

ABRIR Anodal transcraniano direto estimulação atual sobre a esquerda córtex pré-frontal dorsolateral modula a atenção e a dor em fibromialgia: clínica randomizada tentativas

Recebido: 5 de janeiro de 2017
Aceito: 13 de fevereiro de 2017
Publicado: xx xx xxxx

Adriana Ferreira Silva ¹, Maxciel Zortea ^{1,2}, Sandra Carvalho ^{3,4}, Jorge Leite ^{3,4}, Iraci Lucena da Silva Torres ^{1,5}, Felipe Fregni ³ e Wolnei Caumo ^{1,2,5,6,7}

Disfunção cognitiva em pacientes com fibromialgia foi relatada, especialmente quando o aumento da atenção demandas são necessárias. Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) sobre o pré-frontal dorsolateral córtex (DLPFC) tem sido eficaz na modulação da atenção. Testamos os efeitos de uma única sessão de tDCS juntamente com uma tarefa Go / No-go na modulação de três redes atencionais distintas: alerta, orientação e controle executivo. Secundariamente, o efeito nas medidas de dor foi avaliado. Quarenta mulheres com fibromialgia foram randomizadas para receber ETCC ativa ou fictícia. Estimulação anódica (1 mA, 20 min) foi aplicado sobre o DLPFC. Os índices de atenção foram avaliados por meio do Teste da Rede de Atenção (ANT). Limiar de dor pelo calor (HPTh) e tolerância (HPTo) foram medidos. Ativo em comparação com o sham tDCS led ao aumento do desempenho na orientação (diferença média [MD] = 14,63) e executiva (MD = 21,00) redes de atenção. Não houve efeito no estado de alerta. O tDCS ativo aumentou o HPTh em comparação com sham (MD = 1,93) e HPTo (MD = 1,52). A análise de regressão mostrou o efeito na atenção executiva é principalmente independente do efeito sobre a dor. DLPFC pode ser um alvo importante para neuroestimulação terapias além do córtex motor primário para pacientes que não respondem adequadamente a terapias de neuroestimulação.

A fibromialgia (FM) é um distúrbio de dor musculoesquelética crônica e generalizada que comumente se manifesta como rigidez corporal, fadiga, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, com uma dor altamente subjetiva catastrófica¹. A importante mecanismo envolvido em sua fisiopatologia é uma excessiva facilitação cortical (uma falta de inibição)², que tem sido associada a um menor limiar de dor e um maior nível de ansiedade traço^{3,4}. Pensa-se que FM está relacionado a informações anormais através das vias aferentes para o cérebro que, devido ao fenômeno de sensibilização central, altera o processamento sensorial do cérebro, que por sua vez leva à sensação crônica de dor. Este processo envolve regiões definidas como neuromatriz da dor, que consiste no lobo frontal, cíngulo anterior córtex (ACC), ínsula, amígdala, hipotálamo, cinza periaquedutal (PAG), núcleo cuneiforme (NCF) e medula ventromedial rostral (RVM)⁵.

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil. ² Laboratório de Dor e Neuromodulação do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

³ Spaulding Center of Neuromodulation, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA. ⁴ Laboratório de Neuropsicofisiologia, CIPsi, Escola de Psicologia (EPsi), Universidade do Minho, Braga, Portugal. ⁵ Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Federal

Universidade do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil. ⁶ Serviço de Dor e Cuidados Paliativos, Hospital das Clínicas do Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil. ⁷ Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto

Alegre, Brasil. A correspondência e os pedidos de materiais devem ser endereçados ao WC (e-mail: caumo@cpovo.net)

Além da dor, deficiências cognitivas são relatadas em mais de 70% dos indivíduos com FM [4,5](#). No geral, sujeitos com FM mostram déficits em tarefas que requerem memória de trabalho, atenção, monitoramento de conflito e verbal fluência [6](#). Apesar do fato de haver evidências mistas sobre deficiências de atenção em pacientes com FM [7](#), vários estudos têm demonstrado que indivíduos com FM têm atenção prejudicada em tarefas que envolvem informações competitivas, vigilância reduzida, conforme demonstrado pelo tempo de reação mais lento; e maior estado de alerta, conforme demonstrado por uma maior redução em erros após dicas de aviso [8,10](#). Além disso, esses déficits de atenção foram associados a outros sintomas clínicos como qualidade do sono, níveis de ansiedade e depressão e catastrofização da dor [9](#).

O modelo de rede de atenção [11](#) separa-o em três componentes: Alerta é a conquista e manutenção da atenção de um estado de alerta. Orientar se refere à seleção e uso de um estímulo do sistema sensorial. Finalmente, o controle executivo da atenção lida com informações conflitantes para dar uma resposta. Este relativo independente componente de atenção pode ser medido separadamente usando o Teste de Rede de Atenção (ANT) [12](#). Alerta de atenção supõe-se que a informação seja processada pelo tálamo e envolve a ativação dos locais corticais anterior e posterior. Orientar a atenção tende a ativar as localizações parietais superiores e o giro pré-central, que está intimamente relacionado com campos frontais dos olhos. Cingulado anterior e outras áreas frontais corticais esquerda e direita são ativadas quando Executivo o controle da atenção é realizado [13](#). Esta relação anatomo-clínica cria uma oportunidade para investigar o efeito de técnicas de estimulação cerebral não invasivas, como a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC).

tDCS é uma técnica de estimulação cerebral não invasiva segura, indolor e eficaz que é capaz de neuromodular áreas corticais diminuindo (estimulação anódica) ou aumentando (estimulação catódica) o limiar de disparo neuronal [14](#). De fato, em indivíduos saudáveis, a tDCS sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) aumentou o limiar de dor [15](#) e em pacientes com fibromialgia, alivia a dor crônica [16,17](#). Esta técnica tem sido usada de forma eficaz para melhorar funções cognitivas, em ambos saudáveis [18,20](#) e populações clínicas [21,22](#). Em relação à função cognitiva, recente achado sugere que os efeitos do tDCS podem ser potencializados em associação com uma tarefa [23](#). O mecanismo subjacente é o fortalecimento da transmissão sináptica.

O DLPFC é uma importante região do cérebro para o processamento emocional e regulação negativa das condições afetivas como a dor e desempenha um papel importante em vários processos cognitivos, como a flexibilidade cognitiva, trabalhando memória e planejamento [24](#). Para aumentar os efeitos do tDCS sobre o DLPFC, uma tarefa combinada deve recrutar o funcionamento desta área. A tarefa Go / No-go é conhecida por exigir atenção e inibir uma resposta quando certas condições são apresentadas. Além disso, o desempenho nesta tarefa está relacionado ao funcionamento do córtex pré-frontal, incluindo o DLPFC [25](#). Mesmo que a maioria dos pacientes com FM mostre deficiências de atenção, pouco é conhecido sobre os efeitos da modulação do processamento atencional na percepção da dor nesses pacientes. Mesmo assim, há algumas evidências de indivíduos saudáveis de que processos de atenção de cima para baixo estão envolvidos em efeitos nociceptivos da modulação [26](#).

Aqui, investigamos os efeitos do tDCS sobre o DLPFC juntamente com uma tarefa Go / No-go na modulação de três redes de atenção distintas: alerta, orientação e controle executivo. Nossa hipótese é que o ativo (a) -tDCS, como em comparação com a simulação, levará a mudanças significativas no desempenho da atenção. Além disso, a neuromodulação de um componente da neuromatriz da dor também levará a mudanças nas medidas da dor.

