

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**INSTITUTO DE PSICOLOGIA**  
**DEPARTAMENTO DE NEUROCIÊNCIAS E COMPORTAMENTO**

**MARIANA EMERENCIANO DE MENDONÇA**

**TERAPIA COMBINADA COM USO DA ESTIMULAÇÃO TRANCRANIANA COM  
CORRENTE CONTÍNUA ASSOCIADO AO TREINO DE EXERCÍCIO AERÓBICO EM  
PACIENTES COM FIBROMIALGIA: ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO, DUPLO-  
CEGO**

**(versão original)**

São Paulo

2016

MARIANA EMERENCIANO DE MENDONÇA

Terapia combinada com uso da estimulação transcraniana com corrente contínua associada ao treino de exercício aeróbico em pacientes com fibromialgia: Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora.

Área de concentração: Neurociências e Comportamento

Orientador: Dr. Felipe Fregni

Co-orientador: Dr. Abrahão Baptista

São Paulo

2016

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Felipe Fregni, meu orientador, por todas as oportunidades concedidas, todos os ensinamentos e todo o apoio durante este período de trabalho que se iniciou desde 2010 em seu laboratório. Por ter aceito ser meu orientador, confiando em meu trabalho, muito obrigada!

Ao Prof. Dr. Abraão Baptista, meu co-orientador, pelo exemplo dentro da nossa profissão, que sempre inspirou a tantos alunos, e por todos os ensinamentos e conselhos desde a época da graduação.

Aos meus pais, Lafayette e Cristina, pelo apoio incondicional de sempre. Obrigada por acreditarem em mim acima de tudo.

A Gustavo por toda paciência e suporte, indispensável neste processo.

A Patricia e Miguel por toda ajuda no período de moradia em São Paulo e apoio emocional.

A Luanda Collange, grande amiga que ganhei deste processo, por todo apoio de criação deste trabalho. Por ceder o seu espaço para coletas de dados, por toda ajuda científica deste processo.

A Marcel Simis, Linamara Batistella e ao IMREA, por terem aberto as portas a minha entrada, confiando no meu trabalho. Pela colaboração e grande suporte na coleta de dados, indispensável para a realização deste trabalho.

A Fernanda Rezende, Mariana Vita e Angela Valle pela ajuda com coleta de dados e encaminhamento de pacientes.

A todos os pacientes voluntários, pela confiança nesta proposta de trabalho.

Aos meus grandes amigos por todo apoio de sempre.

E a Deus, por me permitir alcançar mais esse objetivo. Que venham os próximos..

*Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota. (Madre Teresa)*

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	10
<b>2. FIBROMIALGIA</b>	13
<b>2.1 Características Clínicas</b>	14
<b>2.2 Fisiopatologia</b>	15
<i>2.2.1 Sensibilização central</i>	15
<i>2.2.2 Alterações corticais estruturais e funcionais</i>	16
<i>2.2.3 Alterações em neurotransmissores</i>	19
<i>2.2.4 Alterações musculares</i>	21
<i>2.2.5 Alterações genéticas</i>	22
<b>2.3 Fatores incapacitantes da Fibromialgia</b>	24
<b>2.4 Tratamentos</b>	25
<i>2.4.1 Tratamento medicamentoso</i>	25
<i>2.4.2 Reabilitação física</i>	27
<b>3. EXERCÍCIO AERÓBICO</b>	30
<b>3.1 Aspectos técnicos</b>	31
<i>3.1.1 Parâmetros para realização de um programa de treino aeróbico:</i>	31
<i>3.1.2 Alterações cardio-respiratórias ao exercício aeróbico:</i>	32
<i>3.1.3 Alterações musculares:</i>	32
<i>3.1.4 Alterações cerebrais:</i>	33
<b>3.2 Mecanismos de ação no tratamento da dor e fibromialgia</b>	35
<b>4 ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA COM CORRENTE CONTÍNUA</b>	38
<b>4.1 Aspectos técnicos</b>	39
<b>4.2 ETCC - Mecanismos de ação</b>	40
<i>4.2.1 Movimentação de cargas iônicas</i>	40
<i>4.2.1 Efeitos sinápticos e não sinápticos da ETCC</i>	41
<b>4.3 ETCC na dor crônica e fibromialgia</b>	46

<b><u>5. TERAPIA COMBINADA</u></b>	51
<b>5.1 Embasamento teórico da associação de terapias</b>	52
<b>5.2 Resultados de pesquisas em dor com associação de terapias</b>	54
<b><u>6 OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA</u></b>	57
<b><u>7 MÉTODOS</u></b>	59
<b>7.1 Sujeitos</b>	60
<i>7.1.2 Critérios de elegibilidade</i>	60
<b>7.2 Recrutamento e aderência ao estudo</b>	60
<b>7.3 Avaliações</b>	61
<i>7.3.1 Desfecho primário</i>	61
<i>7.3.2 Desfechos secundários</i>	61
<i>7.3.3 Fluxograma de avaliações</i>	64
<b>7.4 Randomização</b>	65
<b>7.5 Intervenções</b>	65
<b>7.6 Efeitos adversos</b>	67
<b>7.7 Cálculo da amostra</b>	67
<b>7.9 Análise estatística</b>	67
<b><u>8 RESULTADOS</u></b>	69
<b>8.1 Características da amostra</b>	70
<b>8.2 Desfecho Primário: Escala Visual Numérica</b>	71
<b>8.3 Desfechos Secundários</b>	73
<i>8.3.1 Aspectos Sensitivos da dor</i>	73
<i>8.3.2 Aspectos Cognitivos e afetivos da dor</i>	74
<i>8.3.3 Sintomas secundários e estado geral</i>	77
<i>8.3.4 Condicionamento físico</i>	78
<i>8.3.5 Dados neurofisiológicos</i>	79
<b>8.4 Interações entre variáveis</b>	80
<b>8.5 Efeitos Adversos</b>	81
	6

<b><u>9 DISCUSSÃO</u></b>	83
9.1 Visão geral	84
9.2 Efeitos na intensidade de dor e aspectos sensoriais	85
9.3 Efeitos na excitabilidade cortical	87
9.4 Aspectos emocionais da dor	88
9.5 Condicionamento físico	89
9.6 Limitações	89
9.7 Perspectivas futuras	90
9.8 Conclusão	91
<b><u>10. REFERÊNCIAS</u></b>	92

**MENDONÇA M. E.** Terapia combinada com o uso da estimulação transcraniana com corrente contínua associada ao treino de exercício aeróbico em pacientes com fibromialgia: Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego. 2016. Tese (Doutorado) – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

## **Resumo do estudo**

A Fibromialgia (FM) é uma síndrome de dor crônica caracterizada pelo aparecimento de dor difusa, intermitente e crônica por todo o corpo. A prática de exercícios aeróbicos demonstra resultados no alívio da dor, porém com uma dificuldade de aderência aos protocolos. A Estimulação Transcraniana com Corrente Contínua (ETCC), promove modulação da atividade cerebral e tem demonstrado resultados positivos para redução da dor. O objetivo deste estudo foi determinar o efeito da terapia combinada utilizando a técnica de ETCC associada ao treino de Exercício Aeróbico (EA) em pacientes portadores de fibromialgia. Para tanto, 45 pacientes foram randomizados em um dos seguintes três grupos: Grupo ETCC / EA, Grupo EA (com ETCC simulada), e Grupo ETCC (com EA simulado). Durante a intervenção os sujeitos passaram por uma etapa de uma semana de ETCC (cinco dias consecutivos) associado ao treino de EA por três dias desta semana; e uma segunda etapa de quatro semanas (sendo realizadas três vezes em cada semana) apenas com o treino de EA. A ETCC foi aplicada posicionando o eletrodo anodal sobre o córtex motor primário e o eletrodo catodal sobre a região supra-orbital contralateral com 2mA por 20 minutos. O EA utilizou uma intensidade de 60 a 70% da frequência cardíaca máxima. A escala visual numérica de dor foi utilizada como desfecho primário, sendo utilizadas avaliações de ansiedade, limiar de dor à pressão, resposta condicionada a dor (DNIC), preenchimento de mapa corporal, questionário de qualidade de vida SF-36, inventário de depressão de Beck, tarefa go-no-go, teste de caminhada de seis minutos, *timed up-and-go*, e avaliação da excitabilidade cortical utilizando estimulação magnética transcraniana. Houve efeito significativo para a interação tempo X grupo para a intensidade da dor, demonstrando que ETCC / EA foi superior ao AE apenas ( $F(13,364) = 2.25, p = 0,007$ ) e ETCC ( $F(13,364) = 2.33, p = 0,0056$ ). Análise ajustada do post hoc demonstrou uma diferença entre ETCC / AE e grupo ETCC após a primeira semana de estimulação e depois do período de um mês de intervenção ( $p = 0,02$  e  $p = 0,03$ , respectivamente). Além disso, após o tratamento houve uma diferença significativa entre os grupos nos níveis de ansiedade e de humor. O tratamento combinado apresentou a maior resposta. Nenhum dos grupos apresentou diferenças significativas em relação a respostas da plasticidade do córtex motor, tal como avaliado pela EMT. A combinação de ETCC com o exercício aeróbico é superior em comparação com cada intervenção individual (tamanho do efeito pelo teste  $d$  de Cohen  $> 0,55$ ).

Este estudo demonstrou que a neuromodulação com ETCC associado ao treino de EA levou a uma melhora na resposta de dor mais intensa do que quando comparado a cada modalidade de intervenção isolada. Os níveis de ansiedade também demonstraram melhora no grupo de associação. Notavelmente, o nível inicial de dor e humor parece ser um preditor do resultado. Observou-se que os indivíduos com níveis de dor mais altos e níveis mais elevados de depressão responderam melhor ao tratamento. Por fim, a intervenção combinada teve um efeito significativo sobre a dor, ansiedade e humor. É provável que a intervenção combinada pode ter afetado outros circuitos neurais, tais como aqueles que controlam os aspectos afetivo-emocionais de dor.

**Palavras-chave:** Fibromialgia, Estimulação Transcraniana com Corrente Contínua, Exercício Aeróbico, Terapia Combinada.

**MENDONÇA M. E.** Combined therapy with the use of transcranial direct current stimulation associated with aerobic training for fibromyalgic patients: A randomized, double-blind, clinical trial. 2016. Tese (Doutorado) – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

### **Study Abstract**

Fibromyalgia (FM) is a chronic pain syndrome characterized by the appearance of diffuse pain, intermittent and chronic throughout the body. The aerobic exercise demonstrates results in relieving but with a difficulty of adherence to protocols. The transcranial direct current stimulation (tDCS) promotes modulation of brain activity and have demonstrated positive results in reducing pain. The aim of this study was to determine the effect of a combination therapy protocol using tDCS technique associated with Aerobic Exercise training (AE) in fibromyalgia patients. Therefore, 45 patients were randomized into one of three groups: tDCS/AE group, AE group (sham tDCS), and tDCS group (sham AE). During the intervention subjects went through a stage of a week of tDCS (five consecutive days) associated with AE training for three days per week; and a second step with four weeks' duration (being performed three times per week) only with AE training. The tDCS was applied by placing the anodal electrode on the primary motor cortex and cathodal electrode on the contralateral supraorbital region, using 2mA for 20 minutes. AE used an intensity of 60 to 70% of maximum heart rate. The visual numeric pain scale was used as the primary outcome, and as secondary outcome: VNS anxiety ratings, pressure pain threshold, conditioned pain modulation (DNIC), SF-36 questionnaire, beck depression inventory, an emotional go-no-go task, six-minute walk test, timed up-and-go test, and evaluation of cortical excitability using TMS. There was a significant effect for the interaction time X group to the intensity of pain, demonstrating that tDCS / AE was higher than the AE only ( $F(13.364) = 2.25, p = 0.007$ ) and tDCS ( $F(13.364) = 2.33, p = 0,0056$ ). Adjusted post hoc analysis demonstrated a difference between tDCS / AE and tDCS group after first week of stimulation, and after one month's intervention ( $p = 0.02$  and  $p = 0.03$ , respectively). In addition, after treatment there was a significant difference between the groups in the level of anxiety and mood. The combined treatment showed the greatest response. Neither group showed significant differences from the motor cortex plasticity responses, as assessed by EMT. The combination of tDCS with aerobic exercise is higher compared to each individual intervention (effect size for the test Cohen  $d > 0.55$ ).

This study demonstrated that neuromodulation with tDCS associated with AE training led to an improvement in the intensity of pain greater than when compared to each intervention modality alone. Anxiety levels also showed improvement in the combination group. Notably, the initial level of pain and mood seems to be a predictor of the outcome. It was observed that individuals with higher levels of pain and higher levels of depression responded better to the treatment. Finally, the combined intervention had a significant effect on pain, anxiety and mood. It is likely that the combined intervention may have affected other neural circuits, such as those that control the affective and emotional aspects of pain.

**Key words:** Fibromyalgia, Transcranial Direct Current Stimulation, Aerobic Exercise, Combined Therapy.

# **1 INTRODUÇÃO**

A fibromialgia é uma síndrome de dor crônica caracterizada por uma disfunção da atividade cerebral, levando a padrões anormais da atividade cortical que alteram a percepção dolorosa. Estas disfunções levam a sintomas de dor difusa, presença de múltiplos locais dolorosos (*tender points*), além de distúrbios do sono, fadiga, rigidez (principalmente matinal), cefaleia, alterações psicológicas e desordens intestinais funcionais (MIQUEL, DE et al.; CARVALHO, 2001; SOLITAR, 2010).

Possui uma incidência de 2 a 6% na população geral, acometendo preferencialmente mulheres com idades entre 40 a 55 anos. Ainda sustenta uma etiopatogenia desconhecida, porém seu aparecimento pode estar associado a episódios anteriores de traumas físicos ou psicológicos (CARVALHO, 2001). Qualquer que seja o fator desencadeante, o fator principal para a instalação e manutenção da síndrome parece ser decorrente de mecanismos de sensibilização central após o aparecimento de estímulos dolorosos contínuos. Este fenômeno gera modificações plásticas não-adaptativas, ou seja, disfuncionais, em regiões cerebrais específicas associadas ao fenômeno doloroso. Por isto, o tratamento da fibromialgia torna-se um desafio para profissionais de saúde, levando em consideração que a atividade cerebral deve ser reequilibrada (BAZZICHI et al., 2006; SARZI-PUTTINI, 2006).

Sabe-se que existem diversas formas de tratamento para pacientes com fibromialgia, desde terapêuticas passivas e medicamentosas a terapêuticas ativas e intensas. Dentre estas, a prática de exercícios aeróbicos demonstra resultados importantes no alívio da dor para pacientes com fibromialgia e portadores de diferentes síndromes álgicas (HOFFMAN; HOFFMAN, 2007; SOUZA, 2009; THOMAS; BLOTMAN, 2010; MURTEZANI et al., 2011). O exercício aeróbico age de forma sistêmica influenciando diversos aspectos do funcionamento do corpo. Dentre eles, pode influenciar a atividade cerebral e a liberação de neurotransmissores favorecendo o alívio da dor (SCHWARZ; KINDERMANN, 1992; GOLDFARB; JAMURTAS, 1997; KRAMER; ERICKSON, 2007). O mecanismo mais aceito para a analgesia induzida por exercício é pela liberação de opióides endógenos (SOUZA, 2008). Além disto, o exercício modifica a atividade em algumas regiões do córtex, por mecanismos facilitatórios e de aprendizado, levando a potenciação de longa duração (*Long Term Potenciation - LTP*) (KRAMER; ERICKSON, 2007; COTMAN et al., 2007; PRAAG, VAN, 2009; LOJOVICH, 2010).

Outra forma de modificar a atividade cerebral está relacionada às técnicas de neuroestimulação com correntes elétricas ou campos magnéticos. Muitas pesquisas utilizaram a Estimulação Transcraniana com Corrente Contínua (ETCC), que promove modulação da atividade cerebral, favorecendo o aumento ou a diminuição – a depender dos parâmetros de estimulação – a atividade neuronal em áreas distintas do córtex cerebral (NITSCHKE et al., 2008). O uso desta técnica pode modificar a excitabilidade da membrana neuronal de maneira sutil e o seu uso prolongado e

contínuo pode levar a efeitos de modificação plástica com ativação de receptores NMDA e fenômeno de LTP (NITSCHÉ, M. A. et al., 2003; FRITSCH et al., 2010; MONTE-SILVA et al., 2013).

O uso da ETCC tem demonstrado resultados positivos para redução da dor em diferentes síndromes dolorosas como dor neuropática, fibromialgia e esclerose múltipla (FREGNI; BOGGIO; et al., 2006; FREGNI; GIMENES; et al., 2006; ROIZENBLATT et al., 2007; VALLE et al., 2009; SOLER et al., 2010; RIBERTO et al., 2011; MENDONÇA et al., 2011). A ETCC demonstra ainda resultados positivos para sintomas associados a síndromes de dor crônica como depressão e distúrbios do sono (ROIZENBLATT et al., 2007; NITSCHÉ et al., 2009).

A associação destas duas terapias, a modulação através da tDCS e a prática de EA, pode ser uma boa alternativa para pacientes com fibromialgia tanto pelos benefícios já vistos na redução da dor como na depressão. Uma hipótese é que o uso destas técnicas associadas possa agir de maneira distinta no cérebro, modificando sua atividade em diferentes regiões, o que levaria a um reequilíbrio da excitabilidade cortical. O uso da ETCC pode proporcionar alívio da dor favorecendo o desempenho dos indivíduos durante a prática de exercícios e aumentando a tolerância e à aderência ao tratamento. Além disso, o uso da ETCC em associação com outras técnicas, como imagética motora, treino de observação motora, e outras formas de estimulação periférica (QUARTARONE et al., 2004; BOGGIO et al., 2009; SOLER et al., 2010), já demonstrou promover mudanças na excitabilidade cortical com maior intensidade e levou a resultados no alívio da dor crônica em maior magnitude do que apenas o uso da ETCC.

Finalmente, a associação destas duas técnicas poderia ter um efeito sinérgico no alívio da dor, controle motor e condicionamento físico. Porém, não podemos deixar de fora a hipótese de que, por se tratarem de duas técnicas que promovem efeito de potenciação de longa duração – agem via mudanças plásticas facilitatórias - o efeito somatório pode ser oposto (efeito rebote) podendo levar a uma depressão da atividade local. Por tanto, é de extrema importância que novas formas de tratamento sejam entendidas e desvendadas para que as intervenções destes pacientes sejam cada vez mais efetivas.

A partir destas observações, o presente estudo pretendeu ampliar as investigações quanto ao uso da ETCC associado à prática de exercício aeróbico no tratamento de pacientes com fibromialgia. Além disso, este estudo investigou a influência deste programa de tratamento em outros aspectos da dor crônica como a depressão e qualidade de vida, associando mecanismos de ação a respostas clínicas.

## **2. FIBROMIALGIA**

## 2.1 Características Clínicas

A Síndrome da Fibromialgia (FM) é descrita como uma síndrome dolorosa crônica, não inflamatória, que não possui etiopatogenia conhecida, acometendo preferencialmente mulheres com idades entre 40 e 55 anos. Caracteriza-se por sinais e sintomas como dores musculares difusas, sítios dolorosos específicos (*tender points*), associados frequentemente a distúrbios do sono, fadiga, cefaleia crônica, distúrbios psíquicos e intestinais funcionais (WOLFE et al., 1990).

O sintoma principal de pacientes com fibromialgia se apresenta por dores intensas pelo corpo, principalmente na coluna vertebral, com duração de no mínimo três meses. Para alguns indivíduos, a dor pode ser tão intensa a ponto de interferir nas tarefas diárias, e para outros, pode ser apenas um pequeno desconforto.

Não há um diagnóstico de fibromialgia, apenas critérios de classificação. Em 1990 foram publicados os critérios de classificação da síndrome da fibromialgia (WOLFE et al., 1990) que foi validado para a população brasileira (HAUN, MÁRCIA VELOSO ATALLAH; FERRAZ, MARCOS BOSI; POLLAK, 1999). Os critérios descritos pelo ACR em 1990 incluem: história de dor difusa crônica há pelo menos três meses, envolvendo os quatro quadrantes do corpo e pelo menos uma parte do esqueleto axial - coluna cervical, coluna lombar e região torácica; e dor em pelo menos 11 dos 18 pontos dolorosos (*tender points*) descritos: nas inserções dos músculos da região occipital; coluna cervical inferior, nos espaços intertransversais da coluna cervical inferior; no ponto médio da margem superior do trapézio; nas origens acima da espinha escapular e da margem medial da escápula; segunda costela, no 2º espaço intercostal; epicôndilo lateral; região glútea, nos quadrantes súpero-laterais e abaixo do músculo piriforme; trocânter maior, posterior à proeminência trocântérica; joelho, nas interlinhas mediais; sendo todos bilaterais. É considerado positivo o ponto com limiar de dor menor ou igual a 4kgf a dígito compressão (WOLFE et al., 1990).

Em 2010 o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) descreveu um novo critério diagnóstico baseado em um questionário com sintomas clínicos (WOLFE et al., 2011). Esta medida foi utilizada pois o critério anterior dava a impressão errônea de que a síndrome de fibromialgia seria apenas uma dor muscular periférica, e excluía a avaliação de outros sintomas que a classificam como síndrome. Este novo critério utiliza um questionário em duas partes onde deve-se observar uma lista de sintomas, e a severidade de alguns sintomas algícos e cognitivos. Porém estes critérios ainda não foram validados para língua portuguesa e, portanto, ainda utilizado o critério diagnóstico anterior desenvolvido pela mesma instituição, levando em consideração os sintomas associados a esta síndrome.

## 2.2 Fisiopatologia

A fisiopatologia da SFM não está perfeitamente descrita na literatura. Há, porém, alterações a nível genético, hormonal, neural e comportamental descritos, associados a sintomatologia da síndrome.

O início da síndrome pode estar associado a infecções, distúrbios comportamentais, ou lesões físicas anteriores. Independente do fator desencadeante, indivíduos portadores de síndrome da fibromialgia apresentam alterações decorrentes do mecanismo de sensibilização central, por manutenção de um quadro de dor.

### 2.2.1 Sensibilização central

A sensibilização central deflagra respostas de aumento da dor, assim como a amplificação dos campos receptivos neuronais e prolongamento do estímulo doloroso. Este processo ocorre por mecanismos de aprendizado não funcional, gerando a sensação de dor mesmo quando o estímulo nocivo for eliminado.

Para o estabelecimento do fenômeno de sensibilização central é necessário que exista um processo de inflamação periférica, ativando receptores de membrana do tipo metabotrópicos permitindo o influxo de cálcio na célula. A resposta final deste evento levará ao aumento de neurotransmissores excitatórios na fenda sináptica, levando a ativação de um maior número de receptores ionotrópicos, e também possibilitando a ativação de receptores do tipo NMDA. Após a ativação do receptor NMDA, haverá prolongamento do estímulo. Além disto, a manutenção da estimulação aferente, e sendo esta de baixa frequência, leva ao bloqueio do retorno do íon magnésio que fecha o receptor NMDA, mantendo o aumento do influxo de cálcio na célula. Este último fenômeno, conhecido como *Wind up*. Estes processos deflagram a transcrição de pronto-oncogenes que irão levar a alterações fenotípicas na célula, com aumento de receptores de membrana excitatórios, conhecido como plasticidade mal-adaptativa (MILLAN, 1999; SENSITIZATION, 2007).

O resultado da sensibilização central leva a sintomas de alodinia, onde qualquer estímulo tátil leva a sensação de dor; hiperpatia, em que a repetição do número de estímulos periféricos leva a sensação de dor; e descargas ectópicas, que se caracterizam pelo aumento da excitabilidade axonal gerando ativação em locais mesmo distantes ao do foco da lesão inicial. Estas alterações levam a mudanças em centros superiores que modificam a interpretação da dor em todas as suas dimensões.

### 2.2.2 Alterações corticais estruturais e funcionais

Alterações corticais são a prova da plasticidade mal adaptativa que estes indivíduos apresentam. Um estudo de revisão sobre avaliação por imagens em pacientes com SFM demonstra que as alterações corticais são semelhantes a modificações na rede relacionada com a neuromatrix da dor (STAUD, 2012).

A partir de estudos de imagem utilizando estímulos de dor aguda, foi possível traçar as regiões cerebrais que são ativadas por um estímulo nocivo. Estas regiões foram registradas e adaptadas ao estudo da dor crônica. Essa rede neural foi denominada de neuromatrix da dor. As regiões cerebrais descritas nesta neuromatrix são: Córtex somatosensorial primário (S1), córtex somatosensorial secundário (S2), tálamo (discriminativo), córtex insular, córtex cingulado anterior (CCA), córtex cingulado posterior (CCP), amígdala, córtex pré-frontal dorso-lateral (DLPFC), córtex pré-frontal ventro-medial (VMPFC), córtex orbitofrontal, área motora suplementar (SMA), gânglio basal, cerebelo, córtex parietal posterior, substância periaquedutal cinzenta (PAG) e cuneiforme (JORGE; AMARO, 2012). As técnicas de neuroimagem possibilitam observar alterações no processamento nociceptivo.

Alterações funcionais da atividade cortical:

A partir de estudos que avaliam o fluxo sanguíneo cerebral, é possível avaliar regiões com maior ou menor atividade cortical, seja no repouso, ou em resposta a estímulos específicos. Esta análise é possível pois o fluxo sanguíneo e a atividade neuronal estão associadas. Quando uma certa região cortical está ativa, haverá aumento de fluxo sanguíneo para esta região. A ressonância magnética funcional (*fMRI*) analisa a rede de conectividade intrínseca (*intrinsic connectivity network - ICN*), que representa a interação de várias áreas do cérebro em níveis estruturais e funcionais. A rede de modo padrão (*default mode network - DMN*) representa a atividade normal de pensar, o auto-referencial e o estado de repouso. Outras ICNs são, por exemplo, a rede de funções executivas (*executive attention network - EAN*) envolvidos na memória de trabalho e atenção, e a rede visual medial (*medial visual network - MVN*). É interessante avaliar estados de repouso na síndrome de fibromialgia, pois assim é possível observar alterações cerebrais decorrentes da dor contínua.

Um estudo demonstrou que há um aumento de conectividade entre as regiões relacionadas a DMN e a insula em pacientes com SFM (NAPADOW et al., 2012). A insula está envolvida em processamento nociceptivo, e por tanto, estes dados demonstram que a sensação de dor pode estar ligada a estado de repouso. Alterações em estado de repouso demonstram que a dor contínua pode modificar de maneira generalizada a atividade do cérebro a funções não relacionadas a dor.

Foi observado um aumento da conectividade quando comparando atividade basal entre sujeitos saudáveis e fibromiálgicos entre o ACC e gânglios da base. Este dado sugere que há uma

integração entre aspectos motores, emocionais, autonômicos e cognitivos da dor. Além disso, também foi observado um aumento da conectividade entre o ACC e a insula, sugerindo um aumento do processamento afetivo da dor (CIFRE et al., 2012).

Há também uma diminuição de fluxo sanguíneo no tálamo no estado de repouso em indivíduos fibromiálgicos quando comparado a indivíduos saudáveis. Também foi encontrado diminuição da atividade no núcleo caudado ao repouso (MOUNTZ et al., 1995; GRACELY et al., 2002; COOK et al., 2004; CIFRE et al., 2012). Um estudo relatou que há uma redução de conectividade entre o tálamo e a insula, o tálamo e a PAG, e o ACC e a PAG (CIFRE et al., 2012). Estas estruturas fazem parte do sistema de modulação descendente da dor. Estes dados sugerem que há uma desregulação dos mecanismos de inibição endógena da dor nestes indivíduos. Alguns autores de fato acreditam que o mecanismo de desenvolvimento da síndrome está associado a redução da capacidade de gerar estes mecanismos (JENSEN et al., 2013).

Ainda relacionado a conectividade entre áreas cerebrais, foi possível observar que há redução da conectividade entre S2 e o córtex motor primário (M1), e entre o córtex cingulado posterior. Os autores deste estudo sugerem que este dado indica uma remoção do tônus inibitório do M1 para regiões límbicas de dor (CIFRE et al., 2012).

