

A estimulação transcraniana por corrente contínua anódica sobre o córtex motor esquerdo apresenta diferença na dor entre os hemisferos na fibromialgia?

Does anodal transcranial direct current stimulation over left motor cortex show body side pain-related difference in fibromyalgia?

Monayane Grazielly Leite Matias¹, Antônio Felipe Lopes Cavalcante^{3,5}, Karime Andrade Mescouto^{2,3}, Edson Meneses Silva-Filho³, Abrahão Fontes Baptista⁴, Alexandre Hideki Okano⁴, Rodrigo Pegado^{1,5}

DOI 10.5935/2595-0118.20220020-pt

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A fibromialgia (FM) é uma dor musculoesquelética crônica generalizada que resulta na sensibilização central da sinalização nociceptiva. A estimulação transcraniana de corrente contínua (eTCC) sobre o córtex motor esquerdo (M1) é uma técnica de neuromodulação não invasiva indicada para uma ampla gama de distúrbios de dor crônica, incluindo a FM. Estudos sugerem a modulação do M1 esquerdo e direito (hemisfério contralateral e ipsilateral da eTCC). Mas é necessário esclarecer as diferenças na percepção clínica da dor comparando os lados direito e esquerdo do corpo. Este estudo teve como objetivo avaliar a diferença relacionada à dor entre o lado direito e esquerdo do corpo após cinco sessões de eTCC anodal em mulheres com FM.

MÉTODOS: Foi realizado um estudo duplo-cego, paralelo, randomizado e controlado por sham com 30 mulheres com FM. Foram realizadas cinco sessões de eTCC anodais C3 e supraor-

bitais catodais (Fp2) (2 mA por 20 min). Foram avaliados a dor, o impacto da FM e a ansiedade. Não foi encontrada nenhuma interação de três vias estatisticamente significativa entre tempo, tipo de estimulação e lado do corpo.

RESULTADOS: A eTCC-Ativa mostrou uma melhora significativa na dor, mas o impacto da FM e da ansiedade não mostrou uma melhora significativa.

CONCLUSÃO: Cinco sessões de eTCC anodal sobre o M1 esquerdo melhoram a dor nas mulheres com FM, entretanto não houve diferença entre os lados direito e esquerdo do corpo.

Descritores: Córtex motor, Dor crônica. Estimulação transcraniana por corrente contínua, Fibromialgia, Síndrome de fadiga crônica.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Fibromyalgia (FM) is a chronic widespread musculoskeletal pain resulting in central sensitization of nociceptive signaling. Transcranial direct current stimulation (tDCS) over the left motor cortex (M1) is a non-invasive neuromodulation technique indicated for a broad range of chronic pain disorders, including FM. Studies suggest that left and right M1 (contralateral and ipsilateral hemisphere of tDCS stimulation) are modulated. But it is necessary to clarify the differences in clinical pain perception comparing the right and left side of the body. This study aimed to evaluate the pain-related difference between right-left side of the body after five sessions of anodal tDCS in women with FM.

METHODS: A double-blinded, parallel, randomized, sham-controlled trial with 30 women with FM was performed. Five sessions of anodal C3 and cathodal supraorbital (Fp2) tDCS were conducted (2 mA for 20 min). Pain, impact of FM and anxiety were evaluated. No statistically significant three-way interaction between time, stimulation type and body side were found.

RESULTS: Active-tDCS showed significant improvement in pain, but impact of FM and anxiety did not show significant improvement.

CONCLUSION: Five sessions of anodal tDCS over the left M1 improves pain in women with FM, however there was no difference between right-left body sides.

Keywords: Chronic pain, Fibromyalgia, Motor cortex, Noninvasive brain stimulation, Transcranial direct current stimulation.

Monayane Grazielly Leite Matias – <https://orcid.org/0000-0002-9132-6553>;
 Antônio Felipe Lopes Cavalcante – <https://orcid.org/0000-0003-0009-9197>;
 Karime Andrade Mescouto – <https://orcid.org/0000-0002-4107-6883>;
 Edson Meneses Silva-Filho – <https://orcid.org/0000-0002-0732-5049>;
 Abrahão Fontes Baptista – <https://orcid.org/0000-0001-7870-3820>;
 Alexandre Hideki Okano – <https://orcid.org/0000-0002-8995-1392>;
 Rodrigo Pegado – <https://orcid.org/0000-0002-7227-1075>.

1. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Programa de Pós-graduação em Fisioterapia, Natal, RN, Brasil.
2. Universidade de Queensland, Escola de Ciências da Saúde e Reabilitação, Brisbane, Austrália.
3. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, Santa Cruz, RN, Brasil.
4. Universidade Federal do ABC, Centro de Matemática, Computação e Cognição, São Bernardo, SP, Brasil.
5. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Natal, RN, Brasil.

Apresentado em 27 de setembro de 2021.