Resultados

Características do paciente. As características clínicas e demográficas dos sujeitos de acordo com o alocamento de sequência eram comparáveis e são mostradas na Tabela [1](#). Vinte pacientes foram alocados de acordo com a sequência Sham-Active Group, e vinte foram atribuídos à sequência Active-Sham Group. Dois assuntos foram excluídos porque não compreenderam de forma confiável os procedimentos e instruções do experimento e dois outros indivíduos foram excluídos devido à extrema variabilidade interna nas medidas de dor e na tarefa ANT. No grupo recebendo a simulação primeiro, um sujeito desistiu sem uma justificativa relatada. Trinta e cinco disciplinas completaram o estudo. Efeitos colaterais menores (ou seja, formigamento, queimação e coceira) foram apresentados por 33,33% (13/39) dos indivíduos na condição s-tDCS e 27,5% (11/40) na condição a-tDCS. Nenhum efeito colateral importante foi observado, e apenas 13,2% dos sujeitos conseguiram adivinhar corretamente a intervenção recebida.

Resultado primário: tDCS anódica sobre efeitos DLPFC esquerdo em medidas ANT. Nós primeiro analisamos Índices de Alerta, Orientação e Atenção Executiva utilizando modelos lineares mistos, considerando dois fatores: Grupo (a-tDCS e s-tDCS) e Fase (primeiro e segundo). Para o índice de alerta, nenhuma diferença significativa entre Grupo, $F(1, 66,24) = 0,953$; $P = 0,33$ e Fase, $F(1, 66,24) = 0,696$; $P = 0,40$, foram encontrados, e nenhuma interação foi encontrada, $F(1, 66,24) = 0,989$; $P = 0,324$ (Fig. [1A](#)). Para o índice de orientação, houve um efeito significativo do Grupo, $F(1, 70,0) = 4,189$; $P = 0,044$, e sem efeito de fase, $F(1, 69,18) = 0,145$; $P = 0,705$. Embora a interação fosse não significativa, $F(1, 69,18) = 1,138$; $P = 0,290$, os grupos diferiram apenas após a segunda fase de crossover ($p = 0,032$), favorecendo o grupo ativo ($M = 62,5$; $SE = 10,1$) em relação ao grupo sham ($M = 31,2$; $SE = 9,6$), considerando um mínimo Comparação de pares posthoc de Diferença Significativa (LSD) (Fig. [1B](#)). Por fim, o índice executivo mostrou um principal efeito para o Grupo, $F(1, 49,11) = 7,94$; $p = 0,007$, e nenhum efeito de Fase, $F(1, 50,53) = 0,014$; $p = 0,907$. Embora não interação significativa foi encontrada, $F(1, 50,53) = 0,005$; $p = 0,946$, uma comparação de pares (LSD posthoc) mostrou que apenas para a Fase 2 ($p = 0,013$) o grupo tDCS ativo teve menor influência da meta incongruente ($M = 83,2$; $SE = 10,2$) do que o grupo sham ($M = 120,8$; $SE = 10,2$, Fig. [1C](#)). A Tabela [2](#) apresenta as comparações dos grupos para o ANT pontua diferenças entre as fases (primeira e segunda).

Além disso, executamos análises de modelos lineares mistos para cada uma das condições de pistas vs. alvo (exceto para neutro alvos, devido à sua semelhança com as condições de alvo congruentes [27](#)), considerando apenas os efeitos principais para o Grupo, qual é o fator de maior interesse. O grupo a-tDCS mostrou desempenho significativamente melhor do que o s-tDCS grupo nas condições de destino congruentes, quando não havia sugestão e sugestão espacial. Mesa [3](#) apresenta esses dados.

Variável	s-tDCS + Go / Não vá primeiro (n = 20)	a-tDCS + Go / Não vá primeiro (n = 20)	P valor
Anos de idade)	51,3 (9,2)	48,7 (9,9)	0,53
Peso de índice corporal (kg)	28,4 (4,3)	29,6 (7,4)	0,55
Educação (anos)	8,8 (3,7)	10,7 (4,0)	0,08
Fumar (sim)	5 (20%)	3 (15%)	0,31
Consumo de álcool (sim)	5 (25%)	1 (5%)	0,08
Comorbidade clínica	10 (50%)	8 (40%)	0,52

Diagnóstico para desordem psiquiátrica (sim) ^a	12 (60%)	14 (70%)	0,45
Pontuações no BDI-II	25,0 (7,0)	24,0 (8,3)	0,61
Pontuações no VAS (0 to 100) (cm)	7,31 (2,4)	7,7 (2,1)	0,82
Impacto da fibromialgia Questionário	64,8 (12,8)	66,8 (13,8)	0,80
Pittsburgh Sleep Questionário	13,3 (4,3)	11,9 (4,7)	0,32
Dor catastrófica Escala	30,7 (11,8)	32,2 (14,6)	0,66
STAI - Estado	29,9 (7,8)	27,3 (8,4)	0,31
STAI - Traço	27,9 (5,4)	27,0 (7,2)	0,68
HPTH (° C)	40,8 (2,9)	39,9 (3,2)	0,31
HPTo (° C)	45,5 (2,8)	45,6 (3,1)	0,96
Nervoso central sistema ativo medicação (sim)	13 (65%)	13 (65%)	0,68
Antidepressivo (sim)	10	8	-
Anticonvulsivante (sim)	3	1	-

Tabela 1. Características da amostra na linha de base, de acordo com o grupo e a fase. Os valores são dados como média (SD) ou frequência (%) (n = 40). Notas: BDI-II: Back Depression Inventory II; VAS: escala visual analógica; STAI: Traço do Estado Inventário de ansiedade. ^a Com base na Entrevista Clínica Estruturada para Distúrbios do Eixo I do DSM-IV (SCID-I). Pacientes pode ter nenhum ou mais do que um transtorno psiquiátrico. ^b Testes t de amostras independentes para valores médios e Chi Teste quadrado ou de Fisher para valores de frequência.

Resultado secundário: tDCS anódico sobre os efeitos DLPFC esquerdo em HPTH e HPTo. Usando uma mistura análise do modelo linear para comparar o Grupo e a Fase, observou-se um efeito significativo do Grupo em relação ao HPTH, $F(1; 11,06) = 24,85, P < 0,001$ e um efeito principal significativo de Fase, $F(3; 11,06) = 6,92, P < 0,001$. Lá também foi uma interação entre Grupo e Fase, $F(3; 11,06) = 15,18, P < 0,001$. TDCS anódico sobre o DLPFC esquerdo foi superior à simulação no aumento de HPTH (independentemente da fase). HPTH melhorou 4,95% após tDCS anodal (o aumento médio em relação ao período sham), considerando uma comparação de pares (LSD posthoc).

