wolfe et al., 1990). Os critérios de classificação definidos pela ACR possibilitaram diversos benefícios, como início das descobertas acerca da etiologia e dos impactos desta desordem, melhoria das estratégias de tratamento e benefícios aos pacientes devido a um diagnóstico mais preciso da doença (Bellato et al., 2012).

Com o passar dos anos, os critérios diagnósticos sofreram algumas modificações, pois, na prática, o diagnóstico de FM estava sendo realizado frequentemente com base em sintomas e não necessariamente por meio dos pontos dolorosos (Wolfe et al., 2010). Percebeu-se, então, a necessidade de avaliar sintomas antes não considerados, como fadiga, sintomas cognitivos, funcionalidade e a extensão dos sintomas somáticos.

Em 2010, a ACR propôs alguns critérios complementares à avaliação da FM. Assim, um indivíduo deveria atender às três condições: 1) Índice de dor generalizada (WPI) ≥ 7 e escore de severidade do sintoma (SS) ≥ 5 ou WPI 3-6 e escore da escala SS ≥ 9 ; 2) Presença dos sintomas por pelo menos 3 meses; e 3) Ausência de um distúrbio que de outra forma explicaria a dor (Wolfe et al., 2010).

Em 2017, a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) postulou nove recomendações para o diagnóstico da FM com base nas evidências de literatura e na opinião dos experts (tabela 1). São estas:

Tabela 1: Recomendações para o diagnóstico da FM – 2017 (SBR).

1	O diagnóstico de FM pode ser feito sem o uso dos critérios da ACR de 1990, entretanto sua aplicação junto aos critérios de 2010 aumenta a acurácia diagnóstica.
2	A presença da dor difusa é fundamental para o diagnóstico de pacientes com suspeita de FM.
3	Os pontos dolorosos podem ser úteis no diagnóstico da FM quando avaliados em conjunto com outros distúrbios funcionais contemplados nos critérios da ACR de 2010.
4	Os distúrbios do sono, as alterações de cognição e a fadiga devem ser considerados para o diagnóstico da FM.
5	Os critérios da ACR de 2010 devem ser considerados para o diagnóstico de FM.
6	Não existem evidências científicas para recomendar o emprego da termografia para o diagnóstico da FM.
7	Não há evidências científicas para o uso da polissonografia para o diagnóstico da FM.
8	Devem-se considerar os diagnósticos diferenciais com outras síndromes ou doenças com sintomas semelhantes.
9	Deve ser realizada a mensuração sistemática dos transtornos de humor por meio de instrumentos validados.

Fonte: Heymann et al. (2017). Adaptado.

O diagnóstico se baseia em critérios exclusivamente clínicos, não havendo ainda exames complementares que a identifiquem, podendo ser solicitados eventuais exames complementares apenas para diagnóstico diferencial (Heymann et al., 2010). Em geral, não há anormalidades laboratoriais especificamente associadas a esta condição, assim como nos exames musculoesqueléticos e neurológicos, que se mostram sem alterações (Bellato et al., 2012).

Dessa forma, a FM pode ser confundida com diversas outras doenças que culminam quadros de dor difusa e fadiga crônica, como, por exemplo, o hipotireoidismo (Helfenstein, Goldenfum, & Siena, 2012). Nesse sentido, faz-se necessária uma investigação minuciosa, a fim de excluírem-se outras condições clínicas semelhantes.

EPIDEMIOLOGIA

Com relação à epidemiologia da FM, em 2006, Cavalcante e colaboradores em um estudo de revisão sistemática, observaram uma variação de 0,66 e 4,4% na população, sendo mais prevalente em mulheres do que em homens, especialmente na faixa etária entre 35 e 60 anos. Atualmente, a literatura aponta que a prevalência da FM na população em geral está entre 0,2 e 6,6%, em mulheres, entre 2,4 e 6,8% (Marques, Espírito Santo, Berssaneti, Matsutani, &

Yuan, 2016). Vale ressaltar que essa prevalência aumenta com a idade e a sintomatologia ocorre com maior intensidade durante ou em um período próximo à menopausa (White, Speechley, Harth, & Ostbye, 1999). Os sinais e sintomas da FM também podem estar presentes em crianças e adolescentes, entretanto, de forma menos significativa e frequente que na população adulta (Cavalcante et al., 2006).

QUADRO CLÍNICO

Os pacientes com FM podem apresentar sintomas de depressão e ansiedade, mas a dor crônica generalizada é o sintoma mais marcante, a qual afeta os dois lados do corpo (Bellato et al., 2012, Helfenstein, Goldenfum, & Siena, 2012), levando à incapacidade funcional e afastamento do trabalho. Além disso, pode haver presença de fadiga, rigidez matinal, parestesias, sensação de edema, problemas de concentração, cefaleia, distúrbios do sono e formigamento (Heymann, et al., 2010), fatores que refletem na diminuição da qualidade de vida e das atividades instrumentais e básicas da vida diária. Segundo Martins, Polvero, Rocha, Foss e Santos (2012), o sofrimento vivenciado leva ao afastamento do trabalho e, conseqüentemente, da vida social, aumentando, assim, a severidade da doença.

O quadro clínico varia de sintomas leves, os quais dispensam atenção médica, até graves, nos quais há dor incapacitante generalizada, associada à exaustão. A progressão dos sintomas não é totalmente compreendida, mas envolve fatores psicossociais pessoais, sendo assim variável entre os indivíduos (Goldenberg et al., 2008).

A associação de comorbidades é frequente, aumentando o sofrimento e a piora da qualidade de vida destes indivíduos (Heymann et al., 2010), como síndrome do intestino irritável, síndrome da fadiga crônica, cefaleia tensional ou enxaqueca e desordem temporomandibular (Goldenberg et al., 2008). Sintomas psiquiátricos são observados em uma proporção significativa de pacientes com FM.

A prevalência da depressão em pacientes com FM é de 50% a 70%, sendo alta quando comparada com a taxa de prevalência espontânea, de 18% a 36% (Goldenberg, 1999). Outros sintomas frequentemente presentes são o transtorno de humor e a ansiedade, que também foram significativamente maiores em pacientes com FM, quando comparados com indivíduos saudáveis (Goldenberg et al., 2008, Kayhan et al., 2016). A maioria das pessoas com FM possuem um bom prognóstico, mas vale enfatizar que estes pacientes consomem altos recursos financeiros em tratamento e em investigação diagnóstica (Helfenstein, Goldenfum, & Siena, 2012), refletindo em um problema de saúde pública.

INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

Os instrumentos de medida para quantificar os parâmetros clínicos devem apresentar propriedades psicométricas adequadas e ser sensível a leves melhoras, além de ter alta confiabilidade e validade. Assim, para avaliar a multidimensionalidade de pessoas com FM, tem-se o Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ), único desenvolvido especificamente para FM (Alves, Natour, Assis, & Pollak, 2012). Este questionário avalia 10 itens relacionados à capacidade funcional, sentir-se bem, faltas no trabalho, interferência dos sintomas no trabalho, dor, fadiga, rigidez matinal, cansaço matinal, ansiedade e depressão (Martins et al., 2012).

Levando em consideração o comprometimento cognitivo, muitas vezes presente nestes indivíduos, emerge-se a necessidade de um rastreio cognitivo breve utilizando o Mini Exame do Estado Mental. Este teste é subdividido em sete categorias, que avaliam funções cognitivas específicas, na qual seu escore total varia de 0 a 30 pontos, sendo que pontuações inferiores a 24 sugerem déficits cognitivos em sujeitos alfabetizados (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). Para avaliar a dor, principal achado, utiliza-se, em geral, a EVA, que mensura a intensidade da dor e configura-se como um importante instrumento para verificar a evolução do paciente de maneira mais fidedigna durante o tratamento (Martins et al., 2012).

CONSIDERAÇÕES SOBRE A FISIOPATOLOGIA DA FM

A fisiopatologia desta doença inclui influências biológicas, genéticas, ambientais e função anormal dos sistemas neuroendócrino e autônomo (Goldenberg et al., 2008). A etiologia e a fisiopatologia ainda precisam de esclarecimentos, mas as hipóteses mais aceitas relatam que os mecanismos centrais de modulação e amplificação da dor são os principais fatores envolvidos na gênese da FM (Helfenstein, Goldenfum, & Siena, 2012). Algumas condições ambientais também podem estar relacionadas, como a exposição a estressores psicossociais, que é capaz de alterar a percepção de dor associada à FM (Goldenberg et al., 2008).

Um estudo mostrou alterações na atividade cerebral usando ressonância magnética funcional (IRMf), enfatizando o fenômeno de aumento central de entrada sensorial nestes pacientes (Goldenberg et al., 2008). Substratos funcionais para a hipótese de percepção dolorosa abrangem o aumento da concentração de substância P (SP) e os distúrbios do metabolismo da serotonina (Riberto & Pato, 2004). A SP é um neuromodulador presente em fibras nervosas do tipo C, não mielinizadas. Quando recebem estímulos nociceptivos, essas fibras liberam SP em um grupo específico de neurônios do corno posterior da medula, que passam a responder com potenciais lentos, prolongados e com somação temporal, num fenômeno chamado "windup" (Riberto & Pato, 2004). Considerando a participação da SP nas

respostas dos neurônios nociceptivos, qualquer distúrbio da sua produção, atividade funcional ou degradação pode resultar numa percepção dolorosa defeituosa.

Por outro lado, as vias descendentes inibitórias da dor (sistema inibidor da dor), que partem de estruturas do tronco encefálico para os níveis segmentares de medula e possuem como principais neurotransmissores a serotonina e a noradrenalina, e as dinorfinas e encefalinas, também aparentam envolvimento na fisiopatologia da FM (Riberto & Pato, 2004). No caso de alterações do metabolismo da serotonina, ocorre diminuição da atividade desse sistema, culminando em alodinia ou, até mesmo, presença espontânea de dor (Riberto & Pato, 2004).

Existe também outra hipótese para a diminuição da atividade da serotonina, que também pode explicar a presença da dor crônica (generalizada ou não) (Yunus et al., 1999), em diferentes pessoas de uma mesma família, que é o polimorfismo do gene codificador de receptores para serotonina, encontrado nessa população (Bondy et al., 1999). Nesse cenário, tem-se a atuação não coordenada dos mecanismos de nocicepção e de inibição da dor, que provocam uma percepção alterada da sintomatologia dolorosa (Riberto & Pato, 2004).

Outro mecanismo que poderia explicar tal distorção sensorial é a alteração global de atenção, na qual uma percepção do meio ambiente, elevada por disfunções localizadas em regiões mais rostrais do encéfalo, causaria a perversão de estímulos térmicos, táteis e proprioceptivos em sensações dolorosas (Henriksson, 2002). Este distúrbio seria responsável por outros achados habituais, como a alteração do sono, transtornos ansiosos e outras síndromes disfuncionais associadas à ativação simpática, como a cefaléia tensional, cólon irritável, dor torácica atípica e síndrome dismenorreica (Riberto & Pato, 2004). Ademais, o estudo desenvolvido por Ferraccioli et al. (1990), mostrou níveis elevados de cortisol nos fibromiálgicos, particularmente à noite, os quais estavam associados a um ritmo circadiano interrompido.

Segundo Bellato et al. (2012), pesquisas utilizando neuroimagem reforçam a participação do cérebro na patogênese da FM. A tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) foi uma das técnicas funcionais de neuroimagem pioneiras, pois fornece uma medida do fluxo sanguíneo cerebral regional (RCBF), demonstrando a atividade neural de todo o cérebro. Nesse sentido, Mountz et al. (1995) demonstraram redução de RCBF na região bilateral do tálamo e do núcleo caudado em indivíduos com FM em repouso.

Além disso, Foerster et al. (2011) reforçaram o papel do tálamo na FM, na qual explorou as correlações entre o RCBF e os níveis de dor clínica e evocada, revelando uma correlação negativa significativa entre o RCBF no tálamo bilateral. Posteriormente, Jensen et al. (2012)

avaliaram a conectividade funcional das vias de dor inibitória descendente, enfatizando o córtex cingulado anterior rostral e o tálamo. Neste estudo, os indivíduos saudáveis, quando comparados com o grupo clínico de FM, apresentaram maior conectividade de regiões envolvidas na rede inibitória da dor (hipocampo, amígdala, tronco encefálico e a medula ventromedial) e maior conectividade da região envolvida na regulação da dor e da emoção (tálamo e córtex orbitofrontal) (Jensen et al., 2012).

POSSIBILIDADES TERAPÊUTICAS

A ausência de uma etiopatogenia esclarecida dificulta o desenvolvimento de tratamentos efetivos para a FM. De maneira geral, o tratamento da FM deve ter uma abordagem multidisciplinar e individualizada, combinando terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas, como terapia cognitiva comportamental (TCC), educação em saúde e atividade física, elaboradas de acordo com a intensidade e características dos sintomas (Goldenberg et al., 2008, Heymann et al., 2010, Helfenstein, Goldenfum, & Siena, 2012). Os profissionais envolvidos nos cuidados ao paciente com FM devem considerar aspectos fisiológicos e psicossociais, a partir de uma anamnese adequada, levando em consideração o histórico familiar e a presença de sintomas psicológicos (Goldenberg et al., 2008).

O foco para a tomada de decisão do direcionamento terapêutico deve se direcionar para o alívio das dores, melhorar as condições de sono e aumentar a funcionalidade e capacidade física através da redução das comorbidades. A abordagem medicamentosa prima pelo controle da dor, melhora na qualidade do sono e diminuição dos sintomas psicológicos associados (Helfenstein, Goldenfum, & Siena, 2012).

Existem algumas classes principais de drogas com boa evidência em relação à eficácia na FM: antidepressivos tricíclicos, inibidores da receptação de serotonina e noradrenalina, além destas, também podem ser eficazes o tramadol, os inibidores seletivos da receptação de serotonina mais antigos, o ácido gama-hidroxibutírico e os agonistas da dopamina (Goldenberg et al., 2008). Os fármacos anti-inflamatórios não esteroides e os opioides são pouco eficazes no tratamento da FM, embora usado rotineiramente, assim como os benzodiazepínicos, os hipnóticos e os sedativos (Goldenberg et al., 2008).

Além do tratamento medicamentoso, a realização de atividade física oferece vários benefícios, pois desencadeia aumento dos níveis de serotonina e da produção do hormônio do crescimento, regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e do sistema nervoso autônomo (Helfenstein, Goldenfum, & Siena, 2012). Assim, contribui para a melhora da dor, da qualidade do sono, da fadiga, da ansiedade e de sintomas psicológicos, pois promove socialização.

Ao longo das últimas décadas, emergiram técnicas de estimulação transcraniana não invasivas como terapêutica complementar no tratamento da FM. A estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) do córtex motor primário (M1) induz efeitos analgésicos em várias condições de dor crônica (Fregni, Freedman & Pascual-Leone, 2007). O protocolo mais utilizado é de 10 sessões diárias de estimulação unilateral em M1 esquerdo para diminuição da dor crônica generalizada e fadiga, na qual os efeitos analgésicos podem ser mantidos por até seis meses (Bellato et al., 2012). Além desta técnica, tem-se a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), que facilita a analgesia através da ativação de vias antinociceptivas descendentes, facilitando a liberação de opioides endógenos (Garcia-Larrea & Peyron, 2007). A aplicação da técnica na região M1 também se mostrou efetiva para redução da dor (Hou, Wang, & Kang, 2016).

Os capítulos a seguir referem-se aos artigos desenvolvidos dentro da perspectiva dos aspectos gerais da FM, o EEG na avaliação da atividade elétrica cortical na FM e as possibilidades terapêuticas na FM.

REFERÊNCIAS

- Alves, A. M. B., Natour, J., Assis, M. R. D., & Pollak, D. F. (2012). Avaliação de instrumentos de medida usados em pacientes com fibromialgia. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 52(4), 501-506.
- Bellato, E., Marini, E., Castoldi, F., Barbasetti, N., Mattei, L., Bonasia, D. E., & Blonna, D. (2012). Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Research and Treatment*, 2012, 1-18.
- Bondy, B., Spaeth, M., Offenbaecher, M., Glatzeder, K., Stratz, T., Schwarz, M., ... & Pongratz, D. E. (1999). The T102C polymorphism of the 5-HT_{2A}-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiology of Disease*, 6(5), 433-439.
- Cavalcante, A. B., Sauer, J. F., Chalot, S. D., Assumpção, A., Lage, L. V., Matsutani, L. A., & Marques, A. P. (2006). The prevalence of fibromyalgia: a literature review. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 46(1), 40-48.
- Cummiford, C. M., Nascimento, T. D., Foerster, B. R., Clauw, D. J., Zubieta, J. K., Harris, R. E., & DaSilva, A. F. (2016). Changes in resting state functional connectivity after repetitive transcranial direct current stimulation applied to motor cortex in fibromyalgia patients. *Arthritis Research & Therapy*, 18(1), 1-12.
- Duquette, M., Roy, M., Lepore, F., Peretz, I., & Rainville, P. (2007). Cerebral mechanisms involved in the interaction between pain and emotion. *Revue Neurologique*, 163(2), 169-179.

- Ferraccioli, G., Cavalieri, F., Salaffi, F., Fontana, S., Scita, F., Nolli, M., & Maestri, D. (1990). Neuroendocrinologic findings in primary fibromyalgia (soft tissue chronic pain syndrome) and in other chronic rheumatic conditions (rheumatoid arthritis, low back pain). *Journal of Rheumatology*, 17(7), 869-873.
- Foerster, B. R., Petrou, M., Harris, R. E., Barker, P. B., Hoeffner, E. G., Clauw, D. J., & Sundgren, P. C. (2011). Cerebral blood flow alterations in pain-processing regions of patients with fibromyalgia using perfusion MR imaging. *American Journal of Neuroradiology*, 32(10), 1873-1878.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- Fregni, F., Freedman, S., & Pascual-Leone, A. (2007). Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *The Lancet Neurology*, 6(2), 188-191.
- Gámez-Iruela, J., & Sedeño-Vidal, A. (2013). Efectividad de la fisioterapia en el abordaje de la fibromialgia. Revisión bibliográfica. *Fisioterapia*, 35(5), 224-231.
- Garcia-Larrea, L., & Peyron, R. (2007). Motor cortex stimulation for neuropathic pain: from phenomenology to mechanisms. *Neuroimage*, 37, S71-S79.
- Goldenberg, D. L. (1999). Fibromyalgia syndrome a decade later: what have we learned?. *Archives of internal medicine*, 159(8), 777-785.
- Goldenberg, D. L., Bradley, L. A., Arnold, L. M., Glass, J. M., & Clauw, D. J. (2008). Understanding fibromyalgia and its related disorders. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 10(2), 133-144.
- González-Roldán, AM, Cifre, I, Sitges, C & Montoya, P. Altered Dynamic of EEG Oscillations in Fibromyalgia Patients at Rest. *Pain Med.* 17, 1058-1068 (2016).
- Helfenstein, M. Jr., M. H., Goldenfum, M. A., & Siena, C. A. F. (2012). Fibromialgia: aspectos clínicos e ocupacionais. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 58(3), 358-365.
- Henriksson, K. G. (2002). Is fibromyalgia a central pain state?. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 10(1-2), 45-57.
- Heymann, R. E., Paiva, E. D. S., Helfenstein, M. Jr., Pollak, D. F., Martinez, J. E., Provenza, J. R., ... & Lage, L. V. (2010). Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 50(1), 56-66.
- Heymann, R. E., Paiva, E. S., Martinez, J. E., Helfenstein Jr, M., Rezende, M. C., Provenza, J. R., ... & Souza, E. J. (2017). Novas diretrizes para o diagnóstico da fibromialgia. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 57, 467-476.

- Hou, W. H., Wang, T. Y., & Kang, J. H. (2016). The effects of add-on non-invasive brain stimulation in fibromyalgia: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Rheumatology*, 55 (8), 1507-1517.
- Jensen, K. B., Loitole, R., Kosek, E., Petzke, F., Carville, S., Fransson, P., ... & Vitton, O. (2012). Patients with fibromyalgia display less functional connectivity in the brain's pain inhibitory network. *Molecular Pain*, 8(1), 32.
- Kayhan, F., Küçük, A., Satan, Y., İlgin, E., Arslan, S., & İlik, F. (2016). Sexual dysfunction, mood, anxiety, and personality disorders in female patients with fibromyalgia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12(1), 349-355. doi: 10.2147/NDT.S99160.
- Macfarlane, G. J., Kronisch, C., Dean, L. E., Atzeni, F., Häuser, W., Fluß, E., ... & Jones, G. T. (2017). EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the rheumatic diseases*, 76(2), 318-328.
- Marques, A. P., Matsutani, L. A., Ferreira, E. A. G., & Mendonça, L. L. F. D. (2002). A fisioterapia no tratamento de pacientes com fibromialgia: uma revisão da literatura. *Rev Bras Reumatol*, 42(1), 42-8.
- Martins, M. R. I., Polvero, L. O., Rocha, C. E., Foss, M. H., & Santos, R. D. Jr. (2012). Uso de questionários para avaliar a multidimensionalidade e a qualidade de vida do fibromiálgico. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 52(1), 16-26.
- Marques, A. P., do Espírito Santo, A. D. S., Berssaneti, A. A., Matsutani, L. A., & Yuan, S. L. K. (2016). A prevalência de fibromialgia: atualização da revisão de literatura. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 57(4), 356-363.
- Mountz, J., Bradley, L., Modell, J., Alexander, R., Triana-Alexander, M., Aaron, L., ... & Mountz, J. (1995). Fibromyalgia in women: abnormalities of regional cerebral blood flow and pain threshold in women with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology*, 38(7), 926-38.
- Pernambuco, A. P., Silva, L. R. T. D., Fonseca, A. C. S., & Reis, D. D. Á. (2017). Perfil clínico de pacientes com síndrome da fibromialgia. *Fisioterapia em Movimento*, 30(2), 287-296.
- Provenza, J. R., Pollak, D. F., Martinez, J. E., Paiva, E. S., Helfenstein, M., Heymann, R., ... & Souza, E. J. R. (2004). Fibromialgia. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 44(6), 443-449.
- Riberto, M., & Pato, T. R. (2004). Fisiopatologia da fibromialgia. *Acta Fisiátrica*, 11(2), 78-81.
- Vries, M. D., Wilder-Smith, O. H., Jongsma, M. L., van den Broeke, E. N., Arns, M. W., Goor, H. V., & van Rijn, C. M. (2013). Altered resting state EEG in chronic

pancreatitis patients: toward a marker for chronic pain. *The Journal of Pain*, 6, 815-824.

- White, K. P., Speechley, M., Harth, M., & Ostbye, T. (1999). The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *The Journal of Rheumatology*, 26(7), 1570-1576.
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., ... & Fam, A. G. (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology*, 33(2), 160-172.
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., ... & Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care & Research*, 62(5), 600-610.
- Yunus, M. B., Khan, M. A., Rawlings, K. K., Green, J. R., Olson, J. M., & Shah, S. (1999). Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *The Journal of Rheumatology*, 26(2), 408-412.
- Zhu, C. E., Yu, B., Zhang, W., Chen, W. H., Qi, Q., & Miao, Y. (2017). Effectiveness and safety of transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 49(1), 2-9.

CAPÍTULO 2

Perfil sociodemográfico e clínico de indivíduos com fibromialgia

Melo, G. A., Madruga, M. L. L. H., de Souza Marinho, J., & Torro, N. Análise dos perfis sociodemográfico e clínico de mulheres com fibromialgia. (2019). *Temas em Saúde*, 19(5), 24-34.* <https://temasemsaude.com/wp-content/uploads/2019/10/19502.pdf>

*Adaptado

INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é considerada uma doença relacionada primordialmente ao sistema nervoso central (SNC) (GOLDENBERG et al., 2008), na qual o diagnóstico se baseia em critérios exclusivamente clínicos. Assim, ainda não há exames complementares que a identifiquem, sendo estes usados apenas para diagnóstico diferencial (HEYMANN et al., 2010). Com relação à epidemiologia da FM, a literatura aponta que a prevalência da FM na população em geral está entre 0,2 e 6,6%, em mulheres, entre 2,4 e 6,8% (MARQUES et al., 2017).

A fisiopatologia desta doença inclui influências biológicas, genéticas, ambientais e função anormal dos sistemas neuroendócrino e autônomo (GOLDENBERG et al., 2008). A etiologia e a fisiopatologia ainda precisam de esclarecimentos, mas as hipóteses mais aceitas relatam que os mecanismos centrais de modulação e amplificação da dor são os principais fatores envolvidos na gênese da FM (HELFENSTEIN; GOLDENFUM; SIENA, 2012).

O quadro clínico pode englobar, além da dor crônica, fadiga, rigidez matinal, parestesias, sensação de edema, problemas de concentração, cefaleia e distúrbios do sono (HEYMANN et al., 2010). Segundo Martins et al. (2012), o sofrimento vivenciado leva ao afastamento do trabalho e, conseqüentemente, da vida social, aumentando, assim, a severidade da doença. O diagnóstico da FM ainda é um desafio, devido à ausência de um marcador clínico objetivo, dependendo, portanto, da subjetividade no julgamento clínico.

Diante do exposto, o presente artigo propôs-se a identificar o perfil sociodemográfico e clínico de mulheres com FM no município de João Pessoa.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, transversal, com abordagem quantitativa, realizado no município de João Pessoa – PB. A amostra do estudo foi por conveniência, de caráter não probabilístico, totalizando 60 voluntárias. A captação das participantes deu-se através de meios informativos, como cartazes distribuídos no município referido e em websites.

O Projeto foi submetido à avaliação e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPB sob o CAAE: 39796914.5.0000.5188, conforme rege a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. As participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), autorizando a realização e a publicação dos resultados do estudo.

As participantes do estudo se enquadraram nos seguintes critérios: (1) possuir diagnóstico de fibromialgia, de acordo com os critérios do American College of Rheumatology; (2) ter sido diagnosticada há pelo menos três meses; (3) ser do sexo feminino; (4) estar na faixa etária entre 25 e 60 anos de idade; e (5) assinar o TCLE.

Os instrumentos utilizados para a coleta dos dados foram: a) o Questionário Sociodemográfico e Clínico: para caracterizar a amostra no tangente ao sexo, idade, estado civil, nível de escolaridade, profissão, consumo de álcool, tabagismo, uso de medicações, prática de atividade física e acompanhamento terapêutico (psicológico e fisioterapêutico) e nível de sono; b) a Escala de Classificação de Doença Cumulativa: prevê a classificação de 13 áreas de órgãos independentes do corpo humano, agrupados em sistemas corporais, a saber: sistemas cardiovascular, respiratório, gastrointestinal, geniturinário, músculo-esquelético-tegumentar, endócrino e neuropsiquiátrico, para analisar a presença de possíveis comorbidades; c) a Escala Visual Analógica: para avaliar o nível de dor no momento da avaliação. Constitui-se de uma linha horizontal de 10 cm, na qual se encontram graduações que variam de zero a dez, e as participantes assinalam um ponto que para eles melhor represente a sua percepção de intensidade da dor.

A coleta dos dados foi realizada individualmente, no Laboratório de Neurociência Social, da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Inicialmente, as participantes foram instruídas acerca dos procedimentos da pesquisa e convidadas a assinar o TCLE, autorizando a participação no estudo e divulgação dos resultados encontrados.

A análise dos dados foi realizada de maneira descritiva, através de medidas de tendência central e dispersão, com o intuito de caracterizar a amostra. Os resultados estão sistematizados e expostos em tabelas.

RESULTADOS

As participantes foram mulheres na faixa etária entre 27 e 65 anos ($44,7 \pm 8,9$) e diagnosticadas com FM, em média, há 76 meses. Assim, observou-se que a maioria é casada, 74% da amostra, e possui ensino médio completo, 44% das entrevistadas.

No tocante à renda familiar, 37% informaram possuir renda entre um e dois salários mínimos mensais. Verificou-se também o estilo de vida das participantes, bem como o uso de medicamentos e histórico de FM na família (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1: Dados sobre estilo de vida das mulheres com fibromialgia e acompanhamento terapêutico.

Variáveis	Sim	Não
Etilismo	7 %	93 %
Tabagismo	2 %	98 %
Atividade Física	29 %	71 %
Acompanhamento Fisioterapêutico	11 %	89 %
Acompanhamento Psicológico	26 %	74 %

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

Sobre etilismo e tabagismo, 93% relataram não ingerir bebidas alcoólicas e 98% não fumar. Apenas 29% das mulheres indicam que praticam atividades físicas, apenas 11% fazem acompanhamento fisioterapêutico e somente 26% frequentam o psicólogo. No que se refere ao histórico familiar, 29% tiveram casos de FM na família. Quanto à medicação, 78% usam medicamentos regularmente (Tabela 2).

Tabela 2: Dados sobre histórico familiar e uso de medicamentos pelas mulheres com fibromialgia.

Variáveis	Sim	Não
Histórico Familiar	29 %	69 %
Medicamento em uso	78 %	22 %

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

Em seguida, averiguaram-se questões relacionadas ao sono, como nível de sono no momento da coleta dos dados e horas de sono no dia anterior, e ao nível de dor das participantes (Tabela 3). Em média, as participantes dormiram 6 horas no dia anterior e apresentaram um nível de sono 3, levando em consideração uma escala para quantificar de 0 (baixo grau de sonolência) a 10 (alto grau de sonolência). O nível médio de dor verificado foi 6 ($6,5 \pm 1,7$), representando um nível moderado, em uma escala de 0 a 10.

Tabela 3: Dados sobre níveis de dor e sono das mulheres com fibromialgia.

Variável	Média	DP
Nível de dor	6,5	1,7
Nível de sono	3,6	3,2
Horas de Sono	6,3	1,7

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

Ao relacionar as variáveis “nível de dor” e “uso de medicamentos”, observa-se que a maioria entrevistada faz uso de medicamentos e, ainda assim, há um nível moderado de dor presente na amostra. Em relação às comorbidades que acometem as participantes do estudo, as que mais prevaleceram foram as doenças psiquiátricas (78,3%), musculares e tegumentares (73,3), além de uma alta incidência de alterações nos olhos, ouvidos nariz, garganta e laringe (63,3%), como podem ser observados na Tabela 4.

Tabela 4: Dados sobre a presença de comorbidades em mulheres com FM.

Variáveis	Quantidade (%)	%
Coração	12 (20 %)	20%
Vascular	32	53,6%
Hematopoiético	9	15,0%
Respiratório	8	13,3%
Olhos, ouvidos, nariz, garganta e laringe	38	63,3%
Trato gastrointestinal superior	32	53,6%
Trato gastrointestinal inferior	30	50,0%
Fígado	9	15,0%
Rim	11	18,3%
Geniturinário	12	20,0%
Musculoesquelético/tegumento	44	73,3%
Neurológico	32	53,6%
Endócrino/metabólico e mama	23	38,3%
Doença psiquiátrica	47	78,3%

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

A ocorrência de multimorbidades no presente estudo correspondeu a 96,7% das mulheres apresentando duas ou mais categorias marcadas. Nas doenças psiquiátricas, 95% das que pontuaram apresentaram ansiedade ou depressão.

DISCUSSÃO

A média de idade encontrada, de 44,7 anos, assemelha-se à encontrada no estudo de Santos et al. (2006). No que se refere à renda familiar e atividade remunerada, a maior parte da amostra referiu ter renda de até dois salários mínimos. Conforme previamente relatado na literatura, a FM acomete mais populações de baixa renda, podendo tal fato estar relacionado ao reflexo do nível educacional mais baixo e à alta proporção de afastamento do trabalho (Gequelim et al., 2013). Segundo Martins et al., (2012), o sofrimento vivenciado leva à

diminuição da atividade laboral e, conseqüentemente, da vida social, aumentando, assim, a severidade da doença.

Em relação ao histórico familiar, Bondy et al. (1999) e Yunus et al. (1999) referem que o polimorfismo do gene codificador de receptores para serotonina, encontrado nessa população, pode levar à diminuição da atividade da serotonina, podendo explicar a presença da dor crônica (generalizada ou não). Nesse cenário, tem-se a atuação não coordenada dos mecanismos de nocicepção e de inibição da dor, que provocam uma percepção alterada da sintomatologia dolorosa (RIBERTO; PATO, 2004).

Em uma análise parental de indivíduos jovens com FM foi observado que as mães de pessoas com FM apresentaram significativamente mais condições dolorosas e sintomas depressivos que indivíduos saudáveis. Além disso, no histórico maternal para presença de FM foi encontrado que 24,3% das mães do grupo com a doença possuíam o mesmo diagnóstico (KASHIKAR-ZUCK et al., 2008). No presente estudo, por sua vez, 29% das participantes relaram ter incidência prévia da FM na família.

Dada a presença de distúrbios do sono nesses indivíduos, avaliou-se também este aspecto. Em estudos como o de Pernambuco et al. (2017), foi comparado a qualidade de sono de mulheres saudáveis com mulheres com FM e os resultados mostraram que pacientes com a síndrome possuem uma significativa dificuldade de descanso durante a noite. A presença marcante da sintomatologia dolorosa também é comumente relatada na literatura. Assim, de acordo com Brandt et al., (2011), a dor generalizada e o sono não restaurador, juntamente com a rigidez articular, manifestam as queixas predominantes dessa população.

Em relação ao estilo de vida, segundo Santos et al. (2006), indivíduos com FM tem pior qualidade de vida quando comparados a pessoas saudáveis, avaliados pelo questionário Medical Outcome Study Short-Form 36 Health Survey (SF-36), o qual avalia a qualidade de vida e foi validado no Brasil em 1997. Quanto ao uso de medicamentos, 78% usam medicamentos regularmente, resultado semelhante com o encontrado por Brandt et al. (2011), no qual apenas 11% das pacientes não usavam medicamentos. Para as variáveis “nível de dor” e “uso de medicamentos”, embora a maioria estivesse em uso de fármacos, o nível de dor das mesmas ainda é moderado. Este dado é, de fato, corriqueiramente observado em indivíduos com FM, visto que a terapia não-farmacológica não é a maior recomendação terapêutica para essa condição (MACFARLANE et al., 2016).

As comorbidades mais encontradas foram as doenças psiquiátricas, seguida pelo comprometimento do sistema musculoesquelético. O predomínio das categorias em questão foi congruente ao estudo em pacientes da atenção básica que não apresentavam uma patologia

específica, feito por Brett et al. (2013), no qual os domínios mais afetados foram o musculoesquelético/tegumentar e psiquiátrico.

A associação de comorbidades é frequente, aumentando o sofrimento e a piora da qualidade de vida destes indivíduos (HEYMANN et al., 2010). Outros estudos também apresentaram uma parcela significativa de pacientes com uma condição patológica concomitante, como Friend et al., (2015), que mostrou que metade da sua amostra possuía outro diagnóstico médico e que a FM tinha efeitos adversos na função do paciente e estado psicológico, aumentando a complexidade das outras disfunções. Por fim, Ubago Linares et al., (2005), enfatizaram a multimorbidade e a percepção das pacientes em relação aos seus estados de saúde, constatando que apenas 7% de sua amostra se considera em boas condições.

Traumas físicos e emocionais se apresentam como uma importante influência no desenvolvimento e manutenção da FM e desordens funcionais (WALKER et al., 1997), dessa forma, a existência de comorbidades associadas pode implicar na continuidade do quadro clínico dessas mulheres. A dor associada à depressão possui um impacto maior do que a desordem sozinha (BAIR et al., 2003)), o que pode intensificar a influência das patologias associadas, refletindo na diminuição da qualidade de vida e das atividades instrumentais e básicas da vida diária.

Casos de depressão foram encontrados em dois terços de uma amostra de mulheres com FM, estando associada à redução na qualidade de vida, na qual os aspectos afetados foram: condicionamento e funcionalidade física, percepção de dor e funcionalidade social (BERBER; KUPEK; BERBER, 2005). Segundo Bellato et al. (2012), sintomas de ansiedade e depressão são comuns em indivíduos com FM, embora a dor crônica generalizada seja o sintoma mais predominante. Esta associação de fatores leva à incapacidade funcional e afastamento do trabalho, reforçando a instalação da doença.

CONCLUSÃO

O presente estudo identificou o perfil sociodemográfico e clínico de mulheres com FM no município de João Pessoa, relacionando os achados à literatura especializada relacionada ao tema. Observou-se que as mulheres com FM eram, em sua maioria, casadas, e a minoria estava exercendo atividade remunerada. Em relação aos aspectos clínicos, destaca-se o nível de dor moderado e presença de comorbidades na maioria da amostra. Destaca-se, portanto, a importância do acompanhamento integral, devido às influências biológicas, genéticas e ambientais no quadro clínico da FM, oferecendo o suporte necessário para minimizar o impacto dos fatores sociodemográficos supracitados na qualidade de vida dessa população. Assim,

sugere-se estudos aprofundados acerca de tais características relacionando-se com a resposta às terapias que visam atenuar os sintomas da FM.

REFERÊNCIAS

BAIR, M. J. et al. Depression and pain comorbidity: a literature review. **Archives of internal medicine**, v. 163, n. 20, p. 2433-2445, 2003.

BELLATO, E. et al. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. **Pain research and treatment**, v. 2012, p. 1-17, 2012.

BERBER, J. S. S.; KUPEK, E.; BERBER, S. C. Prevalência de depressão e sua relação com a qualidade de vida em pacientes com síndrome da fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 45, n. 2, p. 47-54, 2005.

BONDY, B. et al. The T102C polymorphism of the 5-HT_{2A}-receptor gene in fibromyalgia. **Neurobiology of disease**, v. 6, n. 5, p. 433-439, 1999.

BRANDT, R. et al. Perfil de humor de mulheres com fibromialgia. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 60, n. 3, p. 216-220, 2011.

BRETT, T. et al. Multimorbidity in patients attending 2 Australian primary care practices. **The Annals of Family Medicine**, v. 11, n. 6, p. 535-542, 2013.

CABO-MESEGUER, A.; CERDÁ-OLMEDO, G.; TRILLO-MATA, J. L. Epidemiología y caracterización sociodemográfica de la fibromialgia en la comunidad valenciana. **Revista Española de Salud Pública**, v. 93, p. e201912099, 2020.

CICONELLI, R. M. Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida “Medical Outcomes Study 36–Item Short-Form Health Survey (SF-36)”. **São Paulo: Universidade Federal de São Paulo**, 1997.

FRIEND, R.; BENNETT, R. M. Evaluating disease severity in chronic pain patients with and without fibromyalgia: a comparison of the symptom impact questionnaire and the polysymptomatic distress scale. **The Journal of rheumatology**, v. 42, n. 12, p. 2404-2411, 2015.

GEQUELIM, G. C. et al. Estudo clínico-epidemiológico de fibromialgia em um hospital universitário do Sul do Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 11, n. 4, p. 344-349, 2013.

GOLDENBERG, D. L. et al. Understanding fibromyalgia and its related disorders. **Prim Care Companion Journal Clinical Psychiatry**, v. 10, n. 2, p. 133-144, 2008.

HELFENSTEIN, M. J.; GOLDENFUM, M. A.; SIENA, C. A. F. Fibromialgia: aspectos clínicos e ocupacionais. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 3, p. 358-365, 2012.

HEYMANN, R. E. et al. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 50, n. 1, p. 56-66, 2010.

KASHIKAR-ZUCK, Susmita et al. Family factors, emotional functioning, and functional impairment in juvenile fibromyalgia syndrome. **Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology**, v. 59, n. 10, p. 1392-1398, 2008.

MACFARLANE, G. J. et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 76, n. 2, p. 318-328, 2017.

MARQUES, A. P. et al. A prevalência de fibromialgia: atualização da revisão de literatura. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. 4, p. 356-363, 2017.

MARTINS, M. R. I. et al. Uso de questionários para avaliar a multidimensionalidade e a qualidade de vida do fibromiálgico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 1, p. 16-26, 2012.

PERNAMBUCO, A. P. et al. Perfil clínico de pacientes com fibromialgia. **Revista Fisioterapia em Movimento**, v. 20, n. 2, p. 287-296, 2017.

RIBERTO, M.; PATO, T. R. Fisiopatologia da fibromialgia. **Acta fisiátrica**, v. 11, n. 2, p. 78-81, 2004.

UBAGO LINARES, M. del C. et al. Características clínicas y psicosociales de personas con fibromialgia: Repercusión del diagnóstico sobre sus actividades. **Revista Española de Salud Pública**, v. 79, n. 6, p. 683-695, 2005.

WALKER, E. et al. Psychosocial factors in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis: II. Sexual, physical, and emotional abuse and neglect. **Psychosomatic medicine**, v. 59, n. 6, p. 572-577, 1997.

YUNUS, M. B. et al. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. **The Journal of rheumatology**, v. 26, n. 2, p. 408-412, 1999.

CAPÍTULO 3

Comorbidades na fibromialgia

Melo, G., Madruga, M., & Torro, N. (2020). Análise das comorbidades associadas à fibromialgia: uma revisão bibliométrica. *Psicologia, Saúde & Doenças*, 21(2), 395-403. doi: 10.15309/20psd210214

INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é considerada uma doença relacionada primordialmente ao sistema nervoso central (Goldenberg, Bradley, Arnold, Glass, & Clauw, 2008), cuja principal característica é a dor crônica difusa (Bellato et al., 2012; Helfenstein, Goldenfum, & Siena, 2012). Atualmente, a literatura aponta que a prevalência da FM na população em geral está entre 0,2 e 6,6% (Marques, Espírito Santo, Berssaneti, Matsutani, & Yuan, 2016).

O diagnóstico se baseia em critérios exclusivamente clínicos, podendo ser solicitados eventuais exames complementares apenas para diagnóstico diferencial (Heymann et al., 2010). Dessa forma, a FM pode ser confundida com diversas outras doenças que culminam quadros de dor difusa e fadiga crônica, como, por exemplo, o hipotireoidismo (Helfenstein, Goldenfum, & Siena, 2012). Faz-se necessária, portanto, uma investigação minuciosa acerca de todo o quadro clínico para se excluírem outras condições clínicas semelhantes.

A associação de comorbidades é frequente, aumentando o sofrimento e a piora da qualidade de vida destes indivíduos. Pode haver presença de sintomas psiquiátricos, fadiga crônica, síndrome do intestino irritável, rigidez matinal, parestesias, enxaqueca, problemas de concentração e distúrbios do sono (Heymann, et al., 2010). Tais fatores refletem na diminuição da qualidade de vida e das atividades instrumentais e básicas da vida diária. Segundo Martins, Polvero, Rocha, Foss e Santos (2012), o sofrimento vivenciado leva ao afastamento do trabalho e, conseqüentemente, da vida social, aumentando, assim, a severidade da doença.

Ainda faltam tratamentos medicamentosos que sejam significativamente resolutivos para FM. Entretanto, o tratamento das comorbidades, tem ajudado na recuperação desses indivíduos (Brasil, 2011). Em geral, pessoas com FM possuem um bom prognóstico, mas consomem altos recursos financeiros em tratamento e em investigação diagnóstica (Helfenstein, Goldenfum, & Siena, 2012), refletindo em um problema de saúde pública. Diante disso, e dada a prevalência da FM na população geral, associada à dificuldade diagnóstica desta condição clínica, tem-se a necessidade emergente de explicitar o panorama geral das pesquisas científicas

acerca das comorbidades relacionadas à FM, a fim de facilitar o diagnóstico e o tratamento da FM, refletindo em redução de custos.