Aceito para publicação em 11 de abril de 2022.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: Este estudo foi realizado com apoio parcial da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Correspondência para:

Rodrigo Pegado

E-mail: rodrigopegado@gmail.com

© Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma síndrome de dor crônica associada à plasticidade mal-adaptativa nos circuitos neurais centrais caracterizada pela presença de dor difusa em todo o corpo, distúrbios de sono, disfunção de humor, rigidez musculoesquelética e fadiga crônica^{1,2}. Devido à disfunção do sistema nervoso central, as vias de dor parecem operar anormalmente, o que resulta na sensibilização central da sinalização da dor³. Este mecanismo leva a alterações plásticas mal-adaptadas na atividade cortical das áreas cerebrais, incluindo a neuromatriz da dor². As abordagens de neuroimagem e eletrofisiologia sugerem que a FM é uma condição associada à disfunção cerebral e os programas de reabilitação devem visar o sistema nervoso central². A estimulação transcraniana de corrente contínua (eTCC) é um método não invasivo de estimulação cerebral que tem sido usado para modular a excitabilidade e a taxa de disparo de neurônios individuais de uma forma dependente da polaridade^{4,5}. Vários estudos sobre FM e neuromodulação sugerem resultados promissores no alívio da dor⁶⁻⁹. A melhora da dor tem sido demonstrada em outras síndromes de dor crônica, como lesão traumática da medula espinhal, câncer, enxaqueca e dor crônica após acidente vascular cerebral⁶⁻⁹.

A eTCC anodal sobre o córtex motor (M1) é uma intervenção promissora para alívio da dor e melhora da qualidade de vida geral em casos de FM⁹. A maioria dos estudos utilizou o eletrodo anodal sobre o M1 ou o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFD) esquerdo, e o cátodo sobre a região supraorbital contralateral^{6,10,11}. Assim, foi sugerido que a estimulação anodal do M1 pode reduzir a dor pela ativação de circuitos neurais presentes no giro pré-central¹⁰. Estas estruturas conectadas estão envolvidas no componente sensorial e emocional do processamento da dor, facilitando o controle inibitório descendente da dor¹⁰.

Na maioria dos estudos, a estimulação anodal foi aplicada sobre o M1 no hemisfério contralateral da dor (em caso de dor focal ou lateralizada) ou no hemisfério dominante (em caso de dor generalizada)¹⁰. Um estudo demonstrou que a eTCC aplicada sobre o M1 foi capaz de induzir efeitos neuromodulatórios sobre os índices de excitação cortical e corticoespinhal por meio da medição de um hemisfério único ou esquerdo e direito através da estimulação magnética transcraniana (EMT)¹². Os autores descobriram que tanto a eTCC anodal quanto a catódica induziram um aumento geral da excitabilidade em comparação com a linha de base no hemisfério contralateral da estimulação¹². A estimulação anodal aumentou a resposta cortical tanto no córtex quanto nas áreas homotópicas contralaterais estimuladas¹².

Além disso, outro estudo de neuroimagem mostra que a eTCC não só modula a atividade na região cerebral diretamente subjacente ao eletrodo estimulante, mas também em uma rede de regiões do cérebro que estão funcionalmente relacionadas à área estimulada¹³. Esse resultado apoia um possível acoplamento da atividade neural entre as regiões motoras¹³. No entanto, para protocolos envolvendo síndromes específicas de dor, como enxaqueca, dor de membro fantasma e dor orofacial, a estimulação anodal foi aplicada sobre o M1 ou o CPFD do hemisfério contralateral à dor^{6,10}.

Seguindo esta suposição, o objetivo foi esclarecer as diferenças na percepção clínica da dor comparando os lados direito e esquerdo do corpo após um efeito a curto prazo de eTCC bilateral bipolar não

balanceada (C3/Fp2, 10/20 *International EEG System*[™]). A hipótese é de uma melhora global da dor sem diferença entre o lado direito e o esquerdo do corpo. O objetivo principal do presente estudo foi avaliar a diferença entre a dor no lado esquerdo e direito do corpo usando um limiar de algometria após cinco dias de eTCC anodal sobre o M1 em mulheres com FM. Os desfechos secundários foram avaliar a dor, o impacto da FM e a ansiedade.

MÉTODOS

Ensaio de centro único, duplo-cego, paralelo, randomizado, controlado por sham, que seguiu as recomendações da lista de verificação CONSORT/2010¹⁴ e TIDier¹⁵. Este estudo obedeceu aos padrões éticos baseados na Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo comitê de ética institucional local da Universidade Federal do Rio Grande do Norte sob o número de registro 2.932.953. O estudo foi registrado em *clinicaltrials.gov* sob o identificador NCT03084094. Os dados foram coletados em um Laboratório PesqClin na Universidade Federal do Rio Grande do Norte de outubro de 2016 a março de 2017 e o recrutamento foi realizado durante todo o período em que as intervenções foram realizadas. Todas as pacientes foram selecionadas de um serviço ambulatorial especializado e avaliadas por um reumatologista antes do estudo.

Participantes eram elegíveis para o estudo se preenchessem os seguintes critérios de inclusão: mulheres com FM de acordo com o *American College of Rheumatology* (ACR, 2010)¹⁶, pontuação de dor de pelo menos 4 na Escala Numérica (EN) nas duas semanas anteriores ao ensaio e idade entre 18 e 70 anos. As participantes foram excluídas se tivessem outra doença reumática associada, como lúpus e artrite reumatoide, gravidez ou lactante, histórico de crises convulsivas ou implantes intracranianos. As pacientes que estavam recebendo fármacos para a dor não foram excluídas e nenhuma alteração de fármacos foi permitida durante todo o ensaio.