Além disso, uma análise de modelo misto revelou um efeito significativo do Grupo no HPTo, $F(1; 51,32) = 3,96, P = 0,03$ e um efeito principal significativo de Fase, $F(3; 51,32) = 8,92, P = 0,01$. Além disso, houve uma interação entre o Grupo e Fase, $F(3; 51,32) = 3,34, P = 0,02$. HPTo melhorou 3,6% durante o estímulo de dor de calor sustentado (Tabela 4) depois tDCS anodal (o aumento médio em comparação com o período simulado), considerando uma comparação de pares (LSD pós-hoc), independentemente da Fase. O efeito da tDCS ativa em comparação com a simulação determinou um grande efeito de tamanho na HPTH (0,89) e efeito de tamanho moderado em HPTo (0,53) (Tabela 4)

Relação dos escores ANT com as medidas de dor e Grupo. Aplicamos análise adicional para estar a relação entre as medidas de atenção e dor. HPTH foi significativamente correlacionado com Executivo atenção no modelo de regressão linear multivariada (Wilks $\lambda = 0,81, F = 7,79, P = 0,002, \text{Parcial } \eta^2 = 0,19$). HPTH foi inversamente correlacionado com Executivo, e o tamanho do efeito foi pequeno (f^2 de Cohen = 0,11). Estimadores da associação no modelo multivariado são apresentados na Tabela 5. Por outro lado, não houve correlação entre HPTH e orientação. Embora o tDCS influencie a dor e a atenção no FM, quando os efeitos do tDCS no Executivo atenção é controlada para dor (conforme indexado por HPTH), há uma pequena diminuição no coeficiente de tratamento efeito. No entanto, esse coeficiente permaneceu significativo, sugerindo que os efeitos são em sua maioria independentes.

Efeitos do tDCS na tarefa Go / No-Go. Para esclarecer o desempenho do treinamento e os possíveis efeitos do tDCS ao longo do estudo, a Tabela 6 apresenta médias e DP de acordo com os principais escores da Tarefa Go / No-Go. Um misto a análise do modelo linear para cada uma das pontuações com foco nos fatores do Grupo e da Fase não encontrou nenhum fator principal significativo efeitos das condições (Grupo ou Fase), sem interação. Os valores de P são apresentados na Tabela 6.

Figura 1. Diferenças de grupo (efeitos principais) nas pontuações ANT com base em análises de modelos lineares mistos. UMA: Alertando. B: Orientando. C: Executivo. * P <0,05.

Tipo de Alvo	Tipo de sugestão	s-tDCS		a-tDCS	P
		M (SE)	M (SE)	M (SE)	valorizar ^{un}
Alvo congruente	Sem sugestão	694,54 (19,2)	637,65 (19,2)		0,040
	Centro	672,96 (22,8)	614,14 (22,8)		0,072
	Dobro	651,5 (20,8)	594,12 (20,8)		0,055
	Espacial	658,22 (23,5)	579,2 (23,5)		0,020
Alvo incongruente	Sem sugestão	789,1 (21,7)	736,5 (21,7)		0,091
	Centro	768,7 (22,7)	742,4 (22,7)		0,415
	Dobro	740,9 (24,3)	731,3 (24,3)		0,780
	Espacial	709,3 (23,2)	691,3 (23,2)		0,584

Tabela 2. Tempos de reação (RTs) para cada grupo de estimulação de acordo com o tipo de alvo e tipo de sugestão (n = 35). Notas: M = média; SE = erro padrão. ^{un} Principais efeitos baseados em análises de modelos lineares mistos.

FORMIGA pontuações	Sham tDCS M (SE)	TDCS ativo M (SE)	Mau Diferença (95% Confiança intervalo)	P valorizar ^{un}
Alerta	8,98 (29,53)	12,16 (32,30)	3,17 (-4,88 a 11,22)	0,40
Orientando	39,36 (39,51)	53,99 (38,80)	14,63 (0,37 a 18,89)	0,04
Executivo	122,98 (36,49)	88,68 (29,25)	-21,00 (-37,89 a -4,11)	0,01

Tabela 3. Médias e Erros Padrão (SE) para os Resultados Primários (pontuações de Alerta, Orientação e Atenção Executiva na ANT) de acordo com o Grupo (Tarefa a-tDCS + Go / no-Go vs. Tarefa s-tDCS + Go / no-Go) (n = 35). ^{un} Valores baseados em um modelo ANOVA misto. O nível de significância foi P <0,05.

Medidas de dor	Sham tDCS M (SE)	TDCS M ativo (SE)	Diferença média (95% Intervalo de confiança)	SMD	Valor P.
HPTH (° C)	38,88 (2,16)	40,81 (2,86)	1,93 (0,7 a 2,5)	0,89	0,03
HPTo (° C)	42,26 (2,86)	43,78 (2,21)	1,52 (0,12 a 2,91)	0,53	0,03

Tabela 4. Médias e erros padrão (SE) para os resultados secundários (limiar de dor de calor [HPTH] e calor Tolerância à dor [HPTo]) de acordo com o Grupo (tarefa a-tDCS + Go / no-Go vs. s-tDCS + Tarefa Go / no-Go) (n = 35). ^{un} Valores baseados em um modelo ANOVA misto. O nível de significância foi P <0,05.

Variável dependente	Soma Tipo III de quadrados	df	Quadrado Médio	F	P	Parcial η ²
ANT Orienting	736,4	2	368,2	0,36	0,70	0,01
ANT Executivo	53545,6	2	26772,8	9,23	<0,01	0,23
ANT Orienting						
Interceptar		105,42	52,13	2,02	0,04	0,06
s-tDCS		-1,28	8,10	-0,15	0,87	<0,01
a-tDCS	
HPTH (° C)		-1,09	1,29	-0,84	0,40	0,03
s-tDCS * HPTH vs a-tDCS * HPTH		4,26	4,98	0,85	0,39	0,02
ANT Executivo						
Interceptar		375,56	87,61	4,29	<0,01	0,23
s-tDCS		-48,77	13,61	-3,58	<0,01	0,17
a-tDCS	
HPTH (° C)		-6,12	2,17	-2,82	0,01	0,11
s-tDCS * HPTH vs a-tDCS * HPTH		4,25	4,98	0,85	0,39	0,02

Tabela 5. Modelo de regressão multivariada para a associação entre ANT e medidas de dor e grupo (a-tDCS + Go / no-Go Task vs. s-tDCS + Go / no-Go Task) (n = 35). Notas: HPTH = Limiar de dor por calor; df = graus de liberdade; SEM = erro padrão da média; η² = índice eta quadrado do tamanho do efeito. ^{un} comparativo grupo, ao qual os valores são referenciados.

Tarefa Go / No-Go pontuações	Fase 1 s-tDCS	Fase 1 a-tDCS	Fase 2 s-tDCS	Fase 2 a-tDCS	Valor P.
	M (SE)	M (SE)	M (SE)	M (SE)	
Proporção de correto Testes Go (hits)	0,98 (0,01)	0,97 (0,01)	0,98 (<0,01)	0,97 (0,01)	0,744
Proporção de testes No-Go incorretos (alarmes falsos)	0,54 (0,03)	0,58 (0,03)	0,54 (0,04)	0,52 (0,04)	0,444
RTs de testes Go (hits) 438,1 (16,0)		417,9 (16,0)	402,3 (12,8)	403,6 (12,8)	0,462
RTs de Não- incorreto ir ensaios (alarmes falsos)	424,8 (23,2)	425,0 (23,2)	408,9 (20,1)	383,5 (20,1)	0,558

Tabela 6. Pontuações da Tarefa Go No-Go de acordo com o Grupo e a Fase (n = 35). Notas: s-tDCS = estimulação simulada grupo; a-tDCS = grupo de estimulação ativa; RTs = tempo de reação (em milissegundos). * Refere-se às estatísticas F para o termo de interação entre Grupo e Fase. Nenhum efeito principal foi encontrado para Grupo ou Fase em qualquer medida.

