

Pré-prova de jornal

Grande efeito de tratamento com direto transcraniano domiciliar estendido
estimulação atual sobre o córtex pré-frontal dorsolateral na fibromialgia:
Uma Prova de Conceito Sham-Randomized Clinical Study

Aline P Brietzke, Maxciel Zortea, Fabiana Carvalho,
Paulo RS Sanches, Jr Danton P Silva,
Iraci Lucena da Silva Torres, Felipe Fregni, Wolnei Caumo

PII: S1526-5900 (19) 30770-9
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.06.013>
Referência: YJPAI 3770

Aparecer em: *Journal of Pain*

Data de recebimento: 17 de fevereiro de 2019
Data de revisão: 23 de maio de 2019
Data de aceitação: 27 de junho de 2019

Por favor citar esta artigo como: Aline P Brietzke, Maxciel Zortea, Fabiana Carvalho,
Paulo RS Sanches, Jr Danton P Silva, Iraci Lucena da Silva Torres, Felipe Fregni,
WolneiCaumo, Grande efeito de tratamento com corrente contínua transcraniana domiciliar estendida
estimulação sobre o córtex pré-frontal dorsolateral na fibromialgia: uma prova de conceito Sham-Randomized
Clinical Study, *Journal of Pain* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.06.013>

Este é um arquivo PDF de um manuscrito não editado que foi aceito para publicação. Como um serviço aos nossos clientes, estamos fornecendo esta versão inicial do manuscrito. O manuscrito vai sofrer revisão, composição e revisão da prova resultante antes de ser publicada em sua forma final. Por favor observe que, durante o processo de produção, podem ser descobertos erros que podem afetar o conteúdo, e todas as isenções de responsabilidade legais que se aplicam à revista pertencem.

© Publicado pela Elsevier Inc. em nome da American Pain Society

Página 2

luzes

- Um longo período de tDCS autoaplicado em casa produziu melhorias em dor de fibromialgia
- Os resultados apóiam a viabilidade da ETCC domiciliar para melhorar a fibromialgia sintomas
- Os resultados fornecem dados adicionais para usar o DLPFC como um alvo para o tratamento da fibromialgia
- O BDNF sérico pode ser um preditor valioso da magnitude da ETCC em pontuação de dor diminui

Página 3**Grande efeito de tratamento com estimulação de corrente contínua transcraniana domiciliar estendida sobre o córtex pré-frontal dorsolateral na fibromialgia : A Prova de Conceito Sham-****Estudo clínico randomizado.**

Aline P Brietzke ^{1,2}, Maxciel Zortea ^{1,2}, Fabiana Carvalho ^{1,2}, Paulo RS Sanches ³, Danton P Silva Jr ³, Iraci Lucena da Silva Torres, Felipe Fregni ⁴, Wolnei Caumo ^{1,2,4,5,6}

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); ²Laboratório de Dor e Neuromodulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brasil; ³Laboratório de Engenheiro Biomédico em HCPA; ⁴Laboratório de Neuromodulação e Centro de Aprendizagem de Pesquisa Clínica, Física e Departamento de Reabilitação, Spaulding Rehabilitation Hospital, Boston, MA, EUA; ⁵Dor e Serviço de Cuidados Paliativos no HCPA e ⁶Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, UFRGS.

AUTOR CORRESPONDENTE: Wolnei Caumo MD, PhD; Departamento: Laboratório de Dor e Neuromodulação; Instituição: Hospital de Clínicas de Porto Alegre da UFRGS. Endereço: Ramiro Barcelos, 2350 - CEP 90035-003 Bairro Rio Branco - Porto Alegre - RS. Telefone: (55) 51- 3359,8083. Fax: (55) 51- 3359,8083

ENDEREÇOS DE E-MAIL DOS CO-AUTORES:

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)

Página 4**Seção de divulgações**

A presente pesquisa foi apoiada pelas seguintes agências de fomento brasileiras: (i)

Comissão de Desenvolvimento de Pessoal de Nível Superior - CAPES PNPd (bolsa para MZ

com bolsa de Pós-doutorado, Bolsa # 2015; AB, FC). (ii) Conselho Nacional de Ciência e

Desenvolvimento Tecnológico - CNPq (bolsa Dr. WC). (iii) Programa de Pós-graduação em Medicina

Ciências da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. (iv) Pós-graduação

Grupo de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (AS, PS, DS). (v) Fundação para

Apoio à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS). Agência Brasileira de Inovação (FINEP

[Financiadora de Estudos e Projetos]); processo número 1245/13 para Iraci LS Torres e Wolnei

Caumo). Doação (FAPERGS-PRONEM: nº 16 / 2551-0000249-5). WC, acordo FF para ser

responsável por todos os aspectos do trabalho para garantir que as questões relacionadas com a precisão ou

integridade de qualquer parte do trabalho é devidamente investigada e resolvida.

Página 5**Abstrato**

Este ensaio clínico randomizado duplo-cego testou a hipótese de que sessenta sessões de estimulação anódica (a) -transcraniana por corrente contínua (ETCC) domiciliar sobre dorsolateral córtex pré-frontal (DLPFC) seria melhor do que sham-tDCS domiciliar para melhorar o dor generalizada e a dor relacionada à deficiência (DRP). tDCS foi auto-administrado com um dispositivo especialmente desenvolvido após treinamento presencial. O anodal-tDCS (2mA por 30 minutos) durante o DLPFC esquerdo foi auto-administrado com um dispositivo especialmente desenvolvido seguindo pessoalmente Treinamento. Vinte mulheres, de 18 a 65 anos de idade, foram randomizadas em dois grupos [active- (a) -tDCS (n = 10) ou sham- (s) -tDCS (n = 10)]. A análise post hoc revelou que após as primeiras 20 sessões de a-tDCS os escores cumulativos de dor foram reduzidos em 45,65% [7,25 (1,43) vs. 3,94 (1,14), ativo vs. sham tDCS, respectivamente]. Após 60 sessões, durante a avaliação de 12 semanas, pontuações de dor reduzido em 62,06% no grupo ativo [redução VAS, 7,25 (1,43) para 2,75 (0,85)] em comparação para 24,92% no grupo s-tDCS, [média (DP) 7,10 (1,81) vs. 5,33 (0,90)], respectivamente. Isto reduziu o risco de uso de analgésicos em 55%. Níveis séricos mais elevados de derivados do cérebro O fator neurotrófico (BDNF) previu diminuições mais elevadas nos escores de dor ao longo do tratamento.

PERSPECTIVA: Estas descobertas trazem três percepções importantes: (i) mostram que um período prolongado de tratamento (60 sessões, até o momento o maior número de sessões de ETCC testadas) para fibromialgia induz grandes reduções de dor (um grande tamanho de efeito de 1,59) e (ii) apóiam a viabilidade de tDCS domiciliar como método de intervenção; (iii) fornecer dados adicionais sobre o alvo DLPFC para o tratamento da fibromialgia. Finalmente, nossos resultados também destacam que o BDNF para indexar a neuroplasticidade pode ser um valioso preditor da magnitude das diminuições dos escores de dor ao longo o tratamento.

Palavras-chave: Fibromialgia, dor, ETCC, deficiência, depressão, BDNF.

Registro do teste: número NCT02652988.

Página 6

Introdução

A fibromialgia engloba sintomas da síndrome de sensibilização central (CSS) ²⁶ tal como níveis aumentados de angústia emocional, distúrbios do sono, humor deprimido, catastrofização pensamento, déficits cognitivos e comprometimento da memória⁵⁸ No entanto, de acordo com a sistemática revisões, os tratamentos farmacológicos têm um papel limitado em um número substancial de pacientes com fibromialgia.^{22,23} Uma nova opção com evidências crescentes para o tratamento da fibromialgia é a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC). Seu efeito é provavelmente sensível ao neuroplástico estado, conforme demonstrado em estudos recentes no neurotrópico derivado do cérebro de soro de fibromialgia fator (BDNF) previu o efeito tDCS na memória de curto prazo ⁴² e melhorar o deficiência devido à dor após cirurgia de hálux valgo. ⁴¹

O córtex motor primário (M1) tem sido o alvo mais estudado para melhorar a dor ^{24,31,59} No entanto, uma aplicação de curto prazo da ETCC anódica sobre o lado dorsolateral esquerdo o córtex pré-frontal (DLPFC) melhorou a fadiga, ¹¹ a dor e o desempenho cognitivo em fibromialgia. ^{11,42,46} Da mesma forma, a eficácia tDCS para a depressão em DLPFC foi consistentemente demonstrado^{5,30} A melhora nos escores de dor foi a favor da aplicação de tDCS sobre M1 com um número de cinco a dez sessões de sessões de tDCS de 20 min de 2 mA. ^{18,50,59} Porém, com dez sessões, os benefícios se mantiveram por 60 dias após o término do tratamento. ⁵⁰ O mesmo estudo mostrou que dez sessões tDCS sobre DLPFC levaram a um transiente melhora nos escores de dor ^{14,50} e qualidade de vida. ⁵⁰ Outro estudo descobriu que oito sessões de O tDCS aplicado sobre o DLPFC (sessões de 20 min tDCS de 1,5 mA) distribuído ao longo de 4 semanas foi o suficiente para reduzir os sintomas de dor na fibromialgia.⁴⁹ Da mesma forma, a eficácia do tDCS sobre o DLPFC na depressão foi demonstrado. ^{5,30} Levando em consideração que na dor crônica

alterações na integridade anatômica e no funcionamento das regiões cerebrais envolvidas na dor

controle e funcionamento cognitivo e / ou emocional ⁶ o DLPFC é um site apropriado para aplicar tDCS com o objetivo de melhorar a dor e outros sintomas cardinais da fibromialgia (ou seja, qualidade do sono,

Página 7

sintomas depressivos e incapacidade devido à dor). Além disso, o uso desta montagem é apoiado pela relação bem estabelecida entre depressão e dor crônica. 18,34