O G*Power (V. 3.1.9.4[™], Kiel, Alemanha) foi usado para calcular o tamanho da amostra. O tamanho da amostra foi baseado em estudos anteriores que investigaram o efeito da eTCC sobre a FM^{6,11}. Foi assumido um nível de significância de 0,05 e um poder de 0,80. Os autores sugeriram em estudos anteriores que uma redução média de 3 pontos na escala analógica visual (EAV) para o grupo sob estimulação ativa era esperada, em oposição a nenhuma melhora no grupo de sham¹⁷. De acordo com este método, o tamanho da amostra resultou em dois grupos de 12 participantes cada. Mais três pacientes foram adicionadas em cada grupo para evitar qualquer redução de poder caso algum participante desistisse do estudo.

Inicialmente, 36 mulheres foram inscritas no estudo (Figura 1). Seis mulheres foram excluídas por não atenderem aos critérios de inclusão (n=2) ou por se recusarem a participar (n=4). As pacientes seriam consideradas desistentes se perdessem um dia de tratamento. As pacientes foram randomizadas (1:1) e divididas em dois grupos (M1 e Sham). Todas as participantes foram cegadas para o grupo de alocação de intervenção.

Intervenções

A corrente contínua foi administrada por um fisioterapeuta treinado usando um estimulador elétrico contínuo, com três baterias (9 V) conectadas em paralelo. A saída máxima de energia era de 10 mA

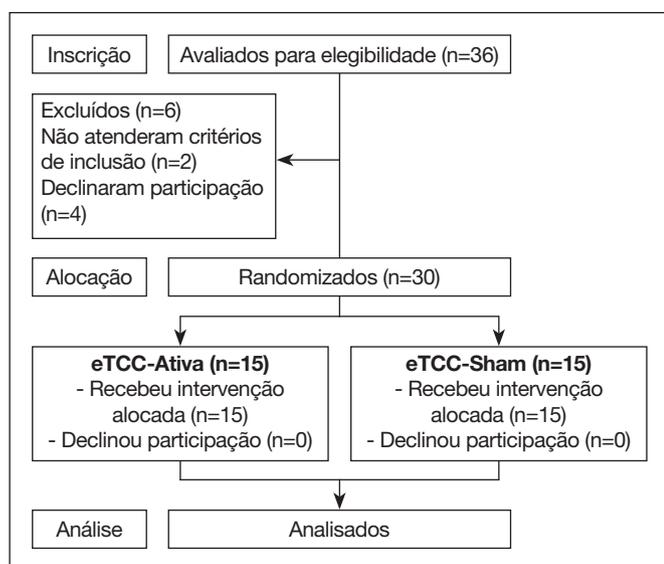


Figura 1. Fluxograma

e foi controlada por um multímetro digital profissional (DT832, WeiHua Electronic Co.™, Zhangzhou, Fujian, China) com um erro padrão de $\pm 1,5\%$. As pacientes receberam cinco sessões consecutivas (de segunda a sexta-feira) de estimulação sham ou anodal sobre o M1 esquerdo. O eletrodo anódico foi colocado sobre C3 e o catódico foi colocado sobre a área supraorbital contralateral (Fp2) de acordo com o sistema 10-20 EEG. Os eletrodos foram colocados em uma esponja quadrada de 35 cm² (5 cm x 7 cm) embebida em solução salina (150 mMols de NaCl diluídos em água Milli-Q). Bandagens de borracha foram usadas para manter os eletrodos no lugar durante a estimulação.

Para a eTCC-Ativa, foi aplicada uma corrente constante de 2 mA durante 20 min/dia. Para a eTCC-Sham, os eletrodos foram colocados na mesma posição da eTCC-Ativa, mas a corrente foi desligada após 30 segundos de estimulação, de acordo com os métodos de estudos clínicos de estimulação cerebral^{10,18}. Estudos prévios descreveram este método de cegamento como confiável^{11,19}. As participantes sentiram a sensação inicial de coceira, mas não receberam corrente durante o restante do período de estimulação.

Medidas de desfecho

Os dados sociodemográficos foram avaliados para caracterizar a amostra. Medidas de limiar de dor de pressão (PPT) e EN foram coletadas uma semana antes da primeira sessão (linha de base), após a primeira estimulação (dia 1) e após a última estimulação (dia 5). Para o impacto da FM e ansiedade, os dados foram avaliados na linha de base e no dia 5.

Desfecho primário

O PPT foi quantificado em kg/cm² e medido por um algômetro digital de pressão através de uma extremidade de borracha de 1 cm de diâmetro, (FDX™, Wagner Instruments, Greenwich, Connecticut, EUA) nos 18 pontos sensíveis (*tender points*) recomendados pelo ACR/1990 (baixa cervical esquerda e direita, segunda costela, epicôndilo lateral, joelho, occipital, trapézio, supraspinato, glúteo e trocânter maior)²⁰. A medição foi realizada posicionando o algômetro perpen-

dicularmente à pele, com um intervalo de 20 a 30 segundos entre as aplicações. O examinador posicionou a ponta de borracha acima da área a ser examinada e gradualmente aumentou a pressão em 1 kg/cm² por segundo. O PPT foi identificado quando o participante relatou o início de uma sensação desagradável ao declarar a palavra “começou”. Este método de avaliação registra a sensação inicial de dor informada pelas participantes em 18 pontos diferentes em todo o corpo (9 pontos à esquerda e 9 à direita). Uma média do total de pontos sensíveis de cada lado do corpo foi usada para a análise estatística. Além disso, cada par de pontos sensíveis (ipsilateral versus contralateral à estimulação) foi comparado. Uma segunda análise foi feita com a média do limiar de dor total (média de 18 pontos sensíveis) para cada momento de avaliação.