Um estudo de imagem revelou que, sob um estímulo de mesma intensidade de dor para pacientes saudáveis e com fibromialgia resultou em ativação das mesmas áreas corticais. Porém, sob a mesma intensidade de pressão entre estes grupos de indivíduos, nos indivíduos fibromiálgicos observou-se uma menor ativação do núcleo caudado e tálamo, além de aumento da atividade em regiões de processamento da dor. Estes resultados demonstram um aumento das respostas centrais a dor.

#### Alterações morfológicas:

A partir de exames de imagem, também é possível avaliar alterações estruturais em indivíduos com fibromialgia. Existe evidência moderada de que há uma redução do volume de substância cinzenta em diferentes regiões do córtex. Além de observar estas alterações é possível relacioná-las com diferentes dimensões do aspecto doloroso. Por exemplo: A redução do volume no córtex cingulado, insula e córtex pré-frontal, são relacionados a sintomas de dor nestes indivíduos. A redução do volume no giro-parahipocampal e que isto está relacionado a sintomas de estresse. A redução de volume também encontrado no córtex cingulado anterior e insula, está relacionado a fatores afetivos da dor. E a redução do volume na região pré-frontal relacionado a fatores afetivos-motivacionais e a antecipação da dor (CAGNIE et al., 2014).

Um estudo demonstrou que há uma correlação entre maior redução da espessura cortical e volume cerebral em geral no córtex e maior tempo de dor em indivíduos com fibromialgia (JENSEN

et al., 2013). O que demonstra que quanto maior a crônificação do quadro, pior o prognóstico de tratamento.

Há também relatos de aumento do volume da substância cinzenta em regiões temporais e frontais (como o giro frontal superior e o giro frontal inferior). Este aumento de volume foi também associado positivamente com o tempo de duração da fibromialgia. Os autores sugerem que estas alterações podem ser decorrentes de mecanismos compensatórios do cérebro na tentativa de prevenir efeitos negativos do constante estímulo nocivo (JENSEN et al., 2013).

#### Responsividade motora:

Uma forma de avaliar a excitabilidade do córtex motor, é através de respostas induzidas por estimulação magnética transcraniana (EMT). O estímulo elétrico que é desencadeado pelo pulso magnético da máquina, é capaz de estimular neurônios do trato piramidal, gerando uma contração muscular mensurável por neuromiografia. Por tanto, há como avaliar a responsividade motora do córtex diretamente. Um estudo (MHALLA et al., 2010) observou que, em pacientes fibromiálgicos, há aumento do limiar motor em repouso e redução do potencial evocado motor, quando comparado a indivíduos saudáveis. Isto significa que estes pacientes possuem responsividade alterada nesta região do córtex. Ou seja, em indivíduos com fibromialgia, para que exista uma resposta motora, é necessário um estímulo mais intenso quando comparado a indivíduos saudáveis. Além disso, quando mensurada a integridade de todo trato cortico-espinal (potencial evocado motor), é observada uma redução da amplitude de resposta (KOBAYASHI; PASCUAL-LEONE, 2003; MHALLA et al., 2010). Outro estudo também encontrou aumento do limiar motor, tanto em membros superiores quanto em membros inferiores, em indivíduos com fibromialgia, comparado a indivíduos saudáveis (SALERNO et al., 2000), porém não encontrou alteração nas medidas de potencial evocado motor.

Também é possível avaliar mecanismos intra-corticais através do uso da EMT. O período silente, é encontrado quando aplicado um pulso magnético ao córtex motor durante uma contração voluntária do musculo alvo. Logo após o pulso, haverá um período sem contração antes do retorno da contração voluntária. Este resultado é obtido por mecanismos inibitórios intra-corticais mediados pelo receptor GABA<sub>b</sub>. Além disso, com a técnica de pulso pareado, é possível observar interações inibitórias e facilitatórias com aplicação de um estímulo sublimiar, seguido de um estímulo supralimiar. O intervalo interestímulo (*ISI*) é capaz de ativar tanto mecanismos inibitórios (*ISI* de 2-5 ms), mediados por GABA<sub>a</sub>, tanto mecanismos facilitatórios (*ISI* de 7-20 ms), mediados por glutamato (LIEPERT et al., 1997; KOBAYASHI; PASCUAL-LEONE, 2003; HANAJIMA, 2013). Em indivíduos com fibromialgia, quando comparado a indivíduos saudáveis, foi observado uma redução do período silente, sem alteração do reflexo H no soleo, refletindo uma alteração puramente intracortical (SALERNO et al., 2000). Além disso, baseado em estudos que demonstraram um aumento do período silente após ingestão de L-dopa (responsável por agir nos núcleos da base), é possível

levantar a hipótese de que as interações entre o M1 e as estruturas subcorticais podem ser responsáveis pelos efeitos encontrados. Ainda, estudos de imagem demonstram uma redução da atividade no tálamo e núcleo caudado. Por tanto, é plausível pensar que é possível utilizar a conexão destas estruturas para equilibrar a atividade cortical.

Também foi encontrado alterações nos mecanismos de inibição intra-cortical, com diminuição da resposta de inibição (SALERNO et al., 2000; MHALLA et al., 2010), indicando uma desregulação dos mecanismos inibitórios, e redução, ou ausência das respostas para facilitação intra-cortical (SALERNO et al., 2000; MHALLA et al., 2010).

Uma revisão realizada por SAAVEDRA et al. (2014), demonstrou a importância do córtex motor para o entendimento da fisiopatologia e tratamento da síndrome. Esta revisão observou que muitos trabalhos em outras síndromes de dor demonstram a ativação aumentada desta região ao repouso e aumento da resposta a estímulos sensoriais algícos, o que demonstra sua interação com outras áreas de modulação da dor. Por isto, esta região aparece como modulador importante dentro da rede neural da dor crônica (SAAVEDRA et al, 2014).

### ***2.2.3 Alterações em neurotransmissores***

Esta amplificação dolorosa está relacionada a um desequilíbrio dos mediadores no Sistema Nervoso Central (SNC). Normalmente, em indivíduos saudáveis, a quantidade de neurotransmissores excitatórios e inibitórios é relativamente parecida e há equilíbrio do sistema, sem apresentar sintomas de dor. Em indivíduos com fibromialgia, este equilíbrio é perdido, e é observado um aumento dos níveis de excitabilidade. Ao mesmo tempo, além desse desequilíbrio gerar uma excitabilidade exacerbada no cérebro, há também uma redução dos níveis de inibição, prejudicando os processamentos de modulação central de dor.

Neurotransmissores excitatórios:

Alguns estudos avaliaram as respostas em neurotransmissores excitatórios em pacientes com fibromialgia. Por exemplo, foi observado maiores concentrações de substância P no fluido cérebro-espinhal (FCE) quando comparado a indivíduos normais (RUSSELL et al., 1994; RUSSELL, 1998). No entanto, acredita-se que este não é o principal fator causador da sintomatologia de dor destes indivíduos, visto que a terapia com uso de seus antagonistas não leva a resultados benéficos (WEIGENT et al., 1998; SLUKA; CLAUW, 2016). Russell's et al. (2009), reportaram que esta síndrome também está associada a um alto nível de expressão do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e dinorfina A, um peptídeo que aumenta a liberação de aspartato (RUSSELL; LARSON, 2009). O aspartato é responsável por ativação de potenciais pós-sinápticos excitatórios.

Isso acarreta uma série de eventos que podem levar ao aparecimento do fenômeno de alodinia (WEIGENT et al., 1998).

O glutamato, principal neurotransmissor excitatório do cérebro também aparece em concentrações aumentadas nestes indivíduos. Estudos que avaliam sua concentração no FCE e também através de exames de imagem por espectroscopia de prótons por ressonância magnética. Esta forma de avaliação pode quantificar certos metabolitos em diferentes regiões cerebrais. Através destes exames, foi observado aumento da concentração de glutamato em indivíduos com fibromialgia quando comparado com indivíduos normais (SARCHIELLI et al., 2007; HARRIS et al., 2009; HARRIS, 2010). Além disto, foi observado que há aumento da concentração de glutamato em regiões chave para o processamento de dor na fibromialgia, como a insula (HARRIS et al., 2009). É possível observar que este aumento também pode existir em regiões relacionadas a sintomas associados como sono, ansiedade e fadiga, já que, tratamentos que visem amenizar este aumento no neurotransmissor também demonstram respostas positivas para estes sintomas (SLUKA; CLAUW, 2016). Ainda, também foi observado que o aumento dos níveis de glutamato na insula posterior tem uma associação com baixo limiar de dor (HARRIS et al., 2009). Outro estudo descreve que há uma correlação inversa entre aumento dos níveis de glutamato no córtex cingulado posterior com o limiar de dor, e uma correlação direta com níveis em escalas de dor (FAYED et al., 2010).

Estudos com modelos animais também fornece informações importantes para o entendimento da síndrome. É possível elaborar modelos de hiperalgesia por infiltração muscular de solução salina ácida em ratos, que apresentam sintomas de dor mesmo após a realização de infiltrações e em outras regiões do corpo (SKYBA et al., 2005). Através destes modelos foi possível observar alterações na liberação de glutamato na medula espinhal, e medula rostroventral (RVM) – uma região muito associada a modulação de estímulos nociceptivos. Além disso, modelos de hiperalgesia animal mostram uma reversão do quadro com bloqueio de receptores de glutamato do tipo NMDA (SILVA, L. F. DA et al., 2010; SILVA, L. F. S. DA et al., 2010).

Neurotransmissores inibitórios:

É observado nestes indivíduos uma redução das concentrações de neurotransmissores inibitórios, o que pode levar a uma maior dificuldade de gerar mecanismos de inibição da dor de maneira endógena.

Nestes indivíduos há uma redução da concentração de serotonina e do metabolito precursor, triptofano, no FCE (RUSSELL et al., 1992). Em estudos com modelos animais, há redução da liberação de serotonina no tronco cerebral e alteração dos receptores de serotonina (BOBINSKI et al., 2015). Um estudo avaliou os parâmetros cinéticos da transportadora específica de serotonina (SERT)

em pacientes com fibromialgia, e confirmou a hipótese de que o seu déficit pode ter influência na síndrome (BAZZICHI et al., 2006).

Também foi observado em estudos, que há uma redução de atividade noradrenérgica, com redução de concentração de noradrenalina e do seu principal metabolito no FCE (RUSSELL et al., 1992).

Estes neurotransmissores estão relacionados com o fenômeno de modulação condicionada da dor (*Conditioning Pain Modulation – CPM*) (também chamado de *Diffuse Noxious Inhibitory Control – DNIC*). Este fenômeno é um dos principais meios de modulação da dor do corpo. O efeito deste fenômeno ocorre com a redução da sensibilidade a um estímulo nocivo após a indução de um estímulo heterotópico condicionado. É obtivo quando há um estímulo intenso em certa parte do corpo, gerando uma analgesia em todo o corpo (MILLAN, 2002; YARNITSKY, 2010). Em indivíduos com fibromialgia, há uma redução ou até mesmo ausência deste controle (JULIEN et al., 2005; SOUZA, DE et al., 2009; CHALAYE et al., 2014).

A literatura não demonstra uma diminuição na ativação do sistema opioide em indivíduos com fibromialgia. Pelo contrário, estudos mostram aumento da concentração de encefalinas no FCE destes indivíduos (BARANIUK et al., 2004). Estudos que avaliam que há uma redução de receptores opioide livres, por avaliação de ocupação de receptores por exames de imagem. Ou seja, há um maior número de ativação de receptores por opióides endógenos devido a dor contínua (GRACEY; AMBROSE, 2011).

#### **2.2.4 Alterações musculares**

A nível muscular, alguns estudos foram realizados para avaliar a estrutura de músculos específicos. Um estudo de Sprott et al. (2004) observou que há modificações estruturais com fragmentação do DNA do núcleo do tecido muscular avaliado – músculo deltoide – através de microscopia eletrônica (SPROTT et al., 2004). Além disso, também foi encontrado alterações mitocondriais nestes indivíduos quando comparado a indivíduos saudáveis. O número de mitocôndrias apresentou-se significativamente reduzido neste grupo, e também com tamanho maior do que no grupo controle. É possível que a redução do número de mitocôndrias possa levar a uma disfunção do metabolismo energético destas células e que o aumento do tamanho destas possa ser devido a algum mecanismo compensatório muscular. Neste mesmo estudo, também foi encontrado desordens nos filamentos de actina e miofibrilas (SPROTT et al., 2004). O motivo destas alterações não está muito claro. Porém

podem estar associados a modificações no alto nível de estresse muscular observado nestes indivíduos.

Estudos com eletromiografia, de fato, revelam que há diminuição da velocidade de condução e também da frequência média do espectro. Estes parâmetros refletem a diminuição da condução da fibra muscular. Já que o recrutamento das unidades motoras reduz com a exposição do indivíduo a fadiga muscular, podemos interpretar que há uma alteração destes mecanismos nos indivíduos fibromiálgicos que facilitam este processo (BAZZICHI et al., 2009).

Apesar de existirem estudos controversos, há indícios de que há estresse oxidativo nos indivíduos com fibromialgia (OZGOCMEN; OZYURT; SOGUT; AKYOL, 2006). O estresse oxidativo ocorre quando há desequilíbrio entre a liberação de radicais livres e a capacidade de limpeza das enzimas antioxidantes, levando a danos em estruturas celulares. Portanto, é plausível avaliar a presença de espécies reativas de oxigênio (ERO) nestes indivíduos. De fato, foi observado alterações na liberação de ERO no funcionamento de enzimas antioxidantes em indivíduos fibromiálgicos (BAGIS et al., 2005; OZGOCMEN; OZYURT; SOGUT; AKYOL; et al., 2006).

É possível observar que, estas alterações poderiam ser tanto causa como efeito da sintomatologia da síndrome de fibromialgia. As alterações corticais que mantem o estímulo doloroso, poderiam levar a desregulação do controle motor, influenciando em todo o metabolismo muscular. Da mesma forma que, alterações musculares estruturais, também fornecem um feedback negativo ao controle motor, favorecendo o aparecimento de lesões com sintomas álgicos contínuos. Novamente, vale ressaltar que, independente do fator desencadeante, a interdependência destes fenômenos pode levar ao agravamento dos sintomas.

### ***2.2.5 Alterações genéticas***

Alguns autores se detiveram em avaliar os fatores genéticos associados ao aparecimento da FM. Estes estudos surgiram a partir da observação de casos de fibromialgia entre familiares (BUSKILA et al., 1996; BUSKILA; NEUMANN, 1997). É sabido que a dor possui um fator de susceptibilidade genética associado a alterações em expressão ou função de produtos proteicos afetando a resposta de dor (PARK et al., 2015). Nestas pesquisas

muitos genes foram encontrados que levam ao aumento da sensibilidade dolorosa, e a partir destas pesquisas síndromes de dor específicas começaram a ser estudadas.

Estudos com familiares demonstraram que há correlação entre indivíduos da mesma família com presença de FM. Pellegrino et al. (1989) avaliou 17 famílias de pacientes com FM encontrou 26 (52%) dos indivíduos avaliados com indicação de sintomas de FM (PELLEGRINO et al., 1989; PARK et al., 2015). Outros estudos também avaliaram a presença de casos de FM entre familiares, constatando alta incidência de casos (PARK et al., 2015). Um estudo demonstrou ainda que, a exposição familiar é maior entre membros do sexo feminino (BUSKILA; NEUMANN, 1997). Estes estudos não excluem o fato de outros fatores que não genéticos possam estar associados a FM, como por exemplo, o mesmo ambiente e exposições sociais, podendo ser causa do aparecimento da FM entre familiares.

Estudos de associação ampla do genoma, tem o objetivo de avaliar associações entre as associações fenotípicas observadas entre familiares e possíveis alterações em marcadores genéticos específicos. Utilizando a avaliação de polimorfismos de nucleotídeo único e traços da FM foram encontrados acoplamentos com alterações específicas.

Estudos revelam que existem alterações do metabolismo serotoninérgico em indivíduos com FM. Como relatado anteriormente há redução dos níveis de 5-HT no FCE e, portanto, muitos estudos foram desenvolvidos avaliando polimorfismos em estruturas responsáveis por este sistema. Um estudo de metanálise revelou que o polimorfismo (T102C) do receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> confere susceptibilidade ao aparecimento da FM (LEE et al., 2012). Outros autores avaliaram polimorfismos específicos na transportadora de serotonina (5-HTT). Observaram que há maior incidência de polimorfismo 5-HTT em indivíduos com FM quando comparado a indivíduos saudáveis (OFFENBAECHER et al., 1999). Além disso, estas alterações estavam associadas a um alto índice de depressão (avaliado pelo inventário de depressão de Beck). Outro estudo, também observou aumento da incidência deste polimorfismo, associando-o a um aumento dos sintomas de ansiedade (COHEN et al., 2002; PARK et al., 2015). Porém também existem estudos em indivíduos mentalmente saudáveis com FM, que não demonstram alterações significativas, quando comparado a indivíduos saudáveis, deste polimorfismo (LEE et al., 2012). Ainda se faz necessário um maior número de pesquisas nesta área para identificar melhor as associações entre estes polimorfismos, porém o que se pode observar é que há indícios de que polimorfismos que causam alterações do sistema serotoninérgico podem estar associados a presença da FM e também da ocorrência/severidade de certos sintomas.

Há também pesquisas avaliando alterações que envolvem o mecanismo de sensibilização central, envolvendo neurotransmissores de monoaminas. Foram desenvolvidas pesquisas avaliando

polimorfismos em uma enzima metabolizadora de catecolaminas (COMT). O polimorfismo rs4680 pode existir gerando variações enzimáticas (normais e deficientes) que alteram o mecanismo compensatório para catecolaminas (PARK et al., 2015). Matsuda et al. (2010) em um estudo na população brasileira, observou que esta alteração está relacionada a alta incidência de FM (MATSUDA et al.). Em concordância, Barbosa et al. (2012) além de encontrar alta incidência deste polimorfismo deficitário em indivíduos com FM, também demonstrou que há associação com aumento dos níveis de dor (BARBOSA et al., 2012).

Embora estes estudos ainda precisem ser melhor desenvolvidos, visto a grande quantidade de polimorfismos existentes, é possível observar que algumas alterações podem estar envolvidas na facilitação do processo de desenvolvimento da síndrome. Estes dados também trazem a oportunidade de desenvolvimento de terapêuticas voltadas a compensação destas alterações.

## **2.3 Fatores incapacitantes da Fibromialgia**

Tendo observado todas as alterações em diversos segmentos corporais em indivíduos com fibromialgia, é possível compreender a complexidade desta síndrome. Todas estas alterações levam a sintomas complexos, altamente interligados, o que dificulta muito o tratamento amplo e eficaz dos sintomas. É, portanto, uma síndrome com acometimentos multidimensionais.

Levando em consideração os sintomas de dor, é preciso compreender que haverá alterações em nível sensorial, afetivo, emocional, comportamental e cognitivo. Sendo estas alterações presentes em maior ou menor escala a partir do perfil de cada indivíduo.

Pacientes com dor crônica possuem um perfil de diminuição de lócus de controle. Ou seja, estados que influenciam as respostas comportamentais do indivíduo. O lócus de controle pode ser dividido em interno e externo, sendo o controle interno baseado em suas crenças e ações, e o externo influenciado por variáveis vinda de outros, fatos, chance ou sorte (LITTLEJOHN; MALIN, 2012). Indivíduos com maior controle interno possuem um perfil mais ativo e melhores ajustes comportamentais. Em contraste, indivíduos com maior controle externo possuem maior dificuldade de ajustes comportamentais gerando maiores níveis de incapacidade (LITTLEJOHN; MALIN, 2012). Indivíduos com FM possuem uma redução deste controle interno, e as barreiras impostas para este controle incluem estresse e o impacto negativo da sintomatologia nas suas atividades de vida diária (MALT et al., 2002). Além disso, há associações entre indivíduos com maior nível de controle externo e maiores níveis de depressão. Isto se dá, pois, nestes casos, estes indivíduos retiram da sua responsabilidade a capacidade de melhora.

Um estudo avaliando controle interno e externo (através de escalas específicas), observou uma redução do controle interno em indivíduos com FM quando comparado a controles saudáveis, e uma associação com maiores níveis sintomáticos da FM (LITTLEJOHN; MALIN, 2012). Nesta amostra, entre aqueles que apresentavam maiores níveis de controle interno, houve associação entre menor nível de distúrbios de sono, fadiga e confusão. Observou também que indivíduos com menor controle interno, possuem maior incidência de estresse, o que pode amplificar os sintomas da FM.

A habilidade de decifrar intenções e estados afetivos de parceiros sociais é chamada de domínios da cognição social. Avaliado através de baterias de testes comportamentais, um estudo observou que indivíduos com FM possuem deficiência tanto na sua própria regulação de emoções e no reconhecimento das emoções de outros, demonstrando uma disfunção na cognição social (TELLA, DI et al., 2015).

Estes dados demonstram a dificuldade que estes indivíduos possuem de lidar com os sintomas da síndrome. Além disso, possuem uma maior dificuldade de interagir com outros indivíduos, podendo até mesmo, causar comportamentos de isolamento social. Estas dificuldades, demonstram a importância de tentar unificar todo o conhecimento acerca da síndrome e levantar hipóteses terapêuticas. É admissível imaginar que, uma proposta terapêutica que vise a abordagem de uma maior gama destas alterações possa gerar um equilíbrio maior no funcionamento bio-psico-social destes sujeitos.

## **2.4 Tratamentos**

As estratégias terapêuticas para estes indivíduos precisam alcançar uma base multidisciplinar, envolvendo intervenções físicas, farmacológicas e comportamentais. Atualmente, muitas formas de intervenção são utilizadas como forma de tratamento, alcançando resultados positivos, de curto a médio prazo. A maior dificuldade em eliminar os sintomas, é devido a necessidade de gerar um quadro de equilíbrio de todas as alterações por um longo período de tempo, necessário para promover um novo processo de plasticidade funcional.

Existem diversas formas de tratamento para fibromialgia, sendo descritos neste item, tratamentos passivos, como o tratamento medicamentoso, e terapêuticas ativas, como a reabilitação física.

### ***2.4.1 Tratamento medicamentoso***

O tratamento medicamentoso para indivíduos com FM tem base nas alterações em neurotransmissores obtidas em estudos acerca da sua fisiopatologia.

#### Antidepressivos tricíclicos:

Esta classe de fármaco atua no bloqueio dos transportadores de membrana dos neurônios pós-sinápticos que recolhem monoaminas neurotransmissoras (podendo ser de noradrenalina, dopamina ou serotonina). Estes fármacos são descritos como o tratamento medicamentoso padrão para a síndrome de FM.

A amitriptilina atua como bloqueador da receptação de serotonina-norepinefrina, assim como a duloxetina e o milnaciprano (com diferenças na porcentagem de atuação sob os bloqueadores de serotonina-norepinefrina). Sendo os dois últimos aprovados para uso em FM pelo *food and drug administration (FDA - USA)*. Uma revisão demonstrou não há dados que evidenciem o efeito benéfico da amitriptilina, assim como também não há dados para a ausência de efeitos, quando comparado a placebo (MOORE et al., 2015). Para o uso de duloxetina, há baixa qualidade de evidência de efetividade com doses utilizadas para tratamento de neuropatia periférica diabética. Existe baixa a moderada evidência para melhora de sintomas mentais nos sujeitos com FM, apresentando apenas menores sintomas de efeitos colaterais (LUNN et al., 2014). Para o uso de milnaciprano, observa-se eficácia para uma minoria de indivíduos com FM, levando a alívio moderado (30%) da dor em 40% da amostra (comparado a efeito placebo em 30% da amostra). Efeitos adversos como náusea, constipação e dor de cabeça, foram os que obtiveram maior diferença quando comparado a grupos placebo (CORDING et al., 2015)

#### Anticonvulsivantes:

A pregabalina é o anticonvulsivante mais utilizado no tratamento da FM. Assim como a gabapentina, possui como mecanismo de ação a ligação a canais de cálcio, reduzindo seu influxo na célula, e também influenciando a neurotransmissão GABAérgica. O número de pesquisas demonstrando evidência para o uso de gabapentina é pequeno. Em 35% das amostras foi observado uma melhora de pelo menos 50% da dor, comparado a 21% no grupo placebo. Efeitos adversos encontrados foram: tontura, sonolência e em menor quantidade, distúrbios na marcha (MOORE et al., 2014). Uma revisão de 2013, demonstrou pequeno benefício comparado ao grupo placebo, com uso de pregabalina tanto para a dor quanto para o sono. Tontura foi o único efeito adverso observado com diferença para o grupo placebo (ÜÇEYLER et al., 2013).

#### Opióides:

Fortes agonistas opióides além de possuírem pouca evidência clínica, estão associados a altos índices de efeitos adversos e abuso.

O tramadol é caracterizado por um fraco agonista opióide que também possui atuação na inibição da receptação de serotonina e norepinefrina. Um estudo avaliando 313 indivíduos, demonstrou efeito significativo quando comparado a uso de placebo após 12 semanas de uso, para redução da dor e qualidade de vida. Além disso, 69% dos sujeitos toleraram bem o uso do tramadol (BENNETT et al., 2005).

Canabinoides:

Moléculas canabinoides se ligam a receptores canabinoides e possuem ação analgésica e efeitos benéficos para o sono. Nabilone, um canabinoide sintético foi avaliado em dois estudos com pequena amostra. Um estudo avaliou em 32 indivíduos o efeito de nabilone comparado a amitriptilina, após duas semanas de uso. Houve uma melhora dos distúrbios do sono, porém sem diferenças para a dor e qualidade de vida. No segundo estudo, com 40 indivíduos com FM, após 4 semanas de uso, foi observado melhora da dor e qualidade de vida, comparado a um grupo com utilização de placebo. Os efeitos adversos encontraram incluíram vertigem, tontura e náusea (HÄUSER et al., 2014).

Outras classes medicamentosas:

Relaxantes musculares, anti-inflamatórios não esteroides, terapias hormonais e outros fármacos, também são utilizados para o tratamento da FM. Porém evidências para melhora da dor em FM ainda é pequena, e os efeitos adversos do uso de fármacos de via oral devem ser levados em consideração. Também é previsto o uso de interações medicamentosas, que possam levar a um efeito mais efetivo do que uma droga de efeito específico. O que dificulta a pesquisa medicamentosa na FM é o aspecto heterogêneo destes indivíduos, visto que, na prática clínica, muitos aspectos individuais devem ser levados em consideração, como o tempo do acometimento, perfil comportamental, e intensidade dos sintomas.

#### ***2.4.2 Reabilitação física***

Muitas propostas de reabilitação física foram propostas para o tratamento da FM. Estas propostas baseiam-se na melhora da postura, controle motor, função muscular, função energética, condicionamento cardiorrespiratório, entre outros, a fim de atingir uma melhora nos sintomas da síndrome.

### Exercícios aquáticos:

O exercício aquático é definido pela fisioterapia como um programa terapêutico que utiliza as propriedades da água para melhorar a função. Estas propriedades são descritas como: flutuabilidade, resistência, fluidez e turbulência. Uma revisão avaliou 16 publicações de programas de exercício aquático totalizando 881 indivíduos. Nove destes estudos compararam exercício aquático a controle, e cinco compararam exercício aquático com exercícios em solo e dois avaliaram diferentes métodos de intervenção aquática. Nos estudos comparados com controle, foi encontrado melhora com significância estatística em todos as variáveis principais: função multidimensional, intensidade de dor, auto relato de melhora, rigidez, alongamento muscular e função cardiovascular submáxima. Para estudos comparando exercícios aquáticos com exercícios em solo, não foram observadas diferenças significativas para intensidade de dor, auto relato de melhora, rigidez e função cardiorrespiratória submáxima. Houve melhora significativa para ganho de força favorecendo os exercícios realizados em solo. Entre os estudos comparando diferentes intervenções aquáticas, foi apenas encontrado diferença quanto a rigidez, favorecendo a técnica de Ai Chi (BIDONDE et al., 2014).