Como mencionado anteriormente, as evidências sobre a eficácia da ETCC na fibromialgia estão crescendo. No entanto, atualmente geralmente os tratamentos usando ETCC são feitos sob supervisão direta em centros médicos e, além disso, dados atuais mostram que tratamentos prolongados com até 30 podem ser necessárias sessões para a eficácia do tratamento.¹² Assim, para viabilizar a oferta de um dispositivo para uso em casa, nosso grupo publicou recentemente os resultados da validação do dispositivo tDCS desenvolvido pelo nosso grupo.⁷ Eles mostraram que o método é seguro com efeitos como os observados em estudos que a estimulação foi administrada em centros médicos. Este baseado em casa (HB -) - tDCS dispositivo permite programar os parâmetros do estímulo de acordo com os pré-definidos pelo clínico com um sistema de bloqueio para evitar alterações por outros assuntos. Além disso, permite monitorar a adesão ao tratamento, registrando o tempo de uso, impedância e corrente fluxo. Assim, este estudo testou a hipótese de que sessenta sessões durante 12 semanas de (HB -) - active- (a) DCS no DLPFC anódico esquerdo e no DLPFC catódico direito seria melhor do que sham-tDCS para melhorar os escores de dor diários ao longo de doze semanas de tratamento (primário resultado). Além disso, examinamos o impacto do efeito cumulativo da ETCC na dor após a 20ª e 60ª sessão. Além disso, investigamos se o estado de neuroplasticidade, conforme avaliado pelo BDNF sérico no início do estudo, poderia prever o efeito do tDCS na dor. Secundário os resultados foram outras medidas, nomeadamente incapacidade devido à dor, uso de analgésicos, psicológico sintomas (sintomas depressivos, catastrofização) e limiar de dor.

materiais e métodos

Desenho do estudo e elegibilidade

O Comitê de Ética em Pesquisa aprovou o protocolo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). IRB Conselho de Revisão Institucional (CAAE 35753214.4.0000.5327). Pacientes forneceu consentimento informado oral e escrito antes de participar neste estudo duplo randomizado

Página 8

ensaio cego controlado por simulação. Dados desidentificados relacionados à intervenção e resultados primários serão disponibilizados mediante solicitação para Caumo W (wcaumo@hcpa.edu.br) sem restrição de horário. O recrutamento foi realizado no período de janeiro de 2017 a julho de 2018.

Crítérios de inclusão e exclusão

Incluimos 20 mulheres adultas, destros, com idades entre 18 e 65 anos, que lêem e escrevem. Eles foram recrutados no ambulatório de dor do HCPA e por meio de publicidade em jornal. Eles foram incluídos se tivessem um diagnóstico de fibromialgia pelos critérios do protocolo de avaliação padrão para diagnóstico de fibromialgia (de acordo com —American College of Rheumatology - 2016 Revisões ao 2010/2011) aplicadas por médicos com mais de dez anos de experiência em cuidados com a dor. Devem apresentar incapacidade diária para as atividades rotineiras devido a fibromialgia durante os três meses anteriores à inscrição, relatar uma pontuação de pelo menos 50 mm na escala visual analógica de 0-100 mm (VAS 0-100 mm). Além disso, eles concordaram que não poderiam alterar as doses de antidepressivos e anticonvulsivantes durante o período do estudo. Exclusão critérios: ter contra-indicações para NIBS de acordo com o recomendado pela Diretriz; ³⁸ para ter uma história positiva de artrite reumatóide, lúpus, doença autoimune, neurológica ou doença oncológica e qualquer doença clínica não compensada (ou seja, doença cardíaca isquêmica, renal doença, doença hepática, etc.). Além disso, foram excluídos aqueles que usaram drogas ilícitas nos últimos seis meses.

Justificativa do tamanho da amostra

Estimamos o tamanho da amostra com base nos escores de dor de nosso estudo anterior (esses dados

relacionadas às medidas de dor não foram publicadas⁵¹). Para detectar a diferença de 2,5 cm entre os grupos em pontuações de dor no VAS em 12 semanas de tratamento e um desvio padrão de 1 (assumindo um poder de 0,80, bilateral, nível de significância de 0,05, correlação de 0,6 entre medidas repetidas e uma perda de 10% em todo o estudo) a análise indicou um tamanho de amostra de 16 indivíduos,

Página 9

dividido em dois grupos balanceados ($n = 8$) com proporção de 1: 1. Levando em consideração o múltiplo desfechos, o tamanho final da amostra foi de 20 pacientes (10 por grupo). Esta diferença permite detectar um tamanho de efeito moderado ($f = 0,2$).

Randomization

Números randomizados foram gerados usando software apropriado para atribuir 20 pacientes, uma alocação de 1: 1 para os grupos a-tDCS ou s-tDCS. Para evitar que os avaliadores estivessem prevendo para saber como os próximos pacientes seriam alocados para o tratamento, usamos quatro blocos de cinco. Antes de o fase de recrutamento, dois investigadores que fizeram a randomização e não estavam envolvidos nas avaliações do paciente elaboraram os envelopes que continham o número de Randomization. Os envelopes foram lacrados, numerados sequencialmente e após o participante consentiu em participar do estudo; foram abertos na ordem numérica registrada no fora do envelope.

Cegante

Durante todo o cronograma do protocolo, os participantes, a equipe de pesquisa e os investigadores foram todos cegos para a alocação. Dois engenheiros biomédicos (PRS e DPS) que não estavam envolvidos na a avaliação dos pacientes preparou o dispositivo tDCS para fornecer estimulação ativa ou simulação de acordo com o código de randomização. Para garantir a cegueira do paciente, na estimulação simulada o equipamento foi pré-programado para fornecer uma estimulação de aumento de 15 segundos (0 a 2 mA), então uma estimulação descendente de 15s até que a intensidade da corrente fosse desligada. No experimento final, perguntamos aos participantes se eles receberam terapia ativa ou simulada e eles avaliaram seus

confiança no tratamento recebido em uma escala de Likert de 1 (sem confiança) a 5 (totalmente confiante).

Intervenção

Página 10

O eletrodo anódico foi usado sobre o DLPFC esquerdo e o eletrodo de cátodo à direita DLPFC. A corrente aplicada foi de 2mA por 30 minutos por cinco dias consecutivos por 12 semanas.^{11,38,39} A corrente foi fornecida usando eletrodos de 35cm² revestidos com uma esponja vegetal, que foi umedecido com solução salina antes do início da estimulação por duas cânulas acopladas ao eletrodo. Um engenheiro médico preparou o dispositivo para oferecer um número de simulações, com intervalo mínimo entre duas sessões consecutivas de 16 horas. As capas de neoprene foram produzidas em tamanhos pequeno, médio e grande e o tamanho da capa foi selecionado de acordo com a circunferência da cabeça de cada paciente. Fazendo isso e tendo a posição do eletrodo dentro da tampa foi corrigido, a posição do eletrodo foi então precisa para o assunto Para facilitar a identificação e evitar o posicionamento incorreto dos eletrodos, o ânodo foi pintado de vermelho e catodo preto, embora todo o equipamento (dispositivo e tampa) tenha sido entregue para o participante já configurado e eles não podem alterar nenhuma parte dele. Detalhes do dispositivo e o processo passo a passo para autoadministrar o dispositivo tDCS para ser usado em casa pode ser visto clicando no link <<https://www.jove.com/video/57614/home-based-transcranial-direct-current-stimulation-device-development>>. Os pacientes vieram ao centro para a linha de base avaliação (visita 1), após seis semanas de tratamento (visita 2) e após o final do tratamento (visita 3). Nas visitas 2 e 3, verificamos a conformidade do tratamento armazenado no sistema do dispositivo. Essas informações foram baixadas por um engenheiro não envolvido no tratamento dos pacientes. Esses registros nos permitiram ver os parâmetros como intensidade de corrente média, impedância, duração de a sessão e o momento da aplicação. O engenheiro manteve esses dados sob seus cuidados até ao final do estudo. Os detalhes sobre a descrição dos procedimentos do estudo ao longo do tempo são

apresentado na Figura 1.

----- Insira a Figura 1 -----

Instrumentos e Avaliações

Página 11

Os resultados primários foram a pontuação da dor na Escala Visual Analógica (VAS) [global dor nas últimas 24 horas]. Os resultados secundários foram a deficiência relacionada à dor (DRP) como medido pela versão em português do Brasil do Profile of Chronic Pain: Screen (B-PCP: S),⁹ uso de analgésicos, sintomas psicológicos (sintomas depressivos, catastrofização), sono qualidade e medidas psicofísicas [limiar de pressão de dor (PPT) e limiar de dor por calor (HPT)].

Resultado primário - dor global nas últimas 24 horas ao longo de 12 semanas de tratamento

- a) A intensidade da dor foi avaliada com VAS de 100 mm. As pontuações VAS variaram de nenhuma dor (zero) à pior dor possível (100 mm). Eles foram convidados a responder à seguinte pergunta usando a EAV da dor: i) considerando a sua dor, quão intensa foi a sua pior dor durante a última 24 horas.

Desfechos secundários - deficiência devido à dor, uso de analgésicos e medições psicofísicas

- b) B-PCP: S - versão em português brasileiro do Profile of Chronic Pain: Screen - foi usado para identificar a experiência de dor multidimensional de um indivíduo. As subescalas B-PCP: S avaliam o gravidade (quatro itens; intervalo possível de 0-32), interferência na vida diária (seis itens; intervalo possível 0-36) e carga emocional (cinco itens; intervalo possível de 0-25). Um critério aceito para definir deficiência relacionada à dor é uma dor crônica ou recorrente ou desconforto que causa restrição,^{9,53} assim, assumimos que pontuações mais altas no B-PCP: S indicavam maior deficiência ou disfunção no trabalho, em casa, em situações sociais e / ou maior carga emocional.

