



FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:
CIÊNCIAS MÉDICAS

TESE DE DOUTORADO

**EFICÁCIA DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA COM
CORRENTE CONTÍNUA DE LONGO PRAZO EM NÍVEL
DOMICILIAR SOBRE O CÓRTEX PRÉ-FRONTAL
DORSOLATERAL ESQUERDO NA FIBROMIALGIA:
UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

ALINE PATRÍCIA BRIETZKE

ORIENTADOR

Prof. Wolnei Caumo, M.D., PhD.

TESE DE DOUTORADO

**EFICÁCIA DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA COM CORRENTE
CONTÍNUA DE LONGO PRAZO EM NÍVEL DOMICILIAR SOBRE O CÓRTEX
PRÉ-FRONTAL DORSOLATERAL ESQUERDO NA FIBROMIALGIA:
UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

ALINE PATRÍCIA BRIETZKE

ORIENTADOR

Prof. Wolnei Caumo, M.D., PhD.

Tese apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Doutora em Medicina:
Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em
Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre, abril de 2018

CIP - Catalogação na Publicação

Brietzke, Aline Patricia
EFICÁCIA DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA COM
CORRENTE CONTÍNUA DE LONGO PRAZO EM NÍVEL DOMICILIAR
SOBRE O CÓRTEX PRÉ-FRONTAL DORSOLATERAL ESQUERDO NA
FIBROMIALGIA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO /
Aline Patricia Brietzke. -- 2018.
163 f.
Orientador: Wolnei Caumo.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2018.

1. Estimulação transcraniana de corrente contínua.
2. Fibromialgia. 3. Modulação condicionada da dor. 4.
BDNF. 5. Neuroplasticidade. I. Caumo, Wolnei,
orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Wolnei Caumo pela oportunidade e pela confiança ao longo desta etapa da minha vida. Aprendi com seus ensinamentos que a persistência pela ciência e pesquisa valem a pena. Agradeço por toda ajuda neste trabalho e por acreditar em mim;

Aos amigos Luciana Antunes e Tiago Cardinal pela confiança, incentivo e carinho;

À amiga Fabiana Carvalho pela ajuda com equipamento de ETCC e pelas palavras de otimismo e perseverança;

Às amigas Janete Bandeira, Jessica Elkfury e Assunta Gasparin pela ajuda com as coletas e avaliações;

Aos amigos José Romariz e Gerardo Beltran pela ajuda com coletas e pela amizade nos momentos difíceis;

Ao amigo Maxciel Zortea pela ajuda com análise estatística e escrita da tese;

À Profa. Dra. Andressa Souza pela análise das amostras;

Ao Prof. Felipe Fregni pelos ensinamentos em Harvard na visita de 3 meses no doutorado sanduíche;

Aos engenheiros Paulo Sanches e Danton pela pronta ajuda com os equipamentos de ETCC domiciliar;

Aos colegas da Unidade de Análises Moleculares e de Proteínas (UAMP) Patricia, Jeferson e Everaldo pela ajuda com processamento de amostras;

Aos colegas do Grupo de Pesquisa Dor & Neuromodulação pelo companheirismo e apoio ao longo desses anos;

Ao Hospital de Clínicas, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas pela oportunidade e novas perspectivas na ciência;

Aos meus pais Márcia e Vítor pelo carinho e incentivo ao longo da vida;

Ao meu irmão Alexandre pelo entusiasmo e incentivo;

Ao meu querido companheiro Alessandro pelo amor e carinho ao longo desses anos.

“A persistência é o caminho do êxito”

Charles Chaplin

RESUMO

Introdução: Estimulação transcraniana com corrente contínua (ETCC) é um método não invasivo de estimulação cerebral que modifica o potencial de repouso da membrana neuronal através de uma corrente elétrica de baixa intensidade. Trata-se de uma técnica neuromodulatória aplicável ao contexto terapêutico de disfunções do sistema nervoso implicados na fisiopatologia da dor e transtornos neuropsiquiátricos, com baixo custo, mínimos efeitos adversos e fácil aplicação. A ETCC tem se mostrado eficaz no tratamento de dores crônicas incluindo a fibromialgia (FM) em curto prazo. Seu uso se sustenta na melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos dessa síndrome, os quais incluem processos de desinibição em nível cortical e infracortical, demonstrado por medidas neurofisiológicas como facilitação e desinibição, assim como redução da potência dos sistemas modulatórios descendentes da dor, além de alterações nas vias nociceptivas periféricas, como as fibras nervosas finas. No entanto, essa alteração isolada não foi previamente associada à disfunção no sistema de modulação descendente da dor (SMDD), observado na FM. As áreas de aplicação da ETCC dependem do objetivo terapêutico. O córtex motor primário (M1) é o alvo mais estudado e com maior contingente de evidências para o tratamento da dor e reabilitação motora, enquanto o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (DLPFC) tem sido eficaz na depressão e melhora dos componentes psicoafetivos dos pacientes com dor crônica. Seu principal limitador prático é a necessidade de ir ao centro de atendimento durante dias consecutivos, pois o efeito terapêutico sustentado da ETCC necessita repetição das sessões. **Objetivos:** Esta tese está constituída por dois estudos. O primeiro objetiva examinar se a disfunção de fibras finas que ocorre em pacientes com FM está ligada a um mau funcionamento do sistema modulador descendente da dor. No segundo, o objetivo é avaliar a eficácia do uso em longo prazo da ETCC em nível domiciliar na FM, com o objetivo de facilitar o uso e permitir a disponibilização desta técnica a pacientes do Sistema Único de Saúde.

Estudo I: No primeiro estudo avaliamos se a disfunção de fibras nervosas finas periféricas está ligada a um mau funcionamento do sistema modulador descendente da dor (SMD) na FM. **Métodos:** Foi realizado um estudo exploratório no qual 41 mulheres com FM e 28 voluntárias saudáveis foram submetidas a testes psicofísicos que avaliaram a função de fibras sensitivas envolvidas na nocicepção. O teste quantitativo sensorial (QST) foi utilizado para medir o limiar perceptivo térmico (HTT), o limiar de dor térmica (HPT) e o limiar de

tolerância à dor térmica (HPT_o), bem como avaliar a mudança na Escala Numérica de Dor (NPS0-10) durante uma tarefa de modulação da dor condicionada (CPM-task). A algometria foi utilizada para determinar o limiar de pressão de dor (PPT). Escalas para avaliação de catastrofização, ansiedade, depressão e distúrbios do sono também foram aplicadas. O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) foi medido como um marcador de neuroplasticidade. Realizamos modelos de regressão linear multivariada por grupo (saudáveis e FM) para estudar a relação entre a função do SMD e sua relação com as medidas psicofísicas. **Resultados:** As amostras diferiram em seu perfil psicológico, e nas medidas psicofísicas, o grupo e pacientes com FM apresentou menor sensibilidade e limiares de dor. Na FM, mas não nos saudáveis, os modelos de regressão revelaram que o HTT estava relacionado ao BDNF e ao CPM-Task (Hotelling's Trace = 1,80, $P < 0,001$, poder = 0,94, $R^2 = 0,64$). HTT foi correlacionado positivamente com a CPM-task ($B = 0,98$, $P = 0,004$, $\text{Partial-}\eta^2 = 0,25$), e ao HPT ($B = 1,61$, $P = 0,008$, $\text{parcial-}\eta^2 = 0,21$). No entanto PPT não foi correlacionado com o HTT. Na FM a relação do BDNF com CPM-Task teve uma relação negativa ($B = -0,04$, $P = 0,043$, $\text{parcial-}\eta^2 = 0,12$) e a HPT foi diretamente proporcional ($B = -0,08$, $P = 0,03$, $\text{parcial-}\eta^2 = 0,14$). O BDNF não influenciou no modelo. E os efeitos adversos relatados foram maiores no grupo ativo (17,8%) em comparação com o grupo sham (6,6%). **Conclusão:** A disfunção sensorial periférica está associada positivamente à disfunção do sistema modulatório descendente da dor e aos níveis séricos de BDNF na FM, o que não ocorre em indivíduos saudáveis.

Estudo II: O segundo estudo teve como objetivo avaliar a eficácia do uso domiciliar de 60 sessões da ETCC-ativa e ETCC-simulada aplicadas sobre a área DLPFC esquerda, nas pacientes com diagnóstico de FM. **Métodos:** Foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo cego, em paralelo, controlado com ETCC-simulada em 20 mulheres com diagnóstico de fibromialgia. A estimulação foi realizada durante cinco dias consecutivos na semana, durante 30 min, com a intensidade de 2 mA, por 12 semanas, totalizando 60 sessões. As pacientes receberam treinamento para uso do equipamento especialmente desenvolvido para uso domiciliar e mantinham contato com o pesquisador responsável por meio de mensagem de texto diariamente. Os efeitos foram medidos por meio da escala visual de dor (EAV) durante o curso de 12 semanas de tratamento, bem como o uso de analgésicos e possíveis eventos adversos, diariamente. Foram avaliados os níveis de depressão, catastrofismo e capacidade funcional para tarefas diárias, QST para verificar limiar de dor e tolerância ao calor, PPT e dosagem dos níveis séricos de BDNF no início, após 30 sessões e no final do

tratamento. Um modelo linear misto com efeitos fixos foi usado para comparar mudanças nos escores de dor na EAV ao longo do tratamento. **Resultados:** A ETCC ativa domiciliar reduziu os escores de dor pela EAV ($p < 0.001$) quando comparado ao sham, com uma redução média de dor de 64% ($p < 0.001$). Além disso, ETCC ativa reduziu significativamente a incapacidade relacionada a dor [B-PCP:S score total ($p = 0.023$); $\eta^2 = 0.61$]. Também reduziu os escores nas medidas clínicas de depressão, catastrofismo e qualidade do sono [BDI-II, PCS e PSQI ($p < 0.05$)]. No entanto, ETCC ativa aumentou os escores na algometria (PPT) e tolerância térmica (HPTo) ($p < 0.01$). O BDNF não influenciou no modelo. Os efeitos adversos relatados foram maiores no grupo ativo (17,8%) em comparação com o grupo sham (6,6%).

Conclusão: A ETCC para uso domiciliar mostrou-se segura e eficaz na redução da dor, incapacidade relacionada a dor, sintomas depressivos e catastróficos e redução do uso de analgésicos.

O conjunto de dados desta tese sugere que em pacientes fibromiálgicas, o nível de disfunção do sistema modulador descendente da dor está relacionado ao nível de disfunção de fibras nervosas finas periféricas envolvidas na nocicepção. Além disso, a ETCC de longo prazo em fibromiálgicas foi eficaz na melhora dos sintomas disfuncionais relacionados à dor crônica e se mostrou adequada para uso domiciliar.

Palavras-chave: BDNF, Estimulação transcraniana de corrente contínua, Fibromialgia, Modulação condicionada da dor, Neuroplasticidade.

Registro do estudo: *clinical trials.gov* – NCT 02652988

ABSTRACT

Introduction: Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a noninvasive method of brain stimulation that modifies the resting potential of the neuronal membrane through a low intensity electrical current. It is a neuromodulatory technique to the therapeutic context of dysfunctions of the nervous system implicit in physiotherapy and neuropsychological disorders, with low cost, adverse effects and easy application. tDCS has been effective without a chronic fight process, including fibromyalgia (FM), in which the processes of disinhibition are cortical and infracortical, demonstrated by neurophysiological as intracortical facilitation and disinhibition, as well as reduction of the power of the systems descending pain modulators. In addition, studies have shown a severity of inhibition of central positive correlation with BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) levels and seems to have some relation to the peripheral nociceptive pathways, as the areas of application of the stimulation depend on the primary motor cortex (M1) is the most studied target and the largest contingent of selection for the treatment of pain and motor reaction, while the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) was effective in the treatment of depression and psychoaffective components in cases of patients with the chronic condition. Although tDCS has been successful in treating FM, its main limiter is a need for the service center for consecutive days as it has cumulative effect. In fact, the erasure of the sessions guaranteed the therapeutic effect of the ETCC. The application of measures on consecutive days motivated the study of its value when applied at the household level, in order to allow the large-scale treatment technique to be adopted in the Unified Health System. This is proved by two studies. The first objective is to examine whether a fine-fiber dysfunction that occurs in patients with FM is linked to an operation of the pain-modulating system. Neuropathy of long nerve fibers has been implicated by a descriptor of pain, neurophysiological and psychophysiological neurophysiology, as well as skin biopsy studies. However, this comparison was not associated with dysfunction in the descending pain system (DPMS) not on FM. Objective did the study explore the association of dysfunction of small fibers with the DPMS and other substitutes for nociceptive changes in FM. In the second, the term is a measure of long-term use of ETCC at household level in FM

Study I: In this first study evaluating the presence of nerve and peripheral fiber failure, it is linked to the functioning of the descending pain modulator system (DPMS) in FM.

Methods: It was performed an exploratory study with 41 FM women and 28 healthy volunteers whose were evaluated in psychophysical tests that evaluated a function of sensory fibers involved in nociception. The quantitative sensory test (QST) was used to measure the

Heat thermal threshold (HTT), the heat pain threshold (HPT) and the thermal pain tolerance (HPTo), as well as the numerical scale of pain (NPS0 -10) over a task of modulation of conditioned pain (CPM-task). Algometry was used to determine the pain pressure threshold (PPT). Scales for evaluation of catastrophic, anxiety, depression and sleep disorders were also applied. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) was measured as a marker of neuroplasticity. Multivariate linear regression models by group (health and FM) for a relationship between a descending modulatory system function and its relationship with psychophysical measures. **Results:** The samples differed in their psychological profile, and in the psychophysical measures, the group and the patients with FM had lower sensitivity and pain thresholds. At FM, regression models revealed that HTT was related to BDNF and CPM-Task (Hotelling's Trace = 1.80, $P < 0.001$, power = 0.94, $R^2 = 0.64$). HTT was positively correlated with a CPM task ($B = 0.98$, $P = 0.004$, partial- $\eta^2 = 0.25$), and HPT ($B = 1.61$, $P = 0.008$, partial- $\eta^2 = 0.21$). However PPT was not correlated with HTT. In FM, the relationship of BDNF with CPM, a negative relation was found ($B = -0.04$, $P = 0.043$, partial- $\eta^2 = 0.12$) and HPT was proportionally ($B = -0.08$, $P = 0.03$, partial- $\eta^2 = 0.14$). BDNF did not influence the model. And the adverse effects reported were higher in the active group (17.8%) compared to the sham group (6.6%). **Conclusion:** Peripheral sensory dysfunction is positively associated with the modulating dysfunction of BDNF levels in FM, which does not occur in isolated individuals.

Study II: The second study had the purpose of evaluating the home use of 60 sessions of a-tDCS and s-tDCS on a left DLPFC area in patients with FM. **Methods:** A randomized, double-blind, parallel-sham controlled study in 20 women with FM. Stimulation was performed for five consecutive days in the week for 30 min at the intensity of 2 mA for 12 weeks, totaling 60 sessions. Patients were trained to use equipment specially designed for home use and maintained contact with the researcher responsible through daily text message. The effects were measured through visual pain scale (VAS) daily during the course of 12 weeks of treatment, as well as the use of analgesics and possible adverse events daily. The levels of depression, catastrophism and disability for daily tasks were assessed. The QST was used to check pain threshold and tolerance to heat, an algometry was used to check pressure pain threshold (PPT) and blood collection was performed to evaluate serum BDNF levels at baseline, after 30 sessions and at the end of treatment. A Mixed Linear Model with fixed effects was used to compare changes in pain scores in VAS throughout the treatment. **Results:** Home-based tDCS reduced dairy pain VAS scores ($p < 0.001$), with cumulative

mean pain drop of 64% ($p < 0.001$). Furthermore, active home-based tDCS reduced significantly disability due to pain [B-PCP:S total scores ($p = 0.023$; $\text{partial-}\eta^2 = 0.61$)]. And also reduced scores in clinical measures like depression scores, catastrophizing pain scores and sleep quality scores [BDI-II and PCS ($p < 0.05$), PSQI ($p < 0.05$)]. However, active home-based tDCS enhance scores in algometry (PPT) and heat pain tolerance (HPTo) ($p < 0.01$).

Conclusion: Home-based anodal tDCS applied over the DLPFC in FM had a baseline neuroplasticity-dependent reduction effect on pain. In addition, it improved the disability due to pain, depressive symptoms and pain catastrophizing. It reduced the analgesic use and increased pressure and heat pain tolerance.

Key words: *BDNF, Conditioned pain modulation (CPM), Fibromyalgia, Neuroplasticity, Transcranial direct current stimulation (tDCS).*

Registry of study: *clinical trials.gov - NCT 02652988*

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- ACR** – *American College of Rheumatology*
- BP-CSI** – Inventário de sensibilização central - do inglês *Brazilian Portuguese Central Sensitization Inventory*
- BP-PCS** – Escala de catastrofização – do inglês *Brazilian Portuguese – Pain Catastrophizing Scale*
- BDNF** – Fator neurotrófico derivado do cérebro – do inglês *Brain derived neurotrophic factor*
- CGRP** - Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
- COMT** – Catecol-O-Metiltransferase
- CPM** – Modulação condicionada da dor – do inglês *Conditioned Pain Modulation*
- DCNT** – Doenças crônicas não transmissíveis
- DLF** – Funículo dorsolateral espinhal
- DLPFC** – Córtex dorso lateral pré frontal – do inglês *Dorsolateral prefrontal cortex*
- DHSC** – Corno dorsal da medula espinhal
- DRG** – Gânglio da raiz dorsal
- ETCC** – Estimulação transcraniana de corrente contínua
- EMT** – Estimulação magnética transcraniana
- EMTr** – Estimulação magnética transcraniana repetitiva
- FM** – Fibromialgia
- HCPA** – Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- HPA** – Eixo hipotálamo hipófise adrenal
- IASP** – Associação internacional do estudo da dor
- ICD** – International classification of diseases
- LTP** – Potenciação de longa duração – do inglês *Long-term-potential*
- LTD** – Depressão de longa duração – do inglês *Long-term-depression*
- MT** – Potencial Evocado Motor
- MAO** – Monoamino-oxidase
- M1** – Córtex motor primário
- NIBS** – Estimulação cerebral não invasiva – do inglês *non-invasive brain stimulation*
- NGF** – Fator de crescimento neural
- NMDA** – N-metil-D-aspartato

NPS – Escala numérica de dor – do inglês *Numerical pain scale*

NRM – Núcleo magno da rafe

NK-1 – Receptor da neurocinina

OMS – Organização mundial da saúde

PAG – Substância cinzenta periaquedutal

PKC – Proteína cinase C

QIF – Questionário de impacto da fibromialgia

QST – Quantitative sensory testing

RVM – Medula rostral ventro-medial

SI – Córtex somatossensorial primário

SNA – Sistema nervoso autonômico

SNC – Sistema nervoso central

SNP – Sistema nervoso periférico

STT – Trato espinotalâmico

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

tDCS – Estimulação transcraniana de corrente contínua – do inglês *Transcranial direct current stimulation*

TNF α – Fator de necrose tumoral α

TRK – Tirosina cinase

VAS – Escala visual analógica – do inglês *Visual analogue scale*

LISTA DE FIGURAS DA REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1	Estratégia de busca sistematizada.....	23
Figura 2	Localização dos <i>tender points</i> , segundo os critérios de classificação de 1990 para fibromialgia (The Three graces, after Baron Jean-Baptiste Regnault, 1793, Louvre Museum, Paris).....	24
Figura 3	Evolução dos critérios diagnósticos da FM.....	25
Figura 4	A complexidade molecular do nociceptor aferente primário e mediadores inflamatórios.....	27
Figura 5	Mecanismos de sinalização da dor. A) transdução, B) transmissão, C) modulação e D) percepção.....	29
Figura 6	Avaliação do limiar de calor com o QST (A). Avaliação do limiar de dor por pressão com Algometria (B).....	30
Figura 7	Avaliação da função do sistema descendente através do CPM-TASK de dor com uso do QST.....	33
Figura 8	Mecanismo de funcionamento da ETCC anódica sobre córtex motor primária esquerda e região supraorbital direita.....	36
Figura 9	Touca de neoprene com eletrodos e cânulas já instalados para estimulação (A). Maleta com equipamento, carregador e seringas com soro fisiológico (B). Eletrodos e cânulas vistas por onde o paciente umedece as esponjas instaladas na touca (C).....	40
Figura 10	Telas do display do equipamento de ETCC domiciliar. Na figura A – quando ligamos o equipamento. Figura B – mostra o nível de bateria interna. Na figura C – O horário. Na figura D – vista a touca. Na figura E – injete soro. Na figura F – iniciar a estimulação. Na figura G desligar.....	42
Figura 11	Mapa conceitual do estudo.....	46

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 1

Figure 1	Scatterplot of the heat thermal threshold (HTT) and the change on NPS(0-10) during CPM-task (n=41) in fibromyalgia.....	101
Figure 2	Scatterplot of the Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and the change on the NPS(0-10) during CPM-task. (A) Fibromyalgia (n=41), and (B) healthy subjects (N=28).....	102

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 2

Figure 1	Flowchart of study.....	140
Figure 2	Study overview illustrating patient visits and response assessments time points. In baseline was performed visit 1 and assessed VAS measures, questionnaires, QST, CPM-task, blood collection and patients home-based tDCS training. Home-based tDCS started on week 1-6 with dairy WhatsApp contact between clinician and patients to check stimulation, pain dairy, medication in use and side effects. In week 6 was finished 30 stimulation session and performed visit 2 assessing patients questionnaires, QST, CPM-task, collected pain dairy and medication used, and distributed new pain dairy for continued home-based tDCS for week 7-12. In week 12 was finished 60 stimulation sessions and performed visit 3 repeating visit 2 assessments. Pain dairy, side effects and medications use was collected and home-based tDCS was discontinue.....	140
Figure 3	Cumulative means of daily pain score in the VAS of each week throughout the 12 weeks according to treatment group. Error bars indicate the standard error of the mean. Asterisks (*) indicates a significant difference between the a-tDCS group and the s-tDCS ($p < 0.01$). All comparisons were performed using a mixed analysis of variance model, followed by the Bonferroni correction for multiple post hoc comparisons. Transcranial direct current stimulation (tDCS).....	141

LISTA DE TABELAS DA REVISÃO DE LITERATURA

Tabela 1	Estudos clínicos com aplicação da ETCC no tratamento da dor.....	38
-----------------	--	----

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO 1

Table 1	Demographic and clinical characteristic of the sample. Data are presented as mean (Standard Deviation) (n=69).....	97
Table 2	Pearson (r) correlation between potential confounding factors and outcomes (N=69).....	98
Table 3	Psychophysical tests (HTT, PPT, HPT, HPTO, CPM-task) and BDNF by group (n = 69).....	99
Table 4.A	The relationship between BDNF and HTTP-adjusted index with the psychophysical outcomes (HPT, HPP, HPT and CPM-task) in fibromyalgia (n =41).....	100
Table 4.B	The relationship between BDNF and HTTP-adjusted with the psychophysical outcomes (HPT, HPP, HPT and CPM-task) in healthy subjects (n =28).....	101

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO 2

Table 1	Epidemiological and clinical characteristics at baseline, according to the treatment group, values are given as the mean (SD) or frequency (n=20).....	142
Table 2	Effects of treatment on deltas (Δ) of disability due to pain base in the total score of the B-PCP:S (primary outcome) and its subscales (total n=20).....	143
Table 3	Data are presented as the mean and standard deviation (SD). Mean (SD) at pre-treatment (B) vs. mean (SD) post-treatment (A) of clinical symptoms measures and psychophysical measures (total n = 20)	144
Table 4	Spearman correlations between disability due to pain, clinical symptoms, and psychophysical measures in the total sample (n = 20)	145

SUMÁRIO

CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO.....	18
CAPÍTULO II - REVISÃO SISTEMATIZADA DA LITERATURA.....	22
1. Estratégias de busca.....	22
1.1 Aspectos conceituais e epidemiológicos.....	23
2. Fibromialgia: critérios diagnósticos.....	24
3. Processamento da dor em nível periférico.....	26
4. Processamento da dor em nível medular.....	27
5. Liminares de dor ao calor e a pressão.....	29
6. Sistema modulatório descendente da dor.....	30
7. Dor crônica: um processo de dor nociplástica.....	33
8. ETCC e seu mecanismo de ação.....	35
9. Eficácia da ETCC para tratamento da dor.....	36
10. Uso da ETCC domiciliar.....	39
11. Efeito da ETCC na plasticidade.....	42
CAPÍTULO III.....	44
1. JUSTIFICATIVA.....	44
2. MAPA CONCEITUAL.....	46
3. OBJETIVOS	47
3.1 Objetivo geral.....	47
3.2 Objetivos específicos.....	47
RERERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA.....	48
CAPÍTULO IV.....	67
1. ARTIGO I ORIGINAL EM INGLÊS.....	67
2. ARTIGO II ORIGINAL EM INGLÊS.....	104
CAPÍTULO V.....	146
1. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	146
2. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	148
CAPÍTULO VI.....	149
ANEXOS.....	149

APRESENTAÇÃO

Esta tese será estruturada em seis capítulos

Capítulo I – Introdução

Capítulo II – Revisão sistematizada da literatura

Capítulo III – Justificativa, mapa conceitual e objetivos

Referências da revisão da literatura

Capítulo IV – Artigos

Capítulo V – Considerações finais e perspectivas

Capítulo VI - Anexos

CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma síndrome de dor crônica que acomete mais de cinco milhões de pessoas anualmente nos EUA (1). Se apresenta com dor musculoesquelética generalizada geralmente acompanhada por fadiga, sono não reparador, alterações cognitivas, sintomas depressivos e outros correlatos de disfunção autonômica, como, por exemplo, síndrome do cólon irritável e tenesmo vesical (2). A presença de sintomas depressivos e o sofrimento psíquico associado ao catastrofismo pioram o prognóstico e reforçam a incapacidade, o que garante papel de destaque desta síndrome quando comparada com outras condições de dor crônica (3). Os processos de sensibilização central, que ampliam a resposta ao estímulo nociceptivo e que são responsáveis por sustentar a dor na sua cronicidade, são subjacentes a FM (4).

A dor é um dos sintomas predominantes na FM. De acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), é definida como uma experiência sensitiva e emocional desagradável que está associada a dano tecidual real ou potencial dos tecidos e que compreende aspectos sensorio-discriminativos, cognitivo-avaliativos, afetivo-motivacionais e sociais (5). A dor aguda é consequência de uma lesão tecidual, a qual serve como uma função protetiva vital e compõe um dos mecanismos de defesa do organismo (6). O processo sensorial denominando nocicepção é o gerador do componente sensorio-discriminativo da dor e, é o início do processamento da conversão de um estímulo danoso, que pode ser térmico, químico ou elétrico transformado em potencial de membrana pelo processo de transdução, após ser detectado pelas terminações periféricas (mecano-termo-receptores) e então transmitido como um impulso elétrico até o encéfalo (7,8). A dor aguda tem caráter adaptativo e protetivo, dura o tempo esperado para a resolução do processo ou doença e o seu mecanismo fisiopatológico central é a nocicepção. A dor crônica não tem função protetiva e adaptativa e perdura além de três meses do tempo esperado para a resolução do processo ou doença (9). Atualmente tem sido reconhecida como um processo nociplástico (10), que surge da nocicepção alterada, apesar de não haver evidência clara de dano tecidual real ou que cause a ativação de nociceptores ou evidências de doença ou lesão do sistema somatossensorial aos quais se possa vincular como a causa da dor.

A nível cortical, de acordo com dados de medidas neurofisiológicas obtidas por meio da estimulação magnética transcraniana, existe evidências de desinibição cortical conforme demonstrado por redução do período silente (11) em pacientes fibromiálgicas. Além disso, medidas psicofísicas têm demonstrado a disfunção dos sistemas modulatórios descendentes

da dor (12). Estudos apontam que a gravidade da disfunção da inibição avaliada pela potência do sistema descendente da dor e da desinibição cortical se correlaciona de maneira positiva com os níveis séricos do BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*), neurotrofina encontrada no cérebro (12–14).

Apesar da fisiopatologia da fibromialgia não ser completamente elucidada, uma das alterações observadas compreende uma disfunção de fibras nervosas periféricas de pequeno calibre (15), relacionadas ao processamento da sinalização nociceptiva. As fibras nervosas envolvidas na condução de estímulos elétricos da periferia para o sistema nervoso central (SNC) podem ser classificadas em três grupos: (i) Fibras A- α e A- β , ambas são mielinizadas. As fibras A- β são maior caracterizadas por condução rápida e envolvidas na transmissão de estímulos proprioceptivos e protopáticos. (ii) Fibras A- δ , com pequeno diâmetro, mielinizadas finas e lenta condutividade. Apresentam duas subdivisões: fibras de limiar alto, ou seja, respondem apenas à intensa estimulação mecânica; e as fibras que respondem ao calor e frio, sejam temperaturas nocivas ou não. As fibras A- δ e fibras C estão relacionadas com a sensação de dor fisiológica. (iii) Fibras C são de pequeno diâmetro, não mielinizadas, as quais conduzem o sinal de maneira lenta. Transmitem os estímulos captados por meio dos receptores polimodais e mecanorreceptores e, assim, respondem a estímulos nocivos mecânicos, térmicos e químicos (7,8).

Mudanças nas propriedades dessas fibras resulta no fenômeno de sensibilização periférica que pode ser um gatilho para a sensibilização central (16). As vias nociceptivas periféricas e centrais possuem sistemas de auto-modulação excitatórios e inibitórios. Alterações no equilíbrio de tais modulações podem alterar as propriedades funcionais neuronais e diminuir o limiar da dor, aumentar a magnitude e a duração das respostas às aferências nociceptivas, permitindo que as aferências normalmente indolores comecem a gerar sensações dolorosas (17). A dor não é simplesmente um reflexo das aferências periféricas, mas um reflexo dinâmico da plasticidade neuronal nas vias de processamento da dor (18). Os processos de mudança no sistema nociceptivo alteram profundamente a sensação dolorosa, e fazem parte da fisiopatologia de muitas síndromes, inclusive a FM.

Como opções farmacológicas para o tratamento da FM existem fármacos aprovados pela *Food and Drug Administration (FDA)*, tais como a duloxetina, milnaciprano e pregabalina (19), porém a resposta apenas à intervenção farmacológica é insatisfatória em grande número de pacientes. De acordo com uma revisão sistemática com mais de 3.500 pacientes (20), estima-se que aproximadamente 50% da resposta ao tratamento com esses medicamentos podem ser atribuídos aos efeitos tipo placebo (21). De fato, as terapias

farmacológicas têm um papel limitado no tratamento da FM, e a literatura indica um potencial de maior sucesso terapêutico com uma abordagem multimodal, que envolva terapias farmacológicas e não farmacológicas, ou seja, exercícios, educação, terapia cognitivo-comportamental, etc (21). Adiciona-se a este arsenal de terapias complementares as técnicas de estimulação cerebral não invasiva (NIBS - *non-invasive brain stimulation*), tais como a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) e a estimulação magnética transcraniana (EMT). As NIBS podem modular a atividade aberrante do circuito responsável pelo processamento da dor. Seu efeito terapêutico tem sido atribuído à sua capacidade de modificar a atividade cerebral responsável pela dor nociplástica (Taxonomia IASP-2017) (10). A eficácia da ETCC em reduzir a dor e melhorar a saúde/função geral na fibromialgia tem sido demonstrada por diversos estudos (22–26) e metanálises (27–29). O alvo principal de aplicação para esta finalidade tem sido o córtex motor primário (M1) (27–29).

Outro alvo que tem sido investigado para tratamento da FM têm sido o córtex pré-frontal dorso lateral (DLPFC) esquerdo. Ainda que exista um número menor de estudos do uso da ETCC para o tratamento da dor, este tem sido um alvo investigado no tratamento da fibromialgia. A motivação para aplicar a ETCC sobre o DLPFC é a relação bem estabelecida entre a depressão e a dor crônica e a eficácia comprovada da ETCC no tratamento da depressão (30,31). Além disso, estudos recentes em FM demonstraram que a estimulação do córtex DLPFC esquerdo melhorou a dor e o desempenho cognitivo (32), a fadiga (33) e o desempenho de tarefas relacionadas à função de redes atencionais (34).

Conforme mencionado anteriormente, as abordagens terapêuticas usadas na FM têm impacto limitado para melhorar seus sintomas. Idealmente, o tratamento deve ser capaz de reduzir a dor, melhorar a função e a qualidade de vida. Embora a ETCC tem se mostrado promissora uma das principais barreiras para seu uso no cenário clínico é a necessidade das pacientes irem ao centro para receber o tratamento. Esta barreira é ainda de maior impacto no tratamento em longo prazo. Então, com o intuito de transpor esta limitação ao uso da técnica, o Laboratório de Dor & Neuromodulação do HCPA desenvolveu e validou um equipamento de ETCC para uso domiciliar (35) (detalhes sobre o equipamento podem ser verificados neste link <https://www.jove.com/video/57614/home-based-transcranial-direct-current-stimulation-device-development>). Como já mencionado, há evidências cumulativas que demonstram a eficácia da ETCC aplicada sobre o M1 para o tratamento da FM. Assim, o esforço foi direcionado principalmente para oferecer um dispositivo para usar em casa e

pela relevância de obter o máximo de informações possíveis sobre as respostas clínicas neste estudo de fase inicial com a aplicação da ETCC sobre o DLPFC esquerdo.

O equipamento de ETCC para uso domiciliar possui dispositivos de bloqueio para maior segurança, baixo custo, fácil utilização e com parâmetros que permitem controlar a adesão assim como avaliar a impedância de contato. Além disso, é possível programar o aparelho para uso simulado quando usado ensaio clínico. Assim, em um estudo prévio realizado pelo nosso grupo (35) o equipamento foi validado com demonstração de eficácia e efeitos colaterais limitados. Portanto esta tese teve o propósito de responder duas questões de pesquisa principais apresentadas em dois estudos. No primeiro estudo, de desenho transversal, testamos a hipótese que a disfunção de fibras finas periféricas poderia estar relacionada à disfunção do sistema modulador da dor descendente na FM. Para testar essa hipótese, realizamos três testes diferentes: utilizamos o teste quantitativo sensorial (QST) para medir o limiar térmico (HTT), o limiar de dor térmica (HPTh) e a tolerância à dor térmica (HPTOL). Além disso, o QST foi utilizado para avaliar a mudança na Escala Numérica de Dor (NPS0-10) durante uma tarefa de modulação condicionada da dor (CPM-task). A algometria foi utilizada para determinar o limiar de dor à pressão (PPT). No segundo estudo, que é um ensaio clínico randomizado controlado com estimulação simulada, testamos a hipótese de que a ETCC ativa de longo prazo aplicada em domicílio seria superior a ETCC simulada para o tratamento da FM. Estímulo anódico foi aplicado sobre o DLPFC esquerdo e o catódico no córtex DLPFC direito. A estimulação ocorreu durante cinco dias consecutivos nas 12 semanas, totalizando 60 sessões. Os desfechos primários foram a dor diária e a incapacidade relacionada à dor (*disability related to pain - DRP*). Os desfechos secundários foram o uso de analgésicos, sintomas depressivos, catastrofismo frente a dor e medidas psicofísicas [limiar pressão-dor (PPT), limiar de dor térmica (HPTh)]. Também avaliamos a mudança na Escala Numérica de Dor (0-10) durante o CPM-task com a finalidade de mensurar a função do sistema modulador descendente da dor. Na análise dos desfechos primários, o BDNF da linha de base foi incluído como uma co-variável indicadora do estado de plasticidade basal.

Esta tese foi apresentada de acordo com as normas do PPGCM e originou dois artigos que estão estruturados de acordo com as revistas de submissão. O estudo de caráter exploratório será submetido ao *Clinical Journal of Pain* e o ensaio clínico será submetido à *Brain Stimulation*.

CAPÍTULO II – REVISÃO SISTEMATIZADA DA LITERATURA

1. A estratégias de busca sistematizada da informação para responder as duas questões principais de pesquisa

Esta revisão da literatura foca nas duas questões de pesquisa: (i) como a disfunção de fibras finas na fibromialgia (FM) está relacionada com o marcador de neuroplasticidade, o BDNF, e (ii) como o efeito da estimulação transcraniana de corrente contínua (ETCC) pode modificar a função das vias de processamento da dor em níveis cortical e infracortical e se este efeito é dependente do estado de plasticidade basal avaliado por meio dos níveis de BDNF na fibromialgia.

Para apresentar as questões de pesquisa desta tese, buscou-se suporte em artigos de revisão, estudos experimentais, observacionais, metanálises e ensaios clínicos randomizados. Para localizá-los, foram consultadas as seguintes bases de dados PubMed, EMBASE, LILACS e SciELO. A busca se limitou a artigos escritos em inglês e português, de 1990 a 2018. A razão de definir o período de busca a partir de 1990 deve-se ao fato da FM ter sido definida com tal denominação a partir de então. Também porque a ETCC começou a ser investigada como técnica terapêutica a partir desta mesma década. Os descritores utilizados na busca foram os seguintes: *Transcranial direct current stimulation (tDCS)*, *Fibromyalgia*, *Small fiber*, *Descending pain modulatory system*, *Conditional Pain Modulation (CPM)*, *Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)*, *Neuroplasticity*, *Quantitative sensory testing (QST)*, *Heat pain threshold (HPT_h)*, *Heat pain tolerance (HPTOL)*. A temática da busca foi agrupada em três blocos: *fibromialgia*, *neuromodulação e fibras finas*. Para sustentação dos aspectos epidemiológicos conceituais e fisiológicos foram consultados livros textos, artigos de revisão e artigos originais, muitos que foram localizados na busca sistematizada.

Para a escolha dos artigos utilizou-se os marcadores “OR” para o agrupamento das palavras-chave relacionadas a FM, sistema modulatório descendente da dor e fibras finas. E após o marcador “AND” para relacionar *fibromialgia*, *neuromodulação e fibras finas*. Os artigos foram rastreados por meio de títulos e resumos e após a exclusão das duplicações e leitura dos *abstracts* para confirmação da relação com temas, 120 artigos foram selecionados para leitura completa. A figura 1 apresenta a estratégia de busca em cada base de dados.

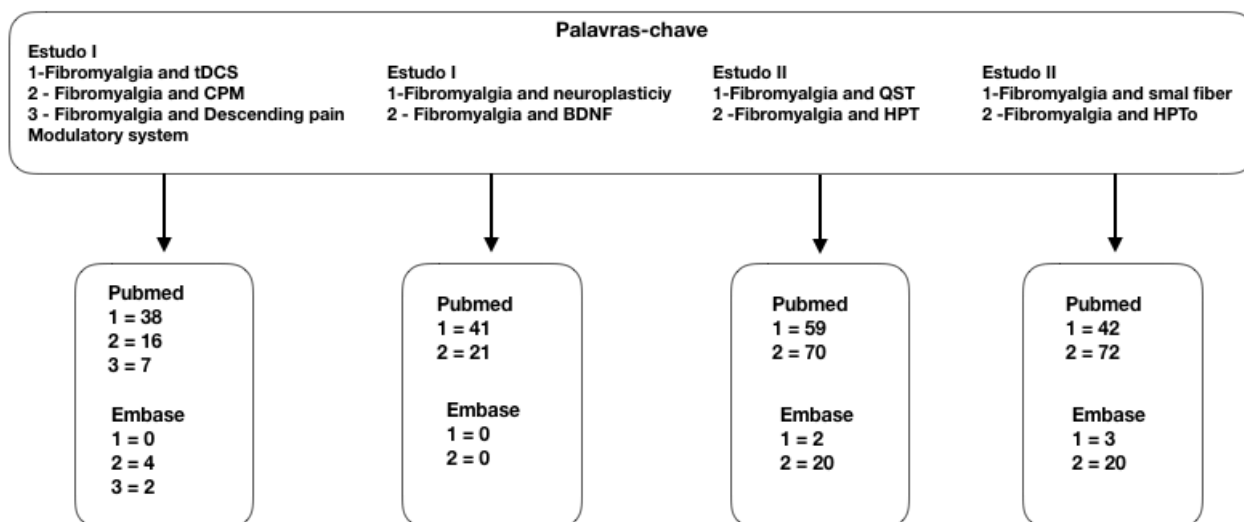


Figura 1 – Estratégia de busca sistematizada.