Portanto, pretende-se responder a seguinte pergunta: Qual o perfil das produções científicas acerca das comorbidades associadas à FM? Dessa forma, este estudo tem como objetivo realizar uma análise bibliométrica das produções científicas sobre comorbidades associadas à FM. Como hipóteses, esperava-se encontrar um crescente número de publicações no decorrer dos anos e que os sintomas psiquiátricos fossem as principais comorbidades exploradas, visto que estudos anteriores destacaram alta prevalência de ansiedade, depressão e transtornos do humor nessa população (Goldenberg, 1999; Goldenberg 2008; Helfenstein, Goldenfum, & Siena, 2012; Kayhan et al., 2016).

MÉTODO

A presente pesquisa trata-se de uma revisão sistematizada da literatura com análise bibliométrica das produções científicas sobre comorbidades associadas à FM. Assim, realizou-se busca nas bases de dados da PUBMED, LILACS e SciELO, com as seguintes palavras-chave e operador booleano: “Fibromyalgia” AND “Comorbidity”. Nas bases de dados LILACS e SciELO, os artigos disponíveis a partir do cruzamento dos descritores em português foram também encontrados quando utilizados os descritores em inglês. Portanto, mantiveram-se apenas os descritos em inglês.

Os critérios utilizados para inclusão na pesquisa foram: estudos relevantes e relacionados ao tema; artigos publicados nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa; estudos de caso e série de casos, caso-controle, coorte, estudos pilotos e ensaios clínicos disponibilizados na íntegra, entre 2008 e 2018. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados nas bases de dados; artigos que se referiam a outras patologias como doença de base que não a FM; e relacionados a modelos animais. Seguiram-se os critérios do PRISMA (Principais itens de relatórios de revisão sistemática e meta-análise) para organização do fluxo da informação nas fases da revisão da literatura.

A pesquisa nas bases de dados foi realizada no dia 18 de novembro de 2018, por dois avaliadores de forma independente, que conduziram a primeira filtragem dos textos, com base na análise do título e do resumo. Em seguida, foram analisados os artigos selecionados, por um terceiro examinador, verificada a duplicidade dos mesmos e, por fim, aplicados os critérios de exclusão.

Após a seleção final, realizou-se a análise temática, na qual os 25 artigos selecionados foram examinados pelo par de avaliadores independentes. Estes preencheram uma ficha de

leitura do artigo e organizaram o banco de dados, com o intuito de selecionar as informações mais relevantes à revisão. Para esta etapa, consideraram-se as categorias definidas previamente: título do trabalho; autores; ano de publicação; financiamento da pesquisa; nacionalidade do artigo; idioma; periódico em que o artigo foi publicado; comorbidade estudada; delineamento do estudo; objetivo da pesquisa e principais achados.

RESULTADOS

Após a busca com os descritores predeterminados, foram encontrados 492 artigos e, após aplicação dos critérios de elegibilidade, permaneceram 25 artigos. O fluxo da informação referente às fases de seleção dos artigos está exposto a seguir (Figura 1).

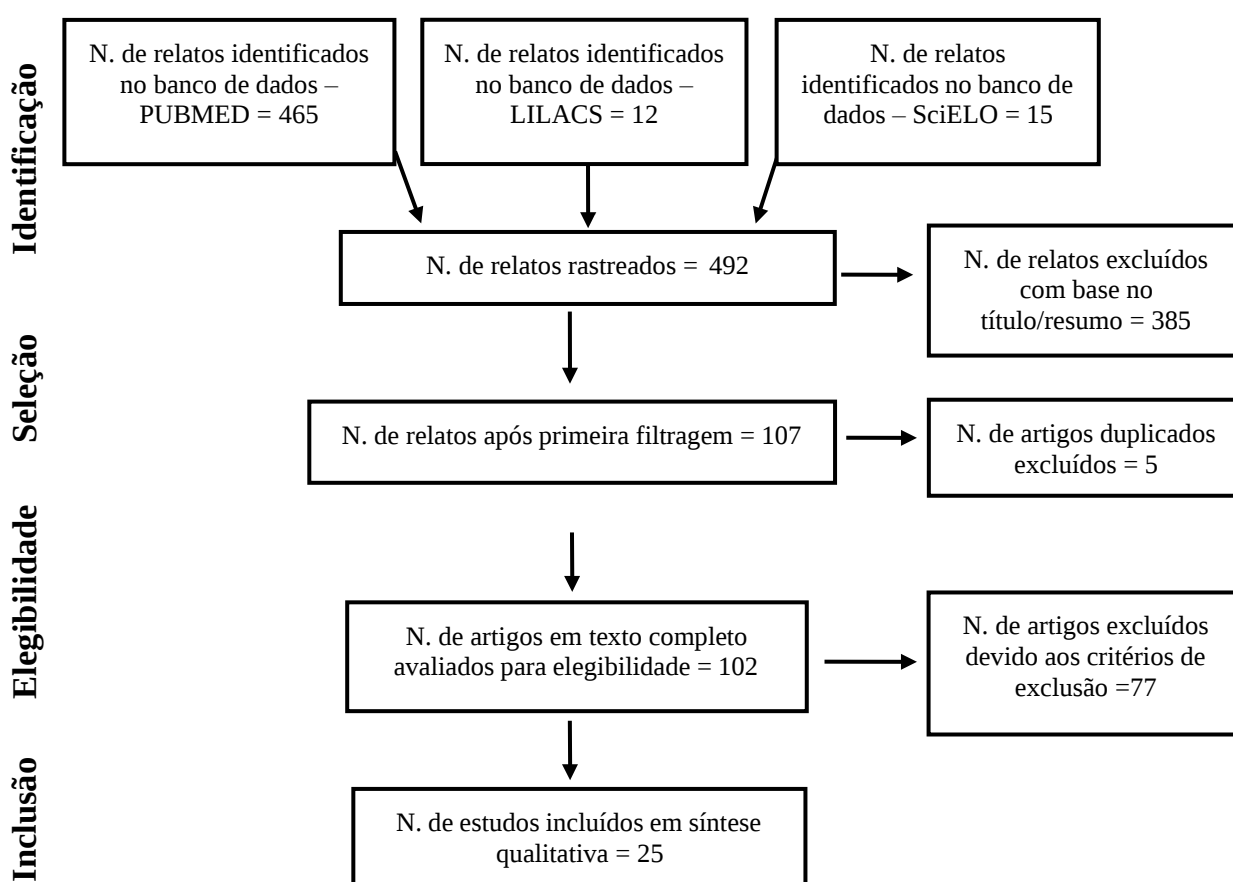


Figura 1: Fluxo da informação com as diferentes fases da revisão sistematizada, consoante às normas do *PRISMA*.

A maioria dos artigos estava indexada na base de dados da PUBMED, 94,51%, seguida da SciELO, com 3,05% e da LILACS, com 2,44%. No tocante ao país de desenvolvimento da pesquisa, os Estados Unidos lideram com 24% das publicações na área, seguidos por Espanha,

com 20%, e Taiwan e Itália, ambos com 16%. O Brasil encontra-se apenas em quinto colocado, representando 8% das produções, juntamente com a Turquia (Figura 2).

Nacionalidade das pesquisas sobre comorbidades da fibromialgia

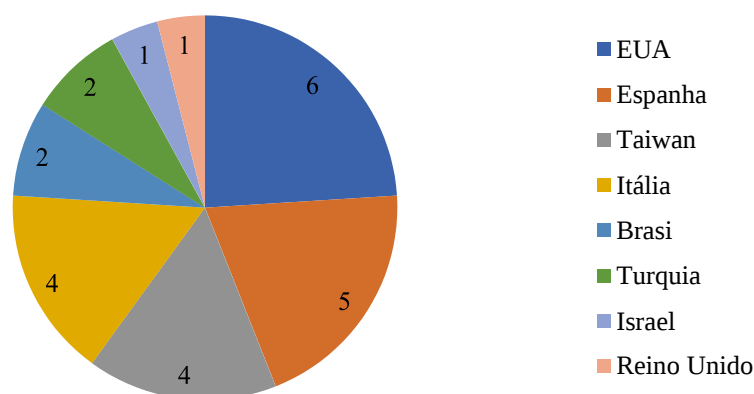


Figura 2: Gráfico com a distribuição das publicações científicas em números absolutos segundo a nacionalidade.

Dentre os artigos analisados, um pouco mais da metade explicitou que recebeu financiamento para desenvolvimento da pesquisa (Tabela 1).

Quadro 1. Alocação de recursos para financiamento das pesquisas.

Financiamento	Quantidade	Percentual
Sim	14	56%
Não	3	12%
Não informado	8	32%

Nos últimos 10 anos, o quantitativo das pesquisas sobre o estudo das comorbidades na FM apresentaram oscilações, com maiores índices de publicações entre os anos de 2010 e 2012 e entre 2015 e 2016 (Figura 3).

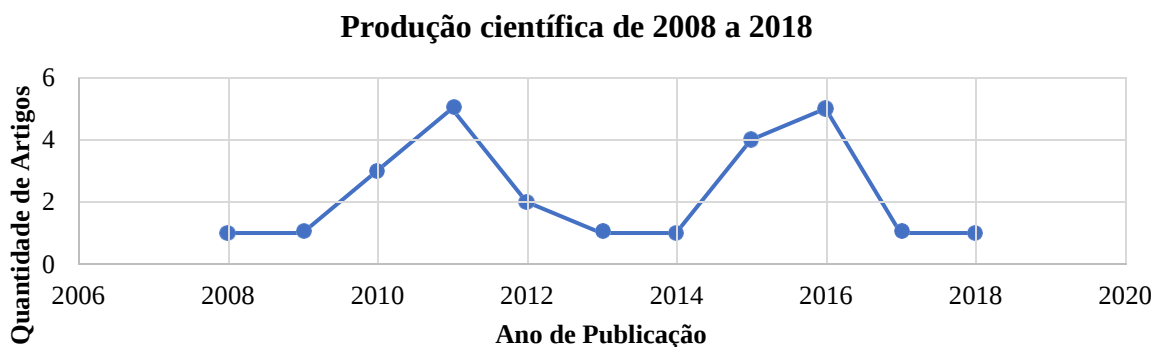


Figura 3: Gráfico com a distribuição da produção científica, sobre as comorbidades presentes na FM, ao longo dos últimos 10 anos.

Estes estudos, em sua totalidade, seguiram uma abordagem quantitativa no tratamento e análise dos dados e a maioria correspondeu a pesquisas do tipo caso-controle, seguida por série de casos.

Quadro 2: Tipos de delineamentos de estudos utilizados nas pesquisas sobre comorbidades da FM.

Desenho do estudo	Quantidade	Percentual
Coorte	3	12%
Série de casos – observacional	7	28%
Caso – controle	15	60%

No tocante aos periódicos que mais publicam nesta área, destaca-se a revista *Clinical and Experimental Rheumatology*, cujo fator de impacto JCR é 3.201, com o total de 6 artigos, correspondendo a 24% das publicações (Figura 4). O segundo periódico com o maior número de publicações é o *Medicine*, com fator de impacto JCR 2.028 e, em seguida, o *BMC Musculoskeletal Disord*, com 1.998. Os periódicos com um único artigo publicado foram aglomerados na categoria “Outros”.

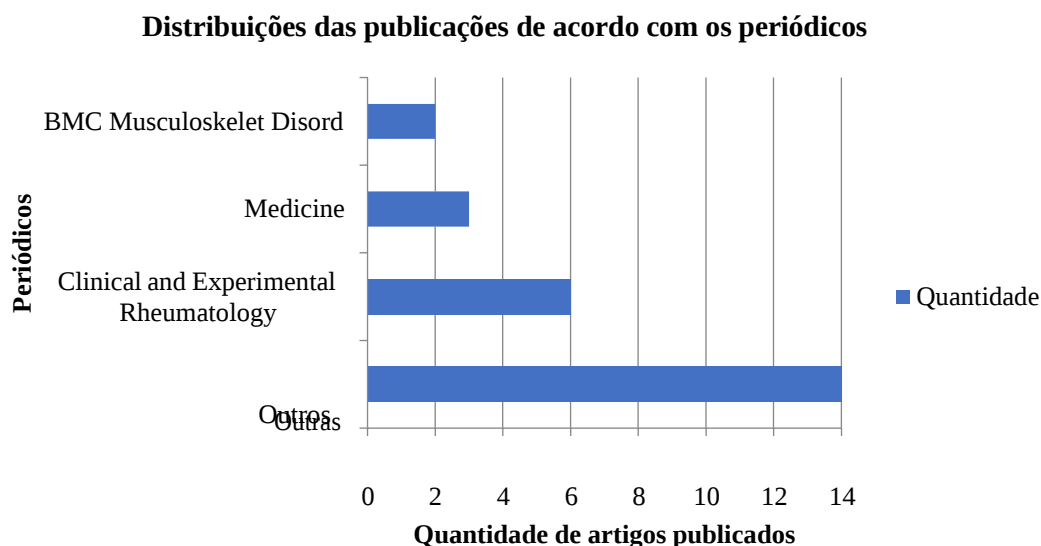


Figura 4: Gráfico com a distribuição da publicação dos artigos nos periódicos científicos.

A divulgação dos resultados dos diferentes estudos permite aos cientistas selecionar melhor seu objeto de pesquisa com base nas lacunas existentes na literatura. Além disso, auxilia na tomada de decisão clínica ou, até mesmo, no aprofundamento dos estudos sobre determinadas doenças, como seu quadro clínico, por exemplo.

Nesse sentido, a partir das publicações dos trabalhos científicos foi possível compilar informações acerca das comorbidades relacionadas à FM que foram mais estudadas entre 2008 e 2018. Assim, têm-se, prioritariamente, as doenças psiquiátricas, seguidas pelo distúrbio do sono, conforme mostrado na tabela 3.

Quadro 3: Comorbidades da FM mais estudadas ao longo dos últimos 10 anos.

Comorbidades estudadas	Quantidade	%
Doenças psiquiátricas (ansiedade, depressão, transtorno bipolar)	8	26,67%
Distúrbio do sono	3	10%
Fadiga	2	6,67%
Alterações hormonais	2	6,67%
Doença coronariana	2	6,67%
Outras (síndrome do olho seco, comprometimento cognitivo, síndrome das pernas inquietas, hiperatividade, estresse, migrânea,	11	36,67%

obesidade, disfunção sexual, síndrome do intestino irritável, doenças autoimunes e ginecológicas)

DISCUSSÃO

Os estudos bibliométricos são retratados por Chueke e Amatucci (2015) como aqueles que utilizam métodos estatísticos e matemáticos na análise de textos científicos em determinada área do conhecimento. Assim, examina-se a produção de artigos em um dado campo do saber, mapeando países de maiores índices de publicação e identificando os grupos de pesquisa mais atuantes nessa área e suas motivações.

No presente artigo, realizou-se uma análise bibliométrica sobre as comorbidades relacionadas à FM. No tocante aos locais com maior quantidade de publicação, têm-se inúmeros fatores que podem estar associados ao domínio dos países que detém o maior número de publicações sobre FM. Em uma perspectiva demográfica, Marques et al., (2016) relataram que os Estados Unidos, Espanha e Itália são os três países que mais publicam na área, ao mesmo tempo em que possuem os índices mais altos de prevalência da FM na população em geral. Dessa forma, o aumento da produção científica pode estar diretamente ligado ao impacto social que a doença possui na sociedade.

Constatou-se que a maioria das pesquisas relatou ter recebido apoio financeiro para sua realização. Por vezes, financiamentos oriundos de instituições de fomento à pesquisa estimulam a produção científica em diversos países. Nesse sentido, esses recursos mostram-se importantes para continuidade dos estudos na área.

No que se refere ao Brasil, o incentivo às atividades científicas em saúde é feito de forma híbrida, composto por instituições públicas e privadas. O processo de sedimentação dos estudos científicos se dá através da demanda espontânea dos pesquisadores e o principal critério para aprovação do financiamento ainda é o rigor metodológico (Tess, 2004). Por esse motivo, há uma predisposição para a negligência perante alguns problemas onde o conhecimento existente ainda é insatisfatório.

Na FM, muitos aspectos ainda se encontram desconhecidos, dificultando a elaboração de um protocolo de tratamento totalmente efetivo. A etiopatogenia da doença ainda não é explicada devido à sua natureza multifatorial (Park, 2017). Além disso, o diagnóstico é exclusivamente clínico, não existindo até o momento nenhum exame laboratorial que afirme a presença da FM (Helfenstein, Goldenfum, & Siena, 2012). Dessa maneira, fica evidente a

lacuna existente na literatura e a necessidade de um maior incentivo à produção de estudos acerca das particularidades da doença.

No que se refere aos tipos de estudos mais desenvolvidos nesta área, tem-se os estudos de caso-controle. Estes se caracterizam como estudos epidemiológicos que partem do efeito da doença para a investigação da causa (Lima-costa, 2003). Nesse sentido, a frequência desse tipo de estudo na população com FM pode estar relacionada com a dificuldade de entendimento do processo fisiopatológico da doença e a complexidade da sua associação com outras comorbidades. Assim, podem oferecer uma grande ferramenta para um maior conhecimento do quadro clínico da FM. Bardal et al. (2013), por exemplo, usaram um caso-controle para investigar a taxa metabólica, resposta cardíaca e capacidade aeróbica dessa população, constatando um possível déficit metabólico durante o exercício acima do limiar anaeróbico.

No tocante aos periódicos que mais publicam nesta área, destaca-se a revista *Clinical and Experimental Rheumatology*, seguido pelo *Medicine*, e o *BMC Musculoskelet Disord*. Os periódicos científicos são importantes para comunicação da comunidade, seja acadêmica ou não, facilitando a circulação da informação de todas as áreas do conhecimento ao redor do mundo.

Dentre as principais doenças associadas à FM, destacaram-se as psiquiátricas, seguidas dos distúrbios do sono. Dentre os estudos com doenças psiquiátricas, tem-se o brasileiro, realizado no estado de Sergipe, cujo propósito foi avaliar a presença de ansiedade e depressão em 60 fibromiálgicos, revelando que a frequência desses sintomas foi, respectivamente, de 50% e 86% (Dos Santos, Quintans Junior, Fraga, Macieira, & Bonjardim, 2011). Observou-se também, maiores índices de ansiedade e depressão no estudo realizado por Garaigordobil e Govillard (2016), com 140 fibromiálgicos e 50 saudáveis pareados, sugerindo que a psicopatologia se desenvolve em muitos pacientes após FM. Estes fatos podem revelar o motivo para a maioria das publicações relacionadas à comorbidades da FM relacionarem-se às doenças psiquiátricas.

Em seguida, nota-se a pluralidade de estudos sobre os distúrbios do sono, apresentados de formas variáveis, como sono não restaurador, insônia e despertar matinal com antecedência, caracterizando uma má qualidade geral do sono (Goldenberg et al., 2008). Essas manifestações, segundo Helfenstein, Goldenfum e Siena (2012), são prevalentes em até 100% dos pacientes com FM. Dessa maneira, a maior quantidade de publicações pode se relacionar com a variabilidade das manifestações clínicas desse distúrbio.

A associação da FM a comorbidades aumenta o sofrimento e piora a qualidade de vida destes indivíduos (Heymann et al., 2010) e, diante disso, é necessário para otimização dos

resultados que um tratamento efetivo deva incluir ao máximo as disfunções apresentadas pela paciente. O estudo das condições associadas mostra-se essencial para uma intervenção que atenda às necessidades da população com FM e deve ser fomentado para um maior entendimento do processo patológico da doença.

O presente estudo realizou uma análise bibliométrica das produções científicas sobre comorbidades associadas à FM. Nesse contexto, tem-se que a maioria dos estudos foi desenvolvida nos Estados Unidos e que a maior parte das pesquisas publicadas recebeu financiamento de instituições de fomento à pesquisa científica. O pico das publicações acerca desta temática ocorreu nos anos de 2013 e de 2016 e, a maioria delas seguiu o delineamento de estudos de caso-controle. A revista *Clinical and Experimental Rheumatology* é o periódico que mais publica artigos dentro desta temática e as comorbidades mais estudadas são as doenças psiquiátricas. O Brasil ainda publica pouco nessa área, o que impossibilitou uma análise comparativa do panorama de pesquisas nacionais e internacionais. Este artigo, portanto, desperta a necessidade de maiores estudos nacionais sobre as comorbidades presentes na população brasileira com FM.

REFERÊNCIAS

- Bardal, E. M., Olsen, T. V., Ettema, G., & Mork, P. J. (2013). Metabolic rate, cardiac response, and aerobic capacity in fibromyalgia: a case-control study. *Scandinavian journal of rheumatology*, 42(5), 417-420. doi: 10.3109/03009742.2013.767372.
- Bellato, E., Marini, E., Castoldi, F., Barbasetti, N., Mattei, L., Bonasia, D. E., & Blonna, D. (2012). Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain research and treatment*, 2012(1), 1-17. doi: 10.1155/2012/426130.
- Brasil. Consulta Pública Nº 7 (2011). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – dor crônica. *Diário Oficial da União*. 239(Seção1), 1-17. Acesso em: <http://fehosp.com.br/files/circulares/c79c9e444df73d6ddfb2f21131c22ebb.pdf>.
- Chueke, G. V., & Amatucci, M. (2015). O que é bibliometria? Uma introdução ao Fórum. *Internext*, 10(2), 1-5. Acesso em: <http://internext.espm.br/internext/article/view/330/233>.
- Dos Santos, E. B., Quintans Junior, L. J., Fraga, B. P., Macieira, J. C., & Bonjardim, L. R. (2012). Avaliação dos sintomas de ansiedade e depressão em fibromiálgicos. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 46(3), 590-596. doi: 10.1590/S0080-62342012000300009.

- Garaigordobil, M., & Govillard, L. (2017). Síntomas psicopatológicos en personas con fibromialgia: Una reflexión. *Interdisciplinaria. Revista de Psicología y Ciencias Afines*, 33(2). Acesso em: <http://www.ciipme-conicet.gov.ar/ojs/index.php/interdisciplinaria/article/view/245>.
- Goldenberg, D. L., Bradley, L. A., Arnold, L. M., Glass, J. M., & Clauw, D. J. (2008). Understanding fibromyalgia and its related disorders. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 10(2), 133-144. Acesso em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2292439/>.
- Goldenberg, D. L. (1999). Fibromyalgia syndrome a decade later: what have we learned?. *Archives of internal medicine*, 159(8), 777-785. doi:10.1001/archinte.159.8.777.
- Helfenstein, M. Jr., M. H., Goldenfum, M. A., & Siena, C. A. F. (2012). Fibromialgia: aspectos clínicos e ocupacionais. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 58(3), 358-365. doi: 10.1590/S0104-42302012000300018.
- Heymann, R. E., Paiva, E. D. S., Helfenstein, M. Jr., Pollak, D. F., Martinez, J. E., Provenza, J. R., ... & Lage, L. V. (2010). Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 50(1), 56-66. Acesso em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n1/v50n1a06>.
- Kayhan, F., Küçük, A., Satan, Y., İlğün, E., Arslan, S., & İlik, F. (2016). Sexual dysfunction, mood, anxiety, and personality disorders in female patients with fibromyalgia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12(1), 349-355. doi: 10.2147/NDT.S99160.
- Lima-Costa, M. F., & Barreto, S. M. (2003). Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. *Epidemiologia e serviços de saúde*, 12(4), 189-201. doi: 10.5123/S1679-49742003000400003.
- Marques, A. P., do Espírito Santo, A. D. S., Berssaneti, A. A., Matsutani, L. A., & Yuan, S. L. K. (2017). A prevalência de fibromialgia: atualização da revisão de literatura. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 57(4), 356-363. doi: 10.1016/j.rbr.2016.10.004.
- Martins, M. R. I., Polvero, L. O., Rocha, C. E., Foss, M. H., & Santos, R. D. Jr. (2012). Uso de questionários para avaliar a multidimensionalidade e a qualidade de vida do fibromiálgico. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 52(1), 16-26. doi: 10.1590/S0482-50042012000100003.
- Park, D. J., & Lee, S. S. (2017). New insights into the genetics of fibromyalgia. *The Korean journal of internal medicine*, 32(6), 984-995. doi: 10.3904/kjim.2016.207.

Tess, B. H. (2004). Ciência, tecnologia e inovação em saúde—desafios. *Revista de Direito Sanitário*, 5(2), 9-21. doi: 10.11606/issn.2316-9044.v5i2p9-21.

PARTE II

O ELETROENCEFALOGRAMA NA FIBROMIALGIA

CAPÍTULO 4

Achados eletroencefalográficos na fibromialgia

de Melo, G. A., Madruga, M. L. L. H., & Torro, N. (2021). Electroencephalographic Evaluation in Fibromyalgia: A Systematic Review. *Clinical EEG and Neuroscience*, 1550059421997128. doi: 10.1177/1550059421997128

INTRODUCTION

Fibromyalgia (FM) is a condition characterized by generalized chronic pain associated with fatigue, sleep disorders, and comorbidities, including anxiety and depression¹. Chronic pain is the primary symptom of FM and may lead to functional work incapacity and a decline in the quality of life².

According to the American College of Rheumatology (ACR), FM involves generalized chronic pain in the axial and peripheral skeleton and is diagnosed by the presence of pain symptoms in at least 11 of 18 painful spots in the body³. In 2010, the ACR proposed complementary criteria for the diagnosis of FM. The affected individuals should meet three criteria: 1) Widespread Pain Index (WPI) ≥ 7 and symptom severity (SS) score ≥ 5 or WPI of 3–6 and SS score ≥ 9 ; 2) presence of symptoms for at least 3 months; and 3) absence of another disorder that could explain the pain symptoms⁴.

The pathophysiology of FM is still unknown, but this disease may be associated with changes in the central mechanism of pain control due to dysfunctions in neurotransmission⁵, leading to a deficiency in inhibitory neurotransmitters at the spinal or supraspinal levels (serotonin, enkephalin, and noradrenaline) or the hyperactivity of excitatory neurotransmitters (substance P, glutamate, and bradykinin)⁶.

The source analysis of electroencephalogram (EEG) recordings shows the presence of hyperexcitability in the areas involved in pain processing, and this mechanism may be important for sustained pain in FM¹. In this context, changes in EEG could serve as a physiological biomarker for different pain syndromes⁷. Electroencephalogram profiles of populations with chronic pain are being evaluated to elucidate the pathophysiology of pain and to allow assessing it and monitoring its management¹.

Although there is a previous review on electroencephalographic patterns in chronic pain, the findings are heterogeneous and mostly unexplored for FM⁷. In addition, little was explored about the protocols used in FM. Some studies that evaluated chronic pain using EEG showed

similar characteristics among individuals suffering from different pain syndromes, but the data from these studies remains inconclusive^{1,7}. Thus, changes in cortical activity in different regions of the brain, including frontal, parietal and occipital lobes, as well as in sensorimotor and somatosensory regions, were associated with chronic pain⁷.

In this respect, the objective of this study was to investigate the main EEG findings in the literature on FM concerning (a) The use of EEG in the evaluation of individuals with FM, (b) Differences in protocols for the use of EEG in FM, (c) Main electroencephalographic findings in individuals with FM, and (d) the EEG analysis method.

METHODS

For the present study, a systematic review of the literature was performed on the use of EEG in individuals with FM. A search was conducted in the PubMed, Lilacs, and SciELO databases using the following keywords: “fibromyalgia” AND “electroencephalogram”; “fibromyalgia” AND “electroencephalography”.

The inclusion criteria were studies on the topic; publications in English, Portuguese, or Spanish; with descriptors in the title or abstract; human populations over 18; and cross-sectional studies, case-control studies, cohort studies, pilot studies, or clinical trials available in full from 2001 to 2020; and studies with primary or secondary outcomes based on baseline electroencephalographic data at rest. The exclusion criteria were the use of EEG to evaluate clinical conditions other than FM, review articles, and duplicate studies. The systematic review complied with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) criteria.

The database search was carried out by two independent evaluators, who performed a preliminary screening of the studies by analyzing the titles and abstracts. A third evaluator examined the selected articles, identified duplicates, and applied the exclusion criteria.

After the final selection, a thematic analysis was carried out, in which the 19 chosen articles were examined by the two independent evaluators, who filled out a form for each article designed to select the data most relevant to the review. At this stage, the previously defined categories were the objectives, methods, EEG protocols, and main EEG findings.

RESULTS

A total of 136 articles were identified after a database search using the keywords “fibromyalgia” AND “electroencephalography”, and 131 articles were found using the keywords “fibromyalgia” AND “electroencephalogram”. In the end, 20 articles remained after

applying the exclusion criteria, 14 of which were case-control studies and 6 were clinical trials. The flowchart of the phases of the systematic review is shown in Figure 1. General information from the 19 articles is summarized in Table 1.

[Insert Figure 1 and Table 1]

Of the 20 included articles, 11 studies were published in the past 5 years, demonstrating the increased interest in the subject in recent years, 4 studies were published from 2000 to 2005, and 16 studies were published on or after 2006. In regard to the study origin, 9 studies were conducted in the United States, 4 in Spain, 3 in Belgium, 1 in the United Kingdom, 1 in India, 1 in South Korea, 1 one in Brazil. The main topics addressed in these studies were sleep in FM patients using polysomnography, the effect of FM treatment in this population, neurophysiological differences in FM patients compared to other populations and the relationship between clinical measures and EEG spectral power differences.

DISCUSSION

The systematic review indicated that most of the publications on the use of EEG for the electrophysiological evaluation of individuals with FM from 2001 to 2020 had main objectives of identifying biomarkers for pain, performing a polysomnographic analysis, and correlating EEG findings with responses to different types of treatments.

Data from the literature was classified into three subcategories: (a) The use of EEG in the evaluation of individuals with FM, (b) Differences in protocols for the use of EEG in FM, (c) Main electroencephalographic findings in individuals with FM, and (d) the EEG analysis method.

The use of EEG in the evaluation of individuals with FM

From a general perspective, research using EEG aims to explore the neural network configurations in FM. For this purpose, studies have investigated different variables, including the polysomnographic characteristics of this population⁸⁻¹², the relationship between a specific frequency band and its changes in response to treatment¹³⁻¹⁷, physiological biomarkers related to clinical characteristics¹⁸⁻²³ and neural circuits characteristic of patients with FM²⁴⁻²⁷.

Lee et al. (2019)²⁷ used EEG to relate the basal neurophysiological activity of patients with FM and with complex regional pain syndrome to quantify the differences between neural networks in FM and other chronic pain conditions. In this way, it was possible to access alterations proper to the condition in question.

Besides the resting state, studies involving other modalities of EEG applications in individuals with FM have been conducted. In this respect, the use of EEG biofeedback is critical because FM is a central sensitization syndrome with specific EEG abnormalities²⁸. These authors affirm that therapeutic alternatives based on the guided exploration of brain waves have been sought for the amelioration of neurosomatic symptoms²⁸. Other studies have evaluated responses to the observation of emotional images and scenes^{1,29}. Attention deficits have also been studied in individuals with FM, and correlations between these dysfunctions and somatic symptoms were established³⁰. However, studies that present the activity component during EEG data collection configure specific alterations in neural networks, oriented to the task in question, and different from those proposed in this review.

Differences in protocols for the use of EEG in FM

Most of the studies included in the review analyzed the basal brain activity in FM, particularly with regard to alterations in frequency bands as specific markers of FM^{16,18-24,26,27} and other markers during sleep⁸⁻¹². Thus, the EEG parameters described were mostly oriented to patients at rest and polysomnography. However, different protocols were used in data collection, influencing the variety of findings that we will describe later.

In general, studies evaluating cortical electrical activity in individuals with FM have used an adjustable cap containing electrodes distributed on the scalp according to the international 10-20 EEG system^{9,13-15,17-22,25-27}. The most commonly used electrodes were wet electrodes, which require an electrolyte gel or other material to transmit the signal from the scalp to the electrode, which is coated with Ag-AgCl. This coating, together with the conductive gel, decreases the resistivity between the skin and the electrode³¹.

In a different scenario, Villafaina et al. (2019a)²¹ and Villafaina et al. (2019b)²² used a wireless electrode system, the Enobio device, for data collection in the EEG, whose reliability is validated even in a medium with dry electrodes. Although the use of fixed electrodes, concomitant to the conductive gel, allows better recording quality, the wireless electrodes in question have shown as a good alternative for enabling a shorter preparation time for data collection and faster stabilization³².

The number of EEG electrodes varied; some studies used^{13,14,17,18,19,21,22,24-26} 32 electrodes and others 22 electrodes²⁷ or 64 electrodes^{19,20,23}. The polysomnography studies have used a reduced number of channels, ranging from four¹¹, six⁶, and eight electrodes^{10,12}. Reis et al.³¹ reported that the number and spatial distribution of electrodes affected the spatial resolution

and accuracy of the source localization. Thus, studies with a larger number of channels present a better accuracy on the oscillatory activity of a specific cortical region.

The included studies used an impedance of 5 k Ω ^{13,14,17,18, 20, 24,26,27}; and 10 k Ω ^{9,21,22}. The acquisition rate followed the value established in the Nyquist equation, which estimates that the sampling rate should be higher than twice the frequency range of interest. A low impedance, mainly between 1 and 5 k Ω , is essential to obtain better electroencephalographic data, and it can substantially reduce the electrical noise³³. However, some studies did not give data about the used impedance^{8,10-12,15,16,19,23}, thus impairing the reliability regarding the signal quality of the collection.

Therefore, the sampling rates used were 200 Hz¹⁰, 250 Hz^{9,15,23}, 256 Hz¹⁸, 500 Hz^{17, 20-22,25-27} and 512 Hz^{12-14,19,24}. The sampling rate usually ranged from 250 to 2000 Hz, which should be more than twice the Nyquist frequency to ensure adequate sampling and minimize aliasing³¹. However, data obtained by some of the included studies performed signal resampling during data analysis^{17,25,26}.

Another critical point is the location of the reference electrodes. In this respect, the sites included the mastoid process^{9,19,21,22,27}, earlobes¹⁸, linked ears^{13,14,24}, and the calculation of the overall mean of the electrodes^{17,20,25,26}. Such diversity in findings corroborates with the general literature regarding EEG protocols, where there is still no consensus on the best location for reference electrodes³³.

Furthermore, EEG data were recorded following different approaches according to the purpose of each analysis. Most of the studies acquired data with the participants at rest and with the eyes closed^{13-15,18,19-21,25,26}. Although there is a greater possibility of the existence of artifacts, due to the occurrence of blinking, capable of affecting EEG data, some studies performed data collection in the opened eyes condition^{20,23,24,27}. However, Hargrove et al. (2010)²⁴ highlighted that the two types of collection provide similar data. As a strategy to reduce the possible drowsiness caused by the closed eye data collection, Fallon et al. (2018)¹⁹ presented auditory stimuli in intervals between 35 and 45 seconds using external speakers. The participants should react to the stimuli by pressing a computer mouse button in order to maintain the waking state only.

The different collection methods were applied for different purposes, such as to identify more objective indicators in the FM diagnosis and correlate these indicators with psychological tests¹⁸, determine possible changes in the EEG before and after the homeopathic treatment of patients with FM^{13,14} and assess whether a brain EEG analysis could predict responses to antidepressants for FM symptoms¹⁵.

The data recording performed by Ahmed et al. (2018)¹⁷ was obtained during occipital nerve stimulation in the participant, however, it was also collected at rest, for baseline activity analysis. Thus, the use of the EEG was intended for analysis of neurophysiological differences in these two scenarios.

Main electroencephalographic findings in individuals with FM

The objective of these studies was to determine the main electroencephalographic findings in individuals with FM. Therefore, the main electroencephalographic findings were variable according to the objectives and method of each study. One of the critical parameters analyzed was the variation in electrophysiological patterns, which are usually altered in individuals with FM¹⁸. Despite the difficulty in identifying pathological conditions in patients using only EEG, it is possible to find correlations between the disease and EEG changes.

Frequency bands are known to reflect behavioral states. Theta activity is usually associated with somnolence in adults and with higher-order cognitive activity, whereas alpha activity is usually related to a state of relaxation³⁰. Increased theta activity has been observed in the frontal cortex and is related with the measures of sensitivity, pain and fatigue, and can contribute to the persistent perception of pain in FM¹⁹. Navarro et al. (2013)¹⁶ also explored theta activity, from the brain cordance, finding it increased in the frontal region and related to clinical severity of the FM. In theory, manipulation of the amplitude of the alpha and theta bands would lead to behavioral changes³⁰.

The beta frequency band has been shown to be increased in FM patients²⁴⁻²⁷. De Ridder and Vanneste (2017)²⁵ found significant changes for the beta2 and beta3 bands in the dorsal anterior cingulate cortex compared to healthy individuals. In addition, they found a significant decrease in functional connectivity between the dorsal anterior cingulate cortex and the pregenual anterior cingulate cortex for patients with fibromyalgia compared to healthy controls in the beta2 and beta3 frequency bands, which are part of the medial pain pathway that encodes the motivational and affective pain component. Such a change in these regions suggests that FM is related to increased pain awareness rather than decreased pain inhibition²⁵.

The beta relationship with other frequency ranges was discussed by Lee et al. (2019)²⁷, when comparing the neurophysiological activity of participants with FM and regional complex pain syndrome, another condition that has chronic pain as the main symptom. In this study, the authors found a higher beta wave activity in the frontal, central and parietal regions, which could reflect the central sensitization observed in FM. In addition, a lower proportion between

theta and beta was found, associated in the literature with lower cognitive and attentional performance²⁷.

The findings on beta frequency band corroborates with Gonzalez-Villar et al. (2020)³⁴, which have observed increased connectivity over different brain networks at beta band, and differential microstates dynamics during resting state, suggesting a relationship with the subjective complains about deficits in attentional processes and cognitive functioning in FM.

Some studies have pointed out that changes in cortical activity would be related to clinical characteristics in FM^{18,21,23,26}. The evaluation of brain function at rest can be of great importance to reveal physiological biomarkers, especially for the graduation of pain, currently based on subjective criteria.

In this context, Villafaina et al. (2019a)²¹ found that alpha2 activity in the central and parietal regions was related to pain scores on the Visual Analog Scale, a method for subjective measurement of painful sensation. Uygur-Kucukseymen et al. (2020) reported that alpha (frontal, central and parietal) and beta (central) power decreased relatively in patients with higher pain levels.

Based on the studies analyzed, alpha oscillations have been related to brain processing in FM. Lee et al. (2018)²⁰ found characteristics of explosive synchronization, the property of a brain synchronization network that differs from the normal rest state. Such conditions were found in the alpha frequency range and may be a potential mechanism of pain hypersensitivity in FM. In this sense, Patients with FM have low alpha activity, which may result in deficits in the pain inhibitory system. López, Bergós, and Marijuán¹⁸ have shown that a lower level of alpha activity is an indicator of decreased sensorimotor integration in brain processing and that extra effort was necessary to attenuate the sensation of chronic pain.

The decreased power values of both alpha-1 and alpha-2 sub-bands also were assessed by Nir et al. (2012)³⁵, which showed the alpha-1's predictive potencial for individual experiences of tonic pain, suggesting that alpha-1 oscillations recorded during rest may reveal individual predisposition of pain responsiveness and may be a experimentally stable measure of cognitive as well as sensory processes in FM.

Other clinical variables were also accessed in the studies, such as depression²² tension¹⁹ and the impact of FM on the daily life of participants²⁶. Villafaina et al. (2019b)²² found that women with FM and untreated depression demonstrated a reduced power in delta, theta, alpha1, alpha2, beta1, beta2 and beta3, mainly in the left hemisphere, compared to the control group. Fallon et al. (2018)¹⁹ found a relationship between stress measures and an increase of the tetha activity in the frontal region of TM. Regarding the impact on daily living activities, Vanneste

et al. (2017)²⁶ reported a positive relationship between alpha2 and beta1 activity in the anterior dorsal cingulate cortex region and the score of the impact measurement questionnaire in FM.

In general, studies that performed a general analysis of cortical activity at rest found significant differences in FM, with absolute power of delta, theta and alpha decreased, increased beta activity in the frontal and central areas, and frontal hypercoherence^{24,26}. Furthermore, Vanneste et al. (2017)²⁶ emphasized the decrease in alpha1 activity in the posterior cingulate cortex extending into the pre-cuneiform and increased beta1 and beta2 activity in the posterior cingulate cortex up to the precuneos.

The analysis of possible sensitizations related to changes in the magnitude of alpha activity in the EEG after homeopathic treatment indicated significant progressive increases in the magnitude of alpha-1 and alpha-2 activities over a 6-month period¹³. The same authors reported that the change in the relative magnitude of alpha activity during the sessions was time-dependent and not correlated with clinical improvements.

During the occipital nerve stimulation, Ahmed et al. (2018)¹⁷ found a significant increase in the anterior cingulate pregenus cortex, extending to the medial ventral prefrontal cortex for theta, alpha1, alpha2, beta1 and beta2. In the study by Hunter et al. (2009)¹⁵, using cordance analysis to predict the therapeutic response to duloxetine, changes were found in the left frontal cortex after one week of treatment. Both studies found changes in the cortical oscillatory activity related to the decrease of painful complaints.

The study by Roizenblatt et al. (2001)⁸ characterized the electroencephalographic patterns of alpha activity during sleep and their association with pain and sleep in patients with FM. The results indicated the presence of three distinct patterns of alpha activity during sleep in FM: phasic alpha, an episodic alpha activity co-occurring with delta activity in 50% of patients; tonic alpha, which was continuous during NREM sleep in 20% of patients; and low alpha activity in the remaining 30% of patients. Therefore, the alpha activity pattern is associated with an extended duration of pain symptoms, the perception of poor sleep, and morning pain, which are the primary symptoms of FM.

Study using polysomnography have reported a decreased number of sleep spindles, which might result in deficiencies in thalamic-cortical oscillatory networks that are crucial for inducing and maintaining sleep⁹. These results may indicate altered sensory processing in the thalamus as a component of the hyperalgesia state⁹. A practical implication of these findings is that sleep is more easily disturbed by endogenous and environmental stimuli⁹.

Paul et al. (2019)¹², after performing non-linear analysis to extract data from the EEG signal, identified that participants with FM, compared to the control group, demonstrate lower

energy and power characteristics. These findings indicate that normal EEG signals are more complex and reveal greater variability than EEG signals in FM.

In contrast to the studies mentioned above, Chervin et al. (2009)¹⁰ found no significant difference between FM and controls for the standard polysomnographic measurements, except for the number of sleep stage changes. However, limitations on the sample size may have influenced the results.

In this sense, the inconsistent findings on oscillatory activity at rest in FM, previously pointed out in the literature¹⁹, occur due to the use of different protocols and objectives of the studies that use EEG as an evaluation tool. Thus, although the EEG presents itself as a promising tool in the FM, there is still a need for research with consistent findings using standardized collection protocols.

EEG Analysis Method

We observe a wide variability in the method of EEG data analysis, such as the software used for pre-processing and analysis, the method of removing artifacts, and the type of analysis performed. First, regarding the data analysis software, most studies used EEGLab, a Matlab toolbox for pre-processing and analysis of EEG data¹⁹⁻²³. The second most used program was the Eureka software^{17,25,26}, followed by the Neuroguide software^{24,27} and MATLAB10. Other methods were the software Meditron8, QEEGT® (Quantitative EEG Tomographic)^{16,18} software, and the analysis by visual techniques to determine sleep stages¹². A single study reported using a locally developed software⁹.

It is important to note that some studies, most of them conducted before 2009, did not specify the EEG data analysis program. These authors only explained that the EEG data was submitted to the Fourier Fast Transform^{11,13-15}. Thus, we emphasize that the specification of the program used for pre-processing and analysis of the EEG signal is of the utmost importance, as it makes the method reproducible and clear.