- c) Uso de analgesia complementar: os pacientes podem usar medicação analgésica adicional (paracetamol, ibuprofeno, codeína ou tramadol) para aliviar a dor, se necessário. Eles eram tem permissão para usar como analgesia de resgate 750 mg de paracetamol até quatro vezes por dia (QID) e 200 mg de ibuprofeno no máximo QID. Além disso, se a dor persistisse, eles poderiam usar Dorflex® (Sanofi Aventis, São Paulo, Brasil; 35 mg de citrato de orfenadrina combinado com

Página 12

300 mg de dipirona e 50 mg de cafeína). Se a dor persistisse, os pacientes poderiam usar 60 mg de codeína até QID ou tramadol três vezes ao dia (TID). Todos os medicamentos podem ser usados a máximo de quatro vezes ao dia. Os pacientes foram solicitados a registrar sua ingestão de analgésicos durante o período de tratamento em seus diários, e esses diários foram revisados a cada visita ao centro. A dose total de analgésico tomada durante a última semana de tratamento foi considerada para o análise.

- d) Teste sensorial quantitativo: um protocolo padronizado de teste sensorial quantitativo (QST) foi realizada pelo mesmo pesquisador. A medida aplica os limites do método com um termodo de dispositivo baseado em Peltier de computador (30⁴⁴X30⁴⁴mm) à pele na parte ventral aspecto do meio do antebraço. O conjunto em °C₂ foi aumentado a uma taxa de 1 °C / s até o máximo de 52 °C. O limiar de dor pelo calor de cada paciente foi definido como a média de três avaliações realizadas com intervalo interestímulo de 40 s. ⁴⁴

- e) PPT: foi realizado no braço direito usando um algômetro eletrônico (J-Tech Medical Industries, Midvale, UT, EUA). Os pacientes foram instruídos a alertar ao sentir o início da dor verbalmente. O PPT foi definido como a média de três medições sucessivas realizadas em 3-5 intervalos de minutos.³

Medidas clínicas: sintomas depressivos, catastrofização da dor e qualidade do sono

Todos os testes psicológicos utilizados neste estudo foram validados para o Brasil população ^{9,45,56} Os seguintes instrumentos foram usados para avaliar os sintomas psicológicos e qualidade do sono: O Inventário de Depressão de Beck-II (faixa de pontuação de 0-63)⁵⁵ a dor brasileira

Escala catastrofizante - BP-PCS (pontuação varia de 0 a 52)⁴⁵ e a Qualidade do Sono de Pittsburgh Índice (PSQI) (faixa de pontuação de 0-21).²

Outros instrumentos e avaliações

Página 13

Para avaliação da qualidade de vida foi utilizado o Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ).

Para avaliar a ansiedade foi utilizado o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) e o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) e o Inventário de Sensibilização Central Inventário, modificado e validado para uma população brasileira (CSI-BP) foi usado para avaliar sintomas da síndrome de sensibilização central.⁸ Dados demográficos e comorbidades médicas

foram avaliados por meio de um questionário padronizado. Para avaliar os efeitos colaterais da tDCS foi usado o Questionário de avaliação sistemática para tratamento.

f) Níveis séricos de BDNF: Amostras de sangue basal foram coletadas e após a 60ª sessão no fim do tratamento. No tempo máximo de uma hora após a coleta, as amostras de sangue foram centrifugado e o soro separado em alíquotas de 0,5 ml para posterior análise. O BDNF os níveis séricos foram determinados por ELISA sanduíche usando anticorpos monoclonais específicos para a neurotrofina (R&D Systems, Minneapolis, Estados Unidos) usando o fabricante protocolo. Todas as amostras foram analisadas em duplicata para evitar variação intra-ensaio. Dois placas por kit foram usadas em dois dias diferentes, na mesma semana, a fim de avaliar o variação inter-ensaio. Os protocolos foram realizados de acordo com as instruções do fabricante.

O Imunoabsorvente Enzimático determinou o BDNF sérico. O limite de detecção inferior para O BDNF do kit é 7,8 pg / ml. Ensaio (ELISA) usando um kit ChemiKine BDNF Sandwich ELISA, CYT306 (Chemicon / Millipore, Billerica, MA, EUA). A densidade óptica foi medida usando um Leitor ELISA no comprimento de onda de 450 nm (GloMax Multi leitor de microplacas, Promega) ou o Bio-Plex[®]-200 instrumento (Bio-Rad) para as medições do ensaio de multiplexação. Proteína total foi medido pelo método de Bradford usando albumina de soro bovino como padrão. Os dados

foram expressos em pg / mg de proteína.

Análise Estatística

O teste *t* para amostras independentes, qui-quadrado ou teste exato de Fisher foram usados para comparar variáveis contínuas e categóricas, respectivamente. Para distribuições não paramétricas,

Página 14

as comparações dos grupos foram realizadas com o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney. Contínuo as variáveis foram testadas para distribuição normal usando o teste de normalidade de Shapiro-Wilk.

Os efeitos do tratamento foram estimados por meio de um modelo misto para medições repetidas (MMRM), assumindo uma matriz de correlação não estruturada⁵². O BDNF da linha de base foi usado para examinar a influência do estado de neuroplasticidade como um modulador da eficácia do tratamento em os escores de dor diários relatados no VAS ao longo de 12 semanas de tratamento. Os modelos incluídos efeitos fixos para o grupo de tratamento (a-tDCS ou s-tDCS) foi usado para analisar o efeito principal sobre o resultado primário [cumulativo de mudança de pontuação diária no VAS (0-10) para cada semana ao longo do tempo de tratamento (12 semanas) e resultado secundário B-PCP: S e suas subescalas avaliado após 30^o sessões (6 semanas) e após o término do tratamento (12^o semana)]. O sujeito a identificação foi usada para testar a interação entre o grupo de tratamento e o tempo. O principal efeito das diferenças médias marginais previstas entre as intervenções foi calculado por comparações de pares com um ajuste para levar em conta as comparações múltiplas pelo Teste de Bonferroni. Valores ausentes não foram um problema significativo na análise do conjunto de dados, porque perdemos cinquenta avaliações diárias em um total de 1200 relatos diários de dor na EVA (4,16%).

Uma análise multivariada de covariância (MANCOVA) foi usada para analisar o tratamento efeito (fator) na variação média para delta [(Δ) -valores, pós-intervenção menos pré-intervenção] de resultados secundários: HPT, HPT_o, sintomas depressivos, catastrofização da dor e qualidade do sono, incluída no modelo como variáveis dependentes. Tamanho do efeito (ES) foi calculado pela diferença média padronizada (SDM) (diferença média a-tDCS vs. s-tDCS) / pool de

desvio padrão da linha de base (DP)]. O ES foi interpretado da seguinte forma: pequeno se menor que 0,20 a 0,49; moderado se entre 0,50–0,79; e grande se maior que 0,80. ^{28,36} Todas as análises foram realizado com testes bicaudais com nível de significância de 5%. Os dados foram analisados usando SPSS, versão 22.0 (SPSS, Chicago, IL).

Resultados

Página 15

Características demográficas e clínicas dos sujeitos

Um total de 22 indivíduos foram incluídos neste estudo. Dois pacientes foram excluídos porque eles não atenderam aos critérios de inclusão. Um tamanho de amostra de 20 indivíduos foi randomizado e incluído na análise para a-tDCS (n = 10) ou s-tDCS (n = 10), conforme apresentado no fluxograma (Figura 2).

----- Insira a figura 2 -----

As características clínicas e demográficas dos pacientes são apresentadas na Tabela 1.

As características da linha de base foram equilibradas entre os grupos de tratamento. No tratamento de adivinhação avaliação, 19 pacientes (95,1%) acreditam ter recebido a-tDCS e um paciente (5%) acredita que receberam s-tDCS. A incidência cumulativa de queimação, formigamento, coceira e vermelhidão em a-tDCS e s-tDCS foram 25% e 17%, respectivamente ($\chi^2 = 1,92$; $P = 0,165$). Enquanto o incidência cumulativa de dor de cabeça, dor de garganta, alterações de humor e dificuldades de concentração foram relatados em 7% e 16% de a-tDCS e s-tDCS, respectivamente ($\chi^2 = 3,97$; $P = 0,046$). Tudo os efeitos colaterais foram classificados como leves.

----- Insira a tabela 1 -----

Impacto da ETCC na dor global nas últimas 24 horas ao longo de 12 semanas de tratamento (primário resultado)

O modelo misto (MMRM) revelou que a-tDCS em comparação com s-tDCS reduziu a dor pontuações significativamente na média VAS cumulativa ao longo de 12 semanas de tratamento. Nós observamos um

efeito principal para o tratamento ($F [1] = 213,37; P < 0,001$) e tempo ($F [12] = 7,66; P < 0,001$). Contudo, não observamos interação significativa do grupo de tratamento com o tempo ($F [12] = 2,03; P = 0,05$).

O BDNF da linha de base foi inversamente correlacionado com a melhora nos escores de dor em todo tratamento [$F [1] = 4,84; P = 0,02$], ($\beta = -0,006; t = -2,47; P = 0,01$). Ou seja, pacientes com maior

O BDNF no início do estudo mostrou uma redução maior nos escores de dor no VAS no final do tratamento.

Na figura 3 são apresentadas as médias cumulativas da pontuação diária de dor no VAS durante cada

Página 16

semana de acordo com o grupo de tratamento. Como pode ser visto, o grupo a-tDCS teve significativamente menor pontuações de dor em VAS em comparação com s-tDCS da segunda semana até o final do tratamento ($P < 0,001$).