Discussão

Os presentes resultados confirmaram nossas hipóteses de que tDCS ativo sobre o DLPFC esquerdo, em comparação com a simulação, pode produzir mudanças significativas no desempenho de uma tarefa que está relacionada a três redes de atenção. Especificamente, os dados mostram que a-tDCS, em comparação com a simulação, levou a um maior desempenho na orientação e na executiva redes de atenção. Não houve, no entanto, nenhuma diferença devido ao tDCS na rede de atenção de alerta. A respeito de nosso resultado secundário - os efeitos na dor - tDCS ativa aumentou o HPT e a tolerância à dor, em comparação com farsa, falso.

Estudos anteriores descobriram que pessoas com FM apresentam capacidade reduzida de manter o nível endógeno de ativação que é necessária para realizar uma tarefa (velocidade reduzida de processamento) e atenção sustentada prejudicada, como em comparação com controles saudáveis²². Na verdade, as pessoas com FM, em comparação com controles saudáveis, apresentam desempenho prejudicado. Na ANT, nomeadamente controle executivo prejudicado, vigilância geral reduzida (tempos de reação mais lentos) e maior alerta (mais erros após uma sugestão de aviso)²³. Neste estudo, os dados mostram que tDCS anódica sobre a esquerda DLPFC combinado com uma tarefa Go / No-go pode modular significativamente a orientação (RTs aumentados) e executivo

(redução dos RTs) redes de atenção, avaliadas pela ANT. Assim, parece que tDCS anodal é capaz de melhorar o sinal de seleção da entrada sensorial (orientação), bem como a capacidade de monitorar e resolver interferências de diferentes entradas e respostas (executivo), mas sem induzir quaisquer mudanças na sensibilidade ao estímulo de entrada uli (alertando)²⁴.

Estudos anteriores mostraram que indivíduos com FM têm uma redução em sua capacidade de filtrar distrações em formação²⁵. Essa interferência pode prejudicar o funcionamento executivo e o deslocamento da atenção em tarefas que contenham uma distração como fonte competitiva de informação^{26, 27}. Portanto, tDCS anodal parece impactar as redes de atenção por uma redução do valor preditivo da pista, mas também pela melhoria da resolução de conflitos entre pistas incongruentes. Curiosamente, não houve efeito na rede de atenção do alerta. Isso pode ter acontecido devido ao efeito na rede executiva, visto que se pensa que a rede de alerta pode ter um efeito inibitório na execução rede ativa, levando a respostas mais rápidas à entrada sensorial (estímulo infrequente) e impedindo o sistema de focando em estímulos irrelevantes²⁸.

Embora os mecanismos subjacentes que contribuem para as disfunções cognitivas na FM não sejam inteiramente explicado, deficiências cognitivas parecem estar associadas a alterações crônicas relacionadas ao estresse no cérebro, a saber hipocortisolismo²⁹, disfunção hipocampal³⁰ e alterações na morfologia cortical pré-frontal³¹. Este mecanismo psicológico sensível de processamento da dor, como investigado no presente estudo, foi assumido para aumentar a vulnerabilidade para desenvolver ou manter deficiência devido à dor crônica. Na verdade, essa descoberta é apoiado por estudos longitudinais anteriores, que demonstraram que a conectividade entre o modo padrão rede e córtex insular são correlacionados com o nível de dor no momento da varredura^{32, 33}. Esta hiperconectividade do córtex insular com regiões envolvidas em cognições autorreferenciais que desempenham um papel fundamental na dor percepção na fibromialgia³⁴. Na mesma linha, dois estudos independentes mostraram uma associação entre o alívio da dor após o tratamento com pregabalina e uma diminuição na conectividade entre a rede de modo padrão e córtex insular^{35, 36}.

Este achado é especialmente relevante porque o DLPFC reflete o controle cognitivo-executivo³⁷, mas parece também ser capaz de influenciar o sistema descendente de modulação da dor³⁸. Assim, o efeito aditivo de um tDCS ativo combinado com uma tarefa com pistas inibitórias sugere que a ativação de redes neurais por estímulo não relacionado à dor pode ser uma abordagem neuromodulatória de cima para baixo com possível impacto clínico para o alívio da dor, conforme visto pelo efeito de ETCC anódica na rede atencional executiva e alívio da dor. Esta descoberta é um insight potencial para apoiar o ideia de usar ETCC ativa combinada com intervenção farmacológica³⁹ ou distração consciente⁴⁰ para melhorar os efeitos do tratamento da fibromialgia.

O tDCS ativo aumenta o HPT e a tolerância à dor (Tabela 5) Esta descoberta é apoiada por um extenso número de estudos usando tDCS para diminuir a dor^{41, 42}. Embora o local mais comum de estimulação para tratar a dor tem sido o córtex motor (M1)⁴³, os dados do presente estudo sugerem que tDCS anódica sobre o DLPFC esquerdo pode afetar o processamento sensorial-discriminativo da dor, o que, por sua vez, induz o alívio da dor. Este efeito no alívio da dor já foi relatado seguindo tDCS sobre o DLPFC esquerdo⁴⁴. Além disso, o envolvimento do DLPFC em analgesia da dor já foi bem documentada De acordo com estudos anteriores, o DLPFC é pensado para ser envolvido na analgesia placebo em circuitos a jusante para a insula anterior, ACC, hipotálamo e o PAG^{45, 46}. O que não se sabe é como a ETCC anódica sobre o DLPFC esquerdo pode induzir o alívio da dor. Uma hipótese é que tDCS sobre o DLPFC aumenta a conectividade entre as regiões do cérebro^{47, 48}. Por exemplo, tDCS sobre M1 pode aumentar o atividade da ínsula e tálamo^{49, 50}. Além disso, tDCS anódico sobre M1 aumenta o acoplamento funcional entre ipsi-M1 lateral e tálamo⁵¹. Assim, uma hipótese é que os efeitos analgésicos observados após a estimulação DLPFC pode ser pelo menos parcialmente atribuível a uma modulação inibitória indireta da atividade talâmica, que também resulta na alívio da experiência dolorosa após a estimulação do DLPFC⁴⁶.

No entanto, existem algumas limitações potenciais no design atual. Uma dose uniforme de estimulação foi usado para todos os assuntos, e este pode não ser o procedimento mais eficiente⁵². Além disso, incluímos apenas mulheres porque eles são mais propensos a serem ativados por respostas emocionais negativas (isto é, estresse, medo e ansiedade). Assim, em Nesse contexto, o gênero pode ser um fator de confusão significativo. Além disso, não há grupo de controle. Nós escolhemos um design cruzado, porque nos permitirá ter assuntos servindo como seus próprios controles, reduzindo assim a variabilidade ao avaliar desfechos relacionados ao comportamento e parâmetros fisiológicos⁵³. E finalmente, embora o presente as descobertas são importantes para compreender os possíveis mecanismos neurobiológicos subjacentes aos efeitos da ETCC sobre DLPFC em combinação com tarefa ir / não ir em redes de atenção e modulação de dor, eles não fornecem evidências suficientes para orientar a tomada de decisão em ambientes clínicos. No entanto, estudos futuros

deve testar os efeitos aditivos de sessões repetitivas de ETCC, especialmente nesses tipos de condições crônicas. Por exemplo, outro estudo usando ETCC com pacientes com fibromialgia mostrou que o número médio de sessões necessário para induzir um efeito clinicamente significativo foi de 15³⁵.