1.1 Aspectos conceituais e epidemiológicos da FM

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a dor crônica faz parte de um conjunto de doenças que integra as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Estas são consideradas um grupo de enfermidades com longo período de latência, progressão lenta, etiologia não completamente elucidada, lesões irreversíveis e complicações que acarretam graus variados de incapacidade ou óbito (36). Segundo dados do Ministério da Saúde, essas doenças englobam os transtornos neuropsiquiátricos (19%), as doenças cardiovasculares (13%), as doenças respiratórias crônicas (8%), as doenças oncológicas (6%), as patologias músculo-esqueléticas, incluindo a dor (6%), englobando a fibromialgia, osteoartrite, artrite reumatóide, dentre outras (37).

Dentre as condições de dor crônica musculoesquelética encontra-se a FM. Caracteriza-se por ser uma síndrome de dor generalizada, que acomete múltiplas regiões do corpo, particularmente o sistema musculoesquelético (38). Outros sintomas clínicos concomitantes incluem sensação de rigidez matinal de longa duração, fadiga, fraqueza subjetiva, depressão, ansiedade, cefaleia, dificuldades com a memória e concentração, síndrome do intestino irritável e sono não reparador (39). São fatores que agregam risco pertencer ao sexo feminino, idade, baixo nível educacional e obesidade.

Segundo os critérios da Sociedade Americana de Reumatologia, a fibromialgia atinge mais de 5 milhões de pessoas ao ano (1) e tem prevalência de 5,4% (40) Os dados em relação à população brasileira, evidenciam que a FM é a segunda doença reumatológica mais frequente que leva a buscar atendimento ambulatorial, com prevalência estimada entre 0,2%

e 6,6% (41). De acordo com estatísticas Americanas, estima-se que o custo total anual por um paciente com FM atinja cifras de 5.945 dólares americanos (42), o que representa um gasto de mais de 29 bilhões de dólares americanos ao ano. Estes altos valores são consequência dos gastos com os atendimentos pelo sistema de saúde e aposentadoria precoce por incapacidade (43). Quando se compara a relação entre mulher : homem, embora a fibromialgia tenha mudado de acordo com os critérios diagnósticos ao longo do tempo: quando aplicado os critérios diagnósticos de 1990 esta relação era de 7:1, de acordo com os critérios de 2010 esta relação homem/mulher é de 2,3:1 (40).

2. Fibromialgia: critérios diagnósticos

A FM, uma síndrome de dor difusa e migratória, cuja etiologia ainda não está totalmente elucidada (44). Na década de 90 o *American College of Rheumatology* (ACR) publicou os critérios para classificação da síndrome fibromiálgica, os quais podem ser visualizados na figura 2 (45).

<i>American College of Rheumatology (ACR) – Critérios Diagnósticos FM de 1990</i>
História da dor crônica generalizada (por mais de 3 meses, que afeta os lados esquerdo e direito do corpo, acima e abaixo da cintura e no esqueleto axial).
Dor difusa associada com dolorimento em 11 ou mais de 18 pontos sensíveis (tender points) específicos

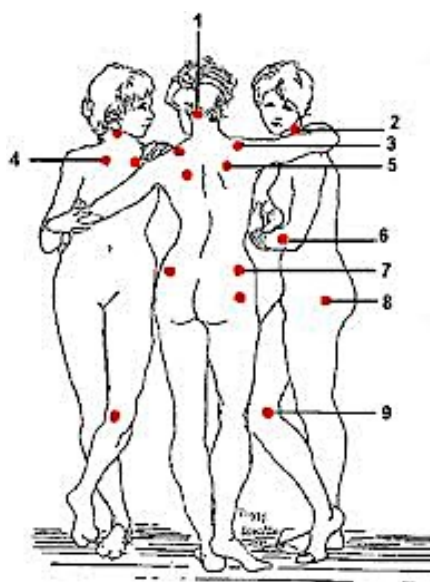


Figura 2 - Localização dos *tender points*, segundo os critérios de classificação de 1990 para fibromialgia (The Three graces, after Baron Jean-Baptiste Regnault, 1793, Louvre Museum, Paris).

Na década de 90 surgiram os primeiros ensaios clínicos envolvendo o termo “fibromialgia”. Antes disso, a doença tinha várias outras denominações conforme

apresentado na figura 3. A partir de então a FM passou a ser incluída como um diagnóstico sindrômico.

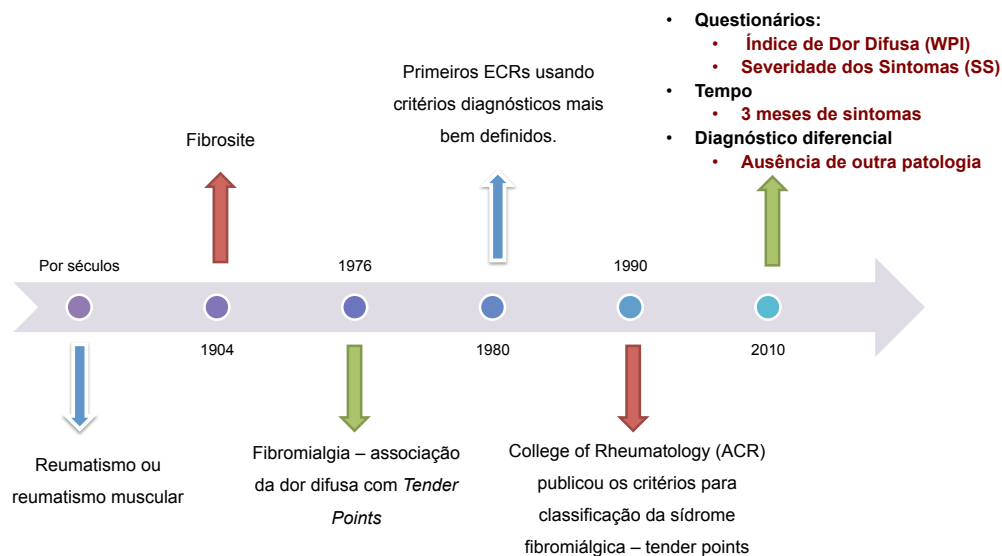


Figura 3 - Evolução dos critérios diagnósticos da FM.

Sendo assim, com a finalidade de facilitar o diagnóstico clínico, em vista da classificação de 1990 não contemplar quadros compatíveis com FM, que fundamentava a classificação no número de *tender* e *trigger points*, em 2010 foi proposto um método diagnóstico alternativo pelo ACR. A partir de então a FM passou a ser diagnosticada a partir da gravidade de sintomas clínicos e não se baseia na palpação dos *tender points* (39). Recentemente, em 2016, os critérios diagnósticos de FM definidos em 2010 foram revisados e aprimorados, desde então para definir FM deve existir os três critérios de gravidade de sintomas a seguir mencionadas (46):

1. Índice de dor generalizado (IDG) ≥ 7 e escore na escala de gravidade dos sintomas (GS) ≥ 5 ou IDG 4 – 6 e escala GS ≥ 9 .
2. Sintomas devem estar presente por menos 3 meses.
3. Um diagnóstico de FM não exclui outras doenças importantes.

Para determinar o IDG, o paciente é questionado em quantas áreas teve dor na última semana, a saber: cintura escapular direita e esquerda, braço direito e esquerdo, antebraço direito e esquerdo, quadril (glúteos, trocânter) direito e esquerdo, coxa direita e esquerda, perna direita e esquerda, mandíbula direita e esquerda, tórax, abdômen, regiões dorsal, lombar e cervical. Cada região equivale a um ponto no escore. A soma total dos escores varia de 0 a 19.

A escala de gravidade dos sintomas (GS) é determinada pela soma dos três sintomas: fadiga, sintomas cognitivos e cansaço ao despertar. O paciente deve responder sobre o grau destes sintomas na última semana: 0= sem problemas; 1= problemas leves; 2= problemas moderados, consideráveis; 3= problemas contínuos, generalizados (o escore varia de 0 a 9) mais a soma dos seguintes sintomas nos últimos 6 meses: depressão 0= não ;1= sim dor de cabeça 0= não ;1= sim dor ou cólicas na parte inferior do abdômen 0= não ;1= sim. O escore da gravidade dos sintomas final varia de 0 a 12 (46).

3. Processamento da dor em nível periférico

O processamento da dor envolve vias neuronais ascendente e descendente. As vias ascendentes iniciam com os nervos periféricos que transmitem sinais sensoriais nociceptivos para a medula espinhal por meio da via nociceptiva ascendente. Esses sinais são emitidos quando receptores localizados nas terminações nervosas periféricas são ativadas por estímulos limiars de origens diversas, tais como temperatura, pressão, químicos ou mecânico (47). Enquanto as vias descendentes de modulação da dor enviam sinais tanto facilitatórios quanto inibitórios do cérebro ao tronco cerebral, a medula espinhal e a periferia. A integração desta sinalização nos diversos níveis das vias nociceptivas pode aumentar ou diminuir a potência dos sinais nociceptivos que podem chegar aos neurônios de primeira ordem situados no gânglio da raiz dorsal (DRG), aos neurônios de segunda ordem localizados no corno dorsal da medula espinhal (DHSC), aos neurônios de terceira ordem localizados no tálamo e aos de quarta ordem localizados no córtex (Figura 5B) (6). O início deste processo que envolve a ativação dos neurotransmissores periféricos, que geram um potencial de membrana, denomina-se transdução (Figura 5A) (6,7).

Na vigência de inflamação os ativadores do processo de transdução são mediadores químicos e células da inflamação (mastócitos, neutrófilos). Enquanto os mediadores químicos deste processo compreendem prótons, ATP, serotonina ou lipídeos, dentre outros. Existem substâncias como bradicinina e o fator de crescimento neural (NGF) que se ligam a receptores que ativam vias de segundos mensageiros. O efeito conjunto destes mediadores produzem uma reação denominada “sopa inflamatória“. Como pode ser percebido, estas modificações ativam os nociceptores que geram potenciais de ação transmitidos pelas vias aferentes ao primeiro neurônio situado no DRG e então para o corno dorsal da medula espinhal. Este processo desencadeia uma resposta antidrômica tipo alça, que libera na periferia substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), os quais

induzem vasodilatação e extravasamento plasmático, com a chegada de mais mastócitos e neutrófilos. Este conjunto de mediadores e respostas que fazem parte da sensibilização periférica estão apresentados na Figura 4 (7). Encontra-se apresentados nesta figura os mediadores inflamatórios associados a lesão, assim como a cascata de eventos envolvidas na sensibilização das vias periféricas de sinalização da dor.

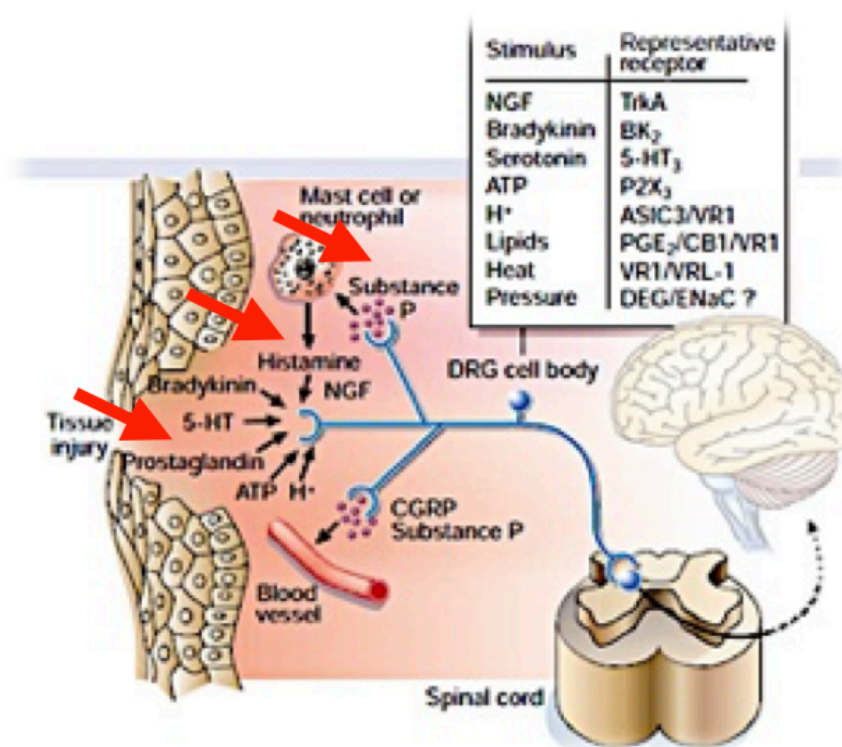


Figura 4 - Nociceptor aferente primário e mediadores inflamatórios. Fonte: Adaptado de (7).

4. Processamento da dor em nível medular

O estímulo nociceptivo chega ao corno posterior da medula tanto por impulsos conduzidos pelas fibras A δ quanto as C. No processamento da dor em nível central o glutamato é o principal neurotransmissor excitatório. Ele atua sobretudo nos receptores α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) e ácido N-metil-D-aspartico (NMDA). Enquanto a substância P (SP) atua sobre o receptor de neurocinina (NK-1) e o CGRP. Após a estimulação de neurônios de segunda ordem a partir de informações nociceptivas provenientes das fibras A- δ e C, dois tipos de neurônios exercem um papel fundamental nos mecanismos excitatórios e inibitórios de supressão da dor. A ativação das fibras nervosas periféricas (A- δ e C) aumenta a sensibilidade e a atividade dos neurônios de

ampla faixa dinâmica (*Wide Dynamic Range*) nas lâminas superficiais dos neurônios correspondentes localizados no corno dorsal da medula, induzindo uma resposta que causa hiperalgesia. Os neurônios do DHSC são influenciados por sinapses inibitórias e por células microgliais, que tem pelo menos dois caminhos (48). No primeiro, ocorre a liberação de glutamato a partir de uma descarga de curta duração ou de baixa frequência que chega ao terminal pré-sináptico. No segundo, o glutamato e SP são liberados simultaneamente, em resposta a um estímulo prolongado ou de alta frequência que chega até a terminação pré-sináptica nociceptora (49,50).

A via nociceptiva ascendente transmite sinais nociceptivos da medula espinal ao tronco, tálamo e subsequentemente para o córtex. O processamento cortical da dor determina os componentes sensório-discriminativo e afetivo-motivacional da dor (7). A via sensório-discriminativa lateral compreende o trato neoespinotalâmico, que se projeta até o córtex somatossensorial, o que permite a localização da dor no córtex somatossensorial primário. Essa via medeia a primeira dor, que cursa com sensação forte e bem localizada (49). As via afetivo-motivacionais mediais são um conjunto de vias que compreendem as projeções para a formação reticular, o mesencéfalo, o tálamo, o hipotálamo e o sistema límbico (50), os quais influenciam as respostas emocionais e viscerais à dor, assim como à modulação descendente de dor. Este conjunto de vias é composto pelos tratos espinomesencefálico, espinorreticular, paleoespinotalâmico, fibras espino-hipotalâmicas e via espinolímbica. Os núcleos talâmicos direcionam a informação para ínsula e para o córtex cingulado anterior (ACC) (6). Enquanto a ínsula está envolvida nas reações autonômicas. Sua ativação é responsável pelos aspectos afetivos da memória e aprendizagem relacionados à dor, enquanto o ACC está relacionado ao desprazer, afeto e cognição frente a dor (51). Na verdade a dor é o resultado do processamento da sinalização nociceptiva nestes múltiplos sítios, que se manifesta como uma experiência que compreende quatro componentes: sensório-discriminativos, afetivo-motivacional, cognitivo-avaliativo e social. Por fim, presume-se que este processo resulte da ativação simultânea dos córtices somatossensorial e límbico primário e secundário (Figura 5D) (6), responsáveis pela experiência emocional da dor. Ao final desse processo, a via ascendente da dor emite sinais colaterais que ativam os centros do tronco encefálico que envia fibras modulatórias descendentes para a medula espinal (52). A ativação desses sistemas de modulação da dor geralmente resulta em menor atividade na via de transmissão da sinalização a partir de um estímulo nocivo. Exemplos de ativação desse processo incluem analgesia induzida pelo estresse (53). No entanto, na dor

crônica em pacientes com sensibilização central a modulação descendente que usualmente atenuaria a efeito da sinalização da dor pode amplificá-la (Figura 5C) (6).

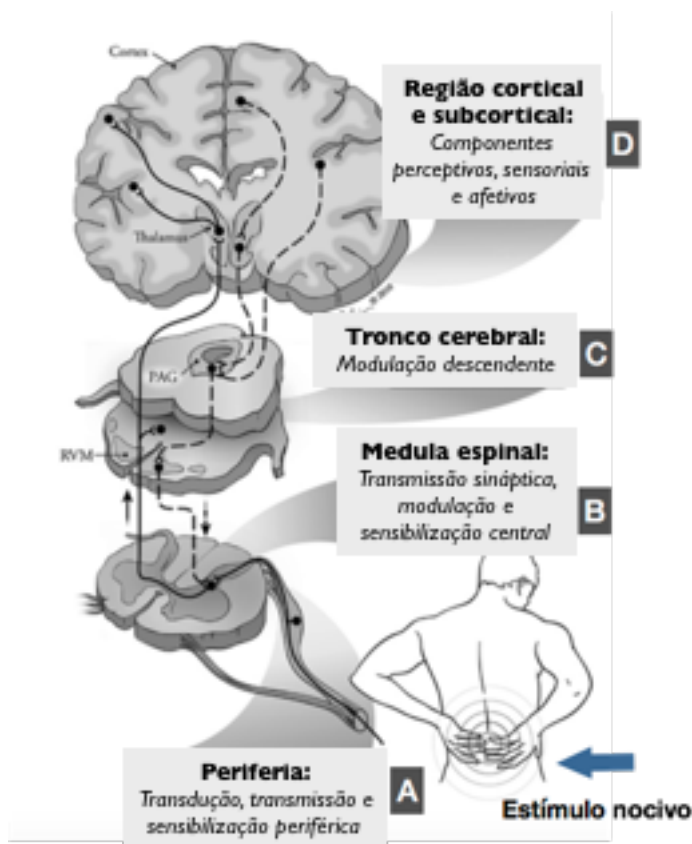


Figura 5 - Mecanismos de sinalização da dor. A) transdução, B) transmissão, C) modulação e D) percepção. Fonte: Adaptado de (6).

5. Liminares de dor ao calor e a pressão

Define-se como limiar, o ponto em que um dado estímulo térmico ou de pressão é reconhecido como doloroso. O limiar de dor a pressão (PPT) é um teste sensorial que avalia a sensibilidade nociceptiva de estruturas somáticas e profundas (54). O limiar de dor por pressão ou PPT (*pain pressure test*) (55) normalmente é realizado em músculos e tendões, mais comumente na região do braço ou na perna. O PPT envolve o limiar de estruturas somáticas, considerado anormal quando o limiar de dor de um determinado local é pelo menos 2Kg/cm^2 mais baixo que o sítio oposto, ou inferior a 3Kg/cm^2 (56). O valor do PPT pode variar entre homens e mulheres, sendo mais baixos em mulheres (57).

O Teste Quantitativo Sensorial (QST) é um que permite investigar alterações somatosensoriais por meio de um estímulo térmico que possibilita avaliar o limiar de dor ao

calor e tolerância térmica à dor. Frequentemente aplicado no braço ou na perna (58). O QST analisa a percepção em resposta a estímulo externo de intensidade controlada. Na verdade, o limiar de dor é detectado após a aplicação de estímulo doloroso na pele de modo crescente e decrescente. O QST é um teste sensorial para avaliar a função de fibras finas, afetadas frequentemente nos quadros de dor neuropática (59). É usado em pesquisas clínicas para predição de resultados terapêuticos no tratamento da dor. Além disso, fornece informações úteis sobre o local do dano neural e sobre anormalidades somatossensoriais (60).

Tanto o PPT quanto o QST são usados como preditores de eficácia ao tratamento na FM (61–63). Estudos recentes têm usado estes métodos e resultados mostram que os pacientes com FM apresentam uma diminuição dos limiares de dor a pressão. Quanto ao limiar térmico – o teste de percepção do calor tende a ser retardado na FM, enquanto o limiar de dor térmico e a tolerância térmica tendem a ser diminuídos (64,65). Na figura 6 está representado o modelo de QST e PPT usados no Laboratório de Dor & Neuromodulação do HCPA.

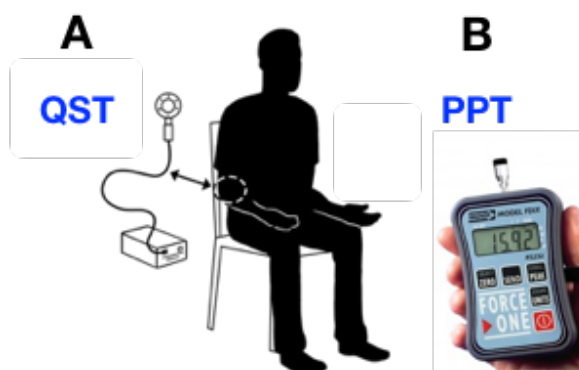


Figura 6 – Avaliação do limiar de calor com o QST (A). Avaliação do limiar de dor por pressão com Algometria (B). Fonte: (A) Ilustração Grupo de Dor & Neuromodulação e (B) adaptado de (66).

6. Sistema modulatório descendente da dor

O sistema modulatório descendente da dor é a via que controla a resposta à dor, o que garante que a intensidade dela seja compatível com o estímulo ocorrido. Conjuntamente ao processamento ascendente da dor, as vias modulatórias descendentes enviam sinais de facilitação e inibição do encéfalo para a medula espinal e na sequência, para a periferia, aumentando ou inibindo os sinais nociceptivos ascendentes (67), o que pode exercer um controle bidirecional sobre a nocicepção.

As vias descendentes da dor se originam de distintas áreas encefálicas, sendo a lâmina II ou substância gelatinosa de Roland um dos principais sítios de modulação. Nesse caso, duas estruturas chaves do mesencéfalo na modulação da dor endógena pela via opioidérgica são a substância cinzenta periaquedutal (PAG) (que recebe entradas de centros cerebrais superiores e é capaz de ativar um forte efeito analgésico) (68) e o núcleo magno da rafe (68,69). Além dessas duas estruturas, o núcleo magno da rafe na medula rostral ventromedial (RVM) exerce influências tanto inibitórias, quanto facilitatórias (67,70). Por sua vez, os córtices pré-frontal, ACC e a amígdala, com projeções para a PAG, coordenam as influências inibitórias e facilitatórias da RVM no processamento nociceptivo espinal (68,71,72). Essa via de modulação descendente da dor é chamada de via espinobulboespinal (69).

A PAG é a primeira região do tronco encefálico a ter sido explicitamente demonstrada para ativar o sistema inibidor de dor endógeno (68). Ela influencia a modulação descendente da dor por meio de suas conexões bidirecionais com a RVM e modula as entradas nociceptivas e a percepção da dor por meio das suas interações com projeções ascendentes e descendentes de inúmeras regiões (68).

As vias descendentes inibitórias envolvidas nesse processo são as serotoninérgica, GABAérgica, adenosinérgica, opioidérgica e noradrenérgica (73–75). As projeções noradrenérgicas descendentes para o DHSC surgem dos grupos celulares adrenérgicos A5, A6 (*locus coeruleus*) e A7, e essas regiões se comunicam com a RVM e PAG (68). Assim, essas projeções noradrenérgicas formam um componente importante da modulação da dor descendente por inibir a transmissão nociceptiva tanto pré-sináptica quanto pós-sináptica (68,76).

Todas essas vias modulam a entrada sensorial de fibras ascendentes e dos neurônios de projeção do DHSC e ativam comportamentos reflexos protetivos que influenciam a percepção da dor (69). Em muitos casos no entanto, as vias neurais fisiológicas, tanto ascendentes quanto descendentes da dor podem tornar-se disfuncionais e levar a estados mal-adaptativos perdendo, assim, a função protetiva original (77) e evoluindo para a dor crônica (DC). Em síntese, a dor pode tornar-se uma doença *per se* quando ocorre na ausência de lesão tecidual ou quando persiste após cicatrização adequada dos tecidos lesados (6), perdendo, assim sua utilidade como um sistema de alerta (7).

O sistema modulatório descendente da dor pode ser avaliado por meio da chamada modulação condicionada da dor (*conditioned pain modulation* – CPM), que avalia a resposta das vias endógenas descendentes inibitórias da dor. Na CPM ocorre uma inibição difusa e

seletiva dos neurônios WDR no corno dorsal da medula espinal por meio da aplicação de um estímulo condicionante heterotópico, aplicado em áreas remotas a um estímulo teste. Este estímulo condicionante provoca ativação de fibras nociceptivas A- δ e C e induzirá uma redução na percepção da sensação de dor ao estímulo teste (78–80). Esse fenômeno é denominado de contrairritação (dor inibe outra dor) e é conhecido há bastante tempo (81).

O fenômeno conhecido como *Diffuse Noxious Inhibitory Controls* (DNIC) e é um fenômeno fisiológico estudado em animais anestesiados desde o final da década de 70 e postula que estímulos nocivos exerçam efeitos inibitórios sobre estímulos, sendo eles dolorosos ou não dolorosos (80,82–84).

A diferença primordial entre o paradigma do DNIC para a CPM envolve os sujeitos de pesquisa. Os estudos relativos ao fenômeno fisiológico DNIC avaliaram-no em animais anestesiados (80), mas quando as pesquisas passaram a ser realizadas em humanos conscientes, foi necessário considerar outros sistemas de modulação de dor, como a distração, por exemplo. Em função disso, a consideração de características psicofísicas da dor foi um dos fatores considerados para que um grupo de pesquisadores sugerisse o termo CPM a ser usado quando forem realizados protocolos em humanos. Essa mudança evita a ideia de uma visão mecanicista nos estudos sobre a dor (61).

O protocolo de avaliação da CPM deve ser feito utilizando um estímulo condicionante heterotópico, aplicado em uma área remota do corpo e um estímulo nociceptivo teste, aplicado em uma área contralateral (85). Podem ser usados uma variedade de estímulos condicionantes para uso em humanos, tais como o estímulo térmico ao frio, o estímulo elétrico e o estímulo isquêmico (85–88). Para o estímulo teste, podem ser usadas as respostas eletrofisiológicas, os limiares de dor à pressão e o estímulo térmico avaliados por meio do teste quantitativo sensorial (*Quantitative sensory testing* - QST) (83,89,90), equipamento validado no Brasil, em 2011 (63) e apresentado na figura 7. A figura 7 apresenta um exemplo de estímulo condicionante (água entre 0 a 1°C), aplicado concomitantemente ao estímulo teste. Todos os estímulos devem obedecer normas de segurança a fim de evitar lesões (85).

Para a avaliação é necessário mensurar a intensidade da dor percebida por estímulo nociceptivo teste, por meio da escala numérica de dor, em dois momentos: 1) o estímulo nociceptivo aplicado isoladamente até atingir um escore 6 na Escala Numérica de Dor (NPS 010) e 2) durante a aplicação do estímulo condicionante, aplicado em área remota. Neste

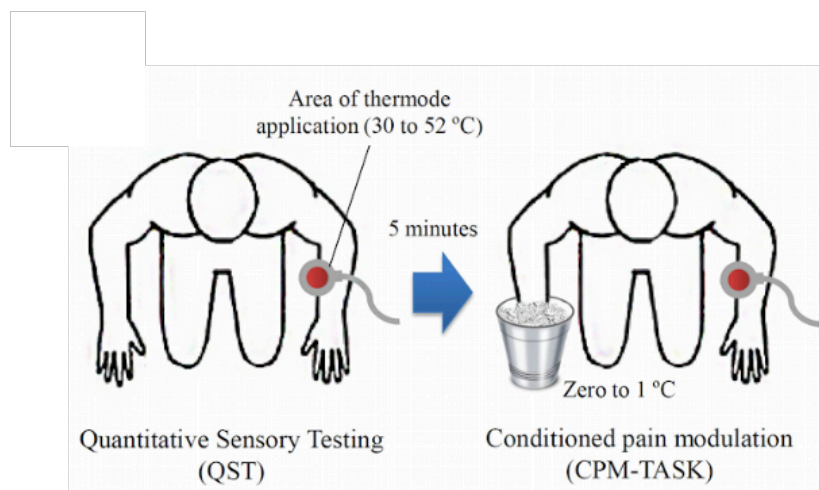


Figura 7: Avaliação da função do sistema descendente através do CPM-TASK de dor com uso do QST. Fonte: Adaptado de (91).

caso, aplica-se o estímulo térmico, elétrico ou de pressão com a intensidade para provocar dor 6, aplicado concomitantemente ao estímulo de contrairritação à distância. Calcula-se então o valor de delta (Δ), subtraindo a medida 2, definido por um estímulo moderado na NPS obtido na medida 1. Quando o valor da medida 2 menos a medida 1 for negativo, este resultado indica que o sistema modulador descendente da dor é efetivo; no entanto, quando este valor for zero significa ausência de função do sistema modulador descendente endógeno e quando der positivo, indica efeito de somação (92).

A eficiência da CPM é preditiva de uma variedade de desfechos em saúde. Em indivíduos saudáveis, o processo é ativado em resposta a um estímulo agudo de dor, o que leva, conseqüentemente, à diminuição difusa da sensibilidade dolorosa por meio do aumento do limiar nociceptivo (93). Os desfechos da CPM-task com valor zero ou positivo têm sido associados a várias condições de DC e, no caso de somação, em que há uma resposta aumentada da dor durante o teste, evidencia um prejuízo no funcionamento desse sistema, característico de pacientes com DC (94,95). Esses resultados podem relacionar-se a fatores como transtornos do sono e ao uso de medicação sedativa, comuns em pacientes com dor crônica, e não estão correlacionadas à idade, depressão e ansiedade (94,96).

7. Dor crônica: um processo de dor nociplástica

A DC consiste em um processo de **dor nociplástica**. Sua fisiopatologia envolve conceitos de plasticidade em todos os níveis do eixo neuronal (cérebro, medula espinal e neurônios nociceptores). O fenômeno de plasticidade neuronal consiste na capacidade de

remapeamento de conexões de células neuronais, frente a modificações no ambiente. Diversos mecanismos de modulação para a dor têm sido estudados, inclusive alterações de neurotrofinas, como o BDNF como modulador central da plasticidade neuronal (97).

O BDNF é um fator neurotrófico que está largamente distribuído no SNC e é capaz de aumentar as sinapses excitatórias, bem como reduzir as inibitórias (98). Juntamente com a serotonina, têm um importante papel na sobrevivência neuronal e plasticidade sináptica do SNC. Pesquisadores sugerem que o aumento sérico de BDNF em pacientes com FM, pode estar envolvido na fisiopatologia da dor nesses pacientes (97).

No corno dorsal a ativação dos receptores pelo BDNF endógeno parece contribuir para hiperalgesia, sugerindo que o BDNF contribui para a sensibilização dos neurônios dorsais (wind up), facilitando a ativação dos receptores NMDA. A estimulação dolorosa aguda ou crônica aumenta a fosforilação de várias subunidades do receptor (NMDAR) na medula espinal (99,100). O BDNF exógeno pode agir como modulador da fosforilação do NR1, apesar de outros estudos contradizerem os efeitos do BDNF na função dos receptores do NMDA (101,102).

O NGF tem importante função na modulação às respostas hiperálgicas (103). Foi observada a diminuição da hiperalgesia mecânica e térmica através de anticorpos anti-BDNF em modelos de ressecção nervosa em ratos (104). Sendo assim, a remoção do anticorpo trkB-IgG reduz significativamente as respostas nociceptivas mostradas após a injeção de formalina e carragenina na pata traseira de ratos, sugerindo o envolvimento do BDNF nesse mecanismo de hiperalgesia (99,105). Portanto, o BDNF exógeno, assim como o NGF, levam à persistente alodinia quando são direcionados diretamente na raiz dos gânglios dorsais (106). Os achados do aumento da expressão de neurotrofinas sugerem seu envolvimento em modelos de dor em animais e pacientes (104,107,108).

A liberação do BDNF durante a modulação da dor é mediada pela ativação dos receptores NMDA pelo glutamato, juntamente com a substância P, agindo como neurotransmissores rápidos e moduladores lentos nas sinapses de dor primária (109). Nos neurônios sensoriais a concentração do BDNF e da substância P dependem da disponibilidade do NGF, que é produzido na periferia, alcançando os gânglios dorsais após a ligação nos receptores trkA das fibras terminais que contêm substância P e o BDNF. O aumento da concentração do NGF nos tecidos periféricos em processos inflamatórios promove a expressão do BDNF e da substância P nos neurônios sensoriais (102,109).

A inibição da atividade do receptor Trk-B pode abolir completamente a alodinia e hiperalgesia térmica do nervo ciático em modelos de dor neuropática (110). Inibidores da

atividade da tirosina cinase (TRK) e inibidores da proteína cinase C (PKC) também bloquearam a dor neuropática. Sendo assim, BDNF apresenta importante função na regulação da dor inflamatória e hiperalgesia secundária, porém o BDNF liberado somente dos nociceptores não tem importância no desenvolvimento da dor neuropática (101).

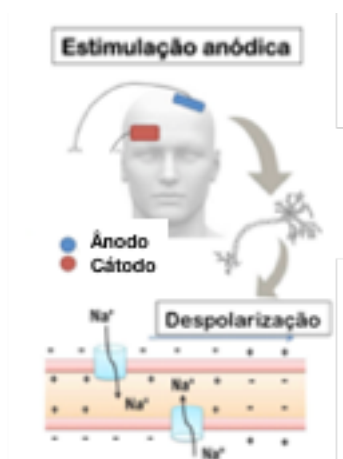
A expressão de BDNF no SNC é modificada por acometimentos diversos, dentre eles, isquemia, hipoglicemia, depressão, etc. Com isso, o BDNF exerce um papel crucial no processo de potenciação sináptica de longa duração, mecanismo de neuroplasticidade fundamental para desencadear e sustentar o processo de memória de dor (111).

Karege et al. (2002) foram os primeiros a demonstrar que o nível de BDNF está diminuído em pacientes com depressão comparados a sujeitos saudáveis (112). Além disso, Aydemir et al. (2005) verificaram que os níveis de BDNF estão aumentados em pacientes com depressão após tratamento antidepressivo (113).

Numa revisão sistemática e metanálise, Brunoni et al. (2008) avaliaram o nível de BDNF na depressão em vários estudos clínicos envolvendo depressão e níveis de BDNF. Os resultados mostram que o BDNF aumenta significativamente em pacientes deprimidos após tratamento. Além disso, há uma significativa correlação entre mudanças no nível de BDNF e escore de depressão. Os autores concluíram que os níveis de BDNF estão associados a mudanças na depressão, apoiando a noção de que a melhora da depressão está relacionada com mudanças neuroplásticas (114). Resultados similares têm sido observado em estudos com dor crônica usando técnicas neuromodulatórias como eletroacupuntura, estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) e ETCC (11,115,116).

8. ETCC e seu mecanismo de ação

Os mecanismos exatos da ETCC sobre a excitabilidade cortical ainda não foram completamente compreendidos. Mas dois potenciais mecanismos foram propostos (117,118): a primeira é que a estimulação anodal impulsiona o potencial neuronal de membrana de repouso em direção à despolarização enquanto a estimulação catódica impulsiona o potencial de membrana em repouso em direção a hiperpolarização (119–121). Essa teoria explica os efeitos em curto prazo da ETCC (Figura 8).



Polarização do Potencial de Repouso da Membrana Neuronal

Figura 8 – Mecanismo de funcionamento da ETCC anódica sobre córtex motor primária esquerda e região supraorbital direita. Fonte: Ilustração Grupo de Dor & Neuromodulação

Em segundo lugar, estudos sugerem que a ETCC também possa induzir mudanças sinápticas, um mecanismo semelhante a potencialização de longa duração (LTP) e depressão de longa duração (LTD) (122,123). Um estudo recente mostrou que os efeitos secundários da ETCC anódica foram consideravelmente reduzidos pela injeção de propranolol, um antagonista do receptor β . ou seja, a LTP dependente do receptor N-Metil-D-aspartato (NMDA) poderia ser modificado por ETCC anódica (124). Além disso, Fritsch et al. (2010) demonstraram que o BDNF, uma neurotrofina que é importante na LTP tardia, foi essencial para os efeitos secundários da estimulação cortical direta (125). A modulação farmacológica da atividade glutamatérgica também pode contribuir para os efeitos pós ETCC catódica (124). Assim, de acordo com as teorias mencionadas, pesquisadores acreditam que a ETCC realiza modulação cerebral de curto e longo prazo.

9. Eficácia da ETCC para tratamento da dor

A estimulação cerebral com a ETCC apresenta efeitos modulatórios sobre circuitos neurais associados a efeitos significativos e duradouros de neuroplasticidade de DC por inflamação periférica, além da modulação das fibras C e A delta (126). É uma técnica segura, de fácil transporte e aplicação. Os efeitos adversos são mínimos e leves: dor de cabeça, sensação de queimação, vermelhidão, formigamento e sonolência. Não há relatos de efeitos adversos graves ou duradouros (23,127,128). Atualmente a ETCC está sendo estudada em

uma vários processos de doenças como depressão (129), ansiedade (130), dor (131) e fibromialgia (132).

No estudo de ETCC com Fibromialgia, Valle et al. (2009) realizaram estudo com ETCC a 2mA, por 20 minutos, no M1 e DLPFC durante 10 dias, em mulheres com fibromialgia, tendo observado importante efeito analgésico e melhora da qualidade de vida em ambos locais de estimulação. E os autores concluíram que a duração da estimulação é importante para o período de tratamento, sugerindo que 10 sessões consecutivas de ETCC tem resultado mais duradouro que apenas 5 sessões (23).

Em outro estudo com Fibromialgia, Fregni et al. (2006) realizaram testes para determinar se a estimulação ativa M1 ou do DLPFC com ETCC está associada a redução da dor e outros sintomas de fibromialgia em comparação com a estimulação simulada. O M1 e o DLPFC foram escolhidos como alvos, porque a estimulação do córtex motor primário induz um efeito anti-nociceptivo significativo usando EMTr (133,134), e a estimulação da DLPFC usando ETCC está associada a um efeito antidepressivo significativo (135). O Córtex dorso lateral pré frontal é uma área do cérebro fortemente ligada aos efeitos emocionais e ao transtorno de depressão maior (136). Assim, a depressão e o estresse afetam o DLPFC de forma negativa diminuindo a função cognitiva conhecida como memória de trabalho (137).

Os resultados dos estudos clínicos com aplicação da ETCC no tratamento da dor são apresentados na tabela 1. No global o conjunto de estudos analisados observou-se que a maioria utilizou parâmetros semelhantes de estimulação, sendo o local de estimulação mais estudado a área do M1 contra lateral ao lado da pior dor (ou da mão dominante) no caso de dor unilateral; e o tamanho dos eletrodos 35 cm², intensidade 2 mA e tempo de estimulação 20 min. A maioria dos estudos utilizou uma estimulação ativa comparada a uma estimulação simulada que cessou após 30 segundos. No entanto, há uma necessidade de estudos que avaliem parâmetros que possam aumentar os benefícios clínicos da ETCC na dor. Além disso, estudos com amostras maiores, tempo de tratamento alongado e maior tempo de seguimento são necessários. Outro fator que pode ser considerado é o seu efeito de acordo com os mecanismos de dor e o nível de sensibilização central, que pode ser usado para individualizar abordagens terapêuticas. Outro aspecto relevante a considerar para a aplicabilidade clínica são os critérios propostos na declaração de consenso do *Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials* (IMMPACT) (138). Segundo os critérios do IMMPACT, uma diminuição na dor de <15% como nenhuma alteração importante, ≥ 15% como uma alteração minimamente importante ≥ 30% como uma

alteração importante moderada e $\geq 50\%$ como uma alteração importante relevante. Portanto, medir a resposta à dor e seu impacto na capacidade funcional é algo necessário.

Tabela 1 - Estudos clínicos com aplicação da ETCC no tratamento da dor.