Desde o início até a 4ª semana de tratamento, o a-tDCS reduziu os escores de dor em 45,65%

[média (DP) 7,25 (1,43) vs. 3,94 (1,14)] em comparação com 27,74% no s-tDCS [média (DP) 7,10

(1,81) vs. 5,13 (0,90)], respectivamente ($t = 2,61; P = 0,01$). O ES dentro do grupo após 20 sessões de

a-tDCS conforme avaliado pelo SDM foi de 2,31 (3,31 / 1,43), enquanto que no s-tDCS foi de 1,08 (1,97 / 1,81).

No final do tratamento (após 60 sessões), a-tDCS reduziu os escores de dor no VAS para 2,75

(0,85) (redução de 62,06%), quando comparado a 5,33 (0,81) no s-tDCS (redução de

24,92%) ($t = 6,94; P < 0,0001$). O ES dentro do grupo após 60 sessões de a-tDCS foi de 3,14

(4,5 / 1,43), enquanto no s-tDCS foi de 0,97 (1,77 / 1,81). O tamanho do efeito avaliado por SDM

entre os grupos no final do tratamento foi de 1,59 (2,58 / 1,62)

----- Inserir figura 2 -----

Impacto da ETCC na deficiência devido à dor (resultado secundário)

A análise MMRM revelou um efeito principal significativo para o Grupo (a-tDCS vs. s-tDCS)

e Tempo (linha de base vs. final do tratamento) na pontuação total do B-PCP: S, bem como para cada um de seus três subescalas que avaliam os seguintes aspectos relacionados à dor: severidade, incapacidade e a

carga emocional. Os termos de interação foram considerados significativos para o B-PCP total: S e para a gravidade

e subescalas de deficiência, mas não para carga emocional. As estatísticas são apresentadas na Tabela 2. O efeito do tratamento nessas medidas mostrou um grande tamanho de efeito, exceto para a gravidade que foi moderado.

----- Insira a tabela 2 -----

As comparações de pares para Grupo e Tempo no B-PCP: S total são apresentadas graficamente na Figura 4. Da linha de base ao final do tratamento, a a-tDCS mostrou uma redução de 35,18% em

Página 17

a pontuação total do B-PCP: S [média (DP) 75,99 (11,89) vs. 49,25 (21,26)] em comparação com 19,73% no s-tDCS [média (DP) 70,72 (14,30) vs. 56,76 (16,25)].

----- Insira a figura 4 -----

Impacto da ETCC no uso de analgésicos, medidas psicofísicas, sintomas psicológicos e qualidade do sono (resultados secundários)

O uso de analgésicos durante as 12 semanas de tratamento ocorreu em 64% dos pacientes sham-tratados, em comparação com 35% no a-tDCS. O risco relativo (RR) para a redução do analgésico o uso no a-tDCS foi de 55% [RR = 0,55 (IC de 95% 0,33-0,93), P <0,03]. Em a-tDCS, 60% fizeram um redução clinicamente significativa em sua dose de codeína ou tramadol em comparação com 30% em s-sham-tratado. Enquanto no total de analgésicos não opióides a-tDCS 65,5% obtiveram um resultado clinicamente significativo diminuição no número de classes de medicamentos que eles usavam em comparação com 25% nos tratados com sham. A média (DP), no início e no final do tratamento, com seus respectivos Δ -valor da depressão sintomas, catastrofização da dor, qualidade do sono, limiar de dor e tolerância à dor de acordo com os grupos de tratamento são apresentados na Tabela 3.

----- Insira a tabela 3 -----

O modelo MANCOVA foi usado para comparar o efeito do tratamento entre os grupos

avaliada por valores Δ (pós-pré-tratamento) de variáveis dependentes (sintomas depressivos, catastrofização da dor, qualidade do sono e PPT). Os resultados são apresentados na Tabela 4. Esta análise revelou efeitos significativos do tratamento, Pillai's Trace's $F(6, 13) = 4,95$; $P < 0,01$; $\eta^2_{\text{parcial}} = 0,69$. O poder desta análise foi de 92%.

----- Tabela 4 -----

Discussão

Página 18

Mostramos que o HB-a-tDCS domiciliar teve um efeito benéfico significativo sobre o sintomas cardinais de fibromialgia, ou seja, medidas de dor, incapacidade devido à dor, sintomas psicológicos, qualidade do sono e incapacidade devido à dor. Essas descobertas fornecem dados importantes que apóiam a noção de que um regime de tratamento estendido (60 sessões, que o melhor de nosso conhecimento é o mais longo tratamento na dor crônica até o momento) resulta em um grande tamanho do efeito. É provável que tenha ocorrido um efeito cumulativo ao longo do tempo: após as primeiras 20 sessões os escores de dor foram reduzidos em 45,65%, enquanto no final do tratamento a redução foi de 62,06%, com um tamanho de efeito grande (1,59).

O a-tDCS no DLPFC esquerdo produziu um efeito de cima para baixo de magnitude considerável na dor, incapacidade devido à dor e sintomas psicológicos. Seu impacto nas medidas de dor concorda com um conjunto de estudos anteriores com anodal t-DCS aplicado no M1.^{6,22,47} Apesar desses resultados são promissores, a presente evidência relacionada à dor usando tDCS sobre o DLPFC é misturado. Uma meta-análise descobriu que, na fibromialgia, 5 a 10 sessões de ETCC anódica durante o DLPFC melhorou os escores de dor no VAS e na qualidade de vida no final do tratamento. No entanto, o efeito tDCS sobre DLPFC foi transitório, enquanto a aplicação sobre M1 persistiu 60 dias em fim do tratamento.⁶⁰ Outra meta-análise encontrou uma diminuição na média da pontuação VAS por 14,9% e 19,3%, com o tDCS aplicado sobre o M1 e o DLPFC, respectivamente.⁵¹ E em pacientes com lesão da medula espinhal, ETCC anódica aplicada sobre o M1 produziu uma média padronizada diferença de efeito moderado, em um curto espaço de tempo, mas o resultado não se manteve no seguimento

35. Além disso, uma meta-análise descobriu que voluntários saudáveis responderam negativamente ao tDCS em comparação com aqueles com dor crônica, sugerindo que o efeito tDCS pode ser dependente em uma população ou condição médica específica. 32 Assim, as discrepâncias entre essas descobertas pode estar relacionado ao número de sessões de tDCS, polimorfismo genético da neuroplasticidade marcadores (por exemplo, BDNF), 57 e a natureza da disfunção nas vias neurobiológicas envolvidas em processamento da dor e o mecanismo fisiopatológico da dor (por exemplo, fibromialgia, lesão medular, etc.). Nossa hipótese é que o número de sessões pode ser um fator envolvido nessas diferenças.

Página 19

Esta hipótese encontrou suporte em estudos anteriores que não observaram melhora na dor após cinco sessões do tDCS sobre DLPFC na fibromialgia, 14 Considerando que um protocolo que compreendia dez as sessões alcançaram um benefício clínico nos escores de dor e na qualidade de vida. 50 Outra meta-análise indicou que o impacto da ETCC para reduzir a dor neuropática conseqüente à lesão medular foi evidente naqueles com lesão mais recente em comparação com aqueles com dor crônica de longo prazo. 35 A duração da dor crônica secundária, em que existe uma causa subjacente, permite-nos estimar a duração da dor com mais precisão em comparação com a dor primária crônica, como em a fibromialgia, na qual os sintomas cognitivos variaram de cerca de 50% a 90%, incluindo esquecimento, distração, dificuldades de fala / linguagem e pensamento desorganizado. 48

De acordo com estudos anteriores, nossos resultados destacam que o efeito da ETCC no dia a dia os escores de dor estão correlacionados com o estado de neuroplasticidade, de acordo com o BDNF sérico. Este resultado sugere que a direção da modulação depende do estado das redes neurais envolvidas no processamento da dor 54 que a neuroplasticidade basal pode ser um determinante da inter-variabilidade individual dos efeitos tDCS. A relevância desse achado ajuda a compreender o influência do estado de neuroplasticidade disfuncional na resposta a essa abordagem terapêutica. Além disso, representa um novo insight que pode explicar a variabilidade na reação com tDCS entre pacientes com o mesmo diagnóstico clínico. No entanto, não é simples traduzir este achado relacionado ao estado de neuroplasticidade no ambiente clínico. Embora, aponte para um

nova via para investigar o quanto o estado de neuroplasticidade mal-adaptativa pode mudar o impacto deste tipo de terapia.

As propriedades previsíveis do BDNF sobre o efeito do a-tDCS estão alinhadas com o estudo anterior que mostrou uma relação semelhante do a-tDCS aplicado no DLPFC no trabalho memória na fibromialgia ²⁵ bem como na recuperação pós-operatória do hálux valgo cirurgia. ⁶ O envolvimento do BDNF no efeito clínico da a-tDCS é plausível, uma vez que é capaz de alterar o mecanismo de neuroplasticidade envolvendo o fortalecimento glutamatérgico sinapses, enquanto enfraquece as sinapses GABAérgicas. ¹³ No entanto, devemos interpretar com

Página 20

parcimônia este resultado, porque embora o BDNF possa ser um marcador para sondar o disfuncional neuroplasticidade, não permite definir se é uma patofisiologia subjacente mecanismo da fibromialgia ou um fenômeno dependente do estado da gravidade da doença.

Na mesma linha, esses resultados destacam que o efeito da a-tDCS nos escores de dor foi cumulativo e não apresentou efeito teto. O decréscimo nas pontuações de dor ao longo do tratamento, nos permite assumir de forma indireta que pode estar relacionado ao efeito a-tDCS em o remapeamento dos sistemas neuroquímicos interrompidos, sustentando a fisiopatologia de fibromialgia. Esses efeitos são plausíveis com base nos mecanismos fisiopatológicos gerais de fibromialgia ²⁵ e por extensa literatura que relacionou o impacto de a-tDCS sobre M1 no dor com um desequilíbrio da excitabilidade / inibição nos circuitos envolvidos na dor em processamento. ¹⁷ Assim, esses achados fornecem informações adicionais que podem ajudar o clínico a decidir qual é o melhor alvo para aplicar o tDCS (ou seja, M1 ou DLPFC). Embora atualmente o a literatura é escassa para oferecer argumentos para dar suporte ao melhor alvo para o a-tDCS, talvez, a decisão deva ser individualizada levando em consideração os sintomas associados com incapacidade para as atividades diárias e a fisiopatologia da dor crônica (ou seja, fibromialgia, dor fantasma, dor neuropática, etc.). Além disso, estamos conscientes de que, embora esses resultados são promissores, mais estudos são necessários para validação científica.