### Ioga:

Existe evidência que sugere moderado efeito da prática de Ioga para tratamento da dor. Porém, devido a ampla forma de intervenção entre diferentes modalidades de Ioga, a descrição de cada prática se faz necessária. Uma revisão descreveu detalhes das intervenções encontradas na literatura em 17 publicações. Os conteúdos de intervenção incluíam: postura, respiração, relaxamento, meditação, filosofia, entoação de cânticos e práticas de limpeza (WARD et al., 2014). A heterogeneidade entre as práticas descritas dificulta a análise dos efeitos, porém um estudo com 53 mulheres, demonstrou que a prática de ioga por oito semanas demonstrou melhorar para dor, fadiga, humor, catastrofização da dor, aceitação e estratégias de aceitação (CARSON et al., 2010).

### Acupuntura:

O mecanismo plausível para a analgesia obtida pela acupuntura se dá pelo seu efeito no sistema nervoso central, promovendo equilíbrio de neurotransmissores e regulação hormonal. A acupuntura é capaz de estimular terminações nervosas (como fibras A-delta) ativando neurônios no corno dorsal da medula, e também levando a ativação de estruturas envolvidas na modulação descendente de dor. Um estudo de revisão avaliou o efeito de nove estudos utilizando acupuntura para o tratamento de FM. Foi observado baixa a moderada qualidade de evidência para melhora da dor. Comparando com acupuntura placebo, não houveram diferenças quanto a intensidade de dor, observando diferenças entre grupos apenas para rigidez. Comparando o uso de acupuntura associado a terapia física e medicamentosa, ou terapia física e medicamentosa sem o uso da acupuntura, foi possível observar moderada qualidade de evidência para melhora da dor (DEARE et al., 2013).

### Fortalecimento muscular:

Força muscular é descrita como um dos cinco componentes da aptidão física. Esta propriedade é necessária para a realização de diversas atividades de vida diária, como caminhar, subir escadas, entre outros. Estudos que propõem gerar fortalecimento muscular utilizam intervenções com a execução de contrações isométricas, isocinéticas ou através de exercícios resistidos (concêntricos ou excêntricos). Um estudo de revisão, avaliou os resultados de 11 protocolos com uso de exercício resistido para indivíduos com FM. Estes estudos demonstraram ganhos significativos em força muscular. Lembrando que, a população avaliada caracterizava-se por estar descondicionada e pequenos estímulos de cargas já são suficientes para promover condicionamento muscular. Os estudos demonstraram redução de dor (número de trigger points, limiar de dor a pressão e intensidade de dor) (NELSON, 2015)

Para finalizar, é possível observar que existem ainda muitos programas de reabilitação física voltados ao tratamento de indivíduos com fibromialgia. Além disto, muitos programas de terapia cognitivo comportamental também são utilizadas para o tratamento destes indivíduos. Os melhores programas de tratamento, incluem os programas de tratamento interdisciplinar, que envolvem diferentes técnicas de intervenção, incluindo intervenções educacionais, com objetivo de aumentar o entendimento do indivíduo quanto a sua condição, e desta forma, aumentar a responsabilidade e capacidade de recuperação deste no tratamento dos sintomas.

Importante salientar que, a combinação de técnicas e programas de intervenção, já conhecidas, e novas técnicas de tratamento, devem ser exploradas para se obter uma otimização dos parâmetros de intervenção. Fatores que influenciam os resultados, como tipo de técnica (periférica ou central – física ou comportamental – ativa ou passiva), tempo de intervenção, intensidade das intervenções e melhora da aderência, para promover, cada vez mais, resultados próximos a resolução completa do quadro.

### **3. EXERCÍCIO AERÓBICO**

### 3.1 Aspectos técnicos

O Exercício Aeróbico (EA) é descrito como qualquer atividade física que seja realizada a uma intensidade suficiente para manter a utilização de oxigênio como fonte de energia corporal, como por exemplo, a prática de caminhada, corrida ou nado. Esta modalidade de exercício envolve o funcionamento de todo o corpo e por isso, gera efeitos em diferentes sistemas do corpo humano (PLOWMAN; SMITH, 2007).

A capacidade aeróbica é descrita como a capacidade funcional do sistema cardiorrespiratório (incluindo o coração, pulmões e vasos sanguíneos). A capacidade aeróbica refere-se à quantidade máxima de oxigênio consumido pelo corpo durante exercícios intensos, em um determinado período de tempo. Depende da função entre o desempenho cardiorrespiratório e a capacidade máxima para remover e utilizar o oxigênio circulante. A esta medida é dada o nome de  $VO_2$  max.

Em indivíduos do sexo masculino sedentário a média de  $VO_2$  max é de 35-40 ml/(kg\*min). Já em mulheres sedentárias este valor é em torno de 27-31 ml/(kg\*min). Pode existir variação nestes valores a depender do condicionamento físico e com a idade, mas há uma grande variabilidade. Atletas de elite podem chegar a níveis de  $VO_2$  max de 85 ml/(kg\*min). Fatores que afetam a demanda do  $VO_2$  max podem ser divididos em oferta e demanda. A oferta refere-se ao transporte do oxigênio dos pulmões para as mitocôndrias. Enquanto que a demanda se refere a capacidade em que as mitocôndrias possuem de reduzir o oxigênio no processo de fosforilação oxidativa (GUYTON; HALL, 2011). Fatores como idade, sexo, altitude e função dos músculos respiratórios, são fatores que podem afetar o  $VO_2$  max (BASSETT, 2000).

#### 3.1.1 Parâmetros para realização de um programa de treino aeróbico:

Alguns parâmetros devem ser levados em consideração durante a realização de exercício, para garantir a sua característica aeróbica e promover o condicionamento corporal. A frequência de treino deve ocorrer por pelo menos 3 vezes durante a semana. O colégio americano da medicina do esporte recomenda uma frequência de treino de 3 a cinco dias por semana. A duração do treino deve possuir uma média de 15 a 60 minutos contínuos. A intensidade do treino, deve manter-se entre 60 a 90% da frequência cardíaca máxima ( $FC_{max}$ ), ou 50 a 85% do  $VO_2$  max (GARBER et al., 2011).

Uma forma de calcular a intensidade do treino é a partir de da medida da frequência cardíaca máxima. Já que um teste de exercício máximo não é praticável em muitas circunstâncias, a  $FC_{max}$  é estimada utilizando uma equação de predição de idade. A primeira equação utilizada descrevia a  $FC_{max}$  como  $220 - idade$ . Porém estudos demonstraram que diferentes faixas etárias podem influenciar

na capacidade cardiovascular, e portanto, esta equação foi revisada para  $208 - (0.7 \times \text{idade})$  (TANAKA et al., 2001). A partir do valor obtido é possível calcular a porcentagem da FC de treino.

### ***3.1.2 Alterações cardio-respiratórias ao exercício aeróbico:***

A prática de exercício aeróbico é capaz de gerar alterações do sistema cardio-respiratório e reduzir o risco de aparecimento de doenças crônicas. Estudos que avaliaram a função cardio-respiratória após um programa de treino aeróbico observaram as seguintes alterações:

- Redução da FC de repouso (LEVY et al., 1998; WILSON et al., 2015)
- Aumento do consumo máximo de oxigênio (LEVY et al., 1998)
- Aumento da variabilidade da frequência cardíaca (LEVY et al., 1998)
- Redução da pressão arterial sistêmica (MARTIN et al., 1990)
- Aumento de fluxo sanguíneo em artérias (SABATIER et al., 2008)
- Aumento do volume sistólico em 20% (WILSON et al., 2015)
- Aumento da contratilidade do miocárdio (WILSON et al., 2015)
- Aumento da massa cardíaca, devido ao aumento do tamanho das células (WILSON et al., 2015)

### ***3.1.3 Alterações musculares:***

A nível periférico, o exercício aeróbico proporciona um remodelamento vascular periférico estrutural, com angiogênese de capilares e o aumento da rede arterial em músculos esqueléticos, proporcionando também um aumento da resistência vascular dos vasos sanguíneos (LOJOVICH, 2010). Além disso, o EA aumenta o número de unidades motoras utilizadas durante o movimento, modifica estruturalmente as fibras musculares e aumenta a especificidade de ativação muscular, melhorando o controle motor e o gasto energético corporal (LOJOVICH, 2010). Estudos também apontam que há uma alteração estrutural nos músculos, com aumento da síntese proteica em até 22% e melhora do balanço proteico (SHORT, 2003; PIKOSKY et al., 2006). Com relação ao funcionamento celular, há biossíntese de mitocôndrias, além de um aumento da degradação de organelas disfuncionais, aumentando a capacidade energética (DRAKE et al., 2016).

O exercício aeróbico também proporciona o aumento da entrada de estímulos sensoriais, tanto por contato e ativação muscular, quanto por ativação do sistema proprioceptivo (PERRIN et al., 1999;

DEMIR-GÖÇMEN et al., 2013), levando a crer que esta prática também pode proporcionar aumento da excitabilidade cortical.

### 3.1.4 Alterações cerebrais:

Apesar de todas as modificações periféricas, atualmente acredita-se que o cérebro é o maior regulador da resposta do corpo ao exercício aeróbico (NOAKES et al., 2005). No modelo de controle central descrito por Noakes (2005), o acúmulo de ácido lático não pode ser o único responsável por limitar a atividade muscular, ou mesmo o modelo de fadiga central, descrita como diminuição de oxigenação cerebral. Neste modelo, é possível integrar o conhecimento de que o regulamento final do desempenho ao exercício reside no sistema nervoso central, cuja função pode ser modificada por intervenções de ação apenas central. Além disso, o ritmo exercício é definido por antecipação, levando em consideração experiências anteriores, estado comportamental do indivíduo e fatores ambientais, que apenas podem ser explicados por controle central. Outro fator importante se dá na proteção da homeostase que exige que haja sempre uma reserva muscular esquelética durante todas as formas de exercício, e, portanto, não podem ser definidas por acúmulo de metabólitos. Por fim, vale salientar que a intensidade do exercício pode aumentar perto do seu final, mesmo que exista um acúmulo de metabólitos possíveis de causar fadiga, e que o feedback sensorial aferente pode modificar o desempenho do exercício. Ou seja, neste modelo, o cérebro é capaz de limitar e regular as respostas motoras em um complexo sistema de controle (NOAKES et al., 2001, 2005; NOAKES, 2011).

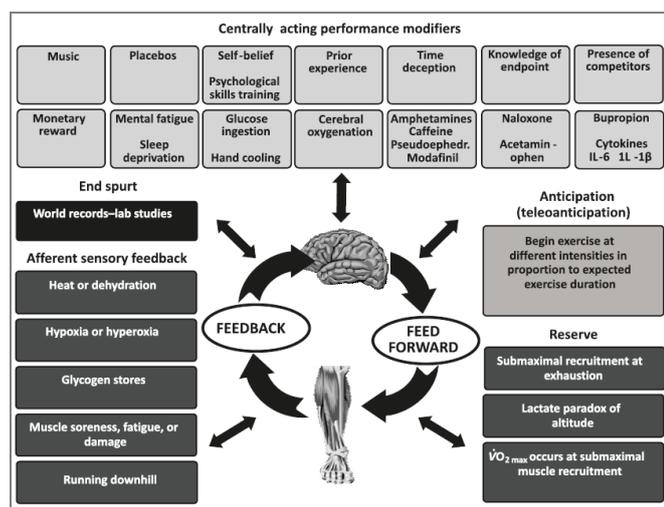


Figura 1 – Modelo de controle central do exercício (NOAKES et al., 2005)

Desta forma, a neuromodulação central, além de seus efeitos esperados no controle da dor e no controle motor, pode ainda levar a um maior controle sobre a fadiga e o esforço melhorando o desempenho ao exercício. Com esta melhora, seria possível que, em longo prazo, as alterações

neuroplásticas e periféricas em conjunto, levassem a modificações da excitabilidade funcional, equilibrando as alterações que ocorrem devido ao fenômeno doloroso.

Programas de exercício aeróbico são capazes de levar a modificações funcionais e estruturais no cérebro. A literatura aponta que alguns neurotransmissores e fatores de crescimento neuronal estão envolvidos nas modificações cerebrais pela prática de EA. Estudos animais observaram que há liberação de serotonina em locais específicos como o córtex estriado, hipocampo e mesencéfalo após a prática de EA agudo (DEY et al., 1992; MEEUSEN; MEIRLEIR, DE, 1995). Outro estudo demonstrou que quatro semanas de treino aeróbico por 30 minutos leva um aumento na síntese de serotonina no córtex e no tronco cerebral (DEY et al., 1992). Importante destacar também, que a serotonina é capaz de induzir a liberação do hormônio corticotrofina levando a redução da resposta de estresse, após realização de protocolo prolongado (HEIJNEN et al., 2016). Estudos em animais também demonstraram aumento de dopamina em regiões como o córtex estriado, hipotálamo e tronco cerebral, após a prática de exercício (FOLEY; FLESHNER, 2008). Um dado importante, visto que, a redução deste neurotransmissor pode levar a sensação de exaustão a pequenos esforços (MEEUSEN; MEIRLEIR, DE, 1995). A prática de EA, mesmo que em uma única sessão, pode levar a aumento dos níveis de BDNF, uma proteína da família das neurotrofinas, envolvida em diversos fenômenos incluindo aprendizado (FRITSCH et al., 2010). Neste mesmo estudo, o protocolo prolongado de EA demonstrou um aumento ainda maior no BDNF após 12 semanas de treino (HUANG et al., 2014).

A liberação de endocanabinoides também estão envolvidas a respostas do EA, como descrito no estudo de Raichlen et al. (2013), que observou um aumento deste neurotransmissor após uma sessão de EA com intensidade de 70-80% da  $FC_{max}$  (RAICHLLEN et al., 2013). De fato, em corredores profissionais, foi possível observar aumento de receptores canabinoides (CB1R) no cortex frontal, amígdala, hipocampo e hipotálamo (MARCO, 2011).

Estudos recentes agregam informações referentes ao funcionamento sensorio motor após a prática de exercício aeróbico. Estes estudos avaliam a responsividade cortical motora após a prática de exercício aeróbico. Embora a maioria dos estudos sejam realizados com apenas uma intervenção de exercício de intensidades moderada a intensa, são dados extremamente importantes sobre os efeitos possíveis relacionados plasticidade cortical. Com relação a excitabilidade cortical em M1, é possível observar que há uma alteração dos mecanismos intra-corticais, demonstrados por redução da inibição intra-cortical obtida a partir da estimulação por EMT, e aumento da facilitação intra-cortical (SINGH et al., 2014). Estas alterações não foram acompanhadas de um aumento do potencial evocado motor, demonstrando que o exercício aeróbico pode atuar em mecanismos plásticos por ação central (SINGH et al., 2014). Contribuindo para este conhecimento, estudos utilizaram a estimulação associativa (*Paired Associative Stimulation – PAS*), uma forma de estimulação que utiliza a associação de um estímulo periférico seguido de um estímulo central, para avaliar os efeitos do EA. A PAS realizada de

maneira específica (com intervalos interestímulo de 21 a 25 ms) é capaz de gerar aumento da excitabilidade cortical por mecanismos de potenciação de longa duração (LTP) (STEFAN et al., 2000). Após a prática de uma sessão de treino aeróbico em bicicleta, foi possível observar aumento da resposta a PAS<sub>25</sub> (MANG et al., 2016). Outras formas de investigar a excitabilidade cortical e suas possíveis interações é através do uso de estimulação de pulso pareado com duas bobinas. Utilizando a EMT, a aplicação de um estímulo cerebelar seguido de um estímulo sobre o córtex motor (com intervalo entre estímulos de 5-7 ms), gera uma inibição da resposta periférica, implicando em inibição cerebelar do córtex motor (*Cerebellar Inhibition – CBI*). Um estudo avaliou estas respostas e observou que há diminuição da inibição cerebelar após uma sessão de EA de alta intensidade (MANG et al., 2016). Estes dados indicam que os efeitos plásticos corticais podem ser via circuitos cerebrotalamocorticais.

### **3.2 Mecanismos de ação no tratamento da dor e fibromialgia**

O exercício aeróbico é utilizado como uma forma de tratamento para pacientes com dor crônica, especialmente a síndrome da fibromialgia. O objetivo da utilização desta técnica nestes pacientes envolve a quebra do ciclo de sedentarismo-dor, melhorando o condicionamento muscular, cardiorrespiratório e respostas centrais. Outros benefícios desta modalidade de exercício para estes pacientes podem ser observados, como melhora do humor e depressão (HOFFMAN; HOFFMAN, 2007). Além disso, o exercício aeróbico libera neurotransmissores responsáveis por aumentar o limiar algico destes pacientes (SCHWARZ; KINDERMANN, 1992; GOLDFARB; JAMURTAS, 1997; KRAMER; ERICKSON, 2007; COTMAN et al., 2007). A sociedade americana de dor sugere o uso de exercício aeróbico para tratamento da dor com maior grau de indicação (HÄUSER et al., 2010). Descreve também que, a intensidade ideal de exercício deve estar entre 60 a 70% na FR<sub>max</sub>, sendo realizado de 2 a 3 vezes durante a semana (HÄUSER et al., 2010).

O uso de exercício aeróbico pode levar a redução da dor em diversos casos, com indivíduos saudáveis e com doenças crônicas. Porém também existem relatos de que o EA não leva a efeitos na dor e até mesmo podem exacerbar este sintoma (SOUZA, 2009). Os efeitos do EA nos limiares de dor, foram inicialmente identificados em atletas após grandes competições, onde havia o aumento no limiar de percepção e tolerância a dor (CROFFORD, 1998; CROFFORD et al., 2004). Estes efeitos podem ser induzidos por mecanismos de ação similares ao estresse, levando a ativação do eixo hipotálamo-hipofisário, liberando cortisol e adrenalina (CROFFORD, 1998; CROFFORD et al., 2004). A liberação de opióides endógenos após a realização de exercício também foi demonstrado e associado aos efeitos analgésicos encontrados. É possível que, estes neurotransmissores levem a uma redução da excitabilidade da membrana neuronal, principalmente de neurônios do tipo Aδ

(OLAUSSEON et al., 2005). Com relação a parâmetros de treino, um estudo demonstra que há um efeito analgésico após atividade aeróbica com intensidade de 50% do VO<sub>2</sub>max, por pelo menos 10 minutos contínuos (HOFFMAN, 2004). Porém, outros mecanismos podem também estar relacionados a analgesia induzida por exercício. A liberação de catecolaminas pode também ser um fator desencadeante destes efeitos. De fato, a dopamina demonstrou ser um neurotransmissor com efeito protetor para dor no SNC (WOOD, 2006). A liberação de catecolaminas, como a dopamina, serotonina e noradrenalina, como descritas anteriormente, podem atuar na analgesia pela ativação do sistema de inibição descendente da dor (MILLAN, 2002; SARBADHIKARI; SAHA, 2006). Ocorre aumento da resistência ao estresse modificando a atividade em áreas do cérebro como o sistema central serotoninérgico. O exercício aumenta a produção de triptofano hidroxilase, uma enzima limitante da biossíntese de serotonina nos neurônios da rafe do tronco cerebral (CHAOULOFF, 1989). Visto que a serotonina está relacionada a própria síndrome de fibromialgia e a fadiga, o EA pode influenciar indiretamente este aspecto, favorecendo a melhora da dor. Embora muitos dados possam explicar os efeitos da analgesia induzida pelo exercício, é necessário levar em consideração que o sistema de dor é complexo e multidisciplinar, e que o exercício pode ser capaz de afetar todos estes mecanismos, com respostas que interajam entre si, para o resultado final de analgesia.

A hiperalgesia induzida por exercício, é definida por efeitos periféricos, e devem ser levadas em consideração principalmente no início de um protocolo de treino. Este efeito ocorre por aumento da manutenção da contração, levando ao aumento da pressão intramuscular. A prática de exercício leva a lesões em miofibrilas necessárias para adaptações do condicionamento muscular, e liberação de substâncias envolvidas na inflamação aguda, que podem piorar os sintomas de dor logo após o treino. Para evitar que estes sintomas se sobreponham aos efeitos benéficos do exercício, deve-se dosar corretamente os parâmetros de exercício e, quando possível, individualizar a intensidade de treino (BROSSEAU et al., 2008). Uma revisão bibliográfica (NIJS et al., 2012) relata que existe um maior número de estudos utilizando EA com resultados benéficos do que resultados negativos. Além disso, também descreve que o uso de exercício aeróbico é preferível quando comparado a realização de exercícios resistidos e isométricos. O EA promove menor lesão muscular e melhora o fluxo sanguíneo de forma mais distribuída quando comparado a outras modalidades de exercício (NIJS et al., 2012).

Muitos estudos demonstram efeitos benéficos do EA em diversas condições de dor crônica. McCain et al. (1988) realizou um programa de exercícios aeróbicos a uma intensidade moderada observando melhora da dor de pacientes com fibromialgia (MCCAIN et al., 1988). Seguindo o mesmo protocolo, outros estudos confirmaram os dados na melhora da dor, além de demonstrar melhora em outros sintomas como sono e fadiga (MENGSHOEL et al.; WIGERS et al., 1996). Melhoras no limiar de dor foram encontrados em protocolos curtos, como cinco minutos de corrida a uma intensidade moderada (50 a 75% do VO<sub>2</sub>max) (KOLTYN et al., 1996; HOFFMAN, 2004). Outros estudos

avaliando o efeito imediato do EA demonstraram seus efeitos na melhora da dor, como o estudo de Hoffman et al., (2005) que avaliou o efeito de uma aplicação de EA em esteira por 25 minutos, observando melhora do limiar mecânico de dor por até 30 minutos após o exercício (HOFFMAN et al., 2005). Muitos estudos foram realizados com diferentes parâmetros de intensidade de treino e tempo de treino, observando resultados positivos, porém oscilantes. Observando dados de uma revisão e metanálise realizada em 2005 foi possível observar que há evidência moderada de efeito para melhora do estado geral e função física, porém sem evidências para melhora da dor (BUSCH et al., 2007). Outro estudo de revisão em 2006 demonstrou que há melhora da dor e desempenho aeróbico para indivíduos fibromiálgicos (BROSSEAU et al., 2008). Em 2010, outra revisão e metanálise avaliou dados de 35 estudos (incluindo 2494 sujeitos), observando que o efeito imediato após o exercício leva a diminuição da dor, fadiga e sintomas de depressão, e um aumento da aptidão física. Sendo uma evidência baixa para as respostas de dor, depressão e fadiga, e evidência moderada para aptidão física. Quanto as análises de respostas a longo-termo houve baixa evidência de efeito para diminuição dos sintomas de depressão e média evidência de efeito para melhora na aptidão física, sem efeitos na dor ou fadiga. Este estudo relatou também que o melhor parâmetro para a utilização de EA no tratamento da dor de pacientes com fibromialgia deve manter a intensidade do exercício de fraco a moderado, sendo realizado de três a quatro vezes na semana, por pelo menos quatro semanas (HAUSER et al., 2010).

## **4 ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA COM** **CORRENTE CONTÍNUA**

## 4.1 Aspectos técnicos

Levando em conta as alterações da atividade cerebral que ocorrem nestes pacientes e os distúrbios relacionados com a dor, a eletroestimulação transcraniana surge como uma opção terapêutica eficaz para o tratamento dessas afecções. As terapias eletromagnéticas podem ser classificadas de três formas: Técnicas com interação perturbadora/destruidora, com ação em tecidos tanto globalmente como de forma específica, que podem ser até 1000 vezes maiores que as detectadas por eletroencefalograma (EEG). Dentre estas técnicas encontram-se a terapia de choque eletroconvulsivo, estimulação magnética transcraniana (EMT) e a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr). Pode também ser classificada como técnica com interação intensa, exibindo efeitos apenas em tecidos específicos como as terapias de estimulação cerebral profunda, estimulação elétrica funcional (FES), estimulação do nervo vago, estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS), bloqueio elétrico do simpático e a terapia de emissão de baixa energia. Por último, podem ser classificadas como técnicas de interação sutil, com efeitos globais, como a Estimulação Transcraniana com Corrente Contínua (ETCC), ressonância iônica ciclotron, e a terapia com radiação milimétrica (JENROW; LIBOFF, 2004).

Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua (ETCC):

O uso da Estimulação Transcraniana com Corrente Contínua (ETCC) tem seus primeiros relatos em 1804 nos estudos de eletrofisiologia moderna. A partir do ano 2000 surgiram os primeiros trabalhos que utilizavam a corrente com eletrodos superficiais, de maneira transcraniana, com objetivo de modular a atividade cortical. Baseia-se em uma técnica não invasiva, onde é produzida estimulação do córtex através de uma corrente elétrica monofásica contínua de baixa intensidade (1 a 2mA) por eletrodos de superfície do tipo silicone-esponja. Para realização desta técnica é necessário o uso de um aparato simples, utilizando uma fase para geração de uma diferença de potencial. Neste circuito, os elétrons fluem em sentido unidirecional, podendo ser classificado de acordo com as moléculas que estão em movimento. O sentido convencional da corrente é descrito pelo movimento de cargas positivas, e, portanto, move-se do polo positivo para o polo negativo. Já o sentido real da corrente, determinado pelo movimento de elétrons, ocorre do polo negativo para o polo positivo. Quando aplicada de forma terapêutica, o importante é observar que as cargas e íons do meio de condução poderão seguir sentidos opostos, sendo atraídas ou repelidas pelos polos da corrente. Esta técnica apresenta vantagens sobre outras técnicas de estimulação transcraniana, pois fornece efeito modulatório da função cortical com maior duração, sendo de fácil aplicação, com menor custo. Além disso, este tipo de intervenção promove uma condição melhor de estimulação placebo dando especificidade maior aos resultados de uma pesquisa (FREGNI; BOGGIO; et al., 2006).

## 4.2 ETCC - Mecanismos de ação

### 4.2.1 Movimentação de cargas iônicas

Os efeitos da estimulação são obtidos pela movimentação dos íons influenciados pela diferença de potencial imposta pelos eletrodos. Os polos dos eletrodos da estimulação desta corrente são o ânodo e o cátodo, sendo o ânodo polo positivo e cátodo polo negativo. Como descrito anteriormente, há um sentido unidirecional da corrente. Este fluxo irá gerar diferentes efeitos em tecidos biológicos. De maneira periférica, este tipo de corrente é utilizada com vários objetivos terapêuticos como analgesia, efeito anti-inflamatório, bacteriostático, redução de edema, eletroestimulação muscular, além de facilitar o processo de cicatrização tecidual (ARTIOLI et al., 2011). A modulação central ocorre de maneira específica a estruturas do SNC. Durante a aplicação da ETCC, a corrente elétrica flui dos eletrodos e penetra o crânio atingindo o córtex. Embora ocorra dissipação da maior parte de corrente entre os tecidos acima do córtex, uma quantidade suficiente de corrente chega a estruturas corticais modificando o potencial de membrana das células ali localizadas (MIRANDA et al., 2006; WAGNER et al., 2007). O uso da tDCS demonstrou gerar efeitos tanto sobre a excitabilidade cortical quando aplicada em curto prazo com efeitos breves, quanto com aplicação de longo prazo, gerando efeitos duradouros relacionados a mecanismos neuroplásticos (NITSCHKE; PAULUS, 2001).

Uma das maneiras sob o qual a ETCC pode alterar a atividade cortical, é através da movimentação iônica dos tecidos influenciados pela corrente. No meio extracelular, sob o polo anodal, haverá uma atração de íons de polaridade negativa o que pode levar a alteração da diferença de polaridade da membrana do neurônio, levando a facilitação do aparecimento de um potencial de ação. De maneira contrária, sob o polo catodal, poderá haver atração de íons de polaridade positiva no meio extracelular, alterando o gradiente de concentração e dificultando o aparecimento do potencial de ação da célula nervosa. A figura 2 mostra esta influência sob o potencial de membrana de repouso da célula nervosa (A indicando o efeito no polo anodal, e B indicando o efeito do polo catodal).