Regarding the removal of artifacts from the EEG signal, most studies used Independent Component Analysis (ICA)^{17,20-23}. Some used only a manual inspection of artifacts^{13,14,18,25,26} and other studies used a toolbox from the software Neuroguide^{24,27}. Only one study cited that it used infraorbital electrodes to detect ocular muscle artifacts¹⁵. Several studies have not made clear the method used to remove noise from EEG^{8-12,16,19}.

However, we emphasize that some studies, besides using some software to remove artifacts, also performed a visual inspection^{15,17,20,23,24}. We understand that this is a more

effective way to avoid the presence of artifacts in the EEG signal, helping to ensure that the data collected reflects a record of brain activity.

The analysis of the spectral of frequency bands was the most widely used^{8-10,13-15,18-21,23,24}. Comparisons between on and off¹⁷, conditions, coherence analysis between different spatial locations²⁴⁻²⁶, cordance analysis¹³⁻¹⁶, and n-REM sleep assessments from the frequency domain were also performed^{11,12}. The majority of them were the spectral analysis of frequency bands. In this case, power was the measure of amplitude, i.e., the greater the amplitude, the greater the amount of power in the EEG signal. Thus, it represents the amount of energy in a given frequency band on the scalp³⁶.

Finally, some studies used the software sLORETA^{19,22,25,26} in order to identify the corresponding estimated neuronal activity generators of each frequency band. In this case, the sLORETA showed that it can be an efficient tool for functional mapping consistent with the physiology³⁷. The sLORETA has also been used to localizing generators of scalp-recorded potentials, based on the use of laser-evoked potentials (LEPs), including those related to pain processing and modulation. This fact may point to the direction of future studies³⁸.

Although all the criteria of a systematic review was followed, we highlight some limitations, such as the conclusions based on the qualitative analysis of the studies. A quantitative analysis of the studies was not possible due to the heterogeneity of the results. We suggest the use of similar protocols, whenever possible, to allow greater comparability of results.

CONCLUSION

This systematic review provided evidence that the interest in the electroencephalographic investigation of individuals with FM is increasing. Although there are different approaches to this method of studying the population with FM, the findings are discordant and insufficient for thoroughly assessing this clinical condition. The considerable variation in the protocols followed in the studies may explain the inconsistencies in the findings.

The analysis of cortical electrical activity using EEG recordings is a promising method for the identification and characterization of biomarkers in FM. In this respect, EEG protocols should be standardized to reduce possible biases among studies, facilitating the comparison of results.

Table

Table 1: General information from the articles included in the systematic review.

Author/Year	Objective	Data collection conditions	Number of electrodes	Sampling rate	Impedance	Reference electrodes	Sample (n)	Main EEG findings
Roizenblatt, Moldofsky, Benedetti-Silva, and Tufik (2001)	To characterize the electroencephalographic alpha patterns during sleep and their association with pain and sleep in patients with FM.	Polysomnographic data collection for two nights, with adaptation on the first night	6	500 Hz	*	*	40 women with FM and 43 healthy controls	Three distinct patterns of activity of alpha waves were detected during sleep in patients with FM: phasic alpha (episodic alpha rhythm, which occurred simultaneously with delta activity) in 50% of patients; tonic alpha (continuous during NREM sleep) in 20% of patients, and low alpha activity in the other 30%.
Landis, Lentz, Rothermel, Buchwald, and Shaver (2004)	To compare characteristics related to sleep and pain levels between women with FM and a control group.	Collection of polysomnographic data for three consecutive nights with pain levels measured in the morning	5	250 Hz	10-k Ω resistor	Mastoid process	37 women with FM and 30 healthy women	The results revealed a significantly lower sleep spindle activity in the three analyzed frequency ranges (12.0–12.5 Hz, 13.0–13.5 Hz, and 14.0–14.5 Hz) in C3, Fz, and Cz. Women with FM had reduced EEG power.
Bell et al. (2004a)	To assess possible sensitizations and EEG changes related to the alpha magnitude before and after homeopathy in patients with FM.	The patients' eyes remained closed during 5 min of rest and for 2 s during the inhalation of the homeopathic agent	19	512 Hz	Less than 5 k Ω .	Linked ears	48 patients with FM (45 women)	The group that remained active presented an increase in the levels of alpha-1 and alpha-2 activity over the 6-month evaluation period. The increase was significant for alpha 2 activity, with a strong increasing trend for alpha 1 activity.
Bell et al. (2004b)	To characterize the initial CNS responses to homeopathic agents as biomarkers for clinical outcomes.	EEG recordings during 5 min of rest with closed eyes and during the inhalation of the homeopathic agent or placebo	19	512 Hz	Less than 5 k Ω	Linked ears	53 patients with FM (50 women): 26 on drug therapy and 27 on placebo	Right prefrontal cordance was correlated with less pain, better overall health, and better selective and total attention.
Hunter et al. (2009)	To assess the utility of QEEG cordance biomarkers to predict the response to duloxetine treatment in FM.	Baseline recording at rest with eyes closed	35	250 Hz	*	Pz	12 patients with FM (nine women)	Changes in the left frontal cortex were observed after one week of treatment with duloxetine, and these changes were associated with overall improvements in health and pain after 12 weeks of treatment.

Chervin et al. (2009)	To explore physiological differences between FM patients and age-matched controls that might help to explain patient complaints of disturbed sleep, daytime sleepiness, fatigue or pain.	Polysomnographic recordings during scheduled nap attempts	8	200 Hz	*	*	15 patients with FM and 15 healthy matched controls	No standard polysomnographic measure showed a significant difference between FM and controls except for the number of stage shifts. Alpha power during slow-wave sleep was not significantly greater among FM subjects than among controls, and neither was the ratio of alpha power during slow-wave sleep divided by alpha power during other stages.
Hargrove et al. (2010)	To compare EEG measurements from a normative database between patients and healthy subjects.	Two EEG recordings, each with a minimum of 5 min, one with the eyes open and the other with the eyes closed	19	512 Hz	Less than 5 k Ω	Linked ears	85 patients with FM (78 women) and healthy individuals from a normative database	Three EEG abnormalities were found: (1) absolute low EEG power of delta, theta, and alpha activity; (2) high relative EEG power of beta activity in the frontal/central areas; and (3) frontal hypocoherence. A negative correlation was found between pain severity and the magnitude of EEG abnormalities.
Navarro et al. (2013)	To determine biomarkers for the diagnosis and evaluation of FM and associate these biomarkers with different psychological characteristics.	QEEG recordings (data collection method not reported)	Not indicated; statistical analysis: 2 (Fp1 and Fp2)	*	*	*	Study 1: 13 patients with FM and 13 healthy subjects; Study 2: 56 patients with FM	The patients with greater clinical severity presented higher prefrontal theta cordance. There was a negative correlation between pre-frontal theta frequency and overall health. After ACT therapy, there was a decrease in prefrontal cordance.
López, Bergós, and Marijuán (2015)	To identify biomarkers for the diagnosis and evaluation of FM severity and correlate these biomarkers with psychological and neuropsychiatric tests.	QEEG data recorded at rest and with the eyes closed	19	256 Hz	Less than 5 k Ω	Both earlobes	13 women with FM and 13 healthy controls	The percentage of theta and beta frequencies relative to alpha frequencies were one of the most relevant indicators of disease severity; differences were also found in the alpha peak frequency and peak frequency of the total spectrum.
Rosenfeld, Rutledge, and Stern (2015)	To identify polysomnographic and QEEG characteristics in patients with FM and determine whether these characteristics differ between these patients and a control group with a sleep disorder.	Polysomnographic recordings during sleep at night	4	500 Hz	*	*	385 patients with a sleep disorder: 133 with FM (128 women) and 252 controls (115 women)	None of the sleep measurements differed significantly between the FM and the control group. Obstructive sleep apnea was present in 45% of the FM group. There was a low QEEG index in the delta/alpha ratio during NREM sleep.
Ridder and Vanneste (2016)	To analyze whether the pain in fibromyalgia is due to an imbalance between pain provoking pathways and descending pain-inhibitory pathways.	Participants remained at rest with their eyes closed for 5 min	19	500 Hz, recomputed for 128 Hz	Less than 5 k Ω	Mean of the reference electrodes	19 patients with FM and 19 healthy controls	A comparison between patients with fibromyalgia and healthy controls revealed a significant effect for the beta2 and beta3 frequency bands. For both frequency bands, an increase in activity was identified for patients with fibromyalgia in the

								dorsal anterior cingulate cortex in comparison with healthy subjects
Fallon et al. (2018)	To investigate localized alterations to brain oscillatory activity in FM patients and age-matched healthy participants, and included additional measures of pain and tenderness, fatigue, arousal and mood	Participants remained at rest with their eyes closed for 520 seconds, instructed to press a button after an auditory stimuli	64	512 Hz	*	Mastoid process	19 patients with FM and 19 healthy controls	The findings indicate that FM patients exhibit increases in frontal theta power during resting EEG. This activity in FM patients correlated with measures of pain and tenderness.
Vanneste, Ost, Havenberg, and De Rider (2017)	To identify an FM neural circuit that explains the abnormalities that contribute to CNS sensitization and understand the functional connectivity between the default and executive attention networks in FM.	Participants remained at rest with the eyes closed for 5 min	19	500 Hz, recomputed for 128 Hz	Less than 5 k Ω	Mean of the reference electrodes	44 patients (40 women) with FM and 44 healthy controls	There were EEG variations in FM. In the alpha 1 band: decreased activity in the posterior cingulate cortex, which extended to the precuneus; in the beta 1 and beta 2 frequencies: increased activity in the posterior cingulate cortex, which extended to the precuneus; in the beta 3 frequency: increased activity in the anterior dorsal cingulate cortex and subgenual anterior cingulate cortex.
Lee et al. (2018)	To analyze the resting-state EEG network configurations of FM patients and assess whether the FM brain network displayed characteristics of ES conditions, and the correlation between the strength of ES conditions and chronic pain intensity	The patients' eyes remained closed during 5 min and an additional 5 min with the eyes open	64	500 Hz	Less than 5 k Ω	Mean of the reference electrodes	10 women with FM	Pain in FM patients correlates with the strength of ES conditions in functional brain networks reconstructed from high-density EEG, especially in the alpha band. Moreover, the human brain network model supported the hypothesis that network conditions for ES may give rise to hypersensitivity from a disturbance.
Ahmed et al. (2018)	To understand the underlying neural effects of ONS for the treatment of fibromyalgia using regional cerebral blood flow measures and neurophysiological data	Participants remained at rest with their eyes closed while the data was recorded for 2 min during ONS followed by 2 min off and continued this pattern until 6 min of data for both conditions.	19	500 Hz, recomputed for 128 Hz	Less than 5 k Ω	Mean of the reference electrodes	7 patients with FM	The findings showed increased activity in the pregenual anterior cingulate cortex extending into the ventral medial prefrontal cortex for the theta, alpha1, alpha 2, beta1, and beta2 frequency bands during subthreshold stimulation in comparison to no subthreshold stimulation

Paul et al. (2019)	To identify and characterize the alterations in the EEG signals of a homogenous population of fibromyalgia patients.	Overnight polysomnographic data collection	8	512 Hz	*	*	16 patients with FM and 16 healthy controls	Nonlinear parameters analysis indicate that the control EEG signals are more complex, and reveal greater variability than the fibromyalgia EEG signals. Also, unique bispectrum plots for the two classes (control and FM) in sleep stage 2 and stage 3 showed that EEG signals obtained from sleep stage 2 has yielded higher performance than sleep stage 3 in distinguishing the two classes
Lee et al. (2019)	To use QEEG to investigate neurophysiological differences between CRPS and FM patients	QEEG data recorded at rest and with the eyes closed for 4 min followed by 2 min with eyes open and 4 more min with eyes closed	22	500 Hz	Less than 5 k Ω	Mastoid process	38 patients with CRPS and 33 FM patients	There were differences in the beta, high beta, and gamma bands. The FM group relative to the CRPS group showed higher absolute power in the beta and high beta bands, overall and in frontal, central, and posterior areas. The absolute power was also high in the gamma band in the frontal and central areas.
Villafaina et al. (2019a)	To investigate the EEG power differences between FM patients and healthy controls and potential correlations between pain and EEG power spectrum	Participants remained at rest with their eyes closed for 1 min using a wireless electrode system	19	500 Hz	Less than 10 k Ω	Mastoid process	31 patients with FM and 31 healthy controls	FM patients had lower alpha-2 power in the central, temporoparietal, and occipital areas than the non-pain controls. In addition, the FM group also exhibited negative correlations between their pain level and the alpha-2 frequency band in Cz, P4, and Pz.
Villafaina et al. (2019b)	To explore the modifications of the EEG power spectrum in women with fibromyalgia when depressive feelings are elicited	EEG data registered while a researcher asked a depression scale using a wireless electrode system	19	500 Hz	Less than 10 k Ω	Mastoid process	28 women with FM	Women with FM and untreated depression obtained reduced power in delta, theta, alpha-1, alpha-2, beta-1, beta-2, and beta-3 while answering a GDS-15 questionnaire. Differences were found predominantly in the left hemisphere.
Uygur-Kucukseymen et al. (2020)	To assess the relationship between clinical pain perception and a conditioned pain modulation response and to establish the neurophysiological signatures related to these processes in FM subjects	The patients' eyes remained closed during 5 min followed by 5 more min with their eyes open	64	250 Hz	*	*	26 patients with FM (23 women)	There was a negative association of pain intensity with the alpha power in frontal, central and parietal areas. Furthermore, alpha (frontal, central and parietal) and beta (central) power was relatively decreased in patients who had higher pain levels.

*Information not available.

FM: fibromyalgia; EEG: electroencephalogram; CNS: central nervous system; QEEG: quantitative EEG; ES: explosive synchronization; ONS: occipital nerve field stimulation; CRPS: Complex regional pain syndrome

Figure

Figure 1

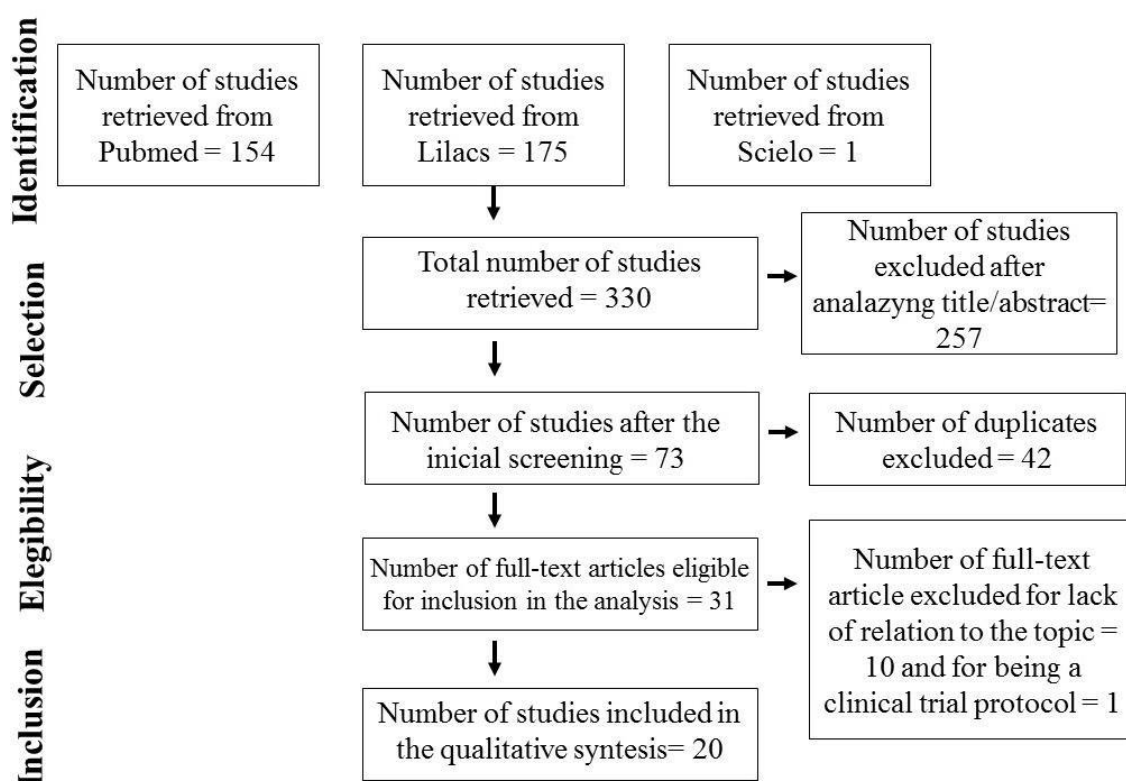


Figure 1. Flowchart of the phases of the systematic review according to the PRISMA criteria.

REFERENCES

1. González-Roldán 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/pnw02
2. Costa IDS, Gamundí A, Miranda JGV, França LGS, De Santana CN, Montoya P. Altered functional performance in patients with fibromyalgia. *Front. Hum. Neurosci.* 2017; 11: 1-9. doi: 10.3389/fnhum.2017.00014
3. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatol.* 1990; 33 (2): 160-172. doi: 10.1002/art.1780330203
4. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62 (5): 600-610. doi: 10.1002/acr.20140
5. Bradley LA, McKendree-Smith NL. Central nervous system mechanisms of pain in fibromyalgia and other musculoskeletal disorders: behavioral and psychological treatment approaches. *Curr Opin in Rheumatol.* 2002; 14 (1): 45-51. doi: 10.1097/00002281-200201000-00009
6. Helfenstein M Jr, Goldenfum MA, Siena CAF. Fibromialgia: aspectos clínicos e ocupacionais. *AMB Rev Assoc Med Bras.* 2012; 58 (3): 358-365. doi: 10.1590/S0104-42302012000300018
7. Pinheiro ESDS, Queirós FCD, Montoya P, Santos CL, Nascimento MAD, Ito CH, Sá KN. Electroencephalographic patterns in chronic pain: a systematic review of the literature. *PloS One.* 2016; 11 (2): 1-26. doi: 10.1371/journal.pone.0149085
8. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatol.* 2001; 44 (1): 222-230. doi: 10.1002/1529-0131(200101)44:1<222::AID-ANR29>3.0.CO;2-K
9. Landis CA, Lentz MJ, Rothermel J, Buchwald D, Shaver JL. Decreased sleep spindles and spindle activity in midlife women with fibromyalgia and pain. *Sleep.* 2004; 27 (4): 741-750. doi: 10.1093/sleep/27.4.741
10. Chervin RD, Teodorescu M, Kushwaha R, Deline AM, Brucksch CB, Ribbens-Grimm, C, Crofford, LJ. Objective measures of disordered sleep in fibromyalgia. *J. Rheumatol.* 2009; 36 (9): 1-8. doi: 10.3899/jrheum.090051

11. Rosenfeld VW, Rutledge DN, Stern JM. Polysomnography with quantitative EEG in patients with and without fibromyalgia. *J Clin Neurophysiol*. 2015; 32 (2): 164-170. doi: 10.1097/WNP.0000000000000134
12. Paul JK, Iype T, Dileep R, Hagiwara Y, Koh JW, Acharya UR. Characterization of fibromyalgia using sleep EEG signals with nonlinear dynamical features. *Comput. Biol. Med.* 2019; 111: 1-7. doi: 10.1016/j.combiomed.2019.103331
13. Bell IR, Lewis DA II, Lewis SE, et al. EEG alpha sensitization in individualized homeopathic treatment of fibromyalgia. *Int J of Neurosci.* 2004; 114 (9): 1195-1220. doi: 10.1080/00207450490475724.
14. Bell IR, Lewis DA, Schwartz GE, et al. Electroencephalographic accordence patterns distinguish exceptional clinical responders with fibromyalgia to individualized homeopathic medicines. *J Altern Complem Med.* 2004; 10 (2): 285-299. doi: 10.1089/107555304323062275
15. Hunter AM, Leuchter AF, Cook IA, et al. Brain functional changes and duloxetine treatment response in fibromyalgia: a pilot study. *Pain Med.* 2009; 10 (4): 730-738. doi: 10.1111/j.1526-4637.2009.00614.x
16. Navarro J, Del Moral, R, Lopez del Hoyo Y, Vergara T, Magallon R, Garcia-Campayo J, Marijuan, PC. Validation of electroencephalic cordance for evaluation, prognosis and classification of fibromyalgia. *Trauma-Spain.* 2013; 24 (2): 93-100.
17. Ahmed S, Plazier M, Ost J, Stassijns G, Deleye S, Ceyssens S, Vanneste S. The effect of occipital nerve field stimulation on the descending pain pathway in patients with fibromyalgia: a water PET and EEG imaging study. *BMC Neurol.* 2018; 18 (1): 1-10. doi: 10.1186/s12883-018-1190-5
18. López JN, Moral Bergós RD, Marijuan, PC. Significant new quantitative EGG patterns in fibromyalgia. *Eur J Psychiatry.* 2015; 29 (4): 277-292. doi: 10.4321/S0213-61632015000400005.
19. Fallon N, Chiu Y, Nurmikko T, Stancak A. Altered theta oscillations in resting EEG of fibromyalgia syndrome patients. *Eur J Pain.* 2018; 22 (1): 49-57. doi:10.1002/ejp.1076
20. Lee U, Kim M, Lee K, Kaplan CM, Clauw DJ, Kim S, Harris RE. Functional brain network mechanism of hypersensitivity in chronic pain. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 1-11. doi: 10.1038/s41598-017-18657-4
21. Villafaina S, Collado-Mateo D, Fuentes-García JP, Cano-Plasencia R, Gusi, N. Impact of Fibromyalgia on Alpha-2 EEG Power Spectrum in the Resting Condition: A

- Descriptive Correlational Study. *Biomed Res. Int.* 2019a; 2019: 1-6. doi: 10.1155/2019/7851047
22. Villafaina S, Sitges C, Collado-Mateo D, Fuentes-García JP, Gusi N. Influence of depressive feelings in the brain processing of women with fibromyalgia: An EEG study. *Medicine*. 2019b; 98 (19): 1-9. doi: 10.1097/MD.00000000000015564
 23. Uygur-Kucukseymen E, Castelo-Branco L, Pacheco-Barrios K, Luna-Cuadros MA, Cardenas-Rojas A, Giannoni-Luza S, Caumo W. Decreased neural inhibitory state in fibromyalgia pain: A cross-sectional study. *Neurophysiol Clin*. 2020; 1-10. 10.1016/j.neucli.2020.06.002
 24. Hargrove JB, Bennett RM, Simons DG, Smith SJ, Nagpal S, Deering DE. Quantitative electroencephalographic abnormalities in fibromyalgia patients. *Clin EEG Neurosci*. 2010; 41(3). 2010;32-139. doi: 10.1177/15500594100410030
 25. De Ridder D, Vanneste S. Occipital nerve field transcranial direct current stimulation normalizes imbalance between pain detecting and pain inhibitory pathways in fibromyalgia. *Neurotherapeutics*. 2017; 14 (2): 484-501. doi: 10.1007/s13311-016-0493-8
 26. Vanneste S, Ost J, Van Havenbergh T, Ridder D. Resting state electrical brain activity and connectivity in fibromyalgia. *PLoS One*. 2017; 12 (6): 1-20. doi: 10.1371/journal.pone.0178516.
 27. Lee JY, Choi SH, Park KS, Choi YB, Jung HK, Lee D, Kang DH. Comparison of complex regional pain syndrome and fibromyalgia: Differences in beta and gamma bands on quantitative electroencephalography. *Medicine*. 2019; 98 (7): 1-6. doi: 10.1097/MD.00000000000014452
 28. Mueller HH, Donaldson CC, Nelson DV, Layman M. Treatment of fibromyalgia incorporating EEG-driven stimulation: a clinical outcomes study. *J Clin Psychol*. 2001; 57 (7): 933-952. doi: 10.1002/jclp.1060.
 29. Rosselló 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.
 30. Caro XJ, Winter EF. EEG biofeedback treatment improves certain attention and somatic symptoms in fibromyalgia: a pilot study. *Appl Psychophysiol and Biofeedback*. 2011; 36 (3): 193-200. doi: 10.1007/s10484-011-9159-9

31. Reis PM, Hebenstreit F, Gabsteiger F, von Tscharnner V, Lochmann M. Methodological aspects of EEG and body dynamics measurements during motion. *Front Hum Neurosci.* 2014; 8: 1-19. doi: 10.3389/fnhum.2014.00156.
32. Ruffini G, Dunne S, Farrés E, Cester Í, Watts PC, Ravi S, Vandecasteele B. ENOBIO dry electrophysiology electrode; first human trial plus wireless electrode system. In *2007 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 2007; IEEE: 6689-6693.
33. Light GA, Williams LE, Minow F, Sprock J, Rissling A, Sharp R, Braff DL. Electroencephalography (EEG) and event-related potentials (ERPs) with human participants. *Curr Protoc Neurosci.* 2010; 52 (1): 6-25. doi: 10.1002/0471142301.ns0625s52
34. González-Villar AJ, Triñanes Y, Gómez-Perretta C, Carrillo-de-la-Peña MT. Patients with fibromyalgia show increased beta connectivity across distant networks and microstates alterations in resting-state electroencephalogram. *Neuroimage.* 2020; 223: 117266. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.117266
35. Nir RR, Sinai A, Moont R, Harari E, Yarnitsky D. Tonic pain and continuous EEG: prediction of subjective pain perception by alpha-1 power during stimulation and at rest. *Clin Neurophysiol.* 2012; 123 (3): 605-612. doi: 10.1016/j.clinph.2011.08.006
36. Bastos VH, Cunha M, Veiga H, McDowell K, Pompeu F, Cagy M, et al. Análise da distribuição de potência cortical em função do aprendizado de datilografia. *Rev Bras Med Esporte.* 2004; 10 (6): 494 -99. doi: 10.1590/S1517-86922004000600006
37. Frei E, Gamma A, Pascual-Marqui R, Lehmann D, Hell D, Vollenweider FX. Localization of MDMA-induced brain activity in healthy volunteers using low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA). *Hum Brain Mapp.* 2001; 14 (3): 152 -165. doi: 10.1002/hbm.1049
38. Gentile E, Ricci K, Vecchio E, Delussi M, Casas-Barragán A, Tommaso M. D. A Simple Pattern of Movement Is Not Able to Inhibit Experimental Pain in FM Patients and Controls: An sLORETA Study. *Brain Sci.* 2020; 10 (3), 190 – 204. doi: 10.3390/brainsci10030190

CAPÍTULO 5

O eletroencefalograma e a performance cognitiva na fibromialgia

Melo, G. A., Madruga, M. H., Torro, N. Association between cognitive performance and alpha 1 and 2 oscillations in women with fibromyalgia

(artigo ainda não submetido para publicação)

INTRODUCTION

Fibromyalgia (FM) is a syndrome characterized by generalized pain, tension, fatigue, sleeping problems, and exacerbated somatic and cognitive complaints [1]. The world prevalence rate is around 2.7%, being more frequent in women over 50 years old [2]. The pathophysiology of the FM is not well understood. One of the most accepted theories is that centralized pain processes amplifies the sensory stimulation and, consequently, enhances the pain responses [3].

Most common comorbidities are psychiatric disorders [4]. As regard to the cognitive complaints, difficulties in memory and concentration have been reported, with a negative influence on daily living activities [5]. A possible explanation for the presence of cognitive dysfunction in FM is that pain captures attentional resources from other cognitive processes [6].

Few studies explored the relationship between cortical activity and cognitive functioning in FM. In some of them, an association between the alpha frequency band and the states of relaxation and alertness was found [7]. This frequency range seems to be correlated to cognitive performance, and it is altered in some brain pathologies [8]. The alpha-band oscillations, divided into alpha 1 (8-10 Hz) and alpha 2 (10-12 Hz), have been associated with alertness and attention processes, reflecting connections between the structures of *default mode network* [9]. In this sense, greater alpha power would be related to a greater state of relaxation [7] and, consequently, to a better cognitive performance. Studies have shown changes in parietal, frontal and occipital regions in patients with chronic pain, characterized by the increased of the alpha and theta power at spontaneous EEG data [10], so we could expect to find a similar pattern in patients with FM.

In the present study, we analyzed the cortical activity of alpha 1 and alpha 2 at rest in women with FM and their relation with cognitive performance. We *hypothesized* that a better cognitive performance would be related to a higher alpha spectral power in frontal, parietal and occipital regions.

METHOD

The research is part of a larger randomized controlled trial [11] approved by the university's ethics committee, under the registration CAAE: 64247317.6.0000.5188, in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki.

The study comprised 31 women diagnosed with FM, with the following inclusion criteria: (1) having diagnosis of FM, according to the criteria of the American College of Rheumatology; (2) diagnosed at least three months ago; (3) female; (4) age between 25 and 60 years old. The exclusion criteria were: (1) a score below 24 on the MMSE; (2) illiterate; and (3) severe depression, with a score greater than 36 in Beck Depression Inventory (BDI).

Participants were assessed using the instruments: Sociodemographic and Clinical Questionnaire; Cumulative Disease Classification Scale, to check the presence of comorbidities; Visual Analog Scale, to assess pain intensity; Beck Depression Inventory, to assess depressive symptoms; Mini Mental State Exam, to analyze the cognitive state; ActiCHamp 32-channel (Brain Products) electroencephalogram to register cortical activity.

EEG data was collected in individual sessions. Thirty-two electrodes were placed on the scalp through an adjustable cap according to the International System 10-20, with the impedance kept below of 20k Ω . Records were performed using the BrainVision Pycoder software. An amplifier ActiChamp was used, with a sampling rate of 500Hz. The reference electrodes were placed in TP9 and TP10, at the left and right mastoids, respectively. During data collection, participants sat comfortably in a chair and were instructed to avoid excessive facial, body and eye movements to reduce artifacts during data acquisition. Data was collected at rest, 6 minutes with the participant's eyes opened and 6 minutes with the eyes closed, divided into blocks of two minutes, alternately [12].

Data analysis was performed using EEGLAB, a MATLAB toolbox. Based in a previous study [13], we processed only data of eyes closed blocks for the frontal (F3, F4), parietal (P3, P4) and occipital (O1 and O2) regions. The software IBM SPSS version 24 was used in statistical analysis. Considering that data were not normally distributed, we used non-parametric tests (Spearman's test) to analyze the relationship between cognitive performance and brain activity, with a significance level of 5% ($p < 0.05$).

RESULTS

Most participants were married 58.1% ($n = 18$), with a mean age of 44.81 (SD = 8.8) years; and have a mean pain level of 6.66 (SD = 1.70). Mean time of diagnosis of FM was 79.77 months (SD = 64.64). Among them, 29.1% ($n = 9$) received the diagnosis between 96 to 120

months ago, and 25.8% ($n = 8$) between 3 to 23 months ago. Mean score in MMSE was 28.39 ($SD = 1.61$). According to the CIRS scale, the participants did not report serious comorbidities associated with FM.

The Spearman test indicated a positive association between cognitive performance (MMSE) and the spectral power of the alpha frequency range in the three cortical regions analyzed. In the frontal region, there was an association between the cognitive assessment and the spectral power of alpha 1 [$\rho = 0.493$; $p = 0.005$] and alpha 2 [$\rho = 0.545$; $p = 0.002$]. In the parietal region, there was an association between the cognitive assessment and the spectral power of alpha 1 [$\rho = 0.422$; $p = 0.018$] and alpha 2 [$\rho = 0.384$; $p = 0.033$]. Similarly, in the occipital region, there was an association between the cognitive assessment and the spectral power of alpha 1 [$\rho = 0.428$; $p = 0.016$] and alpha 2 [$\rho = 0.484$; $p = 0.006$].

DISCUSSION

In the present study, we analyzed the association between the cortical activity at rest and the cognitive performance in women with FM. In agreement with our previous hypothesis, we found that the better the cognitive performance, the higher the spectral power of alpha 1 and alpha 2 in the frontal, parietal and occipital regions in women with fibromyalgia.

Studies have shown that the alpha frequency range is related to relaxation, and that changes in alpha amplitude are associated to behavioral changes [7]. In general, studies have shown altered alpha wave amplitudes at rest in frontal, occipital and parietal regions in chronic pain [14], similar to the present findings. Moreover, changes in alpha amplitudes are related to alterations in the depression levels, which impact the quality of life of patients with FM [9].

Alpha changes are reported as a potential neurophysiological marker of the cognitive functioning [15]. According to Navarro Lopez et al. (2015) [16], a lower level of alpha activity indicates a worse sensorimotor integration, requiring an extra effort to mitigate the sensation of chronic pain. Therefore, the present results support the hypothesis that pain processing recruits neural resources used in other cognitive tasks and promotes an attentional overload that affects cognitive processing [6].

Those findings contribute to understand the relationships between the cognition and the patterns of cortical activity in patients with FM. Furthermore, they can help to define neuromodulation protocols for the treatment of patients with FM, which can be set to decrease pain and promote cognition through the use of techniques as transcranial direct current stimulation (tDCS) and transcranial magnetic stimulation (TMS). Future studies may evaluate

if the same relationship between the cognition and the alpha oscillations occurs in healthy individuals.

REFERENCES

- [1] F. Wolfe, D.J. Clauw, M.A. Fitzcharles, D.L. Goldenberg, W. Häuser R.L. Katz et al, Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria, In *Seminars in arthritis and rheumatism*. 46(2016) 319-329.
- [2] L.P. Queiroz, Worldwide epidemiology of fibromyalgia, *Current Pain and Headache Reports*. 17(2013) 356.
- [3] W. Häuser, J. Ablin, M.A. Fitzcharles, G. Littlejohn, J.V. Luciano, C. Usui, B. Walitt, Fibromyalgia, *Nature reviews Disease primers*. 1(2015) 1-16.
- [4] G.A. Melo, M.H. Madruga, N. Torro, Analysis of comorbidities associated with fibromyalgia: a bibliometric, *Psicologia, Saúde & Doenças*. 21(2020) 395-403.
- [5] O. Gelonch, M. Garolera, J. Valls, L. Rosselló, J. Pifarré, Cognitive complaints in women with fibromyalgia: are they due to depression or to objective cognitive dysfunction?, *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 39(2017) 1013-1025.
- [6] N. Samartin-Veiga, A.J. González-Villar, M.T. Carrillo-de-la-Peña, 2019. Neural correlates of cognitive dysfunction in fibromyalgia patients: Reduced brain electrical activity during the execution of a cognitive control task. *NeuroImage Clinical*. 23, 101817.
- [7] X. Caro, E.F. Winter, EEG biofeedback treatment improves certain attention and somatic symptoms in fibromyalgia: a pilot study, *Applied Psychophysiology and Biofeedback*; 36(2011) 193-200.
- [8] E. Başar, B. Güntekin, A short review of alpha activity in cognitive processes and in cognitive impairment, *International Journal of Psychophysiology*. 86(2012) 25-38.
- [9] S. Vanneste, J. Ost, T. Van Havenbergh, D. De Ridder, Resting state electrical brain activity and connectivity in fibromyalgia, *PloS one*. 12(2017) 1-20.
- [10] E.S. Pinheiro, F.C. de Queirós, P. Montoya, C.L. Santos, M.A. do Nascimento, C.H. Ito, K.N. Sá, Electroencephalographic Patterns in Chronic Pain: a systematic review of the literature, *PloS One*. 11(2016) 1-26.
- [11] G.A. Melo, E.A. Oliveira, S.M.M.S. Andrade, B. Fernández-Calvo, N. Torro, Comparison of two tDCS protocols on pain and EEG alpha-2 oscillations in women with fbromyalgia, *Scientific Reports*. 10(2020) 1-7.
- [12] M.A. Hassan, M. Fraser, B.A. Conway, D.B Allan, A. Vuckovic, The mechanism of neurofeedback training for treatment of central neuropathic pain in paraplegia: a pilot study, *BMC Neurol*. 15(2015) 200-212

- [13] J.B. Hargrove, R.M. Bennett, D.G. Simons, S.J. Smith, S. Nagpal, D.E. Deering, Quantitative electroencephalographic abnormalities in fibromyalgia patients, *Clinical EEG and neuroscience*. 41(2010) 132-139.
- [14] A.M. González-Roldán, I. Cifre, C. Sitges, P. Montoya, Altered dynamic of EEG oscillations in fibromyalgia patients at rest, *Pain Medicine*. 17(2016) 1058-1068.
- [15] T.H. Grandy, M. Werkle-Bergner, C. Chicherio, M. Lövdén, F. Schmiedek, U. Lindenberger, Individual alpha peak frequency is related to latent factors of general cognitive abilities, *Neuroimage*. 79(2013) 10-18.
- [16] J. Navarro López, R. Moral Bergós, P.C. Marijuán, Significant new quantitative EEG patterns in fibromyalgia, *The European Journal of Psychiatry*. 29(2015) 277-292

CAPÍTULO 6

Sintomas psicológicos e atividade eletrofisiológica cortical na fibromialgia

de Melo, G. A., Madruga, M. L. L. H., de Araújo Silva, C. J., & Torro, N. (2021). Association between pain, anxiety, and alpha2 frontal activity in women with fibromyalgia. *Acta Scientiarum. Health Sciences*, 43, e49846-e49846.

doi: 10.4025/actascihealthsci.v43i1.49846

INTRODUCTION

Fibromyalgia (FM) is a disorder of the central nervous system, characterized by chronic pain in the musculoskeletal system at specific painful areas (tender points), without inflammation, and related to a sensitization of the central nervous system to pain. The prevalence in the population is estimated between 0.7 and 4.4%, being more frequent in women (Marques, Do Espírito Santo, Berssaneti, Matsutani, & Yuan, 2017). In general, musculoskeletal and neurological tests do not show abnormalities (Bellato et al., 2012). Thus, the FM can be confused with several other disorders that have chronic pain and chronic fatigue as symptoms (Helfenstein, Goldenfum, & Siena, 2012). In this case, it is necessary to do a detailed investigation to exclude similar clinical conditions.

Patients with FM present anxiety and depression, which can disturb them in functional and work activities, increasing the severity of the disorder (Helfenstein et al., 2012). The prevalence of depression in patients with FM is estimated between 50 to 70% (Goldenberg, Bradley, Arnold, Glass, & Clauw, 2008). According to Helfenstein et al. (2012), patients may also experience various other symptoms, such as fatigue, morning stiffness, edema sensation, concentration problems, headaches, sleep disturbances, and tingling.

The Visual Analog Scale (VAS) is the most used instrument to measure pain in the past 10 years (Pinheiro et al., 2016). The VAS is configured as a subjective measure, but there is a need for complementing the self-report with more objective measures, such as the identification of physiological biomarkers in the clinical evaluation of pain.

The identification of biomarkers by the electroencephalogram (EEG) may configure a promising tool for helping in the diagnosis and clinical monitoring of pain (Jones, Huneke, Lloyd, Brown, & Watson, 2012). Moreover, EEG biomarkers may be used to predict responses to the treatment in FM (Hunter et al., 2009). EEG waves result from the sum of the excitatory and inhibitory postsynaptic potentials, which depolarize and hyperpolarize the neuronal membrane, respectively. In general, EEG studies report altered alpha wave amplitudes at rest in FM in the frontal, occipital, and parietal regions of the cerebral cortex (Pinheiro et al., 2016).

The alpha frequency band is subdivided into alpha1 (8-10 Hz) and alpha2 (10-12Hz) (Vanneste, Ost, Van Havenbergh, & Ridder, 2017), and has been associated with a state of relaxation in the individual (Caro & Winter, 2011). Abnormalities in alpha and beta frequencies seem to contribute to central nervous system sensitization (Vanneste et al., 2017).

In the present study, we analysed the relationship between the levels of pain and anxiety with the spectral power of the alpha2 frequency band in the frontal region in women with FM. We hypothesized that a greater synchronization of frontal alpha activity would be associated to lower levels of pain and anxiety in FM. Although previous studies have correlated electrophysiological activity with pain symptoms (Villafaina, Collado-Mateo, Fuentes-García, Cano-Plasencia, & Gusi, 2019; Uygur-Kucukseymen et al., 2020), there is still a lack of evidence regarding other symptoms, such as anxiety, present in the disorder.

MATERIAL AND METHODS

We carried out an experimental, cross-sectional, descriptive research, with a quantitative approach, in the city of João Pessoa - PB. The project was approved by the Research Ethics Committee of the Health Sciences Center of the Federal University of Paraíba under the CAAE: 39796914.5.0000.5188. The participants signed the Informed Consent Form (ICF) to take part in the research.

The study comprised a non-probabilistic convenience sample of 31 volunteers, following the inclusion criteria: having been diagnosed with FM according to the criteria of the American College of Rheumatology (Wolfe et al., 2010); having been diagnosed for at least three months by a medical team; and being female. The exclusion criteria were: cognitive deficit; illiterate women; history of seizure and major depression, which might affect the EEG patterns.

The instruments used for data collection were: the Sociodemographic and Clinical Questionnaire, to characterize the sample in social and FM-related issues, such as time of diagnosis, medication use, pain characteristic, among other factors; the Cumulative Illness Rating Scale, to verify the presence of other diseases in addition to FM; the Visual Analog Scale, to verify the level of pain at the time of the evaluation; the Beck Anxiety Inventory (BAI) to measure the level of anxiety symptoms; the Mini Mental State Examination (MMSE) to exclude participants with cognitive impairment (score lower than 24) and the Beck Depression Inventory (BDI) to exclude participants with severe depression symptoms (score higher than 36).

We used a 32-channels EEG device (ActiChamp32), at a sampling rate of 500 Hz. The high-pass filter of 0.5 and low-pass filter of 60 Hz were applied at the time of data acquisition, with participants' eyes closed. Impedance was kept below 20 k Ω (Tiemann et al., 2012).

Data collection was performed individually. Initially, the participants were instructed about the research procedures and invited to sign the ICF to take part in the study. Afterwards, the questionnaires were applied and data collection with the EEG was started. The 32 electrodes were placed on the scalp following the International 10-20 EEG System and the reference electrodes were placed on TP9 and TP10, left and right mastoids (Montoya et al., 2006; Fallon, Chiu, Li, Nurmikko, & Stancak, 2015), respectively.

EEG data was collected at rest, 6 minutes with the participant's eyes open, and 6 minutes with eyes closed (Hargrove et al., 2010). In order to avoid sleepiness during the acquisition of electroencephalographic data, the time was divided into blocks of 2 minutes, repeating this procedure three times, the data acquisition ending in 12 minutes (Hassan, Fraser, Conway, Allan, & Vuckovic, 2015). The data presented in the present study corresponded only to the collection with eyes closed, as the results with eyes opened and closed present essentially the same in FM, as reported in previous literature (Hargrove et al., 2010). The data output from the amplifiers was directed to a 15-inch laptop computer with BrainVision Pycoder software for recording the obtained recordings.

Analysis of the EEG data was performed using EEGLAB, a MATLAB toolbox. Noise and muscle artifacts, such as blinking and lateral eye movements, were removed, and data was filtered between 10 and 12 Hz, in order to get the frequency range alpha2. Subsequently, re-referencing of the electrodes to mean reference was performed in order to remove possible spatial biases (Stevens, Batra, Kötter, Bartels, & Schwarz, 2000; Tiemann et al., 2012; González-Roldán, Munoz, Cifre, Sitges, & Montoya, 2013). In the data processing phase, the mean analyses of the alpha2 frequency band power spectra were performed for the frontal cortex.

Statistical analyses were performed using IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software version 24. Descriptive analyses were performed, through measures of central tendency and dispersion, as well as Pearson's correlation analysis between the variables 'Pain', 'Anxiety' and 'Alpha2'.