O impacto clínico da a-tDCS no DPFC esquerdo nos sintomas depressivos, dor

catastrofizar e qualidade do sono. Esses resultados podem ser explicados pela regulação positiva das reações a estímulos emocionais positivos. De acordo, o estudo anterior descobriu que a estimulação anódica sobre a região DPFC esquerda melhorou a identificação de expressões emocionais positivas. ³⁷

Considerando que outro estudo descobriu que pode reduzir o grau percebido de valência emocional para imagens emocionais negativas ⁴⁰, e expressões de raiva induzidas por imagens. ¹⁶ Por outro lado, o DLPFC certo pode estar envolvido na regulação positiva de resultados emocionais negativos. Tratamento com alta frequência (ou seja, excitatória) usando magnética transcraniana repetitiva estimulação (rTMS) sobre o DLPFC direito resultou em perda de atenção prejudicada de um

Página 21

ameaça (rostos zangados)¹⁶. No entanto, mais estudos são necessários para esclarecer como a estimulação de ambos os hemisférios melhoraram os resultados relacionados à dor e incapacidade na fibromialgia.

Os efeitos de a-tDCS para melhorar PPT e HPT são apoiados por uma extensa número de estudos usando tDCS para diminuir a dor. ^{39,20,15} Embora na maior parte dos estudos o local para aplicar o a-tDCS foi o M1, ^{1,29,21} nossos resultados sugerem que a-tDCS sobre a esquerda DLPFC pode afetar o processamento sensorial-discriminativo da dor. Da mesma forma, um estudo anterior mostraram que a estimulação DLPFC melhorou o limiar de dor. ^{17,46} O teórico mecanismo de fundo para explicar o efeito da estimulação DLPFC sobre a dor é seus efeitos em circuitos a jusante, para a ínsula anterior, hipotálamo, substância cinzenta periaquedutal, núcleo accumbens e medula rostroventral. ⁵⁵ Da mesma forma, o estudo anterior apontou o papel do DLPFC na modulação da dor, particularmente na tolerância à dor. ⁴³ Assim, nossas descobertas relacionado à melhoria no PPT está alinhado com a literatura. No entanto, não encontramos este efeito no HPT. Embora não tenhamos uma explicação clara para este resultado negativo, um possível razão para explicar este efeito diferencial no limiar de dor é que o HPT avaliado por o QST é sensível à disfunção identificada em neurônios sensoriais periféricos, que é um disfunção encontrada na fibromialgia. ⁶⁰ Além disso, esta discrepância entre o limiar de dor medidas podem ser explicadas por um erro do tipo II.

Na interpretação desses resultados, certas limitações devem ser consideradas. Primeiro eles

pode ser extrapolado para mulheres com fibromialgia, uma vez que incluímos apenas mulheres para reduzir viés potencial relacionado ao sexo, que são propensas a ativação após respostas emocionais negativas (ou seja, estresse, medo e ansiedade).⁴⁸ Em segundo lugar, os resultados secundários devem ser interpretados como explicativo. Terceiro, nossos resultados corroboram com um estudo anterior que validou esta abordagem de autoaplicação para uso de longo prazo do tDCS em casa, e encontramos resultados semelhantes a esses ensaios que o tratamento estava sob supervisão direta. Quarto, embora o dispositivo tDCS usado em o estudo atual oferece uma solução técnica eficiente que permitiu aos engenheiros médicos que não envolvido no cuidado dos pacientes, programou o dispositivo tDCS de acordo com a randomização

Página 22

seqüência,¹⁹ a maioria dos pacientes acreditava ter recebido a-ETCC. Além disso, as pontuações de dor atingiram melhoria de cerca de 25% no s-tDCS. Esses resultados sugerem o efeito Hawthorne. 33

Embora este efeito não tenha sido determinado pela corrente elétrica mostrou um moderado magnitude, os benefícios clínicos da intervenção ativa mostraram um efeito de tamanho maior em todos resultados. Quinto, a falta de acompanhamento não permitiu a determinação dos efeitos de longo prazo. Finalmente, do ponto de vista clínico, esses achados fornecem dados adicionais para planejar estudos futuros (ensaios de fase III e IV) com grandes tamanhos de amostra para permitir o uso clínico de autoaplicação em HB-tDCS como uma abordagem viável e prática para uso no ambiente clínico.

Em conclusão, esses achados suportam não apenas a eficácia HB-a-tDCS, mas também a aplicação de um grande número de sessões de tDCS para melhorar a dor, sintomas psicológicos, qualidade do sono e incapacidade devido à fibromialgia. Além disso; eles sugerem que o BDNF sérico no início do estudo previu o impacto da intervenção nas medidas diárias de dor durante o tratamento.

Contribuições do autor

AB, FC, WC tiveram contribuições substanciais para a concepção ou design do trabalho. MZ, PS, DS, FF e WC redigiram o trabalho ou revisaram-no criticamente para conteúdo intelectual importante. Tudo os autores concordam e aprovam a versão final deste trabalho.

Declaração de conflito de interesse

Os autores declaram que a pesquisa foi realizada na ausência de qualquer comercial ou relações financeiras que podem ser interpretadas como um potencial conflito de interesses.

Referências

1. Ahn H, Woods AJ, Kunik ME, Bhattacharjee A, Chen Z, Choi E, Fillingim RB: Eficácia de Estimulação de corrente contínua transcraniana sobre o córtex motor primário (ânodo) e Área supraorbital contralateral (cátodo) na gravidade e mobilidade da dor clínica Desempenho em pessoas com osteoartrite do joelho: um experimentador e participante-B. *Brain Stimul* 10 (5): 902–909, 2017. doi: 10.1016 / j.brs.2017.05.007.
2. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo IC, de Barba ME, Barreto SS: Validação da versão em português do Brasil do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh. *Sleep Med* 12 (1): 70–75, 2011. doi: 10.1016 / j.sleep.2010.04.020.
3. Bonde JP, Mikkelsen S, Andersen JH, Fallentin N, Baelum J, Svendsen SW, Thomsen JF, Frost P, Kaergaard A: Compreendendo a dor musculoesquelética relacionada ao trabalho: Sintomas de estresse por causa de trabalho repetitivo ?. *Occup Environ Med* 62 (1): 41–48, 2005.
4. Brietzke AP, Rozisky JR, Dussan-Sarria JA, Deitos A, Laste G, Hoppe PFT, Muller S, Torres ILS, Alvares-da-Silva MR, de Amorim RF, Fregni F, Caumo W: Neuroplástico Efeitos da estimulação por corrente direta transcraniana na redução de sintomas dolorosos em Hepatite C crônica: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e falso de fase II. *Front Neurosci* 11; 9: 498, 2016. doi: 10.3389 / fnins.2015.00498.
5. Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Junior B, Borrione L, Moreno ML, Fernandes RA, Veronezi BP, Nogueira BS, Aparicio LVM, Razza LB, Chamorro R, Tort LC, Fraguas R, Lotufo PA, Gattaz WF, Fregni F, Benseñor IM: Trial of Electrical Direct-Current Terapia versus Escitalopram para Depressão. *N Eng J Med* 376 (26): 2523–2533, 2017.

6. Bushnell MC, Ceko M, Low LA: Controle cognitivo e emocional da dor e suas perturbações na dor crônica. *Nat Rev Neurosci*. 14 (7): 502–511, 2013. doi: 10.1038 / nrn3516.
7. Carvalho F, Brietzke AP, Gasparin A, Santos FP, Vercelino R, Ballester RF, Sanchtes PRS, da Silva Jr DP: Dispositivo de estimulação por corrente contínua transcraniana baseado em casa Desenvolvimento: um protocolo atualizado usado em casa em indivíduos saudáveis e fibromialgia Pacientes. *J Vis Exp* 14; (137), 2018. doi: 10.3791 / 57614.
8. Caumo W, Antunes LC, Elkfury JL, Herbstrith EG, Sipmann RB, Souza A, Torres ILS, Souza Dos Santos V, Neblett R: O Inventário de Sensibilização Central validado e Adaptado para a população brasileira: propriedades psicométricas e sua relação com

Página 24

- Fator neurotrófico derivado do cérebro. *J Pain Res* 10: 2109–2122, 2017. doi: 10.2147 / JPR.S131479.
9. Caumo W, Ruehlman LS, Karoly P, Sehn F, Vidor LP, Dall-Ágnol L, Chassot M, Torres ILS: Adaptação transcultural e validação do perfil de dor crônica: triagem para uma população brasileira. *Pain Med* 14 (1): 52-61, 2013. doi: 10.1111 / j.1526-4637.2012.01528.x.
 10. Cha YH, Urbano D, Pariseau N: Randomized Single Blind Sham Controlled Trial of TDCS baseado em casa adjuvante após rTMS para síndrome de Mal Debarquement: Segurança, Avaliação de eficácia e satisfação do participante. *Brain Stimul* 9 (4): 537–544, 2016. doi: 10.1016 / j.brs.2016.03.016.
 11. Chalah MA, Riachi N, Ahdab R, Mhalla A, Abdellaoui M, Créange A, Lefaucheur JP, Ayache SS: Efeitos de DLPFC esquerdo versus tDCS PPC direito na esclerose múltipla fadiga. *J Neurol Sci* 15; 372: 131-137, 2017.
 12. Castillo-Saavedra L, Gebodh N, Bikson M, Diaz-Cruz C, Brandão R, Coutinho L, Truong D, Datta A, Shani-Hershkovich R, Weiss M, Laufer I, Reches A, Peremen Z, Geva A, Parra LC, Fregni F: tratamento clinicamente eficaz da dor da fibromialgia com alta Definição Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua: Dose Aberta de Fase II

Otimização. *J Pain* 17 (1): 14–26, 2016. doi: 10.1016 / j.jpain.2015.09.009.