Conclusão

No geral, nossos resultados destacam duas conclusões importantes. Primeiro, uma sessão de tDCS anódica sobre o DLPFC esquerdo tem um efeito modulador nas redes de orientação e atenção executiva, conforme avaliado pelo desempenho do FORMIGA. O efeito secundário na dor pode refletir um controle ativo da percepção da dor de cima para baixo. Também, esses achados sugerem que o efeito da tDCS na dor e na atenção pode ser um alvo importante para a neuroestimulação terapêutica em adição ou em combinação com o córtex motor primário para sujeitos que não respondem ou são mais refratários às terapias de neuroestimulação.

Métodos

Visão geral do projeto, configurações e participantes. Os métodos e as seções de resultados são relatados de acordo com as diretrizes CONSORT. Todos os sujeitos forneceram consentimento informado por escrito antes de participar neste ensaio clínico randomizado, cego cruzado com proporção de alocação de 1: 1. O estudo seguiu as diretrizes e regulamento para pesquisa clínica e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas

Figura 2. Teste de rede de atenção (ANT); pistas: sem pista, pista central, pista dupla e pistas espaciais; e alvos: incongruente, neutro e congruente e um exemplo do procedimento da ANT. Coluna esquerda: sequência de eventos por julgamento da ANT; coluna da direita: possíveis estímulos associados a cada evento. Exceto para o espacial e inválido pista espacial (80% vs. 20% de probabilidade, respectivamente), todas as constelações de pista e flanker eram igualmente prováveis e apareceu para cima ou para baixo da cruz de fixação. O alvo e o flanqueador permaneceram visíveis na tela até o os pacientes respondem, mas não por mais de 1700 ms. Enquanto a duração do ensaio foi fixada em 4000 ms, um jitter temporal foi introduzido por um atraso variável no início da sugestão (200, 300 e 400 ms após o início da tentativa) para reduzir as expectativas.

de Porto Alegre (HCPA) (Comitê de Ética em Pesquisa IRB 140231). O estudo controlado atual está registrado em ClinicalTrials.gov sob o número NCT02454218 (Recebido pela primeira vez: 19 de janeiro de 2015).

Recrutamos 40 pacientes ambulatoriais do HCPA, adultas, de 18 a 65 anos, por meio de propaganda. Amostra o tamanho foi calculado com base em achados anteriores, com magnitude de efeito de tamanho 0,8 (D de Cohen) (SD = 0,6), nível alfa de 0,01 e 80% de potência. A FM foi diagnosticada de acordo com os critérios do American College of Rheumatology³⁶. assuntos eram obrigados a ter uma pontuação de pelo menos 50 mm na escala visual analógica de 0-100 mm para dor (VAS, que 0 significa "sem dor" e 100 significa "pior dor possível") durante a maioria dos dias nos últimos três meses³⁷. Os indivíduos foram autorizados a permanecer com medicamentos analgésicos, incluindo medicamentos para os quais eram refratários, e esses medicamentos não puderam ser ajustados durante o estudo. O transtorno depressivo maior foi aceito como secundário para FM. Indivíduos com histórico de abuso de substâncias ou evidência de outro transtorno relacionado à dor foram excluídos. Mulheres grávidas, amamentando ou com história de doença neurológica ou oncológica, doença isquêmica do coração, rim ou insuficiência hepática também foi excluída.

Intervenção: Estimulação tDCS combinada online e Tarefa Go / No-go. tDCS foi aplicado por um Estimulador Research Limited (TCT, Hong Kong, China) usando esponjas de eletrodo embebidas em solução salina de 35 cm². Cada tDCS sessão começou com 3 minutos³⁸ de estimulação aplicada a cada sujeito antes da execução do Go / computadorizado Tarefa No-Go³⁹. Este intervalo foi usado porque foi relatado como a quantidade mínima de tempo necessária para tDCS para provocar efeitos colaterais⁴⁰. Os indivíduos foram designados aleatoriamente para receber duas sessões de tDCS (anodal a-tDCS e sham) sobre o DLPFC esquerdo. O eletrodo ativo (ânodo, 35 cm²) foi colocado sobre o DLPFC esquerdo [F3, 10-20 sistema], e o eletrodo de retorno (cátodo, 35 cm²) foi colocado na área supraorbital contralateral (sítio FP2). A tDCS foi aplicada com intensidade de 1 mA, por um total de 20 minutos, com rampa de 30 s para cima e para baixo. Sham começou com uma rampa de 15 s para cima e imediatamente 15 s de rampa para baixo, sem nenhuma corrente fluindo depois disso. Todas as tarefas foram apresentadas usando o software E-Prime versão 2.0 SP1 (ferramentas de software de psicologia, Sharpsburg PA, NÓS). Os estímulos foram apresentados no centro da tela com aproximadamente 2,0 ° de ângulo visual (distância de visualização aproximadamente 60 cm). A tarefa Go / No-go é um paradigma de reação de escolha simples que requer inibição de resposta

quando um de dois estímulos é apresentado (vá ou não). No centro da tela, os assuntos foram mostrados um fixa-cruz de ação (1000 ms) seguida por uma letra de ação (por exemplo, "L", "Q", "B", etc.) ou uma letra de proibição (por exemplo, "X") por 500 ms cada e foram instruídos a pressionar a tecla "espaço" o mais rápido possível para as letras ir. Eles foram obrigados a não pressionar nenhum

Figura 3. Fluxograma mostrando o recrutamento e o progresso no estudo.

chave para as letras proibidas. Havia três blocos, cada um com uma letra proibida diferente ("H", "X" e "K") para evitar aprendizagem (as cartas proibidas nunca foram apresentadas como uma carta válida), com um total de 339 tentativas de entrada e 78 tentativas de proibição. Total o tempo da tarefa foi de 17 minutos.

Randomization. Usamos um método de randomização simples via Randomization.com, que depende de inde-probabilidades pendentes e iguais de receber cada intervenção para cada sujeito. Embora seja o mais básico abordagem, ele preserva a imprevisibilidade da alocação. O software gerou um número aleatório, para o qual um das intervenções foi alocado aleatoriamente. Desta forma, foi garantido que cada sujeito teria a mesma chance de receber uma das intervenções (ativa ou simulada) primeiro.

Cegante. Os sujeitos foram instruídos a discutir todos os aspectos relacionados à sua intervenção tDCS apenas com o filho responsável pela aplicação tDCS (ao invés da pessoa responsável pelas avaliações) [4](#). Alocação a ocultação foi assegurada pela intervenção sendo atribuída apenas após a inscrição. Além disso, para avaliar se cegamento foi eficaz, no final do experimento os sujeitos foram convidados a adivinhar se eles haviam recebido a-tDCS ou sham e para avaliar seu nível de confiança usando uma escala Likert de 5 pontos (de nenhuma confiança a com totalmente confiante).