RESULTS

Regarding sociodemographic characteristics, it was found that most women were married (58.1%, $n = 18$), 35.5% ($n = 11$), had a complete high school education, 45.2% ($n =$

14), a monthly income of one minimum wage, and a mean age of 44.81 (SD = 8.8) years. The average time of diagnosis of FM was 79.77 months (SD = 64.64). In addition, 29.1% (n = 9), received their FM diagnosis 96 to 120 months ago and 25.8% (n = 8), received their diagnosis 3 to 23 months ago.

The results of the CIRS showed that the participants had no serious pathologies associated with FM. From the BDI assessment, six participants were excluded due to the presence of severe symptoms of depression, and there was no exclusion due to cognitive impairment.

Regarding anxiety and depression levels, the mean values for the BAI and BDI questionnaires were 25.42 (SD = 11.00) and 19.35 (SD = 9.46), respectively. The participants had a mean pain level of 6.66 (SD = 1.70) on the VAS. Regarding the electroencephalographic data, the mean for alpha 2 spectral power in the frontal region was 1.5553 (SD = 2.82).

By performing the Shapiro-Wilk test, it was found that the data followed a normal distribution. Hence, Pearson's correlation test was performed between the variables 'Pain', 'Anxiety', and 'Alpha2'. A statistically significant positive relationship was observed between the levels of pain and anxiety [$r = 0.462$; $p = 0.010$], in which the higher the level of pain, the more symptoms of anxiety the sample had. There was no significant correlation between pain and frontal alpha2 [$r = -0.055$; $p = 0.774$] and between anxiety and frontal alpha2 [$r = -0.089$; $p = 0.641$].

DISCUSSION

The present study assessed the relationship between the mean spectral power of alpha2 in the frontal brain regions of women with FM with pain and anxiety symptoms. No correlations were observed between the electroencephalographic activity of alpha2 and the measures of pain and anxiety. However, a positive correlation between pain and anxiety was found in women with FM.

Anxious symptoms are often present in FM patients, and they are many times associated with depression (Dos Santos, Junior, Fraga, Macieira, & Bonjardim, 2012). Previous studies have reported that chronic pain can be initiated or aggravated by situations of anxiety or tension experienced by the patient (Andrade et al., 2013). In this sense, anxiety is directly related to pain states, sometimes associated with psychological factors. Anxiety modulates pain, changing its threshold, causing patients with FM to feel more intense and disturbing somatic sensations (Dos Santos et al., 2012).

The increase in alpha activity has been reported as a representation of the reduction in cortical activation, as it reflects a synchronization of this frequency range (Bonini-Rocha et al., 2008). According to Navarro López, Bergós, and Marijuán (2015), a lower level of alpha activity becomes an indicator of decreased sensory-motor integration in brain processing with a need for extra effort for attenuation of the chronic pain sensation. Thus, alpha synchronization is related to brain activation in a more organized way, indicating that decreased levels of alpha2, namely greater desynchronization of alpha2, leads to higher levels of pain and anxiety.

Villafaina et al. (2019) suggested that pain symptoms are related to the alpha2 spectral power in various cortical regions, finding negative correlations in the central and parietal regions. However, they found no association between the frontal alpha2 activity and the pain levels, corroborating the findings of the present study. Vanneste et al. (2017), when analysing brain connectivity and activity in the other frequency bands related to pain scores, observed an increase of the spectral density only for the beta band, but no relationships with the alpha activity.

The correlation between frontal alpha2 activity and anxiety symptoms has been investigated in the literature, although not specifically to the FM population. Differences between the right and left hemispheres in alpha amplitude in the frontal region may be suggested as a possible biomarker of the anxiety disorders (Cheremushkin et al., 2018). Demerdzieva and Pop-Jordanova (2015) found a greater activation in the right frontal area of children with generalized anxiety disorder. In this respect, Adolph and Margraf (2016) found an expressive frontal alpha asymmetry in individuals with anxiety. These previous studies focused on interhemispheric differences, unlike the present experiment, which focused on the relationship between anxious symptoms and the alpha2 spectral power.

A potential limitation of the present study was the type of electroencephalographic analysis performed. In this regard, we consider that future studies may perform the analysis of the brain asymmetry for the alpha activity. We also suggest an analysis of possible interference factors, such as the time of diagnosis and use of medication in the sample.

CONCLUSION

In conclusion, we observed that anxiety and pain presented a positive correlation, as previously reported in literature. With regard to the electroencephalographic measures, we found no association between the spectral power of alpha2, in the frontal cortex, with the measures of pain and anxiety in women with FM. Our findings highlight the importance of further studies on the relationship between the symptoms of the FM and the brain activity as a way to understand the central control mechanisms in the disorder.

REFERENCES

- Adolph, D., & Margraf, J. (2017). The differential relationship between trait anxiety, depression, and resting frontal α -asymmetry. *Journal of Neural Transmission*, 124(3), 379-386. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1664-9>
- Andrade, A., Steffens, R. D. A. K., Ganzert, M. L., Viana, M. D. S., Liz, C. M. D., Brandt, R., & Dominski, F. H. (2013). Anxiety associated to sociodemographic and clinical factors of females with fibromyalgia syndrome. *Revista Dor*, 14(3), 200-203. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1806-00132013000300010>
- Bellato, E., Marini, E., Castoldi, F., Barbasetti, N., Mattei, L., Bonasia, D. E., & Blonna, D. (2012). Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Research and Treatment*, 2012(6), 1-18. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/426130>
- Bonini-Rocha, A. C., Timm, M. I., Chiaramonte, M., Zaro, M., Rasia-Filho, A. A., Wolff, D., ... & Petersen, R. D. D. S. (2008). Metodologia para observação e quantificação de sinais de EEG relativos a evidências cognitivas de aprendizagem motora. *Ciências & Cognição*, 13(2), 27-50.
- Caro, X. J., & Winter, E. F. (2011). EEG biofeedback treatment improves certain attention and somatic symptoms in fibromyalgia: a pilot study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 36(3), 193-200. DOI: 10.1007/s10484-011-9159-9
- Cheremushkin, E. A., Petrenko, N. E., Yakovenko, I. A., Gordeev, S. A., Alipov, N. N., & Sergeeva, O. V. (2018). Neurophysiological markers of high anxiety level in man during the process of preparing for a visual recognition. *Journal of Integrative Neuroscience*, 17(3-4), 377-390. DOI: <https://doi.org/10.3233/JIN-170074>
- Demerdzieva, A., & Pop-jordanova, N. (2015). Relation between frontal alpha asymmetry and anxiety in young patients with generalized anxiety disorder. *Prilozi*, 36(2), 157-177. DOI: 10.1515/prilozi-2015-0064
- Dos Santos, E. B., Junior, L. J. Q., Fraga, B. P., Macieira, J. C., & Bonjardim, L. R. (2012). Avaliação dos sintomas de ansiedade e depressão em fibromiálgicos. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 46(3), 590-596. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0080-62342012000300009>
- Fallon, N., Chiu, Y. H., Li, X., Nurmikko, T. J., & Stancak, A. (2013). Ipsilateral cortical activation in fibromyalgia patients during brushing correlates with symptom severity. *Clinical Neurophysiology*, 124(1), 154-163. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.06.014>

- Goldenberg, D. L., Bradley, L. A., Arnold, L. M., Glass, J. M., & Clauw, D. J. (2008). Understanding fibromyalgia and its related disorders. *Prim Care Companion Journal Clinical Psychiatry*, 10(2), 133-144. DOI: <https://doi.org/10.4088/pcc.v10n0208>
- González-Roldán, A. M., Munoz, M. A., Cifre, I., Sitges, C., & Montoya, P. (2013). Altered psychophysiological responses to the view of others' pain and anger faces in fibromyalgia patients. *The Journal of Pain*, 14(7), 709-719. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.01.775>
- Hassan, M. A., Fraser, M., Conway, B. A., Allan, D. B., & Vuckovic, A. (2015). The mechanism of neurofeedback training for treatment of central neuropathic pain in paraplegia: a pilot study. *BMC Neurology*, 15(1), 200. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0445-7>
- Hargrove, J. B., Bennett, R. M., Simons, D. G., Smith, S. J., Nagpal, S., & Deering, D. E. (2010). Quantitative electroencephalographic abnormalities in fibromyalgia patients. *Clinical EEG and Neuroscience*, 41(3), 132-139. DOI: <https://doi.org/10.1177/155005941004100305>
- Helfenstein, M. H. J., Goldenfum, M. A., & Siena, C. A. F. (2012). Fibromialgia: aspectos clínicos e ocupacionais. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 58(3), 358-365. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302012000300018>
- Hunter, A. M., Leuchter, A. F., Cook, I. A., Abrams, M., Siegman, B. E., Furst, D. E., & Chappell, A. S. (2009). Brain functional changes and duloxetine treatment response in fibromyalgia: a pilot study. *Pain Medicine*, 10(4), 730-738. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00614.x>
- Jones, A. K., Huneke, N. T., Lloyd, D. M., Brown, C. A., & Watson, A. (2012). Role of functional brain imaging in understanding rheumatic pain. *Current Rheumatology Reports*, 14(6), 557-567. DOI: [10.1007/s11926-012-0287-x](https://doi.org/10.1007/s11926-012-0287-x)
- Marques, A. P., Santo, A. D. S. D. E., Berssaneti, A. A., Matsutani, L. A., & Yuan, S. L. K. (2017). Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Revista brasileira de reumatologia*, 57, 356-363.
- Montoya, P., Sitges, C., García-Herrera, M., Rodríguez-Cotes, A., Izquierdo, R., Truyols, M., & Collado, D. (2006). Reduced brain habituation to somatosensory stimulation in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 54(6), 1995-2003. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.21910>
- Navarro López, J., Moral Bergós, R. D., & Marijuán, P. C. (2015). Significant new quantitative EEG patterns in fibromyalgia. *The European Journal of Psychiatry*, 29(4), 277-292. DOI: <https://dx.doi.org/10.4321/S0213-61632015000400005>

- Pinheiro, E. S. D. S., Queirós, F. C. D., Montoya, P., Santos, C. L., Nascimento, M. A. D., Ito, C. H., ... & Baptista, A. F. (2016). Electroencephalographic patterns in chronic pain: a systematic review of the literature. *PloS One*, 11(2), 1-26. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149085>
- Stevens, A., Batra, A., Kötter, I., Bartels, M., & Schwarz, J. (2000). Both pain and EEG response to cold pressor stimulation occurs faster in fibromyalgia patients than in control subjects. *Psychiatry Research*, 97(2), 237-247. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(00\)00223-7](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(00)00223-7)
- Tiemann, L., Schulz, E., Winkelmann, A., Ronel, J., Henningsen, P., & Ploner, M. (2012). Behavioral and neuronal investigations of hypervigilance in patients with fibromyalgia syndrome. *PloS One*, 7(4), 1-8. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035068>
- Uygur-Kucukseymen, E., Castelo-Branco, L., Pacheco-Barrios, K., Luna-Cuadros, M. A., Cardenas-Rojas, A., Giannoni-Luza, S., ... & Caumo, W. (2020). Decreased neural inhibitory state in fibromyalgia pain: A cross-sectional study. *Neurophysiologie Clinique*, 50(4), 279-288. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2020.06.002>
- Vanneste, S., Ost, J., Van Havenbergh, T., & Ridder, D. (2017). Resting state electrical brain activity and connectivity in fibromyalgia. *PloS One*, 12(6), 1-20. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178516>
- Villafaina, S., Collado-Mateo, D., Fuentes-García, J. P., Cano-Plasencia, R., & Gusi, N. (2019). Impact of fibromyalgia on alpha-2 EEG power spectrum in the resting condition: a descriptive correlational study. *BioMed Research International*, 2019(1), 1-7. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/7851047>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., ... & Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care & Research*, 62(5), 600-610. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.20140>

CAPÍTULO 7

Recursos fisioterapêuticos convencionais para a fibromialgia

Melo, G. A., de Lima Araújo, G., de Vasconcelos, A. M., & Torro, N. (2020). Recursos terapêuticos para a fibromialgia: uma revisão sistemática. *Revista Contexto & Saúde*, 20(38), 49-56.

doi: 10.21527/2176-7114.2020.38.49-56

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) sob o código M79.7 do CID-10, define fibromialgia (FM) como uma condição de dor generalizada, associada à fadiga, alterações no sono e distúrbios cognitivos (BOERMA et al., 2016; GARCÍA; NICOLÁS; HERNÁNDEZ, 2016). Caracterizada como uma síndrome altamente prevalente e incapacitante, afeta principalmente mulheres com faixa etária entre 20 e 55 anos (HEIDARI; AFSHARI; MOOSAZADEH, 2017).

A patogênese da FM é complexa e ainda desconhecida, porém estudos recentes identificaram possíveis fatores envolvidos na sua fisiopatologia, como: alteração no gene neurotransmissor modulador da sensibilidade à dor; fatores ambientais, por exemplo, infecções; e traumas físicos e psicológicos, que coletivamente, promovem uma alteração geral nos sistemas reguladores de estresse e dor, refletindo negativamente no humor, memória, sono e desempenho cognitivo (GALVANI et al., 2019; TIRELLI et al., 2019).

Atualmente não há cura para FM, portanto seu tratamento visa reduzir a sintomatologia e melhorar a qualidade de vida do indivíduo através de tratamento farmacológico e terapias alternativas, todavia pesquisas apontam relevância clínica questionável sobre o uso de medicamentos e ressaltam os exercícios terapêuticos como uma abordagem de tratamento mais segura e com menos efeitos colaterais (AMBROSE; GOLIGHTLY, 2015; GARCÍA; NICOLÁS; HERNÁNDEZ, 2016).

Devido a prevalência desta patologia e visando auxiliar à tomada de decisão clínica, a elaboração desta pesquisa busca apresentar o que de mais recente e relevante vem sendo utilizado no âmbito da fisioterapia e têm demonstrado melhores resultados para o tratamento da FM. Nesse contexto, espera-se que as terapias não farmacológicas apresentem melhores resultados quanto a melhora da funcionalidade, sono, dor, fadiga, entre outros aspectos, do que a terapia exclusiva medicamentosa (ATZENI et al., 2019).

Sendo assim, o presente estudo objetivou analisar o estado da arte acerca dos recursos terapêuticos não farmacológicos utilizados para o quadro clínico da FM.

MATERIAIS E MÉTODO

O presente estudo tratou-se de uma revisão sistemática da literatura sobre os aspectos gerais da FM e os recursos terapêuticos utilizados no seu tratamento. Assim, realizou-se uma pesquisa nas bases de dados da PubMed, Psycinfo, ScienceDirect, LILACS e SciELO, com as seguintes palavras-chave: “Fibromyalgia” AND “Chronic Pain” AND “Physiotherapy” e “Fibromialgia” AND “Dolor Crónico” AND “Fisioterapia”, nos meses de outubro e novembro de 2019.

Os critérios utilizados para inclusão dos artigos na pesquisa foram: estudos relevantes e relacionados ao tema; publicações em inglês, português ou espanhol; estudos com abordagem quantitativa e publicados entre 2015 e 2019. Foram excluídos textos que abordavam a FM como comorbidade e não como doença de base, artigos de protocolos para ensaios clínicos e revisões da literatura, além de estudos com modelos animais e artigos repetidos nas bases de dados. Seguiram-se os critérios do *PRISMA* (principais itens de relatórios de revisão sistemática e meta-análise) para revisão sistemática da literatura.

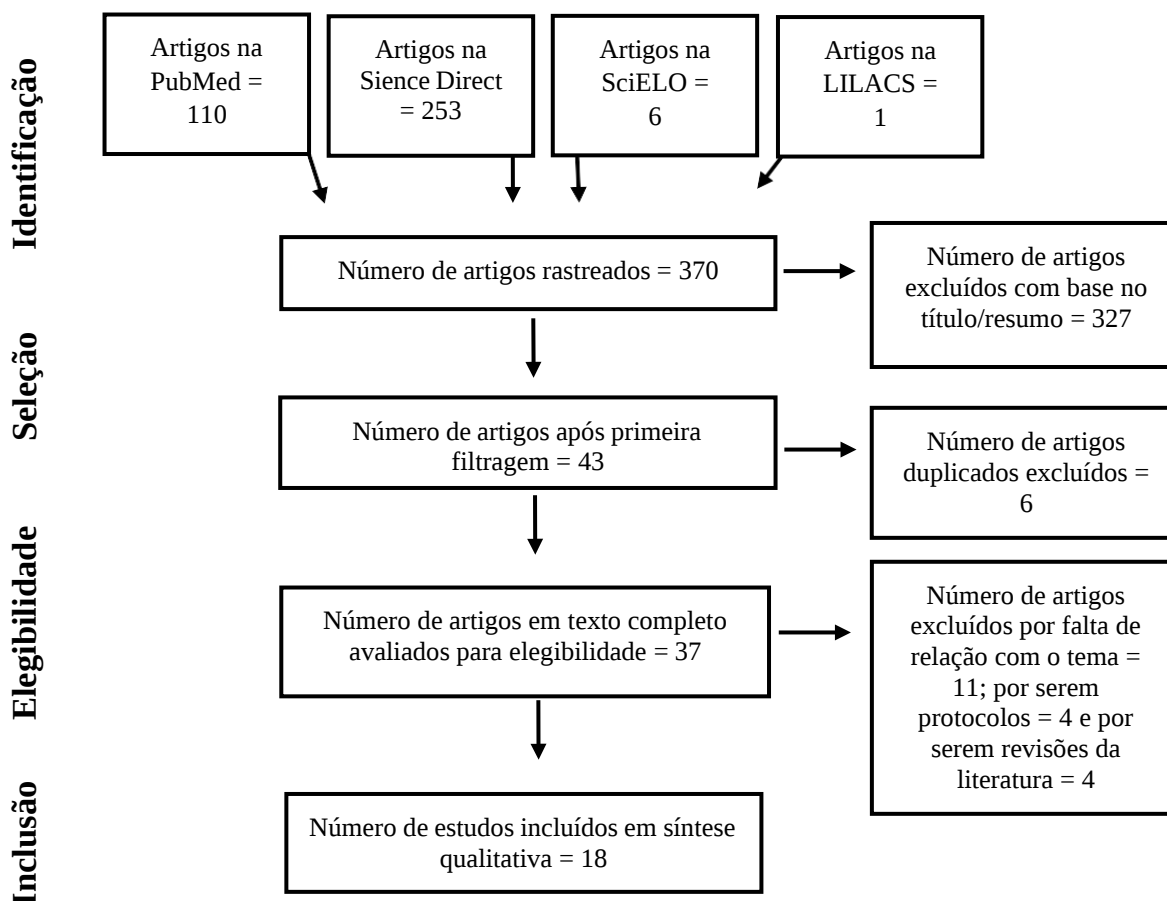
A busca nas bases de dados foi realizada por dois avaliadores de forma independente, que fizeram a primeira filtragem dos artigos, com base na análise do título e do resumo. Sequencialmente, um terceiro avaliador analisou os textos selecionados e verificou a duplicidade dos mesmos e, por fim, foram aplicados os critérios de exclusão.

Após a seleção final, realizou-se a análise temática dos artigos na íntegra. Dessa maneira, os 18 artigos selecionados foram analisados por três avaliadores independentes, que preencheram uma ficha de leitura e resumo dos textos, com o intuito de selecionar as informações mais relevantes à revisão. Para esta etapa, consideraram-se as categorias definidas previamente: Autores e ano de publicação do estudo, objetivo da pesquisa, Recursos gerais utilizados para o tratamento da FM e Recursos e protocolos fisioterapêuticos utilizados para FM. Com base nos achados da literatura a partir dos descritores pré-selecionados, ampliou-se a abordagem acerca dos recursos e técnicas, visando contemplar a diversidade de tratamentos utilizados na multifatorialidade da doença.

RESULTADOS

Após a busca com os descritores predeterminados, foram encontrados 370 artigos, a partir do somatório das bases de dados PubMed, ScienceDirect, LILACS e SciELO. Não foram encontrados artigos na Psycinfo. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, permaneceram 19 artigos. O fluxo da informação referente às fases da revisão sistemática está exposto a seguir (Fluxograma 1).

Fluxograma 1: Informação das fases da revisão sistemática, consoante normas do *PRISMA*.



A maioria dos estudos (n=10) foi publicada nos dois últimos anos, refletindo o crescente interesse pela temática. Destes, um correspondeu a estudo de série de casos, um a estudo piloto e 16 a ensaios clínicos. Os ensaios clínicos representaram a maioria, seguindo a perspectiva de comparação entre técnicas a fim de comprovar eficácia terapêutica a partir de estudos amplos, controlados e randomizados.

Quanto às principais temáticas abordadas nesses estudos, destacam-se os exercícios resistidos e aeróbicos, a hidroterapia, termoeletrofoterapia, além de neuromodulação. As informações gerais referentes aos 18 artigos encontram-se sumarizadas na Tabela 1.

Tabela 1. Informações gerais sobre os artigos da revisão sistemática

Autores / Ano	Objetivo	Protocolo utilizado	Desfecho(s)
Salm et al. 2019	Avaliar o efeito da associação dos exercícios aquáticos (EA) com Emissão a distância de Infravermelho na cerâmica (cFIRs).	Durante seis semanas, ambos os grupos realizaram um programa de EA, 3x na semana em uma piscina aquecida.	Dor, rigidez, ansiedade, depressão melhoraram após tratamento EA + cFIR. Ambos os grupos mostraram redução significativa dos níveis de IL-6 na análise intragrupo.
Castro Sánchez et al. 2019	Comparar o agulhamento seco <i>versus</i> liberação miofascial nos músculos cervicais, qualidade de vida, fadiga, ansiedade e depressão na FM.	Quatro sessões (uma vez por semana).	O grupo de liberação miofascial melhorou apenas a intensidade da dor. O grupo de agulhamento melhorou ansiedade, depressão, dor e fadiga.
Ozen et al. 2019	Comparar os efeitos do tratamento com as modalidades convencionais de fisioterapia com os da acupuntura na dor, na função diária e na qualidade de vida em pacientes com FM.	Fisioterapia: 15 sessões (cinco sessões consecutivas por semana com duração de 1h). Acupuntura: 10 sessões de 20 min, 1x a cada dois dias, por três semanas.	Houve maior redução na intensidade da dor no grupo de fisioterapia. Em ambos os grupos houve melhora no resultado do SF-MPQ3 e no FIQ.
Uysal, et al. 2019	Investigar o efeito do tratamento com MET aplicado aos músculos respiratórios acessórios cervicais na força e resistência muscular respiratória na FM.	Três dias por semana, por três semanas. A MET foi utilizada após 20 min de aplicação de calor superficial na região cervical.	A força e resistência muscular respiratória e a flexibilidade cervical aumentaram. A gravidade da dor, a fadiga e a incapacidade foram reduzidas.
Maciel et al. 2018	Investigar os efeitos da laserterapia de baixo nível combinada a um programa de exercícios funcionais no tratamento da FM.	Exercícios associados à fototerapia placebo ou ativa. Sessões de 40-60 min, três vezes por semana, por oito semanas.	Houve redução da dor e melhora no desempenho funcional e muscular, depressão e qualidade de vida nos dois grupos.
Ernberg et al. 2018	Investigar o efeito de 15 semanas de exercício resistido progressivo ou relaxamento sobre os níveis de citocinas em FM e comparar com saudáveis.	Exercício progressivo de resistência por 10min e treinamento de força de 50 min. O relaxamento foi o autógeno. Ambos realizados 2x por semana, durante 15 semanas.	Houve fraca correlação entre os níveis de citocinas e as variáveis clínicas. O protocolo não mostrou efeito anti-inflamatório sobre sintomas de FM nem nas variáveis clínicas e funcionais.
Hedman-Lagerlöf, et al. 2018.	Investigar a relação custo-benefício da Terapia de exposição fornecida pela internet (iExp) para FM.	10 semanas de material e tratamento on-line com terapeutas: psicoeducação, exposição a estímulos relacionados à dor e treinamento em atenção plena.	A iExp apresenta-se como um tratamento altamente rentável e apresenta bons resultados na FM quando comparada com nenhum tratamento.

De Almeida Silva et al. 2018	Comparar a efetividade da sophrology (estudo da consciência em equilíbrio) e do treinamento com resistência na melhora da dor de mulheres com FM.	Tratamento 2x na semana, por 12 semanas. O grupo 1 realizou 2 sessões de relaxamento por 40min. O grupo 2 realizou treinamento de resistência por 40 min.	O grupo 2 apresentou diminuição estatisticamente significativa para dor durante as avaliações e aumento da força. O grupo 1 apresentou redução da dor, mas não houve diferença na força muscular.
Ahmed et al. 2018	Entender melhor os efeitos neurais subjacentes da estimulação do campo nervoso occipital (ONS) usando a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) $H_2^{15}O$.	Cirurgia para implante do eletrodo seguida por duas semanas de estimulação do limiar sub-sensorial.	Houve melhora na dor, nas queixas de dor e na qualidade de vida e aumento na atividade no córtex cingulado anterior que se estende para o córtex pré-frontal medial ventral para teta, alfa1, alfa2, beta1 e beta2.
Yoo et al. 2018	Testar o efeito da combinação de dois alvos de estimulação usando ETCC. Métodos: aplicamos o ON-tDCS isoladamente ou em conjunto com o ETCC bifrontal do ânodo direito pré-ONS.	Oito sessões de ETCC 2x por semana. Grupo: 1) ETCC occipital simulada; 2) ETCC no nervo occipital por 20min, 3) ETCC no DLPFC bilateral e antes estimulação occipital (pré-frontal adicionado).	A adição de ETCC bifrontal não melhorou o efeito da ETCC ativa em nenhuma das medidas de resultados clínicos testadas. A diferença entre os dois protocolos foi insignificante.
Avila et al. 2017	Verificar se a hidroterapia alteraria a cinemática escapular e melhoraria a dor.	A hidroterapia consistiu em duas sessões semanais com 45 minutos, por 16 semanas.	Houve melhora na dor e qualidade de vida, mas a cinemática escapular não mudou após o tratamento.
Bjersing et al. 2017	Avaliar o papel dos fatores metabólicos em mulheres magras, com sobrepeso e obesas com FM durante o exercício resistido.	Exercícios resistidos progressivos supervisionados, duas vezes por semana, durante 15 semanas.	IGF-1 livre, IGFBP3 e leptina diminuíram em mulheres magras, mas não nas com excesso de peso e obesas. Além da melhora da dor, fadiga geral e melhora da força.
Van Den Houte et al. 2017	Examinar diferentes padrões de progresso clínico e a interação dinâmica entre depressão, ansiedade, enfrentamento da dor e cinesiofobia e resultados ao longo do tempo.	Programa multidisciplinar em grupo por 12 semanas, com abordagem de fisioterapia, psicoeducação, psicomotricidade e terapia ocupacional.	Incapacidade dolorosa, interferência funcional e gravidade da dor, os pacientes tiveram melhora mantida. A ansiedade e cinesiofobia também melhoraram. Depressão e enfrentamento da dor não melhoraram.
Espí-López et al. 2016	Determinar os benefícios terapêuticos do exercício aeróbico de baixo impacto sozinho ou em combinação com musicoterapia na FM.	O período de intervenção durou oito semanas. O grupo 1 realizou exercício aeróbico e o grupo 2 realizou exercício aeróbico com musicoterapia.	O grupo 1 melhorou depressão, qualidade de vida, desconforto geral e equilíbrio. O grupo 2 melhorou o desconforto geral.

Paolucci et al. 2016	Determinar a eficácia de um campo magnético de frequência extremamente baixa (ELF-MF) na diminuição da dor crônica em pacientes com FM.	Dez sessões de exposição ao ELF-MF e depois exposições placebos de forma contrabalanceada.	O tratamento reduziu a dor e a manteve menor que no início. Houve benefício em curto prazo nos escores FIQ e HAQ.
Dupuis 2015	Avaliar e entender os efeitos da fasciaterapia na FM.	Tratamento de fasciaterapia por mais de nove meses.	Houve melhora da dor em três, dos seis participantes. Todos os relataram que a fasciaterapia aliviou a dor durante a sessão, além da melhora no sono.
Plazier et al. 2015	Determinar a segurança e eficácia da estimulação do nervo C2 no tratamento da FM.	Duas semanas de diferentes doses de estimulação, de 0,1 mA, sublimiar e supra-limiar em ordem aleatória, totalizando seis semanas.	Redução geral no FIQ, na dor e melhora no impacto nas atividades e qualidade da vida, mantida após seis meses.
Vaillant et al. 2015	Avaliar os efeitos de um programa de reabilitação de 12 semanas sobre o estado analgésico.	Doze semanas, com três sessões por semana, 3h por sessão.	Houve redução na intensidade da dor. Nos dois pontos testados e em todos os níveis de pressão, houve diminuição da dor percebida.

Legenda: SF-MPQ3: Formulário abreviado do Questionário de Dor de McGill; FIQ: Questionário de Impacto da Fibromialgia; MET: Técnica de Energia Muscular; ETCC: Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; ONS: Estimulação do Campo Nervoso Occipital; HAQ: Questionário de Avaliação de Saúde.

DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática buscou analisar os recursos terapêuticos não farmacológicos utilizados para o tratamento da FM nos últimos cinco anos. Dessa forma, sumarizou informações que podem embasar a tomada de decisão clínica e demonstrar as possibilidades terapêuticas disponíveis, capazes de englobar a diversidade de perfis de pacientes com esta doença.

A fisioterapia convencional, através da utilização de laserterapia de baixo nível (LLLT) combinada a um programa de exercícios funcionais no tratamento de 22 mulheres com FM resultou em redução da dor e melhora no desempenho funcional e muscular, depressão e qualidade de vida (MACIEL et al., 2018). Ozen et al. (2019) compararam os efeitos do tratamento entre as modalidades de Fisioterapia com *Transcutaneous electrical nerve stimulation* (TENS), Ultrassom e Hotpack versus acupuntura. Avaliaram dor, atividades de vida diária e qualidade de vida e perceberam que a Fisioterapia convencional e a acupuntura podem ser usadas no tratamento da FM e que um método de tratamento não é superior ao outro.

Outras terapêuticas que vêm apresentando benefícios na FM são o agulhamento a seco e a liberação miofascial. Ao comparar as duas técnicas observou-se que a terapia com agulhamento a seco deve ser considerada uma técnica de fisioterapia dentro de uma abordagem multidisciplinar, pois reduziu a dor, diminuiu os sintomas de ansiedade, depressão e fadiga e melhorou a qualidade de vida e o sono em curto prazo (CASTRO SÁNCHEZ et al., 2019). Em contrapartida, os mesmos autores afirmam que a liberação miofascial reduziu apenas a intensidade da dor e o impacto dos sintomas da FM após quatro sessões. Os achados acima corroboram os resultados do estudo de Dupuis (2015), que avaliou os efeitos da fasciaterapia em seis pacientes com FM e realizaram os atendimentos por mais de nove meses, resultando em redução da intensidade da dor.

De Almeida Silva et al. (2018) e de Ernberg et al. (2018) buscaram investigar os efeitos das técnicas de relaxamento comparadas à prática de exercícios. No primeiro estudo, o treinamento resistido foi mais eficaz que a técnica Sophrology para melhora da força e capacidade funcional das mulheres com FM. O segundo demonstrou que em 15 semanas de tratamento os exercícios resistidos não mostraram efeito anti-inflamatório sobre os sintomas de FM nem nas variáveis clínicas e funcionais.

A prática de exercícios também foi abordada no estudo de Bjersing et al. (2017) que avaliaram fatores metabólicos em mulheres magras, com sobrepeso e obesas durante o exercício resistido e sua relação com a gravidade dos sintomas em 43 mulheres, com idades entre 25 e 64 anos. Eles perceberam que mulheres magras respondem melhor ao tratamento e que por isso, é essencial a associação do exercício resistido com intervenções alimentares para beneficiar pacientes com FM e excesso de peso.

No tocante aos exercícios aquáticos, Salm et al. (2019) avaliaram o efeito da sua associação com a Emissão a distância de Infravermelho na cerâmica (cFIRs) sobre marcadores bioquímicos de dor e inflamação, limiares de dor e qualidade de vida em 28 mulheres com FM. Destacaram nos seus resultados que a combinação dos tratamentos beneficiou a qualidade de vida do paciente, atuando com efeito anti-inflamatório. Enquanto isso, Avila et al. (2017) utilizaram apenas a hidroterapia, com protocolo de 16 semanas, com enfoque na cinemática escapular e melhora da sensibilidade à dor. Observaram que houve melhora importante na dor e na qualidade de vida, porém a cinemática escapular não foi alterada após o tratamento.

Outra estratégia utilizada é o treinamento respiratório, com o intuito de reduzir dor e otimizar a função respiratória. Assim, Uysal et al. (2019) e Vaillant et al. (2015) investigaram os efeitos de um programa de reabilitação associado ao treino respiratório. Ambos apresentam

melhorias nos sistemas musculoesqueléticos e cardiorrespiratórios, mostrando benefícios nos mecanismos de regulação da dor na FM.

Tratamentos convencionais associados às terapêuticas alternativas também vêm ganhando espaço. Nesse sentido, a prática de exercícios físicos associados à musicoterapia, foi investigada por Espí-López et al. (2016), que demonstram que o exercício aeróbico é eficaz para melhorar a depressão e o desconforto geral na FM. No entanto, a eficácia é maximizada quando combinada à musicoterapia.

Outro recurso que tem mostrando melhorias consideráveis no tratamento da FM é a neuromodulação. Ahmed et al. (2018) utilizaram a estimulação do campo nervoso occipital (ONS) para entender os efeitos neurais subjacentes na FM. Para tanto, avaliaram sete mulheres e observaram, após o tratamento, redução da dor óssea, articular e melhora da qualidade de vida, além de perceber que o ONS media o componente afetivo da dor e modula a via descendente da dor. No estudo de Plazier et al. (2015) os autores estimularam o nervo C2 para verificar a segurança e eficácia no tratamento da FM em 44 indivíduos. Obtiveram melhora da qualidade de vida, do impacto das atividades e da dor, constatando a eficácia e segurança da estimulação. Yoo et al. (2018) combinaram dois alvos de estimulação, utilizando a estimulação transcraniana por corrente contínua em 34 indivíduos com FM e descobriram que a ETCC foi suficiente para melhorar os sintomas da FM.

Formas alternativas de tratamento que podem auxiliar a terapia convencional são citadas nos estudos de Hedman-Lagerlöf et al. (2018) e Paolucci et al. (2016). No primeiro estudo os autores investigaram a relação custo-benefício da Terapia de exposição fornecida pela internet (iExp) para FM em 140 pessoas. Nesse cenário, observaram que a iExp é um tratamento rentável com bons resultados na FM, capaz de reduzir gastos com o tratamento clínicotradicional. No segundo estudo, foi utilizado um campo magnético de frequência extremamente baixa (ELF-MF) para diminuição da dor crônica em 37 mulheres, com idade média de 49 anos, durante 10 sessões. Os autores concluíram que o ELF-MF pode ser usado em uma abordagem multimodal para atenuar a dor na FM e melhorar a eficácia da terapia medicamentosa ou fisioterapêutica convencional.

A FM é uma doença multifatorial e, considerando que alguns estudos citados não obtiveram resultados significativos, a abordagem multidisciplinar pode ser uma resposta para melhorar a eficácia terapêutica. Nesse âmbito, Van Den Houte et al. (2017), através de um programa multidisciplinar que envolveu psiquiatras, fisioterapeutas, psicólogos, terapeutas ocupacionais e enfermeiros, examinaram os diferentes padrões de progresso clínico e a interação dinâmica entre preditores (depressão, ansiedade, enfrentamento da dor e cinesiofobia)

em 153 pessoas com FM. O protocolo foi realizado durante 12 semanas e observaram melhoria nos quadros de cinesiofobia e ansiedade, porém não houve resultados significativos na depressão e enfrentamento da dor, enfatizando que o tratamento precisa se adaptar às necessidades individuais para melhorar a eficácia geral da intervenção.

A presente pesquisa apresentou como limitação o fato de ter inserido não apenas ensaios clínicos randomizados. Os estudos em saúde que não são de intervenção randomizada estão sujeitos a uma série de vieses que não estão presentes ou são menos perceptíveis em ensaios clínicos randomizados, exigindo, assim, diferentes avaliações de risco de viés (SHEA et al., 2017). Entretanto, apenas três estudos não seguiram esses critérios e foram incluídos devido às suas relevâncias para a temática abordada.

CONCLUSÕES

O presente estudo resumizou os principais achados acerca das possibilidades de tratamentos não farmacológicos que têm sido utilizados nos últimos anos, com o intuito de auxiliar profissionais da saúde na tomada de decisão clínica. O interesse em pesquisa envolvendo recursos terapêuticos utilizados na FM tem sido crescente, concentrando-se nos dois últimos anos. A ineficiência da farmacoterapia tem instigado cientistas a se dedicarem às possibilidades terapêuticas alternativas, com o intuito de maximizar a qualidade de vida dessa população, reduzindo o sofrimento decorrente do amplo quadro clínico da FM.

As possibilidades terapêuticas mais estudadas foram os exercícios resistidos e aeróbicos, a hidroterapia, a cinesioterapia e a neuromodulação. A diversidade de técnicas empregadas para a FM, assim como a variabilidade na aplicação destas impossibilitou uma avaliação padronizada e a sugestão de um protocolo de referência para a FM.

Ressalta-se que as características individuais devem ser levadas em consideração para escolha do tratamento, devido à heterogeneidade dos sintomas que podem estar presentes em cada paciente. Por fim, sugere-se que o acompanhamento seja multiprofissional, composto por fisioterapeuta, médico, psicólogo, terapeuta ocupacional e nutricionista, devido ao quadro clínico da FM ser multifatorial.

REFERÊNCIAS

AHMED, S. et al. The effect of occipital nerve field stimulation on the descending pain pathway in patients with fibromyalgia: a water PET and EEG imaging study. *BMC Neurology*, v. 18, n. 1, p. 191-200, 2018.

AMBROSE, K. R.; GOLIGHTLY, Y. M. Physical exercise as non-pharmacological treatment of chronic pain: why and when. *Best practice & Research Clinical Rheumatology*, v. 29, n. 1, p. 120-130, 2015.

ATZENI, F. et al. One year in review 2019: fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*, v. 37, p. 3-10, 2019.

AVILA, M. A. et al. Effects of a 16-week hydrotherapy program on three dimensional scapular motion and pain of women with fibromyalgia: a single-arm study. *Clinical Biomechanics*, v. 49, p. 145-154, 2017.

BJERSING, J. L. et al. Benefits of resistance exercise in lean women with fibromyalgia: involvement of IGF-1 and leptin. *BMC Musculoskeletal Disorders*, v. 18, n. 1, p. 106-114, 2017.

BOERMA, T. et al. Revising the ICD: explaining the WHO approach. *The Lancet*, v. 388, n. 10059, p. 2476-2477, 2016.

CASTRO SÁNCHEZ, A. M. et al. Improvement in clinical outcomes after dry needling versus myofascial release on pain pressure thresholds, quality of life, fatigue, pain intensity, quality of sleep, anxiety, and depression in patients with fibromyalgia syndrome. *Disability and Rehabilitation*, v. 41, n. 19, p. 2235-2246, 2019.

DE ALMEIDA SILVA, H. J. et al. Sophrology versus resistance training for treatment of women with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, v. 23, n. 2, p. 382-389, 2019.

DUPUIS, C. An exploratory study on the effects of DBM fasciatherapy on a population suffering from fibromyalgia. *Physiotherapy*, v. 101, p. 336- 337, 2015.

ERNBERG, M. et al. Plasma Cytokine levels in fibromyalgia and their response to 15 weeks of progressive resistance exercise or relaxation therapy. *Mediators of Inflammation*, v. 2018, p. 1-14, 2018.

ESPÍ-LÓPEZ, G. V. et al. Effect of low-impact aerobic exercise combined with music therapy on patients with fibromyalgia. A pilot study. *Complementary Therapies in Medicine*, v. 28, p. 1-7, 2016.

GALVANI, C. et al. Postural counseling represents a novel option in pain management of fibromyalgia patients. *Journal of Pain Research*, v. 12, p. 327-337, 2019.

GARCÍA, D. Á.; NICOLÁS, I.; HERNÁNDEZ. Clinical approach to fibromyalgia: synthesis of evidence-based recommendations, a systematic review. *Reumatología Clínica (English Edition)*, v. 12, n. 2, p. 65-71, 2016.

HEIDARI, F.; AFSHARI, M.; MOOSAZADEH, M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International*, v. 37, n. 9, p. 1527-1539, 2017.

HEDMAN-LAGERLÖF, M. et al. Cost-effectiveness and cost-utility of internet-delivered exposure therapy for fibromyalgia: results from a randomized, controlled trial. *The Journal of Pain*, v. 20, n. 1, p. 47-59, 2019.

MACIEL, D. G. et al. Low-level laser therapy combined to functional exercise on treatment of fibromyalgia: a double-blind randomized clinical trial. *Lasers in Medical Science*, v. 33, n. 9, p. 1949-1959, 2018.

OZEN, S. et al. A Comparison of Physical Therapy Modalities Versus Acupuncture in the Treatment of Fibromyalgia Syndrome: A Pilot Study. *The journal of Alternative and Complementary Medicine*, v. 25, n. 3, p. 296-304, 2019.

PAOLUCCI, T. et al. Efficacy of extremely low-frequency magnetic field in fibromyalgia pain: A pilot study. *Journal of Rehabilitation Research & Development*, v. 53, n. 6, p. 1023-1034, 2016.

PLAZIER, M. et al. C2 nerve field stimulation for the treatment of fibromyalgia: a prospective, double-blind, randomized, controlled cross-over study. *Brain Stimulation*, v. 8, n. 4, p. 751-757, 2015.

SALM, D. C. et al. Aquatic exercise and Far Infrared (FIR) modulates pain and blood cytokines in fibromyalgia patients: A double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *Journal of Neuroimmunology*, p. 57-77, 2019.

SHEA, Beverley J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *bmj*, v. 358, 2017.

TIRELLI, U. et al. Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, v. 23, n. 4, p. 1786- 1788, 2019.

UYSAL, S. C. et al. Effectiveness of the muscle energy technique on respiratory muscle strength and endurance in patients with fibromyalgia. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, n. Preprint, p. 1-10, 2019.

VAILLANT, J. et al. Effects of a 12-week rehabilitation program on pressure pain threshold in individuals with fibromyalgia. *Physiotherapy*, v. 101, p. 401-403, 2015.

VAN DEN HOUTE, M. et al. Differentiating progress in a clinical group of fibromyalgia patients during and following a multicomponent treatment program. *Journal of Psychosomatic Research*, v. 98, p. 47-54, 2017.

YOO, H. B. et al. Adding prefrontal transcranial direct current stimulation before occipital nerve stimulation in fibromyalgia. *The Clinical Journal of Pain*, v. 34, n. 5, p. 421-427, 2018.

PARTE III

RECURSOS TERAPÊUTICOS PARA FIBROMIALGIA

CAPÍTULO 8

Novos achados sobre a ETCC na dor e oscilações de alfa na fibromialgia

Melo, G. A., de Oliveira, E. A., dos Santos Andrade, S. M. M., Fernández-Calvo, B., & Torro, N. (2020). Comparison of two tDCS protocols on pain and EEG alpha-2 oscillations in women with fibromyalgia. *Scientific Reports*, 10(1), 1-7.

doi: 10.1038/s41598-020-75861-5

INTRODUCTION

Fibromyalgia (FM) is a clinical condition characterized by the presence of generalized and disabling chronic pain, and may involve symptoms of depression and anxiety ¹. Its diagnosis is based on exclusively clinical criteria, and there are no complementary tests that contribute to its identification.