13. Coull JA, Beggs S, Boudreau D, Boivin D, Tsuda M, Inoue K, Gravel C, Salter MW, De

Koninck Y: BDNF de Microglia causa a mudança no gradiente do ânion neuronal

Dor neuropática subjacente. *Nature* 438 (7070): 1017–1021, 2005.

14. DallAgnol L, Pascoal-Faria P, Barros Cecilio S, Correa FI: Corrente contínua transcraniana

estimulação na neuromodulação da dor na fibromialgia: um estudo de caso. *Ann Phys*

Rehabil Med 58: 351–353, 2015. doi: 10.1016 / j.rehab.2015.10.002

Página 25

15. David MCM, Moreas AA, Costa MLD, Franco CIF: Transcranial Direct Current

Estimulação na modulação da dor neuropática: uma revisão sistemática. *Neurol Res*

40 (7): 555-563, 2018. doi: 10.1080 / 01616412.2018.1453190.

16. De Raedt R, Leyman L, Baeken C, Van Schuerbeek P, Luypaert R, Vanderhasselt

MA, Dannlowski U: Neurocognitive effects of HF-rTMS over the dorsolateral prefrontal

córtex no processamento atencional da informação emocional em mulheres saudáveis: um

estudo de fibromialgia relacionado a eventos. *Biol Psychol* 85 (3): 487-95, 2010. doi:

10.1016 / j.biopsycho.2010.09.015.

17. Deldar Z, Rustamov N, Bois S, Blanchette I, Piché M: Aumento da Inibição da Dor por

Memória de trabalho com estimulação anódica transcraniana por corrente direta à esquerda

Córtex Pré-frontal Dorsolateral. *J Physiol Sci* 68 (6): 825-836, 2018. doi: 10.1007 / s12576-

018-0598-4.

18. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L, Bravo R, Rigonatti

SP, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS: A randomizado, sham-

controlado, estudo de prova de princípio de estimulação por corrente direta transcraniana para

o tratamento da dor na fibromialgia. *Arthritis Rheum* 54 (12): 3988-3998, 2006.

19. Gandiga CP, Hummel FC, Cohen LG: Estimulação Transcraniana DC (tDCS): Uma ferramenta para

- Double-Blind Sham-Controlled Clinical Studies in Brain Stimulation. *Clin Neurophysiol* 117 (4): 845–50, 2006.
20. Garcia-Larrea L: tDCS como um procedimento para o alívio da dor crônica. *Neurophysiol Clin* 46 (3): 224, 2016.
21. Harvey MP, Lorrain D, Martel M, Bergeron-Vezina K, Houde F, Séguin M, Léonard G: Podemos melhorar a dor e o sono em idosos com corrente contínua transcraniana Estimulação? - Resultados de um estudo piloto controlado randomizado. *Clin Interv Aging* 12: 937–947, 2017. doi: 10.2147 / CIA.S133423.

Página 26

22. Häuser W, Wolfe F, Tölle T, Üçeyler N, Sommer C: The Role of Antidepressants in the Management of Fibromyalgia Syndrome. *CNS Drugs* 26 (4): 297–307, 2012.
23. Häuser W, Petzke F, Sommer C: Comparative Efficacy and Harms of Duloxetine, Milnacipran e Pregabalin in Fibromyalgia Syndrome. *J Pain* 11 (6): 505-521, 2010.
24. Hou WH, Wang TY, Kang JH: The Effects of Add-on Non-Invasive Brain Stimulation in Fibromyalgia: A Meta-Analysis and Meta-Regression of Randomized Controlled Trials. *Rheumatology (Oxford)* 55 (8): 1507–1517, 2016
25. Jahan F, Nanji K, Qidwai W, Qasim R: Fibromyalgia Syndrome: An Overview of Fisiopatologia, Diagnóstico e Gestão. *Oman Med J*, maio de 2012; 27 (3): 192–195. doi: 10.5001 / omj.2012.44.
26. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W: Neuroinflamação e Central Sensibilização na dor crônica e generalizada. *Anesthesiology* 129 (2): 343-366, 2018.
27. Kaipper MB, Chachamovich E, Hidalgo MP, Torres IL, Caumo W: Avaliação do Estrutura do Inventário de Ansiedade Traço-Estado Brasileiro usando um psicométrico Rasch Abordagem. *J Psychosom Res* 68 (3): 223–233, 2010. doi: 10.1016 / j.jpsychores.2009.09.013.

28. Kazis LE, Anderson JJ, Meenan RF: Tamanhos de efeito para interpretar as mudanças no estado de saúde. *Med Care* 27: S178-189, 1989.
29. Khedr EM, Omran EAH, Ismail NM, El-Hammady DH, Goma SH, Kotb H, Galal H, Osman AM, Farghaly HSM, Karim AA, Ahmed GA: Effects of Transcranial Direct Estimulação atual na dor, humor e nível de endorfina sérica no tratamento de Fibromyalgia: A Double Blinded, Randomized Clinical Trial. *Brain Stimul* 10 (5): 893–901, 2017. doi: 10.1016 / j.brs.2017.06.006.
30. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, Cotelli M, De Ridder D, Ferrucci R, Langguth B, Marangolo P, Mylius V, Nitsche MA, Padberg F, Palm U, Poulet E, Priori A, Rossi S, Schecklmann M, Vanneste S, Ziemann U, Garcia-

Página 27

- Larrea L, Paulus W: Diretrizes Baseadas em Evidências sobre o Uso Terapêutico do Transcraniano Estimulação por corrente direta (tDCS) .*Clin Neurophysiol* 128 (1): 56–92, 2017.
31. Lefaucheur JP: Um banco de dados abrangente de ensaios clínicos tDCS publicados (2005—2016) MOTS CLÉS. *Neurophysiol Clin* 46 (6): 319–398, 2016.
32. Luedtke K, Rushton A, Wright C, Geiss B, Juergens TP, maio A: Corrente contínua transcraniana estimulação para a redução da dor induzida clínica e experimentalmente: uma sistemática revisão e meta-análise. *Clin J Pain* 28 (5): 452–461. doi: 10.1097 / AJP.0b013e31823853e3.
33. McCambridge J, Witton J, Elbourne DR: Revisão sistemática do efeito Hawthorne: Novos conceitos são necessários para estudar os efeitos da participação na pesquisa. *J Clin Epidemiol*. 2014 Mar; 67 (3): 267-77. doi: 10.1016 / j.jclinepi.2013.08.015.
34. Meron D, Hedger N, Garner M, Baldwin DS: Corrente contínua transcraniana estimulação (ETCC) no tratamento da depressão: revisão sistemática e meta-análise de eficácia e tolerabilidade. *Neurosci Biobehav Rev*. 57: 46-62, 2015. doi: 10.1016 / j.neubiorev.2015.07.012.
35. Mehta S, McIntyre A, Guy S, Teasell RW, Loh E: Effectiveness of transcranial direct

estimulação atual para o manejo da dor neuropática após lesão da medula espinhal:

uma meta-análise. *Spinal Cord* 53 (11): 780-785, 2015. doi: 10.1038 / sc.2015.118. Epub

21 de julho de 2015.

36. Middel B, van Sonderen E: Mudança Estatística Significativa versus Relevante ou Importante

Mudança no projeto (quase) experimental: alguns conceitos e metodológicos

Problemas na estimativa da magnitude da mudança relacionada à intervenção nos serviços de saúde

Pesquisa. *Int J Integr Care* 2: e15, 2002.

37. Nitsche M, Koschack J, Pohlers H, Hullemann S, Paulus W, Happe S: Effects of front

estimulação transcraniana por corrente contínua no estado emocional e processamento em pessoas saudáveis

humanos. *Front Psychiatry* 18; 3: 58, 2012. doi: 10.3389 / fpsyt.2012.00058.

Página 28

38. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, Paulus W, Hummel

F, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A: Estimulação transcraniana por corrente contínua: Estado de
the art 2008. *Brain Stimul* 1 (3): 206-223, 2008. doi: 10.1016 / j.brs.2008.06.004.

39. O'Neill F, Sacco P, Nurmikko T: Evaluation of a Home-Based Transcranial Direct Current

Dispositivo de tratamento de estimulação (tDCS) para dor crônica: protocolo de estudo para um

Ensaio controlado randomizado. *Trials* 16: 186, 2015. doi: 10.1186 / s13063-015-0710-5.

40. Peña-Gómez C, Vidal-Piñeiro D, Clemente IC, Pascual-Leone Á, Bartrés-Faz, D: Down-

regulação do processamento emocional negativo por estimulação transcraniana por corrente contínua:

efeitos das características de personalidade. *PLoS One* 6 (7): e22812, 2011. doi:

10.1371 / journal.pone.0022812.

41. Ribeiro H, Sesterhenn RB, Souza A, Souza AC, Alves M, Machado JC, Burger NB, Torres

ILDS, Stefani LC, Fregni F, Caumo W: Corrente direta transcraniana pré-operatória

Estimulação: Exploração de uma nova estratégia para aumentar a neuroplasticidade antes da cirurgia

para controlar a dor pós-operatória. A Randomized Sham-Controlled Study. *PLoS ONE* 12

(11): e0197013, 2017.