Autor	Amostra	Tipo de dor	Número de sessões	Resultados
Luedtke e colaboradores (2011) (139).	135	Dor lombar crônica	5 (24 S)	Positivo
Fenton e colaboradores (2009) (127).	7	Dor pélvica crônica refratária	10 (seguimento < 2 S)	Positivo
Roizenblatt e colaboradores (2007) (140).	32	Fibromialgia	5	Positivo (sono - 3 S seguimento)
Mendonca e colaboradores (2011) (141).	30	Fibromialgia	1	Positivo para cátodo-SO e ânodo-SO
Fregni e colaboradores (2006) (26).	10	Fibromialgia	5	Positivo
Fregni e colaboradores (2007) (142).	32	Fibromialgia	5 (seguimento 21 D)	Positivo
Riberto e colaboradores (2001) (24).	23	Fibromialgia	10	Positivo
Fagerlund e colaboradores (2015) (143).	48	Fibromialgia	5 (30D após)	Positivo
Sakrajai e colaboradores (2014) (144).	31	Miofascial	5	Positivo
Choi e colaboradores (2014) (145).	35	Miofascial	5	Positivo
Antal e colaboradores (2011) (146).	26	Profilaxia de migrânea	18 (3 D/ 6 S – seguimento 8 S)	Negativo
DaSilva e colaboradores (2012) (147).	13	Migrânea	10 (por 4 S)	Positivo (percepção da dor)
Viganò e colaboradores (2013) (148).	24	Migrânea (sem aura)	16 (2 D/S por 8 S)	Positivo
Borckardt e colaboradores (2013) (149).	40	Dor aguda pós-operatória	4	Positivo
Dubois e colaboradores (2013) (150).	59	Dor aguda pós-operatória	1	Negativo
Glaser e colaboradores (2016) (151).	27	Dor aguda pós-operatória	4	Positivo
Yoon e colaboradores (2014) (152).	16	Dor neuropática após lesão medular	20 (2 sessões/dia)	Positivo
Fregni e colaboradores (2006) (153).	17	Pós-lesão medular, dor neuropática central	5 (seguimento 16 D)	Positivo
Jensen e colaboradores (2013) (154).	31	Pós-lesão medular (dor neuropática ou não neuropática)	1	Positivo
Portilla e colaboradores (2013) (155).	3	Pós-queimadura, dor neuropática	1	Negativo

EFICÁCIA DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA COM CORRENTE CONTÍNUA DE LONGO PRAZO EM NÍVEL DOMICILIAR SOBRE O CÓRTEX PRÉ-FRONTAL DORSOLATERAL ESQUERDO NA FIBROMIALGIA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Soler e colaboradores (2010) (156).	39	Dor neuropática	10 (seguimento 12 S)	Positivo
Wrigley e colaboradores (2013) (157).	10	Pós-lesão medular, dor neuropática crônica	5	Positivo
Kumru e colaboradores (2013) (158).	18	Pacientes pós-lesão medular sem dor neuropática e pacientes hígidos	10	Positivo
Bae e colaboradores (2014) (159).	14	Dor central pós-acidente vascular encefálico	10 (por 2S)	Positivo
Mori e colaboradores (2010) (160).	19	Dor crônica central associada a esclerose múltipla	5 (seguimento 4 S)	Positivo
Brietzke e colaboradores (2016) (161).	24	Dor induzida por interferon para tratamento de Hepatite C Crônica	5	Positivo
Souto e colaboradores (2014) (162).	20	Dor crônica relacionada à infecção por HTLV-1	5	Positivo
Lewis e colaboradores (2018) (163)	30	Dor neuropática de membro superior	5	Negativo
Ribeiro e colaboradores (2017) (164)	40	Dor pós operatória de halux valgus	2	Positivo
Braulio e colaboradores (2018) (165)	48	Dor periférica ao estímulo de calor e frio	4	Positivo

SO - supraorbital contralateral; D, dia; S, semana.

10. Uso da ETCC domiciliar

Estudos recentes têm desenvolvido aparatos de ETCC para uso domiciliar com acesso remoto supervisionado (166,167). Estes aparatos se mostraram bastante eficazes e se tornaram um modelo muito importante para eliminar a necessidade de os pacientes terem que se deslocar às clínicas para sessões de estimulação diárias. No estudo realizado por Shaw et al. (2017), os pacientes faziam quatro semanas de estimulação domiciliar, de segunda a sexta, e ao mesmo tempo precisavam estar em videoconferência com o pesquisador responsável por meio de um computador ligado à rede de internet (167). Em outro estudo, a ETCC domiciliar era realizada com a liberação de um código de segurança que habilitava o equipamento para uso (168). Assim, verificamos que em todos os aparatos os pacientes sempre necessitavam de alguma senha de acesso ao aparelho ou a necessidade de estarem conectados e serem supervisionados por um pesquisador assistente no momento da estimulação.

O aparato de ETCC domiciliar desenvolvido pelo laboratório de Dor & Neuromodulação do Hospital de Clínicas, juntamente com a engenharia biomédica do

mesmo hospital, não requer código de acesso remoto, nem acompanhamento via videoconferência para iniciar a estimulação. O paciente recebe um treinamento para uso e manuseio do equipamento antes de iniciar o tratamento. Este treinamento acontece no hospital de clínicas com pesquisadores treinados. O paciente recebe o treinamento em dia da semana e após o treinamento é solicitado ao paciente um *read-back*, ou seja, o paciente reexplica em voz alta todo o treinamento que recebeu e realiza a estimulação, simulando o uso em casa. Esse treinamento é realizado quantas vezes forem necessárias, até o paciente dominar o uso do equipamento e da touca. Somente após completo entendimento do uso da ETCC domiciliar, o paciente pode realizar as estimulações em casa (35). O vídeo informando os passos para o uso do dispositivo desenvolvido pelo Grupo de Dor & Neuromodulação está disponível em <https://www.jove.com/video/57614/home-based-transcranial-direct-current-stimulation-device-development>.

O paciente recebe um touca de neoprene, com eletrodos e duas cânulas acoplados já no local determinado para a estimulação (DLPFC), e seringas com soro fisiológico para umedecer as esponjas. Além disso, o equipamento vem com um carregador portátil bivolt, para recarregar o equipamento quando a bateria estiver acabando. Todo esse material vem em uma maleta prática e fácil de carregar (figura 9).

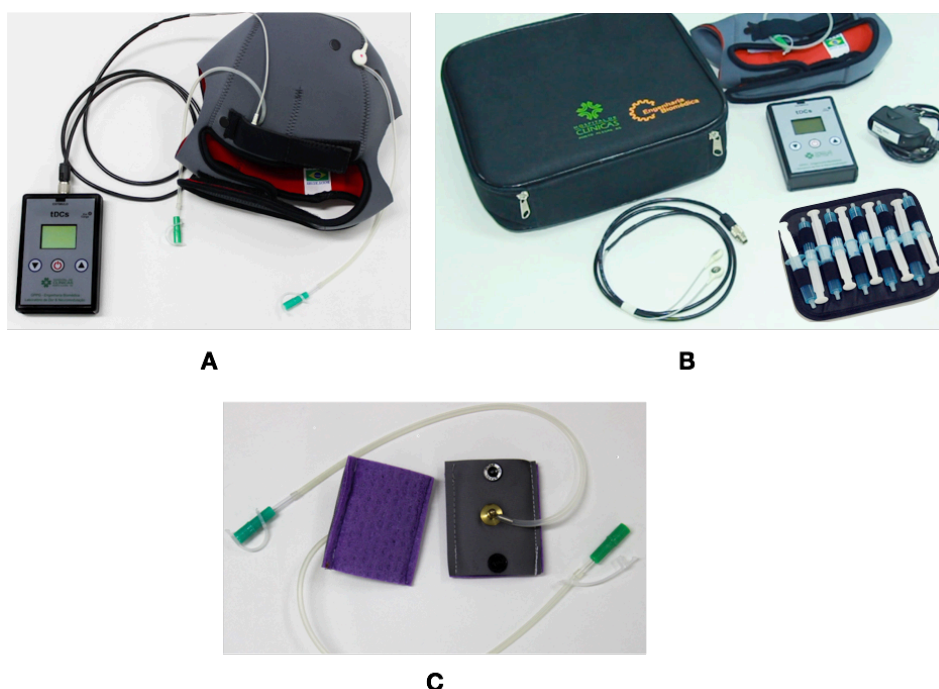


Figura 9 - Touca de neoprene com eletrodos e cânulas já instalados para estimulação (A). Maleta com equipamento, carregador e seringas com soro fisiológico (B). Eletrodos e cânulas vistas por onde o paciente umedece as esponjas instaladas na touca (C). Fonte: Adaptado de (35).

O equipamento pode ser programado para estimulações de 1 a 2 mA. A duração da estimulação também é programável. O dispositivo permite que o programador possa incluir um tempo de intervalo entre as sessões. Ou seja, o paciente somente conseguirá ligar o aparelho após transcorrido o tempo de intervalo determinado entre as sessões. Importante ressaltar que estas informações somente são acessadas por um pesquisador em um programa de computador específico no centro clínico especializado. O paciente não tem acesso a estas informações.

O equipamento pode ser programado para estimulações de 1 a 2 mA. A duração da estimulação também é programável. Dessa forma, o dispositivo permite que o programador possa incluir um tempo de intervalo entre as sessões. Ou seja, o paciente somente conseguirá ligar o aparelho após transcorrido o tempo de intervalo determinado entre as sessões. Importante ressaltar que estas informações somente são acessadas por um pesquisador em um programa de computador específico no centro clínico especializado. O paciente não tem acesso a estas informações.

A ETCC realizada em casa também apresenta os mesmos efeitos adversos dos dispositivos de ETCC realizados em grandes centros clínicos e hospitais (122). Portanto, os pacientes que realizam a ETCC domiciliar recebem um diário de dor e efeitos adversos. Os pacientes são instruídos a relatar os efeitos adversos apresentados após cada sessão.

Também existe a possibilidade de contato via mensagem de telefone caso o paciente tenha alguma dúvida ou dificuldade de manuseio do equipamento, podendo registrar pequenos vídeos ou fotos. O pesquisador responsável deixa o número de telefone de contato para o paciente e usa um aplicativo de mensagem via celular para se comunicar com ele. Caso a dúvida persistir, o paciente pode vir até o hospital, se necessário.

O dispositivo para uso domiciliar possui várias telas no display, que vão mudando à medida que o paciente aperta no botão para prosseguir (figura 10). As telas são autoexplicativas e permitem que o paciente manuseie o equipamento com tranquilidade.

O dispositivo possui um botão vermelho central para ligar o equipamento. Os botões laterais servem para diminuir ou aumentar a resistência, caso o paciente sinta muito desconforto com a estimulação. Após os 30 minutos de estimulação, o aparelho salva os dados e desliga automaticamente.

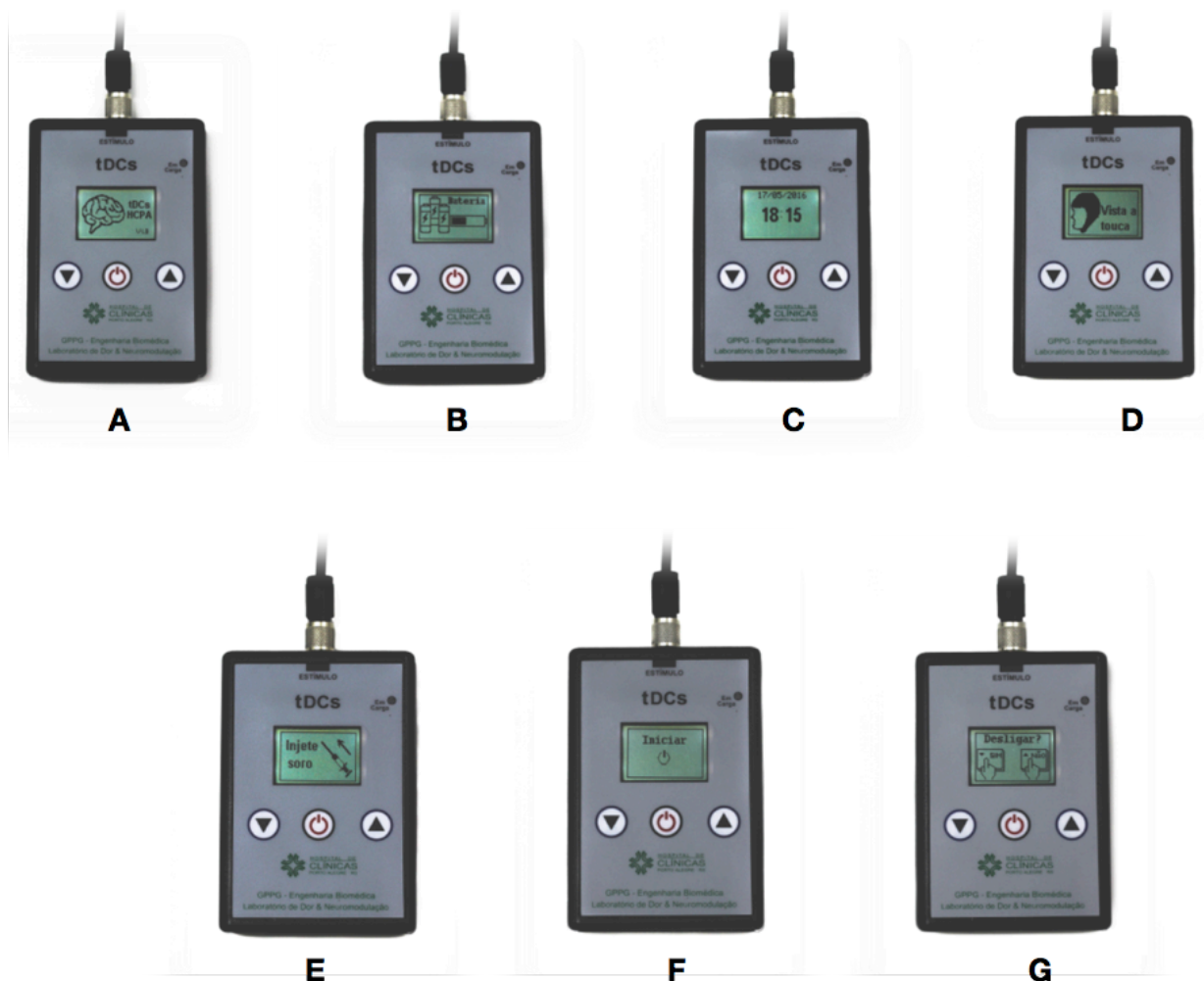


Figura 10 - Telas do display do equipamento de ETCC domiciliar. Na figura A – quando ligamos o equipamento. Figura B – mostra o nível de bateria interna. Na figura C – O horário. Na figura D – vista a touca. Na figura E – injete soro. Na figura F – iniciar a estimulação. Na figura G – desligar. Fonte: Adaptado de (35).

11. Efeito da ETCC na Plasticidade

A neuroplasticidade é definida como a capacidade do cérebro de se reorganizar por meio da criação de novas redes neurais e permite que os neurônios regulem suas ações em resposta a novas circunstâncias. Uma revisão sistemática recente na FM demonstrou que os efeitos da ETCC sobre a dor são semelhantes aos de medicamentos, com significativo redução de efeitos adversos (169). Portanto, estudos demonstram que ETCC é uma técnica de estimulação não invasiva capaz de aumentar a receptividade do cérebro a outros tratamentos, fenômeno conhecido como preparação (170).

Tem sido demonstrado que a ETCC anódica aumenta a excitabilidade e provoca uma despolarização do potencial de membrana em repouso, o que aumenta a excitabilidade neuronal e permite mais disparos celulares espontâneo, enquanto a ETCC catódica reduz a excitabilidade e causa uma hiperpolarização do potencial de membrana em repouso (171,172). Apesar dos mecanismos exatos subjacentes aos efeitos terapêuticos da ETCC não terem sido completamente compreendidos, no entanto, foi proposto que a ETCC anódica induz uma plasticidade através da potencialização a longo duração e depressão de longa duração (LTP / LTD) (172,173).

Receptores glutamatérgicos (NMDA) parecem ser indispensáveis para a indução e a preservação da excitabilidade neuroplástica após efeitos da ETCC (174). Liebetanz & Col. (2002) demonstraram que o antagonista do NMDA, o dextrometorfano, previne efeitos duradouros da ETCC nos potenciais evocados motores (175). Dessa forma, a duração dos efeitos induzidos pela ETCC na excitabilidade pode ser visualizado pelo aumento seletivo da d-cicloserina, um agonista parcial de NMDA (176).

A ETCC também pode resultar em alterações nos sistemas inibitórios GABAérgicos (Ácido Gama-Amino Butírico) que desempenham um papel crítico na melhoria da neuroplasticidade (177). Sendo assim, a espectroscopia por ressonância magnética mostrou que a ETCC anódica reduziu a concentração de GABA (178). Pesquisadores demonstraram que a ETCC anódica aumenta a secreção de BDNF e a ativação TrkB, sugerindo que o BDNF é um mediador crucial dos efeitos secundários induzidos por ETCC (125).

A ETCC anódica sobre o DLPFC no lado esquerdo (2mA) melhorou o desempenho de memória de trabalho (179). Além disso, a ETCC é uma nova intervenção para modificar a atenção (180), aprendizagem e memória (181). Também é possível verificar que a ETCC melhora a conectividade funcional dos circuitos talamicorticais e corticostriatal (182) e seu papel neuroprotetor na doença de Parkinson por meio da redução do estresse oxidativo nos terminais dopaminérgicos (183).

CAPÍTULO III

1. JUSTIFICATIVA

O modelo mais amplamente aceito para a fisiopatologia da síndrome fibromiálgica são alterações funcionais e anatômicas tanto do SNC quanto do SNP. Embora na FM haja sinais de neuropatia de pequenas fibras relacionadas à nocicepção, a relação entre os achados de condução nervosa ou biópsia e a gravidade dos sintomas relacionados à dor são incongruentes. De fato, a nocicepção periférica modula as redes neurais centrais e o nível de disfunção de fibras sensitivas periféricas pode estar ligado ao desequilíbrio das vias facilitatórias/inibitórias da dor. Sendo assim, esse processo envolve alta afinidade do BDNF para o receptor TrkB, que aumenta as respostas evocadas pelas fibras C, fortalecendo as sinapses excitatórias e enfraquecendo as sinapses inibitórias. Levando em conta esses achados, a síndrome da FM poderia estar associada à perda do sistema inibitório de dor descendente, com um aumento da facilitação intracortical e maior nível sérico de BDNF. Esse processo está associado a um limiar de dor diminuído em pacientes com FM. Isso justifica a realização de um estudo que avalie a disfunção de pequenas fibras periféricas relacionado à disfunção de sistema modulatório descendente da dor na FM.

Além disso, embora o conhecimento sobre a síndrome da fibromialgia tenha avançado nas últimas décadas, necessita-se compreender de que maneira os processos desta condição de dor nociplástica se relaciona com a disfunção das fibras sensitivas periféricas e a respostas terapêuticas, especialmente as técnicas de NIBS (*non-invasive brain stimulation*). Como se pode observar a partir do referencial teórico apresentado e, considerando a relação entre as vias de dor centrais e periféricas na FM, a ETCC tem sido usada como alternativa para melhorar os sintomas dessa síndrome. O efeito cumulativo da ETCC anódica induziria o potencial neuronal da membrana de repouso em direção à despolarização no DLPFC, melhorando os sintomas depressivos na FM, fortalecendo as sinapses inibitórias, melhorando os sintomas álgicos e aumentando os limiares de dor. No entanto, os aparelhos de ETCC convencionais são aplicados em centros clínicos, exigindo pessoal treinado. Assim, pacientes que já enfrentam dor, necessitam de tempo e deslocamento, têm gastos com transporte e podem enfrentar filas de espera até serem atendidos. O uso do dispositivo de ETCC para uso domiciliar é uma alternativa para minimizar estes infortúnios.

O uso do dispositivo de ETCC domiciliar, totalmente independente de acesso remoto por parte do pesquisador responsável, torna o paciente autossuficiente para controlar seu próprio tratamento (pré-estabelecido) em casa. Assim o paciente tem a comodidade de usar os benefícios do tratamento no conforto de sua casa, no horário que melhor lhe convir. Dessa forma, o dispositivo é bastante seguro para o uso domiciliar, pois possui uma programação de tempo de estimulação e período de intervalo entre as sessões, que somente o pesquisador responsável tem acesso por meio de um programa de computador independente, evitando que o paciente faça várias estimulações seguidas.

Desta maneira, o dispositivo de ETCC para uso domiciliar é apresentado como uma opção terapêutica não-farmacológica para tratamento dos sintomas de dores generalizadas e de depressão da FM. No entanto, se faz necessário avaliar como a ETCC em nível domiciliar pode modular o sistema nociceptivo e melhorar o conjunto de sintomas que compreendem a FM e como seu efeito se relaciona com o estado de plasticidade avaliada por meio do BDNF.

Sendo assim, o presente estudo avaliou a disfunção de pequenas fibras periféricas relacionado à disfunção de sistema modulatório descendente da dor e o níveis de BDNF, comparando sujeitos saudáveis e pacientes com FM. Além disso, o uso da ETCC domiciliar anódica sobre o cortex pré-frontal dorso lateral esquerdo aplicado por 60 sessões foi comparado com estimulação sham. Foram avaliados os sintomas clínicos e psicofísicos, bem como os níveis de BDNF sérico. O mapa conceitual construído a partir da base teórica que sustenta este estudo encontra-se na figura 11.

2. MAPA CONCEITUAL

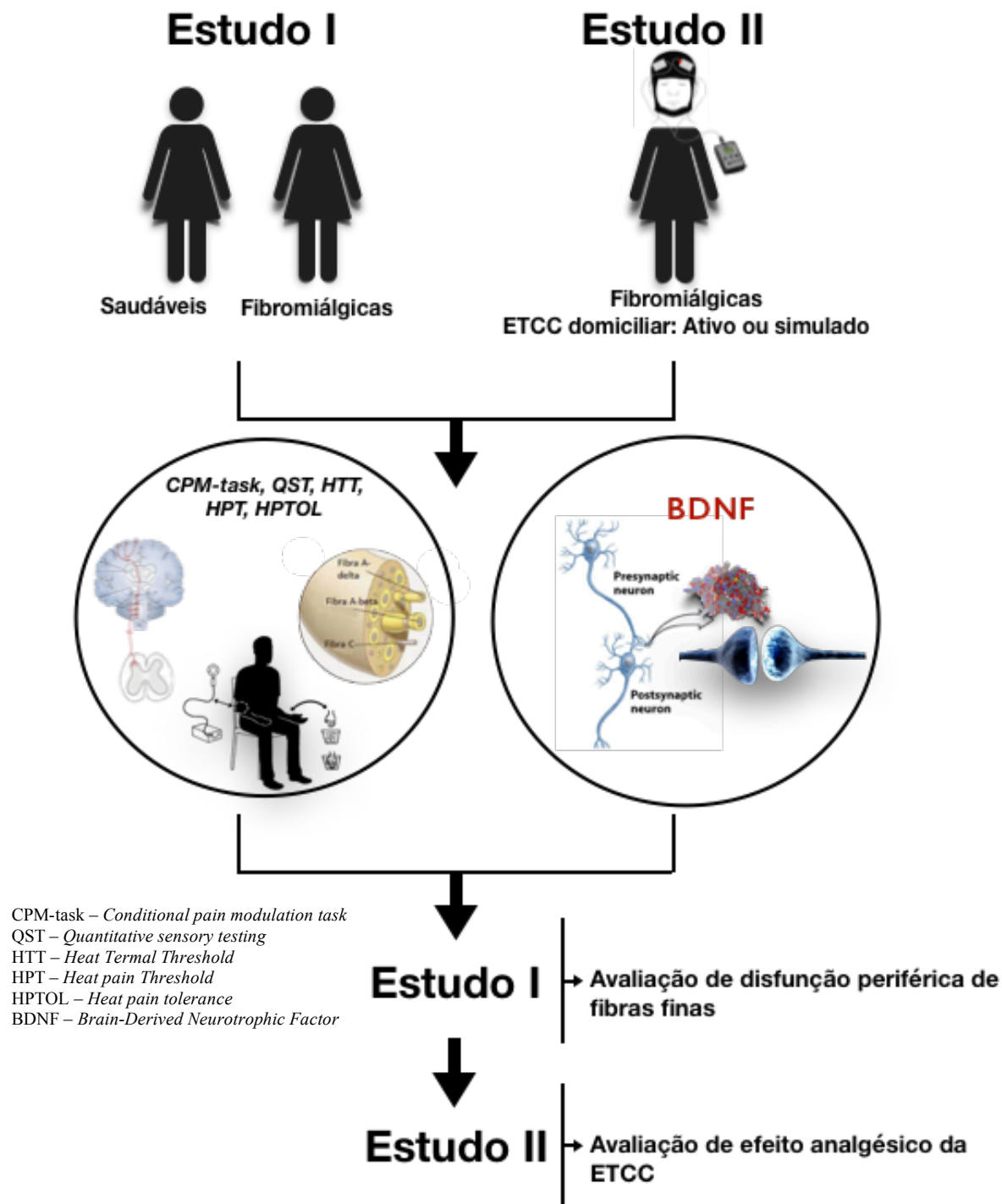


Figura 11 – Mapa conceitual do estudo.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a resposta clínica obtida pela estimulação anódica esquerda sob o DLPFC em pacientes fibromiálgicas e compreender a relação entre a disfunção do sistema modulador descendente e as fibras nociceptivas periféricas nestas pacientes.

3.2 Objetivos específicos:

- Avaliar a relação da disfunção sensorial de pequenas fibras no funcionamento do sistema modulatório descendente da dor considerando o estado de plasticidade avaliado por meio do BDNF;
- Avaliar a eficácia da ETCC de longo prazo em domicílio na dor e capacidade funcional na FM, bem como se este efeito seria dependente do BDNF;
- Analisar de maneira explanatória o efeito da ETCC em domicílio em medidas clínicas e psicofísicas na FM.

Para responder estas questões, desenvolvemos dois estudos, cujos objetivos são os que seguem:

Estudo I. Avaliar através de um estudo exploratório, se a disfunção de fibras finas periféricas na síndrome da FM pode estar relacionada à disfunção do sistema modulatório descendente da dor. Utilizou-se o QST para medir o limiar térmico (HTT), o limiar de dor térmica (HPTh), a tolerância à dor térmica (HPTO), a alteração na escala numérica de dor (NPS 0-10) durante a modulação de dor condicionada (CPM-task) e o limiar de dor por pressão (PPT) por meio da algometria de pressão.

Estudo II. Avaliar por meio de um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado com placebo sham, a eficácia do uso domiciliar de 60 sessões da ETCC-ativa e ETCC-simulada aplicadas sobre a área DLPFC esquerda, nas pacientes com diagnóstico de FM. Utilizou-se relatos de EAV de dor diária, uso de analgésicos e questionários para avaliar incapacidade relacionada a dor, sintomas depressivos e catastrofismo relacionado a dor. As medidas psicofísicas foram medidas por meio do QST e algometria [limiar de dor por pressão (PPT), limiar térmico (HTT), o limiar de dor térmica (HPTh) e tolerância a dor térmica (HPTO)].

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the Prevalence of Arthritis and Other Rheumatic Conditions in the United States, Part II for the National Arthritis Data Workgroup. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):26–35.
2. Duruturk N, Tuzun EH, Culhaoglu B. Is balance exercise training as effective as aerobic exercise training in fibromyalgia syndrome? *Rheumatol Int.* 2015;35(5):845–54.
3. Verbunt JA, Pernet DHFM, Smeets RJEM. Disability and quality of life in patients with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;6:8.
4. Caumo W, Antunes LC, Elkfury JL, Herbstrith EG, Sipmann RB, Souza A, et al. The central sensitization inventory validated and adapted for a Brazilian population: Psychometric properties and its relationship with brain-derived neurotrophic factor. *J Pain Res.* 2017;10:2109–22.
5. Williams ACDC, Craig KD. Updating the definition of pain. Vol. 157, *Pain.* 2016. p. 2420–3.
6. Raja SN, Hoot MR, Dougherty PM. Chapter 1 - Anatomy and physiology of somatosensory and pain processing. Third Edit. *Essentials of Pain Medicine (Third Edition)*. Elsevier Inc.; 2011. 1-7 p.
7. Julius D. Molecular mechanisms of nociception . *Nature.* 2001;413(September):203–10.
8. Arcourt A, Lechner SG. Peripheral and spinal circuits involved in mechanical allodynia. *Pain.* 2015;156(2):220–1.
9. Milligan ED, Watkins LR. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. Vol. 10, *Nature Reviews Neuroscience.* 2009. p. 23–36.
10. Taxonomy I. The following pain terminology is updated from “Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage” (pp 209-214) *Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy*, edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Pre. 2018. 2018. p. <https://www.iasp.org/Taxonomy#Centralsensitiz>.
11. Dall’Agnol L, Medeiros LF, Torres ILS, Deitos A, Brietzke A, Laste G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the corticospinal inhibition and the brain-derived neurotrophic factor in chronic myofascial pain syndrome: An

- explanatory double-blinded, randomized, sham-controlled trial. *J Pain*. 2014;15(8).
12. Caumo W, Deitos A, Carvalho S, Leite J, Carvalho F, Dussán-Sarria JA, et al. Motor Cortex Excitability and BDNF Levels in Chronic Musculoskeletal Pain According to Structural Pathology. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2016;10. Available from:
<http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnhum.2016.00357/abstract>
 13. Botelho LM, Morales-Quezada L, Rozisky JR, Brietzke AP, Torres ILS, Deitos A, et al. A Framework for Understanding the Relationship between Descending Pain Modulation, Motor Corticospinal, and Neuroplasticity Regulation Systems in Chronic Myofascial Pain. *Front Hum Neurosci*. 2016;10:308.
 14. Caumo W, Deitos A, Carvalho S, Leite J, Carvalho F, Dussán-Sarria JA, et al. Motor cortex excitability and BDNF levels in chronic musculoskeletal pain according to structural pathology. *Front Hum Neurosci*. 2016;10.
 15. Üçeyler N, Zeller D, Kahn A-K, Kewenig S, Kittel-Schneider S, Schmid A, et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain*. 2013;136(Pt 6):1857–67.
 16. Rocha APC, Kraychete DC, Lemonica L, De Carvalho LR, De Barros GAM, Garcia JBDS, et al. Pain: Current aspects on peripheral and central sensitization . *Dor Asp atuais da Sensib periférica e Cent* [Internet]. 2007;57(1):94–105. Available from:
<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-33846499698&partnerID=40&md5=da85004990ef3866f5dd6a5d9db67efd>
 17. Whitten CE, Evans CM, Cristobal K. Pain Management Doesn't have to be a Pain: Working and Communicating Effectively with Patients who have Chronic Pain. *Perm J* [Internet]. 2005;9(2):41–8. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3104828&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 18. Ashwimawi HA, Goes Freire GM. Peripheral and central sensitization. *Rev Dor Sao Paulo* [Internet]. 2016;17(Suppl 1):S31-4. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11200798
 19. Häuser W, Petzke F, Sommer C. Comparative Efficacy and Harms of Duloxetine, Milnacipran, and Pregabalin in Fibromyalgia Syndrome. Vol. 11, *Journal of Pain*. 2010. p. 505–21.
 20. Häuser W, Wolfe F, Tölle T, Üçeyler N, Sommer C. The role of antidepressants in

- the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* [Internet]. 2012;26(4):297–307. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22452526>
21. Okifuji A, Gao J, Bokar C, Hare BD. Management of fibromyalgia syndrome in 2016. *Pain Manag* [Internet]. 2016;6(4):383–400. Available from: <http://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pmt-2016-0006>
 22. Passard A, Attal N, Benadhira R, Brasseur L, Saba G, Sichere P, et al. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain*. 2007;130(10):2661–70.
 23. Valle A, Roizenblatt S, Botte S, Zaghi S, Riberto M, Tufik S, 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*. 2009;2(3):353–61.
 24. Riberto M, Marcon Alfieri F, Monteiro de Benedetto Pacheco K, Dini Leite V, Nemoto Kaihama H, Fregni F, et al. Efficacy of transcranial direct current stimulation coupled with a multidisciplinary rehabilitation program for the treatment of fibromyalgia. *Open Rheumatol J* [Internet]. 2011;5:45–50. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3204430&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 25. Castillo-Saavedra L, Gebodh N, Bikson M, Diaz-Cruz C, Brandao R, Coutinho L, et al. Clinically Effective Treatment of Fibromyalgia Pain with High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation: Phase II Open-Label Dose Optimization. *J Pain*. 2016;17(1):14–26.
 26. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJL, Rocha RR, Natalle L, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2006;54(12):3988–98.
 27. Zhu C-E, Yu B, Zhang W, Chen W-H, Qi Q, Miao Y. Effectiveness and safety of transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med* [Internet]. 2017;49(1):2–9. Available from: <https://www.medicaljournals.se/jrm/content/abstract/10.2340/16501977-2179%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27983739>
 28. 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. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2016;55(8):1507–17.
29. Lefaucheur J-P. A comprehensive database of published tDCS clinical trials (2005—2016) MOTS CLÉS. *Neurophysiol Clin Neurophysiol* [Internet]. 2016;46(6):319–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neucli.2016.10.002>
 30. Lefaucheur J-P, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2017;128(1):56–92. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245716306344>
 31. Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Junior B, Borrión L, Moreno ML, Fernandes RA, et al. Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(26):2523–33. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1612999>
 32. Santos V. Efeito eletrofisiológico e cognitivo da estimulação transcraniana por corrente contínua (etcc) combinada ao treinamento da memória de trabalho na fibromialgia: ensaio clínico randomizado. UFRGS; 2017.
 33. To WT, James E, Ost J, Hart J, De Ridder D, Vanneste S. Differential effects of bifrontal and occipital nerve stimulation on pain and fatigue using transcranial direct current stimulation in fibromyalgia patients. *J Neural Transm*. 2017;124(7):799–808.
 34. Silva AF, Zortea M, Carvalho S, Leite J, Silva Torres IL da, Fregni F, et al. Anodal transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex modulates attention and pain in fibromyalgia: Randomized clinical trial. *Sci Rep*. 2017;7(1).
 35. Carvalho F, Brietzke AP, Gasparin A, Santos FP dos, Vercelino R, Ballester RF, et al. Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation Device Development: An Updated Protocol Used at Home in Healthy Subjects and Fibromyalgia Patients. *Jove*. 2018;
 36. Brasil. Ministério da Saúde. A vigilância, o controle e a prevenção das doenças crônicas não-transmissíveis : DCNT no contexto do Sistema Único de Saúde brasileiro / Brasil. Ministério da Saúde - Brasília : Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). 2005 p. 80.
 37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022 / Ministério da

- Saúde. Secretaria de. Série B. Textos Básicos de Saúde; 2011. 160 p.
38. Hawkins R a. Fibromyalgia: a clinical update. *J Am Osteopath Assoc.* 2013;113(9):680–9.
 39. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.* 2010;62(5):600–10.
 40. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Flüb E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in the general population: A comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(2):568–75.
 41. Marques AP, Santo A de S do E, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Rev Bras Reumatol (English Ed [Internet].* 2017;57(4):356–63. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2255502117300056>
 42. Sacks JJ, Luo YH, Helmick CG. Prevalence of specific types of arthritis and other rheumatic conditions in the ambulatory health care system in the United States, 2001-2005. *Arthritis Care Res.* 2010;62(4):460–4.
 43. Markkula R, Kalso E, Huunan-Seppälä A, Koskenvuo M, Koskenvuo K, Leino-Arjas P, et al. The burden of symptoms predicts early retirement: A twin cohort study on fibromyalgia-associated symptoms. *Eur J Pain.* 2011;15(7):741–7.
 44. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol Suppl [Internet].* 2005;75:6–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16078356>
 45. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160–72.
 46. Wolfe F, Clauw D, Fitzcharles M, Goldenberg D, Hauser W, Katz R, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):319–29.
 47. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: The sensors of the pain pathway. Vol. 120, *Journal of Clinical Investigation.* 2010. p. 3760–72.
 48. Mense S. Muscle Pain: Understanding the Mechanisms. 2010. 105-175 p.
 49. Baranauskas G, Nistri A. Sensitization of pain pathways in the spinal cord: Cellular mechanisms. Vol. 54, *Progress in Neurobiology.* 1998. p. 349–65.