A challenge in relation to FM is the therapeutic possibilities, as the drugs available for the treatment of chronic pain have provided only modest relief for these patients ². Thus, the technique of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) has shown promising results in the treatment of chronic pain in this population ³. The application of tDCS has been widely studied in other pain syndromes ^{2,4,5}. However, the current evidence is still very limited in relation to the ideal treatment protocol, such as frequency and duration of stimulation ^{3,4}, especially in relation to FM.

The application of anodic tDCS over M1 has shown positive results in pain levels ² and that repeated stimulation causes superior results in analgesia in individuals with FM ⁶. The effectiveness of tDCS for five days was found by Fagerlund, Hansen and Aslaksen (2015) ⁷, who found that stimulation was able to promote pain relief without providing serious adverse effects when testing the effect of tDCS in participants with FM in a hospital environment. Mendonca et al. (2016) ⁸, with a similar protocol, found that the intervention with tDCS provided a reduction in pain and anxiety in individuals with FM. On the other hand, Valle et al. (2009) ⁹ used a 10-day consecutive tDCS protocol, and also achieved improvement in pain intensity in FM and long-term clinical benefits with stimulation in M1. Research capable of comparing different protocols would help to clarify the best parameters and duration of treatment to be used for pain in FM, enabling the consolidation of a therapeutic protocol.

In the present study, we compared the two more frequently used protocols for the pain treatment of FM, in which the anodic stimulation is applied to M1 for five and ten consecutive days. An advantage of comparing protocols with different durations is to identify the tDCS

protocol that produces satisfactory responses with a smaller number of sessions, consequently, minimizing the occurrence of adverse effects and reducing the total time and costs of the therapeutic intervention.

In addition to pain measures, we analyzed the cortical electrical activity associated to the tDCS stimulation, which had not yet been investigated with these protocols in this population. Studies providing an electrophysiological measure of response to the tDCS treatment may help to provide another data in addition to the behavioral one. In this sense, the electroencephalogram (EEG) stands out as a tool for monitoring response to treatment ^{10,11}.

Although there is disagreement in the literature, in general, the analysis of chronic pain in FM through the EEG shows amplitude of the altered alpha wave, being more studied in the frontal, parietal and occipital regions ^{10,12}. Alpha is commonly related to the state of relaxation ¹³. Villafaina et al. (2019) ¹⁴ observed that individuals with FM showed a decrease in the alpha 2 power range in the resting condition, suggesting that chronic pain in these patients modulates this frequency range throughout time. For this reason, the alpha 2 frequency band was the subject of our study. Theoretically, the manipulation of the amplitude of the frequency bands could be associated with behavioral changes ¹³. Therefore, the scarcity of studies that offer behavioral and physiological measures of response to treatment with tDCS underscore the importance of this study.

In the present research, we compared two tDCS protocols for pain and their electroencephalographic correlations at rest in women with FM in the frontal, parietal and occipital regions. Our general hypothesis was that different tDCS protocols would lead to a decreased in pain, and differentially modulate the cortical electrical activity in women with fibromyalgia.

RESULTS

The average age of the participants was 44.81 years old (SD = 8.8) and the average level of pain reported was 6.66 (SD = 1.70) in the VAS. The mean time of diagnosis of FM was 6.60 years (SD = 5.38) and there was no difference between this measure in the groups [$F(2, 28) = 2.84$; $p = .075$]. In addition, 77.40% reported medication use, 25.8% practiced physical activity and 32.30% did psychotherapy. These measures also did not differ between groups [drugs ($\chi^2_{(2)} = 0.26$, $p = .878$); physical activity ($\chi^2_{(2)} = 1.67$, $p = .404$); psychotherapy ($\chi^2_{(2)} = 0.59$, $p = .747$)]. The participants did not report any complaints of adverse effects after the stimulation sessions, nor did they report any neurological complaints or comorbidities, assessed by the CIRS. Also, the groups did not differ from each other before treatment in terms of pain level [F

(2,28) = 2.08 $p = .143$], anxiety levels [F (2,28) = 0.57 $p = .575$], depression [F (2, 28) = .36 $p = .699$] and cognitive status [F (1, 28) = 2.91, $p = .071$].

There was an effect of the time factor on the pain variable [F (1, 28) = 8.02; $p = .008$; $\eta^2 = .223$], with a reduction in pain levels in general after treatment. However, there were no statistically significant differences for the group factor [F (2, 28) = 0.24; $p = .792$; $\eta^2 = .017$], and no interaction between time and group factors [F (2, 28) = 0.90; $p = .417$; $\eta^2 = .061$].

Regarding the electrophysiological variables, there was an effect of the interaction between time and group on the frontal alpha 2 [F (1 28) = 3.62; $p = .040$; $\eta^2 = .261$] and parietal alpha 2 [F (1, 28) = 4.95; $p = .014$; $\eta^2 = .261$] variables, and the participants who received stimulation for five consecutive days showed a significant reduction in the mean alpha spectral power post-intervention in the frontal ($p = .039$; $d = .384$) and parietal ($p = .021$; $d = .520$) regions. For the alpha 2 in the occipital region, there was no interaction effect [F (1, 28) = 2.452; $p = .104$; $\eta^2 = .149$]. Means groups for electrophysiological and pain variables are shown in Table 1.

Table 1

Variable	5-days		10-days		Sham		ANOVA		
	before	after	before	after	before	after	Groups (5-days vs 10-days vs sham)	Times (before vs after treatment)	Interaction between groups and times
Pain	7.00 (1.73)	5.05 (2.49)	5.72 (1.56)	5.22 (3.35)	7.09 (1.61)	4.82 (3.34)	$p = .792$ $\eta^2 = .017$	$p = .008$ $\eta^2 = .223$	$p = .417$ $\eta^2 = .061$
Frontal alpha 2	1.07 (3.30)	-0.24* (3.51)	1.67 (2.41)	1.80 (3.07)	1.95 (2.79)	2.92 (3.62)	$p = .297$ $\eta^2 = .083$	$p = .854$ $\eta^2 = .001$	$p = .040^*$ $\eta^2 = .261$
Parietal alpha 2	3.77 (3.14)	2.00* (3.63)	5.31 (2.79)	5.76 (4.07)	2.82 (4.74)	4.19 (5.10)	$p = .302$ $\eta^2 = .082$	$p = .964$ $\eta^2 = .001$	$p = .014^*$ $\eta^2 = .261$
Occipital alpha 2	6.15 (2.99)	4.35 (3.31)	5.80 (3.57)	5.99 (4.27)	6.20 (5.23)	7.20 (4.86)	$p = .680$ $\eta^2 = .027$	$p = .716$ $\eta^2 = .005$	$p = .104$ $\eta^2 = .149$

Table 1: Comparison between the three groups of participants before and after the tDCS treatment on the outcome measures. Values are presented as a function of means and standard deviations. For ANOVAs, p and η^2 values are presented for the main factors (times and groups) and for the interaction between them. *Post hoc analyzes indicated a decrease in spectral power in frontal and parietal regions after the application of the 5-days tDCS protocol. Level of significance considered was of $p < 0.05$. SD: Standard deviation; η^2 : Partial eta-squared as a measure of size effect.

DISCUSSION

In the present study, we compared two tDCS protocols for pain and their associated electroencephalographic changes in the frontal, parietal and occipital regions in women with FM. We found no difference between the tDCS protocols applied to M1 for 5 days and 10 days

on the reported pain. These results are in line with other studies that found no statistically significant difference between active tDCS and sham on pain levels in FM¹⁵, but disagree with the findings of Fagerlund et al. (2015)⁷ and Valle et al. (2009)⁹, who reported pain symptom alleviation after the tDCS protocols applied to M1 for 5 days and 10 days, respectively, when compared to placebo.

It is important to highlight that the optimal parameters of the tDCS administration still need to be defined⁴. Considering that studies vary in different aspects, information about the optimal parameters cannot be easily obtained from a comparison between these distinct studies¹⁶. Previous findings demonstrate limits of the tDCS technique in inducing changes in the cortical excitability^{17,18, 19}. Therefore, it is possible that our results indicate a ceiling effect of the cortical changes, so that it would be necessary to test longer protocols to overcome an eventual plateau of brain responses induced by a 5 to 10-days protocol.

In the present study, we found that tDCS modulated cortical electrical activity, with a decrease in alpha 2 spectral power in the parietal and frontal regions after the treatment with the 5-days stimulation protocol. Similarly, Spitoni et al. (2013)²⁰ found changes in alpha activity in the frontal and parietal regions, but not in the occipital region. The increased alpha amplitude is commonly associated with cortical deactivation and inhibition²¹. Anodic tDCS is commonly associated with increased cortical excitability, so a decline in alpha amplitude is expected after anodic stimulation²⁰ as observed in our study for the 5-days stimulation group. In the other two groups, we observed an increase in alpha 2 activity, but below a statistically significant level. Perhaps, this phenomenon corresponds to the effects of tDCS on inhibitory neurons, which could increase the alpha amplitude after stimulation²⁰. Considering that tDCS is capable of promoting changes in neuronal excitability³, the neuromodulation of the cortical activity may be associated with the decrease in pain.

At the same time, the present results indicate a placebo response to the application of the sham protocol. Other tDCS studies reported similar findings²². Placebo analgesic effects can be brought about by the expectation of symptom improvement^{17,18,19}. Moreover, a recent meta-analysis of randomized controlled trials showed that the placebo treatment is clinically effective in reducing pain in FM, and stronger in people with greater pain intensity²³. The magnitude of the placebo effect in FM may also be influenced by other factors as well as age, gender, disease duration, and expected strength of treatment²³. This influence of expectations in the tDCS outcomes has been reported in other studies^{24,25}. Here, another possible explanation for the placebo effect is the parallel design of the study. A recent metanalysis of non-invasive brain stimulation work showed a significant effect of the placebo in parallel designs, but not in

crossover studies ²⁶. Therefore, further studies may compare tDCS protocols using a parallel design, with the inclusion of control without treatment (waiting list). Likewise, the brain's ability to modify activity in some of its specific structures in response to analgesia due to the placebo effect ^{27,28} may justify the fact that there was analgesia associated with an increase in mean potency alpha2 spectral in the parietal cortex in the sham group.

The results reported here must be considered in light of some limitations. First, the high variability in the diagnosis time, and, consequently, the time living with pain may have influenced the results. To minimize this bias, it was ensured that the groups would be homogeneous in relation to the time of diagnosis. Second, the electric field distribution of the tDCS is influenced by the anatomical distribution of the head tissue. Hence, there is only a limited control on the resulting current distribution in the brain ²⁹. Inter-individual variations of the generated fields are likely a key factor that contributes to the observed physiological and behavioral variability, which may explain the differences between groups with regard to the cortical changes. A computational model may provide information on the distribution of tDCS current in the brain as a function of anatomical factors. However, this method is costly and requires the participants to undergo an MRI, previously to the tDCS application ³⁰. Nevertheless, future studies may perform the computational modeling of the current in order to control the variability among the individuals with FM.

In conclusion, we found that the tDCS protocols, with the anodic stimulation on M1, for five and 10 consecutive days, as well as the sham protocol, produced similar results in the reduction of pain in women with FM. Nevertheless, the two tDCS protocols modulated alpha 2 cortical electrical activity in the frontal and parietal cortex in different ways. The alpha band is normally associated with a relaxed, passive, and defocused attention state, therefore the modulation of alpha 2 may be related to behavioral changes in women with FM ¹³. Future studies may analyze the effects of longer-term tDCS protocols on pain and brain activity modulation.

METHODS

The present study was a longitudinal, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, developed for women with fibromyalgia. The project was approved by the Research Ethics Committee of the Health Sciences Center of the Federal University under CAAE: 39796914.5.0000.5188. Written authorization was collected for the participation of each volunteer in the research, through the Informed Consent Form. Participants' autonomy and anonymity was guaranteed, ensuring their privacy regarding confidential data, as regulated by

Resolution 466/2012 of the National Health Council. The ethical principles expressed in the Declaration of Helsinki were respected. Our clinical trial was registered on the Clinical Trials platform on 12/28/2017 and is available for public access on the website clinicaltrials.gov through the protocol NCT03384888. It was also registered on the ReBec platform (ensaiosclinicos.gov.br) with protocol RBR-5XBWJK on 05/09/2020. The criteria of the Consolidated standards for test reports - CONSORT were followed.

Sample

The sample was not probabilistic, and comprised 31 volunteers, aged between 27 and 58 years old, who met the following inclusion criteria: (1) having a diagnosis of fibromyalgia, according to the criteria of the American College of Rheumatology; (2) having been diagnosed at least three months ago; (3) be female; (4) be in the age group between 25 and 60 years old; and (5) signing the Informed Consent Form. It was excluded women with a score below 24 on the Mini Mental State Examination (MMSE); metal implants located on the head, cochlear implants and cardiac pacemaker; illiterate; pregnant women; history of seizure; and severe depression, with a score greater than 35 in the Beck Depression Inventory (BDI).

Participants were randomly assigned to three groups: 11 women in Group 1, with anodic stimulation on the left M1 and cathodic stimulation on the right supraorbital region on five consecutive days; nine women in Group 2, with anodic stimulation on the left M1 and cathodic stimulation on the right supraorbital region on 10 consecutive days (excluding the weekend); and 11 women in Group 3 (sham), with simulated type stimulation, following the protocol of Group 1. All volunteers were reevaluated within seven days after the end of care to ensure the measurement of the effects resulting from the application of the current. Prior to the start of consultations, training was conducted with the examiners to minimize random errors and between researchers. The training ended after the standardization of the process was ensured. The flow of participants in the study is described in Figure 1. The evaluations and neuromodulation sessions were carried out in the Neuroscience Laboratory, individually.

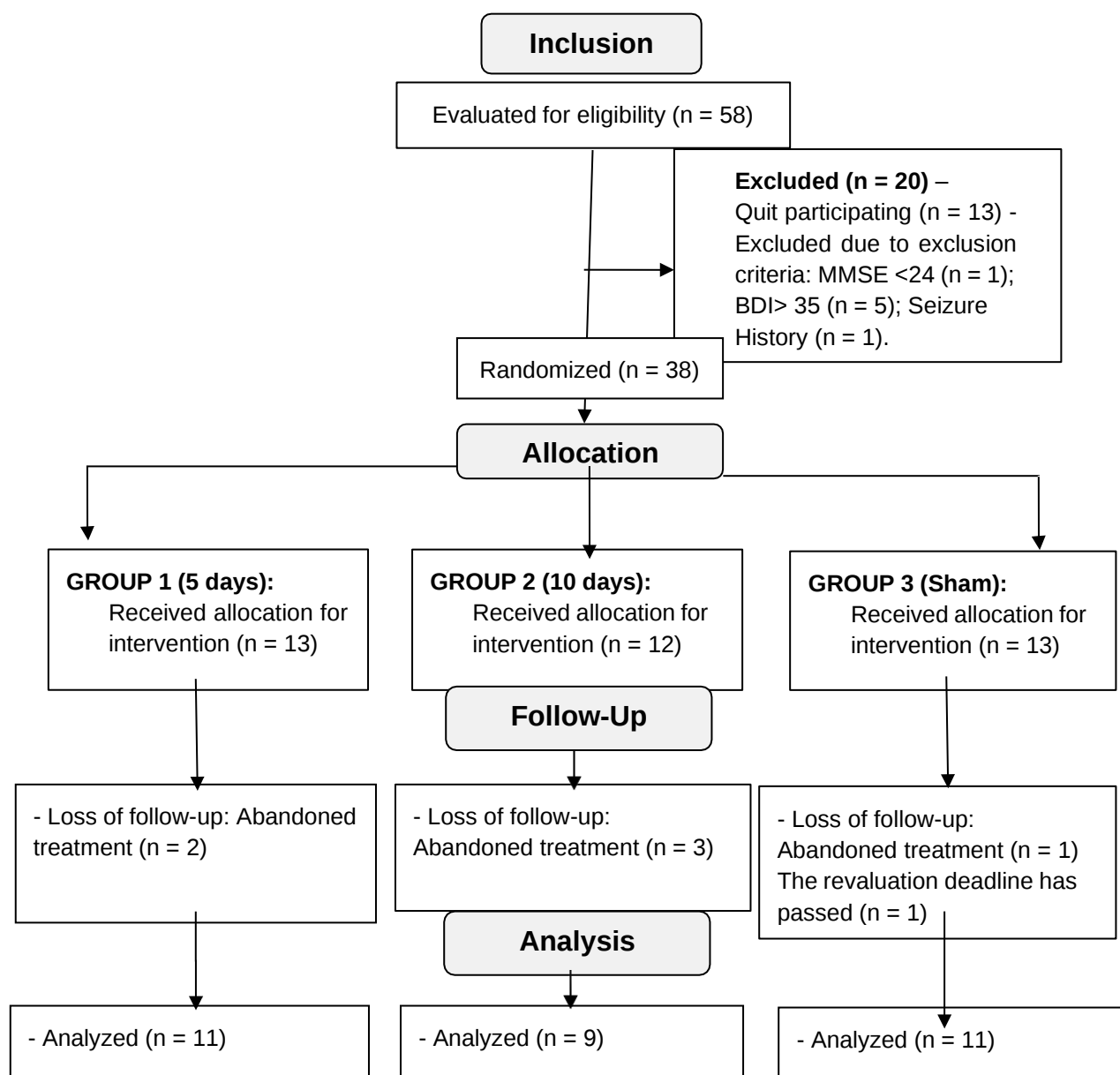


Figure 1: Flowchart of CONSORT showing the outline of the study groups and the respective sample losses.

Randomization and blinding

The participants were randomly distributed, by one of the researchers, with block exchange at the rate of 1: 1: 1 using the online randomization program (www.random.org). After randomization, the generated codes were placed in sequential numbered, opaque envelopes and sealed in order to hide the allocation. These envelopes were delivered to the researcher responsible for neurostimulation the day before the start of the sessions. The outcome evaluators and patients were blinded to the type of stimulation applied and the person

responsible for neurostimulation blinded to the performance achieved by patients in the evaluations.

Friction and adhesion

As a friction, it was considered the fault in two sessions or a single fault without replacement. In addition to the insertion of medication for continuous use after the initial evaluation. In order to facilitate the participants' adherence to the study, flexible hours for appointments were organized. It was also allowed to miss a day of attendance, being replaced at the end of the sessions, in addition to making periodic calls in order to maintain contact and avoid evasion from the study.

Outcome assessment tools

The instruments used for data collection were: the Sociodemographic and Clinical Questionnaire to characterize the sample; the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) ³¹, for the analysis of existing comorbidities; the Visual Analogue Scale (VAS) ³², to check the level of pain at the time of the evaluation; the Mini Mental State Examination (MMSE) ³³, to assess the participants' cognitive status and serve as an exclusion criterion from the study; the Beck Depression Inventory ³⁴, to exclude participants with severe depression; the Beck Anxiety Inventory (BAI) ³⁵, to verify that all were homogeneous in terms of anxiety level; and the electroencephalogram, to assess cortical electrical activity. The study phases are shown in Table 2.

	Recruitment	Allocation	Post-allocation step Services		Conclusion
Time	-t ₁	0	t ₁ 1 ^a week	t ₂ 2 ^a week	t ₃
Recruitment:					
Screening selection	x				
Informed consent	x				
Other procedures	x				
Allocation		X			
Interventions:					
Group 1 intervention			x		
Group 2 Intervention			x	X	
Group 3 Intervention			x		
Assessments:	x				
Revaluations					X

Table 2: Demonstrative schedule of the study phases - CONSORT 2010. The clinical trial was conducted between 2018 and 2019.

Evaluation protocol with electroencephalogram

The data collection process with the EEG was made from 32 electrodes placed on the scalp through an adjustable cap, following the EEG International System 10-20, with impedance below $20\text{k}\Omega$ ³⁶. The amplifier used was the ActiChamp, with a sampling rate of 500Hz. During the collection, the participants sat comfortably in a chair and were instructed to avoid excessive body and eye movements, in addition to relaxing the mandibular musculature and avoiding muscle contractions in the face region, to decrease the presence of artifacts in the records during the acquisition of the data. Data was collected at rest, 6 minutes with the participant with eyes open and 6 minutes with eyes closed ³⁷. The time was divided into 2 minutes separated by small intervals and repeated three times, ending in 12 minutes for the acquisition of data ³⁸.

Neuromodulation protocol

The consultations with the tDCS were performed in an individual session and the electrodes were placed in C3, which corresponds to the region of the primary motor cortex (M1), according to SI 10-20 of the EEG ³⁹. The protocol used was 20 minutes of stimulation per day, the first group was stimulated for five consecutive days, and the second group for two weeks (excluding weekends), totaling 10 sessions. The protocol for sham stimulation was identical to the first group, but the device was turned off 30 seconds after the start of stimulation, so as not to induce clinical effects. The TCT research equipment was used, with electrodes wrapped in 5 x 7 cm sponges, moistened with saline (NaCl 0.9%). The applied current was 2mA, the current density being equivalent to 0.05 A / m². At the end of each session, the participants were asked about the experience of adverse effects, in order to monitor the safety of applying the current.

Analysis of electroencephalographic data

The power spectra of the frequency bands for the electrodes F3, F4, P3, P4, O1 and O2 were analyzed, each representing a cortical area - left and right frontal, left and right parietal, left and right occipital - respectively ⁴⁰, according to the EEG International System 10-20. The analyzes were performed using EEGLAB, a MATLAB toolbox. In the pre-processing, the data filtering was done using the 0.5 Hz high pass and 30 Hz low pass filter. The average of the electrodes was used as a reference, in order to remove possible spatial biases ^{10,36} and, in sequence, the Multiple Artifact Rejection Algorithm – MARA ⁴¹ for removing artifacts. Only the data corresponding to the participants with their eyes closed were processed ⁴².

Statistical analysis

Statistical analyses were carried out using the Software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22.0 for Windows. First, descriptive analyses were performed, using measures of central tendency and dispersion, to characterize the sample. For inferential analyses, initially the Shapiro-Wilk test was used, which indicated that the data had a normal distribution. The chi-square test was used to compare groups with respect to the practical variables of physical activity, psychotherapy and medication use. The one-way ANOVA test was performed to verify homogeneity between groups before the start of treatment. For pre- and post-treatment evaluation, the ANOVA factorial statistical test with mixed design was used, referring to the three groups (Group 1, Group 2 and Sham) x two times (pre and post treatment). The level of significance considered was $p < .05$. For peer comparison, the Bonferroni-Sidak post hoc test was used. Finally, we used the effect size calculation from the partial eta squared for each variable within each group, with values of .01, .06, and $>.14$ reflecting small, medium, and large effects, respectively and Cohen's d for comparisons between pairs, with values of .20, .50, and .80 reflecting small, medium, and large effects, respectively⁴¹.

REFERENCES

1. Junior, MH, Goldenfum, MA, & Siena, CAF. Fibromyalgia: clinical and occupational aspects. *Rev Assoc Med Bras.* **58**, 358-365 (2012).
2. DaSilva, AF, Volz, MS, Bikson, M & Fregni, F. Electrode Positioning and Montage in Transcranial Direct Current Stimulation. *J. Vis. Exp.* **51**, 1-11 (2011).
3. Cruccu, G. *et al.* EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *Eur. J. Neurol.* **23**, 1489–1499 (2016).
4. Hou, WH, Wang, TY & Kang, JH. The effects of add-on non-invasive brain stimulation in fibromyalgia: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Rheumatology.* **55**, 1507–1517 (2016).
5. Ngernyam, N & Jensen, MP. Transcranial Direct Current Stimulation in Neuropathic Pain. *J. Pain Relief.* **s3**, 1-13 (2014).
6. Cummiford, CM. *et al.* Changes in resting state functional connectivity after repetitive transcranial direct current stimulation applied to motor cortex in fibromyalgia patients. *Arthritis Res. Ther.* **18**, 40-51 (2016).

7. Fagerlund, AJ, Hansen, OA & Aslaksen, PM. Transcranial direct current stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain*. **156**, 62–71 (2015).
8. Mendonca, ME *et al.* Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Aerobic Exercise to Optimize Analgesic Responses in Fibromyalgia: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Front. Hum. Neurosci.* **10**, 1-12 (2016).
9. Valle, A *et al.* Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham- controlled longitudinal clinical trial. *J. Pain Manag.* **2**, 353-361 (2010).
10. González-Roldán, AM, Cifre, I, Sitges, C & Montoya, P. Altered Dynamic of EEG Oscillations in Fibromyalgia Patients at Rest. *Pain Med.* **17**, 1058-1068 (2016).
11. Jones, AKP, Huneke, NTM, Lloyd, DM, Brown, CA & Watson, A. Role of Functional Brain Imaging in Understanding Rheumatic Pain. *Curr. Rheumatol. Rep.* **14**, 557–567 (2012).
12. Pinheiro, ES dos S *et al.* Electroencephalographic Patterns in Chronic Pain: A Systematic Review of the Literature. *PloS One*. **11**, 1-26 (2016).
13. Caro, XJ & Winter, EF. EEG Biofeedback Treatment Improves Certain Attention and Somatic Symptoms in Fibromyalgia: A Pilot Study. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*. **36**, 193–200 (2011).
14. Villafaina, S, Collado-Mateo, D, Fuentes-García, JP, Cano-Plasencia, R & Gusi, N. Impact of Fibromyalgia on Alpha-2 EEG Power Spectrum in the Resting Condition: A Descriptive Correlational Study. *BioMed Res. Int.* **2019**, 1–6 (2019).
15. Riberto, M, Alfieri, FM, de Benedetto Pacheco, KM, Leite, VD, Kaihami, HN, Fregni, F & Battistella, LR. Efficacy of transcranial direct current stimulation coupled with a multidisciplinary rehabilitation program for the treatment of fibromyalgia. *Open Rheumatol J*, **5**, 45–50 (2011).
16. Alonzo, A, Brassil, J, Taylor, JL, Martin, D & Loo, CK. Daily transcranial direct current stimulation (tDCS) leads to greater increases in cortical excitability than second daily transcranial direct current stimulation. *Brain Stimul.* **5**, 208–213 (2012).
17. Benwell, CSY, Learmonth, G, Miniussi, C, Harvey, M & Thut, G. Non-linear effects of transcranial direct current stimulation as a function of individual baseline performance: Evidence from biparietal tDCS influence on lateralized attention bias. *Cortex* **69**, 152–165 (2015).

18. Montenegro, R, Okano, A, Gurgel, J, Porto, F, Cunha, F, Massafferri, R & Farinatti, P. Motor cortex tDCS does not improve strength performance in healthy subjects. *Motriz: J. Phys. Ed.* **21**, 185–193 (2015).
19. Furuya, S, Klaus, M, Nitsche, MA, Paulus, W & Altenmüller, E. Ceiling Effects Prevent Further Improvement of Transcranial Stimulation in Skilled Musicians. *J. Neurosci.* **34**, 13834–13839 (2014).
20. Spitoni, GF, Di Russo, F, Cimmino, RL, Bozzacchi, C & Pizzamiglio, L. Modulation of spontaneous alpha brain rhythms using low-intensity transcranial direct-current stimulation. *Front Hum Neurosci.* **7**, 529-537 (2013).
21. Klimesch, W, Sauseng, P, & Hanslmayr, S. EEG alpha oscillations: the inhibition–timing hypothesis. *Brain Res. Rev.* **53**, 63-88 (2007).
22. Alghamdi, F. *et al.* Effect of transcranial direct current stimulation on the number of smoked cigarettes in tobacco smokers. *PLoS One.* **14**, 1–14 (2019).
23. Chen, X., Zou, K., Abdullah, N., Whiteside, N., Sarmanova, A., Doherty, M., & Zhang, W. (2017). The placebo effect and its determinants in fibromyalgia: meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Rheumatol.* **36**, 1623-1630.
24. Rabipour, S, Wu, AD, Davidson, PSR & Iacoboni, M. Expectations may influence the effects of transcranial direct current stimulation. *Neuropsychologia.* **119**, 524–534 (2018).
25. Ray, MK. *et al.* The effect of expectation on transcranial direct current stimulation (tDCS) to suppress food craving and eating in individuals with overweight and obesity. *Appetite* **136**, 1–7 (2019).
26. Dollfus S, Lecardeur L, Morello R & Etard O. Placebo Response in Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Trials of Treatment of Auditory Hallucinations in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Schizophr. Bull.* **42**, 301–308 (2016).
27. Medoff, ZM & Colloca, L. Placebo analgesia: understanding the mechanisms. *PainManag.* **5**, 89–96 (2015).
28. Lui, F, Colloca, L, Duzzi, D, Anchisi, D, Benedetti, F & Porro, C. A. Neural bases of conditioned placebo analgesia. *Pain.* **151**, 816–824 (2010).
29. Saturnino, GB, Madsen, KH & Thielscher, A. Electric field simulations for transcranial brain stimulation using FEM: an efficient implementation and error analysis. *J Neural Eng.* **16**, 1-15 (2019).

30. Thair, H, Holloway, AL, Newport, R & Smith, AD. Transcranial direct current stimulation (tDCS): a beginner's guide for design and implementation. *Front Neurosci.* **11**, 641–653 (2017).
31. Linn, BS, Linn, MW & Gurel, L. Cumulative illness rating scale. *J. Am. Geriatr. Soc.* **16**, 622–626 (1968).
32. Huskisson, EC. Measurement of pain. *The Lancet.* **304**, 1127–1131 (1974).
33. Folstein, MF, Folstein, SE & McHugh, PR. Mini-mental state. *J. Psychiatr. Res.* **12**, 189–198 (1975).
34. Beck, AT, Steer, RA & Carbin, MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin. Psychol. Rev.* **8**, 77–100 (1988).
35. Beck, AT, Brown, G, Epstein, N & Steer, RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* **56**, 893-897 (1988).
36. Tiemann, L *et al.* Behavioral and Neuronal Investigations of Hypervigilance in Patients with Fibromyalgia Syndrome. *PLoS One.* **7**, 1-8 (2012).
37. Hargrove, JB *et al.* Quantitative Electroencephalographic Abnormalities in Fibromyalgia Patients. *Clin. EEG Neurosci.* **41**, 132–139 (2010).
38. Hassan, MA, Fraser, M, Conway, BA, Allan, DB & Vuckovic, A. The mechanism of neurofeedback training for treatment of central neuropathic pain in paraplegia: a pilot study. *BMC Neurol.* **15**, 200-212 (2015).
39. Lefaucheur, J-P *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin. Neurophysiol.* **128**, 56–92 (2017).
40. Vanneste, S, Ost, J, Van Havenbergh, T & De Ridder, D. Resting state electrical brain activity and connectivity in fibromyalgia. *PloS One.* **12**, 1-20 (2017).
41. Winkler, I, Haufe, S. & Tangermann, M. Automatic Classification of Artifactual ICA-Components for Artifact Removal in EEG Signals. *Behav. Brain Funct.* **7**, 30-44 (2011).
42. Cohen, J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* (L. Erlbaum Associates, 1988).

CAPÍTULO 9

A ETCC e o efeito placebo na fibromialgia

Melo, G. A., de Pontes, V. A., de Oliveira, E. A., dos Santos Andrade, S. M. M., & Torro, N. (2020). Efeito placebo da neuromodulação sobre sintomas da fibromialgia: um relato de caso. *Research, Society and Development*, 9(10), e4549108653-e4549108653. doi: 10.33448/rsd-v9i10.8653

INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) era classificada como uma condição inflamatória musculoesquelética, entretanto, atualmente, é considerada uma doença relacionada primordialmente ao sistema nervoso central (SNC). A fisiopatologia desta doença inclui influências biológicas, genéticas, ambientais e função anormal dos sistemas neuroendócrino e autônomo (Goldenberg et al., 2008). A etiologia e a fisiopatologia precisam ser melhor exploradas, entretanto, tem-se que alguns dos fatores envolvidos na gênese da FM relacionam-se aos mecanismos centrais de modulação da dor (Helfenstein, Goldenfum, & Siena, 2012). Assim, a FM caracteriza-se como uma doença de etiologia ainda pouco conhecida, com maior prevalência em mulheres e caracterizada por dores musculares crônicas. A incidência é de 2,5% na população brasileira, na qual 40,8% são mulheres na faixa etária de 35 e 44 anos de idade (Marques et al., 2017).

O quadro clínico varia de sintomas leves, os quais dispensam atenção médica, até graves, nos quais há dor incapacitante generalizada. A progressão dos sintomas é pouco compreendida, mas sabe-se que envolve fatores individuais, como os psicossociais, e, por isso, é variável entre a população acometida (Goldenberg et al., 2008). Indivíduos com FM comumente apresentam sintomas associados à dor crônica generalizada, como depressão e ansiedade (Melo, Madruga, Torro, 2020). A dor se apresenta de forma bilateral no corpo, levando à incapacidade funcional e afastamento do trabalho (Helfenstein, Goldenfum, & Siena, 2012, Bellato et al., 2012). Outros sintomas comuns são: fadiga, rigidez matinal, parestesias, sensação de edema, problemas de concentração, cefaleia e distúrbios do sono (Heymann, et al., 2010), os quais levam à diminuição da qualidade de vida.

O tratamento medicamentoso ainda é pouco eficaz, necessitando-se de alternativas terapêuticas complementares. Uma das técnicas de neuromodulação não invasiva, que se configura como alternativa terapêutica ao tratamento da dor é a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), que favorece a modulação da atividade neuronal de forma não

invasiva (Cruccu et al., 2016), sendo segura e fácil de ser aplicada (Gandiga, Hummel, & Cohen, 2006).

A ETCC aplica corrente elétrica fraca, de 0,5 a 3 mA, para o escalpe com o intuito de despolarizar ou hiperpolarizar neurônios no cérebro (O'Connell, Wand, Marston, Spencer, & Desouza, 2011). A intensidade da corrente é elevada gradualmente até a intensidade alvo e, em seguida, é mantida constante até o término da aplicação da técnica. Em geral, tem-se que a estimulação anódica no eletrodo alvo resulta em excitação neuronal, enquanto que a estimulação catódica hiperpolariza o neurônio e promove sua inibição (Cruccu et al., 2016). Uma vantagem da ETCC é a possibilidade de utilização do protocolo *sham*, ou placebo. Na estimulação placebo a corrente é dispensada por 30 segundos, sendo desligada automaticamente após esse período, tempo suficiente para não desencadear efeitos fisiológicos. Assim, as sensações resultantes da ETCC ativa podem ocorrer nos estádios iniciais de aplicação, tornando difícil para o participante distinguir o protocolo simulado da corrente ativa (DaSilva, Volz, Bikson, & Fregni, 2011).

No nosso estudo, a estimulação ocorreu de forma simulada, não promovendo efeitos fisiológicos. Entretanto, a aplicação *sham* pode promover resposta placebo significativa, com resultados positivos na dor do indivíduo, em decorrência da expectativa de melhora ao receber a estimulação (Cummiford et al. 2016).

Nota-se, portanto, que o efeito placebo existe e é evidenciado no tratamento com a FM. Entretanto, abrange também outras técnicas além da tDCS. Baeken et al (2019) retratam em seu estudo com a Estimulação Transcraniana Magnética (EMT), que a estimulação *sham* apresenta eficácia na atenuação da ideação suicida em pacientes com depressão.

O efeito placebo é uma resposta psicobiológica complexa à aplicação de uma intervenção simulada (Peciña, 2015) e é conhecido na medicina, pois foi relatado após vários tipos de tratamento (Colagiuri et al., 2015). Suas respostas podem ser muito específicas e estão totalmente interligadas com as expectativas de analgesia, que podem ser desencadeadas por sugestões verbais, mecanismos de aprendizagem ou influências sociais (Medoff & Colloca, 2015). Também está relacionado a mecanismos neurofisiológicos, pois acredita-se que ele é um processo de antecipação de recompensa que aumenta os níveis de dopamina no mesencéfalo e antecipa os supostos efeitos do tratamento (De La Fuente-Fernández et al., 2004).

Tradicionalmente, os placebos são utilizados como controles em ensaios clínicos para corrigir possíveis vieses (Colloca et al., 2013), entretanto podem influir diretamente nas respostas ao tratamento, pois apresentam um papel na facilitação de resultados terapêuticos benéficos (Cummiford et al., 2016; Eippert et al., 2009).

Assim, questiona-se: Quais efeitos a ETCC placebo pode desencadear na FM? Objetiva-se, portanto, relatar o efeito placebo da ETCC nos níveis de dor, funcionalidade e sintomas psicológicos em uma mulher com FM. Pretende-se, assim, expandir o estudo do efeito placebo e investigar como a melhora na intensidade da dor pode ser um fator responsável por possíveis resultados positivos na funcionalidade e sintomas psicológicos na FM.

METODOLOGIA

A presente pesquisa tratou-se de um estudo de caso, do tipo descritivo e transversal. Configura-se como uma pesquisa de campo, em que a coleta de dados foi realizada através de questionários. A abordagem foi quantitativa, na qual os dados numéricos foram coletados e analisados por meio de técnicas matemáticas (Pereira et al., 2018).

Considerações éticas

O presente estudo é um recorte de um ensaio clínico, duplo cego, randomizado e controlado por placebo, sobre análise dos efeitos da neuromodulação aplicada à FM (Melo, Oliveira, Andrade, & Torro, 2020). O Projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPB (CAAE: 64247317.6.0000.5188). A partir dos achados do ensaio clínico, observou-se uma discrepância nos resultados de uma participante, cuja melhora significativa foi alcançada, embora a mesma tenha participado exclusivamente do grupo placebo. Assim, emergiu a necessidade de uma exploração mais aprofundada acerca dos resultados alcançados, destacando a presença do efeito placebo na melhora do quadro clínico geral apresentado por uma mulher com FM. A participante assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), autorizando a realização e a publicação dos resultados do estudo e seguiram-se as recomendações da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Relato do caso

Assim, esta pesquisa trata-se de um relato de caso de uma mulher, 29 anos, estudante universitária, diagnosticada há 17 meses com FM, sem histórico familiar da doença, sem uso de medicamento contínuo, e sedentária. A mesma relata não fazer uso de álcool e cigarro, assim como não possui histórico de convulsão. Também não se encontrava em acompanhamento fisioterapêutico e/ou psicoterapêutico durante a realização da pesquisa.

Na avaliação com a Escala de Doenças Cumulativas (CIRS), não apresentou doenças associadas que necessitasse de cuidados de primeira linha, assim como se constatou ausência de déficit cognitivo, pois a mesma atingiu o escore máximo no Mini-Exame do Estado Mental

(MEEM). No momento da avaliação, relatou dor nas articulações de joelhos e punhos, do tipo pulsante e persistente há, pelo menos, três meses.

As avaliações foram realizadas no Laboratório de Neurociência Social e os atendimentos foram realizados na Clínica Escola de Fisioterapia, ambos da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Para as avaliações antes e depois da estimulação, foram utilizados o questionário sociodemográfico e clínico, para caracterização da amostra, o Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ) para avaliar a funcionalidade, a Escala Visual Analógica (EVA), para verificar o nível de dor no momento da avaliação, o Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) e o Inventário de Depressão de Beck (BDI), para verificar os níveis de sintomas de ansiedade e depressão, respectivamente. Após a avaliação inicial, realizou-se a ETCC simulada por cinco sessões consecutivas, na qual se utilizaram eletrodos envoltos por esponjas de 5 x 7 cm, umedecidas com soro fisiológico (NaCl 0,9%). O eletrodo anódico foi posicionado sobre a região do córtex motor primário (M1) esquerdo e o eletrodo catódico sobre a região supraorbital direita.

O protocolo utilizado foi de 20 minutos de estimulação por dia, durante cinco dias consecutivos, porém o equipamento foi desligado automaticamente após 30 segundos, a fim de não desencadear efeitos terapêuticos, conforme protocolo placebo da ETCC já consolidado na literatura (DaSilva et al., 2011). Desta maneira, simularam-se os efeitos da estimulação ativa no momento da aplicação (leve sensação de formigamento e coceira), porém, por um curto período, que não é capaz de induzir efeitos clínicos.

RESULTADOS

A participante foi reavaliada cinco dias após o término das cinco sessões de aplicação da ETCC simulada. Observou-se que houve redução no nível de dor de 9,5 para 0 na EVA. No tocante à funcionalidade, constatou-se melhora nos escores da FIQ, com redução de 65,68 para 14,99. Em relação aos sintomas psicológicos, houve redução nos níveis de ansiedade e depressão avaliados pelo BAI e BDI, de 21 para 11 e 25 para 2, respectivamente.

Referente ao FIQ observou-se uma redução significativa pré e pós ETCC não apenas na média, mas também em alguns itens (Tabela 1).

Tabela 1- Valores dos itens do Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ) antes e após protocolo com ETCC *sham*.

ITENS	PRÉ	PÓS
Capacidade funcional	1,3	1,2
Sentiu-se bem	2,0	0,0
Falta ao trabalho	1,0	0,0
Capacidade de trabalhar	8,5	4,5
Dor	9,0	0,0
Fadiga	9,0	1,0
Cansaço matinal	9,0	1,0
Rigidez	9,0	1,0
Ansiedade	9,0	1,5
Depressão	5,0	2,0
TOTAL	65,68	14,99

Fonte: Dados da Pesquisa (2020).

Os itens que tiveram maior redução foram: o item 4 (interferência da dor e sintomas da FM sobre a habilidade de trabalhar) que reduziu de 8,5 para 4,5; o item 6 (intensidade do cansaço) que baixou de 9 para 1; o item 8 (intensidade de rigidez) com redução de 9 para 1; e no item 9 (sensação de nervosismo ou ansiedade) com decréscimo de 9 para 1,5.

Os sintomas de ansiedade também apresentaram diferenças pós intervenção, os quais estão discriminados na Tabela 2.

Tabela 2- Valores dos itens do Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) antes e após protocolo com ETCC *sham*.

ITENS	PRÉ	PÓS
Dormência ou formigamento	Gravemente	Levemente
Sensação de calor	Moderadamente	Absolutamente não
Tremores nas pernas	Levemente	Absolutamente não
Incapaz de relaxar	Gravemente	Levemente
Medo que aconteça o pior	Levemente	Absolutamente não
Atordoado ou tonto	Moderadamente	Absolutamente não
Palpitação ou aceleração do coração	Moderadamente	Absolutamente não
Sem equilíbrio	Levemente	Absolutamente não
Aterrorizado	Absolutamente não	Absolutamente não
Nervoso	Gravemente	Moderadamente
Sensação de sufocação	Absolutamente não	Moderadamente
Tremores nas mãos	Moderadamente	Absolutamente não
Trêmulo	Moderadamente	Absolutamente não
Medo de perder o controle	Moderadamente	Absolutamente não
Dificuldade de respirar	Absolutamente não	Absolutamente não

Medo de morrer	Absolutamente não	Absolutamente não
Assustado	Absolutamente não	Absolutamente não
Indigestão ou desconforto no abdômen	Absolutamente não	Levemente
Sensação de desmaio	Absolutamente não	Moderadamente
Rosto afogueado	Absolutamente não	Absolutamente não
Suor (não devido ao calor)	Levemente	Moderadamente
TOTAL	27	11

Fonte: Dados da Pesquisa (2020).

Dentre os itens avaliados pelo BAI, destacam-se o 1 (dormência ou formigamento) de grave tornou-se leve; o 4 (incapacidade de relaxar) de grave tornou-se leve e o 10 (nervosismo), que reduziu de grave para ausente.