42. Santos VSDSD, Zortea M, Alves RL, Naziazeno CCDS, Saldanha JS, Carvalho SDCR,

Leite AJDC, Torres ILDS, Souza A, Calvetti PÜ, Fregni F, Caumo W: efeitos cognitivos da estimulação transcraniana por corrente contínua combinada com o treinamento da memória de trabalho na fibromialgia: um ensaio clínico randomizado. *Sci Rep* 8 (1): 12477, 2018.

43. Sankarasubramanian V, Cunningham DA, Potter-Baker KA, Beall EB, Roelle SM, Varnerin NM, Machado AG, Jones SE, Lowe MJ, Plough EB: Transcranial Direct Current Estimulação direcionada ao motor primário versus córtex pré-frontal dorsolateral: prova de Estudo de conceito investigando a conectividade funcional de redes talamocorticais Específico para processamento de informação afetivo-sensorial. *Brain Connect* 7 (3): 182–196, 2017. doi: 10.1089 / brain.2016.0440.

Página 29

44. Schestatsky P, Stefani LC, Sanches PR, Silva Júnior DP, Torres IL, Dall-Agnol L, Balbinot LF, Caumo W: Validação de um Dispositivo Brasileiro de Teste Sensorial Quantitativo (QST) para o diagnóstico de neuropatias de pequenas fibras. *Arq Neuropsiquiatr* 69 (6): 943–948, 2011.
45. Sehn, F, Chachamovich E, Vidor LP, Dall-Agnol L, de Souza IC, Torres IL, Fregni F, Caumo W: Adaptação transcultural e validação da versão em português do Brasil da Escala de Catastrofização da Dor. *Pain Med* 13 (11): 1425–1435, 2012. doi: 10.1111 / j.1526-4637.2012.01492.x.
46. Silva AF, Zortea M, Carvalho S, Leite J, Torres IL, Fregni F, Caumo W: Anodal Estimulação por corrente contínua transcraniana sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo Modula a atenção e a dor na fibromialgia: Ensaio clínico randomizado. *Científico Reports* 7 (1): 135, 2017.
47. Tarragó Mda G, Deitos A, Brietzke AP, Vercelino R, Torres IL, Fregni F, Caumo W: O controle descendente do processamento nociceptivo na osteoartrite do joelho está associado a Desinibição intracortical: um estudo exploratório. *Medicine (Baltimore)* 95 (17): e3353, 2016. doi: 10.1097 / MD.0000000000003353.

48. Teodoro T, Edwards MJ, Isaacs JD: Uma teoria unificadora para anormalidades cognitivas em distúrbios neurológicos funcionais, fibromialgia e síndrome da fadiga crônica: revisão sistemática. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89: 1308–1319, 2018. doi: 10.1136 / jnnp-2017-317823
49. Para WT, James E, Ost J, Hart JJr, De Ridder D, Vanneste S: Differential effects of bifrontal e estimulação do nervo occipital na dor e fadiga usando corrente contínua transcraniana estimulação em pacientes com fibromialgia. *J Neural Transm* 124: 799–808, 2017. DOI 10.1007 / s00702-017-1714-y
50. Valle A, Roizenblatt S, Botte S, Zaghi S, Riberto M, Tufik S, Boggio PS, Fregni F: Eficácia da estimulação anódica transcraniana por corrente contínua (ETCC) para o tratamento de

Página 30

fibromialgia: resultados de um ensaio clínico longitudinal randomizado e controlado por sham. *J Pain Manag* 2009; 2: 353–361.

51. Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S: A estimulação anódica transcraniana por corrente contínua modular a percepção sensorial e a dor? Um estudo de meta-análise. *Clin Neurophysiol* 125 (9): 1847-58, 2014. doi: 10.1016 / j.clinph.2014.01.02
52. Verbeke G, Molenberghs G (2000): *Linear Mixed Models for Longitudinal Data*. Novo York: Springer.
53. Vidor LP, Torres ILS, Medeiros LF, Dussán-Sarria JA, Dall'Agnol L, Deitos A, Brietzke A, Laste G, Rozisky JR, Fregni F, Caumo W: Associação de Ansiedade com Intracortical Inibição e modulação descendente da dor na síndrome da dor miofascial crônica. *BMC Neurosci* 19; 15: 42, 2014. doi: 10.1186 / 1471-2202-15-42.
54. Villamar MF, Wivatvongvana P, Patumanond J, Bikson M, Truong DQ, Datta A, Fregni F: Modulação focal do córtex motor primário na fibromialgia usando 4 × 1-anel estimulação por corrente contínua transcraniana de alta definição (HD-tDCS): imediata e

efeitos analgésicos retardados da estimulação catódica e anódica. *J Pain* 14: 371–383, 2013.

doi: 10.1016 / j.jpain.2012.12.007.

55. Wager TD, AtlasLY: The Neuroscience of Placebo Effects: Connecting Context, Learning e saúde. *Nat Rev Neurosci* 16 (7): 403-418, 2015. doi: 10.1038 / nrn3976.
56. Warmenhoven F, van Rijswijk E, Engels Y, Kan C, Prins J, van Weel C, Vissers K: The Inventário de depressão de Beck (BDI-II) e uma única pergunta de triagem como ferramentas de triagem para transtorno depressivo em pacientes holandeses com câncer avançado. *Suporte Care Câncer* 20 (2): 319–324, 2012. doi: 10.1007 / s00520-010-1082-8.
57. Wei SY, Chao HT, Tu CH, Lin MW, Low I, Shen HD, et .: The BDNF Val66Met polimorfismo está associado à dinâmica de conectividade funcional da dor

Página 31

sistemas modulatórios na dismenorreia primária. *Scientific Reports* 24; 6: 23639, 2016. doi: 10.1038 / srep23639

58. Yunus MB: O papel da sensibilização central nos sintomas além da dor muscular, e o avaliação de um paciente com dor generalizada. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 21 (3): 481-497, 2007.
59. Zhu CE, Yu B, Zhang W, Chen WH, Qi Q, Miao Y: Eficácia e segurança de Estimulação Transcraniana por Corrente Direta na Fibromialgia: Uma Revisão Sistemática e Meta-análise. *J Rehabil Med* 49 (1): 2–9, 2017.
60. Zhu CE, Yu B, Zhang W, Chen WH, Qi Q, Miao Y: Eficácia e segurança de estimulação transcraniana por corrente contínua na fibromialgia: uma revisão sistemática e meta-análise. *J Rehabil Med* 49 (1): 2–9. oi: 10.2340 / 16501977-2179.

Página 32

Lendas de figuras

Figura 1. Cronograma do estudo. O momento das avaliações. Linha de base: questionário para avaliaram características clínicas e sociodemográficas, uso de analgésicos, limiar de dor pelo calor (HPT) por Quantitative Sensory Testing [(QST) e limiar de pressão de dor (PPT).

Instrumentos: Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ); Inventário de Ansiedade Traço-Estado (STAI-ET); Inventário de Sensibilização Central (CSI), para a população brasileira (CSI-BP); Beck Inventário de Depressão- (BDI-II), Escala Brasileira de Catastrofização de Dor - BP-PCS; Pittsburgh Índice de Qualidade do Sono (PSQI); B-PCP: S - versão em português brasileiro do Profile of Chronic Dor: Tela. Amostra de sangue para dosar o nível sérico do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).

Página 34

Figura 3. Médias cumulativas da pontuação diária de dor no VAS de cada semana ao longo dos 12

semanas de acordo com os dois grupos experimentais. Barras de erro representam o erro padrão do mau. Asteriscos (*) indicam uma diferença significativa entre o grupo a-tDCS e o s-tDCS ($p < 0,01$). As comparações foram realizadas usando um modelo de análise de variância mista, seguido pela correção de Bonferroni para múltiplas comparações post hoc. Transcranial direto estimulação atual (tDCS).

Figura 4. Média no B-PCP: S - versão em português do Brasil do Perfil da Dor Crônica: Pontuação total da tela para avaliar a deficiência devido à dor desde o início até a 12ª semana em final do tratamento, de acordo com os dois grupos experimentais. As barras de erro mostram o padrão erro da média (SEM). Os asteriscos (*) posicionados acima das barras indicam significantes diferenças ($P < 0,01$) dentro dos grupos. (**) Indica diferenças significativas ($P < 0,01$) entre os s-tDCS e os grupos a-tDCS. Todas as comparações foram realizadas por uma análise de variância em o Modelo Misto, seguido pela correção de Bonferroni para comparações múltiplas post hoc.

Página 36

Tabela 1. Características epidemiológicas e clínicas basais, de acordo com o tratamento grupo, os valores são dados como a média (DP) ou frequência (n = 20).