50. Sandkühler J. Learning and memory in pain pathways. Vol. 88, Pain. 2000. p. 113–8.
51. Schnitzler A, Ploner M. Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. J Clin Neurophysiol. 2000;17(6):592–603.
52. Bee L, Dickenson A. Descending modulation of pain. In: Synaptic Plasticity in Pain. 2009. p. 307–35.
53. Butler RK, Finn DP. Stress-induced analgesia. Vol. 88, Progress in Neurobiology. 2009. p. 184–202.
54. Uddin Z, MacDermid JC. Quantitative Sensory Testing in Chronic Musculoskeletal Pain. Pain Med [Internet]. 2016;17(9):1694–703. Available from: <https://academic.oup.com/painmedicine/article-lookup/doi/10.1093/pm/pnv105>
55. Walton D, MacDermid J, Nielson W, Teasell R, Chiasson M, Brown L. Reliability, Standard Error, and Minimum Detectable Change of Clinical Pressure Pain Threshold Testing in People With and Without Acute Neck Pain. J Orthop Sport Phys Ther [Internet]. 2011;41(9):644–50. Available from: <http://www.jospt.org/doi/10.2519/jospt.2011.3666>
56. Park G, Kim CW, Park SB, Kim MJ, Jang SH. Reliability and Usefulness of the Pressure Pain Threshold Measurement in Patients with Myofascial Pain. Ann Rehabil Med [Internet]. 2011;35(3):412. Available from: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.5535/arm.2011.35.3.412>
57. Chesterton LS, Barlas P, Foster NE, Baxter GD, Wright CC. Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans. Pain. 2003;101(3):259–66.
58. Malmström EM, Stjerna J, Högestätt ED, Westergren H. Quantitative sensory testing of temperature thresholds: Possible biomarkers for persistent pain? J Rehabil Med. 2016;48(1):43–7.
59. Freeman R, Baron R, Bouhassira D, Cabrera J, Emir B. Sensory profiles of patients with neuropathic pain based on the neuropathic pain symptoms and signs. Pain [Internet]. 2014;155(2):367–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24472518>
60. Pfau DB, Geber C, Birklein F, Treede RD. Quantitative sensory testing of neuropathic pain patients: potential mechanistic and therapeutic implications. Curr Pain Headache Rep [Internet]. 2012;16(3):199–206. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11916-012-0261-3>
61. Yarnitsky D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-

- like effect): Its relevance for acute and chronic pain states. Vol. 23, *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2010. p. 611–5.
62. Staud R, Robinson ME, Vierck CJ, Price DD. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients. *Pain*. 2003;101(1–2):167–74.
 63. Schestatsky P, Stefani LC, Sanches PR, Silva J??nior DP da, Torres ILS, Dall-Agnol L, et al. Validation of a Brazilian quantitative sensory testing (QST) device for the diagnosis of small fiber neuropathies. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(6):943–8.
 64. de Zanette SA zaved., Vercelino R, Laste G, Rozisky JR ipol., Schwertner A, Machado CB uzzatt., et al. Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:40.
 65. Zanette SA, Dussan-Sania JA, Souza A, Deitos A, Torres ILS, Caumo W. Higher Serum S100B and BDNF Levels are Correlated with a Lower Pressure-Pain Threshold in Fibromyalgia. *Mol Pain*. 2014;10.
 66. Zolnoun D, Bair E, Essick G, Gracely R, Goyal V, Maixner W. Reliability and reproducibility of novel methodology for assessment of pressure pain sensitivity in pelvis. *J Pain*. 2012;13(9):910–20.
 67. Vanegas H, Schaible HG. Descending control of persistent pain: Inhibitory or facilitatory? Vol. 46, *Brain Research Reviews*. 2004. p. 295–309.
 68. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. Vol. 8, *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. 2014. p. 143–51.
 69. Millan MJ. Descending control of pain. Vol. 66, *Progress in Neurobiology*. 2002. p. 355–474.
 70. Fields HL, Rowbotham M, Baron R. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiol Dis*. 1998;5(4):209–27.
 71. Kobayashi S. Organization of neural systems for aversive information processing: Pain, error, and punishment. *Frontiers in Neuroscience*. 2012.
 72. Mobbs D, Marchant JL, Hassabis D, Seymour B, Tan G, Gray M, et al. From Threat to Fear: The Neural Organization of Defensive Fear Systems in Humans. *J Neurosci*. 2009;29(39):12236–43.
 73. Camarata PJ, Yaksh TL. Characterization of the spinal adrenergic receptors

- mediating the spinal effects produced by the microinjection of morphine into the periaqueductal gray. *Brain Res.* 1985;336(1):133–42.
74. Yaksh TL. Direct evidence that spinal serotonin and noradrenaline terminals mediate the spinal antinociceptive effects of morphine in the periaqueductal gray. *Brain Res.* 1979;160(1):180–5.
 75. Yaksh TL, Tyce GM. Microinjection of morphine into the periaqueductal gray evokes the release of serotonin from spinal cord. *Brain Res.* 1979;171(1):176–81.
 76. Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. Vol. 80, *Progress in Neurobiology.* 2006. p. 53–83.
 77. Woolf CJ. Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management. Vol. 140, *Annals of Internal Medicine.* 2004. p. 441–51.
 78. Lefebvre C, Fisher K, Cahill CM,Coderre TJ. Evidence that DHPG-induced nociception depends on glutamate release from primary afferent C-fibres. *Neuroreport.* 2000;11(8):1631–5.
 79. Le Bars D, Villanueva L, Bouhassira D, Willer JC, LeBars D, Villanueva L, et al. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in animals and in man. *Patol Fiziol i Eksp Ter.* 1992;4(4):55–65.
 80. Le Bars D, Dickenson AH, Besson J-M. Diffuse Noxious Inhibitory Controls. I. Effects on Dotal Horn Convergent Neurones in the Rat. *Pain.* 1979;6(August 2014):283–304.
 81. Schweinhardt P. The many faces of counter-irritation. Vol. 152, *Pain.* 2011. p. 1445–6.
 82. Bars DLE, Dickenson AH, Besson J. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. 1979;6:305–27.
 83. Pud D, Granovsky Y, Yarnitsky D. The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans. Vol. 144, *Pain.* 2009. p. 16–9.
 84. Botelho LM, Morales-Quezada L, Rozisky JR, Brietzke AP, Torres ILS, Deitos A, et al. A Framework for Understanding the Relationship between Descending Pain Modulation, Motor Corticospinal, and Neuroplasticity Regulation Systems in Chronic Myofascial Pain. *Front Hum Neurosci.* 2016;10.
 85. Yarnitsky D, Arendt-Nielsen L, Bouhassira D, Edwards RR, Fillingim RB, Granot

- M, et al. Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. Vol. 14, European Journal of Pain. 2010. p. 339.
86. Arendt-Nielsen L, Gotliebsen K. Segmental inhibition of laser-evoked brain potentials by ipsi- and contralaterally applied cold pressor pain. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1992;64(1):56–61.
 87. Motohashi K, Umino M. Heterotopic painful stimulation decreases the late component of somatosensory evoked potentials induced by electrical tooth stimulation. *Cogn Brain Res.* 2001;11(1):39–46.
 88. Fujii K, Motohashi K, Umino M. Heterotopic ischemic pain attenuates somatosensory evoked potentials induced by electrical tooth stimulation: Diffuse noxious inhibitory controls in the trigeminal nerve territory. *Eur J Pain.* 2006;10(6):495–504.
 89. Le Pera D, De Armas L, Maiese T, Tonali PA, Tinazzi M, Arendt-Nielsen L, et al. Inhibitory effect of capsaicin evoked trigeminal pain on warmth sensation and warmth evoked potentials. *Int Congr Ser.* 2005;1278:389–92.
 90. Lautenbacher S, Kunz M, Burkhardt S. The effects of DNIC-type inhibition on temporal summation compared to single pulse processing: Does sex matter? *Pain.* 2008;140(3):429–35.
 91. Botelho LM, Morales-Quezada L, Rozisky JR, Brietzke AP, Torres ILS, Deitos A, et al. A framework for understanding the relationship between descending pain modulation, motor corticospinal, and neuroplasticity regulation systems in chronic myofascial pain. *Front Hum Neurosci.* 2016;10.
 92. Popescu A, Leresche L, Truelove EL, Drangsholt MT. Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: A systematic review. Vol. 150, *Pain.* 2010. p. 309–18.
 93. Lee YC, Nassikas NJ, Clauw DJ. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(2):211.
 94. Paul-Savoie E. Is the Deficit in Pain Inhibition in Fibromyalgia Influenced by Sleep Impairments? *Open Rheumatol J.* 2012;6(1):296–302.
 95. Hilgenberg-Sydney PB, Kowacs PA, Conti PCR. Somatosensory evaluation in Dysfunctional Syndrome patients. *J Oral Rehabil.* 2016;43(2):89–95.
 96. Normand E, Potvin S, Gaumond I, Cloutier G, Corbin JF, Marchand S. Pain inhibition is deficient in chronic widespread pain but normal in major depressive

- disorder. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(2):219–24.
97. Esearch R, Laske C, Stransky E, Eschweiler GW, Klein R, Wittorf A, et al. Increased BDNF serum concentration in fibromyalgia with or without depression or antidepressants. *J Psychiatr Res*. 2007;41:600–5.
 98. Zanette SA, Caumo W. Sistema modulador descendente da dor na fibromialgia: Mediadores séricos e efeito da melatonina:ensaio clínico fase II, double-dummy, controlado. Nível, Doutorado. Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de [Internet]. 2014. Available from: <http://hdl.handle.net/10183/98468>
 99. Thompson SW, Bennett DL, Kerr BJ, Bradbury EJ, McMahon SB. Brain-derived neurotrophic factor is an endogenous modulator of nociceptive responses in the spinal cord. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1999;96(14):7714–8. Available from: <http://www.pnas.org/content/96/14/7714.full.pdf>
 100. Heppenstall PA, Lewin GR. BDNF but not NT-4 is required for normal flexion reflex plasticity and function. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2001;98(14):8107–12. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.141015098>
 101. Zhao L yun, Ye T hu, Zhang Y zhong, Zhao H. Combination of morphine with low-dose naloxone for intravenous patient-controlled analgesia. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2005;27(2):228–31.
 102. Malcangio M, Lessmann V. A common thread for pain and memory synapses? Brain-derived neurotrophic factor and trkB receptors. Vol. 24, *Trends in Pharmacological Sciences*. 2003. p. 116–21.
 103. Djouhri L, Dawbarn D, Robertson A, Newton R, Lawson SN. Time course and nerve growth factor dependence of inflammation-induced alterations in electrophysiological membrane properties in nociceptive primary afferent neurons. *J Neurosci*. 2001;21(22):8722–33.
 104. Fukuoka T, Kondo E, Dai Y, Hashimoto N, Noguchi K. Brain-derived neurotrophic factor increases in the uninjured dorsal root ganglion neurons in selective spinal nerve ligation model. *J Neurosci*. 2001;21(13):4891–900.
 105. Kerr BJ, Bradbury EJ, Bennett DL, Trivedi PM, Dassan P, French J, et al. Brain-derived neurotrophic factor modulates nociceptive sensory inputs and NMDA-evoked responses in the rat spinal cord. *J Neurosci* [Internet]. 1999;19(12):5138–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10366647>
 106. Zhou XF, Deng YS, Xian CJ, Zhong JH. Neurotrophins from dorsal root ganglia

- trigger allodynia after spinal nerve injury in rats. *Eur J Neurosci* [Internet]. 2000;12(1):100–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10651864>
107. Pezet S. BDNF Modulates Sensory Neuron Synaptic Activity by a Facilitation of GABA Transmission in the Dorsal Horn. *Mol Cell Neurosci* [Internet]. 2002;21:51–62. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/doi/10.1006/mcne.2002.1166>
 108. Narita M, Yajima Y, Aoki T, Ozaki S, Narita M, Mizoguchi H, et al. Up-regulation of the TrkB receptor in mice injured by the partial ligation of the sciatic nerve. *Eur J Pharmacol*. 2000;401(2):187–90.
 109. Lever IJ, Bradbury EJ, Cunningham JR, Adelson DW, Jones MG, McMahon SB, et al. Brain-derived neurotrophic factor is released in the dorsal horn by distinctive patterns of afferent fiber stimulation. *J Neurosci* [Internet]. 2001;21(12):4469–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11404434>
 110. Yajima Y, Narita M, Narita M, Matsumoto N, Suzuki T. Involvement of a spinal brain-derived neurotrophic factor/full-length TrkB pathway in the development of nerve injury-induced thermal hyperalgesia in mice. *Brain Res*. 2002;958(2):338–46.
 111. Kossel AH, Cambridge SB, Wagner U, Bonhoeffer T. A caged Ab reveals an immediate/instructive effect of BDNF during hippocampal synaptic potentiation. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2001;98(25):14702–7. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.251326998>
 112. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res*. 2002;109(2):143–8.
 113. Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: A preliminary study. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2005;29(2):261–5.
 114. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11(8):1169–80.
 115. Chassot M, Dussan-Sarria JA, Sehn FC, Deitos A, de Souza A, Vercelino R, et al. Electroacupuncture analgesia is associated with increased serum brain-derived neurotrophic factor in chronic tension-type headache: A randomized, sham controlled, crossover trial. *BMC Complement Altern Med*. 2015;15(1).
 116. Brietzke AP, Rozisky JR, Dussan-Sarria JA, Deitos A, Laste G, Hoppe PFT, et al.

- Neuroplastic Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Painful Symptoms Reduction in Chronic Hepatitis C: A Phase II Randomized, Double Blind, Sham Controlled Trial. *Front Neurosci.* 2015;9:498.
117. Arul-Anandam AP, Loo C. Transcranial direct current stimulation: A new tool for the treatment of depression? Vol. 117, *Journal of Affective Disorders.* 2009. p. 137–45.
 118. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. Vol. 5, *Brain Stimulation.* 2012. p. 175–95.
 119. Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull.* 2007;72(4–6):208–14.
 120. Zaghi S, Acar M, Hultgren B, Boggio PS, Fregni F. Noninvasive Brain Stimulation with Low-Intensity Electrical Currents: Putative Mechanisms of Action for Direct and Alternating Current Stimulation. *Neurosci [Internet].* 2010;16(3):285–307. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1073858409336227>
 121. Vandermeeren Y, Jamart J, Osseman M. Effect of tDCS with an extracephalic reference electrode on cardio-respiratory and autonomic functions. *BMC Neurosci [Internet].* 2010;11(1):38. Available from: <http://bmcneurosci.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2202-11-38>
 122. Nitsche M, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Tergau F, Paulus W, et al. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans [1] (multiple letters). *Clin Neurophysiol.* 2003;114(11):2220–3.
 123. Kronberg G, Bridi M, Abel T, Bikson M, Parra LC. Direct Current Stimulation Modulates LTP and LTD: Activity Dependence and Dendritic Effects. *Brain Stimul.* 2017;10(1):51–8.
 124. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist.* 2011;17(1):37–53.
 125. Fritsch B, Reis J, Martinowich K, Schambra HM, Ji Y, Cohen LG, et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: Potential implications for motor learning. *Neuron.* 2010;66(2):198–204.
 126. Grundmann L, Rolke R, Nitsche MA, Pavlakovic G, Happe S, Treede RD, et al. Effects of transcranial direct current stimulation of the primary sensory cortex on somatosensory perception. *Brain Stimul.* 2011;4(4):253–60.

127. Fenton BW, Palmieri PA, Boggio P, Fanning J, Fregni F. A preliminary study of transcranial direct current stimulation for the treatment of refractory chronic pelvic pain. *Brain Stimul.* 2009;2(2):103–7.
128. Boggio PS, Zaghi S, Fregni F. Modulation of emotions associated with images of human pain using anodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychologia.* 2009;47(1):212–7.
129. Liu A, Bryant A, Jefferson A, Friedman D, Minhas P, Barnard S, et al. Exploring the efficacy of a 5-day course of transcranial direct current stimulation (TDCS) on depression and memory function in patients with well-controlled temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016;55:11–20.
130. Heeren A, Billieux J, Philippot P, De Raedt R, Baeken C, de Timary P, et al. Impact of transcranial direct current stimulation on attentional bias for threat: A proof-of-concept study among individuals with social anxiety disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2017;12(2):251–60.
131. Luz-Santos C, Ribeiro Camatti J, Barbosa Paixão A, Nunes Sá K, Montoya P, Lee M, et al. Additive effect of tDCS combined with Peripheral Electrical Stimulation to an exercise program in pain control in knee osteoarthritis: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017;18(1).
132. Mendonca ME, Simis M, Grecco LC, Battistella LR, Baptista AF, Fregni F. Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Aerobic Exercise to Optimize Analgesic Responses in Fibromyalgia: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Front Hum Neurosci.* 2016;10.
133. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. COGNITIVE EFFECTS OF REPEATED SESSIONS OF TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION IN PATIENTS WITH DEPRESSION. *Depress Anxiety.* 2006;23:482–4.
134. Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, Nguyen JP. Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport.* 2001;12(13):2963–5.
135. Nitsche MA, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A. Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): A Review. Vol. 219, *Experimental Neurology.* 2009. p. 14–9.
136. Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. Vol. 201, *Behavioural Brain*

- Research. 2009. p. 239–43.
137. Qin S, Hermans EJ, van Marle HJF, Luo J, Fernández G. Acute Psychological Stress Reduces Working Memory-Related Activity in the Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Biol Psychiatry*. 2009;66(1):25–32.
 138. Haythornthwaite JA. IMMPACT recommendations for clinical trials: Opportunities for the RDC/TMD. *J Oral Rehabil*. 2010;37(10):799–806.
 139. Luedtke K, Rushton A, Wright C, Juergens TP, Mueller G, May A. Effectiveness of anodal transcranial direct current stimulation in patients with chronic low back pain: Design, method and protocol for a randomised controlled trial [Internet]. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2011. p. 290. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84455170732&partnerID=40&md5=016ae2335db13fb3e38fe8a16bfbaf79>
 140. Roizenblatt S, Fregni F, Gimenez R, Wetzel T, Rigonatti SP, Tufik S, et al. Site-specific effects of transcranial direct current stimulation on sleep and pain in Fibromyalgia: A randomized, sham-controlled study. *Pain Pract*. 2007;7(4):297–306.
 141. Mendonca ME, Santana MB, Baptista AF, Datta A, Bikson M, Fregni F, et al. Transcranial DC stimulation in fibromyalgia: Optimized cortical target supported by high-resolution computational models. *J Pain*. 2011;12(5):610–7.
 142. Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. Vol. 6, *Lancet Neurology*. 2007. p. 188–91.
 143. Fagerlund AJ, Hansen OA, Aslaksen PM. Transcranial direct current stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Pain*. 2015;156(1):62–71.
 144. Sakrajai P, Janyacharoen T, Jensen MP, Sawanyawisuth K, Auvichayapat N, Tunkamnerdthai O, et al. Pain reduction in myofascial pain syndrome by anodal transcranial direct current stimulation combined with standard treatment: a randomized controlled study. *Clin J Pain* [Internet]. 2014;30(12):1076–83. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4224017&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 145. Choi Y-H, Jung S-J, Lee CH, Lee S-U. Additional Effects of Transcranial Direct-Current Stimulation and Trigger-Point Injection for Treatment of Myofascial Pain

- Syndrome: A Pilot Study with Randomized, Single-Blinded Trial. *J Altern Complement Med* [Internet]. 2014;20(9):698–704. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/acm.2013.0243>
146. Antal A, Kriener N, Lang N, Boros K, Paulus W. Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2011;31(7):820–8.
 147. Dasilva AF, Mendonca ME, Zaghi S, Lopes M, Dossantos MF, Spierings EL, et al. TDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache*. 2012;52(8):1283–95.
 148. Viganò A, D’Elia TS, Sava SL, Auvé M, De Pasqua V, Colosimo A, et al. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of the visual cortex: a proof-of-concept study based on interictal electrophysiological abnormalities in migraine. *J Headache Pain*. 2013;14(1):23.
 149. Borckardt JJ, Reeves ST, Robinson SM, May JT, Epperson TI, Gunesman RJ, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) reduces postsurgical opioid consumption in total knee arthroplasty (TKA). *Clin J Pain*. 2013;29(11):925–8.
 150. Dubois PE, Ossemann M, de Fays K, De Bue P, Gourdin M, Jamart J, et al. Postoperative analgesic effect of transcranial direct current stimulation in lumbar spine surgery: a randomized control trial. *Clin J Pain* [Internet]. 2013;29(8):696–701. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23719070>
 151. Glaser J, Reeves ST, Stoll WD, Epperson TI, Hilbert M, Madan A, et al. Motor/prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) following lumbar surgery reduces postoperative analgesia use. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016;41(10):835–9.
 152. Yoon EJ, Kim YK, Kim H-R, Kim SE, Lee Y, Shin HI. Transcranial direct current stimulation to lessen neuropathic pain after spinal cord injury: a mechanistic PET study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2014;28(3):250–9.
 153. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJL, Wagner T, Rigonatti SP, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* [Internet]. 2006;122(1–2):197–209. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-33646019827&partnerID=40&md5=3fcac6f6ade292f0ff38f2e504923564>
 154. Jensen MP, Sherlin LH, Askew RL, Fregni F, Witkop G, Gianas A, et al. Effects of

- non-pharmacological pain treatments on brain states. *Clin Neurophysiol.* 2013;124(10):2016–24.
155. Portilla AS, Bravo GL, Miraval FK, Villamar MF, Schneider JC, Ryan CM, et al. A feasibility study assessing cortical plasticity in chronic neuropathic pain following burn injury. *J Burn Care Res.* 2013;34(1):e48-52.
 156. Soler MD, Kumru H, Pelayo R, Vidal J, Tormos JM, Fregni F, et al. Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain.* 2010;133(9):2565–77.
 157. Wrigley PJ, Gustin SM, McIndoe LN, Chakiath RJ, Henderson LA, Siddall PJ. Longstanding neuropathic pain after spinal cord injury is refractory to transcranial direct current stimulation: A randomized controlled trial. *Pain.* 2013;154(10):2178–84.
 158. Kumru H, Soler D, Vidal J, Navarro X, Tormos JM, Pascual-Leone A, et al. The effects of transcranial direct current stimulation with visual illusion in neuropathic pain due to spinal cord injury: An evoked potentials and quantitative thermal testing study. *Eur J Pain (United Kingdom).* 2013;17(1):55–66.
 159. Bae S-H, Kim G-D, Kim K-Y. Analgesic effect of transcranial direct current stimulation on central post-stroke pain. *Tohoku J Exp Med [Internet].* 2014;234(3):189–95. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84916219818&partnerID=40&md5=93e2166cdab03eb33acc1f0e954d5020>
 160. Mori F, Codeca C, Kusayanagi H, Monteleone F, Buttari F, Fiore S, et al. Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Chronic Neuropathic Pain in Patients With Multiple Sclerosis. *J Pain.* 2010;11(5):436–42.
 161. Brietzke AP, Rozisky JR, Dussan-Sarria JA, Deitos A, Laste G, Hoppe PFT, et al. Neuroplastic effects of transcranial direct current stimulation on painful symptoms reduction in chronic hepatitis C: A phase II randomized, double blind, sham controlled trial. *Front Neurosci.* 2016;9(JAN).
 162. Souto G, Borges IC, Goes BT, De Mendonça ME, Gonçalves RG, Garcia LB, et al. Effects of tDCS-induced motor cortex modulation on pain in HTLV-1: A blind randomized clinical trial. *Clin J Pain.* 2014;30(9):809–15.
 163. Lewis G, Rice D, Kluger M, McNair P. Transcranial direct current stimulation for upper limb neuropathic pain: A double-blind randomized controlled trial. *Eur J Pain.* 2018;

164. Ribeiro H, Sesterhenn RB, De Souza A, De Souza AC, Alves M, Machado JC, et al. Preoperative transcranial direct current stimulation: Exploration of a novel strategy to enhance neuroplasticity before surgery to control postoperative pain. A randomized sham-controlled study. *PLoS One*. 2017;12(11).
165. Braulio G, Passos SC, Leite F, Schwertner A, Stefani LC, Palmer ACS, et al. Effects of transcranial direct current stimulation block remifentanil-induced hyperalgesia: A randomized, double-blind clinical trial. *Front Pharmacol*. 2018;9(FEB).
166. Kasschau M, Sherman K, Haider L, Frontario A, Shaw M, Datta A, et al. A Protocol for the Use of Remotely-Supervised Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in Multiple Sclerosis (MS). *J Vis Exp [Internet]*. 2015;(106):e53542. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4780857&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
167. Shaw MT, Kasschau M, Dobbs B, Pawlak N, Pau W, Sherman K, et al. Remotely Supervised Transcranial Direct Current Stimulation: An Update on Safety and Tolerability. *J Vis Exp [Internet]*. 2017;(128). Available from:
<https://www.jove.com/video/56211/remotely-supervised-transcranial-direct-current-stimulation-an-update>
168. O'Neill F, Sacco P, Nurmikko T. Evaluation of a home-based transcranial direct current stimulation (tDCS) treatment device for chronic pain: Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2015;16(1).
169. Marlow NM, Bonilha HS, Short EB. Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treating Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review. Vol. 13, *Pain Practice*. 2013. p. 131–45.
170. Stoykov ME, Madhavan S. Motor priming in neurorehabilitation. *J Neurol Phys Ther*. 2015;39(1):33–42.
171. Nitsche M. A, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. Vol. 527 Pt 3, *The Journal of physiology*. 2000. p. 633–9.
172. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. Vol. 1, *Brain Stimulation*. 2008. p. 206–23.
173. Monte-Silva K, Kuo MF, Hessenthaler S, Fresnoza S, Liebetanz D, Paulus W, et al.

- Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul.* 2013;6(3):424–32.
174. Paulus W. Outlasting excitability shifts induced by direct current stimulation of the human brain. *Suppl Clin Neurophysiol* [Internet]. 2004;57:708–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16106673>
 175. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC stimulation induced after effects of human motor cortex excitability. *Brain* [Internet]. 2002;125(10):2238–47. Available from: <http://brain.oxfordjournals.org/content/125/10/2238.abstract>
 176. Nitsche MA, Jaussi W, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W. Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29(8):1573–8.
 177. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, et al. Pharmacological Modulation of Cortical Excitability Shifts Induced by Transcranial Direct Current Stimulation in Humans. *J Physiol* [Internet]. 2003;553(1):293–301. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.2003.049916>
 178. Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, O’Shea J, Wylezinska M, Kincses ZT, et al. Polarity-Sensitive Modulation of Cortical Neurotransmitters by Transcranial Stimulation. *J Neurosci* [Internet]. 2009;29(16):5202–6. Available from: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.4432-08.2009>
 179. Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Berman F, Antal A, Feredoes E, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res.* 2005;166(1):23–30.
 180. Coffman BA, Trumbo MC, Clark VP. Enhancement of object detection with transcranial direct current stimulation is associated with increased attention. *BMC Neurosci* [Internet]. 2012;13:108. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medl&AN=22963503%5Cnhttp://sfx.bibl.ulaval.ca:9003/sfx_local?sid=OVID:medline&id=pmid:22963503&id=doi:10.1186%2F1471-2202-13-108&issn=1471-2202&isbn=&volume=13&issue=1&page=108&pages=10
 181. Clark VP, Coffman BA, Mayer AR, Weisend MP, Lane TDR, Calhoun VD, et al. TDCS guided using fMRI significantly accelerates learning to identify concealed objects. *Neuroimage.* 2012;59(1):117–28.
 182. Polanía R, Nitsche MA, Paulus W. Modulating functional connectivity patterns and

- topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp.* 2011;32(8):1236–49.
183. Lu C, Wei Y, Hu R, Wang Y, Li K, Li X. Transcranial Direct Current Stimulation Ameliorates Behavioral Deficits and Reduces Oxidative Stress in 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine-Induced Mouse Model of Parkinson's Disease. *Neuromodulation.* 2015;2015:442–7.

CAPÍTULO V – ARTIGOS

1. ARTIGO I ORIGINAL EM INGLÊS

The Clinical Journal of Pain

Potency of descending pain modulatory system is linked with peripheral sensory dysfunction in fibromyalgia: an exploratory study

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Potency of descending pain modulatory system is linked with peripheral sensory dysfunction in fibromyalgia: an exploratory study
Article Type:	Original Article
Keywords:	Quantitative sensory testing, conditioned pain modulation, pain threshold, algometry, fibromyalgia, brain-derived neurotrophic factor.
Corresponding Author:	WOLNEI CAUMO, PhD Department of Pharmacology at Universidade Federal of Rio Grande of Sul PORTO ALEGRE, RS BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Department of Pharmacology at Universidade Federal of Rio Grande of Sul
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Wolnei Caumo, MD, MSc, PhD
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Wolnei Caumo, MD, MSc, PhD Aline P Brietzke, MsC Luciana C Antunes, MsC, PhD Fabiana Carvalho, MsC, PhD Jessica Elkfury Assunta Gasparin Paulo RS Sanches, MsC, PhD Danton P Silva, MsC Jairo A Dussán-Sarria, MD, PhD Andressa Souza, MsC, PhD Iraci LS Torres, MsC, PhD Felipe Fregni, MD, MPH, PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	BRAZIL
Abstract:	Fibromyalgia (FM) is characterized by chronic widespread pain whose pathophysiological mechanism is related to central and peripheral nervous system dysfunction. Neuropathy of small nerve fibers has been implicated due to related pain descriptors, psychophysical pain and neurophysiological testing, as well as skin biopsy studies. Nevertheless, this alteration alone has not been previously associated to the dysfunction in the descending pain modulatory system (PDMS) that is observed in FM. We hypothesize that they are associated, thus, we conducted a cross-sectional exploratory study. OBJECTIVES: To explore small fiber dysfunction association with the PDMS and other surrogates of nociceptive pathways alterations in FM. METHODS: We run a cross-sectional study and recruited 41 females with FM, and 28 healthy female volunteers. We used the quantitative sensory testing (QST) to measure the thermal heat threshold (HTT), heat pain threshold (HPT), heat pain tolerance (HPT),

EFICÁCIA DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA COM CORRENTE CONTÍNUA DE LONGO PRAZO EM NÍVEL DOMICILIAR SOBRE O CÓRTEX PRÉ-FRONTAL DORSOLATERAL ESQUERDO NA FIBROMIALGIA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

maximal pain tolerance (HPTOL), and conditional pain modulation task (CPM-task). Algometry was used to determine the pain pressure threshold (PPT). Scales to assess catastrophizing, anxiety, depression and sleep disturbances were also applied. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) was measured as a marker of neuroplasticity. We run multivariate linear regression models by group to study their relationships. RESULTS: Samples differed in their psychophysical profile, where FM presented lower sensitivity and pain thresholds. In FM but not in the healthy subjects, regression models revealed that serum HTT was related to BDNF and CPM-Task (Hotelling's Trace=1.80, $P<0.001$, power=0.94, $R^2=0.64$). HTT was directly related to CPM-Task ($B=0.98$, $P=0.004$, partial- $\eta^2=0.25$), and to HPT ($B=1.61$, $P=0.008$, partial $\eta^2=0.21$), but not to PPT. Meanwhile, BDNF relationship to CPM-Task was inverse ($B=-0.04$, $P=0.043$, partial- $\eta^2=0.12$), and to HPT was direct ($B=-0.08$, $P=0.03$, partial- $\eta^2=0.14$). CONCLUSIONS: Peripheral sensory dysfunction is associated with the disengagement of the descending pain modularity system (DPMS) and with serum BDNF in FM, but not in healthy subjects.

Potency of descending pain modulatory system is linked with peripheral sensory dysfunction in fibromyalgia: an exploratory study

AUTHORS: Aline P Brietzke^{1,2}, Luciana C Antunes^{1,2}, Fabiana Carvalho^{1,2}, Jessica Elkifury^{1,2}, Assunta Gasparin^{1,2}, Paulo R S Sanches³, Danton P Silva Jr⁴, Jairo A Dussán-Sarria², Andressa Souza², Iraci LS Torres, Felipe Fregni, Wolnei Caumo^{1,2,4,5,6},

¹Post-Graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); ²Laboratory of Pain and Neuromodulation at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil; ³Laboratory of Biomedical Engineer at HCPA; ⁴Laboratory of Biomedical Engineer at HCPA; ⁵Pain and Palliative Care Service at HCPA and ⁶Department of Surgery, School of Medicine, UFRGS.

CORRESPONDING AUTHOR: Wolnei Caumo MD, PhD; Department: Laboratory of Pain and Neuromodulation; Institution: Hospital de Clínicas de Porto Alegre at UFRGS. Address: Ramiro Barcelos, 2350 - CEP 90035-003 Bairro Rio Branco - Porto Alegre – RS. Phone: (55) 51- 3359.8083. Fax: (55) 51- 3359.8083

EMAIL ADDRESSES OF CO-AUTHORS:

Aline Patrícia Brietzke (aline_brietzke@yahoo.com.br)

Fabiana Carvalho (fabianacarvalho.foz@gmail.com)

Assunta Gasparin (assuntagasparin@gmail.com)

Paulo Roberto Stefani Sanches (psanches@hcpa.edu.br)

Danton Pereira da Silva Jr (dpsjunior@hcpa.edu.br)

Jairo A Dussán-Sarria (jadussans@gmail.com)

Wolnei Caumo (wcaumo@hcpa.edu.br)

ABSTRACT

Background: Fibromyalgia (FM) is characterized by chronic widespread pain whose pathophysiological mechanism is related to central and peripheral nervous system

dysfunction. Neuropathy of small nerve fibers has been implicated due to related pain descriptors, psychophysical pain and neurophysiological testing, as well as skin biopsy studies. Nevertheless, this alteration alone has not been previously associated to the dysfunction in the descending pain modulatory system (PDMS) that is observed in FM. We hypothesize that they associated, thus, we conducted a cross-sectional exploratory study.

Aim: To explore small fiber dysfunction association with the PDMS and other surrogates of nociceptive pathways alterations in FM.

Methods: We run a cross-sectional study and recruited 41 females with FM, and 28 healthy female volunteers. We used the quantitative sensory testing (QST) to measure the thermal heat threshold (HTT), heat pain threshold (HPT), heat pain tolerance (HPT), maximal pain tolerance (HPTO), and conditional pain modulation task (CPM-task). Algometry was used to determine the pain pressure threshold (PPT). Scales to assess catastrophizing, anxiety, depression and sleep disturbances were also applied. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) was measured as a marker of neuroplasticity. We run multivariate linear regression models by group to study their relationships.

Results: Samples differed in their psychophysical profile, where FM presented lower sensitivity and pain thresholds. In FM but not in the healthy subjects, regression models revealed that serum HTT was related to BDNF and CPM-Task (Hotelling's Trace=1.80, $P < 0.001$, power=0.94, $R^2=0.64$). HTT was directly related to CPM-Task ($B=0.98$, $P=0.004$, partial- $\eta^2=0.25$), and to HPT ($B=1.61$, $P=0.008$, partial $\eta^2=0.21$), but not to PPT. Meanwhile, BDNF relationship to CPM-Task was inverse ($B=-0.04$, $P=0.043$, partial- $\eta^2=0.12$), and to HPT was direct ($B=-0.08$, $P=0.03$, partial- $\eta^2=0.14$).

Conclusions: Peripheral sensory dysfunction is associated with the disengagement of the descending pain modularity system (DPMS) and with serum BDNF in FM, but not in healthy subjects.

Keywords: Quantitative sensory testing, conditioned pain modulation, pain threshold, algometry, fibromyalgia, brain-derived neurotrophic factor.

Introduction

Fibromyalgia (FM) is a syndrome that comprises chronic widespread pain, usually described as occurring in deep somatic tissues (*i.e.*, in muscles and joints), accompanied by fatigue, circadian rhythm disturbances, anxiety, depression, and pain catastrophizing (Wolfe et al. 2010). Patients present high distress, functional disability, bowel/bladder irritability (Arnold et al. 2008) and abnormal pain sensitivity for pressure and thermal stimuli (Üçeyler et al. 2013), often described as burning or prickling sensations (Kosek, Ekholm, and Hansson 1996; Koroschetz et al. 2011). Recently, a growingly accepted pathophysiological model for fibromyalgia attributes central and peripheral nervous system alterations (both functional and anatomical) as responsible for the wide spectrum of the clinical picture (Sluka and Clauw 2016).

To understand the potential role of the peripheral nervous system involvement in fibromyalgia, it is relevant to address the nociception physiology. Sensitivities to warmth and cold involve specific fibers, which has a range of average resting skin temperatures (25°–35°C). These fibers are activated by threshold stimuli that fire low-threshold afferent fibers, which converges to nociceptive spinothalamic tract (STT) neurons. These convergent stimuli are associated with nerve injury, and can induce selective apoptosis of inhibitory GABAergic inter-neurons (Moore et al. 2002). This processes decreased the inhibitory receptors expression (on primary afferent terminals and postsynaptic neurons) (Kohnno et al. 2008) and it culminates with a higher perception of repetitive nociceptive stimuli, *i.e.*, temporal and spatial summation (Staud, Robinson, and Price 2007; Staud et al. 2007). Both

phenomena comprise a primary mechanism of the pathophysiology of neuropathic pain syndromes, but it also has been pointed out as a possible mechanism in FM.

A sizeable multi-center cohort study compared sensory symptoms of fibromyalgia with painful diabetic neuropathy and it found that both conditions share similar descriptors to characterize the sensorial perceptions (i.e., the pain of burning quality, a prickling sensation and the existence of touch-evoked) (Koroschetz et al. 2011). Although in FM there are signs of "small fiber neuropathy," the relationship between nerve conduction findings or biopsies and the severity of pain-related symptoms is incongruent (Clauw 2014). In fact, the peripheral nociception modulates the central nervous system (CNS), and the level of dysfunction in peripheral sensorial fibers could be linked to the imbalance of excitability/inhibitory pain pathways. Also, this process involves the high-affinity of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) to the trkB receptor, which enhances C fiber-evoked responses, strengthening excitatory (glutamatergic), and weakening inhibitory (GABAergic) synapses (Binder and Scharfman 2004). This disinhibition is likely associated with the loss of the descending pain inhibition; with an increase in intracortical facilitation (as indexed by transcranial magnetic stimulation); and higher serum BDNF (Botelho et al. 2016; Caumo et al. 2016). This neuroplasticity process contributes to the sensitization of the spinal dorsal horn neurons, which is linked with a decreased pain threshold in FM patients (S. A. Zanette et al. 2014).

Taking this into account; we hypothesize that the dysfunction of small peripheral fibers could be related to the dysfunction of descending pain modulatory system in FM. Thus, we conducted this exploratory study to examine if small fiber dysfunction in FM is linked to a malfunction in the descending pain modulatory system. To test this hypothesis, we run three different tests: we used the QST to measure the thermal heat threshold (HTT),

the heat pain threshold (HPT) and the heat pain tolerance (HPTO). Also, the QST was used to assess the change in Numerical Pain Scale (NPS0-10) during a conditional pain modulation task (CPM-task). While the algometry was used to determine the pain pressure threshold (PPT).

MATERIAL AND METHODS

2.1 Study design

This exploratory study was conducted at one single center in Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Rio Grande do Sul, Brazil) during 2016-2017, and recruited patients with fibromyalgia, and controls with no pain. The protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee Board of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Institutional Review Board IRB 0000921) in accordance with the Declaration of Helsinki. All subjects gave their written informed consent before participation.

Design overview, setting, and participants

In this cross-sectional study, women, aged between 18 and 60 years, were recruited from local community care units, an institutional chronic pain clinic, by referrals from other hospital units, and by phone and newspaper. FM sample selection considered the American College of Rheumatology criteria for fibromyalgia (Wolfe, Egloff, and Häuser 2016). A physician with more than 15 years of experience in pain clinic, and highly skilled at diagnosing chronic pain conditions, re-examined patients and then re-confirmed their diagnosis. FM patients were included if they had experienced pain scored in the numerical pain scale (NPS 0-10) ≥ 5 (i.e., moderate or severe pain) in the last three months. Additionally, the pain should be associated with disability, as assessed by an affirmative answer to dichotomous questions (yes/no) of a structured questionnaire. The queries inquired

if their pain had interfered with (1) work; (2) enjoyable activities; (3) responsibilities at home; (4) relationships; (5) personal goals; and (6) thinking clearly, problem-solving, concentrating, or recall. We excluded patients with a rheumatic or neurologic condition such as stroke or Parkinson's disease; the habitual use of corticosteroids; or other uncompensated chronic disease. We excluded patients with any malignancy diagnosis, HIV or if they were illiterate.

Healthy controls

The volunteers were recruited from the general population by advertisement postings in the universities, on the internet, and in public places in the Porto Alegre area. Subjects were considered eligible to participate if they were female, ranging between 19 to 60 years age. They answered a structured questionnaire that assessed the following variables: current acute or chronic pain conditions, use of analgesics in the past week, rheumatologic disease, clinically significant or unstable medical or psychiatric disorder, history of alcohol or substance abuse in the past 6 months, neuropsychiatric comorbidity, and use of psychotropic drugs. They were excluded if answered positively to any of these questions, or if they presented scores higher than 13 in the Beck Depression Inventory (BDI-II) (Warmenhoven et al. 2012). Unlike the patient sample, none of the control volunteers underwent a physical examination.

2.2 Instruments and assessments

Outcomes and measurements

The primary outcome was the score on NPS (0-10) during the conditioned pain modulated (CPM-Task). The secondary outcomes were the temperature in the quantitative sensory testing (QST) to provoke pain score six on the NPS (0-10); the pain pressure

threshold (PPT). The primary factor of interest was the thermal thresholds determination induced by the QST. It was assessed as surrogate for small fibers dysfunction involved in pain and thermal processing, and is described in detail below.

a) Quantitative Sensory Testing (QST): all subjects underwent a standardized protocol performed in a single session, by the same researcher. A single training session was offered before so participants could get familiar with the device. All subjects were oriented to keep the eyes closed during the examination and to be concentrated in the stimuli applied. The QST was used to measure the thermal thresholds determination (TTD) and heat pain threshold (HPT). The assessment used the method of limits with a computer Peltier-based device thermode (30X30mm) (Schestatsky et al. 2011) attached to the skin on the ventral aspect of the mid-forearm. It was set at 32°C and temperature was increased at a rate of 1°C/s to a maximum of 52°C. To define the TTD and HPT on each patient, the mean of three assessments was calculated (inter-stimuli interval of 40 seconds) (Schestatsky et al. 2011). The thermode position was slightly altered between trials to avoid sensitization and response suppression of cutaneous heat nociceptors. The QST was used to determine the temperature needed to induce a mild pain (6/10 on the NPS), and was defined as the mean of three assessments with an inter-stimuli interval of 40 seconds (Schestatsky et al. 2011). The maximum tolerated temperature was also determined, and named Heat Pain Tolerance (HPTO), with a single trial (no previous training neither repetitions allowed). Patients were asked to press the digital indicate when experiencing the maximal heat perception they could tolerate.

b) To measure the CPM-task we evaluated the pain intensity in two tonic HPT test stimuli separated by an intense heterotopic pain stimulation. We used the HPT as conditioning pain stimulus to elicit a prolonged pain sensation to trigger CPM. The CPM-task consisted of three steps. First, we stimulated the dominant forearm with augmenting

temperature until previously determined to obtain mild pain (6/10 in the NPS), and asked again the NPS attributed to it. This temperature was maintained constant during the task. Then (more precisely, 30 seconds after), the non-dominant hand was immersed in cold water (temperature of zero to 1°C) during one minute. After 30 seconds of applying the cold stimulus, subjects were asked to provide the NPS (0-10) attributed to the heat stimulus. To maintain the water temperature at zero to 1°C we used a thermostat to control the temperature variation. To determine the CPM we subtracted the NPS (0-10) after cold stimuli to the one before it (in other works, $NPS_{after} - NPS_{before\ cold}$). If the patients did not report a reduction or report an increase in their pain score during the CPM-task, the descending modulatory systems was considered to have failed to modulate the nociceptive response (Botelho et al. 2016).

c) The pressure pain threshold (PPT) is defined as the minimum force applied which induces pain. Pressure algometry measurements were performed to evaluate PPTs in the right forearm region. The PPT was measured with a digital algometer (Somedic, Stockholm, Sweden). The pressure was always manually applied by the same researcher at a rate of increase of 50 kPa/s through a circular rubber-coated pressure probe (1 cm²). Then, subjects were asked to verbalize when perceiving the first pain. The pressure pain threshold for each subject was determined with the mean of three right forearm single-point algometry.

d) The laboratory outcome measured was the serum level of BDNF. We collected the 69 blood samples before starting the assessment. Samples were centrifuged for 10 min at $4500 \times g$ at 4°C, and we stored at -80° C. Serum BDNF was determined using an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) using a ChemiKine BDNF Sandwich ELISA Kit, CYT306 (Chemicon/Millipore, Billerica, MA, USA). The lower detection limit of the kit for BDNF is 7.8 pg/mL.

Other Instruments and Assessments

All the instruments used to assess psychological state were validated in the Brazilian population. Two independent medical examiners that were blinded to the aim of the study were trained to conduct the psychological tests and to administer the pain scales. Depressive symptoms were assessed using the Beck Depression Inventory (BDI-II)(Gomes-Oliveira et al. 2012; Warmenhoven et al. 2012). Pain catastrophizing was assessed using the Brazilian Portuguese Catastrophizing Scale (BP-PCS)(Sehn et al. 2012) and, sleep quality with the the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)(Buysse et al. 2008). To assess the anxiety, we used the refined version of the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) obtained using the Rasch model, which was reduced from the state-trait STAI-Form X scales (Kaipper et al. 2010). The scores in the state- and trait- scales ranges from 13 to 52, and from 12 to 36, respectively. To evaluate the quality of life we used the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) (Amélia Pasqual Marques, Adriana M. Barsante Santos and Luciana Akemi Matsutani(2), Lais V. Lage 2006). The pain intensity was measured with a 100-mm VAS. The VAS scores ranged from no pain (zero) to worst possible pain (100 mm). We used a standardized questionnaire to assess demographic data and medical comorbidities.