Instrumentos e avaliações de linha de base. Todos os testes psicológicos usados foram validados para o População brasileira. Dois examinadores médicos independentes, cegos para as atribuições do grupo foram treinados para conduzir os testes psicológicos e administrar as escalas de dor. Na linha de base, os instrumentos usados foram: Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh [45](#) para avaliar a qualidade do sono; Inventário de Depressão de Beck-II (BDI-II [46](#)), para a avaliação dos sintomas depressivos; Entrevista Neuropsiquiátrica Mini-Internacional (MINI [47](#)) para detectar distúrbios psiquiátricos; A versão brasileira validada do Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ [48](#)), para avaliar qualidade de vida de pacientes com FM; e a versão em português brasileiro da Pain Catastrophizing Scale (B-PCS [49](#)), para o pensamento catastrófico. Comorbidades médicas e dados demográficos foram avaliados por meio de um padrão questionário. Para avaliar a segurança da tDCS, usamos a Avaliação Sistemática para o Tratamento com questões tDCS questionário baseado em eventos adversos relatados anteriormente [44](#).

Resultados. O resultado primário foram os efeitos da intervenção sobre o desempenho da ANT, com base nas pontuações de Alerta, Orientação e Atenção Executiva. Os resultados secundários foram a temperatura relatada para o limiar de dor pelo calor (HPTh) e tolerância à dor pelo calor (HPTo).

Teste de rede de atenção (resultados primários). O ANT [44](#) foi utilizado para avaliar o desempenho das redes de atenção. Um alvo (ou seja, setas) apontando para a esquerda ou direita apareceu no centro da tela por 1700 ms logo após uma sugestão, que durou 100 ms (ou seja, asterisco). O ANT é uma combinação de uma tarefa de tempo de reação com indicação com o teste de flanker.

Portanto, o teste teve quatro condições de Cue (aviso) (sem pista, pista central, pista dupla e pista espacial) e o três condições do alvo (flanqueador) (congruente, incongruente e neutro); veja a Fig. 2 para uma visão detalhada.

Todas as combinações de condições (sugestão e alvo) foram apresentadas aleatoriamente em um bloco de 96 tentativas de teste. Vinte e quatro tentativas práticas foram realizadas antes das tentativas de teste. Os sujeitos foram convidados a identificar a direção para qual a seta central apontou o mais rápido possível. Com base nas condições de sugestão e alvo, três índices principais foram calculados. A atenção de alerta foi calculada subtraindo o tempo médio de resposta (RT) do sinal duplo condições do RT médio das condições no-cue. A atenção orientadora foi calculada subtraindo o RT médio das condições da sugestão espacial a partir do RT médio da sugestão central. Para essas duas medidas, quanto maior o pontuação, melhor será o processamento atencional do participante. Finalmente, a atenção do Executivo (conflito) foi calculada subtraindo o RT médio de todas as condições de flaqueamento congruentes do RT médio de condições incongruentes. Para essa medida, quanto menor a pontuação, melhor o participante lidou com a interferência. Pontuações acima de 2 padrões desvios da média foram removidos (o que representa menos de 5% do número total de pontuações).

Medidas de dor (desfechos secundários). A dor foi avaliada usando um termodo de dispositivo baseado em Peltier de computador (30 × 30 mm). O termodo foi preso à pele na face ventral do antebraço médio, com temperatura peratura aumentando 1 °C / s, de 32 °C a um máximo de 52 °C (por razões de segurança, após o qual o dispositivo resfriou baixa). O calor estimula principalmente as vias aferentes nociceptivas C. Usando os métodos de limites, o par-Os participantes foram solicitados a apertar um botão com o polegar assim que sentissem o estímulo como doloroso. Três avaliações foram realizadas com um intervalo de estímulo de 40 s, com a posição do termodo ligeiramente alterada (aprox. 30 mm) para evitar sensibilização ou supressão de resposta. A média dessas avaliações é o Heat Pain Limiar (HPTL). A temperatura da Tolerância à Dor pelo Calor (HPTC) foi determinada pedindo aos participantes que pressionassem um botão assim que a sensação de dor atingiu o máximo que eles podiam tolerar. No caso de 52 °C ser do sujeito temperatura máxima, o HPTC foi considerado desconhecido.

Procedimento geral. Os participantes se voluntariaram inicialmente assinando o termo de consentimento. Seguindo isso, eles responderam às avaliações iniciais e foram verificados quanto aos critérios de exclusão necessários. Então, eles foram executados alocados internamente a um dos grupos experimentais, recebendo estimulação simulada primeiro (Grupo Sham-Active) ou estimulação ativa primeiro (Grupo Active-Sham). Medidas de atenção por meio do ANT foram obtidas após cada fase do tDCS, com um intervalo de 1 semana entre cada fase. A cegueira também foi incorporada e os efeitos colaterais seguintes tDCS foram registrados. As medidas de dor de calor foram avaliadas antes e depois de cada fase, embora apenas depois medidas foram analisadas aqui. Os dados foram coletados em salas climatizadas do Centro de Pesquisa Clínica do hospital. A Figura 3 apresenta o fluxograma do estudo.

Referências

- Volz, MS, Suarez-Conteras, V., Portilla, ALS & Fregni, F. A atenção induzida por imagens mentais modula a percepção da dor e excitabilidade cortical. *BMC Neurosci.* **16**, 15 (2015).
- Julien, N., Goffaux, P., Arsenault, P. & Marchand, S. A dor generalizada na fibromialgia está relacionada a um déficit de dor endógena inibição. *Pain* **114**, 295-302 (2005).
- Caumo, W. et al. Adaptação transcultural e validação do perfil de dor crônica: triagem para uma população brasileira. *Dor Med.* **14**, 52-61 (2013).
- Dall'Agnol, L. et al. A estimulação magnética transcraniana repetitiva aumenta a inibição corticospinal e a fator neurotrófico na síndrome da dor miofascial crônica: um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado com simulação. *J. Pain* **15**, 845-855 (2014).
- Derbyshire, SWG, Whalley, MG & Oakley, DA Dor na fibromialgia e sua modulação por hipnótico e não hipnótico sugestão: uma análise de fMRI. *EUR. J. Pain* **13**, 542-550 (2009).
- Glass, JM Disfunção cognitiva na fibromialgia e síndrome da fadiga crônica: novas tendências e direções futuras. *Curr. Rheumatol. Rep.* **8**, 425-429 (2006).
- Resat iliser, BK Cognitive Complaints in Pacientes com Fibromyalgia Versus Old-Aged Women: Case Control Study. *J. Psiquiatria* **18** (2015).
- Glass, JM Review of Cognitive Dysfunction in Fibromyalgia: A Convergence on Working Memory and Attentional Control Deficiências. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* **35**, 299-311 (2009).
- Langner, R. & Eickhoff, SB Sustentando atenção a tarefas simples: Uma revisão meta-analítica dos mecanismos neurais do vigilante atenção. *Psychol. Touro.* **139**, 870-900 (2013).
- Miró, E. et al. Défis de atenção na fibromialgia e suas relações com a dor, estresse emocional e disfunção do sono reclamações. *Psychol. Health* **26**, 765-780 (2011).
- Posner, MI & Petersen, SE Os sistemas de atenção do cérebro humano. *Annu. Rev. Neurosci.* **13**, 25-42 (1990).
- Fan, J., McCandliss, BD, Sommer, T., Raz, A. & Posner, MI Testando a eficiência e independência das redes de atenção. *J. Cogn. Neurosci.* **14**, 340-347 (2002).
- Fan, J., McCandliss, BD, Fossella, J., Flombaum, JI & Posner, MI The activation of attentional networks. *Neuroimage* **26**, 471-479 (2005).
- Fregni, F. et al. Considerações regulatórias para o uso clínico e de pesquisa da estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS): revisão e recomendações de um painel de especialistas. *Clin. Res. Regul. Aff.* **32**, 22-35 (2015).
- Boggio, PS, Rocha, RR, da Silva, MT & Fregni, F. Efeitos modulatórios diferenciais da estimulação transcraniana por corrente contínua em uma tarefa de expressão facial ir-não-ir em homens e mulheres. *Neurosci. Lett.* **447**, 101-105 (2008).
- Marlow, NM, Bonilha, HS & Short, EB Eficácia da estimulação transcraniana por corrente contínua e magnética transcraniana repetitiva estimulação para o tratamento da síndrome da fibromialgia: uma revisão sistemática. *Pain Pract.* **13**, 131-145 (2013).
- Zhu, CE et al. Eficácia e segurança da estimulação transcraniana por corrente contínua na fibromialgia: uma revisão sistemática e meta-análise. *J. Rehabil Med* 2-9, doi:10.2340 / 16501977-2179 (2016).
- Coffman, BA, Clark, VP & Parasuraman, R. Pensamento movido a bateria: Aprimoramento da atenção, aprendizagem e memória em adultos saudáveis usando estimulação transcraniana por corrente contínua. *Neuroimage* **85**, 895-908 (2014).
- Leite, J., Carvalho, S., Fregni, F., Boggio, PS & Gonçalves, Ó. F. Os efeitos do córtex pré-frontal dorsolateral do hemisfério cruzado estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) na comutação de tarefas. *Brain Stimul.* **6**, 660-667 (2013).
- Carvalho, S. et al. Protocolos de metaplasticidade baseados em estimulação por corrente contínua transcraniana na memória de trabalho. *Brain Stimul.* **8**, 289-294 (2015).