<i>Características</i>	a-tDCS (n = 10)	s-tDCS (n = 10)	<i>p-valor</i>
Anos de idade)	48,6 (8 - 59)	49,7 (45 - 54)	0,768
Índice de massa corporal (Kg / m ²)	26,7 (5,5)	29,7 (5,2)	0,220
Nível de escolaridade (anos)	12,9 (5,0)	11,8 (3,4)	0,570
Tempo de diagnóstico de fibromialgia (anos)	5,75 (1,48)	6,62 (1,64)	0,310
Empregado (sim / não)	6/4	6/4	
Fumar (sim / não)	1/9	1/9	
Uso de álcool (sim / não)	2/8	2/8	
Medicação analgésica em uso (sim / não)	10/0	2/8	
História de uso de diagnóstico de ansiedade ou ataques de pânico (sim / não)	7/3	1/9	
História de uso de transtornos de depressão (sim / não)	6/4	3/7	
Usar medicamento ativo no sistema nervoso (sim / não) **	2/8	4/6	
Inibidor seletivo de recaptção de serotonina em uso (sim / não)	0/10	2/8	
Antidepressivo tricíclico (sim / não)	1/9	1/9	
Benzodiazepina	1/9	1/9	
História de doença crônica (sim / não)	5/5	3/7	
Hipertensão (sim / não)	4/6	1/9	
Diabetes Mellitus tipo 2 (sim / não)	0/10	1/9	
Asma (sim / não)	1/9	1/9	
Pontuação de inventário de sensibilização central (CSI-BP)	61,30 (± 12,48)	55,70 (± 13,76)	0,967
Inventário de Ansiedade Traço-Estado - Estado	31,1 (± 3,5)	29,6 (± 9,4)	0,236

Inventário de Ansiedade Traço-Estado - Traço	25,5 (\pm 2,2)	21,9 (\pm 4,6)	0,032
Índice de qualidade do sono de Pittsburgh - PSQI	10,8 (6,0 - 15,0)	10,5 (4,0 - 17,0)	0,899
Escala de catastrofização da dor - PCS	33,6 (19,0 - 47,0)	24,9 (11,0 - 38,0)	0,163
Questionário de impacto da fibromialgia - FIQ	71,7 (12,0)	63,9 (21,5)	0,687
Dor na escala visual analógica (VAS)	7,25 (1,43)	7,22 (1,81)	0,946
Limiar de pressão de dor (PPT)	2,8 (1,9 - 4,2)	3,2 (2,5 - 4,3)	0,398
Perfil da dor crônica: triagem para população brasileira (B-PCP: S)	60,3 (32,5 - 94,8)	63,4 (27,9 - 94,5)	0,512
B-PCP: S - Gravidade	20 (11,5 - 29,0)	20,4 (8,5 - 30,0)	0,501
B-PCP: S - Interferência	24,9 (13,0 - 42)	27,4 (4,0 - 57,9)	0,512
B-PCP: S - carga emocional	15,3 (8,0 - 25,0)	15,5 (3,0 - 28,0)	0,501
BDNF - fator neurotrófico derivado do cérebro	35,43 (27,39)	32,27 (31,43)	0,656

* Os pacientes podem ter nenhum ou mais de um diagnóstico de acordo com o Inventário Central de Sensibilização.

** Alguns pacientes usavam mais de um tipo de medicamento.

Página 37

Tabela 2. Efeitos do tratamento na incapacidade por dor de base no escore total do B-PCP: S e suas subescalas entre os grupos: Média (desvio padrão, DP), porcentagem na mudança média antes de (B) para após (A) tratamento, diferença média com o intervalo de confiança (IC 95%) e tamanho do efeito (ES) (n = 20).

Média (SD) antes (B) tratamento	Média (SD) após um) tratamento	Porcentagem em mudança significativa (B para A) §	Diferença média mudar (B para A) s-tDCS vs. a-tDCS	Df	F	P	ES
---------------------------------	--------------------------------	---	--	----	---	---	----

Resultado Secundário

Efeito do tratamento na deficiência devido à dor durante 12 semanas de período de acompanhamento

B-PCP: S - pontuação total †

a-tDCS	75,99 (11,83) 36,88 (5,76) -50,79 (8,12)	-25,50 (-42,50 a -8,50)
s-tDCS	70,72 (14,30) 49,78 (8,74) -25,29 (24,26)	

Efeito principal do tratamento 1 8,65 0,005 1,47

Tempo 2 68,61 <0,001

Grupo de interação x tempo 2 4,83 0,01

B-PCP: gravidade da dor S ‡

a-tDCS	56,33 (16,23) 49,89 (14,62) -35,15 (7,40)	-12,40 (-23,08 a -1,46)
s-tDCS	55,85 (14,63) 38,11 (19,86) -22,75 (14,26)	

Efeito principal do tratamento 1 9,20 <0,001 0,59

Tempo 2 83,23 <0,001

Grupo de interação x tempo 2 1,83 0,02

B-PCP: interferência S nas atividades de vida diária †

a-tDCS 32,60 (6,20) 16,85 (3,23) -46,65 (13,27) -40,76 (-65,06 a -16,47)

s-tDCS 28,00 (6,91) 24,35 (4,88) -5,88 (34,07)

Efeito principal do tratamento

1 5,83 0,01 1,53

Tempo

2 17,09 <0,001

Grupo de interação x tempo

2 7,64 <0,001

B-PCP: S carga emocional †

a-tDCS 17,70 (5,10) 10,90 (3,12) -35,41 (21,90) -48,06 (-88,51 a -7,61)

s-tDCS 16,90 (6,13) 16,15 (3,60) 13,06 (26,80)

Efeito principal do tratamento

1 7,46 0,009 1,45

Tempo

2 4,42 0,01

Grupo de interação x tempo

2 2,89 0,06

*B-PCP: S - versão em português brasileiro do Profile of Chronic Pain: Screen score total . Graus de liberdade (Df)**§ Diferença média na alteração média em antes (B) depois de (A) entre tre am ent grupos (a-TDCs vs. s-ETCC).**† Modelo ANOVA misto. Grupos de diferença média**Tamanho do efeito (ES) (diferença média a-tDCS vs. s-tDCS) / Desvio padrão em s-tDCS] 12 semanas após concluir o tratamento.**O ES foi calculado pela diferença média padronizada (SDM) definida como pequena se menor que 0,20 a 0,49; moderar se entre 0,50–0,79; e grande se maior que 0,80. 31,40***Página 38****Tabela 3 .** sintomas depressivos, catastrofização da dor, qualidade do sono, limiar de dor e dor

tolerância no início do estudo e no final do tratamento de acordo com os grupos s-tDCS ou a-tDCS. *Os dados são apresentado como média e desvio padrão (DP) (n = 20).*

	s-tDCS (n = 10)		a-tDCS (n = 10)		t	P
	Média (SD)	Valor Δ	Média (SD)	Valor Δ		
Inventário Depressivo de Beck - II (BDI II)						
	20,50 (5,63)	1,00 (18,84)	27,10	-15,30 (9,38)	-2,11	,04
Linha de base			(12,21)			
Fim	21,50 (6,60)		11,80 (5,63)			
tratamento						
Escala de Catastrofização da Dor no Português Brasileiro - BP-PCS						
	24,90	-2,40 (18,27)	33,90	-20,80 (14,36)	-2,50	.02
Linha de base	(13,81)		(14,67)			
Fim	22,50 (7,74)		13,10 (5,70)			
tratamento						
Índice de qualidade do sono de Pittsburg (PSQI)						
Linha de base	24,60 (7,57)	-7,90 (9,15)	27,50 (7,63)	-19,60 (10,04)	-2,72	.01

Fim	16,70 (3,74)		7,90 (7,44)			
tratamento						
Limiar de pressão de dor (kgf)						
Linha de base	3,27 (1,15)	-0,25 (1,16)	2,89 (0,79)	1,25 (0,86)	3,29	.00
Fim	3,02 (0,72)		4,14 (0,73)			
tratamento						
Limiar de dor pelo calor (° C)						
Linha de base	36,40 (3,10)	-0,62 (2,92)	37,70 (2,74)	0,63 (1,76)	1,16	0,26
Fim	35,86 (1,92)		38,86 (2,39)			
tratamento						
Tolerância à dor pelo calor (° C)						
Linha de base	45,12 (4,42)	-2,23 (3,66)	42,60 (4,31)	2,64 (3,74)	2,94	.00
Fim	42,89 (3,32)		45,27 (2,52)			
tratamento						

* Corresponde às comparações do valor Δ pelo teste t para amostra independente.

Tabela 4 . MANCOVA para comparar o efeito do tratamento entre os grupos com valores Δ sintomas depressivos, catastrofização da dor, qualidade do sono, PPT e tolerância à dor (n = 20).

Modelo corrigido	Tipo III Soma de Quadrados	df	Mau Quadrado	F	Sig.	Parcial Eta Quadrado
Variável dependente						
Δ -Beck Depressive Inventory - II (BDI II)	1328,450 a	1	1328.450	4,490,048		.200
Δ - Escala de Catastrofização da Dor no Português Brasileiro - PCS	1692.800 b	1	1692,800	6.264 .022		0,258
Índice de qualidade do sono Δ -Pittsburg (PSQI)	684,450 c	1	684,450	7.407 .014		.292
Δ - Limiar de pressão de dor (kgf)	11,312 d	1	11.312	10.834 .004		0,376
Δ - Tolerância à dor de calor (° C)	118.585 e	1	118.585	8.642,009		.324
Interceptar						
Δ -Beck Depressive Inventory - II (BDI II)	1022.450	1	1022.450	3.455 .079		0,161
Δ - Escala de Catastrofização da Dor no Português Brasileiro - PCS	2691.200	1	2691.200	9,959,005		0,356
Índice de qualidade do sono Δ -Pittsburg (PSQI)	3781,250	1	3781,250	40,920 0,000		0,695
Δ - Limiar de pressão de dor (kgf)	4,952	1	4,952	4.743 .043		0,209
Δ - Tolerância à dor de calor (° C)	0,841	1	0,841	0,061 0,807		0,003
Grupo de tratamento						

Δ -Beck Depressive Inventory - II (BDI II)	1328.450	1 1328.450	4,490,048	.200
Δ - Escala de Catastrofização da Dor no Português Brasileiro - BP-	1692.800	1 1692,800	6.264 .022	0,258
PCS				
Índice de qualidade do sono Δ -Pittsburg (PSQI)	684.450	1 684,450	7.407 .014	.292
Δ - Limiar de pressão de dor (kgf)	11,312	1 11.312	10.834 .004	0,376
Δ - Tolerância à dor de calor (° C)	118.585	1 118.585	8.642,009	.324

uma. R ao quadrado = 0,200 (R ao quadrado ajustado = 0,155)

b. R ao quadrado = 0,258 (R ao quadrado ajustado = 0,217)

c. R ao quadrado = 0,292 (R ao quadrado ajustado = 0,252)

d. R ao quadrado = 0,376 (R ao quadrado ajustado = 0,341)

e. R ao quadrado = 0,070 (R ao quadrado ajustado = 0,018)