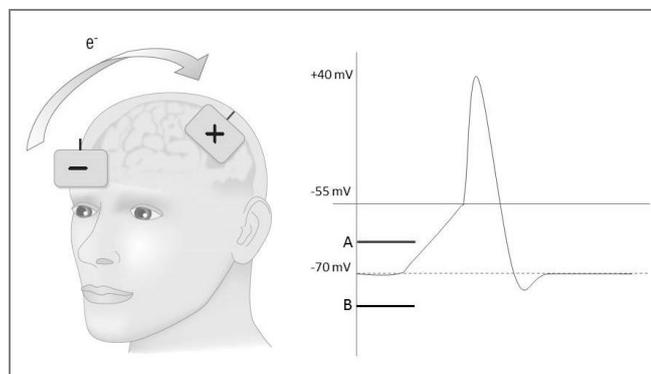


Figura 2 – Efeito polar da ETCC – retirado de (MENDONÇA; FREGNI, 2012)

Os efeitos polares da ETCC sobre a ativação destes potenciais de ação, foram observados inicialmente em estudos eletrofisiológicos conduzidos com modelos animais sobre o córtex cerebral. Estes estudos demonstraram que correntes polarizadas aplicadas na superfície cerebral podem aumentar o disparo espontâneo neuronal (CREUTZFELDT et al., 1962) e iniciar atividade paroxística (GOLDRING; O'LEARY, 1951) quando utilizado o polo anodal, enquanto que o polo catodal geralmente deprime estes eventos. Abaixo a figura 3 que demonstra um estudo realizado em gatos com aplicação de  $150\mu\text{A}/\text{mm}^2$  com aparecimento de descargas espontâneas após aplicação de corrente anodal, e diminuição/ausência destas descargas após aplicação de corrente catodal (PURPURA; MCMURTRY, 1965).

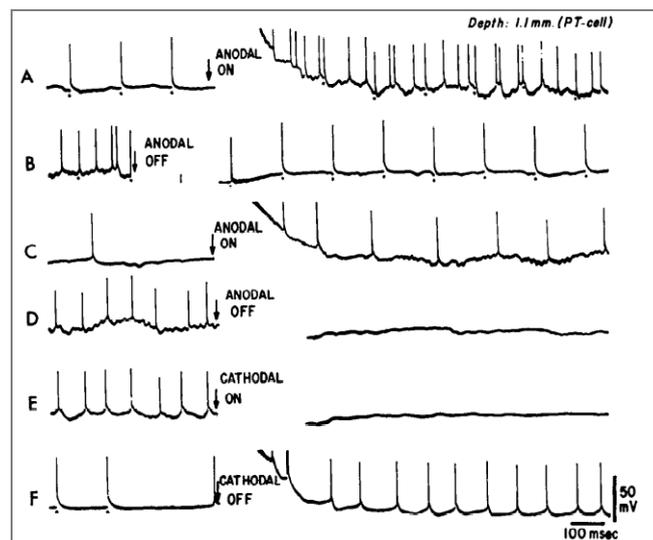


Figura 3 – Atividade neuronal espontânea após estimulação polarizada direta (PURPURA; MCMURTRY, 1965)

#### 4.2.2 Efeitos sinápticos e não sinápticos da ETCC

*Estudos avaliando respostas da ETCC sobre a excitabilidade cortical:*

Estudos utilizando técnicas de avaliação da excitabilidade cortical foram importantes para avaliar os efeitos de cada polo de estimulação da ETCC sobre estruturas nervosas do SNC. Com utilização da EMT, foi possível observar os efeitos de cada polo de estimulação sobre a responsividade do cortex motor. Nitsche e Paulus (2000), realizaram uma série de experimentos com objetivo de avaliar a melhor forma de aplicação da ETCC, comparando diferentes posicionamento de eletrodos, intensidades de corrente e tempo de duração, avaliando as respostas de potencial evocado motor pela EMT (NITSCHKE; PAULUS, 2000). Foi possível compreender que o posicionamento dos eletrodos é fundamental para atingir os efeitos esperados nas respostas motoras. Ou seja, o fluxo de corrente pode se modificar e não atingir o local esperado de estimulação no cortex, pelos efeitos de dispersão da corrente. Neste estudo, um eletrodo foi posicionado sob a região do cortex motor que

levou a uma resposta no músculo abductor do polegar, sendo o outro eletrodo posicionado em diferentes regiões. O posicionamento que demonstrou maior efeito na modificação dos MEPs foi com um eletrodo sobre M1, e posicionando o segundo eletrodo sobre a região supra orbital contralateral. Outro experimento deste estudo incluiu a avaliação dos efeitos posteriores a estimulação com diferentes intensidade e tempo de estimulação. Neste caso, a estimulação com 1 mA de intensidade por cinco minutos foi capaz de gerar efeitos significativos, tanto para o aumento (com estimulação anodal), quanto para a redução (com estimulação catodal), com duração de até cinco minutos após o termino da estimulação, como demonstrado na figura abaixo (NITSCHKE; PAULUS, 2000).

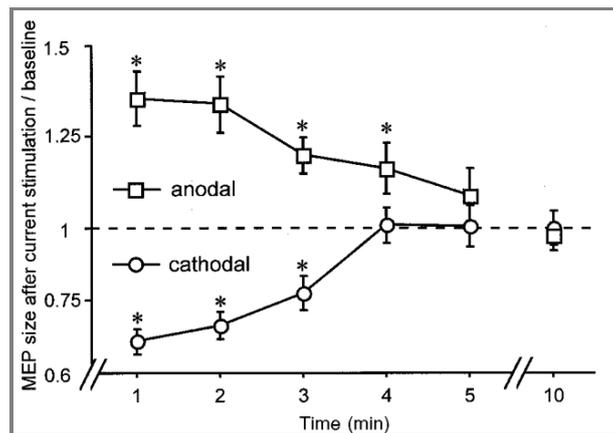


Figura 4 – Efeito imediato da ETCC sobre a responsividade cortical motora (NITSCHKE; PAULUS, 2000)

Outros estudos realizados pelo mesmo grupo, avaliaram os efeitos prolongados da estimulação, tanto com polo anodal quanto com o polo catodal. Os resultados demonstraram que com 1 mA de estimulação anodal por 11 e 13 minutos, foi possível observar efeitos no aumento das respostas do MEP por até 1.5 horas (NITSCHKE; PAULUS, 2001). E que, com estimulação catodal de 1 mA por nove minutos foi possível observar redução das respostas do MEP por até uma hora (NITSCHKE, MICHAEL A et al., 2003).

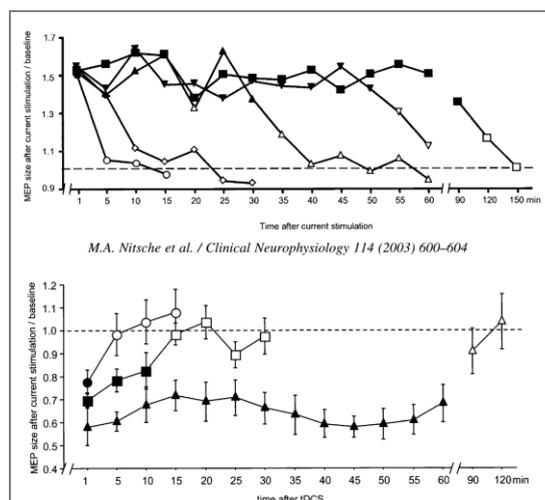


Figura 5 – Efeito tardio da ETCC sobre a responsividade cortical motora (NITSCHKE; PAULUS, 2001; NITSCHKE, MICHAEL A et al., 2003)

Ainda analisando os efeitos de cada polo sobre a atividade cortical do M1, foram feitas pesquisas quanto as respostas intra-corticais, e não somente do trato corticoespinal. Com relação a respostas motoras obtidas pelo limiar motor à aplicação da ETCC, não foram observadas diferenças (utilizando intensidade de 1mA, por até 13 minutos de estimulação). Esta medida é resultado de uma ativação específica de pequeno grupo neuronal corticoespinal, e estes resultados indicam que os efeitos da aplicação da corrente podem não ser apenas devido a mudanças na excitabilidade cortical (NITSCHKE et al., 2005).

Também foram encontradas diferenças quanto a respostas obtidas durante a aplicação e após aplicação da ETCC, e que há diferenças polares nestas respostas. Estes dados foram observados avaliando a curva *input-output* (que é mensurada obtendo-se respostas de MEP com intensidades variando de maneira gradativa. Esta medida representa melhor a resposta de uma maior população de neurônios). As respostas para estimulação anodal demonstraram aumento da curva, enquanto que as respostas catodais levaram a uma diminuição da curva. Sendo que, para a ETCC anodal, as respostas foram menos representativas do que as respostas a ETCC catodal, o que representa diferentes mecanismos de ação envolvidos (como por exemplo, eficiência do receptor ativado) (NITSCHKE et al., 2005). Quanto a interações intra-corticais, pesquisas avaliando a excitabilidade cortical através do uso de EMT de pulso pareado, observou que a estimulação anodal é capaz de aumentar tanto mecanismos facilitatórios quanto inibitórios intra-corticais e que a estimulação catodal diminui estes mecanismos.

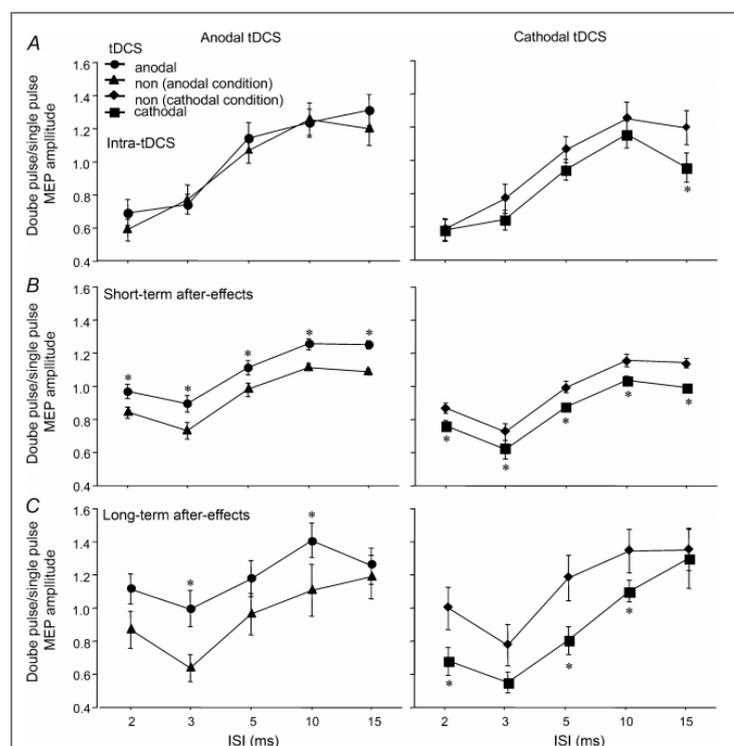


Figura 6 – Respostas intra-corticais da ETCC (NITSCHKE et al., 2005)

Nesta figura, é possível observar que os efeitos durante a aplicação da ETCC para a estimulação anodal, não levou a efeitos intra-corticais, e que houve uma pequena alteração na facilitação intra-cortical a ETCC catodal. Estes efeitos somados provam que, durante a aplicação da ETCC, é possível que existam predominantemente mecanismos de ação relativos a mudanças no potencial de membrana da célula. Já levando em consideração efeitos posteriores, e de maior duração, é provável que a ETCC atue via mecanismos sinápticos (LANG et al., 2004; NITSCHKE et al., 2005). Um conceito importante quando levando em consideração a possibilidade de associação com técnicas periféricas, afinal é possível que a ETCC possa favorecer sinapses específicas a uma dada tarefa.

A ETCC é capaz de alterar além da atividade neuronal, a atividade avaliada por EGG, que demonstra uma modificação da oscilação fisiológica de determinada rede de neurônios. A aplicação da ETCC catodal aumentou os ritmos theta e delta, sendo estas oscilações relacionadas a comportamentos inibitórios, confirmando dados anteriores de redução das repostas motoras evocadas (ARDOLINO et al., 2005).

Efeitos não sinápticos de efeitos posteriores da ETCC foram comprovados utilizando a técnica de maneira periférica. Foi possível observar mudança da excitabilidade do nervo periférico com aplicação de corrente contínua transcutânea sobre o nervo ulnar (axônio). Porém, com aplicação de corrente contínua catodal gerou efeitos contrários, com aumento da excitabilidade do nervo periférico. Este efeito ocorre devido a diferenças encontradas em estruturas periféricas e centrais. A aplicação do eletrodo, posicionado sobre a pele, atinge nervos periféricos de maneira horizontal, enquanto que, no SNC atinge de maneira perpendicular. A diferença na geometria e o número de sinapses também é um fator de diferenciação dos efeitos centrais e periféricos da corrente, e ainda, diferenças entre o sistema de homeostase (células da glia X células de swan) que também levam a diferenças encontradas nas respostas nervosas (ARDOLINO et al., 2005). Outros efeitos não-sinápticos da aplicação da ETCC foram encontrados, porém de maneira conflitante. Ardolino et al. (2005), encontrou diminuição dos potenciais motores evocados por TES (após estimulação catodal) avaliando as respostas de axônios corticoespinhais. Além disso, também foi encontrado aumento do limiar motor após aplicação de estimulação catodal de até uma hora. Sendo este dado de avaliação relacionado a excitabilidade neuronal específica, como descrito anteriormente. Estas respostas não foram encontradas por todos os autores (LIEBETANZ et al., 2002; NITSCHKE, MICHAEL A et al., 2003) (que não encontraram mudanças com avaliação por TES), porém, a junção destes dados demonstra que a ETCC possui mecanismos de ação, para evocar respostas posteriores, relacionados tanto a ativação neuronal, por modificação da excitabilidade membranal (e, portanto, não-sináptica), e também, por ativação de interneurônios (sináptica).

## Estudos farmacológicos e ETCC

Uma outra maneira de avaliar mecanismos de ação dos efeitos da ETCC é através do uso de fármacos específicos associados a técnica. A carbamazepina, uma droga que bloqueia os canais de sódio voltagem-dependentes na membrana celular, foi utilizada para avaliar os efeitos posteriores da ETCC (LIEBETANZ et al., 2002; NITSCHKE, M. A. et al., 2003). Além desta droga, um bloqueador dos canais de cálcio (flunarizina) também foram utilizados para avaliar estes mecanismos (NITSCHKE, M. A. et al., 2003). Os efeitos observados revelaram que o bloqueio dos canais de sódio e de cálcio levam a ausência (com bloqueio dos canais de sódio) ou diminuição (com bloqueio dos canais de cálcio) dos efeitos da ETCC anodal, porém nenhum efeito sobre a ETCC catodal. Este resultado demonstra que o efeito da estimulação sobre o potencial de membrana é voltagem dependente, já que, como a ETCC catodal leva a hiperpolarização da membrana (PURPURA; MCMURTRY, 1965), inativaria os canais de íons voltagem dependentes. A figura abaixo demonstra os efeitos destas duas drogas sobre as repostas motoras evocadas pela EMT.

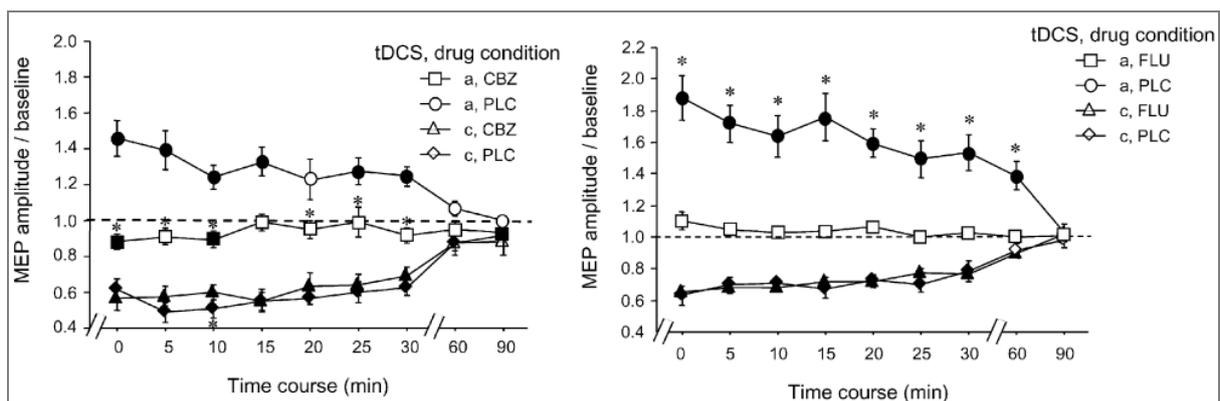


Figura 7 – Modelos farmacológicos (utilizando carbamazepina e flunarizina) sobre os efeitos da ETCC (NITSCHKE, M. A. et al., 2003)

Afim de avaliar os efeitos posteriores da ETCC e possíveis mecanismos neuroplásticos envolvidos, estudos utilizando fármaco para bloqueio de canais do tipo NMDA (dextrometorfano) foram realizados. Com aplicações de ETCC que levam a efeitos curtos e não duradouros, e também por períodos prolongados gerando efeitos tardios, foram observadas respostas a ingestão de dextrometorfano (LIEBETANZ et al., 2002).

Para avaliar o envolvimento das catecolaminas no processo neuroplástico da ETCC, foi realizado um estudo utilizando anfetamina, observando-se um aumento do efeito do anodo, quando aplicado por 9 minutos (NITSCHKE, 2004). O uso de antagonista  $\beta$ -adrenérgico reduz a duração dos efeitos anodais. Quanto a estimulação catodal, o uso de anfetamina não levou a modificação na

duração dos efeitos, porém o bloqueio dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos pode reduzir o prolongamento dos efeitos (NITSCHKE, 2004).

Ainda no intuito de desvendar os mecanismos de ação por trás da técnica, foi avaliado a influência dos receptores dopaminérgicos. O uso de um antagonista de receptores do tipo D2 bloqueou os efeitos tanto para estimulação anodal quanto para estimulação catodal. Informação importante visto que a dopamina está relacionada a processos de plasticidade e aprendizado. Já o uso de drogas avaliando a efetividade dos receptores D1, demonstrou redução dos efeitos da ETCC. Já quando utilizada uma droga que ativa os dois receptores D1/D2, há prolongamento do efeito catodal da corrente. Estes resultados indicam uma forte influência dos receptores D2 nos efeitos posteriores da ETCC. Porém, vale ressaltar que como o uso de agonista de receptores D1/D2 levou a efeitos apenas para a estimulação anodal, é possível que outros mecanismos possam estar envolvidos neste tipo de estimulação (NITSCHKE et al., 2006).

O receptor GABA também foi avaliado em estudos de excitabilidade cortical motora. Durante a aplicação da ETCC, sob o uso de lorazepam (agonista GABA), não foram demonstrados efeitos nas respostas motoras. Já avaliando os efeitos posteriores da aplicação da ETCC, foram observados efeitos sobre o ânodo, com ausência de efeito inicial, por provável aumento da atividade GABAérgica; seguido de aumento da excitabilidade, quando comparado ao placebo. Além disso, houve redução dos efeitos obtidos para avaliação da inibição e facilitação intra-cortical. Este efeito tardio, pode indicar a presença de interações entre outras áreas sobre a influência da ETCC, como o cortex pré-motor, ou regiões subcorticais (NITSCHKE et al., 2004). Outro estudo de imagem também confirmou os dados de que o efeito do anodo reduz os níveis de GABA (STAGG et al., 2009).

Com base nestes dados podemos desenvolver conceitos importantes sobre os mecanismos de ação da ETCC: Há inicialmente uma mudança no potencial de repouso da célula, que pode gerar, quando aplicada por um período de tempo prolongado, ativação de estruturas intra-corticais facilitatórias e inibitórias, gerando efeitos tardios e favorecendo fenômenos envolvidos no aprendizado. No campo da reabilitação, estes são dados importantes que podem favorecer os propósitos de técnicas que levam a melhora de funções específicas. No tratamento da dor, é possível observar o potencial que a técnica da ETCC tem em favorecer o re-equilíbrio da atividade de regiões específicas do cérebro.

### **4.3 ETCC na dor crônica e fibromialgia**

Como já detalhado anteriormente, indivíduos com dor crônica e fibromialgia exibem mudanças em regiões específicas do cérebro, que levam a manutenção dos sintomas de dor, além do aparecimento de diversos sintomas associados. As compensações corporais observadas são

constantes, como modificações posturais, perda de controle motor levando a maior desgaste de energia, e dor ao movimento. Associado ao grande descondicionamento cardio-respiratório destes indivíduos, o início do tratamento de dor é o maior empecilho para o aparecimento de um resultado positivo. Alterar a atividade cortical diretamente parece ser uma boa opção para iniciar o tratamento destes sujeitos e facilitar a adesão em terapias e programas terapêuticos que os levem a conviver a melhora da dor e com a prevenção do retorno dos sintomas.

O uso de técnicas de neuromodulação para o tratamento da dor, iniciou-se com as técnicas de estimulação cerebral invasivas. Eletrodos implantados em regiões como o tálamo, demonstravam resultados positivos no tratamento da dor. O córtex motor, também demonstrou ser um alvo do uso da estimulação invasiva para o tratamento da dor. A aplicação de corrente elétrica por eletrodos implantados, demonstrou aumento de fluxo sanguíneo não somente em regiões motoras, mas também em regiões chaves no tratamento da dor, como o tálamo e o córtex cingulado anterior. É possível que a estimulação do giro pré-central possa aumentar a eficácia sináptica entre esta região e estruturas como o tálamo e outras regiões do tronco cerebral, facilitando o processo de controle inibitório de dor (PEYRON et al., 1995; GARCIA-LARREA et al., 1999).

A ETCC, demonstrou ser capaz de gerar modificações da atividade cortical de maneira específica. Levando em consideração o desequilíbrio da atividade do córtex motor dos indivíduos fibromiálgicos e com dor crônica, pesquisas se desenvolveram com objetivo de modular esta região do cérebro.

A primeira pesquisa utilizando ETCC para o tratamento da dor, foi aplicada em sujeitos com dor neuropática pós lesão medular (FREGNI; BOGGIO; et al., 2006). Foi utilizado ETCC anodal sobre o M1, com intensidade de 2mA por 20 minutos, em cinco dias consecutivos. Houve melhora significativa da dor (58% de melhora da dor no grupo ativo), comparado ao grupo com estimulação placebo, na avaliação da intensidade de dor (pela escala visual analógica). Além disso, foi possível observar que esta melhora foi acumulativa, sendo em maior intensidade a cada dia, como mostra a figura abaixo.

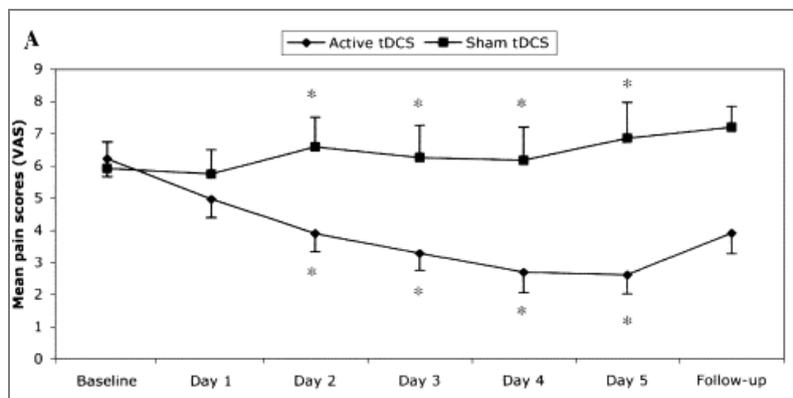


Figura 8 – Efeito da ETCC na dor pós lesão medular (FREGNI; BOGGIO; et al., 2006)

Em seguida, a primeira pesquisa em pacientes com fibromialgia também foi realizada utilizando os mesmos parâmetros de estimulação, aplicados em duas regiões: o córtex motor primário e o córtex pré-frontal dorso-lateral (DLPFC) (FREGNI; GIMENES; et al., 2006). Nesta pesquisa foi utilizada ETCC em três grupos com 32 indivíduos do sexo feminino diagnosticados com SFM. A aplicação foi feita sobre o córtex motor primário (M1) com objetivo de gerar um efeito analgésico, e no córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC), buscando um efeito antidepressivo. Em um terceiro grupo foi realizada a estimulação placebo. O tratamento foi aplicado por cinco dias, durante 20 minutos a uma intensidade de 2 mA. Os resultados demonstraram diminuição da média de dor de quatro pontos na escala visual analógica (VAS) quando realizada estimulação sobre o M1, e nenhuma diminuição com estimulação sobre o DLPFC e com simulação. A melhora da dor foi significativa na avaliação posterior, após 3 semanas do término do protocolo. Foi utilizada uma escala de avaliação de *tender points* (0–72) ocorrendo diminuição no grupo M1 de 17.1%; no grupo DLPFC de 11.8%; e no grupo placebo de 2.3%. Foi também utilizado um questionário de qualidade de vida específico da fibromialgia (FIQ) e o SF-36, demonstrando-se melhora de 36.2% no grupo M1, com uma diferença significativa em relação aos outros grupos. Em relação à avaliação da depressão não houve melhora significativa em nenhum grupo.

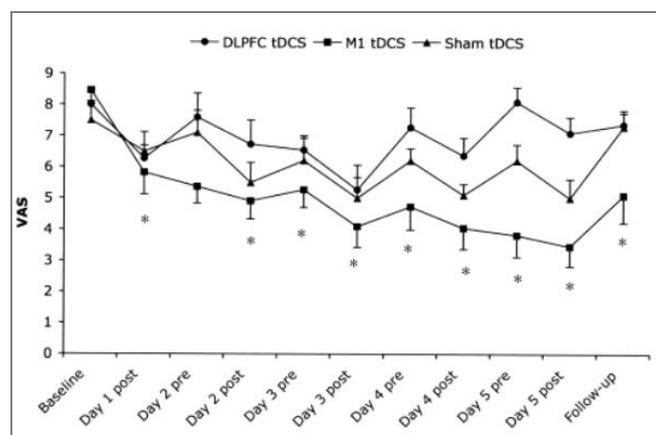


Figura 9 – Efeito da ETCC em pacientes com fibromialgia (FREGNI; GIMENES; et al., 2006)

Também seguindo o mesmo protocolo de estimulação (ETCC anodal, com intensidade de 2mA, por 20 minutos, durante cinco dias), outra pesquisa demonstrou que há melhora da dor e da eficiência do sono (com aumento da efetividade do sono, diminuição dos despertares e aumento da atividade das ondas delta do sono N-REM) quando estimulado o M1, sem resultados para a estimulação do DLPFC (ROIZENBLATT et al., 2007). Valle et al. (2009), demonstrou que há melhora da dor e qualidade de vida, tanto para a estimulação em M1 quanto para a estimulação no DLPFC quando utilizado um protocolo de estimulação de 10 dias (VALLE et al., 2009).

Também para o tratamento da fibromialgia, seguindo os mesmos parâmetros de estimulação (ETCC anodal sobre M1, 2mA de intensidade por 20 minutos, em cinco dias) foi observado pequena melhora na dor, e melhora nas funções diárias (FAGERLUND et al., 2015). Outras síndromes crônicas demonstraram resultados positivos no uso de ETCC como: dor neuropática em sujeitos com esclerose múltipla (AYACHE et al., 2016), doença inflamatória intestinal (VOLZ et al., 2016), endometriose (ROSTAMI et al., 2015), e dor fantasma (BOLOGNINI et al., 2015). Os resultados estão detalhados na tabela abaixo. Souto et al. (2014), utilizou ETCC par ao tratamento da dor de sujeitos com HTLV-1, não observando resultados significativos quando comparado ao grupo placebo (SOUTO et al., 2014). Neste estudo, os dois grupos (ativo e placebo) demonstraram melhora, sendo uma porcentagem de 80% de respondedores no grupo ativo (com melhora de pelo menos 50% da dor), e de 30% de respondedores no grupo placebo.