Desfechos secundários

A EN foi usada para avaliar a intensidade da dor. Esta escala reta de 10 cm é numerada de 0 a 10, sendo que 0 representa nenhuma dor e 10 o máximo de dor. As participantes foram instruídas a marcar o número que melhor refletia os sintomas da dor naquele momento. A linha de base da EN foi avaliada uma semana antes da intervenção por três dias consecutivos. Para análises estatísticas, uma média desses três dias antes da intervenção foi adotada. Este método foi usado para medir a sensação de dor mais real antes da intervenção.

O impacto da FM foi avaliado utilizando a versão brasileira do questionário de impacto de Fibromialgia (FIQ), um questionário autoadministrado que mede os aspectos funcionais de pacientes²¹. O FIQ contém três perguntas do tipo escala Likert (níveis de resposta) e sete perguntas analógicas visuais. Todas as escalas variam de 1 a 10 e uma pontuação alta indica impacto negativo e sintomas mais graves. A pontuação total do FIQ é classificada de 1 a 100 pontos. Pontuações mais altas estão relacionadas a um maior impacto da doença na funcionalidade dos pacientes e a uma redução em sua qualidade de vida²¹. A gravidade dos sintomas de ansiedade foi medida usando a versão brasileira da Escala de Ansiedade Hamilton (HAS). A HAS foi administrada por um entrevistador que fez uma série de perguntas semiestruturadas relacionadas a sintomas de ansiedade²². O entrevistador classificou os indivíduos em uma escala de cinco pontos para cada um dos 14 itens. Sete itens abordam especificamente a ansiedade psíquica e os outros sete abordam ansiedades somáticas. Os valores na escala variam de zero a quatro: zero significa que não há ansiedade, um indica ansiedade leve, dois indica ansiedade moderada, três indica ansiedade intensa, e quatro indica ansiedade muito intensa ou extremamente incapacitante. A pontuação total da escala de ansiedade varia de 0 a 56²².

Análise estatística

Dados derivados que apoiam os desfechos deste estudo estão disponíveis pelo autor correspondente. As análises foram realizadas utilizando o Graph Pad Prism 5 e o software SPSS (V.19.0™, Chicago, Illinois, EUA). Os dados foram expressos como médias e desvios padrão. Os testes de Shapiro-Wilk e Levene foram aplicados para avaliar a normalidade da distribuição e a homogeneidade da variância dos dados, respectivamente. O teste de esfericidade de Mauchly foi usado para validar a correlação das medidas repetidas e se a suposição de esfericidade foi violada. A correção Greenhouse-Geisser foi aplicada. As diferenças nos dados sociodemográficos foram calculadas usando o teste t não pareado ou teste Qui-quadrado.

Table 1. Dados demográficos e características da dor

| Dados clínicos e demográficos | eTCC-Ativa (média ± DP) | eTCC-Sham (média ± DP) | Valor de p |
|-------------------------------|-------------------------|------------------------|------------|
| Idade (anos) | 49.40 ± 11.89 | 51.73 ± 12.44 | 0.60 |
| FIQ | 70.3 ± 13.34 | 63.02 ± 15.47 | 0.17 |
| EN | 6.24 ± 1,63 | 6.69 ± 1.94 | 0.50 |
| Limiar do lado direito* | 1.4 ± 0.57 | 1.78 ± 0.73 | 0.12 |
| Limiar do lado esquerdo* | 1.92 ± 0.79 | 1.92 ± 0.65 | 0.09 |
| Ansiedade (HAS) | 31.07 ± 7.46 | 34.73 ± 10.12 | 0.26 |
| Renda** (%) | | | 0.17 |
| 1 salário-mínimo | 6.7 | 29.4 | |
| 2 a 3 salários-mínimos | 53.3 | 41.2 | |
| 4 salários-mínimos ou mais | 33.3 | 11.8 | |
| Não reportado | 6.7 | 17.6 | |
| Estado civil (%) | | | 0.73 |
| Casada | 60 | 41.2 | |
| Nunca se casou | 26.7 | 41.2 | |
| Viúva | 6.7 | 5.9 | |
| Divorciada | 6.7 | 11.8 | |
| Escolaridade (%) | | | 0.56 |
| Ensino básico (incompleto) | 0 | 5.9 | |
| Ensino básico | 26.7 | 23.5 | |
| Ensino médio | 26.7 | 41.2 | |
| Universidade | 46.7 | 29,4 | |

DP = Desvio Padrão; FIQ = Questionário de Impacto de Fibromialgia; EN = Escala Numérica; HAS = Escala de Ansiedade de Hamilton. Os dados numéricos foram calculados utilizando o teste t não pareado. Os dados categóricos foram calculados usando o teste Qui-quadrado. O limiar e a tolerância foram calculados com a média dos 9 pontos sensíveis no lado esquerdo do corpo e 9 pontos no lado direito de acordo com o ACR. *Valores em kg/cm² ** Salário-mínimo nacional brasileiro de US\$ 257,56 por mês.