Sample size

A sample size of 61 subjects would detect an effect size for correlations of 0.2, with a power of 95% at a 0.05 alpha level for an effect size ($f^2 = \text{determination coefficient} = 0.2$) for the multiple hierarchical regression analysis, allowing for three predictors. It was calculated using the *Post hoc statistical power calculator for hierarchical multiple regression* at <https://www.danielsoper.com/statcalc/calculator.aspx?id=17>. Finally, considering the likely attrition rate and other unexpected factors, the required sample size was determined to be 69 patients.

Statistical analysis

Descriptive statistics were used to summarize the main socio-demographic features the sample. T-Tests for independent samples and Chi-squared and Fisher's exact tests were used to compare continuous and categorical variables between groups, respectively. To test for normality we used the Shapiro-Wilk test. Because the BDNF is not normally distributed, we performed a logarithmic transformation. After verifying the corresponding assumptions, the Pearson correlation coefficient was used to assess bivariate relationship between covariates (catastrophizing, state-trait anxiety and depressive symptoms) with the outcomes related to psychophysical measures (CPM-task, HPT, PPT and HPTO). To address imbalance between groups (FM and healthy subjects), that could interfere with the HTT (main interest factor), we generated a propensity score to reduce or eliminate these effect in further analysis of the relationship between the HTT and outcomes. To create the adjusted index of HTT, we run a regression analysis using the stepwise method to enter the covariates. The criteria to include the covariates in the model was to present a P-value <0.05. The dependent variable was the HTT, and the independent variables were years of education, age, the number of chronic disorders, use of psychotropic medications, state-anxiety, depressive symptoms, and pain catastrophizing. The adjusted HTT-index (main interest factor) was used together with the serum BDNF as independent variables in multivariate analysis models. To assess their relationship with the dependent measures (CPM-task – primary outcome) and HPT, PPT, and HPTO (secondary outcomes) we created a multivariate model for each group (FM and healthy subjects). Bonferroni's correction for multiple comparisons was applied. Spearman's correlation was used to study the relationship between CPM-task and BDNF, and HTT. Data were analyzed using SPSS software version 22.0 (SPSS, Chicago, IL).

3. RESULTS

3.1. Demographic and clinical characteristics of the subjects

We screened 75 potential participants with a diagnosis of FM, and included 41 subjects. We screened 41 potential participants for the control group (healthy volunteers) and enrolled 28 subjects. The reasons for exclusion were: not fulfilling the diagnostic criteria for FM, lacking disability as defined in the protocol, and the presence of another relevant comorbidity (*i.e.* rheumatoid arthritis, previous stroke). The clinical and demographic characteristics of the subjects are presented in Table 1.

----- Insert Table 1-----

3.2. Univariate analysis

3.2.1. Assessment of relationship between psychological measures and psychophysical parameters

The Pearson correlation coefficient was used to identify potential confounding factors in the bivariate relationships between the psychological and psychophysical measures which comprised our outcomes (CPM-task, PPT, HPT, HPTO and HTT, see Table 2).

-----Insert Table 2-----

3.2. Psychophysical measures and BDNF by group (FM vs. healthy subjects)

As expected, psychophysical tests presented differences between the studied groups, see Table 3.

-----Insert Table 3-----

Taking into account that there are differences between FM and healthy subjects in some factors that can interfere with the HTT (main factor of interest), we generated a propensity score to reduce this effect in further analysis, as described in the statistical analysis section. The adjusted determination coefficient of the model was $R^2=0.13$, explaining 13% of the variance in the HTT (standard β coefficient for the state-anxiety= -0.46 , $t=-3.02$; standard β coefficient for the pain catastrophizing= 0.55 , $t=3.33$, both $P < 0.01$).

3.3 Multivariate analysis of the relationship between the HTT-adjusted and psychophysical measures (HPT, HPTO, HPP) by group

Taking into account that FM and healthy subjects are different in many aspects, we ran separate multivariate analysis for each group. Table 4 presents the result of the multivariate regression analysis in FM (Table 4A) and healthy subjects (Table 4B). The dependent variables were the psychophysical measures (PPT, HPT, HPTO, CPM-task). The independent variables were the HTT-adjusted and the BDNF. The multivariate model revealed a significant relationship between the HTT-adjusted, BDNF and CPM-Task in FM (Hotelling's Trace = 1.80, $F(34) = 16.23$, $P < 0.001$), with a power of 0.94, and $R^2 = 0.64$; thus, explaining 64% of the variance in the outcome variables (Table 4A). The HTT-adjusted was positively correlated with the CPM-task and with the HPT. Indeed, an increase in their pain score during the CPM-task indicates the worst function of descending pain modulatory system. However, the HTT was correlated neither with the PPT nor with the HPTOL (see Table 4A). On the other hand, these associations were not present in the healthy control sample (Table 4B).

-----Insert table 4-----

The multiple regression analysis confirmed a positive correlation between the HTT-adjusted with the CPM-task in FM, but not in the healthy subjects (**Table 4A**). For illustrative purposes the scatter plot of the HTT-adjusted and CPM-task in fibromyalgia is presented in **Figure 1**. The Spearman's correlation coefficient (*rho*) was 0.35 (confidence interval 95% = 0.05 to 0.59).

-----Insert figure 1 -----

Scatter plots of the raw change on NPS(0-10) during CPM-task and BDNF by group (FM and healthy subjects) are presented in Figures 2 A and B, respectively. We observed an inverse non-parametric correlation between BDNF and CPM-Task in FM group (*Rho* = -0.32, Confidence Interval 95% = 0.05 to 0.59), suggesting that in FM, the increase of serum BDNF is associated with stronger function of the descending pain modulatory system (DPMS), given that higher values in the CPM-Task suggests less function of the DPMS. In the FM group, 43.9% presented CPM-task values >0, suggesting a summation effect. Although in the healthy group no subjects exhibited this phenomenon, we had observed a positive correlation between the BDNF and CPM-task.

-----Insert figure 2-----

DISCUSSION

This study confirmed our hypothesis that the peripheral sensory dysfunction is associated with the disengagement of the descending pain modularity system (DPMS) in FM, but not in healthy subjects. The HTT-adjusted was positively correlated with the CPM-task. Indeed, an increase in the pain score during the CPM-task indicates worst function of

the DPMS. Further, the HTT was positively correlated with the BDNF, but not with the PPT. Also, the FM sample presented lower pain thresholds, for both heat and pressure.

The current study expanded available data in the scientific literature showing that the peripheral sensory dysfunction in FM was associated with the disengagement of the DPMS. This finding is aligned with previous reports that suggested that in FM exist greater disinhibition at the cortical level compared to those in which the primary mechanism of pain was persistent and intense nociceptive input (*i.e.*, OA)(Caumo et al. 2016). Given the exploratory nature of our study, we could infer that: either the dysfunction in small fibers leads to distinct plastic changes in pain modulatory pathways; or the alterations of the modulatory system induce small fibers dysfunction; or both processes are consequences of different phenomena keeping their functioning correlated. Independently of the mechanisms, our findings speak in favor of a cross-talk between the peripheral afferent and the neural network of the spine-bulbospinal loop along with changes in the BDNF secretion. Thus, this set of changes reinforce the hypothesis that the disinhibition process is a feature of FM, as the dysfunctions in excitatory/inhibitory systems in pain pathways are nothing but the biological grounds of the clinical picture known as central sensitization syndrome. Even though this relationship is complex, our results give neurophysiological support to link the peripheral dysfunction of small fibers, and the activity of the descending inhibitory system with the central sensitization (Mense 2010) and higher activation in the brainstem (Mhalla et al. 2010).

The downward negative spiral of pain and the DPMS have significant implications regarding the nosological status of FM: small fiber pathology may be a peripheral nervous system contributor to the complex pathophysiology of pain in fibromyalgia. Hence, the combination of ‘lesion of the somatosensory nervous system’ (*i.e.*, fiber loss) and pain defines ‘neuropathic pain’ (Treede 2008). Thus, the pain described by fibromyalgia patients

appears to be closely related to neuropathic pain; which by definition comprise an identifiable group of signs and symptoms and a small fiber impairment, which would qualify fibromyalgia as a disease that deserves to be recognized accordingly. The HTT assessed by the QST and the heat-pain thresholds are considered the most useful and specific for evaluation of a small fiber neuropathy. Although the QST measures abnormalities in either the central or peripheral nervous system, both alterations can result in the same deficit. The QST has been used in many longitudinal studies and clinical trials to identify neuropathy and is widely available (Peltier et al. 2009). Finally, QST is unable to distinguish between feigned and real loss of sensation (Freeman, Chase, and Risk 2003). However, the reliability of the QST is in question to require conscious integration from the patient and cognitive conditions to comprehend the test (due to disease or medication).

In the present study patients with FM showed presented with lower HPT and PPT compared to healthy subjects. Our findings are in line with previous reports that displayed higher mechanical pain sensitivity and higher cold pain sensitivity (Blumenstiel et al. 2011), and lower heat pain thresholds (Hurtig et al. 2001) in FM compared to healthy controls, using QST, and using CO₂-laser stimulation (Gibson et al. 1994). Assessment of laser-evoked potentials in patients with fibromyalgia gave hints for C-fibers sensitization, and ultra-late laser-evoked potentials could be recorded in the majority of patients (Granot et al. 2001). In fact, these set of findings showed conflicting results by not precise reasons, but on the overall, give support for the concept of the peripheral neuropathy in the fibromyalgia syndrome.

The small sample size is a limitation of this study, although significance values and statistical methods were kept within the conventionally accepted by the scientific literature. The design of our study limits the ability to determine causality, but still provides interesting insights that might motivate further research as it strengthens the notion of peripheral small

fiber dysfunction in FM, effect. The HTT assesses the function in small fibers indirectly, but still it has been shown to have a relatively precise measure of the C-fibers function (Peltier et al. 2009). However, the QST measures are a useful tool for neurophysiological assessment in using a non-invasive method, and that showed a great sensibility to assess peripheral neuropathy. In this study, only females were evaluated, taking into account that gender differences in pain perception and modulation are a controversial topic (Racine et al. 2012). This limitation restricts the possibility of a direct comparison with other studies but has the advantage of avoiding possible contamination of the data. Because FM is more prevalent in females (Walitt et al. 2015), these results might have more considerable clinical implications. Although we recruited healthy volunteers to assess the relationship between the cortical inhibitory function and the PDMS, it is worth noting that our control sample was younger on average.

According to our results, patients with FM has dysfunctional pain and increase BDNF levels that may be involved in the pathophysiology of pain (Esearch et al. 2007). In the dorsal horn, activation of the receptors by endogenous BDNF seems to contribute to hyperalgesia, suggesting that BDNF contributes to the sensitization of the dorsal neurons (wind up), facilitating the activation of NMDA receptors. Therefore, acute or chronic stimulation of pain improves the phosphorylation of several receptor subunits (NMDAR) in the spinal cord (Kerr et al. 1999; Heppenstall and Lewin 2001). The release of BDNF during pain modulation is mediated by the activation of NMDA receptors by glutamate, along with substance P, acting as rapid neurotransmitters and slow modulators at primary pain synapses (Lever et al. 2001). In sensory neurons, the concentration of BDNF and substance P depends on the availability of neurogenic growth factor (NGF), which is produced in the periphery, reaching the dorsal ganglia after binding to the trkA receptors of the terminal fibers containing substance P and BDNF. Studies have shown that increased NGF in peripheral

tissues in inflammatory processes promote expression of BDNF and substance P in sensory neurons (Malcangio and Lessmann 2003; Lever et al. 2001). And inhibition of Trk-B receptor activity can completely abolish allodynia and thermal hyperalgesia of the sciatic nerve in neuropathic pain models (Yajima et al. 2002). Inhibitors of TRK tyrosine kinase activity and protein kinase C (PKC) inhibitors also blocked neuropathic pain. Thus, BDNF plays an important role in the regulation of inflammatory pain and secondary hyperalgesia, but BDNF released only from nociceptors has no importance in the development of neuropathic pain (Zhao et al. 2005).

We found that FM patients presents an increased pain response to painful mechanical stimuli, similar to others studies (Desmeules et al. 2003; S. A. zeverd. de Zanette et al. 2014). Comparing healthy subjects and FM patients in heat pain threshold and tolerance to the heat, FM group have been shown reduced heat pain threshold and tolerance to heat. Authors suggested central sensitization as a contributing pathophysiologic factor (Petzke et al. 2003; Staud 2002). Accordingly, wind-up as an experimental correlate for central sensitization can be evoked in controls and in FM patients, but clear differences between controls and patients can be observed. The magnitude of the sensory response to the first stimulus within a series is greater in FM, as in the amount of temporal summation within a series (Staud 2009).

Our results add to the growing evidence that abnormalities of cutaneous fiber C pain are related to specific aspects of central sensitization in FM patients (Desmeules et al. 2003) supported by QST, CPM-task and PPT. With FM pain, there is increased excitation of the central neurons that induces rearrangements of the dorsal horn neurons. All changes are collectively "central sensitization" (Campbell and Meyer 2006). A previous consequence of the peripheral lesion is a spinal microglial activation leading to a release of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Tsuda, Inoue, and Salter 2005). However, the mechanisms involved in "central sensitization" remain poorly understood and the link between pain and

BDNF remains unclear. Indeed, BDNF's engaging in acute pain remains controversial. Some data are consistent with an anti-nociceptive role, while others are consistent with a pro-nociceptive effect (Coull et al. 2005). These authors shown that blocking signaling between BDNF and the receptor TrkB reverses the allodynia. And that BDNF is a crucial signaling molecule between microglia and neurons. Blocking this microglia-neuron signaling pathway may represent a therapeutic strategy for treating neuropathic pain (Coull et al. 2005).

Our results showed that the perception of referred pain when providing a conditioning stimulus at the same time (CPM task) applied in the FM group has a loss of inhibitory system function, as demonstrated in a similar study (Potvin et al. 2009). To increase the modulation system of endogenous inhibitory pain during the CPM task, one study administered melatonin in FM patients and the authors found positive results.(S. A. zaved. de Zanette et al. 2014). Another study showed that the CPM-task applied in patients with knee osteoarthritis had decreased activation of the endogenous pain modulation system (Tarrago et al. 2016). However, when administered CPM-task in healthy individuals, the observed response is based on the principle of pain inhibiting pain (Yarnitsky 2010). Thus, we observe that in healthy individuals, the system of downward modulation of pain is preserved, maintaining a basal state of sensory processing. And data support the apparent loss of downward net inhibition as a mechanism that promotes chronic pain, while inhibition engagement protects against chronic pain (Ossipov, Morimura, and Porreca 2014).

CONCLUSION

Small fiber dysfunction is related to the potency of the DPMS in fibromyalgia, but not in the healthy. The potency of the DPMS is also related to the serum BDNF.

REFERENCES

- Amélia Pasqual Marques, Adriana M. Barsante Santos, Ana Assumpção, and Carlos Alberto B. Pereira Luciana Akemi Matsutani(2), Lais V. Lage. 2006. “Validation of the Brazilian Version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ).” *Rev Bras Reumatol*.
- Arnold, Lesley M, Leslie J Crofford, Philip J Mease, Somali Misra Burgess, Susan C Palmer, Linda Abetz, and Susan A Martin. 2008. “Patient Perspectives on the Impact of Fibromyalgia.” *Patient Education and Counseling* 73 (1): 114–20. doi:10.1016/j.pec.2008.06.005.
- Binder, Devin K, and Helen E Scharfman. 2004. “Brain-Derived Neurotrophic Factor.” *Growth Factors (Chur, Switzerland)* 22 (3): 123–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15518235>.
- Blumenstiel, Klaus, Andreas Gerhardt, Roman Rolke, Christiane Bieber, Jonas Tesarz, Hans-Christoph Friederich, Wolfgang Eich, and Rolf-Detlef Treede. 2011. “Quantitative Sensory Testing Profiles in Chronic Back Pain Are Distinct from Those in Fibromyalgia.” *The Clinical Journal of Pain* 27 (8): 682–90. doi:10.1097/AJP.0b013e3182177654.
- Botelho, Leonardo M, Leon Morales-Quezada, Joanna R Rozisky, Aline P Brietzke, Iraci L S Torres, Alicia Deitos, Felipe Fregni, and Wolnei Caumo. 2016. “A Framework for Understanding the Relationship between Descending Pain Modulation, Motor Corticospinal, and Neuroplasticity Regulation Systems in Chronic Myofascial Pain.” *Frontiers in Human Neuroscience* 10: 308. doi:10.3389/fnhum.2016.00308.

- Buyse, Daniel J., Martica L. Hall, Patrick J. Strollo, Thomas W. Kamarck, Jane Owens, Laisze Lee, Steven E. Reis, and Karen A. Matthews. 2008. "Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and Clinical/polysomnographic Measures in a Community Sample." *Journal of Clinical Sleep Medicine* 4 (6): 563–71. doi:10.1017/S174413741200015X.
- Campbell, James N, and Richard A Meyer. 2006. "Mechanisms of Neuropathic Pain." *Neuron* 5 (1): 77–92.
- Caumo, W., A. Deitos, S. Carvalho, J. Leite, F. Carvalho, J.A. Dussán-Sarria, M.G.L. Tarragó, A. Souza, I.L.S. Torres, and F. Fregni. 2016. "Motor Cortex Excitability and BDNF Levels in Chronic Musculoskeletal Pain according to Structural Pathology." *Frontiers in Human Neuroscience* 10. doi:10.3389/fnhum.2016.00357.
- Clauw, Daniel J. 2014. "Fibromyalgia." *Jama* 311 (15): 1547. doi:10.1001/jama.2014.3266.
- Coull, Jeffrey A M, Simon Beggs, Dominic Boudreau, Dominick Boivin, Makoto Tsuda, Kazuhide Inoue, Claude Gravel, Michael W. Salter, and Yves De Koninck. 2005. "BDNF from Microglia Causes the Shift in Neuronal Anion Gradient Underlying Neuropathic Pain." *Nature* 438 (7070): 1017–21. doi:10.1038/nature04223.
- de Zanette, Simone A.zevedo, Rafael Vercelino, Gabriela Laste, Joanna R.ippoll Rozisky, André Schwertner, Caroline B.uzzatti Machado, Fernando Xavier, et al. 2014. "Melatonin Analgesia Is Associated with Improvement of the Descending Endogenous Pain-Modulating System in Fibromyalgia: A Phase II, Randomized, Double-Dummy, Controlled Trial." *BMC Pharmacology & Toxicology* 15: 40. doi:10.1186/2050-6511-15-40.
- Desmeules, J. A., C. Cedraschi, E. Rapiti, E. Baumgartner, A. Finckh, P. Cohen, P. Dayer, and T. L. Vischer. 2003. "Neurophysiologic Evidence for a Central Sensitization in Patients with Fibromyalgia." *Arthritis and Rheumatism* 48 (5): 1420–29.

doi:10.1002/art.10893.

- Esearch, R, Christoph Laske, Elke Stransky, Gerhard W Eschweiler, Reinhild Klein, Andreas Wittorf, Thomas Leyhe, Elke Richartz, and Niklas Ko. 2007. “Increased BDNF Serum Concentration in Fibromyalgia with or without Depression or Antidepressants.” *Journal of Psychiatric Research* 41: 600–605. doi:10.1016/j.jpsychires.2006.02.007.
- Freeman, Roy, Karen P Chase, and Marcelo R Risk. 2003. “Quantitative Sensory Testing Cannot Differentiate Simulated Sensory Loss from Sensory Neuropathy.” *Neurology* 60 (3): 465–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12578928>.
- Gibson, S J, G O Littlejohn, M M Gorman, R D Helme, and G Granges. 1994. “Altered Heat Pain Thresholds and Cerebral Event-Related Potentials Following Painful CO₂ Laser Stimulation in Subjects with Fibromyalgia Syndrome.” *Pain* 58 (2): 185–93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7816486>.
- Gomes-Oliveira, Marcio Henrique, Clarice Gorenstein, Francisco Lotufo Neto, Laura Helena Andrade, and Yuan Pang Wang. 2012. “Validation of the Brazilian Portuguese Version of the Beck Depression Inventory-II in a Community Sample.” *Revista Brasileira de Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)* 34 (4): 389–94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23429809>.
- Granot, M, D Buskila, Y Granovsky, E Sprecher, L Neumann, and D Yarnitsky. 2001. “Simultaneous Recording of Late and Ultra-Late Pain Evoked Potentials in Fibromyalgia.” *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 112 (10): 1881–87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11595147>.
- Heppenstall, P. A., and G. R. Lewin. 2001. “BDNF but Not NT-4 Is Required for Normal Flexion Reflex Plasticity and Function.” *Proceedings of the National Academy of*

Sciences 98 (14): 8107–12. doi:10.1073/pnas.141015098.

Hurtig, I M, R I Raak, S A Kendall, B Gerdle, and L K Wahren. 2001. “Quantitative Sensory Testing in Fibromyalgia Patients and in Healthy Subjects: Identification of Subgroups.” *The Clinical Journal of Pain* 17 (4): 316–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11783811>.

Kaipper, Márcia Balle, Eduardo Chachamovich, Maria Paz Loayza Hidalgo, Iraci Lucena Da Silva Torres, and Wolnei Caumo. 2010. “Evaluation of the Structure of Brazilian State-Trait Anxiety Inventory Using a Rasch Psychometric Approach.” *Journal of Psychosomatic Research* 68 (3): 223–33. doi:10.1016/j.jpsychores.2009.09.013.

Kerr, B J, E J Bradbury, D L Bennett, P M Trivedi, P Dassan, J French, D B Shelton, S B McMahon, and S W Thompson. 1999. “Brain-Derived Neurotrophic Factor Modulates Nociceptive Sensory Inputs and NMDA-Evoked Responses in the Rat Spinal Cord.” *J Neurosci* 19 (12): 5138–48.

Kohno, Tatsuro, Haibin Wang, Fumimasa Amaya, Gary J Brenner, Jen-Kun Cheng, Ru-Rong Ji, and Clifford J Woolf. 2008. “Bradykinin Enhances AMPA and NMDA Receptor Activity in Spinal Cord Dorsal Horn Neurons by Activating Multiple Kinases to Produce Pain Hypersensitivity.” *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience* 28 (17): 4533–40. doi:10.1523/JNEUROSCI.5349-07.2008.

Koroschetz, Jana, Stefanie E Rehm, Ulrich Gockel, Mathias Brosz, Rainer Freynhagen, Thomas R Tölle, and Ralf Baron. 2011. “Fibromyalgia and Neuropathic Pain--Differences and Similarities. A Comparison of 3057 Patients with Diabetic Painful Neuropathy and Fibromyalgia.” *BMC Neurology* 11 (May): 55. doi:10.1186/1471-2377-11-55.

Kosek, E, J Ekholm, and P Hansson. 1996. “Sensory Dysfunction in Fibromyalgia Patients

- with Implications for Pathogenic Mechanisms.” *Pain* 68 (2–3): 375–83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9121827>.
- Lever, I J, E J Bradbury, J R Cunningham, D W Adelson, M G Jones, S B McMahon, J C Marvizón, and M Malcangio. 2001. “Brain-Derived Neurotrophic Factor Is Released in the Dorsal Horn by Distinctive Patterns of Afferent Fiber Stimulation.” *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience* 21 (12): 4469–77. doi:21/12/4469 [pii].
- Malcangio, Marzia, and Volkmar Lessmann. 2003. “A Common Thread for Pain and Memory Synapses? Brain-Derived Neurotrophic Factor and trkB Receptors.” *Trends in Pharmacological Sciences*. doi:10.1016/S0165-6147(03)00025-7.
- Mense, Siegfried. 2010. “How Do Muscle Lesions such as Latent and Active Trigger Points Influence Central Nociceptive Neurons?” *Journal of Musculoskeletal Pain* 18 (4): 348–53. doi:10.3109/10582452.2010.502621.
- Mhalla, Alaa, Daniel Ciampi de Andrade, Sophie Baudic, Serge Perrot, and Didier Bouhassira. 2010. “Alteration of Cortical Excitability in Patients with Fibromyalgia.” *Pain* 149 (3). International Association for the Study of Pain: 495–500. doi:10.1016/j.pain.2010.03.009.
- Moore, Kimberly A, Tatsuro Kohno, Laurie A Karchewski, Joachim Scholz, Hiroshi Baba, and Clifford J Woolf. 2002. “Partial Peripheral Nerve Injury Promotes a Selective Loss of GABAergic Inhibition in the Superficial Dorsal Horn of the Spinal Cord.” *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience* 22 (15): 6724–31. doi:20026611.
- Ossipov, Michael H., Kozo Morimura, and Frank Porreca. 2014. “Descending Pain Modulation and Chronification of Pain.” *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. doi:10.1097/SPC.0000000000000055.

- Peltier, Amanda, A Gordon Smith, James W Russell, Kiran Sheikh, Billie Bixby, James Howard, Jonathan Goldstein, et al. 2009. “Reliability of Quantitative Sudomotor Axon Reflex Testing and Quantitative Sensory Testing in Neuropathy of Impaired Glucose Regulation.” *Muscle & Nerve* 39 (4): 529–35. doi:10.1002/mus.21210.
- Petzke, Frank, Daniel J. Clauw, Kirsten Ambrose, Albert Khine, and Richard H. Gracely. 2003. “Increased Pain Sensitivity in Fibromyalgia: Effects of Stimulus Type and Mode of Presentation.” *Pain* 105 (3): 403–13. doi:10.1016/S0304-3959(03)00204-5.
- Potvin, Stéphane, Annie Larouche, Edith Normand, Juliana Barcellos de Souza, Isabelle Gaumont, Sylvain Grignon, and Serge Marchand. 2009. “DRD3 Ser9Gly Polymorphism Is Related to Thermal Pain Perception and Modulation in Chronic Widespread Pain Patients and Healthy Controls.” *Journal of Pain* 10 (9): 969–75. doi:10.1016/j.jpain.2009.03.013.
- Racine, Mélanie, Yannick Tousignant-Laflamme, Lorie A Kloda, Dominique Dion, Gilles Dupuis, and Manon Choinière. 2012. “A Systematic Literature Review of 10 Years of Research on Sex/gender and Experimental Pain Perception - Part 1: Are There Really Differences between Women and Men?” *Pain* 153 (3): 602–18. doi:10.1016/j.pain.2011.11.025.
- Schestatsky, Pedro, Luciana Cadore Stefani, Paulo Roberto Sanches, Danton Pereira Da Silva Júnior, Iraci Lucena Silva Torres, Letizia Dall-Agnol, Luciane Fachin Balbinot, and Wolnei Caumo. 2011. “Validation of a Brazilian Quantitative Sensory Testing (QST) Device for the Diagnosis of Small Fiber Neuropathies.” *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 69 (6): 943–48. doi:10.1590/S0004-282X2011000700019.
- Sehn, F, E Chachamovich, L P Vidor, L Dall-Agnol, I C de Souza, I L Torres, F Fregni, and W Caumo. 2012. “Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Brazilian Portuguese Version of the Pain Catastrophizing Scale.” *Pain Med* 13 (11): 1425–35.

doi:10.1111/j.1526-4637.2012.01492.x.

Sluka, Kathleen A., and Daniel J. Clauw. 2016. “Neurobiology of Fibromyalgia and Chronic Widespread Pain.” *Neuroscience* 338 (June): 114–29.

doi:10.1016/j.neuroscience.2016.06.006.

Staud, Roland. 2002. “Evidence of Involvement of Central Neural Mechanisms in Generating Fibromyalgia Pain.” *Current Rheumatology Reports* 4 (4): 299–305.

doi:10.1007/s11926-002-0038-5.

Staud, Roland . 2009. “Abnormal Pain Modulation in Patients with Spatially Distributed Chronic Pain: Fibromyalgia.” *Rheumatic Disease Clinics of North America*.

doi:10.1016/j.rdc.2009.05.006.

Staud, Roland, Euna Koo, Michael E Robinson, and Donald D Price. 2007. “Spatial Summation of Mechanically Evoked Muscle Pain and Painful Aftersensations in Normal Subjects and Fibromyalgia Patients.” *Pain* 130 (1–2): 177–87.

doi:10.1016/j.pain.2007.03.015.

Staud, Roland, Michael E Robinson, and Donald D Price. 2007. “Temporal Summation of Second Pain and Its Maintenance Are Useful for Characterizing Widespread Central Sensitization of Fibromyalgia Patients.” *The Journal of Pain : Official Journal of the American Pain Society* 8 (11): 893–901. doi:10.1016/j.jpain.2007.06.006.

Tarrago, Maria da Graca L, Alicia Deitos, Aline Patricia Brietzke, Rafael Vercelino, Iraci L S Torres, Felipe Fregni, and Wolnei Caumo. 2016. “Descending Control of Nociceptive Processing in Knee Osteoarthritis Is Associated With Intracortical Disinhibition: An Exploratory Study.” *Medicine* 95 (17). United States: e3353.

doi:10.1097/MD.0000000000003353.

Treede, Rolf-Detlef. 2008. “Highly Localized Inhibition of Pain via Long-Term Depression (LTD).” *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of*

Clinical Neurophysiology 119 (8): 1703–4. doi:10.1016/j.clinph.2008.03.032.

Tsuda, Makoto, Kazuhide Inoue, and Michael W. Salter. 2005. “Neuropathic Pain and Spinal Microglia: A Big Problem from Molecules in ‘Small’ Glia.” *Trends in Neurosciences*. doi:10.1016/j.tins.2004.12.002.

Üçeyler, Nurcan, Daniel Zeller, Ann-Kathrin Kahn, Susanne Kewenig, Sarah Kittel-Schneider, Annina Schmid, Jordi Casanova-Molla, Karlheinz Reiners, and Claudia Sommer. 2013. “Small Fibre Pathology in Patients with Fibromyalgia Syndrome.” *Brain : A Journal of Neurology* 136 (Pt 6): 1857–67. doi:10.1093/brain/awt053.

Walitt, Brian, Richard L. Nahin, Robert S. Katz, Martin J. Bergman, and Frederick Wolfe. 2015. “The Prevalence and Characteristics of Fibromyalgia in the 2012 National Health Interview Survey.” *Plos One* 10 (9): e0138024. doi:10.1371/journal.pone.0138024.

Warmenhoven, Franca, Eric van Rijswijk, Yvonne Engels, Cornelis Kan, Judith Prins, Chris van Weel, and Kris Vissers. 2012. “The Beck Depression Inventory (BDI-II) and a Single Screening Question as Screening Tools for Depressive Disorder in Dutch Advanced Cancer Patients.” *Supportive Care in Cancer : Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 20 (2): 319–24. doi:10.1007/s00520-010-1082-8.

Wolfe, Frederick, Daniel J Clauw, Mary-Ann Fitzcharles, Don L Goldenberg, Robert S Katz, Philip Mease, Anthony S Russell, I Jon Russell, John B Winfield, and Muhammad B Yunus. 2010. “The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity.” *Arthritis Care & Research* 62 (5): 600–610. doi:10.1002/acr.20140.

Wolfe, Frederick, Niklaus Egloff, and Winfried Häuser. 2016. “Widespread Pain and Low Widespread Pain Index Scores among Fibromyalgia-Positive Cases Assessed with the 2010/2011 Fibromyalgia Criteria.” *The Journal of Rheumatology*, 1–6.

doi:10.3899/jrheum.160153.

- Yajima, Yoshinori, Minoru Narita, Michiko Narita, Nozomi Matsumoto, and Tsutomu Suzuki. 2002. "Involvement of a Spinal Brain-Derived Neurotrophic Factor/full-Length TrkB Pathway in the Development of Nerve Injury-Induced Thermal Hyperalgesia in Mice." *Brain Research* 958 (2): 338–46. doi:10.1016/S0006-8993(02)03666-1.
- Yarnitsky, David. 2010. "Conditioned Pain Modulation (the Diffuse Noxious Inhibitory Control-like Effect): Its Relevance for Acute and Chronic Pain States." *Current Opinion in Anaesthesiology*. doi:10.1097/ACO.0b013e32833c348b.
- Zanette, S.A., J.A. Dussan-Sarria, A. Souza, A. Deitos, I.L.S. Torres, and W. Caumo. 2014. "Higher Serum S100B and BDNF Levels Are Correlated with a Lower Pressure-Pain Threshold in Fibromyalgia." *Molecular Pain* 10 (1). doi:10.1186/1744-8069-10-46.
- Zhao, Li yun, Tie hu Ye, Yin zhong Zhang, and Hong Zhao. 2005. "Combination of Morphine with Low-Dose Naloxone for Intravenous Patient-Controlled Analgesia." *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. Acta Academiae Medicinae Sinicae* 27 (2): 228–31.

Legend of figures

Figure 1. Scatterplot of the heat thermal threshold (HTT) and the change on NPS(0-10) during CPM-task (n=41) in fibromyalgia.

Figure 2. Scatterplot of the Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and the change on the NPS(0-10) during CPM-task. (A) Fibromyalgia (n=41), and (B) healthy subjects (N=28).

Table 1 – Demographic and clinical characteristic of the sample. Data are presented as mean (Standard Deviation) (n=69).

	Control (n=28)	Fibromyalgia (n=41)	<i>P-value*</i>
<i>Demographic</i>			
Age(years)	32.1 (4.56)	49.1 (8.32))	< 0.001
BMI (Kg/m ²)	22.9 (3.3)	29.6 (± 6.6)	< 0.001
Level of education (years)	16 (2.9)	11.4 (± 4.0)	< 0.001
<i>Clinical</i>			
Beck Depression Inventory – BDI – II	2.3 (4.12)	24.8 (6.34)	< 0.001
Pain Catastrophizing Scale - PCS	6.1 (4.31)	31.9 (12.02)	< 0.001
State-Trait Anxiety Inventory – STAI			
STAI – State	19.0 (3.9)	29.0 (6.4)	< 0.001
STAI – Trait	15.2 (3.9)	26.0 (6.6)	<0.001
Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI	5.57 (3.76)	10.6 (4.91)	<0.011

* Compared using t-Test for independent samples.

Table 2. Pearson (r) correlation between potential confounding factors and outcomes (N=69).

	STAI-S	STAI-T	BDI-II	BP-PCS	HTT	PPT	HPT	HPTOL
STAI-T	$r=0.74^{**}$							
BDI-II	$r=0.78^{**}$	$r=0.86^{**}$						
BP-PCS	$r=0.68^{**}$	$r=0.72^{**}$	$r=0.80^{**}$					
HTT	$r=-0.25^*$	$r=0.03$	$r=-0.26^*$	$r=-0.05$				
PPT	$r=-0.23$	$r=-0.17$	$r=-0.27^*$	$r=-0.12$	$r=0.05$			
HPT	$r=-0.32^{**}$	$r=-0.16$	$r=-0.24^*$	$r=-0.03$	$r=0.19$	$r=0.19$		
HPTOL	$r=-.023^*$	$r=-0.15$	$r=-0.27^*$	$r=-.04$	$r=0.19$	$r=0.28^*$	$r=0.70^{**}$	
CPM-task	$r=0.33^{**}$	$r=0.42^{**}$	$r=0.43^{**}$	$r=0.53^{**}$	$r=-0.14$	$r=-0.05$	$r=-0.09$	$r=-0.17$

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

State-Trait Anxiety (STAI-S and STAI-T), Beck Depression Inventory II (BDI-II), Brazilian Portuguese Pain Catastrophizing Scale (BP-PCS), heat thermal threshold (HTT), Pain pressure threshold (PPT), heat pain tolerance (HPT), change on NPS(0-10) during the conditioned pain modulated (CPM-task).

Table 3. Psychophysical tests (HTT, PPT, HPT, HPTO, CPM-task) and BDNF by group (n = 69).

	FM (n=41)	Healthy controls (n=28)	P-value &
Heat thermal thresholds (HTT) °C	33.62 (1.44)	33.82 (1.17)	0.54
Heat thermal thresholds (HTT-adjusted)	33.81 (0.56)	34.12 (0.34)	0.01
Pain pressure threshold (PPT) °C	2.44 (0.74)	3.51 (1.11)	0.001
Heat pain threshold (HPT) °C	39.87 (4.77)	42.24 (3.10)	0.01
Heat pain tolerance (HPTO) °C	45.49 (3.81)	47.84 (2.20)	0.002
Change on NPS(0-10) during the (CPM-task).	-0.46 (1.92)	-3.54 (1.93)	0.001
Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ng/ml	38.08 (20.78)	16.21 (7.85)	0.001

Celsius degree (°C); Numerical Pain Scale (NPS0-10) equal to 6; change on NPS(0-10) during the conditioned pain modulated (CPM-task). Heat thermal threshold (HTT) (adjusted index generate by a regression analysis). & Comparisons of mean using t test for independent samples.

Table 4A. The relationship between BDNF and HTTP-adjusted index with the psychophysical outcomes (HPT, HPP, HPT and CPM-task) in fibromyalgia (n =41).

B. Fibromyalgia group						
Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Change on NPS (0-10) during the CPM-task	52.900 ^a	2	26.450	5.885	0.008	0.250
Pain pressure threshold	0.100 ^b	2	0.050	0.080	0.923	0.005
Heat pain threshold	295.406 ^c	2	147.703	8.610	0.001	0.357
Heat pain tolerance	47.196 ^d	2	23.598	1.791	0.184	0.104
Parameter	B	Std. Error	t	Sig.	CI 95%	Partial Eta Squared
Change on NPS (0-10) during the CPM-task						
Intercept	-29.81	10.924	-2.729	0.010	(-52.09 to -7.53)	0.194
Brain derivate Neural Factor (BDNF) (<i>log</i>)	-0.04	0.020	-2.068	0.043*	(-0.08 to -0.01)	0.121
Heat thermal threshold (<i>adjusted index</i>)	0.98	0.318	2.777	0.004*	(0.23 to 1.69)	0.250
Pain Pressure threshold						
Intercept	4.043	3.696	1.094	0.283	(-3.49 to 11.58)	0.037
Brain derivate Neural Factor (BDNF) (<i>log</i>)	0.001	0.007	0.09	0.929	(-0.02 to 0.02)	0.000
Heat thermal threshold (<i>adjusted</i>)	-0.04	0.10	-0.40	0.691	(-0.26 to 0.18)	0.005
Heat pain threshold (HPT)						
Intercept	-18.73	19.446	-0.963	0.343	(-58.39 to 20.95)	0.029
Brain derivate Neural Factor (BDNF) (<i>log</i>)	0.080	0.036	2.240	0.03**	(0.07 to 0.15)	0.139
Heat thermal threshold (<i>adjusted</i>)	1.609	0.566	2.842	0.008**	(0.45 to 2.76)	0.207
Heat pain tolerance						
Intercept	23.445	17.040	1.376	0.179	(-11.30 to 58.19)	0.06
Brain derivate Neural Factor (BDNF) (<i>log</i>)	0.03	0.03	1.109	0.276	(-0.03 to 0.09)	0.04
Heat thermal threshold (<i>adjusted</i>)	0.60	0.49	1.217	0.233	(-0.40 to 1.61)	0.05

$R^2 = 0.24$ (*Adjusted R Squared*=0.19)_a

$R^2 = 0.005$ (*Adjusted R Squared*=-0.06)_b

$R^2 = 0.35$ (*Adjusted R Squared*=0.32)_c

$R^2 = 0.10$ (*Adjusted R Squared*=0.05)_d

Table 4B. A. The relationship between BDNF and HTTP-adjusted with the psychophysical outcomes (HPT, HPP, HPT and CPM-task) in healthy subjects (n =28).

Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Change on NPS (0-10) during the CPM-task	17.951 ^a	2	8.976	2.736	0.08	0.18
Pain pressure threshold	5.740 ^b	2	2.870	2.597	0.09	0.17
Heat pain threshold	24.728 ^c	2	12.364	1.308	0.29	0.09
Heat pain tolerance	8.384 ^d	2	4.192	0.854	0.43	0.06
	B	Std. Error	t	Sig.	CI 95%	Partial Eta Squared
Change on NPS (0-10) during the CPM-task						
Intercept	-17.29	13.552	-1.276	0.21	(-45.20 to 10.62)	0.061
Heat thermal threshold (<i>adjusted index</i>)	0.35	0.39	0.90	0.37	(-0.45 to 1.15)	0.032
Brain derivate Neural Factor (BDNF) (<i>log</i>)	0.10	0.04	2.28	0.03*	(0.01 to 0.20)*	0.173
Pain Pressure threshold						
Intercept	-12.16	7.865	-1.547	0.134	(-28.36 to 4.03)	0.087
Heat thermal threshold (<i>adjusted index</i>)	0.438	0.226	1.934	0.065	(-0.03 to 0.90)	0.130
Brain derivate Neural Factor (BDNF) (<i>log</i>)	0.040	0.026	1.535	0.137	(-0.02 to 0.09)	0.086
Heat pain threshold						
Intercept	51.219	23.003	2.227	0.035	(3.84 to 98.59)	0.165
Heat thermal threshold (<i>adjusted index</i>)	-0.313	0.662	-0.473	0.640	(-1.68 to 1.05)	0.009
Brain derivate Neural Factor (BDNF) (<i>log</i>)	0.110	0.077	1.436	0.163	(-0.05 to 0.27)	0.076
Heat pain tolerance						
Intercept	27.449	16.582	1.655	0.110	(-6.70 to 61.59)	0.099
Heat thermal threshold (<i>adjusted index</i>)	0.598	0.477	1.252	0.222	(-0.38 to 1.58)	0.059
Brain derivate Neural Factor (BDNF) (<i>log</i>)	-0.008	0.055	-0.144	0.887	(-0.12 to 0.10)	0.001

a. R Squared = 0.180 (Adjusted R Squared = 0.114)

b. R Squared = 0.172 (Adjusted R Squared = 0.106)

c. R Squared = 0.095 (Adjusted R Squared = 0.022)

d. R Squared = 0.064 (Adjusted R Squared = -0.011)

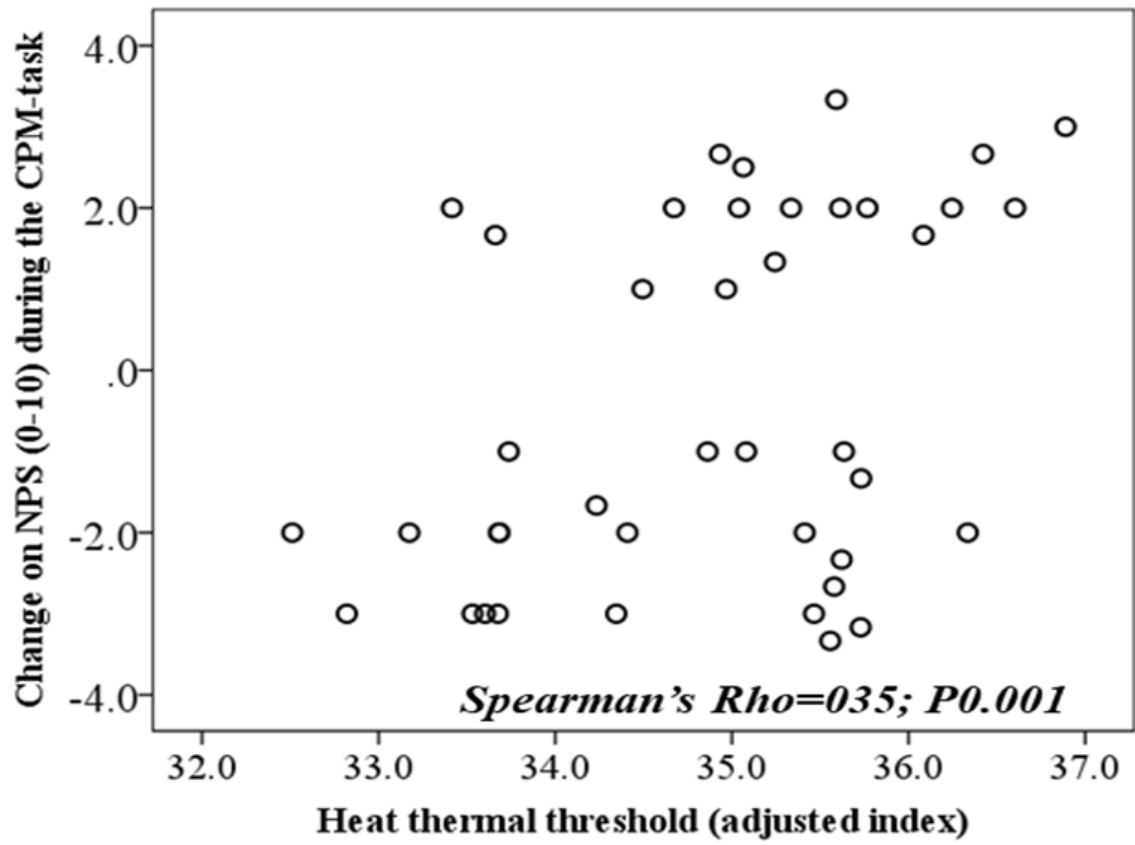


Figure 1.

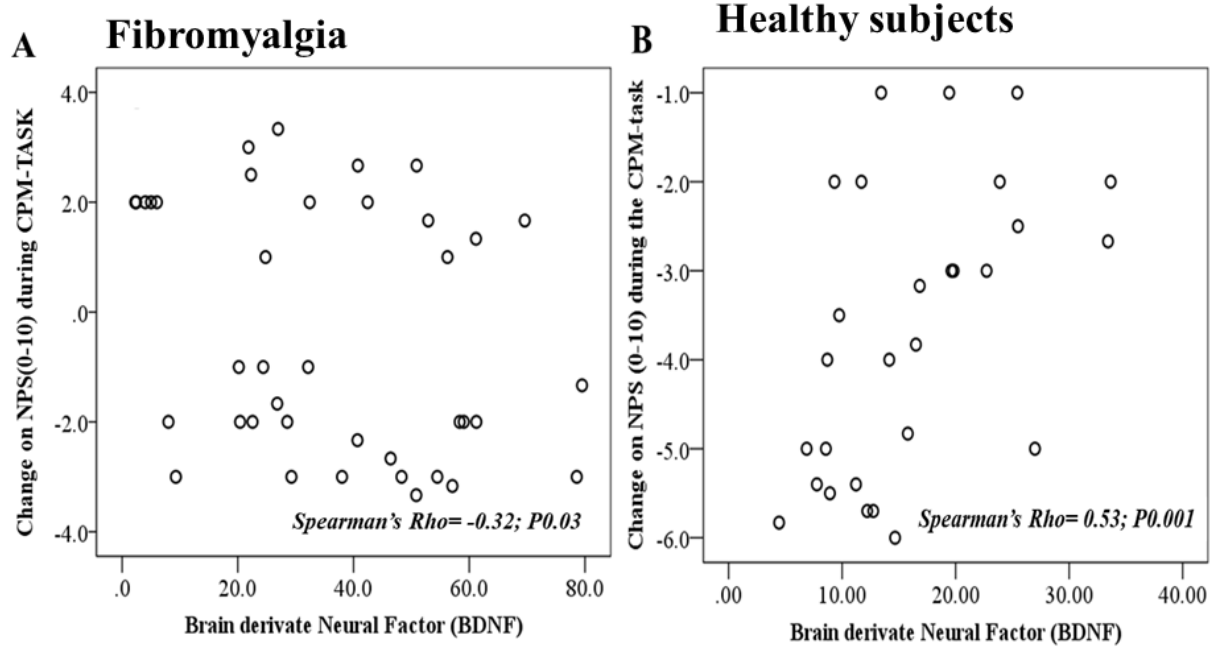


Figure 2.

2. ARTIGO II ORIGINAL EM INGLÊS

TITLE: The brain derived neurotrophic factor modulates the transcranial direct current stimulation's effect on long-term use at home, applied in the left over dorsolateral prefrontal cortex in fibromyalgia: a randomized, double-blind sham-controlled study

AUTHORS: Aline P Brietzke^{1,2}, Maxciel Zortea^{1,2}, Fabiana Carvalho^{1,2}, Paulo R S Sanches³, Danton P Silva Jr³, Andressa Souza², Felipe Fregni⁴, Wolnei Caumo^{1,2,4,5,6}.

¹Post-Graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); ²Laboratory of Pain and Neuromodulation at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil; ³Laboratory of Biomedical Engineer at HCPA; ⁴Laboratory of Neuromodulation and Center for Clinical Research Learning, Physics and Rehabilitation Department, Spaulding Rehabilitation Hospital, Boston, MA, USA; ⁵Pain and Palliative Care Service at HCPA and ⁶Department of Surgery, School of Medicine, UFRGS.

CORRESPONDING AUTHOR: Wolnei Caumo MD, PhD; Department: Laboratory of Pain and Neuromodulation; Institution: Hospital de Clínicas de Porto Alegre at UFRGS. Address: Ramiro Barcelos, 2350 - CEP 90035-003 Bairro Rio Branco - Porto Alegre – RS. Phone: (55) 51- 3359.8083. Fax: (55) 51- 3359.8083

EMAIL ADDRESSES OF CO-AUTHORS:

Aline Patrícia Brietzke (aline_brietzke@yahoo.com.br)

Maxciel Zortea (max.zortea@gmail.com)

Fabiana Carvalho (fabianacarvalho.foz@gmail.com)

Assunta Gasparin (assuntagasparin@gmail.com)

Paulo Roberto Stefani Sanches (psanches@hcpa.edu.br)

Danton Pereira da Silva Jr (dpsjunior@hcpa.edu.br)

Wolnei Caumo (wcaumo@hcpa.edu.br)

ABSTRACT

Background: Preliminary evidence suggests transcranial direct current stimulation (tDCS) applied under direct supervision showed efficacy in diminishing clinical symptoms of fibromyalgia (FM) in short term applications. However, its sustained effect in altering and modulating the function of the neural circuitry at cortical and subcortical networks has been linked to repetitive sessions. Thus, we developed a home-based tDCS device. **Objective:** This study aimed to test if the home-based long-term use of anodal active (a)-tDCS compared to sham (s)-tDCS applied over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) can improve daily levels of pain and disability due to pain (primary outcomes) and if this effect is associated with baseline BDNF levels in FM patients. We also aimed to test its effects on clinical symptoms, analgesic use and psychophysical pain measures (secondary outcomes). **Methods:** In a double-blind sham-controlled clinical trial, 20 women (18–65 years-old) were randomized to receive 60 sessions of a-tDCS (2mA for 30 min) or s-tDCS. Standardized questionnaires assessed depression symptoms, pain catastrophizing and sleep quality. Algometry, quantitative sensory testing (QST) and a conditioned pain modulation (CPM) task were also applied. **Results:** Home-based tDCS reduced dairy pain VAS scores ($p < 0.001$), with cumulative mean pain drop of 64% ($p < 0.001$). Furthermore, active home-based tDCS reduced significantly disability due to pain [B-PCP:S total scores ($p = 0.023$; partial- $\eta^2 = 0.61$)]. And also reduced scores in clinical measures like depression scores, catastrophizing pain scores and sleep quality scores [BDI-II and PCS ($p < 0.05$), PSQI ($p < 0.05$)]. However, active home-based tDCS enhance scores in algometry (PPT) and heat pain tolerance (HPTo) ($p < 0.01$).

Conclusion: Home-based anodal tDCS applied over the DLPFC in FM had a baseline neuroplasticity-dependent reduction effect on pain. In addition, it improved the disability

due to pain, depressive symptoms and pain catastrophizing. It reduced the analgesic use and increased pressure and heat pain tolerance.

Keywords: Fibromyalgia, Home-based tDCS, tDCS, DLPFC, BDNF.

Trial registration: number NCT02652988.

Introduction

The fibromyalgia (FM) comprises widespread pain, diffuse hyperalgesia, and allodynia, fatigue, sleep problems, depressed mood, catastrophizing thinking, and memory impaired. Its pathophysiology includes a peripheral dysfunction of small fibers (Levine and Saperstein 2015), which may contribute to the central imbalance of excitability/inhibition. These dysfunctions in the nociceptive signaling processing are part of the central sensitization syndrome (CSS), that amplified the response to the nociceptive stimulus and can sustain the chronic pain. In fact, the CSS is an underlying process of FM syndrome (Ji et al. 2018).

The US Food and Drug Administration (FDA) approved three drugs (i.e., duloxetine, milnacipran, and pregabalin) (Häuser, Petzke, and Sommer 2010). According to a systematic review (Häuser et al. 2012) with over 3500 patients estimates that approximately 50% of treatment response to these drugs can be attributed to the placebo effects (Okifuji et al. 2016). Indeed, pharmacologic therapies have a limited role in FM treatment, and the literature indicates that a multimodal approach involving pharmacologic and nonpharmacological therapies (i.e., exercise, education, cognitive behavioral therapy, etc.) (Okifuji et al. 2016). So, the noninvasive brain stimulation (NIBS) techniques [i.e., transcranial direct current stimulation (tDCS) and transcranial magnetic stimulation (TMS)] can modulate the aberrant activity of the circuit in charge of pain processing. Their therapeutic effect has given to their ability to modify the brain activity to responsible for nociplastic pain (IASP-2018

Taxonomy) (Taxonomy 2018). Several studies (Passard et al. 2007; Valle et al. 2009; Riberto et al. 2011; Castillo-Saavedra et al. 2016) and meta-analyses (Zhu et al. 2017; J.-P. Lefaucheur 2016; Hou, Wang, and Kang 2016) have demonstrated that the tDCS can reduce pain and improve the general health/function in fibromyalgia. The primary motor cortex (M1) is the main target used for this purpose (Zhu et al. 2017; J.-P. Lefaucheur 2016; Hou, Wang, and Kang 2016). Although exist a lower number of studies of the tDCS use in the dorsal lateral prefrontal cortex (DLPFC) to treat pain, this target has been investigated in fibromyalgia. The motivation to use this target is the well-established relationship between depression and chronic pain and the tDCS proven efficacy for depression (Brunoni et al. 2017; J.-P. Lefaucheur et al. 2017). Additionally, recent studies in FM have demonstrated that the DLPFC stimulation improved the pain and cognitive VINI performance (Santos et al. 2018), the fatigue (To et al. 2017) and the performance of a task related attentional networks (Silva et al. 2017).

Indeed the therapeutic approaches used in FM have limited impact to improve its symptoms. Ideally, The treatment should be able to reduce pain, improve the function and life-quality. However, usually, the patients need to come center to receive treatment. In the clinical setting, this is an essential barrier for long-term treatment. Thereby, we developed and validated a tDCS device to use at home (Carvalho et al. 2018). As aforementioned, there is cumulative evidence has demonstrated the tDCS efficacy applied over M1 for the FM treatment. Thus, the effort was driven mainly to offer a device to use at home and by the critical relevance of obtaining as much information as possible on clinical responses in the early study phase. It is a safety device, low-cost, user-friendly, with parameters that permit to control the adherence and to assess the contact impedance. Also, it is possible to program the tool for the sham when it is used in a clinical trial. Accordingly, in a previous study conducted to validate this device, we found high response rates, efficacy, and limited side

effects. Thus, to test the hypothesis that active-tDCS would be better than sham to improve symptoms of FM we conducted a randomized double-blind study to evaluate the effectiveness of the home-based long-term use of active-(a)DCS compared to sham (s)-tDCS to assess the left anodal DLPFC and the cathodal on the right DLPFC for five consecutive days in the week, for 12 weeks, totalizing of 60 sessions. Our primary outcomes were the daily pain and disability related to pain (DRP). The secondary outcomes were the analgesic use, psychoactive symptoms (depressive symptoms, catastrophizing) and psychophysical measures [pressure-pain threshold (PPT), heat pain threshold (HPT)] and the change on Numerical Pain Scale (0-10) during CPM-task. In the analysis of primary outcomes, the BDNF of baseline was included as a covariate as a measure of neuroplasticity state.

Materials and methods

The current study was designed according to the CONSORT guidelines for transparent reporting of trials. The mythological background chart of the study is shown in Figure 1.

----- insert Figure 1-----

Study design and eligibility

Patients provided written informed consent before participating in this single-center randomized, double-blind, sham-controlled, two-group parallel, clinical trial. The Research Ethics Committee approved the protocol at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Institutional Review Board IRB CAAE 35753214.4.0000.5327 (Platform Brazil, aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil/login.jsf). The institutional review approved the

study and conducted by the Declaration of Helsinki Principles. It was registered in the clinical trial NCT02652988.

Inclusion and exclusion criteria

We included 20 adult females, aged 18 to 65 years from among the clinical pain outpatients of the HCPA and via newspaper publicity. Inclusion criteria: patients were enrolled according to Diagnosis of fibromyalgia (according to “American College of Rheumatology - 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria”) patients had to be refractory to their current treatment. They required having a score of at least 50 mm on the 0-100 mm visual analog scale (VAS 0-100mm), which 0 means “no pain” and 100 means “worst possible pain”) during the most days of the three months preceding randomization. They need to have a disability for the routine activities due to FM. The impairment was evaluated using a questionnaire with six specific questions (yes/no). The statement of daily disability was related to absence from work, a decrease of social skills, loss of emotional involvement in routine activities, lack of personal goals and restriction in cognitive abilities, such as loss of concentration and memory, and responsibilities at home during the past three months. Exclusion criteria: if they had implantable devices, including cardiac pacemakers and defibrillators, inflammatory rheumatic disease, autoimmune disease or other painful disorders that might confound the assessment of fibromyalgia pain or a history of substance abuse. Patients who were pregnant had a history of a neurologic or oncologic disease, ischemic heart disease, kidney or hepatic insufficiency were also excluded. They allowed to remain on analgesic medications, including drugs for which they were refractory, and these medications could be adjusted during the study. At screening, all patients underwent a physical examination by a pain specialist. Patients could enroll with or without a history of the major depressive disorder.

Sample size justification

The number of patients in each study group was determined by previous study to updated protocol used at home tDCS in FM (Carvalho et al. 2018). The sample size calculations based on ANOVA for repeated measures to detect a 1.5-cm reduction (average standard deviation 0.5 cm) in pain intensity associated with a-tDCS or s-tDCS at power and α levels of 0.9 and 0.01, respectively, to reject the null hypothesis for an error type I equal to 1% and error type II of 10% results in a total of 20 patients divided into two balanced groups (n=10), using the Software G*Power Data Analysis (<http://www.psych.uni-duesseldorf.de/abteilungen/aap/gpower3/who-we-are>).

Randomization, allocation concealment, implementation, and masking

Randomized numbers in a 1:1 ratio were generated using appropriate software (www.randomization.com) to assign each participant to either a-tDCS or s-tDCS harm-group. The patients were randomized in blocks of four without stratification. Envelopes were prepared for randomization process and sealed. After subject's agreement to participate in the trial, one investigator who was not involved with either stimulation or assessments opened the envelope. The allocation concealment was reached since no investigator was aware of treatment allocations and had control over the randomized order of patients. During the entire protocol timeline, two investigators were responsible for the randomization and home-based tDCS programming.

Blinding

The authors took the following measures to avoid bias: During the entire protocol timeline, two investigators who were not involved in patient evaluations were responsible

for the blinding and randomization procedures. Other individuals who were involved in patient care were unaware of the treatment group to which the patients belonged. The same physician applied all the interventions, and the participants were instructed to clarify their doubts regarding interventions only with the doctor applying the interventions; they had no opportunity to meet each other. The scales were administered by two evaluators blind to randomization. Further, to assess whether blinding was adequate, we asked participants at the end of the experiment to rate their confidence in the treatment received on a Likert scale with five categories (no confidence to completely confident).

Intervention

Home-based tDCS protocol used in this study was electrode positioned over the left DLPFC area and the cathode electrode at right DLPFC area. The application of the direct current to the skin was done using 35cm² conductive rubber electrodes coated with vegetable sponge, which were moistened with saline solution before the start of the stimulation by means of two silicone cannulas coupled to the electrode.

Patients were instructed feed the saline slowly to the electrodes using the already connected syringe, and use 6 ml for each electrode. The stimulation period was based on previous studies and the protocol used was 2mA for 30 minutes for 5 consecutive days for 12 weeks (O'Neill, Sacco, and Nurmikko 2015; Cha, Urbano, and Pariseau 2016; Valle et al. 2009). The device used for stimulation was developed by the Laboratory of Pain & Neuromodulation and Laboratory of Biomedical Engineering of the HCPA and is portable and powered by rechargeable batteries, allowing application in a home environment. The programming of the device was done by the engineer who define: a fixed number of stimulations, a minimum interval between two consecutive stimulation of 16 hours. Patients came to the center at three moments: (i) before to start the protocol, in a training session

between patients and a qualified clinician informing the details of the device and the step-by-step process of self-stimulation administering. In this link it is possible to see details about the device <<<https://www.jove.com/video/57614/home-based-transcranial-direct-current-stimulation-device-development>>>. Furthermore, it was informing to patients how to inform the VAS, side effects and analgesics use on a dairy. After training visit, that can take 1-2 days, participants received a case containing: a neoprene cap, a tDCS device, a battery charger, 2 electrodes, 2 silicone cannulas attached to the electrodes, 20 syringes with 10ml of saline and 100 ml of extra physiological saline. ii) Second visit occurred when patients complete 30 sessions. In this moment, patients came to the center to evaluate dairy VAS, analgesics use, side effects and tDCS operating. Another dairy was take to the patient to continuing the treatment for more 30 sessions. iii) Third visit occurred in the end of treatment, when patient complete 60 sessions of tDCS at home. Patients came to the clinical center, the treatment was discontinued, and clinical evaluated was done. In figure 2 is an overview illustrating patient visits and response assessments time points.

----- insert Figure 2-----

The participants receive all the information written down and received a contact phone number. This number was available 24 hours a day in the messenger application and during the day by phone. If the patient had doubts or some problem of use of the equipment, could contact the team. The researcher responsible for the study stays in contact with participant daily, either by messaging or through *WhatsApp*. Participants can get in touch with the researcher at any time, ask questions, and record a video showing how they used the device, or in order to report any malfunction of the same. They can see instructions about the use of device in this link: <<<https://www.jove.com/video/57614/home-based-transcranial-direct-current-stimulation-device-development>>>.

Instruments as Assessments

In this study two independent medical examiners that were blinded to the aim of the study were trained to conduct the psychological tests and to administer the pain scales. The patients demographic data were assessed using demographic questionnaire in order to collect data such as age, weight, height, years of study, medications used to relieve fibromyalgia pain, use of cigarettes, alcohol and other drugs, time of pain (in years) and if pain disrupts sleep.

Outcomes

The primary outcomes were pain score diaries on the Visual Analog Scale (VAS) [global pain in the last 24 hours] and the disability related to pain (DRP). The secondary outcomes were the analgesic use, psychoactive symptoms (depressive symptoms, catastrophizing) and psychophysical measures [pressure-pain threshold (PPT), heat pain threshold (HPT)] and the change on Numerical Pain Scale (0-10) during CMP-task.

Instruments and assessments

All of the psychological tests used in this study have been validated for the Brazilian population (Caumo et al. 2013; Sehn et al. 2012; Warmenhoven et al. 2012). Two independent medical examiners that were blind to the group assignments were trained to administer the pain scales, to conduct the psychological tests and to performed the psychophysical measures

Primary outcomes – pain and disability

a) The pain intensity was measured with a 100-mm VAS. The VAS scores ranged from no pain (zero) to worst possible pain (100 mm). The time of the worst pain during the last 24 h

was recorded daily in the patients' diaries obtained at baseline during the seven days before beginning the treatment and the last week of the treatment period. They were asked to answer the following question using the pain VAS: i) considering your pain, how intense was your worst pain during the last 24 hours, ii)Diary entries recorded analgesic intake [acetaminophen, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)].

b) **Profile of chronic pain: screen for a Brazilian population – B-PCP:S** was used for quick identification of an individual's multidimensional pain experience. The B-PCP:S includes a severity scale (four items; possible score range of 0-32), an interface scale (six items; possible score range of 0-36), and an emotional burden scale (five items; possible score range of 0-25). The disability related to pain regarding severity interference with daily activities, and the emotional burden was evaluated using the B-PCP:S (Caumo et al. 2013). An accepted criterion to define disability related to pain is a chronic or recurrent pain or discomfort causing restriction (Caumo et al. 2013; Vidor et al. 2014), thus we assumed that higher scores on the B-PCP:S indicated higher disability or functionality at work, at home, during social situations and/or a higher emotional burden.

Secondary outcomes

Analgesic use and psychophysical measurements

Supplementary analgesic use: all of the patients were permitted to use supplementary analgesic medication (acetaminophen, ibuprofen, codeine or tramadol) to relieve their pain if necessary. Patients were allowed to take 750 mg of acetaminophen up to four times per day (QID) and 200 mg of ibuprofen at maximum QID as a rescue analgesic. If their pain persisted, patients could use Dorflex® (Sanofi Aventis, São Paulo, Brazil; 35 mg of orfenadrine citrate combined with 300 mg of dypirone and 50 mg of caffeine). If their pain persisted, patients were permitted to use 60 mg of codeine up to QID or tramadol three times

per day (TID). These medications could be used a maximum of four times a day. The patients were asked to record their analgesic intake during the treatment period in their diaries, and these diaries were reviewed at each visit at the center. The total analgesic dose taken during the last week of treatment was considered for the analysis.

a) ***Quantitative sensory testing:*** All patients underwent a standardized protocol of quantitative sensory testing (QST) performed in a single session by the same researcher. The QST used to measure the hot pain threshold (HPT_h) and hot pain tolerance (HPT_o). The measure use the method limits with a computer Peltier-based device thermode (30X30mm) (Schestatsky et al. 2011) attached to the skin on the ventral aspect of the mid-forearm. The set at 32°C and was increased at a rate of 1°C/s to a maximum of 52°C. The heat pain threshold of each patient was defined as the means of three assessments performed with an inter-stimuli interval of 40 s (Schestatsky et al. 2011). The thermode position was slightly altered between trials, to avoid, either sensitization or response suppression of the cutaneous heat nociceptors. The QST allows documenting hyperalgesia, a sensitive phenomenon that implies in pathophysiology, such as sensitization of receptors, central hyperexcitability, disinhibition or, eventually, ectopic nerve impulse discharge in patients with FM (Kosek, Ekholm, and Hansson 1996). The patients were oriented to keep the eyes closed during the examination and to be concentrated in the stimuli applied.

b) Pressure pain threshold (PPT): PPT is defined as the minimum force applied which induces pain. Pressure algometry measurements were performed to evaluate PPTs in the right forearm region. PPT (in kPa) was defined as a pressure first experienced. The PPT was measured with an algometer (Somedic, Stockholm, Sweden). The pressure was always manually applied by the same researcher at a rate of increase of 50 kPa/s through a circular rubber-coated pressure probe (1 cm²). When patients are executed or PPT, they were

instructed to verbalize the pain. Then the researcher interposes test or test with no exact value of PPT (Bonde et al. 2005).

Clinical measurements: depressive symptoms, catastrophizing and sleep quality

- a) The Beck Depression Inventory (BDI-II) is a questionnaire composed of 21 multiple-choice questions with four options each (0 - 3). The total BDI score range from 0- 63, higher score indicates a higher degree of depressive symptoms (Warmenhoven et al. 2012).
- c) Pain catastrophizing screen – PCS The PCS is a 13-item instrument derived from definitions of catastrophizing. The PCS total score is computed by summing responses to all 13 items. PCS total scores range from 0 – 52 (Sullivan, Bishop, and Pivik 1995).
- d) Sleep quality during the study period was assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Bertolazi et al. 2011).

Other Instruments and Assessments

The quality of life of the patients in this study was evaluated using the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). The maximum possible score is 100. We used the State-Trait Anxiety Inventory (STAI), adapted to Brazilian Portuguese, to measure the State-Trait Anxiety (Kaipper et al. 2010). Central Sensitization Inventory (CSI), adapted and validated for a Brazilian population (CSI-BP) was used to assess symptoms of central sensitization syndrome (Caumo et al. 2017). Demographic data and medical comorbidities were assessed using a standardized questionnaire; patients were asked about any changes that occurred during treatment, such as changes in mood, sleepiness, dizziness, headaches or allergic reactions. To assess safety, we used the Systematic Assessment for Treatment with a-tDCS questionnaire based on previously reported adverse events.

d) Serum levels of BDNF. Blood samples were collected at baseline, at finished 30th session and by the end of treatment. Serum BDNF was determined by the Enzyme-linked Immunoabsorbent Assay (ELISA) using a ChemiKine BDNF Sandwich ELISA kit, CYT306 (Chemicon/Millipore, Billerica, MA, USA). The lower detection limit of the kit is 7.8 pg/ml for BDNF.

Statistical Analysis

All subjects completed the intervention period and carried out the post intervention assessment in final visit at hospital. Two patients were excluded by exclusion criteria as described in Figure 1.

The continuous and categorical variables were summarized using conventional descriptive statistics. The *t*-test were used to compare the continuous variables. For non-parametric distributions, group comparisons were performed using the Wilcoxon-Mann-Whitney test. Daily values recorded in the pain scales were averaged to generate one value for each intervention week. The normality assumption for the VAS (main outcome) and the secondary outcomes were tested using Shapiro-Wilk normality test and box-plot diagrams. Due to the dependent variable VAS scores did not meet normality criteria, we used Generalized Linear Models (GLM) to analyze the effect of the treatment (active and sham) and Week (12 weeks). Also, we included baseline VAS as a covariate in this model because of an imbalance between groups. *Post-hoc* analyses considering Bonferroni's adjustment for multiple comparisons were performed. All other outcomes were analyzed considering delta (Δ) values = $[(X_{\text{post-treatment}} - X_{\text{pre-treatment}})/X_{\text{pre-treatment}}]*100$. Independent samples *t*-tests or Wilcoxon-Mann-Whitney rank tests were applied to the measures B-PCP:S, BDI-II, PCS and PSQI, as well as PPT, HST, HPT and HPTO) considering group (active and sham) as the factor. Analyses of correlations were implemented using Spearman's ρ coefficient.

We calculated the adjusted mean differences to assess efficacy. The confidence intervals (95% CI), associated *P*-values (significance was considered for $\alpha < 0.05$) and effect sizes (Cohen's *d* and η^2) were calculated. The standardized mean difference (SMD) was computed in terms of the ratio between the mean change and the placebo-sham standard deviation. Cohen's *d* and SMD was interpreted as follows: small (≤ 0.30 - 0.49); moderate (0.50 - 0.79); and high (≥ 0.80) (Middel and Van Sonderen 2002). The data were analyzed using SPSS, version 20.0 (SPSS, Chicago, IL).

Results

Demographic and clinical characteristics of the subjects

A total of 22 subjects were enrolled in this study. After applying the inclusion and exclusion criteria, two patients were excluded. A sample size of 20 subjects was randomized to either a-tDCS ($n=10$) or s-tDCS ($n=10$). The clinical and demographic characteristics of the patients are presented in **Table 1**. Baseline features were balanced between the studied groups ($p > 0.05$). Except for the variables trait-anxiety and pain in the baseline. Considering that the pain score in the VAS was different between the a-tDCS and -s-tDCS it was included as confounding factor. All patients completed the course protocol for which they had been randomized. Furthermore, when applied blinding questionnaire, 95,1 % (19 patients) of the sample believed that the treatment that they received were true, that is, they thought that they were receiving active stimulation. Only one patient in the s-tDCS group hit the treatment received. The incidence of reported side effects presented a higher distribution between the a-tDCS group. More than 15% of individuals reported burning, tingling, itchiness, and redness. <12% reported a headache, neck pain, mood swings and concentration difficulties. Redness was the most common side effect said, with an incidence higher than 25%.

-----insert table 1-----

Primary outcomes

Efficacy of tDCS in daily pain score in the VAS of each week throughout the 12 weeks according to treatment group

The GLM revealed that a-tDCS compared to s-tDCS reduced significantly the pain score in the VAS assessed daily based in a cumulative mean of each week during the 12 weeks, using baseline VAS-score as covariate, indicated significant main effects for Treatment (Wald[1]=276.88; $p < 0.001$), Week (Wald[11]=32.48; $p = 0.001$) and a significant interaction of Treatment*Week (Wald[1]=24.23; $p < 0.012$). In figure 3 are presented the cumulative means of daily pain score in the VAS of each week throughout the 12 weeks according to treatment group. As can be seen, the a-tDCS group had significantly lower pain in VAS scores than the s-tDCS from the second-week treatment until the end. No effect of baseline VAS pain score was found ($p = 0.257$). The cumulative mean (SD) of pain score in the VAS throughout 12 weeks of treatment in the a-tDCS was 3.31(0.67) compared to 5.16 (0.15) in the s-tDCS. The active a-tDCS had a mean pain reduction of 64% ($p < 0.001$) compared with the s-tDCS group, representing a large-sized effect (Cohen's $d = 3.81$).

-----insert figure 3-----

Efficacy of tDCS in disability due to pain after twelve weeks of treatment

The effect of treatment in the disability due to pain, as measured by the total score in the B-PCP:S that comprise three subscales related to pain: severity scale, emotional burden, and interference with daily activities (**Table 3**). This study demonstrated that the a-tDCS reduced the total score on the B-PCP:S in at end treatment. The a-tDCS produced a large-

sized effect (*Cohen's d*=5.50) compared to s-tDCS based on the global score in the B-PCP:S to assess the disability due to pain (primary outcome). Take into account the FM is a syndrome that comprise pain, emotional burden and disability due to pain, in an exploratory analysis we also examined the effect of treatment in each one subscale of the B-PCP:S (**Table 2**). It was observed that a-tDCS produced an effect with difference statistically significant in the severity of pain and interference in daily life activities.

Effects of treatment on clinical symptoms and psychophysical measures (secondary outcomes)

Table 3 presents mean and standard deviations of baseline and post-treatment assessments. Comparisons between a-tDCS and s-tDCS changes (Δ) from baseline to post-treatment assessments revealed more significant reduction for the a-tDCS group for BDI-II, PCS and PSQI scores, as well as an increase on PPT and HPTo measures when compared to s-tDCS.

-----insert table 3-----

Effects of treatment on analgesic use

Analgesic medications (dipyrone, acetaminophen, muscle relaxants), selective serotonin reuptake inhibitor drugs and anti-inflammatories medicines used during the treatment period occurred in 64 % of the patients in the placebo-sham home-based tDCS group and in 35% of the patients in the a-tDCS group. The relative risk for using medication for pain during 12 weeks of treatment was 0.55 (95% CI 0.33-0.93). The placebo-sham group was 55% more likely to require additional medication. There was a significant reduction in the number of medications doses for the patients receiving active home-based tDCS to those receiving placebo-sham ($p < 0.03$)

Exploratory analysis: correlation between disability, clinical symptoms, and psychophysical measures despite the treatment group

An interesting question to explore is the relationship between symptoms that comprise de CSS, such as disability-related pain, psychophysical measures and clinical measures (depressive symptoms, catastrophizing and sleep quality). To assess this relationship Therefore, we performed Spearman correlations. The coefficients are presented in **Table 4**. It is possible to see that the disability was positively correlated with depressive symptoms and catastrophizing. Whereas, it was negatively associated with PPT and pain tolerance.

-----insert table 4-----

Discussion

This current study confirmed our hypothesis that the a-tDCS at home use during 12 weeks applied on the left DLPFC was superior to s-tDCS to improve pain and disability in FM. It improved the clinical, psychophysical measures and psychological measures outcomes in patients with FM. The effect size produced by the a-tDCS in the pain reduction and disability related to pain with the a-tDCS was significant and of probable clinical relevance. Interestingly, the effect over daily pain and disability related to pain was partially dependent on baseline levels of serum BDNF. Also, these effect of a-tDCS on pain measures was accompanied by improvements in depressive symptoms and catastrophizing pain. In the same way, it enhanced the HPT and PPT but it did not enhance the descending pain modulation.

The a-tDCS improved the pain measures, the disability related to pain and reduced the analgesic use. These results suggest that the a-tDCS on the left DLPFC has a top-down effect on pain pathways especially at the cortical level and that its impact is associated with the emotional state measures and sleep quality. Indeed its impact on the pain measures is in agreement with a set of previous studies with anodal t-DCS applied in the M1 (Braulio et al. 2018; Brietzke et al. 2016; Ribeiro et al. 2017). An important novel finding showed in this study was the improvement in the disability due to pain at the same time that both measures, the daily pain scores in the VAS and the score in the B-PCP:S are BDNF-dependent fashion. As the BDNF is a marker of neuroplasticity, this result suggests that the a-tDCS effect in pain pathway is related to baseline neuroplasticity state. This result is in the line of previous a study that we found that the tDCS effect on DLPFC in work memory is associated to neuroplasticity state as measured by serum BDNF(Santos et al. 2018). Although this neurotrophic factor is a crucial player in the central sensitization, it is an underlying factor among other involved in the neurobiological processes of the tDCS effect (Caumo et al. 2017). The involvement of BDNF in the clinical response is plausible since it is capable of strengthening glutamatergic synapses, while it weakens GABAergic synapses (Coull et al. 2005). Thus, this finding suggests that the BDNF could act as a molecular marker of the neuroplasticity state determinant of tDCS effect (Medeiros et al. 2012).

However, we can realize that depending on the nature of chronic pain and its severity the neuroplasticity state could change and they may have different responses to stimulation on M1 or DLPFC. For example, it is possible to presume that patients with phantom pain or other neuropathic pain might be expected to have a more significant response to M1 stimulation than DLPFC. This hypothesis may be supported by a cortical reorganization to modulate other structures related to pain facilitation such as the thalamus and the brainstem nuclei, which down-regulate processing from the sensitization neurons (Polanía, Nitsche,

and Paulus 2011). In this way, if the target is to improve the emotional aspects related to pain, there are evidence of benefits from stimulation of DLPFC how have been demonstrated in major depression. Here, it may also be speculated that DLPFC might be the best site of stimulation for chronic pain with several other complains related to the affective-emotional aspects of pain. Sometimes they play a more significant role than pain among the set of symptoms, including cognitive dysfunction, sleep quality, depressive symptoms, etc. Furthermore, in further studies, it would be interesting indeed to observe the effect of simultaneous anodal M1 and DLPFC to test the hypothesis that synchronized stimulation of these two sites may confer even more significant increases in pain measures and disability in the daily life. The a-tDCS compared to s-tDCS improved the catastrophizing, depressive symptoms and sleep quality. This effect may be explained by the anodic tDCS on DLPFC increases excitation of the left DLPFC, and it improves the deficits in inhibitory control (Loftus et al. 2015).

As mentioned earlier, the mechanism underlying the etiology of painful symptoms of fibromyalgia is not well known, but it can be considered a sensorineural disorder characterized by abnormalities in CNS pain processing (Gracely et al. 2002). While the a-tDCS on DLPFC is involved in placebo analgesia in downstream circuits to the anterior insula, ACC, hypothalamus and the PAG (Eippert et al. 2009; Wager and Atlas 2015), there is also evidence that in FM occur a network functional hyperconnectivity analysis (temporal coherence) in the brain pain processing system (Jafri et al. 2008; Assaf et al. 2009). They found that after tDCS on DLPFC the time course the functional connectivity at parietal components correlated best with that of the lateral prefrontal cortex. They suggest that the active tDCS resulted in site-specific increased synchronous activity between lateral frontal and parietal areas. In the same way, the previous study with fMRI the tDCS effect on the pain catastrophizing in FM was associated with the degree of S1-insula connectivity in

fibromyalgia (Kim et al. 2015; Loggia et al. 2014; Hubbard et al. 2014). In the same way, Polonia et al. (Polanía, Nitsche, and Paulus 2011) using graph theory analysis showed how connectivity between distant brain areas could change after anodal stimulation over the primary motor cortex. Thus, it is plausible that the effect of tDCS in the current study is linked a decreasing the hyperactivity in neural networks underlie affective and cognitive process for chronic pain. However, this interpretation fits deactivations of systems mainly and provide novel insights into the mechanisms of tDCS's effect on DLPC is necessary parsimony in the interpretation because we infer this effect based on behavioral measures.

According to the present findings after sixty sessions of anodal stimulation in the left DLPFC not change the descending pain modulatory system as assessed by the CPM-task. While the anodal tDCS on M1 has been proposed to modulate chronic pain to activates of the descending inhibitory M1-thalamic projections, this paradigm was not confirmed applying the tDCS at long-term on DLPFC (Fregni et al. 2006). Although it is unknown whether the main analgesic effects of tDCS is induced via descending pain modulatory system and pain-related neural networks, our results showed that there are other pathways involved in its effect as one can see by the improvement in pain and disability. Certainly, these results highlight that the a-tDCS effect on DLPFC modulates mainly cortical, neural networks involved in the pain perception. Similarly to previous studies, the a-tDCS effect on pain threshold and pain tolerance are related to cortical modulation (Boggio, Zaghi, and Fregni 2009; Brighina et al. 2011; J. P. Lefaucheur et al. 2008; Mylius et al. 2012). Additionally, to previous studies, a potential mechanism to explain some of these findings is the interhemispheric connectivity modulation (interactions among the left DLPFC and right DLPFC across the corpus callosum). However, it is important to stress that the pain threshold is an experience which represents a cortical effect that comprises components sensory-discriminative, affective-motivation, and cognitive-evaluative. Hence, it is possible

to think that the tDCS on DLPFC is a technique with more significant impact to change emotional aspects related do pain and the pain severity, but not the cortical-spinal way. We recognize that a small effect and an error type II can explain this result. Thus, further studies are needed to allow a definitive conclusion.