- Brunoni, A., Boggio, P. & Fregni, F. Em *Neuromodulação terapia: Princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia* (eds Fregni, F., Boggio, P. & Brunoni, A.) 3-20 (Sarvier, 2011).
- Cosmo, C. et al. Um ensaio randomizado, duplo-cego e falso-controlado de estimulação por corrente contínua transcraniana na atenção Transtorno de déficit / hiperatividade. *PLoS One* **10**, e0135371 (2015).
- Andrews, SC, Hoy, KE, Enticott, PG, Daskalakis, ZJ & Fitzgerald, PB Melhorando a memória de trabalho: O efeito da combinação atividade cognitiva e estimulação anódica transcraniana por corrente contínua para o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo. *Brain Stimul.* **4**, 84-89 (2011).
- Barbey, AK, Colom, R. & Grafman, J. Contribuições pré-frontais dorsolaterais para a inteligência humana. *Neuropsychologia* **51**, 1361-1369 (2013).
- Mostofsky, SH et al. A fMRI evidencia que a base neural da inibição da resposta depende da tarefa. *Cogn. Brain Res.* **17**, 419-430 (2003).
- Lorenz, J., Minoshima, S. & Casey, KL Mantendo a dor fora da mente: O papel do córtex pré-frontal dorsolateral na modulação da dor. *Brain* **126**, 1079-1091 (2003).
- Ka, CO & Moldofsky, H. Sono, sintomas diurnos e desempenho cognitivo em pacientes com fibromialgia. *J. Rheumatol.* **24**, 2014-2023 (1997).
- Dick, BD, Verrier, MJ, Harker, TK & Rashiq, S. Disruption of cognitive function in Fibromyalgia Syndrome ☆. *Pain* **139**, 610-616 (2008).
- Posner, MI & Rothbart, MK Pesquisa em redes de atenção como um modelo para a integração da ciência psicológica. *Annu. Rev.*