Para avaliar o efeito da intervenção de eTCC sobre o PPT foram usadas análises de variância (ANOVA) de três vias para medidas repetidas. Esta análise comparou o tempo (fator 1, “tempo”: linha de base, 1º dia de tratamento e 5º dia de tratamento), condições da eTCC sham e ativa (fator 2: “tipo de estimulação”) e o lado do corpo (fator 3: lado direito do corpo = contralateral à eTCC; lado esquerdo do corpo = ipsilateral) como fatores internos das participantes. A ANOVA foi utilizada para comparar os efeitos da eTCC sobre o limiar total e EN. Para comparar FIQ e HAS antes e depois do tratamento, foi utilizada uma ANOVA unidirecional para determinar se os tratamentos/intervenções têm efeitos diferentes. Os η^2 parciais foram calculados como medidas de tamanho de efeito nos resultados da ANOVA (efeitos principais e efeitos de interação). O η^2 parcial foi utilizado para calcular o tamanho do efeito, em que $\eta^2 = 0,01$ foi considerado efeito pequeno, $\eta^2 = 0,06$ moderado e $\eta^2 = 0,14$ grande. Os níveis alfas foram definidos para $\leq 0,05$.

RESULTADOS

Trinta mulheres (idade média de 50,57±12,01 anos) foram randomizadas para o grupo M1 ou grupo sham. Não houve desistências durante o estudo. Não houve diferença em relação à linha de base para as características demográficas e clínicas (Tabela 1). As pacientes toleraram bem a eTCC e as avaliações. Os efeitos adversos foram menores e incomuns, como vermelhidão e formigamento.

A ANOVA de três vias de medidas repetidas foi normalmente distribuída. O PPT não mostrou interação de três vias estatisticamente significativa entre tempo, tipo de estimulação e lado do corpo, $F(2, 28) = 1,533$, $p = 0,23$, $\eta^2 = 0,09$ (Tabela 2). O PPT não mostrou significância estatística para interação de duas vias de “tipo de estimulação” e “lado do corpo”, $F(2, 22) = 0,009$, $p < 0,92$, $\eta^2 = 0,001$; interação de duas vias de “tipo de estimulação” e “tempo”, $F(2, 22) = 2,118$, $p < 0,13$, $\eta^2 = 0,13$; e interação de duas vias de “lado do corpo” e “tempo”, $F(2, 22) = 0,23$, $p < 0,79$, $\eta^2 = 0,01$ (Tabela 2). Ao comparar cada par de pontos sensíveis, nenhuma diferença foi encontrada para a análise de três vias (Tabela 2).

Tabela 2. ANOVA de três vias de medidas repetidas comparando os efeitos de eTCC anodal e sham sobre o lado do corpo contralateral e ipsilateral

| Comparação entre pontos sensíveis | Fator ANOVA | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|-------------|------------|------------|------------|-------------------|------------|--------------------|------------|--------------------|------------|--------------------|------------|---------------------------|------------|
| | (1) Tempo | | (2) Grupo | | (3) Lado do corpo | | Interação 1 para 2 | | Interação 1 para 3 | | Interação 2 para 3 | | Interação 1 para 2 para 3 | |
| | Valor de f | Valor de p | Valor de f | Valor de p | Valor de f | Valor de p | Valor de f | Valor de p | Valor de f | Valor de p | Valor de f | Valor de p | Valor de f | Valor de p |
| 1x2 | 0,51 | 0,65 | 2,37 | 0,14 | 4,43 | 0,05 | 2,33 | 0,11 | 1,22 | 0,31 | 1,24 | 0,28 | 1,22 | 0,31 |
| 3x4 | 0,53 | 0,59 | 1,53 | 0,23 | 2,09 | 0,17 | 0,62 | 0,54 | 0,76 | 0,47 | 2,22 | 0,15 | 1,54 | 0,23 |
| 5x6 | 1,33 | 0,28 | 3,46 | 0,08 | 1,55 | 0,23 | 0,38 | 0,68 | 0,00 | 0,99 | 0,06 | 0,79 | 2,11 | 0,14 |
| 7x8 | 1,16 | 0,32 | 1,21 | 0,28 | 1,58 | 0,22 | 1,72 | 0,19 | 0,79 | 0,46 | 0,001 | 0,96 | 1,2 | 0,29 |
| 9x10 | 4,39 | 0,02* | 0,49 | 0,49 | 4,75 | 0,04* | 1,23 | 0,30 | 1,75 | 0,19 | 0,01 | 0,89 | 0,26 | 0,77 |
| 11x12 | 3,27 | 0,05* | 2,57 | 0,13 | 0,72 | 0,40 | 0,42 | 0,65 | 1,73 | 0,19 | 0,01 | 0,89 | 0,11 | 0,34 |
| 13x14 | 0,98 | 0,38 | 1,63 | 0,22 | 21,15 | 0,0001* | 2,54 | 0,09 | 0,06 | 0,93 | 1,41 | 0,25 | 1,94 | 0,16 |
| 15x16 | 1,69 | 0,2 | 0,69 | 0,41 | 0,7 | 0,41 | 4,25 | 0,04* | 0,35 | 0,7 | 2,15 | 0,16 | 0,85 | 0,43 |
| 12x18 | 0,45 | 0,64 | 0,02 | 0,88 | 6,28 | 0,25 | 0,51 | 0,54 | 0,82 | 0,45 | 2,92 | 0,1 | 0,5 | 0,61 |

*Denotar significância.