Para os níveis de depressão, observou-se uma redução significativa no escore do BDI, conforme exposto na Tabela 3.

Tabela 3- Valores dos itens do Inventário de Depressão de Beck (BDI) antes e após protocolo com ETCC *sham*.

ITENS	PRÉ	PÓS
Tristeza	1	0
Pessimismo	0	0
Sentimento de fracasso	1	0
Culpa	1	0
Expectativa de punição	1	0
Auto depreciação	1	0
Autoacusação	1	0
Ideias suicidas	0	0
Choro	1	0
Irritabilidade	2	0
Autopunição	3	0
Retraimento social	1	0
Indecisão	2	0
Mudança na imagem-corporal	1	0
Dificuldade no trabalho	2	0
Insônia	1	1
Cansaço	2	0
Falta de apetite	2	0
Perda de peso	0	1
Preocupação com a saúde	1	0
Perda de libido	1	0
TOTAL	25	2

Fonte: Dados da pesquisa (2020).

Dentre os seus itens, destacam-se o item 10 (irritabilidade) de 2 para 0; o item 11 (autopunição) de 3 para 0 e o item 15 (dificuldade no trabalho) de 2 para 0. Nesse sentido, observamos que no presente estudo, a voluntária recebeu a aplicação da corrente *sham* através da ETCC, entretanto, apresentou melhora em todos os aspectos avaliados.

DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou o efeito placebo sobre sintomas relacionados ao quadro clínico de uma mulher com FM após receber ETCC do tipo *sham*. Após a aplicação da corrente *sham* através da ETCC foram obtidos resultados satisfatórios em relação à melhora da dor, funcionalidade e sintomas de ansiedade e depressão.

De acordo com Medoff e Coloca (2015), o efeito placebo está interligado às expectativas de analgesia, pois, ao receber o tratamento, o indivíduo deposita neste seu anseio por melhora. Estas expectativas podem ser desencadeadas por sugestões verbais, mecanismos de aprendizagem ou influências sociais.

Dessa maneira, os efeitos placebos são aqueles desencadeados pelo significado atribuído ao tratamento e não, necessariamente, pelas propriedades físicas dele. Estudos recentes indicam que o córtex pré-frontal dorsolateral pode influenciar o sistema de modulação descendente da dor para diminuir a dor, produzindo assim analgesia com placebo (Egorova et al., 2015).

A dor generalizada é o sintoma de maior destaque em pacientes com FM, ela além de aumentar os riscos de comorbidades, apresenta potencial elevação na constância de sintomas de ansiedade e depressão. Os sintomas psicológicos nesta população podem aumentar a severidade da doença, visto que está relacionada a um maior número de sintomas físicos e maior intensidade da dor (Santos et al., 2012).

Além disso, outros autores afirmam que a aplicação *sham* pode propiciar significativa resposta placebo (Cummiford et al., 2016), corroborando os achados desta pesquisa, na qual houve redução da dor, melhora da funcionalidade e dos sintomas psicológicos após aplicação da ETCC simulada. Também se verificou que existe a liberação de opioides endógenos na substância cinzenta periaquedutal e no tálamo, durante pesquisa envolvendo analgesia placebo e seus efeitos no sistema opioide endógeno (Dos Santos et al., 2014), o que poderia elucidar os achados obtidos nesta pesquisa.

Em geral, essas descobertas sustentam a noção de que os efeitos neurobiológicos da analgesia de placebo estão relacionados à neuromoduladores que são liberados em nosso cérebro em diferentes contextos (Colloca, Klinger, Flor, & Bingel, 2013). Demonstrou-se que

este tipo de analgesia ocorre devido à liberação endógena de neuropeptídeos, como opiáceos (Eippert et al., 2009).

Os efeitos placebos podem ter um papel na facilitação de resultados terapêuticos benéficos associados a qualquer tratamento da dor, que atuam como reforçadores de respostas terapêuticas, podendo influenciar diretamente nos seus resultados (Medoff & Colloca, 2015). Esses efeitos são particularmente fortes em estudos experimentais e clínicos relacionados à dor (Wager, Scott, & Zubieta, 2007). Neste caso, o efeito placebo voltado à dor pode ter direcionado resposta para melhora da funcionalidade, uma vez que redução da dor facilitaria progressos funcionais. Da mesma forma, a redução da dor pode ter refletido na melhora dos sintomas psicológicos, uma vez que estão intrinsecamente interligados.

No tocante aos mecanismos psicológicos, os efeitos analgésicos do placebo podem ser incitados a partir da possibilidade de analgesia (Colloca et al., 2013) e modulados por experiências prévias de alívio ou não da dor.

Além dos mecanismos psicológicos, a analgesia provocada por placebo demonstrou ser capaz de modular áreas cerebrais específicas, como regiões frontais do cérebro e a medula espinhal (Medoff & Colloca, 2015). Em tempo, destaca-se que embora haja evidência de que as expectativas positivas podem desencadear melhora do quadro clínico, a neurobiologia da sua interação com os processos do cérebro é relativamente pouco explorada (Wager, Scott, & Zubieta, 2007). A ausência de métodos que propiciassem a avaliação da resposta cerebral à ETCC simulada, no presente estudo, impossibilitou uma análise mais apropriada desses aspectos. Sugere-se, portanto, que estudos posteriores busquem avaliar a neurobiologia da interação do efeito placebo com os processos cerebrais.

CONCLUSÃO

O caso relatado evidenciou que a provável expectativa de resultado terapêutico pode ser uma possibilidade que resultou na melhora clínica na FM, reforçando os achados da literatura. Além disso, auxiliou na elucidação desses efeitos observados em relação à neuromodulação. Este artigo destaca-se por ter proporcionado uma abordagem do efeito placebo da ETCC além da dor, pois também evidenciou efeitos na melhora da funcionalidade e redução dos sintomas de ansiedade e depressão, que são comumente associados ao quadro clínico da FM. Assim, tem-se que o declínio na intensidade da dor pode ter desencadeado os demais efeitos benéficos observados no presente estudo de caso. Estudos futuros deverão considerar os possíveis efeitos placebos nos seus resultados, além da dor, na funcionalidade, na ansiedade e na depressão.

REFERÊNCIAS

- Baeken, C., Wu, G.-R., & van Heeringen, K. (2019). Placebo aiTBS attenuates suicidal ideation and frontopolar cortical perfusion in major depression. *Translational Psychiatry*, 9(1), 1-10.
- Bellato, E., Marini, E., Castoldi, F., Barbasetti, N., Mattei, L., Bonasia, D. E., & Blonna, D. (2012). Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Research and Treatment*, 2012, 1-17.
- Colloca, L., Klinger, R., Flor, H., & Bingel, U. (2013). Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms. *Pain*, 154(4), 511-518.
- Colagiuri, B., Schenk, L. A., Kessler, M., Dorsey, S. G., & Colloca, L. (2015). The placebo effect: From concepts to genes. *Neuroscience*, 307, 171-190.
- Cruccu, G., Garcia-Larrea, L., Hansson, P., Keindl, M., Lefaucheur, J. P., Paulus, W., ... & Attal, N. (2016). EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *European Journal of Neurology*, 23(10), 1489-1499.
- Cummiford, C. M., Nascimento, T. D., Foerster, B. R., Clauw, D. J., Zubieta, J. K., Harris, R. E., & DaSilva, A. F. (2016). Changes in resting state functional connectivity after repetitive transcranial direct current stimulation applied to motor cortex in fibromyalgia patients. *Arthritis Research & Therapy*, 18(1), 1-12.
- DaSilva, A. F., Volz, M. S., Bikson, M., & Fregni, F. (2011). Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, 51, 1-11.
- De la Fuente-Fernández, R., Schulzer, M. & Stoessl, A. (2004); Placebo mecanismos and recompensa circuitry: clues from Parkinson's disease. *Psiquiatria Biológica*, 56, 67–71.
- DosSantos, M. F., Martikainen, I. K., Nascimento, T. D., Love, T. M., DeBoer, M. D., Schambra, H. M., ... & DaSilva, A. F. (2014). Building up analgesia in humans via the endogenous μ -opioid system by combining placebo and active tDCS: a preliminary report. *PLoS One*, 9(7), 1-9.
- Egorova, N., Yu, R., Kaur, N., Vangel, M., Gollub, R. L., Dougherty, D. D., ... & Camprodon, J. A. (2015). Neuromodulation of conditioned placebo/nocebo in heat pain: anodal vs. cathodal transcranial direct current stimulation to the right dorsolateral prefrontal cortex. *Pain*, 156(7), 1342–1347.
- Eippert, F., Bingel, U., Schoell, E. D., Yacubian, J., Klinger, R., Lorenz, J., & Büchel, C. (2009). Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron*, 63(4), 533-543.

Gandiga, P. C., Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 117(4), 845-850.

Goldenberg, D. L., Bradley, L. A., Arnold, L. M., Glass, J. M., & Clauw, D. J. (2008). Understanding fibromyalgia and its related disorders. *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*, 10(2), 133-144.

Helfenstein, M. J, Goldenfum, M. A., & Siena, C. A. F. (2012). Fibromialgia: aspectos clínicos e ocupacionais. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 58(3), 358-365.

Heymann, R. E., Paiva, E. D. S., Helfenstein Junior, M., Pollak, D. F., Martinez, J. E., Provenza, J. R., ... & Lage, L. V. (2010). Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 5(1), 56-66.

Marques, A. P., do Espírito Santo, A. D. S., Berssaneti, A. A., Matsutani, L. A., & Yuan, S. L. K. (2017). A prevalência de fibromialgia: atualização da revisão de literatura. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 57(4), 356-363.

Medoff, Z. M., & Colloca, L. (2015). Placebo analgesia: understanding the mechanisms. *Pain Management*, 5(2), 89-96.

Melo, G., Madruga, M., & Torro, N. (2020). Análise das comorbidades associadas à fibromialgia: uma revisão bibliométrica. *Psicologia, Saúde & Doenças*, 21(2), 395-403.

Melo, G. A., Oliveira, E. A., Andrade, S. M. M. S., & Torro, N. (2020). Neuromodulation complementary to physiotherapy in fibromyalgia and its electroencephalographic correlates: a randomized clinical trial protocol. *Research, Society and Development*, 9(9), 1-16.

O'Connell, N. E., Wand, B. M., Marston, L., Spencer, S., & DeSouza, L. H. (2011). Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *A report of a Cochrane systematic review and meta-analysis*, 9, 1-27.

Peciña, M. & Zubieta, J. (2015). Molecular Mechanisms of Placebo Responses in Humans. *Psiquiatria Molecular*, 20, 416–423.

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica.. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM.

Wager, T. D., Scott, D. J., & Zubieta, J. K. (2007). Placebo effects on human μ -opioid activity during pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(26), 11056-11061.

CAPÍTULO 10

Aplicabilidades da ETCC para sintomas psicológicos de indivíduos com fibromialgia

Melo, G. A., Araújo, G. L., Oliveira, M. B. R., Marinho, M. F. S., Torro, N. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on anxiety and depression symptoms in fibromyalgia patients: a systematic review.

(Artigo ainda não submetido para publicação)

INTRODUCTION

Fibromyalgia (FM) is a syndrome primarily related to dysfunctions of the central nervous system (Goldenberg, Bradley, Arnold, Glass, & Clauw, 2008). FM is a painful syndrome in which the individual reports generalized pain, sleep disorders, fatigue, and cognitive symptoms (Khedr et al., 2017). Although the pathophysiology of the syndrome is not entirely clear, recent studies indicate that FM is correlated with changes of the brain activity (Fregni et al., 2006) in areas related to pain processing and other cognitive processes (Mendonca, Simis, Grecco, Battistella, Baptista, & Fregni, 2016).

Currently, literature shows that the prevalence of FM in the general population is between 0.2 and 6.6% (Marques, Espírito Santo, Berssaneti, Matsutani, & Yuan, 2016). People with FM are more likely to develop depression and anxiety disorders compared to healthy individuals (Işik-Ulusoy, 2019). Depression and anxiety are comorbidities that modify lifestyle and decrease quality of life (Lee et al., 2017). Individuals with FM show higher levels of nervousness, tension and anxiety (Pagano, Matsutani, Ferreira, Marques, & Pereira, 2004).

The lack of knowledge about its etiopathogenesis hinders the development of effective treatments for the FM. In general, it should combine pharmacological and non-pharmacological therapies, such as psychotherapy, health education, and physical activity with physiotherapy (Goldenberg et al., 2008, Heymann et al., 2010, Helfenstein, Goldenfum, & Siena, 2012).

The current treatments for FM are not curative and involve the administration of medications such as anti-inflammatories, antidepressants and anticonvulsants (Castelo-Branco et al., 2019). Frequently, these drugs may cause significant adverse effects, demanding their constant replacement (Häuser, Petzke, & Sommer, 2010). In this sense, other methods are needed to complement FM treatments and to promote fewer adverse effects.

Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) has been studied as a possible complementary treatment in FM. It consists of a non-invasive technique capable of modulating

the brain activity (Monte-Silva et al., 2013). In general, tDCS is considered a safe and easy procedure to apply (Gandiga, Hummel, & Cohen, 2006). The application of an electrical stimulation at the intensity of 1 to 2 mA, during 10 to 20 minutes, causes no harm to the neural tissue (Roizenblatt et al., 2007). The electric current passes through the scalp and reaches the underlying brain tissue, resulting in changes in cortical excitability. Typically, the anodal stimulation in M1 increases the cortical excitability, whereas the cathodal stimulation decreases it (Nitsche & Paulus, 2000; Nitsche, Liebetanz, Antal, Lang, Tergau, & Paulus, 2003). Some studies indicate that the tDCS modulates brain areas related to emotion and pain processing, decreasing the psychological symptoms and pain in FM (Fregni et al., 2006).

Still with inconclusive results, some systematic reviews analyzed the therapeutic potential of the tDCS in reducing pain in FM (Lloyd, Wittkopf, Arendsen, & Jones, 2020; Zhu Yu, Zhang, Chen, Miao, & Qi, 2017). However, none of them focused on the effects of the tDCS on the psychological symptoms associated with the disorder. Here, we carried out a systematic review of tDCS studies that evaluated the symptoms of anxiety and depression in FM as a primary or a secondary outcome. Furthermore, we also analyzed the safety of the procedure and its efficacy in reducing pain symptoms.

METHOD

We carried out the research in the databases PubMed, BVS, SCIELO, Lilacs, PsycInfo, PEDro and Science Direct, using the following descriptors: "Fibromyalgia AND transcranial direct current stimulation AND depression" and "Fibromyalgia AND transcranial direct current stimulation AND anxiety" in English and Portuguese. We also checked the references of the selected studies in order to identify additional works related to the review.

The inclusion criteria were: studies with adults (more than 18 years old); studies that addressed the effects of tDCS on symptoms of depression and anxiety as primary or secondary outcomes; publications in English, Portuguese or Spanish; cross-sectional or longitudinal studies, pilot studies and clinical trials. These were not included in the review: studies that used the application of tDCS for other clinical conditions than FM; review articles; repeated articles in the databases; case studies and dissertations. We used the criteria of PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses) (Moher, Liberati, Tetzlaff, & Altman, 2010).

Initially, searches were carried out independently by two evaluators who filtered works based on the analysis of the title and abstract. Subsequently, a third reviewer analyzed the selected articles and verified their duplicity and, finally, the exclusion criteria was applied. After

the selection, the articles were fully examined by a trio of independent evaluators who filled out a standardized summary form with the most relevant information for the review. In this step, we considered categories previously defined: general information about tDCS; neurophysiological mechanisms of tDCS; brain areas modulation by tDCS; tDCS protocols; adverse effects of tDCS; and effects of tDCS on the symptoms of anxiety and depression.

RESULTS

By using the descriptors "fibromyalgia AND transcranial direct current stimulation AND depression" and "fibromyalgia AND transcranial direct current stimulation AND anxiety" we found 211 and 142 articles, respectively. No articles were found in Lilacs and PsycInfo databases. After applying the eligibility criteria, 15 articles remained, which were fully read. Five articles were selected, and another four articles were included by checking the references of the selected works. Therefore, nine studies were included in the review. The information flow is shown in Figure 1.

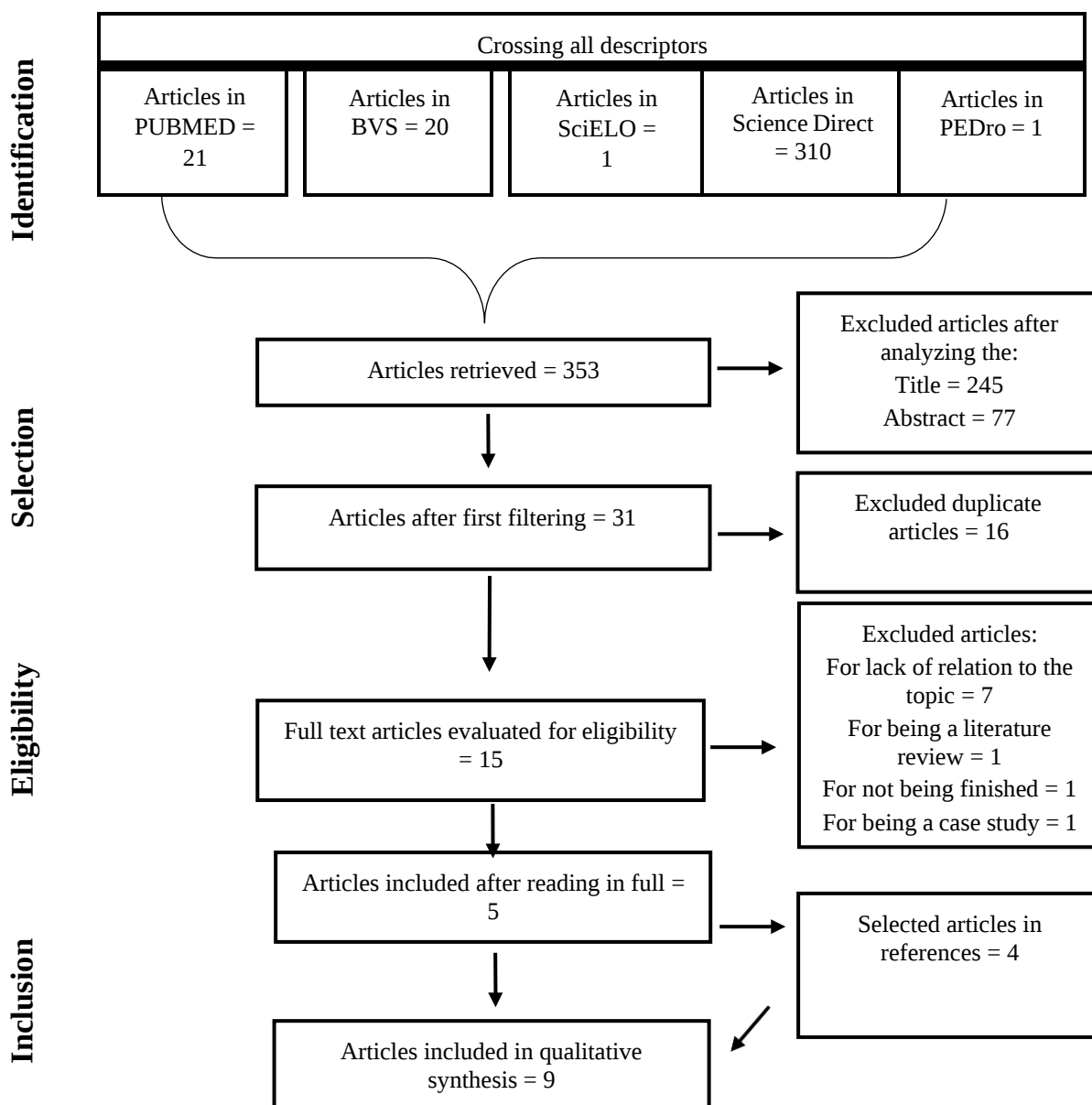


Figure 1: The phases of the systematic review according to the PRISMA criteria.

The main information of the selected studies is presented in Table 1. In most studies, the main outcome was the intensity of the pain, and the psychological symptoms were assessed as a secondary outcome. Quality of life, sleep, and functionality were also analyzed as secondaries outcomes. The total sample of the studies was 322 participants, predominantly female ($n = 313$). Four studies included only women participants. The age group studied ranged from 18 to 69 years and the average age ranged from 31.3 to 58.3 years. Most studies ($n = 6$) were published in the last five years, reflecting a growing interest in the subject.

The association of tDCS with other therapeutic modalities was studied, such as with the physical exercise (Riberto et al, 2011; Mendonca et al, 2016) and stimulation of the occipital

nerve (Yoo, Ost, Joos, Van Havenbergh, De Ridder, & Vanneste, 2018). Only one study observed the effects of neuromodulation using neuroimaging (Jales Junior, Costa, Jales Neto, Ribeiro, Freitas, & Teixeira, 2015), in which the application of the tDCS on the primary motor cortex (M1) normalized the bilateral parietal hypoperfusion.

Table 1. Studies included in the systematic review: effects of tDCS on symptoms of depression and anxiety in FM.

Study	Goals	Sample	Main assessment instruments	Electrode location	Stimulation parameters	Protocol duration	Conclusion
Fregni et al. (2006) FI: 9.002	Check if active stimulation of M1 and DLPFC is associated with reduced pain and other FM symptoms compared to simulated stimulation.	31W, with an average age of 53.4 years. Group M1: 10; DLPFC Group: 11; SHAM Group: 10.	VAS, CGI, PGA, FIQ, SF-36, BDI, VAS for anxiety, MMSE and Stroop test.	Left M1 anode and cathode in the right supraorbital area. Left anode-DLPFC and cathode in the right supraorbital area. Sham: same as M1.	M1 and DLPFC 20 min stimulation with 2mA intensity.	Five consecutive days a week for 21 days.	Anodal tDCS in M1 in patients with FM induces a greater and significant improvement in pain, compared to sham. Active tDCS demonstrated mild and similar antidepressant changes in the three groups, but it was not statistically significant. A small positive impact on QoL was observed.
Valle et al. (2009) FI: 0.11	Determine whether a longer treatment protocol for tDCS in M1 or DLPFC could offer additional and more lasting clinical benefits in the treatment of FM.	41W with a mean age of 54.8 (SD = 9.6) years. 14 randomized to the M1 group and 14 to the simulated, 13 to the DLPFC group.	VAS, FIQ, Tender point scores, BDI, Geriatric Depression Scale, IDATE and MMSE.	Left M1 anode and cathode in the contralateral supraorbital area, and left anode-DLPFC and the cathode in the contralateral supraorbital area.	20 min of stimulation, with an intensity of 2 mA in the active group.	Monday to Friday, two weeks.	There were no changes in tender points or measures of depression or anxiety compared to placebo. Mean changes in the pressure scores were less than 10% in both groups, with no difference for the STAI and the GDS. However, it was found a pain reduction with both stimulations, but only in M1 the benefits lasted for 30 and 60 days after the end of treatment.
Riberto et al. (2011) FI: 0.57	Test whether active tDCS, compared to simulated tDCS, combined with the multidisciplinary approach, is associated with significant clinical gains in FM.	23W, 11 received active tDCS (mean age 58.3 years) and 12 received simulated tDCS (mean 52.4 years).	VAS, FIQ, SF-36, HAQ, BDI and HAM-D.	Anodic stimulation in left M1 and cathodic over the contralateral supraorbital area.	20 min of stimulation, with an intensity of 2 mA.	Once a week for 10 weeks.	tDCS can be an effective complementary treatment for a multidisciplinary approach to FM to reduce pain. Patients who received active treatment had a significantly reduction in the SF-36 pain domain and a trend of improvement in FIQ scores. Active tDCS did not induce any additional beneficial effects for depression and QoL.
Fagerlund et al. (2015) FI: 6.029	To test the effect of tDCS on pain and other aspects in patients with FM.	45W and 3M: 24 in the active group (mean 49.04 years, SD = 8.63)	FIQ, HADS, SCL-90R, SF-36.	Left and cathode M1 anode in the contralateral supraorbital area.	20 min of stimulation, with an	Five sessions, Monday through Friday,	tDCS reduced pain levels, and triggered little improvement in levels of anxiety, depression and physical aspects, but the

		and 24 in the sham group (mean 48.17, SD = 10.6).			intensity of 2 mA.	5 consecutive days.	effect sizes were small and unlikely to reflect clinically important changes.
Jales Junior et al. (2015) FI: *	To evaluate the effect of tDCS on pain and quality of life in individuals with FM, in addition to studying SPECT brain images.	20W, 10 in the active group and 10 in the sham group, aged between 25 and 65 years (mean 46.40, SD = 10.62).	VAS, SF-36, FIQ and algometer of Fischer	The anode electrode in the left M1 and the cathode electrode in the contralateral supraorbital region.	20 min of stimulation, with an intensity of 1 mA.	Once a week, for 10 consecutive weeks.	tDCS was effective in controlling pain and improved QoL, being a valid non-pharmacological option. There was a difference in the SF-36 domains, only in the score of emotional aspects, functional capacity and physical aspects.
Mendonca et al. (2016) FI: 2.870	To assess whether the combined intervention of tDCS and AS would induce a greater reduction in pain compared to tDCS alone and aerobic exercise alone.	44W and 1M with an average of 47.4 years Group: tDCS + EA (15 people), EA (15 people) tDCS placebo (15 people).	NVS for pain, pressure pain threshold, NVS for anxiety levels (from 0 to 10), Questionnaire SF-36 and BDI.	Anode in left M1 and the cathode over the supraorbital region, right.	20 min of stimulation, with an intensity of 2mA for the active tDCS and placebo group. Group EA: 30 min session.	Four weeks: 1 st week: tDCS active and placebo groups every day (Monday to Friday) and EA group three days a week. Following weeks: three days a week for EA only.	The combined intervention had a significant effect on pain, anxiety and mood. Based on similar effects on the results of cortical plasticity, the combined intervention may have affected other neural circuits, such as those related to the affective-emotional aspects of pain.
Khedr et al. (2017) FI: 6.919	Provide additional information on the effects of anodic tDCS on left M1, on pain and its relationship to beta-endorphin levels.	Group M1: 17W and 1M (average of 31.3 years). Sham group: 17W and 1M (average of 33.9 years).	WPI, SS, VAS, HAM-D, HAM-A, pain sensitivity thresholds, Human β -EP.	Anode in left M1, reference electrode was on the contralateral arm.	20 min of stimulation, with an intensity of 2 mA.	Five consecutive days for two weeks.	Ten tDCS sessions on M1 induces pain relief and improved mood (symptoms of depression) in patients with FM and may be partially related to the modulation of the serum beta-endorphin level.
Yoo et al. (2018) FI: 2.893	Assess whether additional stimulation results in better suppression of pain and / or a differential	Sham: 15W and 1M (47.19 years); No occipital herb: 20W and	FIQ, BDI, NRS.	Anode on right DLPF C (F4) and cathode on the left (F3) and occipital nerve.	Occipital nerve group and sham (1.5 mA) for 20 min, Occipital nerve	Eight sessions for four weeks, twice a week.	The addition of tDCS to the occipital nerve was no better than the effect of isolated active tDCS on any of the symptoms of FM, including its emotional subcomponents. There was a significant

	effect on mood and overall FM severity.	1M (47.81 years); No occipital grass + DLPFC 20W and 1M (45.76 years).			group + DLPFC (2mA) for 40 min.		effect of the active tDCS, compared to placebo, in FIQ, depression, and pain caused by FM.
Brietzke et al. (2019)	To verify whether 60 sessions of tDCS at home on DLPFC improves generalized pain and pain-related disability.	20W between 18 and 65 years old. Active tDCS Group 10W (48.6 years) and tDCS Sham Group 10W (49.7 years).	VAS, B-PCP:S, PPT, HPT, QST, FIQ, IDATE, CSI, BDI, BP-CS, PSQI, BDNF.	Cathodic and anodic stimulation in DLPFC	20 min of stimulation, with an intensity of 2 mA.	Five consecutive days for 12 weeks, totaling 60 sessions.	tDCS diminishes FM symptoms, such as pain, psychological symptoms, quality of sleep and disability due to pain. In addition, it is suggested that the serum BDNF at baseline predicted the impact of the intervention on daily pain management measures.

W: Women; M: Men; VAS: Visual Analog Scale; CGI: Clinician Global Impression; PGA: Patient Global Assessment; FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire; SF-36: Short form 36 health survey; BDI: Beck Depression Inventory, VAS for anxiety: Visual Analog Scale for anxiety; MMSE: Mini-Mental State Examination; QoL: Quality of life; IDATE: State-Trait Anxiety Inventory for Anxiety; HAQ: Health Assessment Questionnaire; HAM: Hamilton Rating Scale for Depression; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; SCL-90R: Physical and Psychiatric Symptoms – Symptom Checklist 90; NVS: Numeric Visual Scale; WPI: Widespread Pain Index; SS: Symptom Severity Scale; HAM-D: Hamilton depression; HAM-A: Hamilton anxiety; Human β -EP: Assessment of Serum Beta-endorphin. NRS: Pain Numeric Rating Scale; B-PCP:S: Profile of Chronic Pain: Screen; PPT: Pain Pressure Threshold; HPT: Heat Pain Threshold; QST: Quantitative Sensory Testing; BP-CS Brazilian Pain Catastrophizing Scale; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; BDNF: Serum Level of the Brain-Derivate-Neurotrophic-Factor; *: Information not available.

tDCS usage protocols

Studies differed in regard to the current intensity. Khedr et al. (2017), Mendonca et al. (2016), Brietzke et al. (2019), Fagerlund et al. (2015), Riberto et al. (2011), Valle et al. 2009 and Fregni et al. (2006) used the intensity of 2 mA. Yoo et al. (2018) used the intensity of 2 mA, and the intensity of 1.5 mA to stimulate the occipital nerve. Jales Junior et al. (2015) used the lower intensity (1 mA).

Regarding the duration of the application of the current, all studies used 20 minutes sessions. Only the study of Brietzke et al. (2019) applied the current for 30 minutes. In most studies, the stimulation was applied on consecutive days. The number of weeks varied between one week (Fagerlund et al., 2015, Mendonca et al., 2016), two weeks (Khedr et al., 2018, Valle et al., 2009), three weeks (Fregni et al., 2006) and 12 weeks (Brietzke et al., 2019). Yoo et al. (2018) applied the stimulation for two days a week during four weeks, and Riberto et al. (2011) and Jales Junior et al. (2015) applied it once a week for 10 weeks.

Better clinical results were found with stimulation sessions applied in consecutive days. A recent meta-analysis showed that most studies, which found satisfactory results in reducing pain, used anodic stimulation of 2mA, applied for 20 minutes to M1, in consecutive sessions (typically five consecutive sessions over two weeks) (Lloyd et al., 2020).

As for the treatment duration, we found that the shortest tDCS treatment lasted one week (Mendonca et al., 2016, and Fagerlund et al., 2015) and the longest one lasted 12 weeks (Brietzke et al., 2019). Loo et al. (2010) found that 10 treatment sessions at 1mA for 20 minutes significantly reduced the symptoms of depression. In contrast, no significant effect was found for five sessions (Loo et al., 2010).

With regard to the brain region stimulated, Mendonca et al. (2016), Fagerlund et al. (2015), Valle et al. (2009), Fregni et al. (2006), Riberto et al. (2011) and Jales Junior et al. (2015) placed the anodic electrode on left M1 and the cathodic electrode on the contralateral supraorbital area.

Using a different protocol, with the placement of the anodic electrode on the left M1 and the reference electrode on the contralateral arm, Khedr et al. (2019) found a diminishing of the reported pain and depression symptoms. This extracephalic location can avoid ambiguous effects of the placement of two electrodes of different polarities on the brain and may stimulate deep brain structures involved in pain processing (DaSilva et al., 2012).

The other studies with satisfactory results placed the anode electrode on the left M1 (Jales Junior et al., 2015; Mendonca et al., 2016; Khedr et al., 2017), a region considered more

effective in controlling pain (Hou, Wang, & Kang, 2016; Zhu et al., 2016) and modulating its sensory component (Diers et al., 2008).

Another region commonly used for stimulation is anodic electrode placed on the left DLPFC and the cathodic electrode on the contralateral supraorbital region (Yoo et al., 2018; Valle et al., 2009; Fregni et al., 2006). Mergazora et al. (2010) found hemodynamic changes with the anodic stimulation, but not with the cathodic one.

Deldar, Rustamov, Bois, Blanchette and Piché (2018) considered that the anodic tDCS on the DLPFC may produce indirect effects on pain inhibition by means of changes in cognitive processes. Boggio et al. (2008) points out that the analgesic effects observed after the stimulation of the DLPFC may be associated to an indirect inhibitory modulation of the thalamic activity. The left DLPFC is primarily related to cognitive and emotional aspects, such as anxiety and depression (Duquette, Roy, Lepore, Peretz, & Rainville, 2007). Silva et al. (2017) observed a reduction in pain levels in FM when stimulating DLPFC. Differing from other protocols, Brietzke et al. (2019) placed the anodic electrode on the left DLPFC and the cathode on the right DLPFC and found positive results.

Yoo et al. (2018) stimulated the DLPFC and occipital nerve, placing the anode in the right occipital region and the cathode on the left. Yoo et al. (2018) observed that the application of tDCS only on the occipital nerve lead to clinical benefits in the emotional subcomponents of FM, such as depression.

Currently, there is limited knowledge about the ideal parameter of the stimulation (Hou, Wang, & Kang, 2016). Protocols vary in regard to the target region stimulated as well as in relation to number and frequency of sessions. However, it appears to be almost a consensus the using of stimulation sessions with the duration of 20 minutes.

Security bias analysis

The most frequent reports were skin redness (Brietzke et al., 2019; Mendonca et al., 2016, Fregni et al., 2006; Fagerlund, Hansen, & Aslaksen, 2015; Valle et al., 2009), followed by tingling (Yoo et al., 2018; Brietzke et al., 2019; Valle et al., 2009) and itching (Yoo et al., 2018; Brietzke et al., 2019; Fregni et al., 2006). Only two studies reported headaches (Brietzke et al., 2019; Fregni et al., 2006) and mood changes (Brietzke et al., 2019; Fagerlund et al., 2015) as adverse effects. Only one study found the difficulty of concentration as an adverse effect (Brietzke et al., 2019). When reported, adverse effects were classified as mild and were similar in both active and simulated conditions in most studies.

As an exception, Fagerlund et al. (2015) found more mood changes in the sham condition, and drowsiness and redness most frequent in the active group. However, in general, treatment was well tolerated by patients. Only one patient of the placebo group discontinued the treatment due to adverse effects (Fagerlund et al., 2015). Therefore, tDCS seems to be safe and well tolerated in most studies and the prevalent adverse effects were redness, itching and tingling, which shortly disappear after the end of the session.

DISCUSSION

In the present work, we carried out a systematic review of studies that analyzed the effects of the application of tDCS on the symptoms of anxiety and depression in FM. In addition, we analyzed the safe parameters and the effectiveness of the procedure in alleviating pain.

tDCS action on symptoms of anxiety and depression in FM

In the most recent study (Brietzke et al., 2019), the application of 60 sessions of tDCS, in association with physical activity, was effective in reducing anxiety and depression in women with FM. Furthermore, authors found a decrease in the reported pain and an improvement in the sleep quality. According to Monte-Silva et al. (2013) and Fritsch et al. (2010), the prolonged application of the tDCS can modify the synaptic plasticity by means of the activation of the NMDA receptors and long-term potentiation. The acetylcholine, by its turn, strengthens the neuroplastic effects (Kuo, Grosch, Fregni, Paulus, & Nitsche, 2007). However, in the present review, it was possible to find positive results even with a smaller number of sessions, such as five consecutive days, in which a reduction in pain and a slight reduction in anxiety and depression symptoms were observed (Fagerlund et al., 2015).

In some studies, the depression and anxiety levels seem to predict the success of the stimulation in reducing pain. Individuals with a greater degree of depression and anxiety responded better to treatment, especially in a combined intervention of tDCS and aerobic exercise (Mendonca et al., 2016). Possibly, a combined approach may influence other neural circuits, such as those responsible for the emotional aspects of pain (Brighina, Curatolo, Cosentino, Tommaso, Guggino, & Fierro, 2019).

In the study of Fregni et al. (2006), the depression level was slightly reduced, but at a non-statistically significant value. However, their sample was comprised by participants with mild depressive symptoms. Authors argued that a decrease in the depression symptoms is more likely to occur in individuals with severe depression. In line with this hypothesis, a randomized

double-blind study carried out with women with severe depression showed that the anodal stimulation applied on the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) for five consecutive days reduced the depression symptoms (Fregni, Boggio, Nitsche, Marcolin, Rigonatti, & Pascual-Leone, 2006). Similarly, Boggio, Rocha, Da Silva and Fregni (2008) treated individuals with more severe symptoms of depression with tDCS and obtained a significant reduction in the scores of depression.

In the study of Jales Junior et al. (2015), the stimulation with tDCS administered once a week was effective in improving emotional aspects compared to sham. Similarly, Riberto et al. (2011) applied the stimulation once a week, and found a decrease in anxiety and depression. However, there was also observed an improvement in the placebo group. Both studies used the same stimulation protocol in relation to the positioning of the electrodes, number of sessions and duration of treatment, but differed in relation to the current intensity: 1 mA (Jales Junior et al., 2015) and 2 mA (Riberto et al., 2011).

Finally, other studies did not find an effect of the tDCS on symptoms of anxiety and depression (Valle et al., 2009; Fagerlund et al., 2015). One factor to be considered is the placebo effect, commonly found in clinical trials. Research involving the endogenous opioid system in placebo analgesia showed that sham stimulation triggered the release of endogenous opioids in the thalamus and the periaqueductal gray matter (DosSantos et al., 2014).

Adverse effects of tDCS

The stimulation was well tolerated and the most common adverse effects were tingling, itching and redness (Yoo et al., 2018; Valle et al., 2009). The studies reported that women felt redness and itching, drowsiness and headache, but all of them at a mild intensity (Fregni et al., 2006; Fagerlund et al., 2015; Brietzke et al., 2019; Hou, Wang and Kang, 2016) and mood changes (Fagerlund et al., 2015; Brietzke et al., 2019).

In the study by Fregni et al (2006), the active tDCS was associated with mild and benign adverse events, such as a mild headache. These effects were observed in the group of patients who received simulated stimulation. Mescouto (2018) found that the main adverse effects reported in the active group and in the placebo were headaches, dizziness and nausea. This information corroborates the finding of adverse effects also in the placebo group. Mendonca et al (2016) and Riberto et al. (2011) found no significant adverse effects in their studies.

CONCLUSION

In this review, we examined the effects of tDCS on the symptoms of anxiety and depression in FM. In general, we found that the anodic stimulation in M1 for 20 minutes seems to reduce depression symptoms in patients with a more severe depressive condition. The neuromodulation seems to be more effective when applied in consecutive days. However, it is important to note that the methodological heterogeneity of the studies indicates the lack of definition about the most appropriate neuromodulation protocol in FM.

Future experimental studies, comparing different neuromodulation protocols, may contribute to identify the best therapeutic response in fibromyalgia. Furthermore, it is necessary to clarify the brain mechanisms involved in the neuromodulation, which will help to determine the most effective targets for applying the neural stimulation.

REFERENCES

- Boggio, P. S., Rocha, R. R., Da Silva, M. T., & Fregni, F. (2008). Differential modulatory effects of transcranial direct current stimulation on a facial expression go-no-go task in males and females. *Neuroscience Letters*, 447(2-3), 101-105.
- Brietzke, A. P., Zortea, M., Carvalho, F., Sanches, P. R., Danton Jr, P., da Silva Torres, I. L., ... & Caumo, W. (2019). Large Treatment Effect With Extended Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation Over Dorsolateral Prefrontal Cortex in Fibromyalgia: A Proof of Concept Sham-Randomized Clinical Study. *The Journal of Pain*. [Epub ahead of print].
- Brighina, F., Curatolo, M., Cosentino, G., De Tommaso, M., Guggino, G., & Fierro, B. (2019). Brain modulation by electric currents in fibromyalgia: a structured review on non-invasive approach with transcranial electrical stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 13(40), 1-13.
- Castelo-Branco, L., Kucukseymen, E. U., Duarte, D., El-Hagrassy, M. M., Pinto, C. B., Gunduz, M. E., ... & Estudillo-Guerra, A. (2019). Optimised transcranial direct current stimulation (tDCS) for fibromyalgia—targeting the endogenous pain control system: a randomised, double-blind, factorial clinical trial protocol. *BMJ Open*, 9(10), 1-9.
- DaSilva, A. F., Mendonca, M. E., Zaghi, S., Lopes, M., DosSantos, M. F., Spierings, E. L., ... & Fregni, F. (2012). tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 52(8), 1283-1295.

- Diers, M., Koeppe, C., Yilmaz, P., Thieme, K., Markela-Lerenc, J., Schiltenswolf, M., ... & Flor, H. (2008). Pain ratings and somatosensory evoked responses to repetitive intramuscular and intracutaneous stimulation in fibromyalgia syndrome. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 25(3), 153-160.
- DosSantos, M. F., Martikainen, I. K., Nascimento, T. D., Love, T. M., DeBoer, M. D., Schambra, H. M., ... & DaSilva, A. F. (2014). Building up analgesia in humans via the endogenous μ -opioid system by combining placebo and active tDCS: a preliminary report. *PLoS One*, 9(7), 1-9.
- Duquette, M., Roy, M., Lepore, F., Peretz, I., & Rainville, P. (2007). Cerebral mechanisms involved in the interaction between pain and emotion. *Revue Neurologique*, 163(2), 169-179.
- Deldar, Z., Rustamov, N., Bois, S., Blanchette, I., & Piché, M. (2018). Enhancement of pain inhibition by working memory with anodal transcranial direct current stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex. *The Journal of Physiological Sciences*, 68(6), 825-836.
- Fagerlund, A. J., Hansen, O. A., & Aslaksen, P. M. (2015). Transcranial direct current stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain*, 156(1), 62-71.
- Fregni, F., Gimenes, R., Valle, A. C., Ferreira, M. J., Rocha, R. R., Natalle, L., ... & Pascual-Leone, A. (2006). A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 54(12), 3988-3998.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M. A., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., & Pascual-Leone, A. (2006). Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disorders*, 8(2), 203-204.
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G., & Lu, B. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*, 66(2), 198-204.
- Gandiga, P. C., Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 117(4), 845-850.
- Goldenberg, D. L., Bradley, L. A., Arnold, L. M., Glass, J. M., & Clauw, D. J. (2008). Understanding fibromyalgia and its related disorders. *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*, 10(2), 133-144.