The a-tDCS increased heat pain threshold (HPT_h), heat pain tolerance (HPT_o) and pressure pain threshold (PPT) (Table 3). These findings are supported by an extensive number of studies using tDCS to decrease pain (O'Neill, Sacco, and Nurmikko 2015; Garcia-Larrea 2016; MCM et al. 2018)). Although the most common site to relief pain used in studies is the primary motor cortex (Khedr et al. 2017; M.-P. et al. 2017; Ahn et al. 2017), our results suggest that a-tDCS over the left DLPFC might affect sensory-discriminative pain processing, which in turn induces pain relief. This result is in the same line of previous studies that showed a similar effect to relief pain by DLPFC stimulation (Deldar et al. 2018; Silva et al. 2017). Also, the involvement of the DLPFC on pain has been demonstrated in downstream circuits, to the anterior insula, hypothalamus and the periaqueductal gray, nucleus accumbens and rostroventral medulla (Wager and Atlas 2015). According to have been suggested by previous studies the a-tDCS on DLPFC increases functional connectivity (FC) between VPL, neural networks, and the FC changes according to the area to be stimulated with patients baseline pain thresholds. Also, in these trial, these findings highlight the role of DLPFC in pain modulation, particularly on pain tolerance (Sankarasubramanian et al. 2017). In the same way, a recent fMRI study demonstrated greater connectivity between bilateral DLPFCs with heat pain threshold (Sevel et al. 2016). These results are similar to our findings and could be related to high pain pressure threshold post-treatment using active home-based tDCS.

Certain limitations of the study should be borne in mind in interpreting the results. First, when they were questioned about the tDCS use, less than 10% of patients guessed the

intervention correctly. Thus, it is improbable that unblinding could change the directions of our conclusions. Second, We included only females because the prevalence of FM is higher in women and because the gender may be an important confounding factor because the female is more prone to activation upon negative emotional responses (i.e., stress, fear, and anxiety) (Vidor et al. 2014). Third, We agree that our study, as the majority of similar studies, also has an exploratory nature and thus it is possible that our research has increased type I and type II error. Hence the results of secondary outcomes should be interpreted as explanatory. However, the most of outcomes presented in this study are analyzed independently and coincide to improve the set of symptoms of central sensitization associated with fibromyalgia. Fourth, the tDCS

At home are a feasible approach and a low-cost technique with a low incidence of minor adverse effects, which do not differ from those reported in the literature in studies with the treatment under direct supervision. It is easy to apply and it is an efficient technical solution to conduct blinded studies of both the patients and experimenters since the physician that give instructions for the patient and the device was blinding to type stimulation, because the device was programmed by engineer who not involved in the selection and assessments (Gandiga, Hummel, and Cohen 2006). Even though that our sample was small, we believe that our use of a repeated-measures design in which the same subjects passed through all the conditions allowed satisfactory control of the confounding variables. From a clinical standpoint, these findings support the use of home-based tDCS for a long-term produced a promising therapeutic improvement to reduce symptoms related to FM and give support to conduct further studies (phase III and IV trials) with large sample sizes to allow the clinical use of home-based tDCS in as a valid tool to use in clinical settings.

In conclusion, these findings highlight that the anodal tDCS applied over the DLPFC treatment during 12 weeks at home was effectiveness to improved pain, reduce analgesic

use and the disability due to pain in a dependent fashion of neuroplasticity state assessed by the BDNF in the baseline. Also, it induces significant improvement in depressive symptoms, pain catastrophizing and the sleep quality, as well as the a-tDCS on DLPFC, increased pressure and heat pain tolerance.

Author Contributions

AB, FC, WC had substantial contributions to the conception or design of the work. MZ, PS, DS drafting the work or revising it critically for important intellectual content. WC, had final approval of the version to be published. AS, WC, FF agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Conflict of Interest Statement

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Acknowledgments

The present research was supported by the following Brazilian funding agencies: (i) Committee for the Development of Higher Education Personnel—CAPES PNPD (grant to MZ with Postdoctorate scholarship, Grant #2015; AB, FC). (ii) National Council for Scientific and Technological Development - CNPq (grant to Dr. WC). (iii) Post graduate Program in Medical Sciences of Medical School of the Federal University of Rio Grande do Sul. (iv) Post graduate Research Group at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (AS, PS, DS). (v) Foundation for Support of Research at Rio Grande do Sul (FAPERGS). WC, FF

agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

References

- Ahn, Hyochol, Adam J. Woods, Mark E. Kunik, Abhishek Bhattacharjee, Zhiguo Chen, Eunyoung Choi, and Roger B. Fillingim. 2017. “Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation over Primary Motor Cortex (Anode) and Contralateral Supraorbital Area (Cathode) on Clinical Pain Severity and Mobility Performance in Persons with Knee Osteoarthritis: An Experimenter- and Participant-Bl.” *Brain Stimulation* 10 (5): 902–9. doi:10.1016/j.brs.2017.05.007.
- Assaf, Michal, Kanchana Jagannathan, Vince Calhoun, Michael Kraut, John Hart, and Godfrey Pearlson. 2009. “Temporal Sequence of Hemispheric Network Activation during Semantic Processing: A Functional Network Connectivity Analysis.” *Brain and Cognition* 70 (2): 238–46. doi:10.1016/j.bandc.2009.02.007.
- Bertolazi, Alessandra Naimaier, Simone Chaves Fagundes, Leonardo Santos Hoff, Eduardo Giacomolli Dartora, Iلسis Cristine da Silva Miozzo, Maria Emília Ferreira de Barba, and Sérgio Saldanha Menna Barreto. 2011. “Validation of the Brazilian Portuguese Version of the Pittsburgh Sleep Quality Index.” *Sleep Medicine* 12 (1): 70–75. doi:10.1016/j.sleep.2010.04.020.
- Boggio, Paulo S., Soroush Zaghi, and Felipe Fregni. 2009. “Modulation of Emotions Associated with Images of Human Pain Using Anodal Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS).” *Neuropsychologia* 47 (1): 212–17. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.07.022.
- Bonde, J. P., S. Mikkelsen, J. H. Andersen, N. Fallentin, J. Baelum, S. W. Svendsen, J. F. Thomsen, P. Frost, and A. Kaergaard. 2005. “Understanding Work Related

- Musculoskeletal Pain: Does Repetitive Work Cause Stress Symptoms?” *Occupational and Environmental Medicine* 62 (1): 41–48. doi:10.1136/oem.2003.011296.
- Braulio, G., S.C. Passos, F. Leite, A. Schwertner, L.C. Stefani, A.C.S. Palmer, I.L.S. Torres, F. Fregni, and W. Caumo. 2018. “Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Block Remifentanyl-Induced Hyperalgesia: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial.” *Frontiers in Pharmacology* 9 (FEB). doi:10.3389/fphar.2018.00094.
- Brietzke, A.P., J.R. Rozisky, J.A. Dussan-Sarria, A. Deitos, G. Laste, P.F.T. Hoppe, S. Muller, et al. 2016. “Neuroplastic Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Painful Symptoms Reduction in Chronic Hepatitis C: A Phase II Randomized, Double Blind, Sham Controlled Trial.” *Frontiers in Neuroscience* 9 (JAN). doi:10.3389/fnins.2015.00498.
- Brighina, Filippo, Marina De Tommaso, Francesca Giglia, Simona Scalia, Giuseppe Cosentino, Angela Puma, Maristella Panetta, Giuseppe Giglia, and Brigida Fierro. 2011. “Modulation of Pain Perception by Transcranial Magnetic Stimulation of Left Prefrontal Cortex.” *Journal of Headache and Pain* 12 (2): 185–91. doi:10.1007/s10194-011-0322-8.
- Brunoni, Andre R., Adriano H. Moffa, Bernardo Sampaio-Junior, Lucas Borriero, Marina L. Moreno, Raquel A. Fernandes, Beatriz P. Veronezi, et al. 2017. “Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression.” *New England Journal of Medicine* 376 (26): 2523–33. doi:10.1056/NEJMoa1612999.
- Carvalho, Fabiana, Aline Patricia Brietzke, Assunta Gasparin, Franciele Pereira dos Santos, Rafael Vercelino, Rafae Firmino Ballester, Paulo Roberto Stefani Sanchtes, and Danton Pereira da Silva Jr. 2018. “Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation Device Development: An Updated Protocol Used at Home in Healthy Subjects and Fibromyalgia Patients.” *Jove*.

Castillo-Saavedra, Laura, Nigel Gebodh, Marom Bikson, Camilo Diaz-Cruz, Rivail

Brandao, Livia Coutinho, Dennis Truong, et al. 2016. “Clinically Effective Treatment of Fibromyalgia Pain with High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation: Phase II Open-Label Dose Optimization.” *Journal of Pain* 17 (1): 14–26.
doi:10.1016/j.jpain.2015.09.009.

Caumo, Wolnei, Luciana C. Antunes, Jéssica Lorenzzi Elkfury, Evelyn G. Herbstrith, Raquel Busanello Sipmann, Andressa Souza, Iraci L.S. Torres, Vinicius Souza Dos Santos, and Randy Neblett. 2017. “The Central Sensitization Inventory Validated and Adapted for a Brazilian Population: Psychometric Properties and Its Relationship with Brain-Derived Neurotrophic Factor.” *Journal of Pain Research* 10: 2109–22.
doi:10.2147/JPR.S131479.

Caumo, Wolnei, Linda S. Ruhlman, Paul Karoly, Francisléa Sehn, Liliane Pinto Vidor, Letizzia Dall-Ágnol, Mônica Chassot, and Iraci L.S. Torres. 2013. “Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Profile of Chronic Pain: Screen for a Brazilian Population.” *Pain Medicine (United States)* 14 (1): 52–61. doi:10.1111/j.1526-4637.2012.01528.x.

Cha, Yoon Hee, Diamond Urbano, and Nicole Pariseau. 2016. “Randomized Single Blind Sham Controlled Trial of Adjunctive Home-Based tDCS after rTMS for Mal De Debarquement Syndrome: Safety, Efficacy, and Participant Satisfaction Assessment.” *Brain Stimulation* 9 (4): 537–44. doi:10.1016/j.brs.2016.03.016.

Coull, Jeffrey A M, Simon Beggs, Dominic Boudreau, Dominick Boivin, Makoto Tsuda, Kazuhide Inoue, Claude Gravel, Michael W. Salter, and Yves De Koninck. 2005. “BDNF from Microglia Causes the Shift in Neuronal Anion Gradient Underlying Neuropathic Pain.” *Nature* 438 (7070): 1017–21. doi:10.1038/nature04223.

Deldar, Z, N Rustamov, S Bois, I Blanchette, and M Piché. 2018. “Enhancement of Pain

- Inhibition by Working Memory with Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex.” *J Physiol Sci*. doi:10.1007/s12576-018-0598-4.
- Eippert, Falk, Jürgen Finsterbusch, Ulrike Bingel, and Christian Büchel. 2009. “Direct Evidence for Spinal Cord Involvement in Placebo Analgesia.” *Science* 326 (5951): 404. doi:10.1126/science.1180142.
- Fregni, Felipe, Rafaela Gimenes, Angela C. Valle, Merari J L Ferreira, Renata R. Rocha, Luane Natalle, Riviane Bravo, et al. 2006. “A Randomized, Sham-Controlled, Proof of Principle Study of Transcranial Direct Current Stimulation for the Treatment of Pain in Fibromyalgia.” *Arthritis and Rheumatism* 54 (12): 3988–98. doi:10.1002/art.22195.
- Gandiga, Prateek C., Friedhelm C. Hummel, and Leonardo G. Cohen. 2006. “Transcranial DC Stimulation (tDCS): A Tool for Double-Blind Sham-Controlled Clinical Studies in Brain Stimulation.” *Clinical Neurophysiology* 117 (4): 845–50. doi:10.1016/j.clinph.2005.12.003.
- Garcia-Larrea, Luis. 2016. “tDCS as a Procedure for Chronic Pain Relief.” *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 46 (3): 224. doi:10.1016/j.neucli.2016.06.018.
- Gracely, Richard H., Frank Petzke, Julie M. Wolf, and Daniel J. Clauw. 2002. “Functional Magnetic Resonance Imaging Evidence of Augmented Pain Processing in Fibromyalgia.” *Arthritis and Rheumatism* 46 (5): 1333–43. doi:10.1002/art.10225.
- Häuser, Winfried, Frank Petzke, and Claudia Sommer. 2010. “Comparative Efficacy and Harms of Duloxetine, Milnacipran, and Pregabalin in Fibromyalgia Syndrome.” *Journal of Pain*. doi:10.1016/j.jpain.2010.01.002.
- Häuser, Winfried, Frederick Wolfe, Thomas Tölle, Nurcan Üçeyler, and Claudia Sommer.

2012. “The Role of Antidepressants in the Management of Fibromyalgia Syndrome.” *CNS Drugs* 26 (4): 297–307. doi:10.2165/11598970-000000000-00000.
- Hou, Wen Hsuan, Tzu Ya Wang, and Jiunn Horng Kang. 2016. “The Effects of Add-on Non-Invasive Brain Stimulation in Fibromyalgia: A Meta-Analysis and Meta-Regression of Randomized Controlled Trials.” *Rheumatology (United Kingdom)* 55 (8): 1507–17. doi:10.1093/rheumatology/kew205.
- Hubbard, Catherine S, Shariq a Khan, Michael L Keaser, Vani a Mathur, Madhav Goyal, and David a Seminowicz. 2014. “Altered Brain Structure and Function Correlate with Disease Severity and Pain Catastrophizing in Migraine Patients.” *eNeuro* 1 (1): e20.14. doi:10.1523/ENEURO.0006-14.2014.
- Jafri, Madiha J., Godfrey D. Pearlson, Michael Stevens, and Vince D. Calhoun. 2008. “A Method for Functional Network Connectivity among Spatially Independent Resting-State Components in Schizophrenia.” *NeuroImage* 39 (4): 1666–81. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.11.001.
- Ji, Ru-Rong, Andrea Nackley, Yul Huh, Niccolò Terrando, and William Maixner. 2018. “Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain.” *Anesthesiology*, 1. doi:10.1097/ALN.0000000000002130.
- Kaipper, Márcia Balle, Eduardo Chachamovich, Maria Paz Loayza Hidalgo, Iraci Lucena da Silva Torres, and Wolnei Caumo. 2010. “Evaluation of the Structure of Brazilian State-Trait Anxiety Inventory Using a Rasch Psychometric Approach.” *Journal of Psychosomatic Research* 68 (3): 223–33. doi:10.1016/j.jpsychores.2009.09.013.
- Khedr, Eman M., Eman A.H. Omran, Nadia M. Ismail, Dina H. El-Hammady, Samar H. Goma, Hassan Kotb, Hannan Galal, et al. 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. doi:10.1016/j.brs.2017.06.006.

Kim, Jieun, Marco L. Loggia, Christine M. Cahalan, Richard E. Harris, Florian Beissner, Ronald G. Garcia, Hyungjun Kim, et al. 2015. “The Somatosensory Link in Fibromyalgia: Functional Connectivity of the Primary Somatosensory Cortex Is Altered by Sustained Pain and Is Associated with Clinical/autonomic Dysfunction.” *Arthritis and Rheumatology* 67 (5): 1395–1405. doi:10.1002/art.39043.

Kosek, Eva, Jan Eklholm, and Per Hansson. 1996. “Sensory Dysfunction in Fibromyalgia Patients with Implications for Pathogenic Mechanisms.” *Pain* 68 (2–3): 375–83. doi:10.1016/S0304-3959(96)03188-0.

Lefaucheur, J P, A Antal, R Ahdab, D Ciampi de Andrade, F Fregni, E M Khedr, M Nitsche, and W Paulus. 2008. “The Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) and Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) to Relieve Pain.” *Brain Stimul* 1 (4): 337–44. doi:10.1016/j.brs.2008.07.003.

Lefaucheur, Jean-Pascal. 2016. “A Comprehensive Database of Published tDCS Clinical Trials (2005—2016) MOTS CLÉS.” *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 46 (6): 319–98. doi:10.1016/j.neucli.2016.10.002.

Lefaucheur, Jean-Pascal, Andrea Antal, Samar S. Ayache, David H. Benninger, Jérôme Brunelin, Filippo Cogiamanian, Maria Cotelli, et al. 2017. “Evidence-Based Guidelines on the Therapeutic Use of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS).” *Clinical Neurophysiology* 128 (1): 56–92. doi:10.1016/j.clinph.2016.10.087.

Levine, Todd D., and David S. Saperstein. 2015. “Routine Use of Punch Biopsy to Diagnose Small Fiber Neuropathy in Fibromyalgia Patients.” *Clinical Rheumatology* 34 (3): 413–17. doi:10.1007/s10067-014-2850-5.

Loftus, Andrea M., Ozgur Yalcin, Frank D. Baughman, Eric J. Vanman, and Martin S. Hagger. 2015. “The Impact of Transcranial Direct Current Stimulation on Inhibitory

- Control in Young Adults.” *Brain and Behavior* 5 (5). doi:10.1002/brb3.332.
- Loggia, Marco L., Chantal Berna, Jieun Kim, Christine M. Cahalan, Randy L. Gollub, Ajay D. Wasan, Richard E. Harris, Robert R. Edwards, and Vitaly Napadow. 2014. “Disrupted Brain Circuitry for Pain-Related Reward/punishment in Fibromyalgia.” *Arthritis and Rheumatology* 66 (1): 203–12. doi:10.1002/art.38191.
- M.-P., Harvey, Lorraine D., Martel M., Bergeron-Vezina K., Houde F., Séguin M., and Léonard G. 2017. “Can We Improve Pain and Sleep in Elderly Individuals with Transcranial Direct Current Stimulation? – Results from a Randomized Controlled Pilot Study.” *Clinical Interventions in Aging* 12: 937–47. doi:10.2147/CIA.S133423.
- MCMM, David, AA Moreae, MLD Costa, and CIF Franco. 2018. “Transcranial Direct Current Stimulation in the Modulation of Neuropathic Pain: A Systematic Review.” *Neurol Res* 30: 1–9. doi:10.1080/01616412.2018.1453190.
- Medeiros, Liciane Fernandes, Izabel Cristina Custodio de Souza, Liliane Pinto Vidor, Andressa de Souza, Alicia Deitos, Magdalena Sarah Volz, Felipe Fregni, Wolnei Caumo, and Iraci L.S. Torres. 2012. “Neurobiological Effects of Transcranial Direct Current Stimulation: A Review.” *Frontiers in Psychiatry*. doi:10.3389/fpsyt.2012.00110.
- Middel, Berrie, and Eric Van Sonderen. 2002. “Statistical Significant Change versus Relevant or Important Change in (Quasi) Experimental Design: Some Conceptual and Methodological Problems in Estimating Magnitude of Intervention-Related Change in Health Services Research.” *International Journal of Integrated Care* 2 (4). doi:10.5334/ijic.65.
- Mylius, V, S S Ayache, M Teepker, C Kappus, M Kolodziej, F Rosenow, C Nimsky, W H Oertel, and J P Lefaucheur. 2012. “[Transcranial Magnetic Stimulation and Motor Cortex Stimulation in Neuropathic Pain].” *Schmerz (Berlin, Germany)* 26 (6): 655–

60. doi:10.1007/s00482-012-1243-4.

O'Neill, Francis, Paul Sacco, and Turo Nurmikko. 2015. "Evaluation of a Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Treatment Device for Chronic Pain: Study Protocol for a Randomised Controlled Trial." *Trials* 16 (1).

doi:10.1186/s13063-015-0710-5.

Okifuji, Akiko, Jeff Gao, Christina Bokar, and Bradford D Hare. 2016. "Management of Fibromyalgia Syndrome in 2016." *Pain Management* 6 (4): 383–400.

doi:10.2217/pmt-2016-0006.

Passard, A., N. Attal, R. Benadhira, L. Brasseur, G. Saba, P. Sichere, S. Perrot, D. Januel, and D. Bouhassira. 2007. "Effects of Unilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Motor Cortex on Chronic Widespread Pain in Fibromyalgia."

Brain 130 (10): 2661–70. doi:10.1093/brain/awm189.

Polanía, Rafael, Michael A. Nitsche, and Walter Paulus. 2011. "Modulating Functional Connectivity Patterns and Topological Functional Organization of the Human Brain with Transcranial Direct Current Stimulation." *Human Brain Mapping* 32 (8): 1236–

49. doi:10.1002/hbm.21104.

Ribeiro, Hugo, Ricardo Bertol Sesterhenn, Andressa De Souza, Ana Claudia De Souza, Monique Alves, Jessica Catarina Machado, Nathalia Bofill Burger, et al. 2017. "Preoperative Transcranial Direct Current Stimulation: Exploration of a Novel Strategy to Enhance Neuroplasticity before Surgery to Control Postoperative Pain. A Randomized Sham-Controlled Study." *PLoS ONE* 12 (11).

doi:10.1371/journal.pone.0187013.

Riberto, Marcelo, Fabio Marcon Alfieri, Kátia Monteiro de Benedetto Pacheco, Valeria Dini Leite, Harumi Nemoto Kaihama, Felipe Fregni, and Linamara Rizzo Battistella. 2011. "Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation Coupled with a

- Multidisciplinary Rehabilitation Program for the Treatment of Fibromyalgia.” *The Open Rheumatology Journal* 5: 45–50. doi:10.2174/1874312901105010045.
- Sankarasubramanian, Vishwanath, David A. Cunningham, Kelsey A. Potter-Baker, Erik B. Beall, Sarah M. Roelle, Nicole M. Varnerin, Andre G. Machado, Stephen E. Jones, Mark J. Lowe, and Ela B. Plow. 2017. “Transcranial Direct Current Stimulation Targeting Primary Motor Versus Dorsolateral Prefrontal Cortices: Proof-of-Concept Study Investigating Functional Connectivity of Thalamocortical Networks Specific to Sensory-Affective Information Processing.” *Brain Connectivity* 7 (3): 182–96. doi:10.1089/brain.2016.0440.
- Santos, Vinicius, Maxciel Zortea, Rael Lopes, Catia Cilene dos Santos Naziaseo, and Julia Saldanha. 2018. “Cognitive Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Working Memory Training - in Fibromyalgia: A Randomized Clinical Trial.” *Scientific Reports*.
- Schestatsky, Pedro, Luciana Cadore Stefani, Paulo Roberto Sanches, Danton Pereira da Silva Junior, Iraci Lucena Silva Torres, Letizzia Dall-Agnol, Luciane Fachin Balbinot, and Wolnei Caumo. 2011. “Validation of a Brazilian Quantitative Sensory Testing (QST) Device for the Diagnosis of Small Fiber Neuropathies.” *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 69 (6): 943–48. doi:10.1590/S0004-282X2011000700019.
- Sehn, F, E Chachamovich, L P Vidor, L Dall-Agnol, I C de Souza, I L Torres, F Fregni, and W Caumo. 2012. “Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Brazilian Portuguese Version of the Pain Catastrophizing Scale.” *Pain Med* 13 (11): 1425–35. doi:10.1111/j.1526-4637.2012.01492.x.
- Sevel, Landrew S., Janelle E. Letzen, Roland Staud, and Michael E. Robinson. 2016. “Interhemispheric Dorsolateral Prefrontal Cortex Connectivity Is Associated with Individual Differences in Pain Sensitivity in Healthy Controls.” *Brain Connectivity* 6

(5): 357–64. doi:10.1089/brain.2015.0405.

Silva, Adriana Ferreira, Maxciel Zortea, Sandra Carvalho, Jorge Leite, Iraci Lucena da Silva Torres, Felipe Fregni, and Wolnei Caumo. 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). doi:10.1038/s41598-017-00185-w.

Sullivan, Mjl, Sr Bishop, and J Pivik. 1995. “The Pain Catastrophizing Scale: Development and Validation.” *Psychological Assessment* 7 (4): 524–32. doi:10.1037/1040-3590.7.4.524.

Taxonomy, IASP. 2018. “The Following Pain Terminology Is Updated from ‘Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage’ (pp 209-214) Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, Edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Pre.” 2018.

To, Wing Ting, Evan James, Jan Ost, John Hart, Dirk De Ridder, and Sven Vanneste. 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. doi:10.1007/s00702-017-1714-y.

Valle, Angela, Suely Roizenblatt, Sueli Botte, Soroush Zaghi, Marcelo Riberto, Sergio Tufik, Paulo S Boggio, and Felipe Fregni. 2009. “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 (3): 353–61. doi:10.1080/13576500701566727.Auditory.

Vidor, L.P., I.L.S. Torres, L.F. Medeiros, J.A. Dussán-Sarria, L. Dall’Agnol, A. Deitos, A. Brietzke, et al. 2014. “Association of Anxiety with Intracortical Inhibition and Descending Pain Modulation in Chronic Myofascial Pain Syndrome.” *BMC*

Neuroscience 15. doi:10.1186/1471-2202-15-42.

Wager, Tor D., and Lauren Y. Atlas. 2015. “The Neuroscience of Placebo Effects: Connecting Context, Learning and Health.” *Nature Reviews Neuroscience*. doi:10.1038/nrn3976.

Warmenhoven, Franca, Eric Van Rijswijk, Yvonne Engels, Cornelis Kan, Judith Prins, Chris Van Weel, and Kris Vissers. 2012. “The Beck Depression Inventory (BDI-II) and a Single Screening Question as Screening Tools for Depressive Disorder in Dutch Advanced Cancer Patients.” *Supportive Care in Cancer* 20 (2): 319–24. doi:10.1007/s00520-010-1082-8.

Zhu, Chang-E, Bo Yu, Wen Zhang, Wen-Hua Chen, Qi Qi, and Yun Miao. 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. doi:10.2340/16501977-2179.

Legends of Figures

Figure 1. Flowchart of study.

Figure 2. Study overview illustrating patient visits and response assessments time points. In baseline was performed visit 1 and assessed VAS measures, questionnaires, QST, CPM-task, blood collection and patients home-based tDCS training. Home-based tDCS started on week 1-6 with dairy WhatsApp contact between clinician and patients to check stimulation, pain dairy, medication in use and side effects. In week 6 was finished 30 stimulation session and performed visit 2 assessing patients questionnaires, QST, CPM-task, collected pain dairy and medication used, and distributed new pain dairy for continued home-based tDCS for week 7-12. In week 12 was finished 60 stimulation sessions and performed visit 3 repeating visit 2 assessments. Pain dairy, side effects and medications use was collected and home-based tDCS was discontinued.

Figure 3. Cumulative means of daily pain score in the VAS of each week throughout the 12 weeks according to treatment group. Error bars indicate the standard error of the mean. Asterisks (*) indicates a significant difference between the a-tDCS group and the s-tDCS ($p < 0.01$). All comparisons were performed using a mixed analysis of variance model, followed by the Bonferroni correction for multiple post hoc comparisons. Transcranial direct current stimulation (tDCS).

Figure 1

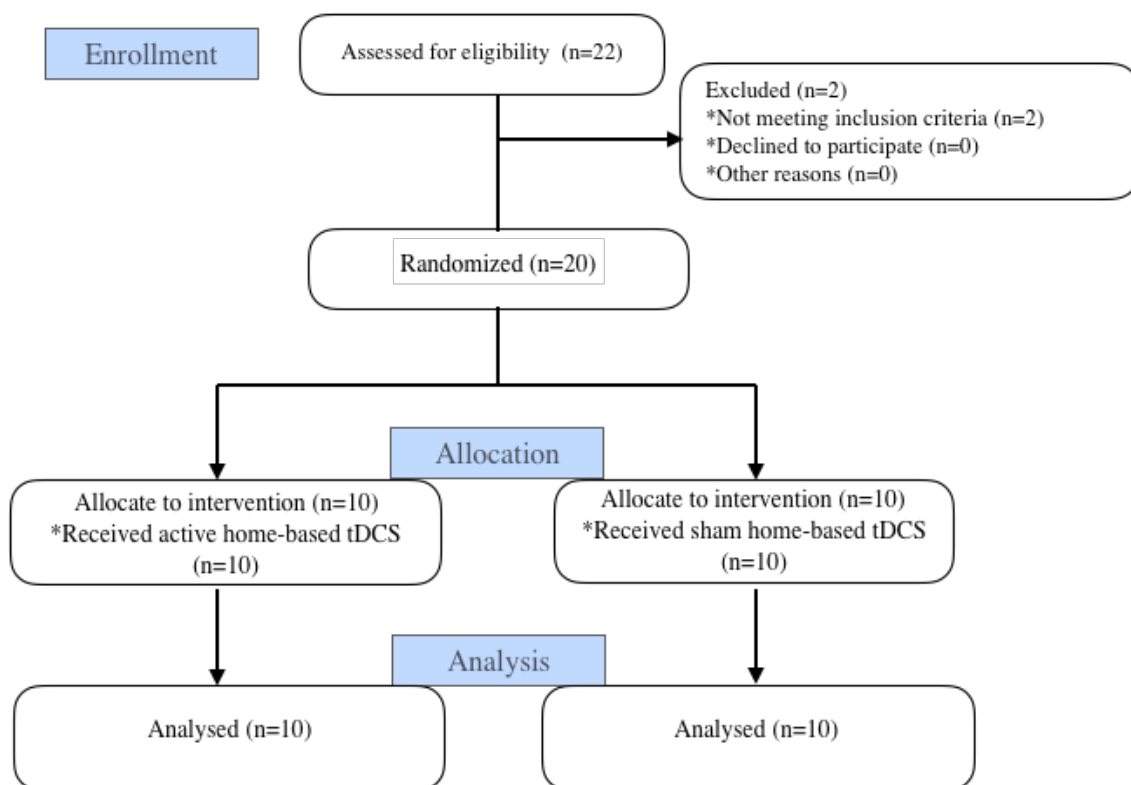


Figure 2

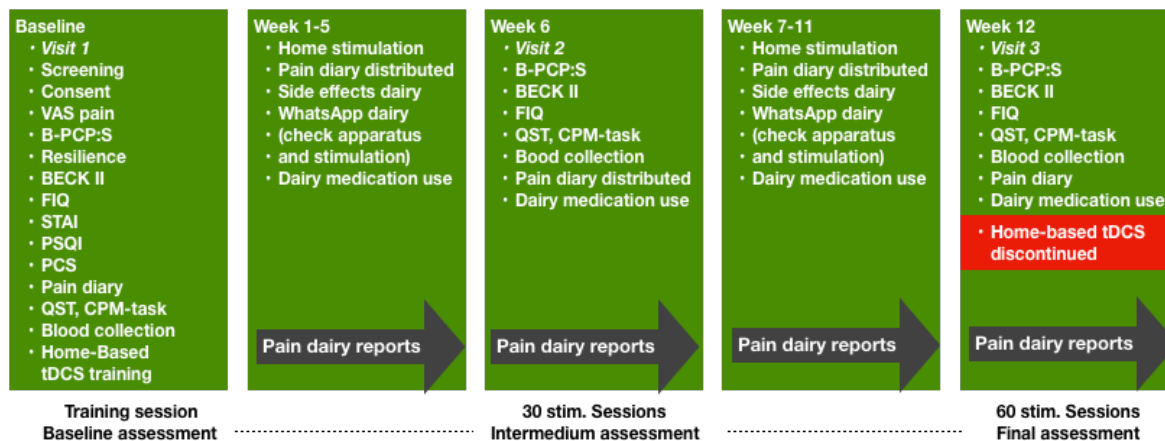


Figure 3

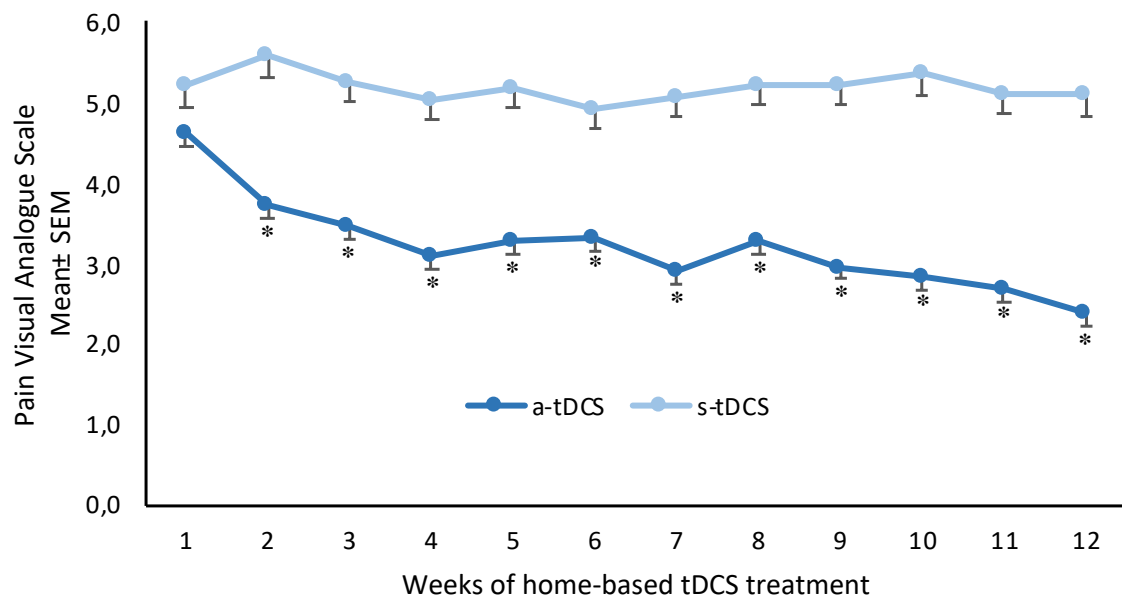


Table 1. Epidemiological and clinical characteristics at baseline, according to the treatment group, values are given as the mean (SD) or frequency (n=20).

<i>Characteristics</i>	a-tDCS (n=10)	s-tDCS (n=10)	<i>p-value</i>
Age (years)	48.6 (8 – 59)	49.7 (45 - 54)	0.768
Body mass index (Kg/m ²)	26.7 (± 5.5)	29.7 (± 5.2)	0.220
Level of education (years)	12.9 (± 5.0)	11.8 (± 3.4)	0.570
Employed (yes/no)	6/4	6/4	
Smoking (yes/no)	1/9	1/9	
Alcohol use (yes/no)	2/8	2/8	
Analgesic medication in use (yes/no)	10/0	8/2	
History of anxiety or panic attacks diagnosis use (yes/no)	7/3	1/9	
History of depression disorders use (yes/no)	6/4	3/7	
Use drug active on the nervous system (yes/no)**	2/8	4/6	
Selective Serotonin Reuptake Inhibitor in use (yes/no)	0/10	2/8	
Tricyclic antidepressant (yes/no)	1/9	1/9	
Benzodiazepine	1/9	1/9	
History of chronic disease (yes/no)	5/5	3/7	
Hypertension (yes/no)	4/6	1/9	
Type 2 Diabetes Mellitus (yes/no)	0/10	1/9	
Asthma (yes/no)	1/9	1/9	
Central Sensitization inventory (CSI-BP) score	61.30 (±12.48)	55.70 (±13.76)	0.967
State-Trait Anxiety Inventory – State	31.1 (±3.5)	29.6 (±9.4)	0.236
State-Trait Anxiety Inventory – Trait	25.5 (±2.2)	21.9 (±4.6)	0.032
Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI	10.8 (6.0 – 15.0)	10.5 (4.0 – 17.0)	0.899
Pain Catastrophizing Scale – PCS	33.6 (19.0 – 47.0)	24.9 (11.0 – 38.0)	0.163
Fibromyalgia impact questionnaire – FIQ	71.7 (±12.0)	63.9 (21.5)	0.687
Pain on visual analogue scale (VAS)	6.6 (±1.3)	8.10 (±1.66)	0.042
Pain pressure threshold (PPT)	2.8 (1.9 – 4.2)	3.2 (2.5 – 4.3)	0.398
Profile of chronic pain: screen for a Brazilian population (B-PCP:S)	60.3 (32.5 – 94.8)	63.4 (27.9 – 94.5)	0.512
B-PCP:S - Severity	20 (11.5 – 29.0)	20.4 (8,5 – 30.0)	0.501
B-PCP:S - Interference	24.9 (13.0 – 42)	27.4 (4.0 – 57.9)	0.512
B-PCP:S - Emotional Burden	15.3 (8.0 – 25.0)	15.5 (3.0 – 28.0)	0.501
BDNF – <i>Brain-derived neurotrophic factor</i>	35.43 (±27.39)	32.27 (±31.43)	0.656

*Patients could have none or more than one diagnostics according Central Sensitization Inventory.

**Some patients were using more than one type of drug.

Table 2. Effects of treatment on deltas (Δ) of disability due to pain base in the total score of the B-PCP:S (primary outcome) and its subscales (total n=20).

	a-tDCS	s-tDCS	U-test*	P	η^2
Mean A vs. Mean B	Delta (Δ) Median (Q ₂₅₋₇₅)	Mean A vs. Mean B	Delta (Δ) Median(Q ₂₅₋₇₅)		
B-PCP:S total score					
75.99 (11.83) vs. 43.07 (6.00)	-0.42 (-0.53; -0.31)	69.02(19.68) vs. 57.84 (11.64)	-0.16 (-0.60; 0.28)	20.00	0.023 0.61
B-PCP:S pain intensity					
25.69 (2.90) vs. 13.97 (1.79)	-0.45 (-0.58;-0.32)	24.13(6.28) vs. 16.84 (2.41)	-0.33 (-0.55; -0.11)	17.00	0.013 0.33
B-PCP:S interference in daily life activities					
32.60 (6.20) vs. 16.30 (2.98)	-0.52 (-0.75; -0.29)	29.59 (13.66) vs. 25.30 (5.17)	-0.13 (-0.62; 0.36)	17.00	0.012 0.33
B-PCP:S emotional burden					
17.70 (5.10) vs. 12.80 (2.62)	-0.25 (-0.5; <0.01)	15.30 (7.47) vs. 15.70 (5.96)	0.08 (-1.26; 1.42)	26.00	0.070 0.17

Notes. B-PCP:S Brazilian Profile of Chronic Pain: Screen (B-PCP:S). The delta (Δ) value are presented as

percentage of variation = $[(X_{\text{post-treatment}} - X_{\text{pre-treatment}})/X_{\text{pre-treatment}}] * 100$. are presented as median and

interquartile . Mann-Whitney U (U-test). * η^2 = Eta Squared.

Table 3. Data are presented as the mean and standard deviation (SD). Mean (SD) at pre-treatment (B) vs. mean (SD) post-treatment (A) of clinical symptoms measures and psychophysical measures (total n = 20).

a-tDCS (n = 10)		Sham tDCS (n = 10)		U-	P	η^2
Mean B vs. Mean A	Δ (median) Q ₂₅₋₇₅	Mean B vs. Mean A	Δ (median) Q ₂₅₋₇₅	test*		
Clinical symptoms and psychological measures						
Beck Depression Inventory – (BDI-II)						
27.10(12.22) vs. 11.80(4.63)	-0.54 (-1.31;-0.23)	20.50 (14.74) vs. 21.50(6.60)	0.27 (-1.91;2.45)	22.00	0.03	0.24
The Brazilian Pain Catastrophizing Scale (B-PCS)						
34.10(14.36) vs. 13.30(5.77)	-0.64 (-0.18;1.10)	24.90 (24.90) vs. 22.20(7.91)	-0.08 (1.51;1.36)	22.00	0.03	0.24
Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI						
10.60(5.08) vs. 6.10(4.01)	-0.49 (-1.02;0.04)	10.50 (10.50) vs. 11.30(2.91)	0.21 (-2.98;3.49)	21.00	0.02	0.25
Psychophysical measures						
Pain pressure threshold (PPT)						
2.89(0.79) vs. 4.14(0.72)	0.36 (0.38 ;1.24)	3.28(1.15) vs. 3.02(0.73)	-0.06 (0.56;0.44)	16.00	0.01	0.35
Heat thermal threshold (HTT °C)						
33.36(1.42) vs. 34.39(2.31)	0.03 (-0.03 ;0.09)	32.98 (1.00) vs. 32.73(0.98)	0.01 (0.03;-0.05)	31.00	0.15	0.11
Heat pain threshold (HPT °C)						
37.70(2.74) vs. 38.34(2.40)	0.02 (-0.05;0.09)	36.48 (3.11) vs. 35.86 (1.93)	.01(0.11;0.11)	36.00	0.29	0.06
Heat pain tolerance (HPT ₀ °C)						
42.63 (4.31) vs. 45.27 (2.52)	0.03 (-0.05;0.11)	45.12 (4.43) vs. 42.89 (3.32)	-0.04 (0.14;0.06)	16.00	0.01	0.35
Change in the Numerical Pain Scale (NPS 0-10) during CPM-task						
4.70 (2.16) vs. 4.30 (1.89)	-0.17 (-2.35;2.01)	5.70 (1.57) vs. 5.90 (1.10)	-1 (-1.88; 0.12)	40.50	0.46	0.03

* Wilcoxon Mann–Whitney U test. Mean before treatment (B) and mean after treatment (A). Conditioned pain modulation (CPM).