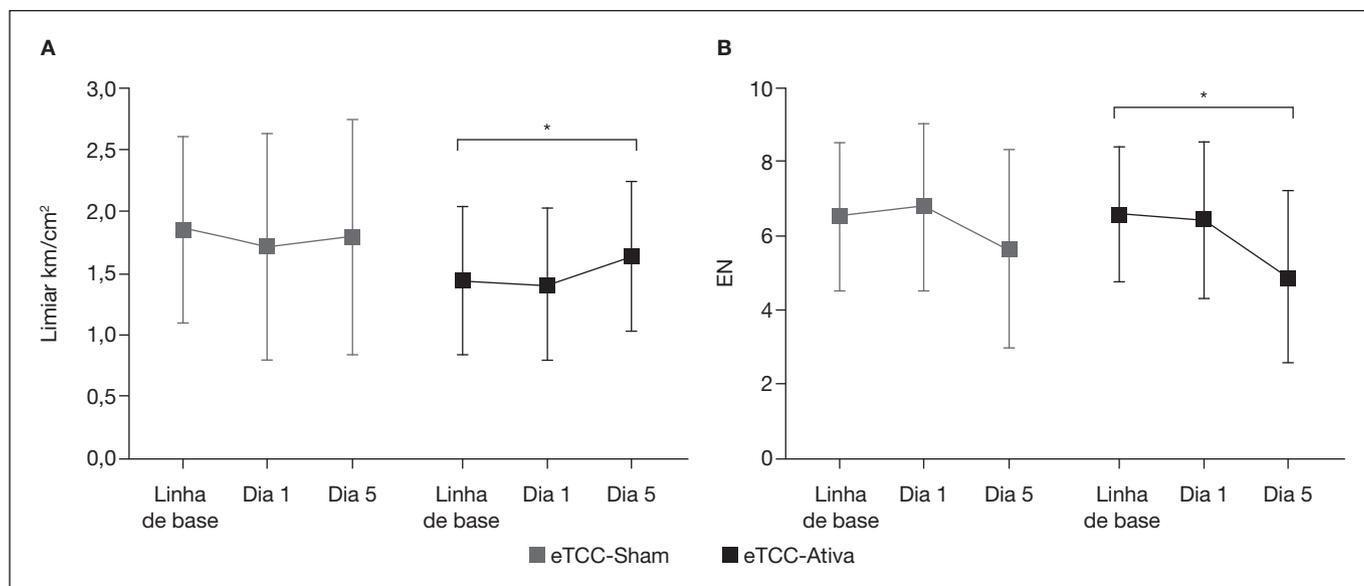


Figura 2. (A) ANOVA comparando as médias do limiar ao longo do tempo. A eTCC-Ativa mostrou um aumento significativo no limiar da dor (Sham: $p=0,89$ e Ativa: $p=0,02$). (B) Escala Numérica (EN). A eTCC-Ativa mostrou diminuição significativa na dor (Sham: $p=0,31$ e Ativa: $p=0,02$).

*Significância estatística

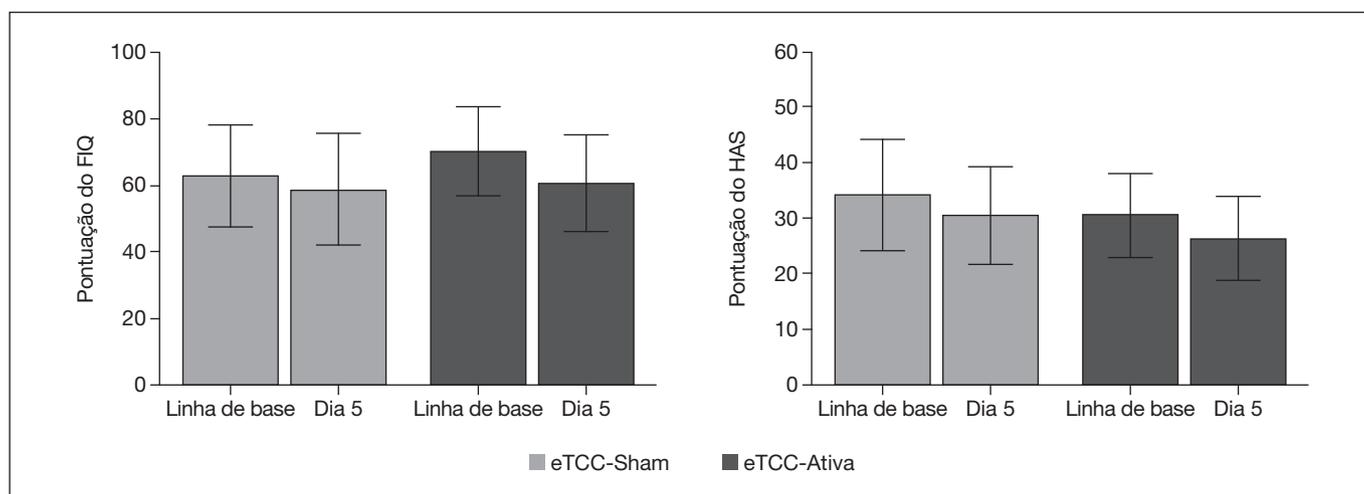


Figura 3. FIQ: Questionário de Impacto de Fibromialgia avaliado para medir a funcionalidade e o impacto de FM sobre a atividade diária. HAS: A Escala de Ansiedade Hamilton foi avaliada na linha de base e após a 5ª sessão de eTCC.