- Häuser, W., Petzke, F., & Sommer, C. (2010). Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. *The Journal of Pain*, 11(6), 505-521.
- Helfenstein, M. Jr., M. H., Goldenfum, M. A., & Siena, C. A. F. (2012). Fibromialgia: aspectos clínicos e ocupacionais. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 58(3), 358-365.
- Heymann, R. E., Paiva, E. D. S., Helfenstein, M. Jr., Pollak, D. F., Martinez, J. E., Provenza, J. R., ... & Lage, L. V. (2010). Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 50(1), 56-66.
- Hou, W. H., Wang, T. Y., & Kang, J. H. (2016). The effects of add-on non-invasive brain stimulation in fibromyalgia: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Rheumatology*, 55(8), 1507-1517.
- Işık-Ulusoy, S. (2019). Evaluation of affective temperament and anxiety-depression levels in fibromyalgia patients: a pilot study. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 41(5), 428-432.
- Jales Junior, L. H., Costa, M. D. D. L., Jales Neto, L. H., Ribeiro, J. P. M., Freitas, W. J. S. D. N., & Teixeira, M. J. (2015). Transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: effects on pain and quality of life evaluated clinically and by brain perfusion scintigraphy. *Revista Dor*, 16(1), 37-42.
- Khedr, E. M., Omran, E. A., Ismail, N. M., El-Hammady, D. H., Goma, S. H., Kotb, H., ... & Ahmed, G. A. (2017). Effects of transcranial direct current stimulation on pain, mood and serum endorphin level in the treatment of fibromyalgia: a double blinded, randomized clinical trial. *Brain Stimulation*, 10(5), 893-901.
- Kuo, M. F., Grosch, J., Fregni, F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2007). Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex. *Journal of Neuroscience*, 27(52), 14442-14447.
- Lee, J. W., Lee, K. E., Park, D. J., Kim, S. H., Nah, S. S., Lee, J. H., ... & Lee, H. S. (2017). Determinants of quality of life in patients with fibromyalgia: A structural equation modeling approach. *Plos One*, 12(2), 1-12.
- Lloyd, D. M., Wittkopf, P. G., Arendsen, L. J., & Jones, A. K. P. (2020). Is transcranial direct current stimulation (tDCS) effective for the treatment of pain in fibromyalgia? A systematic review and meta-analysis. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society*, 19(2), 1-43.
- Marques, A. P., do Espírito Santo, A. D. S., Berssaneti, A. A., Matsutani, L. A., & Yuan, S. L. K. (2017). A prevalência de fibromialgia: atualização da revisão de literatura. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 57(4), 356-363.

- Mendonça, M. E., Simis, M., Grecco, L. C., Battistella, L. R., Baptista, A. F., & Fregni, F. (2016). Transcranial direct current stimulation combined with aerobic exercise to optimize analgesic responses in fibromyalgia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 1-12.
- Mescouto, K. A. (2018). *Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua em variáveis físicas e comportamentais em mulheres com fibromialgia-ensaio clínico controlado randomizado* (Master's thesis, Brazil), Santa Cruz: Rio Grande do Norte, 1-61.
- Monte-Silva, K., Kuo, M. F., Hessenthaler, S., Fresnoza, S., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2013). Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimulation*, 6(3), 424-432.
- Montoya, P., Sitges, C., García-Herrera, M., Rodríguez-Cotes, A., Izquierdo, R., Truys, M., & Collado, D. (2006). Reduced brain habituation to somatosensory stimulation in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology*, 54(6), 1995-2003.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2010). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *International Journal of Surgery*, 8(5), 336-341.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527(3), 633-639.
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation—technical, safety and functional aspects. *Suppl Clinical Neurophysiology*, 56(3), 255-276.
- Pagano, T., Matsutani, L. A., Ferreira, E. A. G., Marques, A. P., & Pereira, C. A. D. B. (2004). Assessment of anxiety and quality of life in fibromyalgia patients. *São Paulo Medical Journal*, 122(6), 252-258.
- Riberto, M., Alfieri, F. M., de Benedetto Pacheco, K. M., Leite, V. D., Kaihama, H. N., Fregni, F., & Battistella, L. R. (2011). Efficacy of transcranial direct current stimulation coupled with a multidisciplinary rehabilitation program for the treatment of fibromyalgia. *The Open Rheumatology Journal*, 5(1), 45-50.
- Roizenblatt, S., Fregni, F., Gimenez, R., Wetzel, T., Rigonatti, S. P., Tufik, S., ... & Valle, A. C. (2007). Site-specific effects of transcranial direct current stimulation on sleep and pain in fibromyalgia: a randomized, sham-controlled study. *Pain Practice*, 7(4), 297-306.
- Silva, A. F., Zortea, M., Carvalho, S., Leite, J., da Silva Torres, I. L., Fregni, F., & Caumo, W. (2017). Anodal transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex modulates attention and pain in fibromyalgia: randomized clinical trial. *Scientific Reports*, 7, 1-11.

- Valle, A., Roizenblatt, S., Botte, S., Zaghi, S., Riberto, M., Tufik, S., ... & Fregni, F. (2009). Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *Journal of Pain Management*, 2(3), 353–361.
- Yoo, H. B., Ost, J., Joos, W., Van Havenbergh, T., De Ridder, D., & Vanneste, S. (2018). Adding prefrontal transcranial direct current stimulation before occipital nerve stimulation in fibromyalgia. *The Clinical Journal of Pain*, 34(5), 421-427.
- Zhu, C. E., Yu, B., Zhang, W., Chen, W. H., Qi, Q., & Miao, Y. (2017). Effectiveness and safety of transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 49(1), 2-9.

CAPÍTULO 11

Percurso Metodológico

Melo, G. A., de Oliveira, E. A., dos Santos Andrade, S. M. M., & Torro, N. (2020). Neuromodulation complementary to physiotherapy in fibromyalgia and its electroencephalographic correlates: a randomized clinical trial protocol. *Research, Society and Development*, 9(9), e292996799-e292996799.
doi: 10.33448/rsd-v9i9.6799

INTRODUCTION

Fibromyalgia (FM) is a condition with the presence of generalized chronic pain, fatigue, sleep disorders, and psychological symptoms such as anxiety and depression, which can lead to work disability and decline in life quality (González-Roldán, Cifre, Sitges, & Montoya, 2016).

The difficulty in identifying its etiology hinders the development of effective treatments for FM. In general, it is necessary to apply a multidisciplinary and individualized approach, combining pharmacological and non-pharmacological therapies, such as psychotherapy, health education and physical activity with physiotherapy (Goldenberg et al., 2008, Heymann et al., 2010, Helfenstein, Goldenfum, & Siena, 2012). Professionals involved in the care of FM patients should consider physiological and psychosocial aspects, family history, and the presence of psychological symptoms (Goldenberg et al., 2008).

Physiotherapy treatment should include exercises of low intensity (Dos Santos Sabbag et al., 2000), strength training (Häkkinen, Häkkinen, Hannonen, & Alen, 2001), aerobic exercise, muscle stretching, and overall relaxation. Drug treatment available for FM treatment provided only modest relief (Häuser & Fitzcharles, 2018). Besides, the high levels of anxiety and depression symptoms in FM (Goldenberg, 1999) must be considered in the therapeutic process.

In this scenario, transcranial direct current stimulation (tDCS) emerges as a possible technique to benefit individuals with FM through the stimulation of specific brain areas. Current evidence of tDCS is still very limited in relation to the ideal parameters, such as duration and frequency of the stimulation (Cruccu et al., 2016, Hou, Wang, & Kang, 2016). Also, divergent findings regarding the location of the brain stimulation in FM, whether in M1, to reduce pain (Mendonca et al., 2016, Cummmiford et al., 2016, Zhu et al., 2016) or in CPFDL, to reduce pain associated with improved psychological symptoms (Silva et al., 2017) needs to

be clarified by further investigations.

Studies that compare the effects of different stimulation sites, associated with a therapeutic exercise protocol, are still scarce and mainly focused on the assessment of behavioral responses (Fagerlund, Hansen, & Aslaksen, 2015, Foerster et al., 2015). Electrophysiological measurement of treatment response, such as cortical electrical activity, associated with behavioral assessment, would help to elucidate brain activity after tDCS. Therefore, the electroencephalogram (EEG) stands out as an important tool for monitoring response to treatment (González-Roldán, Cifre, Sitges, & Montoya, 2016).

The objective of the present research is to present a protocol for a randomized, placebo-controlled triple-blind clinical trial, to evaluate the effects of two tDCS protocols associated with a therapeutic exercise program in the treatment of FM as well as its electroencephalographic correlates. The results will contribute to define a complementary therapeutic alternative for FM, involving brain neuromodulation and physical exercises.

METHODOLOGY

The present research is exploratory, descriptive, and transversal. It is a field research, in which data collection will be through questionnaires and equipment. The approach is quantitative, in which numerical data are collected and analyzed using mathematical techniques (Pereira et al., 2018).

Ethical Aspects

The project was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Paraíba under the CAAE: 64247317.6.0000.5188. The participants will sign the Informed Consent Form to take part in the study. The autonomy and anonymity of the participants will be respected, according to the National Health Council Resolution 466/2012. The ethical principles expressed in the Declaration of Helsinki will be respected, and this clinical trial was registered on the Brazilian Clinical Trial Registry (ReBEC) platform (www.ensaiosclinicos.gov.br), under the code RBR-6W2VTP.

Study design

This is a protocol for a placebo-controlled, randomized, triple-blind clinical trial, following the *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) guidelines for clinical trials.

Sample size calculation

The sample size calculation was performed using the *G*Power* (version 3.1.9.7) (Erdfelder, Faul, & Buchner, 1996), based on data of the research of Valle et al. (2009), which pain in FM was assessed through EVA, before and after the tDCS application. The means of improvement obtained in the initial and final evaluation were: active group ($n = 14$; -2.07 ; ± 2.1) and placebo group ($n = 14$; -0.567 ; ± 2.4). Considering an effect size of 0.334 for the ANOVA test, with an $\alpha = 0.05$ and $\beta = 0.7$, we obtained a sample size of 75 participants. Participants will be recruited through the information means, such as posters in clinic-schools and hospitals, and *websites*, in the city of João Pessoa - PB.

Eligibility criteria

The volunteers will be included in the study following the inclusion criteria: (1) have been diagnosed with FM according to the American College of Rheumatology criteria; (2) have been diagnosed at least three months ago; (3) be female; (4) age varying between 40 to 55 years old; (5) have a pain level greater than or equal to four in VAS; and (6) sign the Free and Informed Consent Term (TCLE). The exclusion criteria will be: (1) score below 24 in the Mini Mental State Exam (MEEM); (2) illiterate; (3) metallic implants located in the head, cochlear implants and cardiac pacemaker; (4) pregnant; and (5) history of seizure.

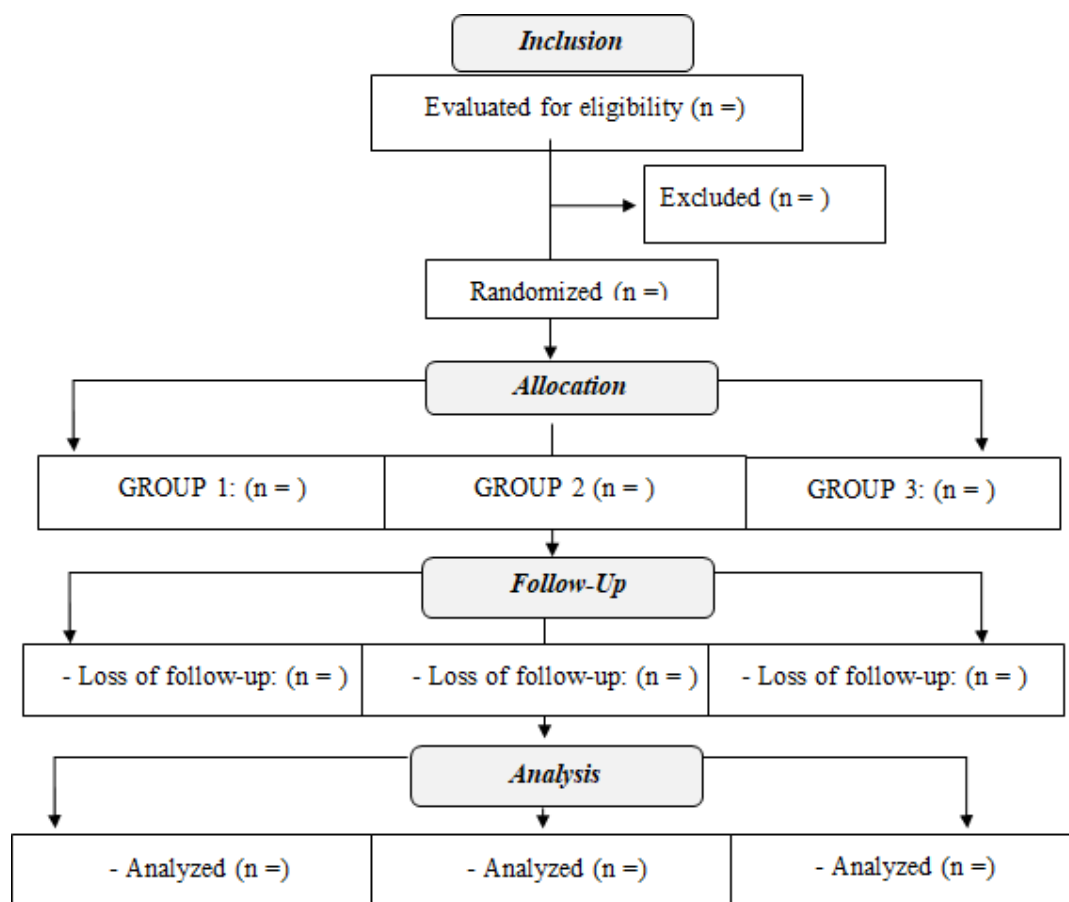
Study Groups

The volunteers will be randomly assigned to 03 groups: Group 1 (GM1), with anodic stimulation on the left M1 and cathodic stimulation on the right supraorbital region; Group 2 (GCPFDL), with anodic stimulation on the left CPFDL and cathodic stimulation on the right supraorbital region; and Group 3 (GSham), with simulated type stimulation, following the placement of the GM1 electrodes. All groups will be accompanied by physiotherapy.

Randomization and Blinding

Participants will be randomly distributed, with a 1:1:1 block exchange rate using the online randomization program (www.random.org). The design of the groups is illustrated in Figure 1. The generated codes will be placed in sequentially numbered, opaque and sealed envelopes in order to hide the allocation. These envelopes will be delivered to the researcher responsible for the neuro-stimulation one day before the beginning of the sessions.

Figura 1. Flowchart of CONSORT showing the outline of the study groups and the respective sample losses.



Source: Research data, 2020.

The flow chart should show the number of participants evaluated for the eligibility criteria, the quantity that was randomly allocated to the three treatment groups, possible sample losses, and how many participants were statistically analyzed. The evaluators of the outcomes, the patients, and the researcher responsible for the statistical analysis, will be blinded regarding the type of stimulation applied. In addition, the person responsible for the neurostimulation will be blinded regarding the performance achieved by the participants in the evaluations. In the reevaluation, the volunteers will be asked if they received the active current or sham in order to verify the power of blinding. Blinding will only be broken in case of a reported worsening of a volunteer's clinical condition, in order to investigate the possible causes of this decline, thus maintaining the integrity of the individual's health conditions.

Friction and adhesion

As friction, we will consider the missing in two sessions or a single missing without replacement. To facilitate the adherence of the participants to the study, an initial meeting will be held with the participants in order to explain the importance of compliance with the attendance protocol. A follow-up form will be delivered to the participants so that they can verify the existence or not of a missing to be reschedule. In addition, the absence will be allowed in one day of attendance, and will be replaced at the end of the sessions, in addition to periodic calls, in order to maintain contact and avoid the study evasion.

Instrumentation

The instruments will be used to collect data: the Sociodemographic and Clinical Questionnaire, to characterize the sample; the Cumulative Disease Classification Scale – CIRS (Linn, Linn, & Gurel, 1968); the Visual Analog Scale - EVA (Kopf & Patel 2010, Schumann et. al, 2003); the Mini Mental State Exam - MMSE (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975); the Beck Anxiety Inventory - BAI (Beck, Epstein, Brown, & Steer 1988); the Beck Depression Inventory - BDI (Beck, Steer, & Carbin 1988; the Epworth Sleepiness Scale (Johns, 1991); and an 32-channel electroencephalogram (EEG), with silver chloride electrodes. The amplifier will be an ActiChamp, developed by *Brain Products Inc.*, with a 500Hz sampling rate. The right and left mastoid region electrodes will be used as reference electrodes at the time of data collection.

Phases of the study

The primary outcomes will be the variations in pain, anxiety and depression levels, resulting from the application of tDCS, evaluated through EVA, BAI and BDI, respectively. The secondary outcomes will be the changes in cortical electric activity, evaluated by EEG. The phases of the study are presented in Table 1. The primary and secondary outcomes will be evaluated before (- t1) and after the treatment (t3).

Table 1: Demonstrative schedule of the study phases - CONSORT 2010.

	Recruitment	Allocation n	Post-allocation step Services	Conclusion
Time	-t ₁	0	t ₁	t ₃
Recruitment:				
Screening selection	X			
Informed consent	X			

Allocation	X	
Interventions: Groups 1,2 e 3.		X
Assessments	X	
Revaluations		X

Source: Research data, 2020.

Table 1 shows the study sentences, starting with the recruitment of participants (-t1), at that time the volunteers will be evaluated. Those who meet the eligibility criteria will be allocated to one of the treatment groups (0) and then start the care phase (t1). In the last phase, of closure, re-evaluations will be carried out after the completion of care (t3).

Data Collection

The data will be collected in an individual session at the Audiology Clinic, UFPB. Initially, the participants will be instructed about the research procedures and invited to sign the TCLE. Afterwards, they will respond to the evaluation instruments. Then, the process of data collection with the EEG will begin. Participants will sit comfortably in a chair and will be instructed to avoid excessive body and eye movements, in addition to relaxing the mandibular muscles and avoiding muscle contractions in the face region during data acquisition to reduce the presence of artifacts. Data will be collected at rest, 6 minutes with the participant's eyes open and 6 minutes with the eyes closed (Hargrove et al., 2010). In order to avoid drowsiness during the acquisition, they will be subdivided into 2-minute times, repeating this procedure three times, ending the data acquisition in 12 minutes (Hassan, Fraser, Conway, Allan & Vuckovic, 2015), and keeping the impedance below 20k Ω (Tiemann et al., 2012). Data output of the amplifiers will be directed to a portable computer, 15 inches, with the BrainVision Pycorder, software for recording.

After the evaluation, participants will begin attending the tDCS, in an individual session, at the Laboratory of Studies in Aging and Neurosciences (LABEN) of the UFPB. They will be invited to sit comfortably on a chair and then the head will be measured in order to identify the appropriate sites for stimulation (M1 and left CPFDL). Finally, the stimulation parameters will be configured to start the application of the technique.

At the end of the 12 sessions, the participants' reevaluations will be carried out, following the same steps taken during the initial evaluation. All volunteers will be reevaluated within seven days after the completion of the services to ensure the measurement of the effects resulting from the application of the current.

Prior to the beginning of the examinations, a training will be carried out with the examiners, with direct observation of the application of the technique, followed by practical applications with supervision and discussion of the main difficulties encountered, to minimize random errors and among researchers. The training will be completed after the standardization of the process is ensured.

Analysis of EEG data

The analysis will be performed with EEGLAB, in the MATLAB environment. The pre-processing of the signal will be performed, with the filtering of the data, using the high pass filter of 8 Hz and low pass filter of 12 Hz, in order to evaluate the alpha frequency band. The noise inherent to the measurement of brain activity will be removed through the Multiple Artifact Rejection Algorithm - MARA (Winkler, Haufe, & Tangermann, 2011).

In the data processing phase, analyses of the power spectra of the alpha frequency band for the frontal, parietal, temporal and occipital regions will be performed, comparing them before and after the treatment. Thus, we intend to verify the average spectral power for each region of each cerebral hemisphere and then compare the activity of each lobe for the right and left cerebral hemispheres in order to verify the consistency of cortical activity in the cerebral lobes. Finally, the comparisons before and after the application of tDCS will be performed.

Statistical analysis

The statistical analyses will be performed through the *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) *software* version 22.0 for Windows. First, the descriptive analyses will be made, through measures of central tendency and dispersion, in order to characterize the sample. For the inferential analyses, initially the Shapiro-Wilk test will be used, in order to observe if the sample has normal distribution. The chi-square test will be used to compare the groups in relation to the practical variables of physical activity, psychotherapy and medication use. The ANOVA *one way* will be used to check the group homogeneity before the treatment. For pre and post-treatment evaluation, an ANOVA with mixed design will be used, with the model: three groups (Group 1, Group 2 and Sham) x two times (pre and post-treatment). The level of significance considered will be $p < 0.05$. For comparison by pairs, the Bonferroni-Sidak *post hoc* test will be used.

The size of the effect will be calculated from the partial squared *eta* for each variable within each of the three groups and *d* from Cohen for pairwise comparisons. Afterwards,

Pearson's correlation test will be carried out in order to verify the existence of correlation between data from EEG, EVA, BDI and BAI before and after tDCS. The level of significance considered will be $p < 0.05$. If the data do not have normal distribution, the corresponding non-parametric statistical tests will be used, in this case, the Friedman test and the Spearman correlation test.

Protocols

Neuromodulation

The protocol will be 20 minutes of stimulation per day for 12 alternate days (Monday, Wednesday and Friday). Electrodes wrapped in 5 x 7 cm sponges moistened with saline solution (NaCl 0.9%) will be used. The current applied will be 2mA, in which the current density is equivalent to 0.5 A/m². The protocol for sham stimulation will be identical, but the device will be turned off after 30 seconds from the beginning of stimulation and no clinical effects will be induced. The equipment used for stimulation will be the stimulator tDCS (1ch) from *TCT Research Limited*, Hong Kong.

The participants will be asked, at the end of each stimulation, whether they experienced any adverse effects such as tingling, burning, headache, drowsiness and others, and then asked how intense this sensation was (1 - none, 2 - mild, 3 - moderate, 4 - strong), and whether this effect was related to stimulation, on a Likert scale varying from 1 (no relation) to 5 (strongly related) (Poreisz, Boros, Antal, & Paulus, 2007).

Physiotherapy

The participants will receive, in addition to the tDCS service, physiotherapeutic follow-up through activities developed collectively. The protocol consists of group dynamics, stretching, warming, and kinesiotherapy exercises, to improved joint mobility, relaxation, general well-being, in addition to the interaction between participants through the dynamics of the activities. All participants, including those who will receive placebo-type stimulation, will participate in the physiotherapeutic group. Thus, the intention is to verify the potential additional effect of the tDCS in those individuals already under conventional treatment for FM.

EXPECTED RESULTS AND DISCUSSION

The treatment of FM is a challenge due to the absence of effective medication to the clinical condition. Thus, these patients consume high financial resources in treatment and

diagnostic investigation (Helfenstein, Goldenfum, & Siena, 2012). Considering that the pharmacological therapies available for chronic pain have reduced efficacy (Da Silva et al., 2011), the tDCS may complement the conjoint of techniques used in the treatment of FM. Due to the greater effectiveness of M1 stimulation in reducing pain (Zhu et al., 2016), pain levels in the M1 stimulation group are expected to be lower than in the other groups after the end of the protocol. Given that stimulation in the left CPFDL acts by modulating the cognitive and emotional aspects of pain (Duquette et al., 2007), we expect to find that the CPFDL stimulation group will have lower levels of anxiety and depression after the tDCS when compared to the other groups.

A previous study associating the application of tDCS and physical exercises in individuals with FM reported that neuromodulation would act in conjunction with physical activity promoting long-term brain changes (Mendonca et al., 2016). Individuals with FM have changes in different brain waves, analyzed by EEG at rest. Given the ability of tDCS to promote modulation of neuronal activity (Cruccu et al., 2016), it is expected that this technique will be able to modulate cortical electrical activity and increase the synchronization of this activity, reflecting in greater spectral power in the alpha frequency range (Boonstra et al., 2016, Song, Shin, & Yun, 2014). Considering that alpha frequency range activity is related to the state of relaxation, the increase in its average spectral power is expected to be associated with clinical improvement in FM (Bell et al., 2004).

In this sense, we hope to see benefits of tDCS associated with physiotherapy, improving symptoms of pain, anxiety and depression in fibromyalgia. In addition, these benefits are expected in conjunction with the change in cortical electrical activity because tDCS acts modulating brain activity. These data can be observed through the analysis of the electroencephalogram.

FINAL CONSIDERATIONS

The program of therapeutic exercises is one of the inherent resources used by physiotherapists, who are part of a multidisciplinary approach for the treatment of FM. The conventional treatment with medicines and other therapies available for this clinical condition are not completely effective.

Thus, a complementary treatment that help to reduce the symptoms, such as pain, anxiety and depression, would improve the quality of life of the individuals with FM. We suggest that further studies may evaluate the effectiveness of tDCS associated with conventional treatments, such as physiotherapy, to verify whether this technique is capable of

reducing the FM symptoms and promotes changes in the cortical brain activity.

REFERENCES

- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G. & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56 (6), 893-897.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Carbin, M. G. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 8 (1), 77-100.
- Bell, I. R., Lewis, D. A., Lewis, S. E., Schwartz, G. E., Brooks, A. J., Scott, A., & Baldwin, C. M. (2004). EEG alpha sensitization in individualized homeopathic treatment of fibromyalgia. *International Journal of Neuroscience*, 114 (9), 1195-1220.
- Boonstra, T. W., Nikolin, S., Meisener, A. C., Martin, D. M., & Loo, C. K. (2016). Change in mean frequency of resting-state electroencephalography after transcranial direct current stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 1-13.
- Cruccu, G., Garcia-Larrea, L., Hansson, P., Keindl, M., Lefaucheur, J. P., Paulus, W., ... & Attal, N. (2016). EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *European Journal of Neurology*, 23 (10), 1489-1499.
- Cummiford, C. M., Nascimento, T. D., Foerster, B. R., Clauw, D. J., Zubieta, J. K., Harris, R. E., & Da Silva, A. F. (2016). Changes in resting state functional connectivity after repetitive transcranial direct current stimulation applied to motor cortex in fibromyalgia patients. *Arthritis Research & Therapy*, 18 (1), 1-12.
- Dos Santos Sabbag, L. M., Dourado, M. P., Júnior, P. Y., Novo, N. F., Kaziyama, H. H. S., Miyazaki, M. H., & Battistella, L. R. (2000). Estudo ergométrico evolutivo de portadoras de fibromialgia primária em programa de treinamento cardiovascular supervisionado. *Acta Fisiátrica*, 7 (1), 29-34.
- Duquette, M., Roy, M., Lepore, F., Peretz, I., & Rainville, P. (2007). Cerebral mechanisms involved in the interaction between pain and emotion. *Revue Neurologique*, 163(2), 169-179.
- Fagerlund, A. J., Hansen, O. A., & Aslaksen, P. M. (2015). Transcranial direct current stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain*, 156 (1), 62-71.
- Foerster, B. R., Nascimento, T. D., DeBoer, M., Bender, M. A., Rice, I. C., Truong, D. Q., ... & DaSilva, A. F. (2015). Excitatory and inhibitory brain metabolites as targets and predictors

of effective motor cortex tDCS therapy in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*, 67 (2), 576.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12 (3), 189-198.

Goldenberg, D. L. (1999). Fibromyalgia syndrome a decade later: what have we learned?. *Archives of Internal Medicine*, 159 (8), 777-785.

Goldenberg, D. L., Bradley, L. A., Arnold, L. M., Glass, J. M., & Clauw, D. J. (2008). Understanding fibromyalgia and its related disorders. *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*, 10 (2), 133-144.

González-Roldán, A. M., Cifre, I., Sitges, C., & Montoya, P. (2016). Altered dynamic of EEG oscillations in fibromyalgia patients at rest. *Pain Medicine*, 17 (6), 1058-1068.

Erdfelder, E., Faul, F., & Buchner, A. (1996). Gpower: A general power analysis program. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 28 (1), 1-11.

Häkkinen, A., Häkkinen, K., Hannonen, P., & Alen, M. (2001). Strength training induced adaptations in neuromuscular function of premenopausal women with fibromyalgia: comparison with healthy women. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 60 (1), 21-26.

Hargrove, J. B., Bennett, R. M., Simons, D. G., Smith, S. J., Nagpal, S., & Deering, D. E. (2010). Quantitative electroencephalographic abnormalities in fibromyalgia patients. *Clinical EEG and Neuroscience*, 41 (3), 132-139.

Hassan, M. A., Fraser, M., Conway, B. A., Allan, D. B., & Vuckovic, A. (2015). Themechanism of neurofeedback training for treatment of central neuropathic pain in paraplegia: apilot study. *BMC Neurology*, 15 (1), 200.

Häuser, W. (2016). Fibromyalgia syndrome: Basic knowledge, diagnosis and treatment. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 39 (12), 504-511.

Helfenstein, M. Jr., M. H., Goldenfum, M. A., & Siena, C. A. F. (2012). Fibromialgia: aspectos clínicos e ocupacionais. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 58 (3), 358-365.

Heymann, R. E., Paiva, E. D. S., Helfenstein, M. Jr., Pollak, D. F., Martinez, J. E., Provenza, J. R., ... & Lage, L. V. (2010). Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 50 (1), 56-66.

Hou, W. H., Wang, T. Y., & Kang, J. H. (2016). The effects of add-on non-invasive brain stimulation in fibromyalgia: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled

trials. *Rheumatology*, 55 (8), 1507-1517.

Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14 (6), 540-545.

Kopf, A., & Patel, N. B. (2010). Guia para o Tratamento da dor em contextos de poucos recursos. Washington: *International Association for the Study of Pain (IASP)*, 1-418.

Linn, B. S., Linn, M. W., & Gurel, L. E. E. (1968). Cumulative illness rating scale. *Journal of the American Geriatrics Society*, 16 (5), 622-626.

Mendonca, M. E., Simis, M., Grecco, L. C., Battistella, L. R., Baptista, A. F., & Fregni, F. (2016). Transcranial direct current stimulation combined with aerobic exercise to optimize analgesic responses in fibromyalgia: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 1-12.

Silva, A. F., Zortea, M., Carvalho, S., Leite, J., da Silva Torres, I. L., Fregni, F., & Caumo, W. (2017). Anodal transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex modulates attention and pain in fibromyalgia: randomized clinical trial. *Scientific Reports*, 7, 1-11.

Song, M., Shin, Y., & Yun, K. (2014). Beta-frequency EEG activity increased during transcranial direct current stimulation. *Neuroreport*, 25 (18), 1433-1436.

Tiemann, L., Schulz, E., Winkelmann, A., Ronel, J., Henningsen, P., & Ploner, M. (2012). Behavioral and neuronal investigations of hypervigilance in patients with fibromyalgia syndrome. *PloS One*, 7 (4), 1-8.

Winkler, I., Haufe, S., & Tangermann, M. (2011). Automatic classification of artifactual ICA-components for artifact removal in EEG signals. *Behavioral and Brain Functions*, 7 (1), 1-15.

Zhu, C. E., Yu, B., Zhang, W., Chen, W. H., Qi, Q., & Miao, Y. (2017). Effectiveness and safety of transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 49 (1), 2-9.

CAPÍTULO 12

Estimulação transcraniana por corrente contínua complementar à fisioterapia para fibromialgia e achados eletroencefalográficos

Melo, G. A., Madruga, M. L. H. L., Torro, N. Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua complementar à fisioterapia no quadro clínico da fibromialgia e achados eletroencefalográficos: um ensaio clínico randomizado.

(artigo ainda não submetido para publicação)

INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é caracterizada por dor crônica generalizada, a qual pode estar associada à fadiga, distúrbios do sono e sintomas psicológicos, como ansiedade e depressão (González-Roldán, Cifre, Sitges, & Montoya, 2016). A dor afeta milhares de indivíduos, sendo responsável por altas despesas financeiras na área da saúde, além de atingir a qualidade de vida da população, caracterizando-se como um importante problema de saúde pública (Cavalcante, 2006).

Além da dor, a FM está comumente associada à depressão e à ansiedade (Helfenstein, Goldenfum, & Siena, 2012), que pioram o quadro clínico e dificultam a melhora dos sinais e sintomas apresentados. Dessa maneira, enfatiza-se a necessidade de um olhar ampliado sobre a FM, identificando e tratando além da dor, mas também comorbidades importantes como a ansiedade e a depressão que causam declínio do bem-estar geral dessa população.

Uma problemática envolvida na FM é devida as terapêuticas farmacológicas disponíveis para a dor crônica na FM apresentam eficácia reduzida nesses indivíduos (Da Silva et al., 2011). Nesse sentido, fisioterapia é considerada primordial no controle da dor, na melhora funcional e de sintomas associados (American Physical Therapy Association, 2001) e pode auxiliar no tratamento da FM, promovendo a melhora da qualidade de vida dos pacientes (Marques, Matsutani, Ferreira, & Mendonça, 2002). Um tratamento complementar poderia auxiliar na melhora do quadro clínico na FM, propiciando resultados mais eficazes e duradouros.

Assim, a utilização da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC), complementando o tratamento convencional da FM, poderia ser capaz de atuar na redução da dor, ansiedade e depressão, melhorando a qualidade de vida destes indivíduos. A ETCC pode agir modulando a atividade cortical em regiões específicas, alterando diretamente o nível de atividade cerebral (Cummiford et al., 2016) e interferindo na conectividade funcional, sincronização e em redes corticais e subcorticais (Lefaucheur et al., 2017).

A aplicação desta técnica tem sido amplamente estudada nas síndromes dolorosas (Da Silva et al., 2011, Hou, Wang, & Kang, 2016), mas a evidência atual ainda é muito limitada em relação aos parâmetros ideais de estimulação (Cruccu et al., 2016, Hou, Wang, & Kang, 2016), principalmente em relação à FM, devido à variedade de protocolos utilizados nos estudos (Zhu et al., 2016). Os achados divergentes quanto à localização da estimulação em FM, se em M1 (Mendonça et al., 2016, Cummmiford et al., 2016) ou no CPFDL (Silva et al., 2017), também instigam investigações mais aprofundadas. Pesquisas capazes de comparar os efeitos de diferentes protocolos auxiliariam na elucidação da melhor localização da estimulação e demais parâmetros para melhores benefícios no quadro clínico geral da FM, possibilitando a consolidação de um protocolo terapêutico capaz de abranger os diversos sintomas da FM.

O tratamento efetivo e a avaliação minuciosa da dor possuem um papel relevante para clínicos, pesquisadores e sociedade. Nesse sentido, o EEG tem se mostrado um método promissor, para investigar a influência da ETCC na dinâmica cortical, proporcionando uma medida objetiva dos efeitos da modulação da atividade neurofisiológica (Boonstra et al., 2016).

Embora as medidas de autorrelato sejam a principal referência na avaliação da intensidade da dor (Cavalcante et al., 2006), não são suficientes para fornecer informações claras e objetivas sobre os mecanismos envolvidos no processamento doloroso (Zhu et al.,

2016). Uma medida objetiva da dor pode complementar o autorrelato. Nesse sentido, o eletroencefalograma (EEG) tem se mostrado uma ferramenta eficiente capaz de oferecer dados eletrofisiológicos para acompanhamento clínico da dor, com informações complementares relevantes acerca do seu processamento em nível central (Gomes, 2015). Devido à banda alfa estar relacionada ao estado de relaxamento e, tendo em vista que este estado pode estar comprometido na FM, selecionou-se a faixa de frequência alfa para investigações mais aprofundadas sobre o seu comportamento nesta condição clínica.

Nesse sentido, o presente estudo buscou avaliar os efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua complementar à fisioterapia no quadro clínico da fibromialgia e seus achados eletroencefalográficos.

MÉTODO

Tratou-se de um ensaio clínico, triplo cego, aleatorizado e controlado por placebo, do tipo experimental, transversal, descritivo, com abordagem exploratória e quantitativa, realizado no município de João Pessoa - PB. Seguiram-se as diretrizes do Consolidated Standards of Reporting Trials - CONSORT para delineamentos de ensaios clínicos. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPB sob o CAAE:

64247317.6.0000.5188, conforme rege a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Este ensaio clínico foi registrado na plataforma do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) (www.ensaiosclinicos.gov.br), sob o protocolo RBR-6W2VTP.

A amostra foi por conveniência, de caráter não probabilístico. As voluntárias foram inseridas no estudo seguindo os critérios de inclusão: (1) possuir diagnóstico de FM, de acordo com os critérios do American College of Rheumatology; (2) ter sido diagnosticada há pelo menos três meses; (3) ser do sexo feminino; (4) estar na faixa etária entre 35 e 55 anos de idade; (5) apresentar nível de dor acima de quatro na EVA; e (6) assinar o Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Os critérios de exclusão foram: (1) déficit cognitivo, com escore inferior a 24 no Mini Exame do Estado Mental (MEEM); (2) analfabetas; (3) implantes metálicos localizados na cabeça, implantes cocleares e marca-passo cardíaco; (4) gestante; e (5) histórico de convulsão.

Os instrumentos utilizados para a coleta de dados foram: o Questionário Sociodemográfico e Clínico, para caracterização da amostra; a Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) (Linn & Linn, 1968), para a análise de comorbidades existentes; a Escala Visual Analógica (EVA) (Huskisson, 1974), para verificar o nível de dor no momento da avaliação; o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975), para avaliar o estado cognitivo dos participantes e servir como critério de exclusão do estudo; o Inventário de Depressão de Beck (BDI) (Beck, Steer, & Carbin, 1988), para avaliar níveis de depressão; o Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) (Beck, Brown, Epstein, & Steer, 1988), para analisar o nível de ansiedade; e o eletroencefalograma, para avaliar a atividade elétrica cortical.

Grupos do estudo

As voluntárias foram distribuídas aleatoriamente em três grupos: Grupo (1), com estimulação anódica sobre M1 esquerdo e catódica sobre a região supraorbital direita; Grupo (2), com estimulação anódica sobre o CPFDL esquerdo e catódica sobre a região supraorbital direita; e Grupo (3) *sham*, com estimulação do tipo simulada, seguindo a colocação dos eletrodos do grupo (1).

Aleatorização e cegamento

As participantes foram distribuídas aleatoriamente, com permuta em blocos na taxa de 1:1:1 utilizando-se o programa de randomização online (www.random.org). O delineamento dos grupos encontra-se ilustrado na figura 1. Os códigos gerados foram colocados em envelopes

sequenciais numerados, opacos e selados, com o intuito de ocultar a alocação. Estes envelopes foram entregues ao pesquisador responsável pela neuroestimulação um dia antes do início das sessões.

Os avaliadores dos desfechos, as pacientes e o pesquisador responsável pela análise estatística foram cegos quanto ao tipo de estimulação aplicada. Além disso, o responsável pela neuroestimulação foi cego quanto ao desempenho alcançado pelas participantes nas avaliações. Na reavaliação, as voluntárias foram questionadas se receberam a corrente ativa ou *sham*, em busca de se verificar o poder do cegamento.

O cegamento apenas terá sido quebrado em caso de relato de piora no quadro clínico de alguma voluntária, para que sejam investigadas as possíveis causas desse declínio, mantendo assim a integridade das condições de saúde deste indivíduo. Nesse sentido, o cegamento não foi quebrado.

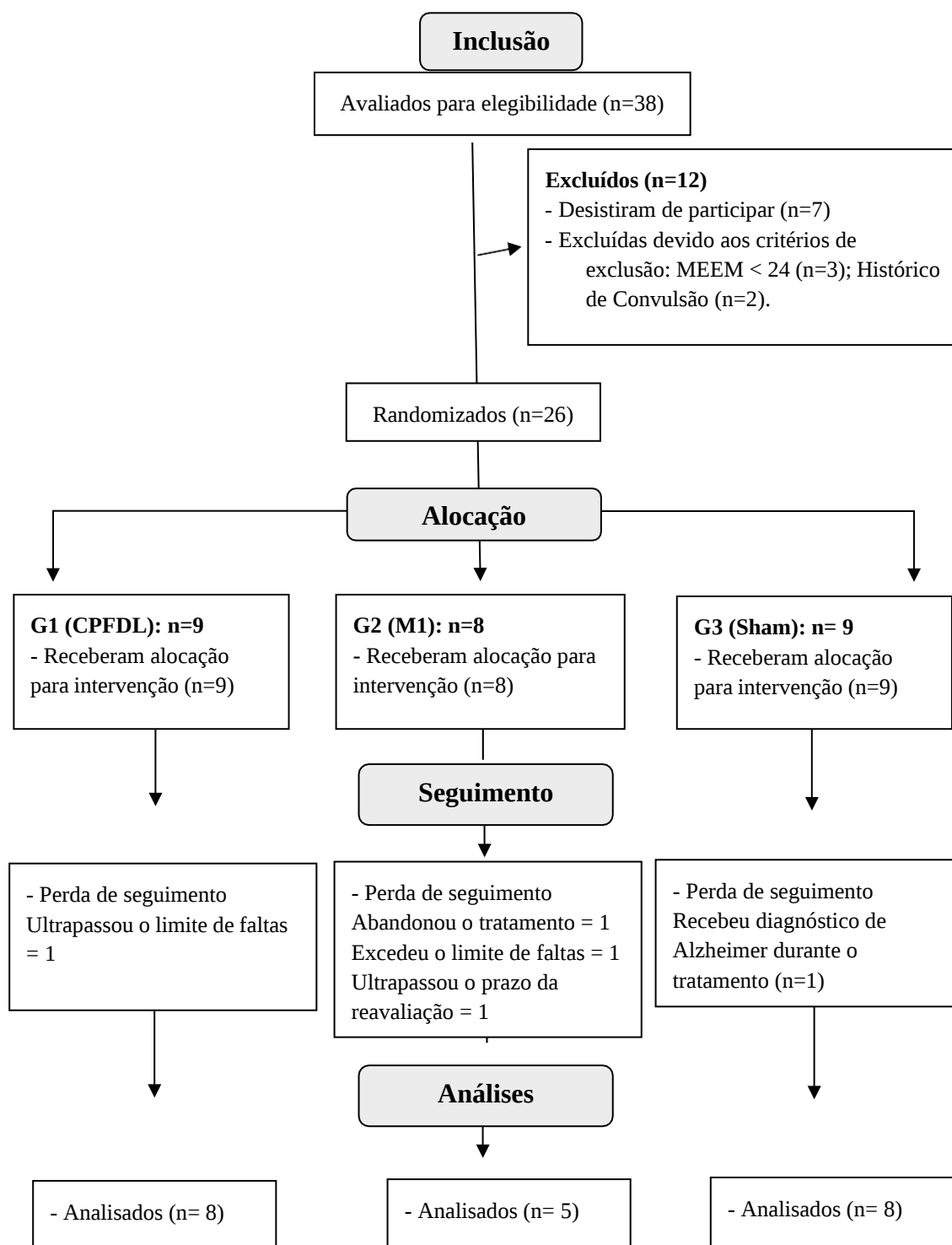
Atrito e aderência

Como atrito, foi considerada a falta em duas sessões ou uma única falta sem reposição. Para facilitar a aderência das participantes ao estudo, foi realizada uma reunião inicial com as participantes, com o intuito de explicar a importância do cumprimento do protocolo de atendimento. Também foi entregue uma ficha de acompanhamento das presenças das participantes para que as mesmas pudessem verificar a existência ou não de falta a ser repostas. Ademais, foi permitida a falta em um dia de atendimento, sendo repostas ao final das sessões, além de terem sido realizadas ligações periódicas, a fim de manter contato e evitar a evasão do estudo.

Parâmetros de Estimulação

O protocolo consistiu em 20 minutos de estimulação por dia, durante 12 dias alternados (segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira). Utilizaram-se eletrodos envoltos por esponjas de 5 x 7 cm, umedecidas com soro fisiológico (NaCl 0,9%). A corrente aplicada foi de 2mA, na qual a densidade de corrente é equivalente a 0,5 A/m². O protocolo para estimulação *sham* foi idêntico, porém o aparelho foi desligado automaticamente após 30 segundos do início da estimulação e não foram induzidos efeitos clínicos.