Tabela 1 – Pesquisas em dor com ETCC

Autor	Data	Patologia	Parâmetros da ETCC	Resultado
Fregni et al.	2006	Dor neuropática pós lesão medular	2 mA, M1, 20 minutos, cinco dias	Melhora da dor em até 58%
Fregni et al.	2006	Fibromialgia	2 mA, M1 e DLPFC, 20 minutos, cinco dias	Melhora da dor no grupo M1 por até três semanas
Roizemblatt et al.	2007	Fibromialgia	2 mA, M1 e DLPFC, 20 minutos, cinco dias	Melhora da dor e eficiência do sono
Valle et al.	2009	Fibromialgia	2 mA, M1 e DLPFC, 20 minutos, 10 dias	Melhora da dor e qualidade de vida
Fagerlund et al.	2015	Fibromialgia	2 mA, M1, 20 minutos, cinco dias	Pequena melhora na dor e funções diárias
Souto et al.	2014	HTLV-1	2 mA, M1, 20 minutos, cinco dias	Sem resultado significativo para dor comparado ao grupo placebo
Ayache et al.	2016	Dor neuropática (esclerose múltipla)	2 mA, DLPFC, 20 minutos, três dias	Melhora da dor (avaliado por EVA e BPI), sem mudanças em humor e fadiga
Volz et al.	2016	Doença inflamatória	2 mA, M1, 20 minutos, cinco dias	Melhora da dor e limiar de dor a pressão, redução dos níveis de catastrofização. Sem alterações em marcadores inflamatórios
Rostami et al.	2015	Endometriose	2 mA, M1, 20 minutos, 10 dias	Melhora da dor em 60%. Após 4 meses do término do protocolo houve uma melhora de 30%
Bolognini et al.	2015	Dor fantasma	1.5 mA, M1, 15 minutos, cinco dias	Melhora na dor e paroxismo
Mendonca et al.	2011	Fibromialgia	2 mA, M1 (extracefálico), supraorbital SO (extracefálico), 20 minutos, uma aplicação	Melhora da dor para a montagem SO+extracefálico. Modelagem computacional demonstrou fluxo de corrente similar a montagem M1+SO apenas para grupo SO+extracefálico

Como citado anteriormente um estudo utilizando diferentes montagens de eletrodos observou melhora da dor, levando em consideração a posição supra-orbital que utilizada como eletrodo de referência pela maioria das pesquisas (MENDONCA et al., 2011). Ou seja, é importante ressaltar que a montagem M1+SO pode ser uma montagem ótima para o tratamento da dor, e que o eletrodo catodal também tem grande influência sobre estes resultados.

Um estudo se deteve a observar os efeitos polares da ETCC na fibromialgia. Utilizando uma montagem com um eletrodo sobre o crânio e outro eletrodo extracefálico (sobre o pescoço/torácica), em cinco grupos: M1 anodal + extracefálico, M1 catodal + extracefálico, Supra-orbital (SO) anodal + extracefálico, SO catodal + extracefálico, montagem M1 + SO placebo. Além disso, foi realizado um estudo de modelagem computacional para avaliação do fluxo de corrente elétrica obtida com as montagens propostas. O resultado da modelagem computacional revelou que apenas a montagem SO + extracefálico obteve um fluxo de corrente semelhante a montagem M1+SO utilizada para o tratamento da dor. Na montagem SO + extracefálico, houve fluxo de corrente em regiões frontais e pré-frontais, o que também ocorre na montagem original M1+SO (onde também há fluxo de corrente no M1). Com relação aos resultados de dor, houve melhora apenas no grupo SO + extracefálico, tanto para estimulação anodal quanto catodal. Este resultado demonstra a importância desta montagem de eletrodos, levando em consideração os dois eletrodos utilizados e a importância da estimulação catodal obtida sobre o cortex pré-frontal na obtenção dos resultados analgésicos.

Com base nestes resultados, observa-se um potencial do uso da ETCC no tratamento de indivíduos com dor crônica e fibromialgia. Especificamente para fibromialgia, é importante observar que há um potencial de melhora de dor, e qualidade de sono, que podem ser otimizados, tanto com a melhora nos protocolos de estimulação, quanto no seu uso associado a outras técnicas terapêuticas para redução da dor.

## **5. TERAPIA COMBINADA**

## 5.1 Embasamento teórico da associação de terapias

Tento em vista o grande potencial terapêutico da ETCC no tratamento da dor, é plausível pensar que, ao utilizar uma técnica específica ao tratamento da dor, pode-se atingir um efeito sinérgico ou aditivo, melhorando ainda mais estes resultados. As hipóteses por trás deste pensamento podem ser duas: A) Combinação da modulação descendente e da modulação ascendente de dor, B) maior amplitude de alcance de mecanismos responsáveis por diferentes dimensões da dor.

É importante ressaltar que, quando utilizadas técnicas de neuromodulação ocorrem mecanismos neuroplásticos específicos a depender do tipo de técnica e seus efeitos na excitabilidade cortical. Alguns destes mecanismos foram descritos na literatura. O efeito de uma estimulação (seja ela neuromodulatória, ou uma técnica de aprendizado), pode ser modificada pela atividade basal na rede neural. Uma certa atividade ou estimulação leva a um efeito esperado sobre a ativação sináptica (diagramas superiores A e B da figura 10). Há duas formas de se estabelecer esta mudança no efeito. Através da desinibição, ou despolarização neuronal, modificando a atividade basal dos neurônios, levando a um resultado de maior ativação sináptica com um mesmo estímulo (diagrama inferior A, figura 10), chamado de efeito *gating* (ZIEMANN; SIEBNER, 2008). Outra forma de modificar o efeito de uma dada estimulação ou aprendizado é deixando a atividade neuronal pós-sináptica baixa, através, por exemplo, de estimulação catodal, diminuindo o limiar de indução do fenômeno de LTP, onde o mesmo protocolo de estimulação ou aprendizado facilita ainda mais este processo (diagrama inferior B, figura 10), efeito chamado de plasticidade homeostática (ZIEMANN; SIEBNER, 2008).

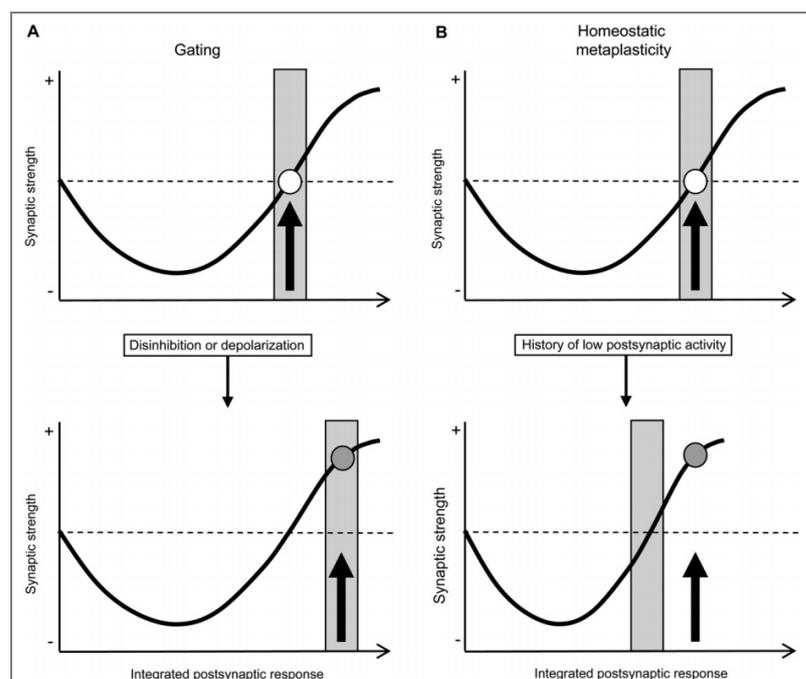


Figura 10 – Retirado de (ZIEMANN; SIEBNER, 2008)

A forma como estes fenômenos ocorrem, irá depender do tipo de estimulação utilizada e dos mecanismos por trás da técnica associada, além de depender da forma de combinação de terapias (estimulação antes, durante ou após a aplicação da técnica). Ou seja, é provável que ETCC anodal possa favorecer o estreitamento das sinapses e favorecer o resultado no aumento da excitabilidade cortical, ou levar a um aumento da atividade pós-sináptica a ponto de aumentar o limiar de ativação do processo de LTP, dificultando o aprendizado. Além disso, não se pode deixar de levar em consideração a possibilidade de levar a efeito teto (máxima ativação da rede neural), ou até mesmo efeito rebote (ativação de mecanismos de proteção) como associação de técnicas. Por tanto, são extremamente necessários estudos completos, com respostas clínicas e neurofisiológicas, quanto a associação de técnicas de estimulação e terapias periféricas, para entender melhor como favorecer os resultados almejados.

O tempo de aplicação entre as estimulações demonstrou ser relevante para direcionar os efeitos neuroplásticos. A literatura relata que, para gerar efeitos de *gating* é necessário um protocolo de estimulação simultâneo (ZIEMANN; SIEBNER, 2008). Porém, efeitos de plasticidade homeostática foram demonstrados em protocolos com utilização de PAS excitatória e ETCC anodal simultâneo, levando a redução da excitabilidade, enquanto que, quando as duas técnicas foram aplicadas de maneira sequencial (ETCC seguido de PAS) houve um efeito de *gating* com efeito sinérgico de aumento da excitabilidade (NITSCHE et al., 2007). Ou seja, não há um parâmetro único para o desenvolvimento de fenômenos neuroplásticos, sendo dependente do tipo de estimulação/terapia associada.

Levando em consideração o potencial da terapia combinada sobre a dor, foi possível observar que, a associação de modulação ascendente e descendente em sujeitos saudáveis levou a efeitos aditivos na analgesia de dor. Um estudo, avaliando os efeitos da modulação condicionada de dor (DNIC), relatou que, após a aplicação da ETCC os efeitos de inibição da dor foram superiores (figura 11). Ou seja, a aplicação da ETCC aumentou o potencial do SNC em gerar analgesia endógena (REIDLER et al., 2012).

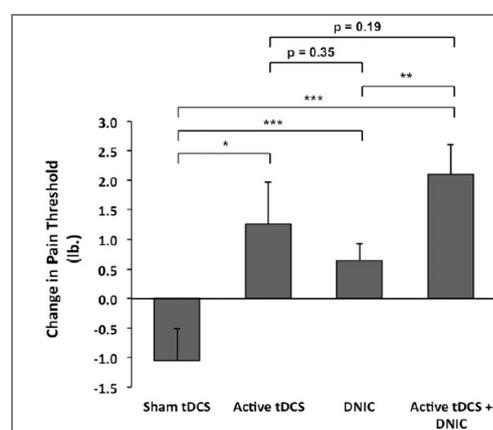


Figura 11 – Efeito da ETCC sobre a modulação condicionada de dor (REIDLER et al., 2012)

Vale ressaltar que, em indivíduos fibromiálgicos, há disfunção neste sistema de analgesia endógena, além de modificações na excitabilidade cortical que podem modificar as repostas destes fenômenos descritos acima. Porém, o potencial de gerar um equilíbrio neste sistema, favorecendo a resposta final deve ser também levado em consideração.

## **5.2 Resultados de pesquisas em dor com associação de terapias**

Atualmente alguns estudos foram realizados utilizando ETCC com outra técnica associada para o tratamento da dor. Apesar de distintas técnicas de associação, é possível observar seus efeitos comparando-se cada técnica aplicada de maneira isolada. Uma pesquisa avaliou os efeitos da ETCC associada à técnica de ilusão visual, em sujeitos com dor neuropática pós-lesão medular (SOLER et al., 2010). Na técnica de ilusão virtual, o indivíduo assiste à realização de um movimento, neste caso, o movimento de marcha (apenas dos membros inferiores), associado a visualização da parte superior do seu corpo. Este aparato leva o indivíduo a observar a sua imagem superior com a imagem inferior dos membros inferiores andando. É comprovado que a observação de movimentos aumenta a excitabilidade cortical, melhora o controle motor e pode ajudar na redução da dor, e neste caso, a associação de técnicas pode ter levado a uma ativação de redes neuronais específicas relacionadas ao movimento, melhorando o quadro de dor. Esta técnica foi associada ao uso de ETCC anodal sobre M1, com 2 mA de intensidade, por 20 minutos, durante 10 dias. Houve melhora da dor nestes pacientes, em todos os subtipos de dor, com melhora significativa no grupo de associação por até 12 semanas (SOLER et al., 2010). Um outro estudo também utilizou a técnica de ilusão virtual associada a ETCC em indivíduos com dor neuropática pós lesão medular. ETCC (2mA, anodo sobre M1, 20 minutos por 10 dias), levando a uma melhora de 50% da dor no grupo de associação (KUMRU et al., 2013).

Boggio et al. (2009) realizou uma pesquisa em pacientes com dor neurogênica associando o uso de ETCC (2mA, 30 minutos em M1) e Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea (TENS) (4Hz, 150us por 30 minutos na área de dor) divididos em três grupos: ETCC apenas, ETCC associado a TENS e grupo placebo. Houve uma melhora significativa da intensidade de dor nos grupos ETCC+TENS e ETCC, com melhor resposta do grupo ETCC+TENS (BOGGIO et al., 2009). Um outro estudo, também utilizando a associação da ETCC (1 mA, anodo sobre a representação dos músculos das costas, por 30 minutos) com eletroestimulação periférica (0.1 largura de pulso, 2 Hz, acima do limiar sensorial), observou respostas positivas em sujeitos com dor lombar crônica. Houve redução da dor e sensibilização, e melhora da função sensorial. Além disso, esta pesquisa relatou normalização da organização motora cortical, avaliada por mapa da excitabilidade obtida por MEP. A

forma de aplicação da estimulação periférica, neste caso, leva a uma diminuição da excitabilidade cortical. É possível que, mesmo utilizadas concomitantemente, o efeito da estimulação periférica possa ter ocorrido inicialmente levando ao efeito de plasticidade homeostática e facilitando o efeito da ETCC. Outro mecanismo proposto, é a combinação dos efeitos de modulação ascendente e descendente da dor (SCHABRUN et al., 2014).

Sakrajai et al. (2014) utilizou a associação de ETCC e exercícios de alongamento ativo em sujeitos com dor miofascial. Foi relatado melhora da dor e melhora da amplitude de movimento do ombro apenas para o grupo com combinação de terapias (SAKRAJAI et al., 2014). Um outro estudo, também em indivíduos com dor miofascial, utilizou ETCC associado a injeção em ponto gatilho, em um protocolo onde a ETCC foi utilizada posterior a injeção do ponto-gatilho. Neste estudo, houve redução da dor em todos os grupos, sendo a diferença antes-depois significativa apenas no grupo de associação com ETCC aplicada sobre o DLPFC (CHOI et al., 2014).

A adição de ETCC a protocolos de tratamento não demonstrou nenhum efeito adicional na dor a cada terapia separadamente em alguns casos. Riberto et al. (2011), utilizando um programa de exercícios combinados a ETCC por 10 dias, não demonstrou efeitos sobre a dor, havendo melhora na qualidade de vida no grupo de associação compara a cada técnica isolada (RIBERTO et al., 2011). Um protocolo utilizando ETCC após a aplicação de exercícios miofasciais para transtorno temporomandibular, observou melhora na dor sem diferenças entre grupos com tratamento isolado (OLIVEIRA et al., 2015). Um treinamento cognitivo comportamental realizado após a aplicação de ETCC também demonstrou melhora na dor, sem diferença entre grupos com tratamento isolado, em indivíduos com dor lombar crônica (LUEDTKE et al., 2015).

Tabela 2 – Estudos utilizando associação de técnicas no tratamento da dor

Autor, data	Patologia	Parâmetro ETCC	Técnica associada	Timing de combinação	Resultado
Boggio et al., 2009	Dor neurogênica	2 mA, 20 minutos, M1	TENS 4Hz, 150 us, 30 minutos, área de dor	Combinado	Melhora no grupo ETCC+TENS maior do que ETCC ou TENS isolado
Soler et al., 2011	Dor pós lesão medular	2 mA, 20 minutos, M1	Ilusão visual	Combinado	Melhora em todos os subtipos de dor por até 12 semanas no grupo combinado
Riberto et al., 2011	Fibromialgia	2 mA, 20 minutos, M1	Protocolo de reabilitação	Combinado	Sem diferenças na melhora da dor, melhora na qualidade de vida no grupo combinado
Kumru et al., 2013	Dor pós lesão medular	2 mA, 20 minutos, M1	Ilusão visual	Combinado	Melhora na dor e no limiar de percepção de dor
Sakrajai et al., 2014	Dor miofascial	1 mA, 20 minutos, M1	Alongamento ativo	Combinado	Melhora na dor e na amplitude de movimento do ombro
Choi et al., 2014	Dor miofascial	2 mA, 20 minutos, M1 ou DLPFC	Injeção em ponto-gatilho	ETCC depois	Melhora em todos os grupos, sendo significativo antes-depois apenas no grupo DLPFC combinado
Schabrun et al., 2014	Dor lombar crônica	1 mA, 30 minutos, representação dos músculos lombares	Estimulação elétrica periférica	Combinado	Grupo combinado reduziu dor e sensibilização, melhorou a representação cortical
Oliveira et al., 2015	Transtorno temporomandibular	2 mA, 20 minutos, M1	Exercícios miofasciais	ETCC depois	Sem diferenças entre grupos
Luedtke et al.,	Dor lombar crônica	2 mA, 20 minutos, M1	Treino cognitivo comportamental	ETCC antes	Sem diferenças entre grupos

É possível observar que, diferenças entre os protocolos de combinação devem ser levados em consideração, e que é necessário melhor entendimento dos mecanismos de ação de cada associação de técnicas propostas.

## **6 OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA**

Com base nos conceitos descritos acima, este estudo teve o objetivo de avaliar o efeito da adição de estimulação transcraniana com corrente contínua a exercícios aeróbicos na intensidade de dor de pacientes com fibromialgia. Além disso, visto que a combinação de técnicas pode atuar em diferentes níveis de dor, através de mecanismos de plasticidade distintos, é extremamente importante avaliar sintomas associados e prováveis mecanismos envolvidos. Neste sentido, este estudo teve como objetivos específicos avaliar os efeitos da associação do uso de ETCC e exercício aeróbico em sintomas clínicos de pacientes com fibromialgia, incluindo estados motivacionais (depressão), possíveis alterações em excitabilidade cortical (avaliado por EMT), e condicionamento físico.

## **7 MÉTODOS**

Este estudo constituiu-se de um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado. A população contou com indivíduos diagnosticados com fibromialgia.

Todo o processo de coleta de dados foi realizado em colaboração com o IMREA (Instituto de Medicina Física e Reabilitação – HC FMUSP), no que diz respeito a apoio administrativo e científico. A coleta de dados se deu entre os meses de janeiro de 2013 até outubro de 2014, onde foi realizada a coleta de dados, com todas as avaliações posteriores dos 45 sujeitos inclusos na pesquisa.

## **7.1 Sujeitos**

### ***7.1.1 Critérios de elegibilidade***

Os critérios de inclusão definiram-se por pacientes que: a) Possuíam diagnóstico de Fibromialgia como descritos pelo Colégio Americano de Reumatologia (*American College of Rheumatology – ACR*); b) Tivessem completado o ensino médio; c) Tivessem entre 18 e 65 anos de idade.

Foram excluídos os pacientes que: a) Estivessem em uso de medicação para controle da dor por menos de dois meses; b) Em tratamento de depressão por menos de dois meses; c) Portadores de epilepsia, doenças psiquiátricas ou que apresentem alguma alteração neurológica recente como episódio de síncope idiopática; d) Grávidas e lactentes; e) Que possuíssem implante metálico no encéfalo; f) Que fizessem uso de drogas ilícitas; g) Que fizessem algum tipo de tratamento físico por menos de dois meses.

## **7.2 Recrutamento e aderência ao estudo**

O recrutamento de pacientes foi iniciado no período de janeiro de 2013, tendo continuidade durante todo o período de pesquisa. Tendo em vista que, pelo formato do protocolo com duração de um mês de intervenção, a cada mês, quando necessário, foi realizado um novo processo de recrutamento.

Inicialmente os pacientes foram encaminhados de grupos de atendimento realizados em Hospitais e Consultórios médicos. Esta estratégia de recrutamento foi vantajosa por ser relativamente barata e com uma taxa de retorno alta (ou seja, a percentagem dos participantes encaminhados que atendem aos critérios de elegibilidade foi relativamente alta). Além disto, foram também utilizadas redes sociais em internet voltadas para pacientes portadores de fibromialgia, e ainda a impressão de panfletos informando o intuito e o público alvo da pesquisa, sendo distribuídos em clínicas médicas que possuíam atendimento na área. Esta estratégia foi considerada mais cara e com menor taxa de

retorno (pois o participante procura a pesquisa de maneira espontânea), porém foi relativamente mais rápida que a estratégia de encaminhamento, atingindo uma população maior não limitada ao fluxo de atendimento dos serviços de saúde.

A partir de abril de 2014, foi estabelecida uma colaboração entre o Instituto de Medicina Física e Reabilitação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IMREA/FMUSP). Esta colaboração ocorreu a partir da possibilidade de promover a participação em pesquisa de pacientes fibromiálgicos que permanecem em lista para atendimento de espera nesta instituição, devido ao grande número de procura. Desta forma, possibilitamos um maior recrutamento, de conveniência, potencializando o andamento da pesquisa. Ao mesmo tempo, com esta colaboração, favorecemos a troca de conhecimento sobre novas estratégias de tratamento a pacientes com dor crônica no campo da reabilitação.

O estudo consiste de um período de intervenção longo, exigindo comparecimento por três vezes na semana durante um mês. O que é considerado a maior dificuldade de aderência de pacientes a essa pesquisa. Para diminuir os prejuízos existentes, foi estabelecido o pagamento de transporte público para minimizar os gastos dos sujeitos. Além disto, os indivíduos possuíam um quadro de horários flexível o que possibilitou a alteração dos horários de visita.

## **7.3 Avaliações**

### ***7.3.1 Desfecho primário***

**Escala Visual Numérica – EVN:** Esta variável primária foi utilizada com intuito de avaliar a intensidade da dor do dia relatada pelo paciente. Esta escala possui uma reta de 10 cm enumerada de zero a 10, onde zero representa ausência de dor e 10 a maior dor possível. Para avaliação, o indivíduo foi instruído a marcar o número que maior representasse o sintoma de dor no momento. Esta avaliação foi realizada antes do procedimento, todos os dias antes de cada procedimento, após a intervenção e nos períodos de avaliações posteriores.

### ***7.3.2 Desfechos secundários***

Foram utilizadas as seguintes variáveis secundárias neste estudo:

Aspectos sensitivos da dor:

**Limiar de Dor a Pressão (LDP):** Esta avaliação, realizada através de algômetro de pressão (*Wagner Instruments, USA*), foi realizada para estabelecer a pressão mínima que desencadeia a dor, em pontos pré-estabelecidos para avaliar o efeito sistêmico: Nas mãos, bilateral, e abaixo do joelho,

no músculo tibial anterior. Para análise estatística foi calculada a média destes valores, que representam um efeito sistêmico à intervenção.

**Controle Inibitório Difuso (DNIC-like effects):** Este parâmetro avaliou através de uma estimulação heterotópica intensa, a resposta da modulação endógena a dor. Para tanto, os indivíduos realizaram uma imersão da mão esquerda em um recipiente contendo água gelada (10-12°C) por um período de um minuto. Durante os últimos 30 segundos de imersão, o limiar de dor a pressão foi mensurado na mão direita. Em seguida foi realizado o mesmo procedimento na mão esquerda. Se em algum momento do procedimento, o indivíduo relatasse que a temperatura da água estava muito fria, a ponto de não tolerar a temperatura, esta foi elevada para se tornar mais tolerável, porém em níveis ainda considerados frio. A temperatura da água foi medida através de um termômetro de imersão (ALLA BRASIL 910.0150L).

Aspectos cognitivos e afetivos da dor:

**Escala Visual Numérica para ansiedade – EVN ansiedade:** Esta escala, semelhante a escala visual numérica de dor, possui uma reta de 10 cm enumerada de zero a 10, onde zero representa ausência de ansiedade e 10 a maior ansiedade possível. Para avaliação, o indivíduo foi instruído a marcar o número que maior representasse o sintoma de ansiedade no momento. Esta avaliação foi realizada antes do procedimento, todos os dias antes de cada procedimento, após a intervenção e nos períodos de avaliações posteriores.

**McGill Pain Questionnaire: Br – MPQ (CASTRO, 1999):** Foram utilizadas as variáveis características da dor (parte III do questionário, descrição da dor). Esta variável representa a dimensão cognitiva e afetiva da dor, visto que cada palavra possui um valor diferente para o paciente. Os resultados foram interpretados através das somas dos escores, sendo realizada de forma independente. A dor avaliada foi a mais prevalente segundo o relato do paciente. Todo o questionário foi realizado individualmente tendo apoio do terapeuta apenas no que diz respeito ao entendimento das perguntas, deixando o resultado com maior confiabilidade nos sintomas do paciente.

Para avaliar as mudanças comportamentais associadas à resposta de dor, foi realizada uma tarefa de **Tomada de decisão (Go-no-go task)** adaptada do estudo de Nosek e Banaji (2001). Durante a tarefa os pacientes passaram por três fases, modificando a forma de resposta ao estímulo. Para isso, foram realizados três blocos com 36 ensaios em cada bloco. Em cada bloco foram apresentadas palavras com significados positivos, negativos e neutros (por exemplo, vida, morte e mineral respectivamente). As palavras foram expostas em uma tela de computador com fundo branco. Dentro do primeiro bloco, o paciente foi instruído a responder pressionando uma tecla (estímulo *GO*) apenas a palavras com significado negativo. Dentro do segundo bloco, o paciente foi instruído a responder ao estímulo pressionando uma tecla (estímulo *GO*) apenas a palavras com significado neutro. Da mesma

forma, no terceiro bloco, o paciente respondeu a palavras com significado positivo. Em cada bloco, foram apresentadas 12 palavras de cada significado totalizando 36 palavras para cada bloco. O tempo interestímulo (entre cada palavra) foi de 1500ms, sendo o tempo total da tarefa de aproximadamente quatro minutos. Foi mensurado o tempo de reação a resposta *GO* em milissegundos.

Avaliação dos sintomas secundários e estado geral:

**Questionário de qualidade de vida SF-36:** Foi utilizado para avaliar a qualidade de vida dos pacientes. Serão questionados oito conceitos de saúde: Capacidade Funcional, Aspecto Físico, Dor, Estado Geral de Saúde, Vitalidade, Aspectos Sociais, Aspectos Emocionais e Saúde Mental. Os dados foram medidos a partir da transformação das respostas em escores na escala de zero a 100, de cada componente, com a finalidade de verificar o estado geral de saúde do paciente antes e após o tratamento.

**Inventário de depressão de Beck:** Foi utilizado para avaliar a presença e gravidade de episódios depressivos. Este questionário possui itens relacionados aos sintomas depressivos como desesperança, irritabilidade e cognição, assim como sintomas físicos de fadiga, perda de peso e diminuição da libido.

Avaliação do condicionamento aeróbico:

**Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6) adaptado:** Antes do início do protocolo, todos os pacientes foram encaminhados a avaliação cardiológica para eliminar possibilidade de problemas cardíacos. Nesta avaliação (TC6) o paciente foi instruído a andar na velocidade mais rápida que conseguisse, sem correr, por um corredor de 30 metros de distância por um período de seis minutos. Antes do início do teste foi mensurada a pressão arterial, frequência cardíaca e escala de esforço físico. Durante o teste foi mensurada a frequência cardíaca a cada minuto de realização do teste através de um medidor de frequência cardíaca sem que houvesse a necessidade de interrupção do teste. Durante o teste o paciente pode parar, caso sentisse a necessidade. Por fim, foi utilizada a medida da distância para avaliação do teste e também a variabilidade da frequência cardíaca (frequência cardíaca máxima – frequência cardíaca mínima) para análises estatísticas.