ANOVA foi utilizada para comparar a linha de base, o 1º e 5º dia. A eTCC-Ativa mostrou aumento significativo no PPT (Sham: $p=0,89$ e Ativa: $p=0,02$) e melhora na EN (Sham: $p=0,31$ e Ativa: $p=0,02$) (Figura 2).

Houve uma redução no FIQ, embora não significativa ($p=0,70$; linha de base: $69,6 \pm 13,5$; dia 5: $59,4 \pm 14,1$). A HAS mostrou uma redução em ambos os grupos, mas não foram encontrados resultados significativos ($p=0,42$; diferença média: 1,75) (Figura 3).

DISCUSSÃO

A eTCC sobre o M1 esquerdo mostrou melhora significativa na dor após 5 dias consecutivos de estimulação, sem diferença significativa entre as percepções de dor corporal ipsilateral e contralateral. Nas análises de três vias e duas vias não foi encontrada nenhuma inte-

ração significativa para o nível de dor e o lado do corpo. A melhora significativa na EN para o grupo de eTCC-Ativa sugere uma melhora global na percepção da dor. Não houve melhora significativa para o impacto da FM e da ansiedade. Além disso, não houve efeitos adversos durante o protocolo do estudo.

A dor é um resultado importante que influencia o humor e a funcionalidade na FM²⁴. O principal alvo das abordagens não farmacológicas ou farmacológicas da FM é a melhora da dor^{3,23,24}. As diretrizes recomendam que os pacientes devem ser encorajados a monitorar a dor, particularmente nos estágios iniciais do manejo²⁴. A estimulação anodal de eTCC do M1 promove uma melhora de baixa a moderada na intensidade da dor com recomendação de nível A para FM²⁵.

Os mecanismos de estimulação do M1 e a redução da dor ainda não estão totalmente claros²⁶. Estudos sugerem que a eTCC anodal

sobre o M1 tem efeitos generalizados em múltiplas áreas corticais e subcorticais, incluindo o cíngulo, áreas frontais, tálamo e estriato^{12,26}. Além disso, após a estimulação anodal sobre o M1, estudos observaram um aumento na resposta cortical não apenas sobre o córtex estimulado, mas também sobre as áreas homotópicas contralaterais¹². Esta descoberta apoia um possível acoplamento da neuroatividade das regiões cerebrais que estão funcionalmente relacionadas com a área estimulada¹³. Dessa maneira, a eTCC promove um efeito analgésico difuso que poderia ser usado para síndromes de dor difusa, como a FM²⁷. Por este motivo, espera-se que a estimulação do M1 diminua a dor em ambos os lados do corpo. A estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) parece ser análoga para redução da dor na FM e ambas as modalidades de neuromodulação apresentaram menos efeitos colaterais em comparação com a abordagem farmacológica²⁸.

Alguns autores sugerem que a FM é como um estado de dor centralizado e que o sistema nervoso central poderia amplificar a entrada nociceptiva, mesmo após uma entrada nociceptiva periférica². As redes cerebrais envolvendo a percepção de dor parecem ser alteradas na FM². Os pacientes exibem dor multifocal em ambos os lados com muitos casos de hiperresponsividade sensorial². O impacto da FM leva a uma diminuição significativa na capacidade funcional e na qualidade de vida^{16,29}.

O presente estudo não encontrou diferenças significativas no FIQ entre os grupos. Isto pode refletir o número limitado de sessões e/ou o fato de que o curto período para avaliação das participantes foi insuficiente para induzir mudanças nas atividades diárias. Os autores sugerem que a eTCC poderia ser usada com terapia adjuvante e tratamento multimodal, incluindo exercícios aeróbicos ou de força, os quais precisam ser encorajados²⁷. Os autores mostraram melhores efeitos na dor com exercícios aeróbicos combinados e eTCC em FM¹. Por outro lado, a terapia associada, incluindo a eTCC com exercícios funcionais, não melhorou os efeitos do exercício físico sobre a dor, funcionalidade e qualidade de vida³⁰. Outros testes com terapia multimodal envolvendo eTCC são necessários para esclarecer os efeitos para pacientes com FM³⁰.

Uma compreensão completa da FM requer uma avaliação abrangente da dor, função e contexto psicossocial e a estratégia de gerenciamento deve ter uma abordagem multidisciplinar². Os resultados presentes fornecem evidências de que cinco sessões de eTCC anodal sobre o M1 reduzem a dor sem diferença em relação ao lado do corpo em mulheres com FM. Nenhuma melhora foi encontrada para o impacto da FM e da ansiedade.

Pode-se mencionar limitações metodológicas do estudo. Primeiro, o ciclo menstrual das participantes não foi avaliado e a eTCC não foi realizada no mesmo período menstrual. Em segundo lugar, não foi avaliado nenhum efeito a longo prazo e sugere-se a realização de ensaios clínicos adicionais com duas ou três semanas de acompanhamento. Estudos futuros devem incluir estimulação do CPF para investigar os efeitos da eTCC na percepção da dor corporal.