Figura 1: Fluxograma do CONSORT demonstrando o delineamento dos grupos do estudo e as respectivas perdas amostrais.



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Grupo fisioterapêutico

As participantes que receberam o atendimento com a ETCC estavam em acompanhamento fisioterapêutico, através de atividades desenvolvidas coletivamente na

Clínica Escola de Fisioterapia da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), sob a supervisão de um fisioterapeuta do local. O protocolo realizado consistiu em atividade de dinâmicas grupais, alongamento, aquecimento e exercícios cinesioterapêuticos, cuja finalidade é proporcionar melhora da mobilidade articular, relaxamento, bem-estar geral, além da interação entre as participantes através da dinamicidade dos atendimentos. O grupo foi realizado nas segundas-feiras, quartas-feiras e sextas-feiras, após o atendimento com a ETCC.

Todas as participantes, inclusive as que receberam a estimulação do tipo placebo, participaram do grupo fisioterapêutico, garantindo a oferta de atendimento eficaz para a FM. Assim, tem-se o intuito de verificar o potencial efeito adicional que a ETCC pode oferecer aos indivíduos que já se encontram em atendimento convencional, uma vez que a estimulação se configura como terapêutica complementar na FM.

Análise dos dados do EEG

A atividade elétrica cerebral foi adquirida por meio do EEG, usando o amplificador BrainVision actiCHamp com eletrodos ativos de 32 Ag-AgCl posicionados de acordo com o Sistema Internacional 10-20 e uma taxa de amostragem de 500 Hz. As regiões pré-frontais, frontais, parietais, temporais e occipitais de ambos os hemisférios cerebrais foram analisadas a partir do monitoramento dos eletrodos Fp1, Fp2, F7, F8, T7, T8, P7, P8, O1 e O2. A gravação foi realizada com os participantes com os olhos abertos e os olhos fechados por dois minutos cada, alternando em três repetições (12 minutos do tempo total registrado), para evitar sonolência. A gravação só começou quando todos os eletrodos atingiram uma impedância <20 k Ω .

Os pacientes foram avaliados antes e após a intervenção (até cinco dias antes da primeira sessão da ETCC e até cinco dias após a última sessão da ETCC). A coleta dos dados foi realizada em uma sala silenciosa, iluminada, com temperatura em torno de 20°C.

As análises dos dados de EEG foram realizados no software BrainVision Analyzer, Versão 2.2.0, (Brain Products GmbH, Gilching, Germany). Os dados do EEG foram analisados com o intuito de permitir a investigação do efeito da intervenção sobre as frequências eletroencefalográficas. A análise dos dados seguiu-se: (1) filtro (passa alta = 2 Hz e passa baixa = 44 Hz); (2) redução da taxa de amostragem (de 500 Hz para 128 Hz); (3) inspeção e remoção de artefatos musculares, perda de contato e outros (exceto movimentos oculares); (4) correção de movimentos oculares verticais e horizontais utilizando o método de análise de componentes independentes (ICA) implementado no Analyzer; (5) aplicação de uma nova referência utilizando a média de todos canais, indicada para análise de EEG com alta densidade (≥ 32

canais); (6) segmentação (2 s); (7) correção de influência da rede elétrica (DC detrend), a média dos eletrodos foi utilizada como referência, a fim de remover possíveis vieses espaciais (González-Roldán et al., 2016); (8) conversão dos dados do domínio do tempo para o domínio da frequência utilizando a Transformada Rápida de Fourier (FFT); (9) realizada a média dos segmentos; e (10) exportação da média de potência (μV^2) por linha espectral das bandas de frequência de interesse (alfa1 = 8-10 Hz; alfa2 = 10-12 Hz) para cada condição de estudo (pré e pós-intervenção, olhos fechados), para comparar os três grupos de o estudo – M1, CPFDL e placebo.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas por meio do Software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 22.0 para Windows. Primeiramente, foram realizadas análises descritivas, utilizando medidas de tendência central e dispersão, para caracterizar a amostra. Para análises inferenciais, inicialmente foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk, que indicou que os dados tinham distribuição normal.

O teste ANOVA one-way foi realizado para verificar a homogeneidade entre os grupos antes do início do tratamento. Para avaliação pré e pós-tratamento, foi utilizado o teste estatístico ANOVA fatorial com delineamento misto, referente aos três grupos (Grupo 1, Grupo2 e *Sham*) x duas vezes (pré e pós-tratamento). O nível de significância considerado foi $p < 0,05$. Por fim, utilizou-se o cálculo do tamanho do efeito η^2 quadrado parcial para cada variável dentro de cada grupo.

RESULTADOS

A idade média das participantes foi de 49,67 anos (DP = 3,23) e o nível médio de dor relatada foi de 6,67 (DP = 1,24) na EVA. O tempo médio de diagnóstico de FM foi de 5,36 (DP = 4,06) anos e não houve diferença dessa medida entre grupos [$F(2, 18) = 26,17$; $p = 0,458$].

Além disso, 95,24% relatou uso de medicamentos, 42,86% praticava atividade física e 23,81%, psicoterapia. Todas as participantes relataram a presença de dor no momento da avaliação inicial, das quais 52,38% estavam há, pelo menos, uma semana sentindo dor continuamente. Não relataram queixas de efeitos adversos após as sessões de estimulação, nem queixas neurológicas ou comorbidades, avaliadas pela CIRS.

Ademais, os grupos não diferiam entre si antes do tratamento em termos de nível de ansiedade [$F(2,18) = 0,421$; $p = 0,663$], depressão [$F(2,18) = 1,059$; $p = 0,367$], funcionalidade

[F (2,18) = 1,096; p = 0,356], nível de sono: [F (2,18) = 0,051; p = 0,950], sonolência [F (2,18) = 0,477; p = 0,628] e estado cognitivo [F (2,18) = 0,817; p = 0,458]. Apenas diferiram em relação ao nível de dor [F (2,18) = 6,367; p = 0,008].

Houve efeito do fator tempo nas variáveis dor [F (1,18) = 10,965; p = 0,004; η^2 = 0,379], funcionalidade [F (1,18) = 19,203; p = 0,000; η^2 = 0,516], ansiedade [F (1,18) = 8,849; p = 0,008; η^2 = 0,330] e qualidade de vida [F (1,18) = 10,068; p = 0,005; η^2 = 0,359], com melhoria geral em todos os níveis, após o tratamento (ver Tabela 1).

Para análise mais detalhada dos resultados obtidos, considerou-se a diferença média padronizada para expressar o tamanho do efeito do tratamento na intensidade da dor medida através da EVA. Assim, uma diminuição na dor de menos de 15% é considerada como nenhuma mudança importante, de 15% ou mais como uma mudança minimamente importante, de 30% ou mais como uma mudança moderadamente importante e de 50% ou mais como uma mudança substancialmente importante (O'Connell et al., 2018). Nesse sentido, extrapolando-se os resultados estatísticos, observou-se redução importante no nível de percepção de dor das participantes avaliadas, uma vez que a redução correspondeu a 50% nos grupos que receberam a neuromodulação ativa (M1 ou CPFDL), conforme exposto na Tabela 1.

Tabela 1: Estatísticas descritivas das variáveis clínicas dos três grupos antes e após o tratamento das mulheres com fibromialgia.

Variável	Pré-tratamento			Pós-tratamento		
	G1-CPF DL	G2-M1	G3-SHAM	G1-CPF DL	G2-M1	G3-SHAM
Dor (EVA)	7,62 (0,92)	6,40 (0,55)	5,88 (1,25)	3,50 (3,16)	3,40 (3,97)	5,75 (3,37)
Funcionalidade (FIQ)	68,21 (14,69)	65,96 (13,96)	59,59 (6,34)	56,97 (12,77)	50,58 (13,10)	47,65 (12,94)
Ansiedade (BAI)	23,13 (12,05)	30,20 (23,05)	22,88 (9,28)	19,13 (9,22)	21,40 (12,76)	15,25 (11,81)
Depressão (BDI)	22,75 (9,35)	22,40 (13,41)	15,76 (9,68)	18,38 (5,58)	18,60 (12,28)	14,00 (12,01)
Qualidade de vida (HAQ)	23,75 (12,26)	28,00 (15,31)	27,38 (9,50)	18,88 (11,96)	19,40 (10,16)	22,63 (8,05)

Legenda: Médias e desvios-padrões para as variáveis dor, funcionalidade, ansiedade, depressão e qualidade de vida, antes e após o tratamento com os três protocolos da pesquisa.

Houve redução geral do nível de depressão após o tratamento, mas não houve diferença estatisticamente significativa para esta variável [F (1,18) = 2,810; p = 0,111; η^2 = 0,135]. Não houve diferenças estatisticamente significativas para o fator grupo e para interação entre tempo e grupo.

Em relação às variáveis eletrofisiológicas, não houve efeito do tempo, nem interação em alfa 1 nem em alfa 2 em nenhuma das regiões corticais, em ambos os hemisférios cerebrais. Seguiram-se, portanto, com as análises de correlação entre as variáveis eletrofisiológicas e entre elas e as variáveis comportamentais.

Houve correlação positiva moderada/forte entre as variáveis dor e alfa 1 em todas as regiões corticais, em ambos os hemisférios cerebrais: dor e alfa 1 pré-frontal direito [$r=0,508$, $p=0,019$]; dor e alfa 1 pré-frontal esquerdo [$r=0,560$, $p=0,008$]; dor e alfa 1 frontal direito [$r=0,488$, $p=0,025$]; dor e alfa 1 frontal esquerdo [$r=0,507$, $p=0,19$]; dor e alfa 1 parietal direito [$r=0,752$, $p=0,000$]; dor e alfa 1 parietal esquerdo [$r=0,674$, $p=0,001$]; dor e alfa 1 temporal direito [$r=0,593$, $p=0,005$]; dor e alfa 1 temporal esquerdo [$r=0,501$, $p=0,021$]; dor e alfa 1 occipital direito [$r=0,714$, $p=0,000$]; e dor e alfa 1 occipital esquerdo [$r=0,682$, $p=0,001$].

Ademais, houve correlação positiva moderada entre as variáveis dor e alfa 2 em algumas regiões corticais: dor e alfa 2 pré-frontal esquerdo [$r=0,448$, $p=0,042$]; dor e alfa 2 parietal direito [$r=0,521$, $p=0,015$]; dor e alfa 2 occipital direito [$r=0,569$, $p=0,007$]; e dor e alfa 2 occipital esquerdo [$r=0,477$, $p=0,029$].

Por fim, foram encontradas correlações positivas fortes entre alfa 1 em todas as regiões corticais (pré-frontal, frontal, parietal, temporal e occipital e em ambos os hemisférios cerebrais) – ver Tabela 2. Também foram obtidas correlações positivas de moderadas a fortes entre alfa 2 em todas as regiões corticais supracitadas, em ambos os hemisférios cerebrais (Tabela 3).

Tabela 2: Correlação entre a variável eletrofisiológica alfa 1 em todas as regiões corticais em ambos os hemisférios cerebrais.

	Occipital E	PF-D	PF-E	Frontal D	Frontal E	Parietal D	Parietal E	Temporal D	Temporal E
PF-D	0,584								
P valor	p=0,005*								
PF-E	0,582	0,993							
P valor	p=0,006*	p=0,001*							
Frontal D	0,577	0,953	0,934						
P valor	p=0,006*	p=0,001*	p=0,001*						
Frontal E	0,544	0,979	0,975	0,926					
P valor	p=0,011**	p=0,001*	p=0,001*	p=0,001*					
Parietal D	0,902	0,617	0,647	0,571	0,593				
P valor	p=0,001*	p=0,003*	p=0,002*	p=0,007*	p=0,005*				
Parietal E	0,873	0,670	0,677	0,621	0,670	0,918			
P valor	p=0,001*	p=0,001*	p=0,001*	p=0,003*	p=0,001*	p=0,001*			
Temporal D	0,689	0,957	0,947	0,943	0,948	0,722	0,808		
P valor	p=0,001*	p=0,001*	p=0,001*	p=0,001*	p=0,001*	p=0,001*	p=0,001*		
Temporal E	0,645	0,933	0,926	0,895	0,945	0,721	0,798	0,950	
P valor	p=0,002*	p=0,001*	p=0,001*	p=0,001*	p=0,001*	p=0,001*	p=0,001*	p=0,001*	
Occipital D	0,891	0,668	0,690	0,615	0,631	0,962	0,932	0,757	0,766
P valor	p=0,001*	p=0,001*	p=0,001*	p=0,003*	p=0,002*	p=0,001*	p=0,001*	p=0,001*	p=0,001*

*A correlação de Pearson é significativa no nível de $p < 0,01$.

** A correlação de Pearson é significativa no nível de $p < 0,05$.

Legenda: PF-D: Pré-frontal direito; PF-E: Pré-frontal esquerdo; D: Direito; E: Esquerdo.

Tabela 3: Correlação entre a variável eletrofisiológica alfa 2 em todas as regiões corticais em ambos os hemisférios cerebrais.

	Occipital E	PF-D	PF-E	Frontal D	Frontal E	Parietal D	Parietal E	Temporal D	Temporal E
PF-D P valor	0,555 P=0,009*								
PF-E P valor	0,643 P=0,002*	0,904 P=0,001*							
Frontal D P valor	0,633 P=0,002*	0,967 P=0,001*	0,865 P=0,001*						
Frontal E P valor	0,491 P=0,024*	0,917 P=0,001*	0,861 P=0,001*	0,907 P=0,001*					
Parietal D P valor	0,946 P=0,001*	0,686 P=0,001*	0,763 P=0,001*	0,744 P=0,001*	0,688 P=0,001*				
Parietal E P valor	0,883 P=0,001*	0,745 P=0,001*	0,700 P=0,001*	0,827 P=0,001*	0,745 P=0,001*	0,931 P=0,001*			
Temporal D P valor	0,506 P=0,019**	0,847 P=0,001*	0,751 P=0,001*	0,907 P=0,001*	0,837 P=0,001*	0,638 P=0,002*	0,737 P=0,001*		
Temporal E P valor	0,643 P=0,002*	0,839 P=0,001*	0,887 P=0,001*	0,858 P=0,001*	0,919 P=0,001*	0,797 P=0,001*	0,781 P=0,001*	0,775 P=0,001*	
Occipital D P valor	0,845 P=0,001*	0,731 P=0,001*	0,848 P=0,001*	0,758 P=0,001*	0,737 P=0,001*	0,930 P=0,001*	0,824 P=0,001*	0,606 P=0,004*	0,840 P=0,001*

*A correlação de Pearson é significativa no nível de $p < 0,01$.

** A correlação de Pearson é significativa no nível de $p < 0,05$.

Legenda: PF-D: Pré-frontal direito; PF-E: Pré-frontal esquerdo; D: Direito; E: Esquerdo.

DISCUSSÃO

No presente estudo, foi analisada a eficácia da aplicação da ETCC em dois diferentes locais de estimulação (M1 e CPFDL) em variáveis clínicas e mudanças eletrofisiológicas na atividade de alfa1 e alfa2 nas regiões pré-frontal, frontal, parietal, temporal e occipital em mulheres com FM. Não foram observadas diferenças significativas entre os efeitos da estimulação feita em M1 e no CPFDL, tendo ambas obtido bons resultados em aspectos importantes do quadro clínico da FM, como dor, funcionalidade, ansiedade, qualidade de vida e depressão. No tocante aos aspectos eletroencefalográficos, não foram observadas alterações nas atividades de alfa1 e alfa2 nas regiões corticais analisadas.

A aplicação da ETCC anódica em M1 tem sido baseada na premissa fisiológica de inibição talâmica direta, através das fibras tálamo-corticais, podendo resultar na modulação dos núcleos do tálamo. Por outro lado, os possíveis efeitos analgésicos atribuídos à aplicação em CPFDL poderiam ser explicados pela modulação do sistema límbico e do córtex cingulado anterior, os quais atuam nas dimensões emocionais da dor (Conde-Anton et al., 2020). Ainda que tais teorias não tenham sido completamente elucidadas, principalmente a que se refere ao CPFDL, ambas as regiões alvo foram capazes de proporcionar uma diminuição significativa nos níveis de dor na FM de acordo com os achados supracitados, independente do mecanismo de ação envolvido.

Lloyd et al. (2020) sugeriram, através de uma metanálise, que a estimulação em M1 é capaz de reduzir a intensidade da dor na FM, mas destacaram a importância da investigação de outros locais de estimulação, para assim acessar potenciais efeitos adicionais da ETCC. No presente trabalho, ao explorar a ETCC no CPFDL, pôde-se observar que a estimulação nesse local também foi capaz de gerar resultados significativos na diminuição de sintomas da FM.

Valle et al. (2009) também se atentaram para investigar e comparar os efeitos desses dois locais de estimulação, observando que a aplicação da ETCC de 2 mA, por 10 dias consecutivos e 20 minutos de estimulação, em M1 ou no CPFDL, pode induzir melhora no que diz respeito à dor e à qualidade de vida em pacientes com FM, corroborando, assim, com os resultados encontrados na presente pesquisa, embora com protocolo diferente.

A estimulação anódica em M1, por sua vez, tem sido explorada na literatura a partir de diferentes protocolos (Kang et al., 2020; Melo et al., 2020; Khedr et al., 2017) e tem mostrado um efeito relevante, principalmente na redução da dor, obtendo um nível de recomendação terapêutica de provável eficácia na prática clínica para o efeito analgésico (Lefaucheur et al., 2016). Entretanto, ainda há poucos estudos que exploram seus respectivos efeitos nos demais

aspectos do quadro clínico da FM. A partir do nosso experimento, a estimulação ativa em M1 foi capaz de melhorar a dor, ansiedade e depressão na amostra em questão. Utilizando uma metodologia semelhante, com a aplicação da ETCC combinada a um protocolo de exercício físico, Mendonça et al., (2016) também encontraram efeitos positivos para além da dor, como ansiedade e depressão, por exemplo. Este aspecto sugere que a prática de exercícios físicos pode auxiliar na melhora dos demais sintomas presentes na FM, como observado no nosso estudo.

Por outro lado, o CPFDL é destacado por ser uma região chave no processamento emocional e regulação de condições afetivas, como a dor, desempenhando um importante papel nos processos cognitivos (Barbey et al., 2013). Dessa forma, a estimulação nessa área tem seus efeitos voltados às redes emocionais, resultando em modulação da dor através da diminuição de sintomas emocionais associados (Duquette et al., 2007). Corroborando os resultados do presente estudo, no qual a ETCC no CPFDL mostrou efeitos significativos na diminuição dos níveis de dor, estudos prévios que utilizaram esse alvo terapêutico, mesmo através de diferentes protocolos, encontraram melhora nos escores de dor (To et al., 2017) e limiar doloroso (Silva et al., 2017). Embora os efeitos da neuromodulação nessa região nos níveis de ansiedade e depressão ainda se mostrem controversos na literatura (Conde-Antón, 2020), também houveram resultados positivos no contexto deste estudo.

Em adição, foi observada uma diminuição nos escores do grupo *sham* para as variáveis ansiedade, depressão, funcionalidade e qualidade de vida. Todavia, a redução não foi tão expressiva quanto a dos respectivos grupos de estimulação ativa, entretanto, vale salientar, que tal grupo também realizou o tratamento fisioterapêutico. Principalmente para a variável funcionalidade, os escores reduziram de maneira semelhante nos três grupos. Dessa forma, sugere-se que a prática de exercícios terapêuticos por si só pode atenuar os sintomas envolvidos no quadro clínico da FM, como psicológicos (Sosa-reina et al., 2017), relacionados à qualidade de vida (Gavi et al., 2014; Sosa-reina et al., 2017) e funcionalidade (Bidonde et al. 2017; Sosa-reina et al., 2017). No geral, a intervenção fisioterapêutica tem se mostrado promissora no manejo da FM, sem demonstrar efeitos adversos (Araújo & DeSantana, 2019). A ETCC, entretanto, tem se mostrado capaz de potencializar os efeitos da fisioterapia em síndromes esqueléticas como a FM (Teixeira et al., 2020), como observado no presente artigo, uma vez que os grupos ativos apresentaram melhoras mais expressivas que o grupo placebo. Assim, pode-se observar o potencial da ETCC como ferramenta combinada ao tratamento fisioterapêutico para a FM, capaz de otimizar os benefícios clínicos.

Do ponto de vista eletrofisiológico, a banda alfa apresenta um potencial a ser explorado na FM, a partir da sua relação com os diversos aspectos do seu quadro clínico, em especial a dor. Em geral, os estudos eletroencefalográficos de análise da dor crônica relatam amplitudes das ondas alfa alteradas em repouso na FM, nas regiões frontal, occipital e parietal do córtex cerebral (Pinheiro et al., 2016). De acordo com nossos achados, o aumento da atividade cortical de alfa se correlacionou com maiores níveis de dor. Nesse sentido, pode-se explicar tal fato a partir da possibilidade do componente afetivo e emocional da dor se correlacionarem com maior atividade da banda alfa em regiões relacionadas com a resposta ao estado doloroso, como o córtex cingulado anterior dorsal e subgenuar (Vanneste et al., 2017).

Desse modo, propõe-se o entendimento dos resultados observados no presente estudo como um fator relacionado com o processo doloroso crônico envolvido na FM. As oscilações de alfa2 têm sido associadas ao estado de alerta tônico em uma rede neural (córtex cingulado anterior, a ínsula anterior e o córtex pré-frontal anterior) (Sadaghiani et al., 2010), refletindo no processo doloroso crônico envolvido na FM. Nesse contexto, ainda, destaca-se o papel específico da atividade de alfa em condições de dor crônica, sugerindo assim, o relacionamento dessa banda de frequência com os indicativos de um mecanismo potencial de hipersensibilidade na FM (Lee et al., 2018).

Os padrões eletroencefalográficos não se mostraram alterados após os protocolos com a ETCC em nenhuma das regiões cerebrais analisadas. Duas teorias podem estar relacionadas aos resultados encontrados: a primeira delas, refere-se à limitação espacial do EEG como ferramenta avaliativa. Embora mudanças na atividade elétrica cortical que pudessem ser acessadas pelo EEG fossem esperadas, os efeitos da estimulação em M1 e no CPFDL podem se dar a partir da modulação de estruturas mais profundas, como a atividade talâmica (Silva et al., 2017). Em outro ponto de vista, destaca-se a apresentação do estado de dor instalado como parte da rede neural de referência, proposto por Vanneste et al. (2017). Dessa maneira, sugere-se que, embora a ETCC possa interferir na conectividade funcional cerebral (Lefaucheur et al., 2017), seria mais difícil alterar a rede neural padrão, que poderia ter sido solidificada a partir da cronicidade da dor nessa população. Entretanto, ainda que mudanças eletrofisiológicas não tenham sido acessadas, a melhora clínica sobressaiu em ambos os locais de estimulação, refletindo o benefício terapêutico da ETCC, combinada à fisioterapia, para diversos aspectos do quadro clínico da FM.

CONCLUSÃO

A ETCC, complementar à fisioterapia, aplicada em M1 não foi superior à aplicada no CPFDL para redução de dor, ansiedade, depressão, funcionalidade e qualidade de vida em mulheres com FM, pois ambos os protocolos apresentaram resultados positivos. Em relação à funcionalidade, qualidade de vida, ansiedade e depressão, pode-se inferir que o exercício terapêutico, por si só, foi capaz de auxiliar na redução desses sintomas, visto que a ETCC não ofereceu benefícios adicionais, pois o grupo *sham* também apresentou bons resultados. Para a variável dor, observou-se efeito adicional da ETCC em M1 e no CPFDL, sendo considerada uma redução substancialmente importante nos grupos ativos, o que não foi observado no grupo *sham*.

O aumento da atividade cortical de alfa se correlacionou com maiores níveis de dor, podendo o componente afetivo e emocional da dor estar relacionado com maior atividade da banda alfa em regiões relacionadas com a resposta ao estado doloroso. No tocante aos aspectos eletroencefalográficos analisados após a aplicação da neuromodulação, não foram observadas alterações nas atividades de alfa1 e alfa2 nas regiões corticais. Todavia, mesmo que as alterações eletrofisiológicas não tenham sido acessadas na região cortical, observou-se melhora clínica dos sintomas da FM, a qual se sobressaiu em ambos os locais de estimulação. Assim, obteve-se, principalmente, o benefício terapêutico da ETCC, combinada à fisioterapia, para redução da dor em mulheres com FM.

REFERÊNCIAS

- American Psychological Association [APA]. (2001). *Publication manual of the American Psychological Association*. 5ª edição. Washington, DC: APA.
- Araújo, F. M., & DeSantana, J. M. (2019). Physical therapy modalities for treating fibromyalgia. *F1000Research*, 8.
- Barbey, A. K., Koenigs, M., & Grafman, J. (2013). Dorsolateral prefrontal contributions to human working memory. *Cortex*, 49(5), 1195-1205.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56(6), 893-897.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Carbin, M. G. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 8(1), 77-100.

- Bidonde, J., Busch, A. J., Schachter, C. L., Overend, T. J., Kim, S. Y., Góes, S. M., ... & Foulds, H. J. (2017). Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).
- Boonstra, T. W., Nikolin, S., Meisener, A. C., Martin, D. M., & Loo, C. K. (2016). Change in mean frequency of resting-state electroencephalography after transcranial direct current stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 1-13.
- Cavalcante, A. B., Sauer, J. F., Chalot, S. D., Assumpção, A., Lage, L. V., Matsutani, L. A., & Marques, A. P. (2006). The prevalence of fibromyalgia: a literature review. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 46(1), 40-48.
- Conde-Antón, Á., Hernando-Garijo, I., Jiménez-del-Barrio, S., Mingo-Gómez, M. T., Medrano-de-la-Fuente, R., & Ceballos-Laita, L. (2020). Efectos de la estimulación transcraneal por corriente directa y de la estimulación magnética transcraneal en pacientes con fibromialgia. Revisión sistemática. *Neurología*.
- Crucchi, G., Garcia-Larrea, L., Hansson, P., Keindl, M., Lefaucheur, J. P., Paulus, W., ... & Attal, N. (2016). EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *European Journal of Neurology*, 23(10), 1489-1499.
- Cummiford, C. M., Nascimento, T. D., Foerster, B. R., Clauw, D. J., Zubieta, J. K., Harris, R. E., & DaSilva, A. F. (2016). Changes in resting state functional connectivity after repetitive transcranial direct current stimulation applied to motor cortex in fibromyalgia patients. *Arthritis Research & Therapy*, 18(1), 1-12.
- DaSilva, A. F., Volz, M. S., Bikson, M., & Fregni, F. (2011). Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, 51, 1-11.
- Duquette, M., Roy, M., Lepore, F., Peretz, I., & Rainville, P. (2007). Cerebral mechanisms involved in the interaction between pain and emotion. *Revue Neurologique*, 163(2), 169-179.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- Gavi, M. B. R. O., Vassalo, D. V., Amaral, F. T., Macedo, D. C. F., Gava, P. L., Dantas, E. M., & Valim, V. (2014). Strengthening exercises improve symptoms and quality of life but do not change autonomic modulation in fibromyalgia: a randomized clinical trial. *PLoS One*, 9(3), e90767.

- González-Roldán, AM, Cifre, I, Sitges, C & Montoya, P. (2016). Altered Dynamic of EEG Oscillations in Fibromyalgia Patients at Rest. *Pain Medicine.*, 17(6), 1058-1068.
- Gomes, M. da M. (2015). Bases fisiológicas do eletroencefalograma. *Revista Brasileira de Neurologia*, 51(1), 12-17.
- Hargrove, J. B., Bennett, R. M., Simons, D. G., Smith, S. J., Nagpal, S., & Deering, D. E. (2010). Quantitative electroencephalographic abnormalities in fibromyalgia patients. *Clinical EEG and Neuroscience*, 41(3), 132-139.
- Helpfenstein, M. Jr., M. H., Goldenfum, M. A., & Siena, C. A. F. (2012). Fibromialgia: aspectos clínicos e ocupacionais. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 58(3), 358-365.
- Hou, W. H., Wang, T. Y., & Kang, J. H. (2016). The effects of add-on non-invasive brain stimulation in fibromyalgia: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Rheumatology*, 55(8), 1507-1517.
- Huskisson, E. C. (1974). Measurement of pain. *The lancet*, 304(7889), 1127-1131.
- Kang, J. H., Choi, S. E., Park, D. J., Xu, H., Lee, J. K., & Lee, S. S. (2020). Effects of add-on transcranial direct current stimulation on pain in Korean patients with fibromyalgia. *Scientific Reports*, 10(1), 1-8.
- Khedr, E. M., Omran, E. A., Ismail, N. M., El-Hammady, D. H., Goma, S. H., Kotb, H., ... & Ahmed, G. A. (2017). Effects of transcranial direct current stimulation on pain, mood and serum endorphin level in the treatment of fibromyalgia: A double blinded, randomized clinical trial. *Brain Stimulation*, 10(5), 893-901.
- Lee, U., Kim, M., Lee, K., Kaplan, C. M., Clauw, D. J., Kim, S., ... & Harris, R. E. (2018). Functional brain network mechanism of hypersensitivity in chronic pain. *Scientific Reports*, 8(1), 1-11.
- Lefaucheur, J. P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., ... & Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56-92.
- Linn, B. S., Linn, M. W., & Gurel, L. E. E. (1968). Cumulative illness rating scale. *Journal of the American Geriatrics Society*, 16(5), 622-626.
- Lloyd, D. M., Wittkopf, P. G., Arendsen, L. J., & Jones, A. K. (2020). Is transcranial direct current stimulation (tDCS) effective for the treatment of pain in fibromyalgia? A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Pain*.
- Marques, A. P., Matsutani, L. A., Ferreira, E. A. G., & Mendonça, L. L. F. D. (2002). A fisioterapia no tratamento de pacientes com fibromialgia: uma revisão da literatura. *Rev Bras Reumatol*, 42(1), 42-8.

- Melo, G. A., de Oliveira, E. A., dos Santos Andrade, S. M. M., Fernández-Calvo, B., & Torro, N. (2020). Comparison of two tDCS protocols on pain and EEG alpha-2 oscillations in women with fibromyalgia. *Scientific Reports*, 10(1), 1-7.
- Mendonca, M. E., Simis, M., Grecco, L. C., Battistella, L. R., Baptista, A. F., & Fregni, F. (2016). Transcranial direct current stimulation combined with aerobic exercise to optimize analgesic responses in fibromyalgia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 68.
- O'Connell, N. E., Marston, L., Spencer, S., DeSouza, L. H., & Wand, B. M. (2018). Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane database of systematic reviews*, (3).
- Pinheiro, E. S. D. S., Queirós, F. C. D., Montoya, P., Santos, C. L., Nascimento, M. A. D., Ito, C. H., ... & Baptista, A. F. (2016). Electroencephalographic patterns in chronic pain: a systematic review of the literature. *PloS One*, 11(2), e0149085.
- Sadaghiani, S., Scheeringa, R., Lehongre, K., Morillon, B., Giraud, A. L., & Kleinschmidt, A. (2010). Intrinsic connectivity networks, alpha oscillations, and tonic alertness: a simultaneous electroencephalography/functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*, 30(30), 10243-10250.
- Silva, A. F., Zortea, M., Carvalho, S., Leite, J., da Silva Torres, I. L., Fregni, F., & Caumo, W. (2017). Anodal transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex modulates attention and pain in fibromyalgia: randomized clinical trial. *Scientific Reports*, 7(1), 1-11.
- Sosa-Reina, M. D., Nunez-Nagy, S., Gallego-Izquierdo, T., Pecos-Martín, D., Monserrat, J., & Álvarez-Mon, M. (2017). Effectiveness of therapeutic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BioMed research international*, 2017.
- Teixeira, P. E., Alawdah, L., Alhassan, H. A. A., Guidetti, M., Priori, A., Papatheodorou, S., & Fregni, F. (2020). The Analgesic Effect of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) combined with Physical Therapy on Common Musculoskeletal Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Principles and Practice of Clinical Research* (2015), 6(1), 23.
- To, W. T., James, E., Ost, J., Hart, J., De Ridder, D., & Vanneste, S. (2017). Differential effects of bifrontal and occipital nerve stimulation on pain and fatigue using transcranial direct current stimulation in fibromyalgia patients. *Journal of Neural Transmission*, 124(7), 799-808.

- Valle, A., Roizenblatt, S., Botte, S., Zaghi, S., Riberto, M., Tufik, S., ... & Fregni, F. (2009). Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *Journal of Pain Management*, 2(3), 353.
- Vanneste, S., Ost, J., Van Havenbergh, T., & De Ridder, D. (2017). Resting state electrical brain activity and connectivity in fibromyalgia. *PloS One*, 12(6), e0178516.
- Zhu, C. E., Yu, B., Zhang, W., Chen, W. H., Qi, Q., & Miao, Y. (2017). Effectiveness and safety of transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 49(1), 2-9.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De maneira geral, o EEG pode ser um bom recurso para avaliação e acompanhamento de resposta ao tratamento, tal como observado nas análises correlacionais. Entretanto, para este último aspecto, podem ser necessárias amostras maiores para que os achados sejam significativos nas análises antes e após o tratamento.

Percebeu-se que é ascendente o interesse na investigação eletroencefalográfica de indivíduos com FM. Embora haja diferentes abordagens deste meio de avaliação nessa população, os achados são discordantes e insuficientes para fornecer uma conclusão precisa, conforme apresentado na revisão sistemática. A variedade de protocolos seguidos por esses autores pode justificar a incongruência entre os achados. Além disso, foi possível observar uma correlação positiva entre performance cognitiva e o poder espectral da frequência alfa em mulheres com FM, além de correlações positivas entre percepção de nível de dor e a atividade cortical de alfa. Assim, as análises da atividade elétrica cortical utilizando os registros do EEG configuram-se como um promissor método de avaliação e identificação de um biomarcador na FM. Nesse sentido, sugere-se a padronização dos protocolos de utilização do EEG, a fim de reduzir possíveis vieses entre os estudos, facilitando, assim, a comparação entre os resultados encontrados.

No tocante ao tratamento da FM, os resultados apontam para os benefícios da fisioterapia no quadro clínico geral, especialmente para a funcionalidade e qualidade de vida. A ineficiência da farmacoterapia tem instigado cientistas a investigarem possibilidades terapêuticas alternativas, com o intuito de maximizar a qualidade de vida dessa população, reduzindo o sofrimento decorrente do amplo quadro clínico da FM. Os recursos fisioterapêuticos mais estudados nos últimos anos foram os exercícios resistidos e aeróbicos, a hidroterapia, a cinesioterapia e a neuromodulação. Ressalta-se que as características individuais devem ser levadas em consideração para escolha do tratamento, devido à heterogeneidade dos sintomas que podem estar presentes em cada paciente. Sugere-se que o acompanhamento seja multiprofissional, composto por fisioterapeuta, médico, psicólogo, terapeuta ocupacional e nutricionista, devido ao quadro clínico da FM ser multifatorial.

Em relação à ETCC, tem-se que ela se configura como uma técnica capaz de auxiliar na melhora da dor, ansiedade e depressão nessa população. De maneira geral, constatou-se, através da revisão sistemática, que a estimulação anódica em M1 por 20 minutos parece reduzir os sintomas de depressão em pacientes com quadro depressivo mais grave. A neuromodulação parece ser mais eficaz quando aplicada em dias consecutivos. No entanto, é importante ressaltar

que a heterogeneidade metodológica dos estudos indica a falta de definição sobre o protocolo de ETCC mais adequado na FM. O estudo empírico sobre os efeitos da ETCC, complementar à fisioterapia, mostrou que a neuromodulação em M1 ou no CPFDL foram capazes de reduzir substancialmente a dor de mulheres com FM. Portanto, ambos os locais de estimulação parecem ser opções viáveis a serem utilizadas nessa população.

FINANCIAMENTO

Este trabalho foi parcialmente financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Brasil – CNPq (nº 307366/2017-0, nº 311910/2017-3); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES); Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado da Paraíba (FAPESQ); e Pronex, Projeto 008/2019.

APÊNDICE

Apêndice – Produções realizadas sobre Neurociências, Fibromialgia e Neuromodulação

Artigos

1. Melo, G. A., Madruga, M. L. L. H., & Torro, N. (2021). Electroencephalographic Evaluation in Fibromyalgia: A Systematic Review. *Clinical EEG and Neuroscience*, 1550059421997128.
2. Melo, G. A., de Oliveira, E. A., dos Santos Andrade, S. M. M., Fernández-Calvo, B., & Torro, N. (2020). Comparison of two tDCS protocols on pain and EEG alpha-2 oscillations in women with fibromyalgia. *Scientific Reports*, 10(1), 1-7.
3. Melo, G. A., Madruga, M. L. L. H., de Araújo Silva, C. J., & Torro, N. (2021). Association between pain, anxiety, and alpha2 frontal activity in women with fibromyalgia. *Acta Scientiarum. Health Sciences*, 43, e49846-e49846.
4. Melo, G. A., de Lima Araújo, G., de Vasconcelos, A. M., & Torro, N. (2020). Recursos terapêuticos para a fibromialgia: uma revisão sistemática. *Revista Contexto & Saúde*, 20(38), 49-56.
5. Melo, G., Madruga, M., & Torro, N. (2020). Análise das comorbidades associadas à fibromialgia: uma revisão bibliométrica. *Psicologia, Saúde & Doenças*, 21(2), 395-403.
6. Melo, G. A., de Oliveira, E. A., dos Santos Andrade, S. M. M., & Torro, N. (2020). Neuromodulation complementary to physiotherapy in fibromyalgia and its electroencephalographic correlates: a randomized clinical trial protocol. *Research, Society and Development*, 9(9), e292996799-e292996799.
7. Melo, G. A., de Pontes, V. A., de Oliveira, E. A., dos Santos Andrade, S. M. M., & Torro, N. (2020). Efeito placebo da neuromodulação sobre sintomas da fibromialgia: um relato de caso. *Research, Society and Development*, 9(10), e4549108653-e4549108653.
8. Melo, G. A.; Madruga, M. L. L. H.; Marinho, J. S.; Torro, N. (2019). Análise dos perfis sociodemográfico e clínico de mulheres com fibromialgia. *Temas em Saúde*, 19, 24-34.
9. Madruga, M. L. L. H., Melo, G. A., Martins, M. L., Aranha, R. E. L. B., Marinho, J. S., Alves, N. T. (2018). Estudo eletroencefalográfico de indivíduos com dor crônica decorrente da fibromialgia: uma revisão da literatura. *Scientific Research and Reviews*, p. 1.

Livros

1. Melo, G. A. Desvendando a fibromialgia: do diagnóstico ao tratamento (Org.). (2021) 1. ed. João Pessoa: Ideia, 1, 162p.
2. Silva, A. M. R., Vasconcelos, A. M., Melo, G. A. (Org.). (2021). Neurociência e Envelhecimento: em busca da longevidade. 1. ed. João Pessoa: Ideia, 1, 262p.

Capítulos de livros

1. Melo, G. A., Madruga, M. L. L. H., Araujo, G. L., Torro, N. (2021). Correlatos neurais na fibromialgia: o que se pode observar nos exames de imagem?. In: Géssika Araújo de Melo. (Org.). Desvendando a fibromialgia: do diagnóstico ao tratamento. 1ed.João Pessoa: Ideia, 1, 51-64.
2. Oliveira, M. B. R., Araujo, G. L., Marinho, M. F. S., Melo, G. A. (2021). Estimulação magnética transcraniana para os sintomas da fibromialgia. In: Géssika Araújo de Melo. (Org.). Desvendando a fibromialgia: do diagnóstico ao tratamento. 1ed.João Pessoa: Ideia, 1, 115-126.
3. Magalhaes, M. C., Marinho, M. F. S., Oliveira, M. B. R. Melo, G. A. (2021). Práticas integrativas e complementares: aplicabilidades em indivíduos com fibromialgia. In: Géssika Araújo de Melo. (Org.). Desvendando a fibromialgia: do diagnóstico ao tratamento. 1ed.João Pessoa: Ideia, 1, 145-162.
4. Madruga, M. L. L. H., Melo, G. A., Pontes, V. A., Magalhaes, M. C. (2021). Envelhecimento cerebral. In: Ana Maria Rodrigues da Silva; Aline Miranda de Vasconcelos. Géssika Araújo de Melo. (Org.). Neurociência e Envelhecimento: em busca da longevidade. 1ed.João Pessoa: Ideia, 1, 23-34.
5. Melo, G. A., Madruga, M. L. L. H., Vasconcelos, A. M., Silva, A. M. R. (2021). Neuroplasticidade e desempenho motor. In: Ana Maria Rodrigues da Silva; Aline Miranda de Vasconcelos. Géssika Araújo de Melo. (Org.). Neurociência e Envelhecimento: em busca da longevidade. 1ed.João Pessoa: Ideia, 1, 35-48.
6. Pontes, V. A., Madruga, M. L. L. H., Magalhaes, M. C., Maciel, M. L. F., Melo, G. A. (2021). Como o exercício físico pode contribuir para reduzir os sintomas da fibromialgia?. In: Géssika Araújo de Melo. (Org.). Desvendando a fibromialgia: do diagnóstico ao tratamento. 1ed.João Pessoa: Ideia, 1, 87-102.
7. Melo, G. A., Vasconcelos, A. M., Araujo, G. L., Torro, N. (2020). Sintomas psicológicos e quadro clínico da fibromialgia: um estudo correlacional. In: Giselle Medeiros da Costa; Maria Luiza Souto Porto. (Org.). Saúde a serviço da vida. 6ed.João Pessoa: Instituto Medeiros de Educação Avançada, 6, 860-878.
8. Torro, N., Vascolcelos, A. M., Melo, G. A. (2020). Efeito placebo da estimulação transcraniana por corrente contínua na dor. In: Giselle Medeiros da Costa; Maria Luiza Souto Porto. (Org.). Saúde a serviço da vida. 3ed.João Pessoa: Instituto Medeiros de Educação Avançada, 3, 215-233.

9. Araujo, G. L., Melo, G. A., Vasconcelos, A. M., Torro, N. (2020). Neuromodulação no tratamento da fibromialgia: uma revisão sistemática. In: Giselle Medeiros da Costa; Maria Luiza Souto Porto. (Org.). Saúde a serviço da vida. 3ed. João Pessoa: Instituto Medeiros de Educação Avançada, 3, 677-695.
10. Melo, G. A., Alves, N. T. (2017). O eletroencefalograma na avaliação da atividade elétrica cortical na dor crônica. In: Suellen Marinho Andrade. (Org.). Fisioterapia e neurociências: práticas baseadas em evidências. 1ed. Rio de Janeiro: Virtualbooks Editora, 2017, v. 1, p. 84-89.
11. Aranha, R. E. L. B., Alves, N. T., Melo, G. A. (2017). Estimulação transcraniana por corrente contínua na Migrânea Crônica. In: Suellen Marinho Andrade. (Org.). Neuroestimulação e fisioterapia: perspectivas em neurociências. 1ed. Rio de Janeiro: Virtualbooks Editora, 1, p. 31-40.
12. Melo, G. A., Alves, N. T., Oliveira, E. A., Aranha, R. E. L. B., Andrade, S. M., Rodrigues, E. T. A., Martins, W. K. N. (2017). Neuroestimulação na Fibromialgia: um estudo sobre a estimulação transcraniana por corrente contínua na dor. In: Suellen Marinho Andrade. (Org.). Neuroestimulação e fisioterapia: perspectivas em neurociências. 1ed. Rio de Janeiro: Virtualbooks Editora, 1, 41-50.