**Timed up and Go (TUG),** foi utilizado como forma de avaliar a agilidade e mobilidade dos indivíduos. Neste teste o indivíduo, partindo de uma posição inicial, sentado em uma cadeira, foi instruído a levantar-se, caminhar por três metros de distância, dar a volta, percorrer novamente esta distância e sentar-se. Neste período foi mensurado o tempo que o indivíduo levou para realizar o percurso em segundos.

Parâmetro neurofisiológico:

Para avaliação da **Excitabilidade Cortical** foi utilizada a técnica de Estimulação Magnética Transcraniana através de um estimulador magnético com uma bobina em figura de oito (*BiStim<sup>2</sup> Magstim, UK*). As respostas ao estímulo aplicado ao córtex motor foram gravadas no músculo adutor do polegar da mão contralateral ao hemisfério estimulado. As respostas do potencial evocado motor (*motor evoked potential – MEP*) foram filtradas e amplificadas utilizando um eletromiógrafo de superfície (*Micromed S.p.A., Italy*). Os sinais foram transferidos para um computador pessoal para análise off-line usando o software de coleta de dados (*SystemPlus Evolution, Micromed S.p.A., Italy*). Foram realizadas medidas de limiar motor, potencial evocado motor, inibição e facilitação intracortical (ROSSINI et al., 1998). Para avaliação do limiar motor e potencial evocado motor, foi utilizado à técnica de pulso único da TMS. O limiar motor foi encontrado na região do córtex motor com a menor intensidade necessária para gerar uma resposta periférica com pelo menos 50  $\mu$ V de amplitude. A mesma técnica foi utilizada para avaliar o MEP utilizando 120% da intensidade encontrada para o limiar motor. Foram realizadas 10 medidas de MEP em cada etapa de avaliação. Para avaliação da inibição e facilitação intracortical, foi utilizado a técnica de pulso pareado. Durante a mensuração da facilitação intracortical foi utilizado um pulso condicional com intensidade de 80% do limiar motor e um pulso teste com intensidade de 120% do limiar motor. Foi utilizado um intervalo inter-estímulo de 10ms. Para inibição intracortical. Foi utilizado os mesmos parâmetros de estímulo condicional e teste (um pulso condicional com intensidade de 80% do limiar motor e um pulso teste com intensidade de 120% do limiar motor), utilizando um intervalo inter-estímulo de 2 ms. Para cada indivíduo foram realizadas 15 medidas de facilitação intracortical e 15 medidas de inibição intracortical. Estas medidas foram randomizadas entre inibição, facilitação e MEP totalizando 45 pulsos para esta etapa.

### **7.3.3 Fluxograma de avaliações**

Após o recrutamento, o indivíduo comparecia ao local de pesquisa para realizar a primeira avaliação, onde eram observados novamente os critérios de elegibilidade e realizado o primeiro bloco de avaliações. Neste bloco, todas as variáveis descritas foram utilizadas para avaliação. Após a primeira semana de intervenção, foi realizada a avaliação da excitabilidade cortical. Ao final do protocolo de intervenção foi realizado mais um bloco de avaliações com todas as variáveis descritas. O período de reavaliação de acompanhamento, foi realizado após um mês, e após dois meses do término do protocolo de intervenção.



Figura 12 – Fluxograma de avaliações

## 7.4 Randomização

Um terapeuta cego aos procedimentos de avaliação da etapa anterior realizou a randomização dos participantes do estudo.

A randomização foi realizada através de uma lista produzida por um website. Após isto, foram confeccionados envelopes lacrados para cada indivíduo contendo o grupo da randomização e enumerados de um a 45.

Os pacientes foram randomizados em três grupos:

1. Grupo A (ETCC/EA): Grupo de tratamento com ETCC ativa associada ao treino ativo de exercício aeróbico.
2. Grupo B (EA): Grupo de tratamento com ETCC simulada associada ao treino ativo de exercício aeróbico.
3. Grupo C (ETCC): Grupo de tratamento com ETCC ativo associado ao treino simulado de exercício aeróbico.

## 7.5 Intervenções

O protocolo de intervenção envolveu quatro semanas. Durante a primeira semana o indivíduo recebeu ETCC durante todos os dias (de segunda a sexta-feira) e o exercício aeróbico foi realizado durante três dias da semana. Durante as semanas seguintes o indivíduo compareceu três dias da semana para realização de exercício aeróbico apenas (figura 1). Este protocolo foi escolhido levando em consideração a metodologia de outros estudos que apresentam resultados positivos para ambas as técnicas.

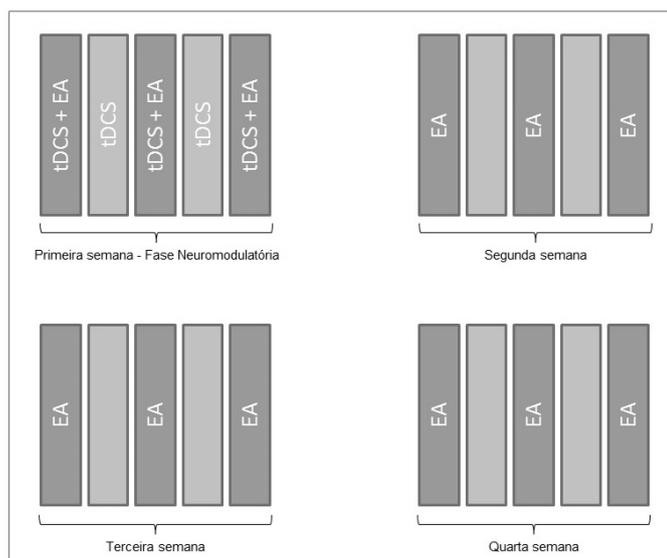


Figura 13 - Metodologia da intervenção

As intervenções ativas, foram realizadas da seguinte maneira:

**ETCC:** A estimulação transcraniana de corrente contínua foi realizada por um aparelho de corrente monofásica contínua (*DC stimulator, NeuroCom, Germany*). Foram utilizados pares de eletrodos de superfície de silicone-esponja embebidos em solução salina com tamanho de 35cm<sup>2</sup>. Os eletrodos foram posicionados da seguinte forma: O ânodo sob a região do córtex motor primário (M1), localizado a partir do sistema internacional 10/20 sob o ponto C3 (M1 à esquerda). O cátodo sob a região supraorbital contralateral (à direita). O método de intervenção utilizado envolveu cinco dias de estimulação de corrente monofásica contínua com intensidade de 2 mA, por 20 minutos.

**Exercício aeróbico:** O exercício aeróbico foi realizado em uma esteira ergométrica. A intensidade do exercício foi programada para iniciar a uma carga de 60% da frequência cardíaca (FC) máxima de cada paciente. A FC máxima foi definida através da equação  $FC_{max} = 208 - (0,7 * idade)$  (TANAKA et al, 2001). A FC foi monitorizada durante todo o procedimento. Após a segunda semana, a carga de intensidade do exercício pode, em alguns casos, ser aumentada para 70% da FC máxima, de acordo com a resposta do indivíduo. Foi realizado alongamento dos MMII antes e após a realização do exercício em cada sessão.

As intervenções simuladas foram realizadas da seguinte maneira:

**Simulação ETCC:** Seguindo os mesmos posicionamentos de eletrodo do grupo ativo, foi realizada a estimulação por apenas 30 segundos iniciais, sendo a corrente desligada durante o período restante de estimulação.

**Simulação exercício aeróbico:** Os indivíduos iniciaram o treino na esteira, porém mantendo a FC dentro de um limite de 5% da FC de repouso, na velocidade mínima da esteira.

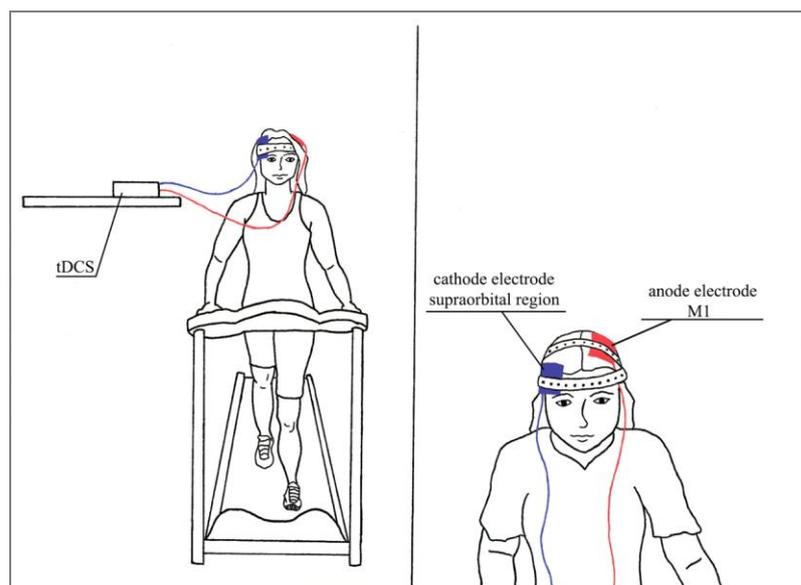


Figura 14 – Terapia combinada proposta

## 7.6 Efeitos adversos

Para avaliação dos efeitos adversos à ETCC foi utilizado o questionário de avaliação de **Efeitos Adversos à ETCC (tDCS)** (ANEXO VI): Neste questionário foram avaliados possíveis efeitos adversos e sua relação com o uso da tDCS nos dois grupos de estudo.

Para avaliação dos efeitos adversos do EA, foi questionado a cada indivíduo após o término da intervenção, e ao seu retorno nos dias seguintes a presença de algum sintoma como: Dor muscular, dor articular, sensação latejante dos membros, vertigem ou algum outro sintoma.

## 7.7 Cálculo da amostra

Foi realizado o cálculo amostral através do programa estatístico STATA 11, tendo como base a pesquisa de FREGNI et al. (2006), *A Randomized, Sham-Controlled, Proof of Principle Study of Transcranial Direct Current Stimulation For The Treatment of Pain in Fibromyalgia*. A variável utilizada foi a EVA para dor, considerando os valores de menor diferença entre os dados pré e pós-estimulação. A média entre os valores analisados foi de 1,20, com desvio padrão de 0,84, levando em consideração um erro tipo I de 5%, um erro tipo II de 10% e um poder de 80%. A partir do cálculo amostral foi encontrado um n=10 para cada grupo. A amostra será ampliada a fim de evitar efeitos de possíveis *droupouts* finalizando com um n=15 em cada grupo, totalizando um N=45.

## 7.8 Análise estatística

Todos os sujeitos completaram o período de intervenção até o final do mês. Houve uma perda de 12% da amostra na primeira avaliação de longo prazo, e, uma perda de 28% na segunda avaliação de longo prazo. As perdas foram semelhantes entre grupos. Os dados perdidos foram analisados por intenção de tratamento utilizando o método da última observação realizada. Análise sensitiva foi realizada com análise de casos completos. O teste de *Kolmogorov-Smirnov* demonstrou distribuição normal da amostra. Por isso, testes paramétricos foram realizados, os dados expressos em média e desvio padrão para análises, e média e erro padrão para os gráficos.

Para comparar os efeitos da ETCC e do EA no desfecho primário – a EVN – foi utilizado um modelo de ANOVA, incluindo os efeitos de tempo (linha de base, cada dia antes da intervenção (dias 1 a 13) e os períodos de avaliação de longo prazo, um mês e dois meses após o final da intervenção), grupo (ETCC/EA, EA e ETCC), além da interação entre tempo X grupo. Análises post hoc foram realizadas utilizando modelos reduzidos de ANCOVA (para os tempos: após o quinto dia de estimulação T1, ao final da intervenção T2, e períodos de avaliação de longo prazo T3 e T4) ajustado para variáveis avaliadas na linha de base, de características psiquiátricas e de dor, já que estas influenciam nas respostas finais da intervenção.

Para as variáveis secundárias, como variáveis dependentes dos modelos de ANOVA foram utilizadas: limiar de dor a pressão, respostas do limiar a DNIC, EVN para ansiedade, subescalas do SF-36, tempo de reação da tarefa go-no-go, número de palavras escolhidas pelo McGill, e dados neurofisiológicos avaliados por EMT.

As variáveis independentes fixas foram tempo (linha de base, após a intervenção, e avaliações de longo prazo após um mês e dois meses), grupo (ETCC/EA, EA e ETCC) e a interação entre o tempo e grupo.

Tamanho de efeito (*cohen's d effect size*) foi calculado com valores entre a linha de base e após a intervenção comparando o grupo de terapia combinada com os outros grupos.

The independent fixed variables were time (baseline, post-treatment, follow-up 1 and follow-up 2), group (tDCS/AE, AE, and tDCS), and the group-treatment interaction. The effect size (*cohen's d effect size*) was calculated from the difference in values between baseline and post-treatment comparing the combination group with the other groups.

Os preditores de resposta foram analisados através de regressão linear utilizando modelos univariados, utilizando como variável dependente a diferença na intensidade de dor antes e após a intervenção, e como variáveis independentes idade, tempo de dor, valores de intensidade dor na linha de base, SF-36 (todas as subescalas), inventário de depressão de Beck, e modificações nos parâmetros avaliados por EMT. Análises de correlação entre estas mesmas variáveis foram realizadas através do teste de Pearson.

Um valor de  $p < 0.05$  indicou resultado estatisticamente significativo. Os dados foram organizados utilizando o programa Excel 2016 e analisados através do pacote estatístico Stata 12.

## **8 RESULTADOS**

## 8.1 Características da amostra

55 indivíduos foram avaliados na seleção inicial da pesquisa. Destes, 45 indivíduos completaram o protocolo até a avaliação posterior ao último dia de exercício. Após um mês de intervenção durante a primeira avaliação posterior houve uma perda de 11% da amostra (total de sujeitos avaliados no grupo ETCC/EA - 13; EA - 14; ETCC – 13) e uma perda de 30% na segunda avaliação posterior, dois meses após o término do protocolo (total de sujeitos avaliados no grupo ETCC/EA – 12; EA – 11, ETCC – 09).

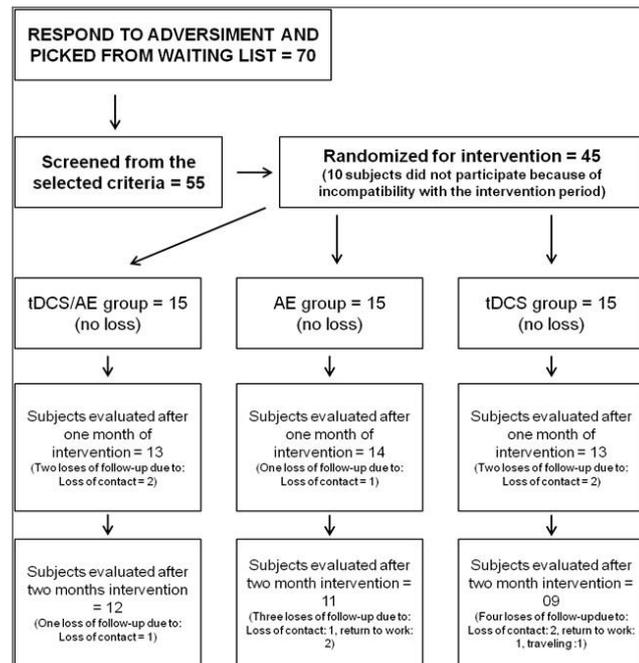


Figura 15 – Fluxograma de sujeitos da pesquisa

Do total da amostra 44 sujeitos eram do sexo feminino, todos destros, e com média de idade de 47,4 ( $\pm 12,1$ ) anos. A média de tempo de dor foi de 138,5 ( $\pm 94,2$ ) meses. Com relação a prática prévia de atividade física, 36 indivíduos não realizavam a prática de nenhum tipo de atividade, e 09 realizavam algum tipo de atividade física por pelo menos 02 meses de duração. Estes e outros dados demográficos estão descritos na tabela abaixo.

Tabela 3 – Dados da amostra

	ETCC + EA	EA	ETCC	p valor*
Idade (anos) ( $\pm$ DP)	44,5 ( $\pm$ 14)	48 ( $\pm$ 11,8)	49,9 ( $\pm$ 10,6)	0,4
Sexo (F/M)	14/1	15/0	15/0	
Atividade física (S/ N)	2/13	4/11	3/12	
Duração da dor (meses) ( $\pm$ DP)	140,6 ( $\pm$ 72,2)	149,3 ( $\pm$ 111,1)	125,6 ( $\pm$ 100,2)	0,7
Horas de sono ( $\pm$ DP)	5,3 ( $\pm$ 1,5)	5,8 ( $\pm$ 1,5)	5,7 ( $\pm$ 1,8)	0,7
EVN ( $\pm$ DP)	7,3 ( $\pm$ 1,7)	6,8 ( $\pm$ 2,0)	7,2 ( $\pm$ 1,2)	0,72

\* Dados estão apresentados como média e desvio padrão. Análises realizadas através de ANOVA one way

Com relação ao sono, 08 sujeitos classificaram o sono como bom (com uma média de 6,5 ( $\pm$ 0,7) horas de sono), 12 classificaram o sono como regular (com uma média de sono de 5,8 ( $\pm$ 1,1) horas de sono) e 25 classificaram o sono como ruim (com uma média de sono de 5,24 ( $\pm$ 1,4) horas de sono).

Com relação a uso de medicamentos, 31 sujeitos faziam uso de pelo menos um tipo de medicamento para a dor. Dentre os tipos de fármacos, o mais utilizado foi antidepressivo (22 sujeitos), seguido de anticonvulsivantes (6 sujeitos), ansiolíticos (3 sujeitos), relaxante muscular (2 sujeitos), opióides (2 sujeitos), analgésico (1 sujeito), antipsicótico (1 sujeito), e anti-inflamatório (1 sujeito). A lista completa de medicamentos utilizados encontra-se na tabela X.

## 8.2 Desfecho Primário: Escala Visual Numérica

A intensidade de dor avaliada pela escala visual numérica demonstrou efeito significativo para a interação grupo X tempo ( $F_{(26,546)}=2.08$ ,  $p=0.0015$ ). De maneira similar, houve uma resposta significativa para os efeitos sobre o grupo ( $F_{(13,546)}=6.78$ ,  $p<0.001$ ) e o tempo de avaliação ( $F_{(2,546)}=32.16$ ,  $p<0.001$ ). A análise post hoc demonstrou uma diferença significativa entre os grupos ETCC/EA e EA ( $F_{(13,364)}=2.25$ ,  $p=0.007$ ) e entre os grupos ETCC/EA e ETCC ( $F_{(13,364)}=2.33$ ,  $p=0.0056$ ). Análises utilizando correção de co-variável, levando em consideração características psiquiátricas (nível de ansiedade, e saúde mental no SF-36) e características de dor, houve um resultado significativo no quinto dia de intervenção (ao final do período de estimulação) e ao final do protocolo (término do treino aeróbico) ( $p=0.029$  e  $p=0.030$ , respectivamente), mas não demonstrou resultado significativo durante os períodos de avaliação a longo prazo ( $p>0.5$  para as duas análises) (Figure 4). Valores de média, desvio padrão e porcentagem de melhora estão descritos na tabela 4.

Tabela 4 – Média e desvio padrão para a EVN de dor

	Grupo ETCC/EA	Grupo EA	Grupo ETCC
Linha de base			
Média (±DP)	7.3 (±1.75)	6.8 (±2.0)	7.2 (±1.27)
Após uma semana de intervenção			
Média (±DP)	4.4 (±2.85)	5.2 (±2.25)	5.9 (±1.27)
% de melhora da linha de base	39.7%	23.5%	18%
Após um mês de intervenção			
Média (±DP)	4.5 (±2.29)	5.2 (±1.83)	5.7 (±2.31)
% de melhora da linha de base	38.3%	23.5%	20.8%
Um mês após a intervenção			
Média (±DP)	5.6 (±2.31)	5.3 (±2.32)	5.5 (±1.91)
% de melhora da linha de base	23.2%	22.0%	23.6%
Dois meses após a intervenção			
Média (±DP)	5.0 (±2.4)	5.5 (±2.45)	5.7 (±2.38)
% de melhora da linha de base	31.5%	19.1%	20.8%

Análises subsequentes utilizando ajuste de co-variável demonstrou diferença significativa entre os grupos ETCC/EA e ETCC ao final da primeira semana de intervenção (tamanho de efeito=0.6, p=0.02) e ao término de um mês de protocolo (tamanho de efeito=0.56, p=0.03). Para a comparação entre os grupos ETCC/EA e EA, embora seja observado um tamanho de efeito grande, não houve significância após uma semana de intervenção (tamanho de efeito=0.68, p=0.14) e, ao final de um mês de intervenção, ainda que o p-valor apresente-se menor que 0.1, também não houve diferença significativa (tamanho de efeito=0.59, p=0.08). As comparações entre os grupos EA e ETCC não demonstraram diferenças significativas (p>0.5 para análises após uma semana de intervenção e ao final de um mês de protocolo). O tamanho de efeitos entre estes grupos foi, de fato, muito pequeno (tamanho de efeito após uma semana de intervenção=0.12 e tamanho de efeito ao final de um mês de protocolo=0.07).

Análise de sensibilidade não demonstrou diferença no resultado das análises estatísticas.

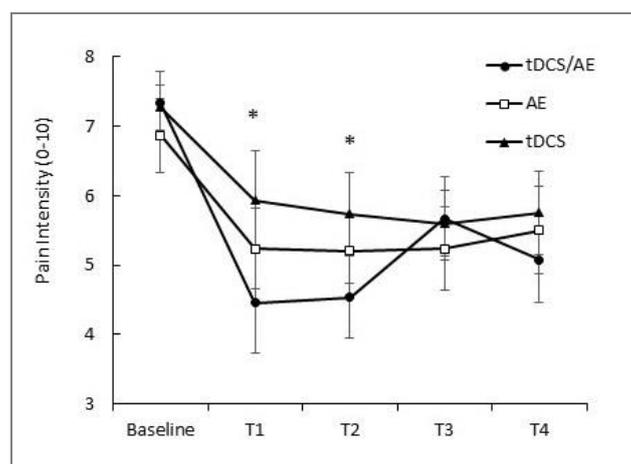


Figura 16 – Resultado sobre a EVN de dor. Melhora significativa do grupo ETCC/AE. T1 – avaliação após a primeira semana de intervenção. T2 – avaliação após um mês de intervenção. T3 – avaliação um mês após o término da intervenção. T4 – avaliação dois meses após a intervenção. Valores demonstrados por média e erro padrão.

## 8.3 Desfechos Secundários

### 8.3.1 Aspectos Sensitivos da dor

#### Limiar de dor a pressão

Com relação as respostas de limiar de dor a pressão, não houve resultado significativo para a interação entre grupo e tempo (ANOVA,  $F_{(9,126)}=2.78$ ,  $p=0.08$ ). Porém, como este p-valor apresentou-se abaixo de 0.1, foi calculado os efeitos sobre grupos ( $F_{(3,126)}=4.44$ ,  $p=0.005$ ) e tempo de avaliação ( $F_{(2,126)}=77.87$ ,  $p<0.001$ ), que demonstraram significância. Figura 17, primeiro quadro, demonstra valores para cada grupo e tempo de avaliação e figura 17, segundo quadro, a diferença entre a linha de base e cada momento de avaliação.

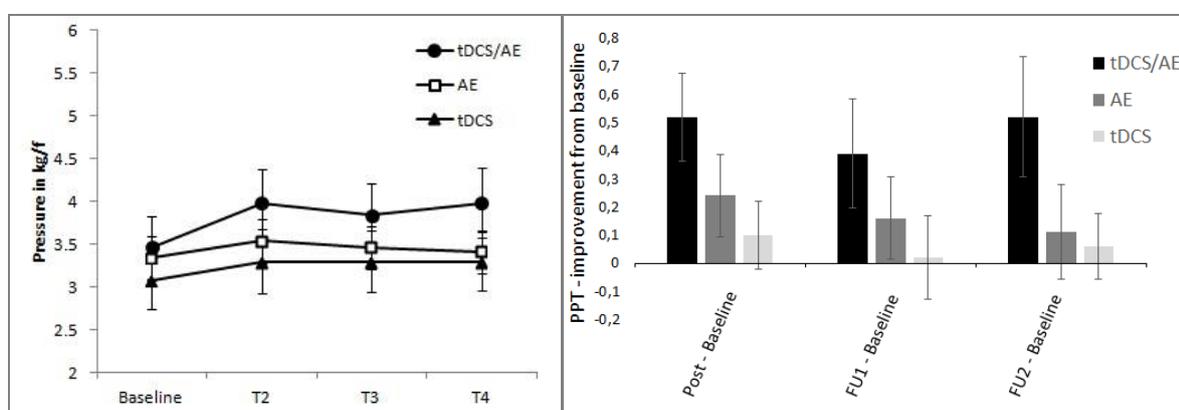


Figura 17 – Respostas do Limiar de dor a pressão. Primeira figura: Valores absolutos apresentados como média e erro padrão. Segunda figura: Valores de melhora (valores da avaliação subtraídos aos valores de avaliação inicial), apresentados por média e erro padrão.

#### Resposta condicionada a dor - DINC

Na análise para limiar de dor após estímulo heterotópico (avaliação do DNIC) não foi observado resultado significativo para a interação grupo X tempo ( $F_{(126,6)}=1.98$ ,  $p=0.07$ ), porém foram observadas diferenças significativas para grupos ( $F_{(126,3)}=3.23$ ,  $p=0.02$ ) e também para tempo ( $F_{(126,2)}=46.1$ ,  $<0.001$ ).

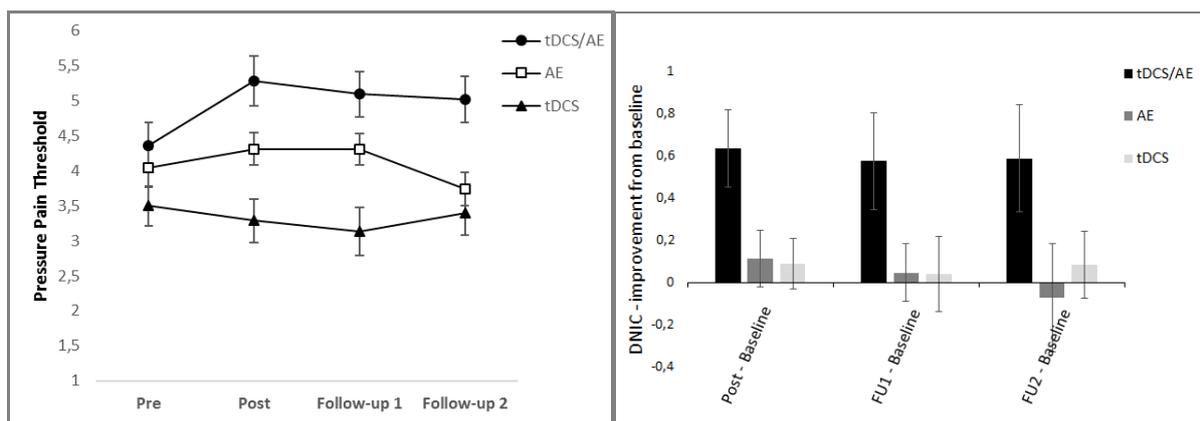


Figura 18 - Respostas da modulação condicionada de dor. Primeira figura: Valores absolutos apresentados como média e erro padrão. Segunda figura: Valores de melhora (valores da avaliação subtraídos aos valores de avaliação inicial), apresentados por média e erro padrão.

### 8.3.2 Aspectos Cognitivos e afetivos da dor

#### Nível de ansiedade

Nível de ansiedade demonstrou resultado significativo para a interação entre grupo e tempo ( $F_{(8,168)}=3.86$   $p<0.001$ ), e para análise entre os tempos de avaliação ( $F_{(4,168)}=11.70$ ,  $p<0.001$ ) mas não para grupos de intervenção ( $F_{(2,168)}=7.17$ ,  $p=0.09$ ) (Figura 19).