- Psychol.* **58**, 1-23 (2007).
30. Leite, J., Carvalho, S., Fregni, F. & Gonçalves, Ó. F. Efeitos específicos da tarefa de mudanças de excitabilidade cortical induzida por tDCS em cognitividade e desempenho de deslocamento do conjunto de sequência do motor. *PLoS One* **6**, 1-9 (2011).
31. Callejas, A., Lupianez, J. & Tudela, P. As três redes de atenção: sobre sua independência e interações. *Brain Cogn.* **54**, 225-227 (2004).
32. Saphon, SE, Studts, JL, Hoover, K., Weissbecker, I., Lynch, G., Ho, I., McGuffin, S. & Salmon, P. Biological and psychic fatores associados à função de memória na síndrome de fibromialgia. *Curar. Psychol.* **22**, 592-7 (2003).
33. Wood, PB Fibromyalgia syndrome: A central role for the hipocampus - A Theoretical construct. *J. Musculoskelet. Pain* **12**, 19-26 (2004).
34. Liston, C. et al. Alterações induzidas por estresse na morfologia cortical dendrítica pré-frontal prediz deficiências seletivas na percepção Set-Shifting atencioso. *J. Neurosci.* **26**, 7870-7874 (2006).
35. Napadow, V. et al. A conectividade intrínseca do cérebro na fibromialgia está associada à intensidade da dor crônica. *Arthritis Rheum.* **62**, 2545-2555 (2010).
36. Napadow, V., Kim, J., Clauw, DJ & Harris, RE A conectividade intrínseca do cérebro diminuída está associada à redução da dor clínica em fibromialgia. *Arthritis Rheum.* **64**, 2398-2403 (2012).
37. Harris, RE et al. Pregabalina retifica química cerebral aberrante, conectividade e resposta funcional em pacientes com dor crônica. *Anesthesiology* **119**, 1453-1464 (2013).
38. Mansouri, F. a., Tanaka, K. & Buckley, MJ Ajustamento comportamental induzido por conflito: uma pista para as funções executivas do córtex pré-frontal. *Nat. Rev. Neurosci.* **10**, 141-52 (2009).
39. Kong, J. Brain Activity Associated with Expectancy-Enhanced Placebo Analgesia as Measured by Functional Magnetic Resonance Imaging. *J. Neurosci.* **26**, 381-388 (2006).
40. Hsieh, JC, Belfrage, M., Stone-Elender, S., Hansson, P. & Ingvar, M. Representação central da dor neuropática crônica contínua estudado por tomografia por emissão de pósitrons. *Pain* **63**, 225-236 (1995).
41. Valet, M. et al. Pacientes com distúrbio de dor apresentam perda de matéria cinzenta em estruturas de processamento de dor: uma morfometria baseada em voxel. *Estudar. Psychosom. Med.* **71**, 49-56 (2009).
42. Vaseghi, B., Zoghi, M. & Jaberzadeh, S. A estimulação anódica transcraniana por corrente contínua modula a percepção sensorial e a dor? Um estudo de meta-análise. *Clin. Neurophysiol.* **125**, 1847-1858 (2014).
43. da Silva, NRJ et al. Intervenções neuromodulatórias combinadas na dor experimental aguda: avaliação da melatonina e não estimulação cerebral invasiva. *Frente. Behav. Neurosci.* **9**, 77 (2015).
44. Fregni, F. et al. Considerações regulatórias para o uso clínico e de pesquisa da estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS): revisão e recomendações de um painel de especialistas. *Clin Res Regul Aff.* **32**, 22-35 (2016).
45. O'Connell, NE, Wand, BM, Marston, L., Spencer, S. & Desouza, LH Técnicas de estimulação cerebral não invasivas para dor crônica. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1-74, doi: [10.1002/14651858.CD008208.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008208.pub2) (2010).
46. Boggio, PS, Rocha, RR, da Silva, MT & Fregni, F. Efeitos modulatórios diferenciais da estimulação transcraniana por corrente contínua em uma tarefa de expressão facial ir-não-ir em homens e mulheres. *Neurosci. Lett.* **447**, 101-105 (2008).
47. Aposta, expectativas de TD e ansiedade como mediadores dos efeitos do placebo na dor. *Pain* **115**, 225-226 (2005).
48. Eippert, F., Finsterbusch, J., Bingel, U. & Büchel, C. Evidência direta para o envolvimento da medula espinal na analgesia placebo. *Science (80-)*. **326**, 404 (2009).
49. Nitsche, M. a., Nitsche, M. a., Paulus, W. & Paulus, W. Alterações de excitabilidade induzidas no córtex motor humano por fracas transcranianas estimulação por corrente contínua. *J. Physiol.* **527** (Pt 3), 633-9 (2000).
50. Stagg, CJ & Johansen-Berg, H. Estudando os efeitos da estimulação por corrente contínua transcraniana na recuperação de acidente vascular cerebral usando magnética imagem por ressonância. *Frente. Zumbir. Neurosci.* **7**, 1-8 (2013).
51. Craig, a. DB Momentos emocionais ao longo do tempo: uma possível base neural para a percepção do tempo na insula anterior. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* **364**, 1933-42 (2009).
52. DaSilva, AF, Volz, MS, Bikson, M. & Fregni, F. Posicionamento de eletrodo e montagem em estimulação transcraniana por corrente contínua. *J. Vis. Exp.* e2744, doi: [10.3791/2744](https://doi.org/10.3791/2744) (2011).
53. Polania, R., Paulus, W., Antal, A. & Nitsche, MA Apresentando a teoria dos grafos para rastrear alterações neuroplásticas em repouso cérebro humano: um estudo de estimulação transcraniana por corrente contínua. *Neuroimage* **54**, 2287-2296 (2011).
54. Datta, A., Truong, D., Minhas, P., Parra, LC & Bikson, M. Variação interindividual durante a estimulação transcraniana por corrente contínua e normalização da dose usando modelos computacionais derivados de ressonância magnética. *Frente. Psychiatry* **3**, 1-8 (2012).
55. Castillo-Saavedra, L. et al. Tratamento clinicamente eficaz da dor da fibromialgia com corrente contínua transcraniana de alta definição Estimulação: Otimização de dose aberta de fase II. *J. Pain* **17**, 14-26 (2016).
56. Wolfe, F. et al. Os critérios diagnósticos preliminares do American College of Rheumatology para fibromialgia e medição de gravidade dos sintomas. *Arthritis Care Res* **62**, 600-610 (2010).
57. Bennett, R. Fibromyalgia: present to future. *Curr. Rheumatol. Rep.* **7**, 371-376 (2004).
58. Garavan, H., Ross, TJ & Stein, EA Right hemispheric dominance of inhibitory control: an event-related functional MRI study. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**, 8301-8306 (1999).
59. Bertolazi, AN et al. Validação da versão em português do Brasil do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh. *Sleep Med.* **12**, 70-75 (2011).
60. Gorenstein, C., Pang, W., Argimon, I. & Werlang, B. *Manual do Inventário de depressão de Beck - BDI-II*. (Casa do Psicólogo, 2011).
61. Amorim, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev. Bras. Psiquiatr.* **22**, 106-115 (2000).

62. Marques, AP et al. Validação da versão Brasileira do Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). *Rev. Bras. Reumatol.* **46**, 24-31 (2006).
63. Sehn, F. et al. Adaptação transcultural e validação da versão em português brasileiro da escala de catastrofização da dor. *Dor Med* **13**, 1425-1435 (2012).
64. Brunoni, AR & Fregni, F. Projeto de ensaio clínico em pesquisa psiquiátrica de estimulação cerebral não invasiva. *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* **20**, e19 - e30 (2011).
65. Fan, J., McCandliss, BD, Sommer, T., Raz, A. & Posner, MI Testing the Efficiency and Independence of Attentional Networks. *J. Cogn. Neurosci.* **14**, 340-7 (2002).
66. Schestatsky, P. et al. Reatividade autonômica da pele a estímulos termoalérgicos. *Clin. Auton. Res.* **17**, 349-355 (2007).
67. Backonja, MM et al. Valor dos testes sensoriais quantitativos em distúrbios neurológicos e de dor: consenso NeuPSIG. *Pain* **154**, 1807-1819 (2013).

Reconhecimentos

Esta pesquisa foi financiada por bolsas e material de apoio das seguintes agências brasileiras: Comitê para o Desenvolvimento de Pessoal de Nível Superior - CAPES; Programa de Cooperação Internacional - CAPES (023/11); Professor Visitante Especial Pesquisador (Nº 71/2013) e Auxílio Material (Prof. Wolnei Caumo); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq (bolsa para Dr. ILS Torres, Dr. W. Caumo); Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS). Esta pesquisa foi apoiada por bolsas das seguintes agências brasileiras: Processo nº 1245/13 da Agência Brasileira de Inovação (FINEP) (Caumo W).

Contribuições do autor

AFS participou do alinhamento da sequência, participou da concepção do estudo e realizou a estatística análise e concepção do estudo, participação na sua concepção e coordenação e auxílio na redação do manuscrito. MZ redigiu o manuscrito e participou do alinhamento da sequência. SC redigiu o manuscrito, participou da concepção do estudo e realizou a análise estatística e idealizou o estudo, participou na concepção e coordenação e auxiliou na redação do manuscrito. JL Redigiu o manuscrito, participou na concepção do estudo e realizou a análise estatística e idealizou o estudo, participou da sua concepção e coordenação e auxiliou na redação do manuscrito. FF participou da concepção do estudo e realizou a análise estatística e concebeu o estudo, participou da sua concepção e coordenação e auxiliou na redação do manuscrito. ILST idealizou o estudo, participou de sua concepção e coordenação e auxiliou

redação do manuscrito. WC redigiu o manuscrito, participou do alinhamento da sequência, participou do delineamento do estudo e realização da análise estatística e Elaboração do estudo, participação no delineamento e coordenação e auxiliou na redação do manuscrito.

informação adicional

Concorrência de interesses: Os autores declaram não haver concorrência de interesses.

Nota do editor: a Springer Nature permanece neutra em relação às reivindicações de jurisdição em mapas publicados e afiliações institucionais.

Este trabalho está licenciado sob uma Licença Internacional Creative Commons Atribuição 4.0. As imagens ou outro material de terceiros neste artigo está incluído na licença Creative Commons do artigo, salvo indicação em contrário na linha de crédito; se o material não estiver incluído na licença Creative Commons, os usuários precisarão obter permissão do detentor da licença para reproduzir o material. Para ver uma cópia deste licença, visita <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

© The Author (s) 2017