Table 4. Spearman correlations between disability due to pain, clinical symptoms, and psychophysical measures in the total sample (n = 20).

	B-PCP:S				
	total score	PPT	HPTO	BDI-II	PCS total score
B-PCP:S total score	1	-0.63**	-0.44*	0.83**	0.51*
PPT	-0.63**	1	0.43	-0.58**	-0.37
HPTO	-0.44*	0.43	1	-0.42	-0.20
BDI-II	0.83**	-0.58**	-0.42	1	0.68**
B-PCS total score	0.51*	-0.37	-0.20	0.68**	1

* p<0.05; ** p<0.0. Heat pain threshold (HPT); heat pain tolerance (HPTO); *Brazilian Profile of Chronic Pain: Screen (B-PCP:S)*.

CAPÍTULO V

1. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo expandiu os dados disponíveis na literatura científica, mostrando que a disfunção sensitiva periférica na FM estava associada a disfunção do sistema modulatório da dor descendente (SMDD). Este achado está alinhado com relatos anteriores que sugeriram que na FM existe uma maior desinibição no nível cortical em comparação àqueles em que o mecanismo primário da dor foi a entrada nociceptiva persistente e intensa, como na osteoartrite, por exemplo. Dada a natureza exploratória do nosso estudo, podemos inferir que: ou a disfunção em pequenas fibras leva a mudanças plásticas distintas nas vias moduladoras da dor; ou as alterações do sistema modulador induzem disfunção de pequenas fibras; ou ambos os processos são consequências de diferentes fenômenos, mantendo seu funcionamento correlacionado. Independentemente dos mecanismos, nossos achados falam em favor de uma conversa cruzada entre a rede aferente periférica e a rede neural central juntamente com mudanças na secreção de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).

Assim, esse conjunto de mudanças reforça a hipótese de que o processo de desinibição é uma característica da FM, pois as disfunções nos sistemas excitatórios/inibitórios nas vias da dor nada mais são do que os fundamentos biológicos do quadro clínico conhecido como síndrome da sensibilização central. Embora essa relação seja complexa, nossos resultados fornecem suporte neurofisiológico para vincular a disfunção periférica de pequenas fibras e a atividade do sistema inibitório descendente com a sensibilização central e maior ativação no tronco cerebral .

Verificamos que a disfunção sensitiva periférica está associada a SMDD na FM, mas não em indivíduos saudáveis. O índice ajustado do HTT foi correlacionado positivamente com CPM-task. De fato, um aumento no escore de dor durante a tarefa CPM indica piora da função do SMDD. Além disso, o HTT foi positivamente correlacionado com o BDNF, mas não com o limiar de dor por pressão (PPT). Sobretudo, a amostra de FM apresentou menores limiares de dor, tanto para calor como para pressão.

O dispositivo de ETCC para uso domiciliar com estimulação anódica sobre o DLPFC esquerdo, durante 12 semanas mostrou-se eficaz na redução da dor, incapacidade relacionada a dor comparados com tratamento simulado. Além disso, o tratamento com ETCC ativo reduziu os escores de catastrofismo, incapacidade para atividades diárias e uso

de medicações analgésicas. Por fim, a estimulação domiciliar de ETCC ativa também aumentou os PPT com o uso de algometria e a tolerância térmica ao calor. A ETCC anódica de uso domiciliar teve um efeito de redução dependente da neuroplasticidade na dor na FM.

Os achados corroboram os resultados de estudos anteriores, nos quais o efeito da ETCC anódica sobre o DLPFC esquerdo reduziu os níveis de dor. Por outro lado, este é o primeiro estudo a realizar a ETCC anódica domiciliar com o paciente controlando o equipamento, sem necessidade de videoconferência ou senhas para ativar o aparelho. Sobretudo com um tempo de uso de 12 semanas.

2. PERSPECTIVAS FUTURAS

Apesar de, nas últimas décadas, grandes avanços terem sido feitos em relação ao conhecimento da fisiopatologia e do manejo da FM, ainda não se dispõe de um padrão de tratamento.

Mecanismos neurais distintos e não totalmente elucidados, tais como o desequilíbrio entre os sistemas inibitórios descendentes da dor e facilitatórios, tornam o tratamento da FM difícil e baseado em medicamentos e técnicas não farmacológicas que atuam em vários mecanismos, na tentativa de inibi-los, modificá-los ou até mesmo revertê-los. A ETCC de uso domiciliar, e o estudo da disfunção das fibras finas, possibilitou interferir nesses mecanismos facilitatórios e inibitórios da dor, sugerindo que há relação entre a disfunção periférica de pequenas fibras e a atividade do sistema inibitório descendente com a sensibilização central e maior ativação no tronco cerebral. E que a ETCC pode ser uma opção no tratamento da FM.

Este estudo faz parte de uma das linha de pesquisa multidisciplinar que vem sendo desenvolvida pelo Laboratório de Dor&Neuromodulação do HCPA – UFRGS, voltada ao estudo de mecanismos de neuroplasticidade. O alvo das investigações é a integração dos diversos mecanismos neurobiológicos, diagnósticos e terapêuticos usando técnicas de neuromodulação, e que visam gerar conhecimento para alicerçar novas políticas de assistência e treinamento no manejo da dor aguda e crônica.

Essa abordagem de integrar a pesquisa à assistência envolvendo uma equipe de saúde multidisciplinar e permite estabelecer as interfaces da assistência ao paciente com dor e com a educação da equipe de saúde, tendo como prioridade o diagnóstico e tratamento aplicados. Colabora assim, para a concretização da aplicação do conhecimento aos pacientes, cria uma estrutura funcional para que o conhecimento gerado seja transferido ao paciente e à sociedade e auxilia na elaboração de protocolos clínicos de diagnóstico e de tratamento. Este conjunto de ações visa qualificar o sistema de saúde com terapêuticas eficazes, baseadas no processo fisiopatológico e suportadas por desfechos clínicos relevantes aos pacientes e à sociedade. Desta forma, buscou-se contribuir com o desenvolvimento dos grupos de pesquisa envolvidos, colaborando tanto qualitativa quanto quantitativamente com o desempenho científico e tecnológico. Com isto, auxiliar o fortalecimento da pesquisa brasileira no cenário nacional e internacional.

CAPÍTULO VI - ANEXOS

ANEXO I



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

COMISSÃO CIENTÍFICA

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

Projeto: 140471

Data da Versão do Projeto: 20/08/2014

Pesquisadores:

WOLNEI CAUMO

JAIRO ALBERTO DUSSÁN SARRIA

JOANNA RIPOLL ROZISKY

ALICIA DEITOS

IRACI LUCENA DA SILVA TORRES

ALINE PATRICIA BRIETZKE

Título: Estudo do efeito da estimulação transcraniana de corrente
contínua em pacientes com Fibromialgia

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 26 de fevereiro de 2015.

Prof. José Roberto Goldim
Coordenador CEP/HCPA

ANEXO II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Número do protocolo: 14-0471

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa no Laboratório e Dor & Neuromodulação, cujo título é **Efeito da estimulação transcraniana de corrente contínua domiciliar em pacientes fibromiálgicas**. O objetivo deste estudo é avaliar o uso domiciliar a longo prazo e o efeito deste tratamento na melhora dos sintomas da fibromialgia.

1. EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

Se você aceitar participar do estudo, será necessário que você responda várias perguntas antes e durante o exame. Será necessário coletar três amostras de sangue e saliva que avaliam a produção de marcadores da função dos mecanismos de defesa do organismo para evitar que a senhora sinta dor. O volume de sangue será de 10 ml a cada coleta, o equivalente a duas colheres de sopa. As primeiras amostras de sangue e de saliva serão coletadas antes de iniciar o tratamento. A segunda ao final de 6 semanas, e a última após a 12^a semana de tratamento.

Neste estudo, a senhora poderá ser sorteada para receber um tratamento para alívio da dor, conforme segue. A senhora poderá receber estimulação transcraniana de corrente contínua (ETCC) ativa ou placebo. Este estudo é duplo-cego, ou seja, nenhum membro da equipe que fará as avaliações com a senhora saberá o tipo de tratamento que a senhora estará recebendo. Somente o professor responsável e o pesquisador que fará o tratamento com ETCC saberá o tipo de tratamento que a senhora irá receber. Dessa forma os pesquisadores não poderão interferir nas suas avaliações. As sessões de ETCC serão realizadas conforme o protocolo deste estudo, em 12 semanas seguidas, de segunda a sexta-feira (menos aos finais de semana). Na primeira semana a senhora virá até o hospital para receber o material, fazer o tratamento com acompanhamento do pesquisador e receber as informações sobre o tratamento e o material que a senhora levará para casa. Veja abaixo as possibilidades de tratamento que a senhora poderá receber (Figura 1):

- 1 - Estimulação transcraniana por corrente contínua ativa
- 2 - Estimulação transcraniana por corrente contínua placebo

A ETCC consiste no uso de eletrodos de borracha que ficam dentro de esponjas que são umedecidas com soro fisiológico, estes vão ser colocados na sua cabeça, através dos quais vai passar uma corrente elétrica fraca que pode no máximo causar uma leve coceira, conforme figura 1. Este tratamento é usado para tratamentos de dor e depressão. Seus efeitos são semelhantes a medicamentos, porém mais rápidos e duradouros. Neste estudo será utilizado ETCC de 2mA, por 30 minutos, 12 semanas consecutivas, de segunda a sexta-feira. A ETCC poderá ser aplicada pela manhã ou à tarde, conforme a disponibilidade da senhora. Após o fim do tratamento, a senhora terá um acompanhamento feito por telefone durante três meses.

Figura 1: ETCC



Recomendações: A senhora deverá continuar a tomar todas as suas medicações normalmente. Apenas perguntaremos quais as medicações que a senhora toma apenas para conhecimento do pesquisador.

Além disso, também poderá continuar a fazer fisioterapia e não deve interromper nenhum tipo de tratamento que realiza. Nos horários que utilizar o equipamento **evite** usar gel ou cremes para o cabelo.

Além do tratamento com ETCC, a senhora será avaliada com teste de tolerância ao calor e pressão. Estes testes são bastante simples. O teste de calor consiste em encostar uma placa quente no seu braço e verificar o quanto a senhora suporta o calor. Esta placa quente não provocará nenhum machucado na sua pele. O teste de pressão consiste em um aparelho que possui uma borracha que pressionamos num pequeno ponto do seu antebraço para verificar sua

dor em relação à pressão. **Não se preocupe que estes testes não proporcionam nenhum efeito adverso.** A senhora também realizará eletroencefalograma, espectroscopia por infravermelho e estimulação magnética transcraniana. Estes procedimentos são realizados colocando-se uma touca com eletrodos na cabeça os quais fornecem ondas a partir do funcionamento do seu cérebro. Estas ondas serão importantes dados para comprovar a eficácia do tratamento com ETCC. A senhora irá realizar estes exames antes de começar o tratamento, após a 6ª semana e no fim do tratamento.

2. POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

Um possível desconforto poderá ser sentido, por algumas pessoas, na coleta de sangue. Outro desconforto pode ser sentido durante a aplicação da ETCC, podendo ocorrer vermelhidão, sensações de coceira e leve formigamento no local onde serão colocados os eletrodos na cabeça. A senhora também poderá sentir leve sonolência. Estes efeitos adversos são leves e passageiros.

3. POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DESTES ESTUDOS

O tratamento com a ETCC tem o objetivo de diminuir a dor e sintomas de depressão, e melhorar a qualidade de vida da senhora usando um aparelho portátil e leve em casa, evitando descolamentos até o hospital, gastos com ônibus ou táxi. Com os resultados deste estudo poderemos obter informações importantes sobre o quanto este tratamento poderá beneficiar outros pacientes com quadros de dor semelhantes ao seu.

4. EXCLUSÃO DO ESTUDO

O investigador responsável poderá ao longo do estudo considerar o seu afastamento caso você não esteja se beneficiando da participação.

5. DIREITO DE DESISTÊNCIA

Você pode desistir de participar a qualquer momento da pesquisa, sinta-se à vontade. Sua decisão de não participar ou de deixar a pesquisa depois de iniciada não prejudicará a atenção recebida no HCPA.

6. PRIVACIDADE

Todas as informações obtidas deste estudo poderão ser publicadas com finalidade científica, preservando os dados de identificação dos participantes.

7. CONTATO DOS PESQUISADORES

Caso você tenha alguma dúvida poderá entrar em contato com o pesquisador responsável por este estudo: Prof^o Dr. **Wolnei Caumo**, através do telefone 3359-8083, no 2º andar do HCPA, Laboratório de Dor & Neuromodulação - sala 2201E. Além disso, poderá contatar o Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que está localizado no 2º andar do HCPA sala 2227, com funcionamento de segunda à sexta- feira, das 8hs às 17hs – telefone 3359-7640.

8. RESSARCIMENTO DE DESPESAS

Você não terá despesas com a sua participação na pesquisa e não será remunerada por ela.

9. CONSENTIMENTO

Este termo de Consentimento Livre e Esclarecido será assinado em duas vias, uma para você e uma via será arquivada pelo pesquisador. Desta forma, declaro ter lido – ou me foi lido – as informações acima antes de assinar este Termo. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo plenamente minhas dúvidas. Por este instrumento, torno-me parte, voluntariamente, do presente estudo.

Nome do participante: _____

Assinatura do participante: _____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Porto Alegre, ____ de _____ de 201 ____.

ANEXO III**Laboratório de Dor & Neuromodulação**

Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Projeto: _____

Paciente: _____ Entrevistador: _____ Data: ___/___/___

Questionário Demográfico

Fone Residencial: _____ Celular: _____
Email: _____
Profissão: _____ () Ativo () Desempregado () Em benefício
Turno de atividade: () Manhã () Tarde () Noite Fone Comerc.: _____
Contato parente ou conhecido: _____

Sexo	() F () M	Bebe? () S () N	Frequencia:
Idade (anos)		Fuma? () S () N	Nº Cigarros/Dia:
Peso (Kg)		Ex-fumante? () S () N	Qto tempo parou(anos):
Altura (m)		Já utilizou alguma dessas substâncias: () Maconha, () Haxixe, () Cocaína, () Crack, () Alucinógenos (LSD, chá de cogumelo), () Solventes voláteis (Cola, Loló, Lançaperfume), () Anfetaminas (Hipofagin, Inibex, Ecstasy, Ritalina)	
Estado civil		Tempo de uso (anos):	
Escolaridade (anos de estudos)			

Você tem alguma doença diagnosticada?

() Hipertensão, () Infarto, () Insuficiência cardíaca, () Diabetes, () Doença da tireóide, () Epilepsia, () Asma, () Insuficiência, () Renal/diálise, Outras: _____

Perguntas sobre Ansiedade e Depressão

Tem diagnóstico de doença dos nervos (realizado por médicos) () S () N	Qual?	Há quanto tempo? (meses)
Faz uso de medicamento para os nervos? () S () N Qual (is)? (1) Antidepressivo tricíclico, (2) Antidepressivo serotoninérgico, (3) Inibidor da MAO, (4) Buspirona, (5) Benzodiazepínico, (6) Carbamazepina, (7) Fenobarbital, (8) Ácido valpróico		

Perguntas sobre Dor

Quando foi a primeira vez que você notou a presença dessa dor (dor mais importante)? (1) nas últimas 2 semanas, (2) dois a três meses, (3) a partir de 3 a 6 meses, (4) a partir de 6 meses a 1 ano, (5) a partir de 1 a 2 anos, (6) a partir 2 a 5 anos, (7) Há mais de 5 anos			
Faz uso de medicamento para dor? () S () N Quais?	Quantidade	Frequência	% Alívio dor
Em que hora do dia a sua dor é pior? (1) Início da manhã, (2) Final da manhã, (3) Início da tarde, (4) Final da tarde, (5) À noite, (6) Durante o sono, (7) Não varia, (8) Varia, mas não tem hora			
A dor lhe atrapalha para iniciar o sono? (1) todas as noites, (2) quase todas, (3) algumas, (4) nunca			
A dor lhe acorda durante a noite? (1) todas as noites, (2) quase todas as noites, (3) algumas noites			

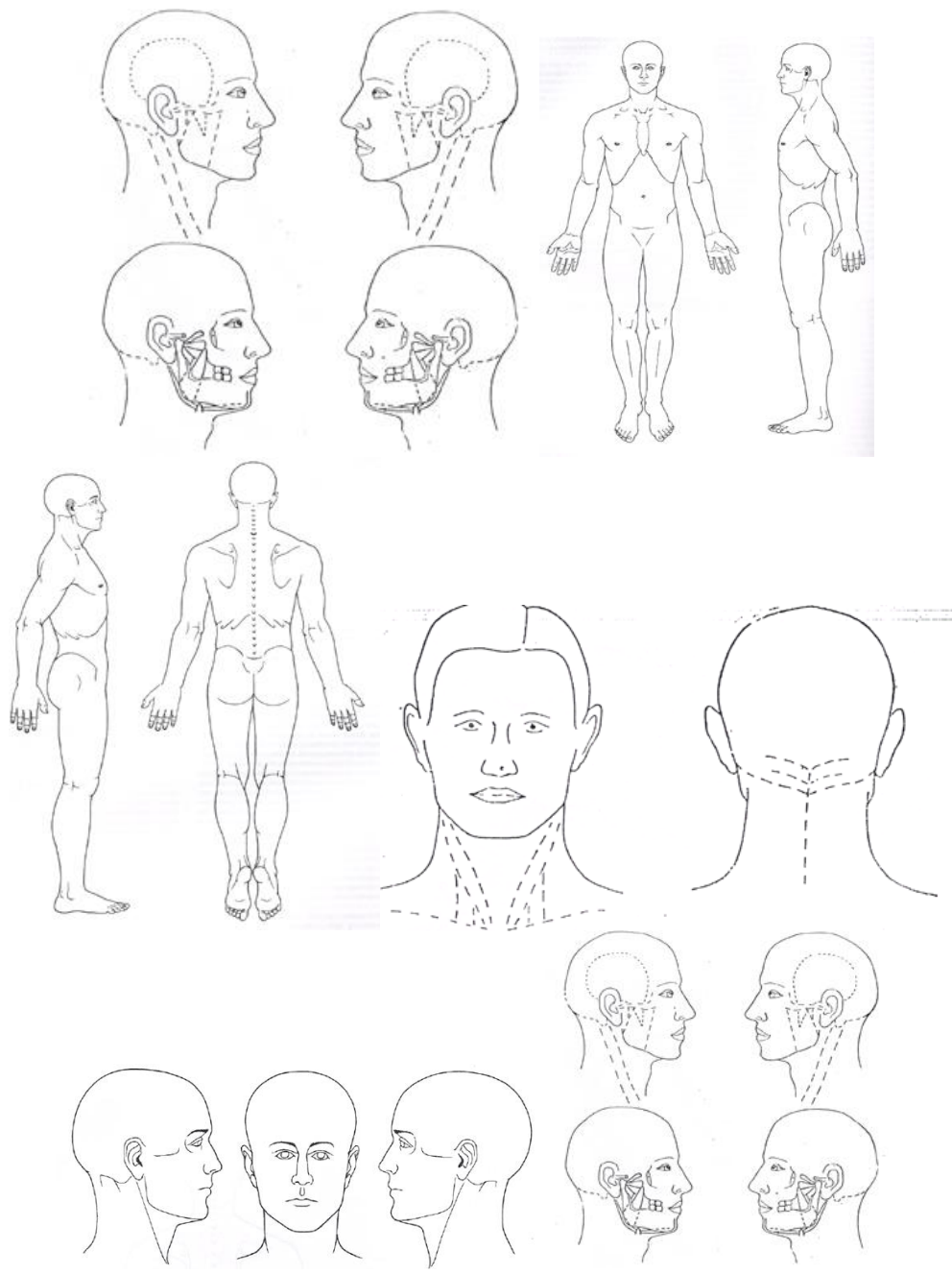
ANEXO IV

Laboratório de Dor & Neuromodulação

Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Projeto: _____

Paciente: _____ Entrevistador: _____ Data: ___/___/___



ANEXO V

DOR E NEUROMODULAÇÃO - HCPA/CNPq (subárea 2.10.08.00-0)

Nome: _____ No banco: _____

Data: _____ Entrevistador: _____ Testagem: _____

QIF – Questionário Sobre o Impacto da Fibromialgia

1- Com que frequência você consegue:	Sempre	Quase sempre	De vez em quando	Nunca
a) Fazer compras	0	1	2	3
b) Lavar roupa	0	1	2	3
c) Cozinhar	0	1	2	3
d) Lavar louça	0	1	2	3
e) Limpar a casa (varrer, passar pano etc.)	0	1	2	3
f) Arrumar a cama	0	1	2	3
g) Andar vários quarteirões	0	1	2	3
h) Visitar parentes ou amigos	0	1	2	3
i) Cuidar do quintal ou jardim	0	1	2	3
j) Dirigir carro ou andar de ônibus	0	1	2	3

Nos últimos sete dias:

2- Nos últimos sete dias, em quantos dias você se sentiu bem?

0 1 2 3 4 5 6 7

3- Por causa da fibromialgia, quantos dias você faltou ao trabalho (ou deixou de trabalhar, se você trabalha em casa)?

0 1 2 3 4 5 6 7

4- Quanto a fibromialgia interferiu na capacidade de fazer seu serviço:



Não interferiu



Atrapalhou muito

DOR E NEUROMODULAÇÃO - HCPA/CNPq (subárea 2.10.08.00-0)

Nome: _____ No banco: _____

Data: _____ Entrevistador: _____ Testagem: _____

5- Quanta dor você sentiu?

 Nenhuma  Muita dor

6- Você sentiu cansaço?

 Não  Sim, muito

7- Como você se sentiu ao se levantar de manhã?

 Descansado/a  Muito cansado/a

8- Você sentiu rigidez (ou o corpo travado)?

 Não  Sim, muita

9- Você se sentiu nervoso/a ou ansioso/a?

 Não, nem um pouco  Sim, muito

10- Você se sentiu deprimido/a ou desanimado/a?

 Não, nem um pouco  Sim, muito

**EFICÁCIA DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA COM CORRENTE CONTÍNUA DE
LONGO PRAZO EM NÍVEL DOMICILIAR SOBRE O CÓRTEX PRÉ-FRONTAL DORSOLATERAL
ESQUERDO NA FIBROMIALGIA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

ANEXO VI

Nome: _____ No banco: _____
Data: _____ Entrevistador: _____ Testagem: _____

ESCALA PARA AVALIAR A CAPACIDADE FUNCIONAL DE PACIENTES COM DOR CRÔNICA						
Idade: _____ Gênero: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F Data: / / Escolaridade (anos completos): _____						
1. Empregado (a) () sim () não			2. Afastado (a) por causa da dor () sim () não			
Estas perguntas avaliam as conseqüências da dor que vem sentindo, para respondê-las considere o que ocorre NA MAIOR PARTE DO TEMPO DOS ÚLTIMOS 6 MESES.						
FREQÜÊNCIA E INTENSIDADE DA DOR (range 0 a 30)						
1. A freqüência que sentiu algum tipo de dor						
0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1 vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente
2. A média da intensidade da dor						
0 (nenhuma dor) _____ 9 (dor insuportável)						
3. Com que freqüência sentiu dor intensa que durou de 1 hora ou mais						
0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1 vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente
4. Quantifique a dor deste período						
0 (nenhuma dor) _____ 9 (dor insuportável)						
INTERFERÊNCIA DA DOR NAS ATIVIDADES (range 0 a 36)						
5. A dor interfere nas atividades de lazer						
0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1 vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente
6. A dor interfere nas atividades do lar						
0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1 vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente
7. A dor interfere nos relacionamentos						
0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1 vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente
8. A dor interfere nos objetivos pessoais						
0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1 vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente
9. A dor interfere no auto-cuidado						
0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1 vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente
10. A dor interfere na organização do pensamento, resolução de problemas, concentração ou memória.						
0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1 vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente
EFEITO DA DOR NAS EMOÇÕES (range 0 a 25)						
11. A dor faz você se sentir triste ou deprimido (a)						
0	1	2	3	4	5	
Nunca	Quase nunca	Às vezes	Quase sempre	Freqüentemente	Extremamente freqüente	
12. A dor faz você se sentir tenso (a), ansioso (a) ou nervoso (a)						
0	1	2	3	4	5	
Nunca	Quase nunca	Às vezes	Quase sempre	Freqüentemente	Extremamente freqüente	
13. A dor faz você se sentir irritado (a) [bravo(a)]						
0	1	2	3	4	5	
Nunca	Quase nunca	Às vezes	Quase sempre	Freqüentemente	Extremamente freqüente	
14. A dor faz você se sentir isolado (a) e sozinho (a)						
0	1	2	3	4	5	
Nunca	Quase nunca	Às vezes	Quase sempre	Freqüentemente	Extremamente freqüente	
15. A dor tem diminuído sua vontade de aproveitar a vida						
0	1	2	3	4	5	
Nunca	Quase nunca	Às vezes	Quase sempre	Freqüentemente	Extremamente freqüente	

ANEXO VII

**DOR & NEUROMODULAÇÃO – HCPA/CNPq (subárea 2.10.08.00 – 0)**

Nome: _____ Sexo: F () M ()

Escolaridade: _____

Idade: _____ Data: ____/____/____ Testagem: _____ N° banco: _____

Entrevistador: _____

Inventário de Depressão de Beck II BDI - II

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Leia cada uma delas cuidadosamente. Depois, escolha uma frase de cada grupo que descreve melhor o que você tem sentido nas **duas últimas semanas, incluindo hoje**.

Faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) correspondente à afirmação escolhida em cada grupo. Se mais de uma afirmação lhe parecer igualmente apropriada, escolha a de número mais alto neste grupo. Marcar somente **uma** afirmação por grupo.

1. Tristeza

- 0 Não me sinto triste.
- 1 Eu me sinto triste grande parte do tempo.
- 2 Estou triste o tempo todo.
- 3 Estou tão triste ou tão infeliz que não consigo suportar.

2. Pessimismo

- 0 Não estou desanimado(a) a respeito do meu futuro.
- 1 Eu me sinto mais desanimado(a) a respeito do que de costume.
- 2 Não espero que as coisas deem certo para mim.
- 3 Sinto que não há esperança quanto ao meu futuro.

3. Fracasso Passado

- 0 Não me sinto um(a) fracassado(a).
- 1 Tenho fracassado mais do que deveria.
- 2 Quando penso no passado vejo muitos fracassos.
- 3 Sinto que como pessoa sou um fracasso total.

4. Perda de Prazer

- 0 Continuo sentindo o mesmo prazer que sentia.
- 1 Não sinto tanto prazer com as coisas como costumava sentir.
- 2 Tenho muito pouco prazer nas coisas que eu costumava gostar.
- 3 Não tenho mais nenhum prazer nas coisas que costumava gostar.

5. Sentimento de Culpa

- 0 Não me sinto particularmente culpado(a).
- 1 Eu me sinto culpado(a) a respeito de várias coisas que fiz e/ou deveria ter feito.
- 2 Eu me sinto culpado(a) na maior parte do tempo
- 3 Eu me sinto culpado(a) o tempo todo.

6. Sentimento de Punição

- 0 Não sinto que estou sendo punido(a).
- 1 Sinto que posso ser punido(a).
- 2 Eu acho que serei punido(a).
- 3 Sinto que estou sendo punido(a).

7. Autoestima

- 0 Eu me sinto como sempre me senti em relação a mim mesmo(a).
- 1 Perdi a confiança em mim mesmo(a).
- 2 Estou desapontado(a) comigo mesmo(a).
- 3 Não gosto de mim.

8. Autocrítica

- 0 Não me critico nem me culpo mais do que o habitual.
- 1 Estou sendo mais crítico(a) comigo mesmo(a) do que costumava ser.
- 2 Eu me critico por todos os meus erros.
- 3 Eu me culpo por tudo de ruim que acontece.

9. Pensamento ou Desejos Suicidas

- 0 Não tenho nenhum pensamento de me matar.
- 1 Tenho pensamentos de me matar, mas não levaria isso adiante.
- 2 Gostaria de me matar.
- 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.

10. Choro

*EFICÁCIA DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA COM CORRENTE CONTÍNUA DE
LONGO PRAZO EM NÍVEL DOMICILIAR SOBRE O CÓRTEX PRÉ-FRONTAL DORSOLATERAL
ESQUERDO NA FIBROMIALGIA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO*

- 0 Não choro mais do que chorava antes.
- 1 Choro mais agora do que costumava chorar.
- 2 Choro por qualquer coisinha.
- 3 Sinto vontade de chorar, mas não consigo.

11. Agitação

- 0 Não me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes.
- 1 Eu me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que eu me sentia antes.
- 2 Eu me sinto tão inquieto(a) ou agitado(a) que é difícil ficar parado(a).
- 3 Estou tão inquieto(a) ou agitado(a) que tenho que estar sempre me mexendo ou fazendo alguma coisa.

12. Perda de Interesse

- 0 Não perdi o interesse por outras pessoas ou por minhas atividades.
- 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas ou coisas do que costumava estar.
- 2 Perdi quase todo o interesse por outras pessoas ou coisas.
- 3 É difícil me interessar por alguma coisa.

13. Indecisão

- 0 Tomo minhas decisões tão bem quanto antes.
- 1 Acho mais difícil tomar decisões agora do que antes.
- 2 Tenho muito mais dificuldades em tomar decisões agora do que antes.
- 3 Tenho dificuldades para tomar qualquer decisão.

14. Desvalorização

- 0 Não me sinto sem valor.
- 1 Não me considero hoje tão útil ou não me valorizo como antes.
- 2 Eu me sinto com menos valor quando me comparo com outras pessoas.
- 3 Eu me sinto completamente sem valor.

15. Falta de Energia

- 0 Tenho tanta energia hoje como sempre tive.
- 1 Tenho menos energia do que costumava ter.
- 2 Não tenho energia suficiente para fazer muita coisa.
- 3 Não tenho energia suficiente para nada.

16. Alteração no Padrão de Sono

- 0 Não percebi nenhuma mudança no meu sono.
- 1a Durmo um pouco mais que o habitual.
- 1b Durmo um pouco menos que o habitual.
- 2a Durmo muito mais que o habitual.
- 2b Durmo muito menos que o habitual.
- 3a Durmo a maior parte do dia.
- 3b Acordo 1 ou 2 horas mais cedo e não consigo voltar a dormir.

17. Irritabilidade

- 0 Não estou mais irritado(a) do que o habitual.
- 1 Estou mais irritado(a) do que o habitual.
- 2 Estou muito mais irritado(a) do que o habitual.
- 3 Fico irritado(a) o tempo todo.

18. Alteração do Apetite

- 0 Não percebi nenhuma mudança no meu apetite.
- 1a Meu apetite está um pouco menor do que o habitual.
- 1b Meu apetite está um pouco maior do que o habitual.
- 2a Meu apetite está muito menor do que antes.
- 2b Meu apetite está muito maior do que antes.
- 3a Não tenho nenhum apetite.
- 3b Quero comer o tempo todo.

19. Dificuldade de Concentração

- 0 Posso me concentrar tão bem quanto antes.
- 1 Não posso me concentrar tão bem quanto antes.
- 2 É muito difícil manter a concentração em alguma coisa por muito tempo.
- 3 Eu acho que não consigo me concentrar em nada.

20. Cansaço ou Fadiga

- 0 Não estou mais cansado(a) ou fadigado(a) do que o habitual.
- 1 Fico cansado(a) ou fadigado(a) mais facilmente do que o habitual.
- 2 Eu me sinto muito cansado(a) ou fadigado(a) para fazer muitas coisas que costumava fazer.
- 3 Eu me sinto muito cansado(a) ou fadigado(a) para a maioria das coisas que costumava fazer.

21. Perda de Interesse por Sexo

- 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.
- 1 Estou menos interessado(a) em sexo do que costumava estar.
- 2 Estou muito menos interessado(a) em sexo agora.
- 3 Perdi completamente o interesse por sexo.

ANEXO VIII

Escala de Pensamento Catastrófico sobre a Dor

Idade: _____ Sexo: M F Data: ____ / ____ / ____

Escolaridade (anos completos de estudo, excluir Mobral): _____

Instruções: Listamos 13 declarações que descrevem diferentes pensamentos e sentimentos que podem lhe aparecer na cabeça quando sente dor. Indique o **GRAU** destes pensamentos e sentimentos quando está com dor

1	A preocupação durante todo o tempo com a duração da dor é	0 Mínima	1 leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa
2	O sentimento de não poder prosseguir (continuar) é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
3	O sentimento que a dor é terrível e que não vai melhorar é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
4	O sentimento que a dor é horrível e que você não vai resistir é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
5	O pensamento de não poder mais estar com alguém é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
6	O medo que a dor pode se tornar ainda pior é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
7	O pensamento sobre outros episódios de dor é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
8	O desejo profundo que a dor desapareça é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
9	O sentimento de não conseguir tirar a dor do pensamento é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
10	O pensamento que ainda poderá doer mais é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
11	O pensamento que a dor é grave porque ela não quer parar é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
12	O pensamento de que não há nada para fazer para diminuir a intensidade da dor é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
13	A preocupação que alguma coisa ruim pode acontecer por causa da dor é	0 Mínima	1 leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa

ANEXO IX

DOR E NEUROMODULAÇÃO - HCPA/CNPq (subárea 2.10.08.00-0)

Nome: _____ No banco: _____

Data: _____ Horário: _____ Sessão: _____

Diário de dor – Antes da estimulação

**Avalie o grau MÁXIMO de dor e desconforto QUE ESTÁ SENTINDO AGORA:
Marque com um traço**

CONFORTÁVEL

MUITÍSSIMO DESCONFORTÁVEL

1-Nas últimas 24 horas, em que hora sua dor foi pior? _____

2-Tomou medicação para dor? ()sim ()não Que horas? _____

Nome da medicação: _____ Dosagem: _____

Efeitos adversos sentidos

Você sentiu algum dos efeitos adversos citados abaixo?	Coloque nos espaços abaixo valores de 1 a 4: 1 – ausente 2 – leve 3 – moderado 4 – severo	Se algum destes sintomas estiver presente: isto está relacionado com a aplicação da estimulação? 1 – não 2 – após algum tempo de aplicação 3 – possivelmente sim 4 – provavelmente sim 5 – definitivamente sim	Observações
Dor de cabeça			
Dor no pescoço			
Dor no couro cabeludo			
Formigamento			
Coceira			
Sensação de queimação			
Vermelhidão			
Sonolência			
Dificuldade de concentração			
Mudança de humor de forma aguda			
Outro (especifique)			

Avaliação da dor imediatamente APÓS ESTIMULAÇÃO

**Avalie o grau MÁXIMO de dor e desconforto QUE ESTÁ SENTINDO AGORA:
Marque com um traço**

SEM DOR /
CONFORTÁVEL
ANEXO X

MUITÍSSIMA DOR /
MUITÍSSIMO DESCONFORTÁVEL

GRUPO DE PESQUISA EM DOR & NEUROMODULAÇÃO

Nome: _____

Data da entrevista: ___/___/___

Algotmetria - INICIAL**Braço contralateral dominante:** _____ / _____ / _____**Algotmetria - FINAL****Braço contralateral dominante:** _____ / _____ / _____

<u>QST</u>						
<u>Braço contralateral dominante</u>						
	<u>BASAL</u>			<u>FINAL</u>		
Limiar calor °C						
Limiar dor °C						
Tolerância térmica °C						
Dor 60% °C						
QST EAV						
QST DNIC						
Dor na mão durante DNIC						
Sensação mão após 5'						

ANEXO XI

Nome: _____ Data: _____

ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH

Instruções:

- 1) As questões a seguir são referentes aos hábitos de sono apenas durante o mês passado.
- 2) Suas respostas devem indicar o mais corretamente possível o que aconteceu na maioria dos dias e noites do mês passado.
- 3) Por favor, responda a todas as questões.

1) Durante o mês passado, à que horas você foi deitar à noite na maioria das vezes?

HORÁRIO DE DEITAR: _____:_____

2) Durante o mês passado, quanto tempo (minutos) você demorou para pegar no sono, na maioria das vezes?

QUANTOS MINUTOS DEMOROU PARA PEGAR NO SONO: _____

3) Durante o mês passado, a que horas você acordou de manhã, na maioria das vezes?

HORÁRIO DE ACORDAR: _____:_____

4) Durante o mês passado, quantas horas de sono por noite você dormiu? (pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama)

HORAS DE SONO POR NOITE: _____

Para cada uma das questões seguinte escolha uma única resposta, que você ache mais correta. Por favor, responda a todas as questões.

5) Durante o mês passado, quantas vezes você teve problemas para dormir por causa de:

a) Demorar mais de 30 minutos para pegar no sono

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> nenhuma vez | <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana |
| <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana | <input type="checkbox"/> três vezes por semana ou mais |

b) Acordar no meio da noite ou de manhã muito cedo

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> nenhuma vez | <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana |
| <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana | <input type="checkbox"/> três vezes por semana ou mais |

c) Levantar-se para ir ao banheiro

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> nenhuma vez | <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana |
| <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana | <input type="checkbox"/> três vezes por semana ou mais |

d) Ter dificuldade para respirar

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> nenhuma vez | <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana |
| <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana | <input type="checkbox"/> três vezes por semana ou mais |

e) Tossir ou roncar muito alto

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> nenhuma vez | <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana |
| <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana | <input type="checkbox"/> três vezes por semana ou mais |

f) Sentir muito frio

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> nenhuma vez | <input type="checkbox"/> menos de uma vez por semana |
| <input type="checkbox"/> uma ou duas vezes por semana | <input type="checkbox"/> três vezes por semana ou mais |

Nome: _____ Data: _____

ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH

(CONTINUAÇÃO)

g) Sentir muito calor

 nenhuma vez menos de uma vez por semana uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

h) Ter sonhos ruins ou pesadelos

 nenhuma vez menos de uma vez por semana uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

i) Sentir dores

 nenhuma vez menos de uma vez por semana uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

j) Outra razão, por favor, descreva: _____

Quantas vezes você teve problemas para dormir por esta razão durante o mês passado?

 nenhuma vez menos de uma vez por semana uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

6) Durante o mês passado, como você classificaria a qualidade do seu sono?

 Muito boa ruim Boa muito ruim

7) Durante o mês passado, você tomou algum remédio para dormir, receitado pelo médico, ou indicado por outra pessoa (farmacêutico, amigo, familiar) ou mesmo por sua conta?

 nenhuma vez menos de uma vez por semana uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

Qual(is)? _____

8) Durante o mês passado, se você teve problemas para ficar acordado enquanto estava dirigindo, fazendo suas refeições ou participando de qualquer outra atividade social, quantas vezes isso aconteceu?

 nenhuma vez menos de uma vez por semana uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

Nome: _____ Data: _____

ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH
(CONTINUAÇÃO)

9) Durante o mês passado, você sentiu indisposição ou falta de entusiasmo para realizar suas atividades diárias?

- () Nenhuma indisposição nem falta de entusiasmo
 () indisposição e falta de entusiasmo pequenas
 () Indisposição e falta de entusiasmo moderadas
 () muita indisposição e falta de entusiasmo

Comentários do entrevistado (se houver): _____

10) Você cochila? () Não () Sim

Comentários do entrevistado (se houver): _____

Caso Sim –Você cochila intencionalmente, ou seja, pôr que quer?

- () Não () Sim

Comentários do entrevistado (se houver): _____

Para você, cochilar é

- () Um prazer () Uma necessidade () Outro – qual?

Comentários do entrevistado (se houver): _____

Pontuação do componente:

1: _____; 2: _____; 3: _____; 4: _____ 5: _____; 6: _____; 7: _____