CONCLUSÃO

O uso de cinco sessões de eTCC anodal sobre o M1 esquerdo melhora a dor sem diferença em relação ao lado do corpo em mulheres com FM.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Monayane Grazielly Leite Matias

Coleta de Dados, Gerenciamento do Projeto

Antônio Felipe Lopes Cavalcante

Redação - Revisão e Edição

Karime Andrade Mescouto

Coleta de Dados, Conceitualização, Visualização

Edson Meneses Silva-Filho

Análise estatística, Redação - Preparação do original

Abraão Fontes Baptista

Redação - Revisão e Edição

Alexandre Hideki Okano

Conceitualização, Supervisão

Rodrigo Pegado

Análise estatística, Coleta de Dados, Conceitualização, Redação - Preparação do original

REFERÊNCIAS

1. Mendonca ME, Simis M, Grecco LC, Battistella LR, Baptista AF, Fregni F. Transcranial direct current stimulation combined with aerobic exercise to optimize analgesic responses in fibromyalgia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Front Hum Neurosci*. 2016;10:68.
2. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014;311(15):1547-55.
3. Clauw DJ, Arnold LM, McCarberg BH. The science of fibromyalgia. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(9):907-11.
4. Rossi S, Santarnecchi E, Valenza G, Ulivelli M. The heart side of brain neuromodulation, *Philos. Trans A Math. Phys Eng Sci*. 2016;374(2067):20150187.
5. Heymann RE, Paiva Edos S, Helfenstein M Jr, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR, Paula AP, et al. Brazilian consensus on the treatment of fibromyalgia. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(1):56-66.
6. Lefaucheur JP. A comprehensive database of published tDCS clinical trials (2005-2016). *Neurophysiol Clin*. 2016;46(6):319-98.
7. Castillo-Saavedra L, Gebodh N, Bikson M, Diaz-Cruz C, Brandao R, Coutinho L, et al. Clinically effective treatment of fibromyalgia pain with high-definition transcranial direct current stimulation: Phase II Open-Label Dose Optimization. *J Pain*. 2016;17(1):14-26.
8. Nardone R, Höller Y, Leis S, Höller P, Thon N, Thomschewski A, et al. Invasive and non-invasive brain stimulation for treatment of neuropathic pain in patients with spinal cord injury: a review. 2014;37(1):19-31.
9. Zhu CE, Yu B, Zhang W, Chen WH, Qi Q, Miao Y. Effectiveness and safety of transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2017;49(1):2-9.
10. Nasserri P, Nitsche MA, Ekhtiari H. A framework for categorizing electrode montages in transcranial direct current stimulation. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:54.
11. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, Cotelli M, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol*. 2017;128(1):56-92.
12. Pellicciari MC, Brignani D, Miniussi C. Excitability modulation of the motor system induced by transcranial direct current stimulation: a multimodal approach. *Neuroimage*. 2013;83:569-80.
13. Zheng X, Alsop DC, Schlaug G. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow. *Neuroimage*. 2011;58(1):26-33.
14. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:834-40.
15. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D, et al. Better reporting of interventions: Template for intervention description and replication (TI-DieR) checklist and guide. *BMJ*. 2014;348:g1687.
16. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res*. 2010;62(5):600-10.
17. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2006;54(12):3988-98.
18. Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Adnan T, Mourdoukoutas AP, et al. Safety of transcranial direct current stimulation: evidence based update 2016. *Brain Stimul*. 2016;9(5):641-61.
19. Riberto M, Marcon Alfieri F, Monteiro de Benedetto Pacheco K, Dini Leite V, Nemo-

- to Kaihama H, Fregni F, et al. Efficacy of transcranial direct current stimulation coupled with a multidisciplinary rehabilitation program for the treatment of fibromyalgia. *Open Rheumatol J*. 2011;5:45-50.
20. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33(2):160-72.
 21. Marques AP, Barsante Santos AM, Assumpção A, Matsutani LA, Lage LV, Pereira CAB. Validação da versão Brasileira do Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). *Rev Bras Reumatol*. 2006;46(1):24-31.
 22. Hamilton M. Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A). *J Med*. 1959;261:81-82.
 23. Björkegren K, Wallander MA, Johansson S, Svärdsudd K. General symptom reporting in female fibromyalgia patients and referents: a population-based case-referent study. *BMC Public Health*. 2009;9:402.
 24. Ablin J, Fitzcharles MA, Buskila D, Shir Y, Sommer C, Häuser W. Treatment of fibromyalgia syndrome: Recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines with special emphasis on complementary and alternative therapies. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:485272.
 25. Baptista AF, Fernandes AMBL, Sá KN, Okano AH, Brunoni AR, Lara-Solares A, et al. Latin American and Caribbean consensus on noninvasive central nervous system neuromodulation for chronic pain management (LAC 2 -NIN-CP). *Pain Rep*. 2019;4(1):e692.
 26. Jensen MP, Day MA, Miró J. Neuromodulatory treatments for chronic pain: efficacy and mechanisms. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(3):167-78.
 27. Morya E, Monte-Silva K, Bikson M, Esmailpour Z, Biazoli CE Jr, Fonseca A, Bocci T, et al. Beyond the target area: an integrative view of tDCS-induced motor cortex modulation in patients and athletes. *J Neuroeng Rehabil*. 2019;16(1):141.
 28. Marlow NM, Bonilha HS, Short EB. Efficacy of transcranial direct current stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation for treating fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Pain Pract*. 2013;13(2):131-45.
 29. Ceko M, Bushnell MC, Gracely RH. Neurobiology underlying fibromyalgia symptoms. *Pain Res Treat*. 2012;2012:585419.
 30. Matias MGL, Germano Maciel D, França IM, Cerqueira MS, Silva TCLA, Okano AH, et al. Transcranial direct current stimulation associated with functional exercise program for treating fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2022;103(2):245-54.