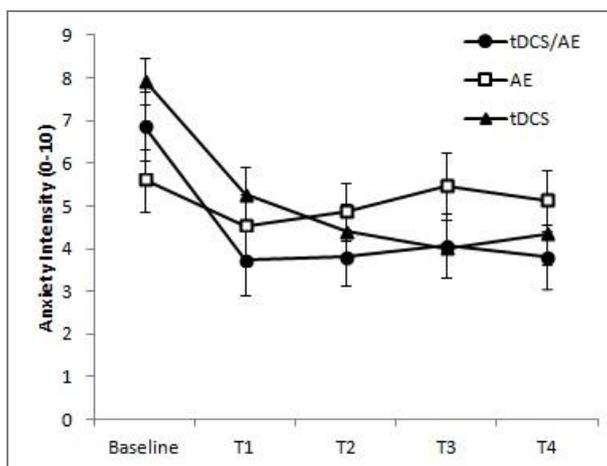


Figura 19 – Respostas da intensidade de ansiedade (VNS ansiedade). Valores demonstrados como média e erro padrão.

#### Questionário de dor McGill – Contagem de palavras

Na análise da parte III do questionário de dor McGill, foram observados os números de palavras escolhidas, bem como a característica de cada palavra (com significados sensoriais, afetivos, de avaliação subjetiva e mista).

Para o número total de palavras não foi encontrado diferença significativa no efeito grupo X tempo ( $F_{(6,126)}=1.29$ ,  $p=0.26$ ), porém foi encontrado resultado significativo para o efeito do tempo ( $F_{(3,126)}=13.72$ ,  $p<0.001$ ) e também para análise do efeito de grupos ( $F_{(2,126)}=11.83$ ,  $p<0.001$ ).

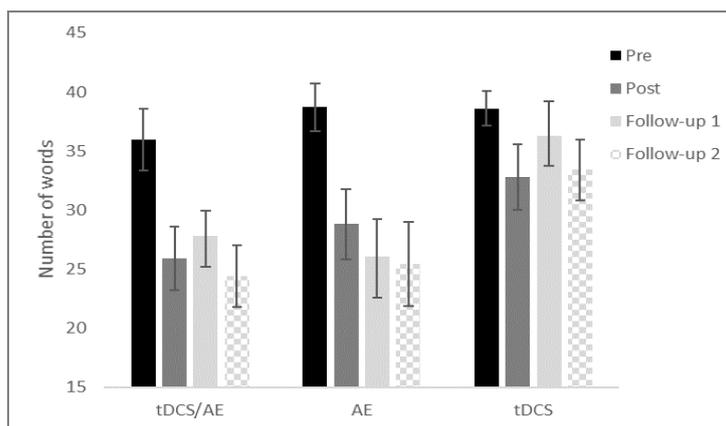


Figura 20 – Respostas da parte III do questionário de dor McGill. Total de palavras escolhidas. Valores demonstrados como média e erro padrão

Para o subtipo de palavras com significado sensorial, não foi encontrada diferença significativa para a interação grupo X tempo ( $F_{(6,126)}=1.23$ ,  $p=0.29$ ), porém foi encontrado resultado significativo para análise de tempo ( $F_{(3,126)}=6.25$ ,  $p<0.001$ ) e também para análise de grupos ( $F_{(2,126)}=18.75$ ,  $p<0.001$ ). Para o subtipo de palavras com significado afetivo, não foi encontrada diferença significativa para a interação grupo X tempo ( $F_{(6,126)}=0.56$ ,  $p=0.7$ ), porém foi encontrado resultado significativo para análise de tempo ( $F_{(3,126)}=19.45$ ,  $p<0.001$ ) e também para análise de grupos ( $F_{(2,126)}=6.19$ ,  $p<0.001$ ). Para o subtipo de palavras com significado de avaliação subjetiva, não foi encontrada diferença significativa para a interação grupo X tempo ( $F_{(6,126)}=1.69$ ,  $p=0.12$ ), e também não foi encontrada diferença para o efeito do grupo ( $F_{(2,126)}=1.23$ ,  $p=0.2$ ), sendo observado resultado significativo para o efeito do tempo ( $F_{(3,126)}=4.14$ ,  $p=0.007$ ). Para o subtipo de palavras com significado misto, não foi encontrada diferença significativa para a interação grupo X tempo ( $F_{(6,126)}=0.48$ ,  $p=0.8$ ), porém foi encontrado resultado significativo para análise de tempo ( $F_{(3,126)}=10.31$ ,  $p<0.001$ ) e também para análise de grupos ( $F_{(2,126)}=15.96$ ,  $p<0.001$ ).

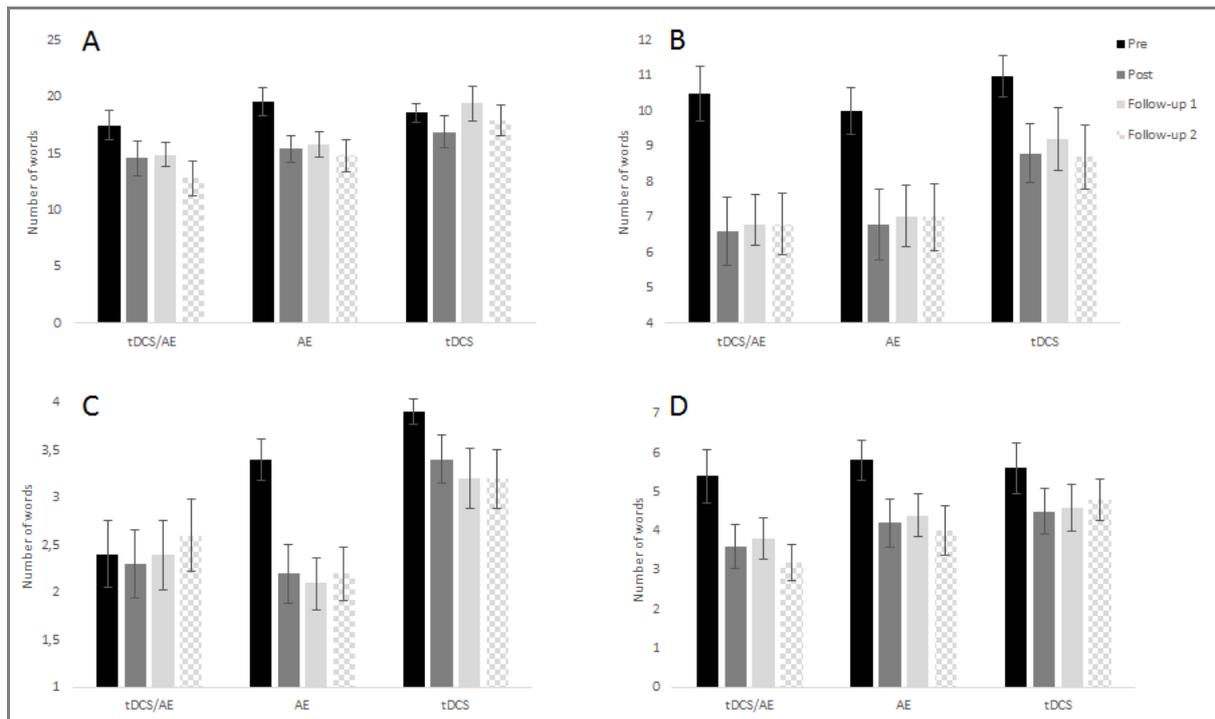


Figura 21 – Respostas da parte III do questionário de dor McGill. A – Palavras com significado sensorial. B – Palavras com significado afetivo. C – Palavras com significado de avaliação subjetiva. D – Palavras com significado misto. Valores demonstrados por média e erro padrão.

#### *Tempo de reação a respostas emocionais*

Para análise do tempo de reação a palavras com significado negativo não foi observada diferença significativa entre a interação grupo X tempo ( $F_{(6,126)}=1.91$ ,  $p=0.08$ ), e nem para efeito do tempo ( $F_{(3,126)}=0.85$ ,  $p=0.4$ ). Foi encontrada diferença significativa para efeito dos grupos ( $F_{(2,126)}=46.1$ ,  $p<0.001$ ).

Para análise do tempo de reação a palavras com significado positivo não foi observada diferença significativa para o efeito da interação entre tempo X grupo ( $F_{(6,126)}=1.18$ ,  $p=0.3$ ). Foi observado efeito significativo para grupo ( $F_{(2,126)}=42.99$ ,  $p<0.001$ ), e tempo ( $F_{(3,126)}=3.37$ ,  $p=0.02$ ).

A figura abaixo representa a diferença entre o valor obtido em cada tempo de avaliação e o valor da linha de base.

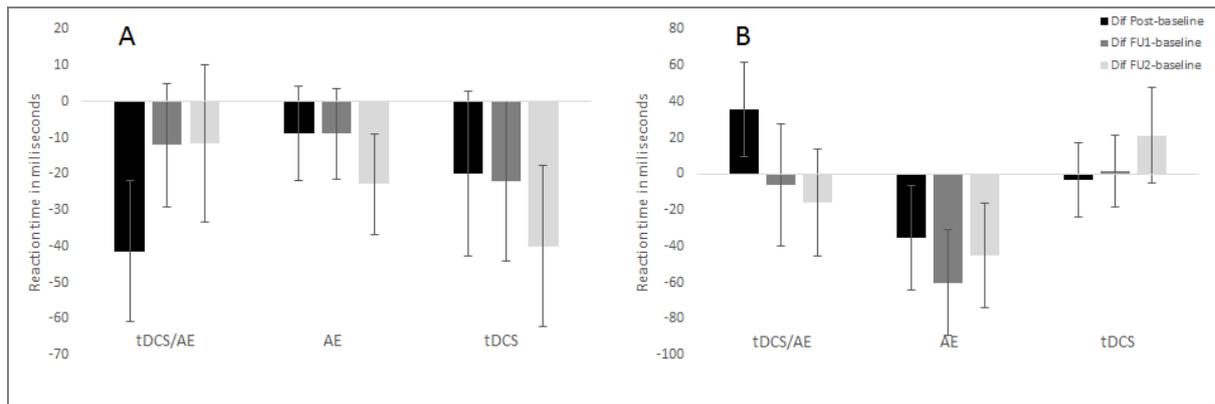


Figura 22 – Tempo de reação da tarefa go-no-go. A – Resposta a palavras com significado positivo. B – Respostas a palavras com significado negativo. Valores negativos demonstram maior rapidez de resposta comparada a avaliação inicial. Valores demonstrados por média e erro padrão.

### 8.3.3 Sintomas secundários e estado geral

#### *Quality of life: SF-36*

Para análise dos itens vitalidade, capacidade funcional, dor, limitação por aspectos físicos, aspectos emocionais, aspectos sociais e saúde mental, não foram encontradas diferenças significativas ( $p > 0.05$  para todas estas variáveis). Os valores de média e desvio padrão estão descritos na tabela 5.

Para a subescala estado geral de saúde, foi observado uma diferença significativa na interação grupo X tempo ( $F_{(6,84)}=3.9$ ,  $p=0.001$ ), grupo ( $F_{(3,4)}=7.4$ ,  $p=0.004$ ), mas não foi obtido diferença significativa no efeito do tempo ( $F_{(2,2)}=0.6$ ,  $p=0.549$ ).

#### *Humor*

Para a avaliação do escores do Inventário de depressão de Beck não foi observada diferença significativa entre a interação grupo X tempo ( $F_{(6,123)}=0.84$ ,  $p=0.54$ ), porém para grupo ( $F_{(2,123)}=8.55$ ,  $p < 0.001$ ) e tempo de avaliação ( $F_{(3,123)}=18,26$ ,  $p < 0.001$ ) foi encontrado diferença significativa. De maneira exploratória, removendo-se os períodos de avaliação a longo prazo para melhor entendimento dos efeitos imediatos, resultados significativos foram observados na interação grupo X tempo ( $F_{(2,41)}=3.22$ ,  $p=0.05$ ), grupo ( $F_{(2,41)}=6.22$ ,  $p=0.004$ ), e tempo ( $F_{(1,41)}=37.33$ ,  $p < 0.00$ ) — O grupo de terapia combinada demonstrou o maior decréscimo na intensidade de dor ( $p=0.001$ ) comparado ao grupo EA ao final do protocolo de intervenção. Dados de média e desvio padrão estão dispostos na tabela 5.

Tabela 5 – Média e desvio padrão para subescalas do SF-36 e Inventário de depressão de Beck (IDB)

	ETCC/EA				EA				ETCC			
	Baseline	T2	T3	T4	Baseline	T2	T3	T4	Baseline	T2	T3	T4
Capacidade funcional	41.0(4.8)	48.3(4.0)	49.0(3.9)	48.0(4.5)	45.0(4.1)	49.3(4.8)	53.0(5.2)	50.6(4.9)	37.6(5.0)	41.0(5.8)	42.6(5.6)	45.3(6.0)
Limitação por asp. Físicos	18.3(7.5)	36.2(9.0)	41.2(8.3)	52.8(10.3)	20.0(7.7)	36.6(10.3)	35.0(10.0)	40.0(10.0)	16.6(7.1)	26.6(9.9)	23.3(9.2)	30.0(10.4)
Dor	25.6(4.6)	44.3(4.5)	43.2(4.3)	49.2(5.4)	27.1(3.0)	40.4(4.1)	39.6(3.8)	40.4(4.1)	21.6(2.6)	30.6(3.7)	29.2(3.7)	30.6(3.3)
Estado geral de saúde	36.3(4.4)	42.8(3.3)	41.4(4.2)	42.1(3.4)	38.2(5.0)	47.5(5.1)	44.9(4.1)	43.9(4.3)	36.0(4.2)	37.1(4.5)	39.8(3.8)	38.1(3.8)
Vitalidade	30.0(4.7)	39.6(4.2)	43.3(4.6)	40.3(5.0)	39.0(5.4)	48.6(4.0)	47.0(4.2)	49.6(4.2)	24.6(4.1)	31.6(5.4)	32.6(5.3)	31.0(4.8)
Aspectos sociais	58.8(7.7)	62.7(7.0)	67.2(7.5)	73.5(7.4)	50.8(6.3)	58.3(6.5)	57.5(7.0)	60.7(7.0)	29.9(5.4)	34.6(6.7)	35.5(6.0)	37.1(7.0)
Aspectos emocionais	47.4(12.3)	66.6(10.7)	66.6(11.4)	69.6(10.5)	36.0(11.2)	81.3(8.9)	76.0(8.4)	66.5(9.0)	22.2(10.6)	25.1(10.4)	29.5(10.1)	33.9(10.1)
Saúde mental	42.1(5.1)	57.1(6.4)	54.6(5.5)	53.6(5.8)	46.6(5.9)	56.0(6.3)	53.8(6.0)	53.8(6.1)	32.5(5.8)	41.3(6.2)	43.2(6.0)	48.6(6.6)
IDB	20.8(2.1)	13.8(2.1)	14.1(2.1)	13.6(2.4)	21.0(3.1)	18.5(3.2)	16.2(3.2)	16.8(3.4)	25.0(2.7)	20.2(3.0)	19.0(3.0)	19.2(3.6)

Valores estão representados por média ( $\pm$  desvio padrão). T1 – avaliação após a primeira semana de intervenção. T2 – avaliação após um mês de intervenção. T3 – avaliação um mês após o término da intervenção. T4 – avaliação dois meses após a intervenção.

### 8.3.4 Condicionamento físico

#### Teste de caminhada de Seis minutos

A distância percorrida durante o teste de caminhada de seis minutos (TC6) não demonstrou um resultado significativo na interação entre tempo X grupo ( $F_{(6,84)}=2.11$ ,  $p=0.06$ ). Foi observado efeito significativo para grupo ( $F_{(2,28)}=6.83$ ,  $p=0.003$ ), e tempo ( $F_{(3,42)}=6.65$ ,  $p<0.001$ ).

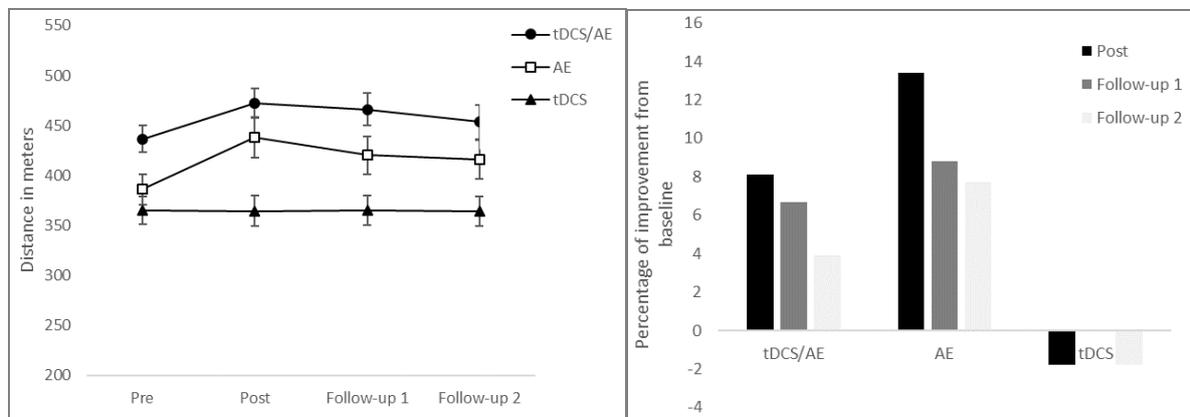


Figura 23 – Respostas ao teste de caminhada de seis minutos. Primeiro quadro, valores absolutos em cada tempo de avaliação. Segundo quadro, valores de melhora (Avaliação em cada tempo subtraído a valores da avaliação inicial). Valores demonstrados por média e erro padrão.

#### Timed up and go

Timed up and go não demonstrou efeito significativo para a interação grupo X tempo ( $F_{(6,84)}=0.64$ ,  $p=0.695$ ), e não demonstrou efeito significativo para grupo ( $F_{(2,28)}=3.10$ ,  $p=0.06$ ). Porém foi observado um efeito significativo para tempo ( $F_{(3,42)}=5.06$ ,  $p=0.004$ ).

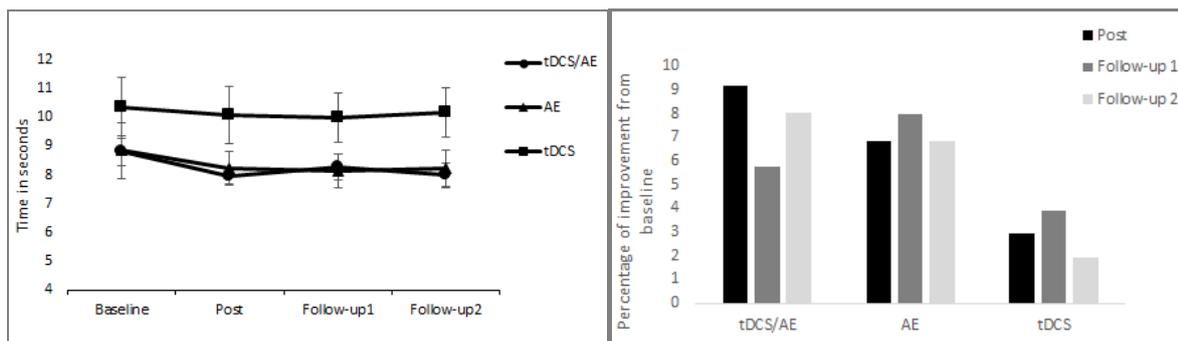


Figura 24 - Respostas ao teste *timed up-and-go*. Primeiro quadro, valores absolutos em cada tempo de avaliação. Segundo quadro, valores de melhora (Avaliação em cada tempo subtraído a valores da avaliação inicial). Valores demonstrados por média e erro padrão.

### 8.3.5 Dados neurofisiológicos

Com relação aos parâmetros avaliados por MET, não houve diferença significativa para a análise de interação entre grupo X tempo para MEP ( $F_{(8,128)}=0.57$ ,  $p=0.8$ ), nem para tempo de avaliação ( $F_{(2,168)}=2.34$ ,  $p=0.057$ ), porém entre grupos houve diferença significativa ( $F_{(2,168)}=5.37$ ,  $p=0.005$ ). Estes resultados foram similares nos outros parâmetros avaliados por EMT. Não houve resultado significativo na interação grupo X tempo para ICF ( $F_{(8,128)}=0.56$ ,  $p=0.8$ ) e também não houve diferença significativa na interação para ICI ( $F_{(12,128)}=1.6$ ,  $p=0.9$ ). Dados desta variável na figura 25.

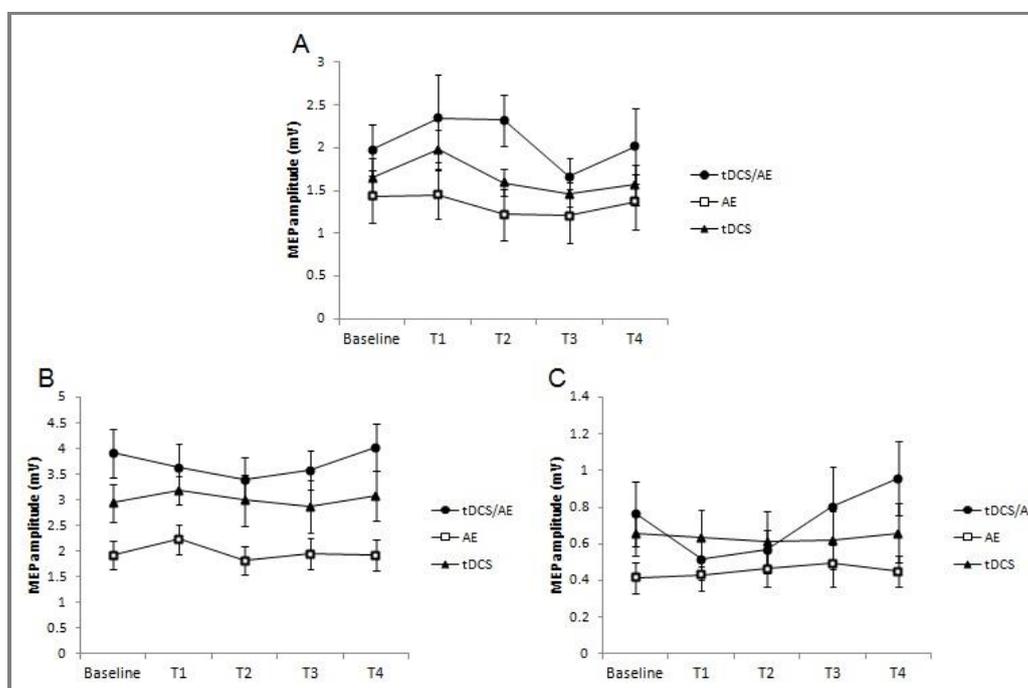


Figura 25 – Respostas da excitabilidade cortical motora. A – Avaliação do potencial evocado motor (MEP). B – Avaliação da facilitação intra-cortical (ICF). C – Avaliação da inibição intra-cortical (ICI). T1, avaliação após uma semana de intervenção. T2, avaliação imediatamente após um mês de intervenção, T3, avaliação um mês

após o término da intervenção. T4, avaliação dois meses após o término da intervenção. Valores demonstrados por média e erro padrão.

## 8.4 Interações entre variáveis

Para entender melhor a influência de dados demográficos, clínicos e também a intensidade de dor na linha de base nos resultados das intervenções, foram realizadas análises de modelos de regressão univariadas, considerando a diferença entre a dor antes e depois do tratamento como variável dependente. As variáveis independentes foram: Duração da dor, intensidade de dor inicial, intensidade da ansiedade inicial, limiar de dor inicial, humor, subescalas de qualidade de vida inicial, parâmetros de excitabilidade cortical (MEP, ICF, ICI), e também grupo de intervenção. Nível de significância foi definido como  $p < 0.01$  para esta análise inicial. Foi observada relação entre as respostas em intensidade de dor (diferença entre os escores antes e após o protocolo) e intensidade de dor inicial ( $p = 0.001$ ) e intensidade da ansiedade inicial ( $p = 0.001$ ). Estes dados estão dispostos na tabela X. Análise de correlação também foi utilizada, vide tabela X.

Em seguida, foi realizada análise multivariada, levando em consideração a diferença na intensidade de dor como variável dependente e nível de dor inicial, ansiedade e humor, e as respectivas interações como variáveis independentes.

O modelo multivariado com humor e nível de dor inicial demonstrou resultado significativo ( $p\text{-valor} = 0.0003$ ). Nível de dor inicial correlacionou positivamente com mudanças de dor após a intervenção ( $b = .53$  e  $p = 0.002$ ) e humor ( $b = 0.07$  e  $p = 0.006$ ), indicando que quanto maior os níveis de dor e depressão iniciais, maiores eram as respostas na dor. O nível de dor inicial aparentemente modifica o efeito da depressão nas respostas da intervenção, indicando que a associação entre depressão e resposta à intervenção diminuía com o decréscimo dos valores iniciais de dor.

Tabela 6 – Resultados para os modelos de análise de regressão univariada

	P valor	Coefficiente B
Idade	0.9	0.001
Grupo de intervenção	0.09	-0.63
Duração da dor	0.6	0.001
LDP	0.7	0.07
MEP	0.6	0.14
ICF	0.5	0.12
ICI	0.1	0.79
SF36 Capacidade funcional	0.9	0.002
SF36 Limitação por aspectos físicos	0.4	-0.008
SF36 Dor	0.8	-0.006
SF36 Estado geral de saúde	0.6	-0.009
SF36 Vitalidade	0.2	-0.02
SF36 Aspectos sociais	0.3	0.01
SF36 Aspectos emocionais	0.5	-0.004
IDB	0.4	0.022
EVN de dor inicial	0.01	0.44
EVN ansiedade inicial	0.01	0.24

## 8.5 Efeitos Adversos

Os efeitos adversos encontrados foram de leve intensidade e não demonstraram diferenças entre os grupos. Todos os dados quanto a efeitos adversos estão descritos na tabela 7.

Tabela 7 – Efeitos adversos

	ETCC/EA	EA	ETCC	TOTAL	P valor*
Exercício Aeróbico					
Leve dor muscular	4	3	0	7	0.1
ETCC					
Dor de cabeça	3	4	3	10	1.0
Dor no pescoço	1	2	1	4	1.0
Dor no crânio	0	0	0	0	-
Lesão de pele	0	0	0	0	-
Formigamento	3	4	5	12	0.91
Vermelhidão da pele	13	7	11	31	0.1
Sonolência	4	3	5	12	0.91
Problemas de concentração	1	0	1	2	1.0
Mudanças de humor	0	0	0	0	-

\*Análise estatística realizada pelo *fisher exact test*



## **9 DISCUSSÃO**

## 9.1 Visão geral

Este estudo demonstrou que, o uso de ETCC em associação com um programa de treino aeróbico, para indivíduos com fibromialgia, resulta em maior efeito sobre a diminuição da dor do que o uso de cada técnica separada associada a segunda placebo. O nível de ansiedade também demonstrou melhora no grupo de terapia combinada. Tanto para o limiar de dor a pressão, quanto para os efeitos no DNIC demonstraram uma tendência a melhora, porém sem atingir valores significativos no grupo de terapia combinada quando comparado a cada grupo isolado. Os resultados quanto a sintomas de depressão, e mudanças relacionadas a aspectos emocionais foram melhores no grupo de terapia combinada, sem apresentar valores significativos. Não foram observadas diferenças significativas nas respostas de excitabilidade cortical em resposta ao protocolo proposto. Quanto a avaliação do condicionamento físico, os resultados não apontam melhora acima do que observado no grupo com EA isolado.

A hipótese primária deste estudo é que a combinação de técnicas possui maior influência na intensidade de dor de indivíduos com fibromialgia. Estudos anteriores com uso de neuromodulação e exercício aeróbico isoladamente para o tratamento da fibromialgia demonstra resultados positivos comparado a grupos controle e a grupos placebo (HÄUSER et al., 2010; MARLOW et al., 2013; GARCIA-HERMOSO et al., 2014).

O exercício aeróbico atua sistemicamente no corpo, influenciando diferentes aspectos. Por exemplo, pode alterar a atividade cerebral por ativação do córtex motor e liberação de neurotransmissores (MEEUSEN; MEIRLEIR, DE, 1995). Este é o conceito conhecido como analgesia induzida por opióides (KOLTYN, 2000). Além disso, o exercício pode alterar a atividade em regiões específicas do cérebro através de mecanismos facilitatórios e de aprendizado, levando a potenciação de longa duração (LTP) (KRAMER; ERICKSON, 2007; LOJOVICH, 2010). Diversos estudos já reportaram melhora na dor após a prática de exercício aeróbico (HÄUSER et al., 2010). Entretanto, resultados destes estudos são mistos. Pacientes com dor generalizada podem experimentar uma piora inicial devido a microlesões fisiológicas em miofibrilas, levando a inflamação e aumento dos sinais nociceptivos. Como há uma disfunção no sistema de analgesia endógena, pode haver um atraso na obtenção da resposta analgésica, fazendo com que os sujeitos não alcancem os resultados a longo prazo. Para chegar a estes resultados, seria necessário ultrapassar esta fase, e mecanismos para otimizar estes processos se fazem necessários.

Neste sentido, a ETCC aparece como ferramenta promissora. Este método pode influenciar a atividade neuronal espontânea pela indução de despolarização tecidual (PURPURA; MCMURTRY, 1965). Neste contexto, a estimulação anodal da ETCC leva a facilidade de despolarização, enquanto que a estimulação catodal leva a uma hiperpolarização. No contexto de dor e controle motor, a ETCC

leva a ativação do córtex motor, e secundariamente a ativação de regiões que estão associadas com a modulação da dor (CASTILLO SAAVEDRA et al., 2014). O uso contínuo de ETCC leva a modificações plásticas no córtex e podem levar a melhora da dor com duração de até um mês após o término da estimulação (FREGNI; GIMENES; et al., 2006; ROIZENBLATT et al., 2007; VALLE et al., 2009).

## **9.2 Efeitos na intensidade de dor e aspectos sensoriais**

Os maiores efeitos do protocolo proposto foram encontrados nas respostas de intensidade de dor. Este aspecto avaliado é amplo, subjetivo e por isso está sobre a influência de diferentes aspectos. Foi observada melhora significativa na intensidade da dor em maior expressão no grupo de terapia combinada do que nos grupos com utilização de uma técnica ativa apenas. Estes efeitos foram observados nos momentos de avaliação durante e imediatamente após a realização do protocolo, não sendo observado diferenças no período de follow-up.

Outros protocolos utilizando terapia combinada demonstraram respostas positivas na melhora da intensidade da dor. A associação entre ETCC e ilusão visual demonstrou ser superior na melhora da dor e manutenção dos sintomas do que o uso de cada terapia isolada, para sujeitos com dor neuropática pós lesão medular (SOLER et al., 2010; KUMRU et al., 2013). Vale ressaltar que, diferenças nos mecanismos de instalação da dor são importantes quando comparando estas duas condições (fibromialgia e dor pós lesão medular), e que as respostas da combinação de terapias podem ser bem distintas a depender do tipo de intervenção combinada. Porém, é válido observar que houve uma otimização dos resultados neuromodulatórios nestes casos. Outra forma de terapia combinada que também demonstrou melhora nos sintomas de dor, foi o uso de estimulação periférica e ETCC (BOGGIO et al., 2009; SCHABRUN et al., 2014). Neste caso, o uso da estimulação periférica levava a um aumento de inibição do sistema, e os efeitos da ETCC podem ter sido favorecidos por plasticidade homeostática. Com relação ao exercício aeróbico, é mais difícil de imaginar um efeito unilateral, visto que ela terapia age via diferentes sistemas.

Alguns protocolos combinando ETCC com outras terapias não demonstraram resultados superiores ao uso de cada terapia isolada. Um estudo utilizando ETCC para fibromialgia associado a um programa de reabilitação com diferentes técnicas (intervenções educativas e comportamentais, exercícios resistidos e alongamentos, exercícios cardiovasculares) (RIBERTO et al., 2011). Neste caso, houve apenas um efeito aditivo com relação a qualidade de vida dos indivíduos. Por se tratar de um programa mais completo, além de possuir um tempo de duração prolongado, é possível que esta proposta tenha alcançado um efeito teto do programa proposto. Um fato importante a relatar foi o uso intercalado da ETCC, sendo aplicada três vezes na semana. Esta forma de aplicação pode ter reduzido

os efeitos cumulativos do seu uso sobre a analgesia (FREGNI; BOGGIO; et al., 2006; FREGNI; GIMENES; et al., 2006). Outro estudo que não apontou diferenças entre a terapia combinada e cada técnica isolada, utilizou-se de ETCC associado a exercícios miofasciais para tratamento de dor por distúrbio temporomandibular (DTM) (OLIVEIRA et al., 2015). Um dado importante de relatar neste estudo, foi o uso da ETCC após a realização do protocolo, que pode levar a diferentes mecanismos neuroplásticos comparado a associação concomitante ou ao uso da ETCC anteriormente a outra técnica associada.

Neste estudo foi possível observar a melhora da dor, e uma tendência a resultado significativo para limiar de dor e resposta condicionada de dor (DNIC) ( $p=0.08$  e  $p=0.07$ , respectivamente). No grupo combinado foi possível observar uma melhora no limiar de dor a pressão de 14% após a intervenção, mantendo uma melhora de 15% após a última avaliação de longo prazo. Para os outros grupos houve uma melhora de 7% após o término do protocolo no grupo EA, e 3% no grupo ETCC, que não se manteve até a última avaliação de longo prazo (3% de melhora no grupo EA, e 1% no grupo ETCC). O mesmo foi observado no efeito da resposta condicionada a dor. Houve uma melhora de 16% no grupo ETCC/EA, após o término no protocolo, comparando com uma melhora de 6% do grupo EA e 2% no grupo ETCC.

Diversos estudos já demonstraram que há disfunção no sistema de analgesia endógena de dor, e que as respostas condicionadas de dor estão reduzidas em indivíduos com fibromialgia (JULIEN et al., 2005; SOUZA, DE et al., 2009; CHALAYE et al., 2014). O uso da ETCC demonstrou levar a uma melhora destes mecanismos em indivíduos saudáveis (REIDLER et al., 2012). O exercício aeróbico também demonstrou melhora em limiar de dor em indivíduos saudáveis além de correlacionar com respostas de DNIC (VAEGTER et al., 2015). Autores deste estudo relatam que os mecanismos de ação da analgesia induzida por exercício podem ser semelhantes aos mecanismos que levam a resposta condicionada de dor.

Se observarmos a interação entre as variáveis EVN e DNIC após a intervenção por grupos, observamos um coeficiente de correlação (analisado por teste de Pearson) de  $r= -0.45$  ( $p=0.08$ ) no grupo ETCC/EA, comparando com  $r= 0.26$  ( $p=0.3$ ), e  $r= -0.20$  ( $p=0.4$ ) para os grupos EA e ETCC respectivamente. Este dado demonstra que, no grupo combinado, quando maior o valor do DNIC (demonstrando melhor resposta), menor o valor da EVN. O mesmo não aconteceu para o grupo EA, e em uma escala muito menor no grupo ETCC. Uma interpretação interessante, que pode demonstrar que o uso da terapia combinada, mesmo não demonstrando resultados significativos neste estudo, possa ter atuado via melhora dos mecanismos de modulação endógena da dor.

### 9.3 Efeitos na excitabilidade cortical

A excitabilidade cortical foi avaliada utilizando a técnica de pulso único e pulso pareado da EMT a fim de acessar as alterações na responsividade do córtex motor associadas a cada intervenção proposta. Baseado nos efeitos do exercício aeróbico e nos mecanismos da ETCC, foi hipotetizado que a terapia combinada teria um efeito maior do que cada técnica aplicada de maneira isolada, pois a ETCC poderia preparar o sistema que seria então modificado pelo efeito do EA. Outra possibilidade é que, as duas técnicas possam ter atuado por diferentes alvos neurais, somando seus efeitos, e assim não agindo de forma sinérgica.

Os dados apresentados aqui, não demonstraram diferenças significativas nas respostas da excitabilidade cortical do córtex motor, bem como a atividade basal do córtex motor não se correlacionou com as respostas encontradas. Por tanto, é claro que o mecanismo de ação da combinação de terapias proposta atuou em outras redes neurais envolvidas com a dor, independente do sistema motor.

Um estudo anterior demonstrou que, em indivíduos com fibromialgia, há uma alteração nos parâmetros de excitabilidade do córtex motor como um aumento do MEP no repouso, bem como redução dos mecanismos de inibição e facilitação intra-cortical (SALERNO et al., 2000; MHALLA et al., 2010). Embora os resultados desta pesquisa tenham sido marginalmente significantes, foi observado um aumento do MEP, aumento da inibição intra-cortical (representado por diminuição da amplitude do ICI) e pequenas mudanças no ICF. Porém, sem atingir significância estatística. Em um estudo, Antal et al. (2010) observou uma redução do ICI após utilizar estimulação anodal, porém com diferentes parâmetros de estimulação (eletrodo em menor tamanho, e intensidade de 1mA) (ANTAL et al., 2010). Em contraste, um estudo utilizando EMT repetitivo de 10Hz de intensidade (que também leva a aumento da excitabilidade), demonstrou aumento da inibição intra-cortical de acordo com os resultados desta pesquisa (LEFAUCHEUR et al., 2006; DALL'AGNOL et al., 2014)(REF). Com relação aos efeitos do exercício sobre a excitabilidade do córtex motor, estudos relatam que, não há modificação em MEP, porém há uma redução no ICI. Neste estudo, não foi possível observar esta resposta no grupo que utilizou EA associado a ETCC placebo.

Apesar de não apresentar respostas significativas na avaliação da excitabilidade cortical, foi possível observar respostas na dor, e mais uma vez, ressalta a hipótese de que o protocolo proposto não agiu via sistema motor. É possível que, cada técnica tenha atuado em diferentes sistemas de dor, chegando ao resultado final encontrado.

## 9.4 Aspectos emocionais da dor

Foi possível observar que, na avaliação do número de palavras McGill, houve uma resposta mais acentuada no item com características emocionais. Já com relação ao tempo de reação a palavras, foi possível observar que, mesmo sem obter resultados significativos, uma lentificação da resposta a palavras negativas no grupo combinado, logo após a intervenção. Esta resposta não foi observada nos outros dois grupos. Com relação a resposta a palavras com significado positivo, observou-se uma resposta mais rápida a este estímulo, com intensidade mais acentuada no grupo combinado logo após a intervenção.

Estes dados estão de acordo com o estudo de Boggio et al. (2007) que observou uma melhora na acurácia em uma tarefa go-no-go para respostas em estímulos positivos para pacientes com depressão, indicando uma melhora no processamento emocional destes indivíduos (BOGGIO et al., 2007). Porém, diferenças entre este estudo e o de Boggio, como local de aplicação da ETCC devem ser levadas em consideração. A ETCC foi aplicada sobre o córtex pré-frontal dorso-lateral, e a tarefa go-no-go envolvia figuras, e não palavras.

Quanto a sintomas de depressão, houve uma melhora de 35% no grupo combinado, comparado com uma melhora de 14% no grupo EA e 20% no grupo ETCC. Porém, esta diferença não foi significativa.

Um estudo relata que, indivíduos com fibromialgia que possuem maiores índices de depressão, também apresentam piores características de dor, e um maior déficit no controle inibitório de dor (SOUZA, DE et al., 2009). Notavelmente, o nível inicial de dor e modificações no humor apareceram como um preditor de variável. Foi observado que indivíduos com maior nível de dor e depressão antes do início do protocolo responderam melhor ao tratamento, indicando que, uma maior sensibilização central pode ter respondido melhor a terapia proposta. Entretanto, estes resultados precisam ser interpretados cuidadosamente, visto o pequeno número da amostra. Observamos que, houve uma melhora também nos níveis de resposta condicionada a dor, maior no grupo ETCC/EA e que a interação destas variáveis pode ter influenciado neste mecanismo reduzido a percepção de intensidade de dor.

É possível que, a proposta de combinação de terapias com ETCC e exercício aeróbico tenham afetado mecanismo de dor envolvidos com dimensões afetivo-motivacionais e então levado a uma redução na intensidade de dor.

## 9.5 Condicionamento físico

O teste de caminhada de seis minutos (TC6) é considerado uma importante avaliação funcional tanto em adultos quanto em crianças. Este teste avalia a mobilidade funcional e a performance física, sendo amplamente utilizado no meio da reabilitação cardíaca e motora. Indivíduos com fibromialgia possuem uma redução da capacidade funcional, o que leva a piora do quadro de dor e dos sintomas associados (OLIVEIRA et al., 2013). Muitos estudos demonstraram melhora na dor utilizando protocolos de exercício aeróbico com intensidade moderada (GARCIA-HERMOSO et al., 2014).

Observando o percentual de melhora entre os grupos, com relação a distância percorrida no TC6, é possível observar que, mesmo sem resultados significativos, não houve aumento da resposta do grupo combinado quando comparado ao grupo que realizou exercício apenas. Neste caso, a tendência destes resultados parece demonstrar um efeito homeostático quando ao condicionamento físico. Mais uma vez, os resultados apontam para um direcionamento de mecanismos que não envolvem sistema motor, ou melhora cardiorrespiratória.

O uso da ETCC já demonstrou levar a melhora na capacidade funcional. Um estudo anterior relatou que, com uso da ETCC anodal sobre o córtex pré-frontal foi capaz de aumentar a quantidade de oxigênio transportado ( $VO_2$ ) em sujeitos saudáveis (MONTENEGRO et al., 2014). Ou seja, além de poder influenciar a atividade cortical, a ETCC pode também levar a modificações em respostas metabólicas. Um outro dado interessante deste estudo é que, estas alterações foram encontradas apenas após a realização dos exercícios, e não durante. Isto demonstra que a ETCC, neste caso, pode ser terapia-dependente.

## 9.6 Limitações

Neste estudo, o efeito da terapia combinada foi comparado ao uso de cada técnica isolada associada a intervenção placebo da outra. Portanto, há uma limitação entre os possíveis efeitos encontrados. Além disso, foram encontrados resultados marginalmente significativos para variáveis secundárias, porém este estudo não utilizou estas variáveis para definir o poder das respostas.

Uma limitação importante deste estudo é com relação ao cegamento da amostra. Há um debate quanto a efetividade do cegamento dos estudos utilizando ETCC. Alguns estudos, como o de Villamar et al. (2013) demonstrou que o cegamento de um desenho de estudo cruzado com uma única sessão, não é adequado (VILLAMAR et al., 2013). Porém, outros estudos posteriores como o de Brunoni et al. (2014) demonstrou que o cegamento em estudos clínicos no qual o efeito do tratamento tem um papel predominante, o cegamento é comparável ao utilizado em estudos farmacológicos

(BRUNONI et al., 2014). Independente, o cegamento não foi avaliado neste estudo visto que, a introdução de questionário sobre cegamento, por si, em um protocolo longo, poderia levar a uma relação entre a condição de intervenção. Ressaltando também, que não foi encontrada nenhuma diferença em efeitos adversos, nem ao menos com relação a vermelhidão da pele para a ETCC, o que pode ter favorecido o cegamento. O uso de um protocolo com pelo menos uma terapia ativa em cada grupo, também pode ter favorecido a manutenção do cegamento.

Outra limitação está relacionada a forma de avaliação da atividade física e determinação da intensidade de treino. A intensidade de treino destes indivíduos foi baseada em respostas submáximas da frequência cardíaca, entretanto, outros métodos demonstrados na literatura podem ser mais efetivos para se determinar a intensidade de treino individualizada. Estudos futuros devem levar estes fatores em consideração avaliando as respostas cardiorrespiratórias para melhor entendimento dos mecanismos de resposta.

## 9.7 Perspectivas futuras

Com base nos resultados desta pesquisa, novas perguntas acerca do uso de terapia combinada com exercício aeróbico e ETCC surgem. Uma delas é quanto a avaliação dos efeitos agudos do uso de cada técnica e sua combinação. Entender como atua uma única sessão em indivíduos com fibromialgia pode elucidar mecanismos de ação envolvidos e guiar a montagem de novos protocolos de pesquisa. Análise de excitabilidade cortical, sintomas em diferentes dimensões da dor, além de exames de imagem, podem fornecer informações importantes para a elaboração de parâmetros de intervenção.

Além disso, devemos levar em consideração que, mesmo observando benefícios da técnica com a combinação neste protocolo, outras formas desta combinação de terapia devem ser testadas. O uso da ETCC anterior ao protocolo de treino aeróbico pode ser eficaz para somar ainda mais estes efeitos. Uma vez verificado que estas terapias podem atuar via diferentes mecanismos, talvez uma associação sequenciada possa favorecer mecanismos de *gating*, e aumentar a eficácia do protocolo.

O local de aplicação da ETCC na terapia combinada também deve ser levado em consideração. Visto que os efeitos deste estudo demonstraram uma influência maior em aspectos afetivos-motivacionais, levando a melhora da resposta de intensidade de dor, regiões como o córtex pré-frontal dorso-lateral, ou até mesmo regiões pré-motoras, podem favorecer o efeito desta combinação.

## 9.8 Conclusão

Foi possível observar uma melhora na intensidade da dor dos indivíduos com fibromialgia após a realização de um protocolo de intervenção com uso de ETCC por uma semana associado ao treino de exercício aeróbico por um mês.

Apesar de não encontrar resultados significativos, foi possível verificar uma melhora nos mecanismos de analgesia endógena, verificados pela melhora nos valores de DNIC, e uma melhora nas avaliações relacionadas a aspectos emocionais da dor. Além disso, também foi possível observar que a interação de sintomas como humor e ansiedade podem ser chave no aparecimento das respostas analgésica. Este dado pode guiar futuras perspectivas de tratamento combinado.

Ainda embasado na possível via de ação por redes neurais relacionadas a aspectos afetivos e emocionais da dor, não foi possível encontrar alterações na excitabilidade cortical motora, além de não ter sido observada modificações em condicionamento físico, além daquelas observadas no grupo de exercício apenas.

## **10. REFERÊNCIAS**

ANTAL, A.; TERNEY, D.; KÜHN, S.; PAULUS, W. Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex Ameliorates Chronic Pain and Reduces Short Intracortical Inhibition. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 39, n. 5, p. 890–903, 2010. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0885392410001582>>. .

ARDOLINO, G.; BOSSI, B.; BARBIERI, S.; PRIORI, A. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. **The Journal of Physiology**, v. 568, n. 2, p. 653–663, 2005. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.2005.088310>>. .

ARTIOLI, D. P.; NASCIMENTO, E. S. P.; SANTOS, J. C. DOS; et al. O uso da corrente polarizada na fisioterapia. **Rev Bras Clin Med**, v. 9, n. 6, p. 428–431, 2011. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&expSearch=606365&indexSearch=ID>>. .

AYACHE, S. S.; PALM, U.; CHALAH, M. A.; et al. Prefrontal tDCS Decreases Pain in Patients with Multiple Sclerosis. **Frontiers in Neuroscience**, v. 10, 2016. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnins.2016.00147/abstract>>. .

BAGIS, S.; TAMER, L.; SAHIN, G.; et al. Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder? **Rheumatology International**, v. 25, n. 3, p. 188–190, 2005. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00296-003-0427-8>>. .

BARANIUK, J. N.; WHALEN, G.; CUNNINGHAM, J.; CLAUW, D. J. Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain. **BMC musculoskeletal disorders**, v. 5, p. 48, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15588296>>. .

BARBOSA, F. R.; MATSUDA, J. B.; MAZUCATO, M.; et al. Influence of catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms in pain sensibility of Brazilian fibromyalgia patients. **Rheumatology International**, v. 32, n. 2, p. 427–430, 2012. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00296-010-1659-z>>. .

BASSETT, D. R. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, p. 70, 2000. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005768-200001000-00012>>. .

BAZZICHI, L.; DINI, M.; ROSSI, A.; et al. Muscle modifications in fibromyalgic patients revealed by surface electromyography (SEMG) analysis. **BMC musculoskeletal disorders**, v. 10, p. 36, 2009. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2678091&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. .

BAZZICHI, L.; GIANNACCINI, G.; BETTI, L.; et al. Alteration of serotonin transporter density and activity in fibromyalgia. **Arthritis research & therapy**, v. 8, n. 4, p. R99, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16790074>>. .

BENNETT, R. M.; SCHEIN, J.; KOSINSKI, M. R.; et al. Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. **Arthritis & Rheumatism**, v. 53, n. 4, p. 519–527, 2005. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/art.21319>>. .

BIDONDE, J.; BUSCH, A. J.; WEBBER, S. C.; et al. Aquatic exercise training for fibromyalgia. In: A. J. Busch (Ed.); **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2014. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011336>>. .

BOBINSKI, F.; FERREIRA, T. A. A.; CORDOVA, M. M.; et al. Role of brainstem serotonin in analgesia produced by low-intensity exercise on neuropathic pain after sciatic nerve injury in mice. **PAIN**, v. 156, n. 12, p. 2595–2606, 2015. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-201512000-00025>>. .

BOGGIO, P. S.; AMANCIO, E. J.; CORREA, C. F.; et al. Transcranial DC Stimulation Coupled With TENS for the Treatment of Chronic Pain. **The Clinical Journal of Pain**, v. 25, n. 8, p. 691–695, 2009. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002508-200910000-00005>>.

BOGGIO, P. S.; BERMPOHL, F.; VERGARA, A. O.; et al. Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 101, n. 1-3, p. 91–98, 2007. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032706004666>>.

BOLOGNINI, N.; SPANDRI, V.; FERRARO, F.; et al. Immediate and Sustained Effects of 5-Day Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex in Phantom Limb Pain. **The Journal of Pain**, v. 16, n. 7, p. 657–665, 2015. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590015006069>>.

BROSSEAU, L.; WELLS, G. A.; TUGWELL, P.; et al. Ottawa Panel Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Aerobic Fitness Exercises in the Management of Fibromyalgia: Part 1. **Physical Therapy**, v. 88, n. 7, p. 857–871, 2008. Disponível em: <<http://ptjournal.apta.org/cgi/doi/10.2522/ptj.20070200>>.

BRUNONI, A. R.; SCHESTATSKY, P.; LOTUFO, P. A.; BENSENOR, I. M.; FREGNI, F. Comparison of blinding effectiveness between sham tDCS and placebo sertraline in a 6-week major depression randomized clinical trial. **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 125, n. 2, p. 298–305, 2014. Netherlands.

BUSCH, A. J.; BARBER, K. A. R.; OVEREND, T. J.; PELOSO, P. M. J.; SCHACHTER, C. L. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. In: A. J. Busch (Ed.); **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2007. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003786.pub2>>.

BUSKILA, D.; NEUMANN, L. Fibromyalgia syndrome (FM) and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. **The Journal of rheumatology**, v. 24, n. 5, p. 941–4, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9150086>>.

BUSKILA, D.; NEUMANN, L.; HAZANOV, I.; CARMİ, R. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. **Seminars in arthritis and rheumatism**, v. 26, n. 3, p. 605–11, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8989805>>.

CAGNIE, B.; COPPIETERS, I.; DENECKER, S.; et al. Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 44, n. 1, p. 68–75, 2014. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S004901721400002X>>.

CARSON, J. W.; CARSON, K. M.; JONES, K. D.; et al. A pilot randomized controlled trial of the Yoga of Awareness program in the management of fibromyalgia. **Pain**, v. 151, n. 2, p. 530–539, 2010. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-201011000-00038>>.

CARVALHO, M. A. P. **Fibromialgia**. 2nd ed. Rio de Janeiro, 2001.

CASTILLO SAAVEDRA, L.; MENDONCA, M.; FREGNI, F. Role of the primary motor cortex in the maintenance and treatment of pain in fibromyalgia. **Medical hypotheses**, v. 83, n. 3, p. 332–336, 2014. United States.

CHALAYE, P.; LAFRENAYE, S.; GOFFAUX, P.; MARCHAND, S. The role of cardiovascular activity in fibromyalgia and conditioned pain modulation. **Pain**, v. 155, n. 6, p. 1064–1069, 2014. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-201406000-00007>>.

CHAOULOFF, F. Physical exercise and brain monoamines: a review. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 137, n. 1, p. 1–13, 1989. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1748-1716.1989.tb08715.x>>.

CHOI, Y.-H.; JUNG, S.-J.; LEE, C. H.; LEE, S.-U. Additional Effects of Transcranial Direct-Current Stimulation and Trigger-Point Injection for Treatment of Myofascial Pain Syndrome: A Pilot Study with Randomized, Single-Blinded Trial. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 20, n. 9, p. 698–704, 2014. Disponível em: <<http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/acm.2013.0243>>.

- CIFRE, I.; SITGES, C.; FRAIMAN, D.; et al. Disrupted Functional Connectivity of the Pain Network in Fibromyalgia. **Psychosomatic Medicine**, v. 74, n. 1, p. 55–62, 2012. Disponível em: <<http://www.psychosomaticmedicine.org/cgi/doi/10.1097/PSY.0b013e3182408f04>> .
- COHEN, H.; BUSKILA, D.; NEUMANN, L.; EBSTEIN, R. P. Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. **Arthritis and rheumatism**, v. 46, n. 3, p. 845–7, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920428>> .
- COOK, D. B.; LANGE, G.; CICCONE, D. S.; et al. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. **The Journal of rheumatology**, v. 31, n. 2, p. 364–78, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14760810>> .
- CORDING, M.; DERRY, S.; PHILLIPS, T.; MOORE, R. A.; WIFFEN, P. J. Milnacipran for pain in fibromyalgia in adults. In: M. Cording (Ed.); **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2015. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008244.pub3>> .
- COTMAN, C. W.; BERCHTOLD, N. C.; CHRISTIE, L.-A. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. **Trends in Neurosciences**, v. 30, n. 9, p. 464–472, 2007. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166223607001786>> .
- CREUTZFELDT, O. D.; FROMM, G. H.; KAPP, H. Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. **Experimental neurology**, v. 5, p. 436–52, 1962. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13882165>> .
- CROFFORD, L. J. Neuroendocrine abnormalities in fibromyalgia and related disorders. **The American journal of the medical sciences**, v. 315, n. 6, p. 359–66, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9638892>> .
- CROFFORD, L. J.; YOUNG, E. A.; ENGLEBERG, N. C.; et al. Basal circadian and pulsatile ACTH and cortisol secretion in patients with fibromyalgia and/or chronic fatigue syndrome. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 18, n. 4, p. 314–325, 2004. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159104000212>> .
- DALL'AGNOL, L.; MEDEIROS, L. F.; TORRES, I. L. S.; et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Increases the Corticospinal Inhibition and the Brain-Derived Neurotrophic Factor in Chronic Myofascial Pain Syndrome: An Explanatory Double-Blinded, Randomized, Sham-Controlled Trial. **The Journal of Pain**, v. 15, n. 8, p. 845–855, 2014. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590014007238>> .
- DEARE, J. C.; ZHENG, Z.; XUE, C. C.; et al. Acupuncture for treating fibromyalgia. In: Z. Zheng (Ed.); **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2013. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007070.pub2>> .
- DEMIR-GÖÇMEN, D.; ALTAN, L.; KORKMAZ, N.; ARABACI, R. Effect of supervised exercise program including balance exercises on the balance status and clinical signs in patients with fibromyalgia. **Rheumatology International**, v. 33, n. 3, p. 743–750, 2013. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00296-012-2444-y>> .
- DEY, S.; SINGH, R. H.; DEY, P. K. Exercise training: Significance of regional alterations in serotonin metabolism of rat brain in relation to antidepressant effect of exercise. **Physiology & Behavior**, v. 52, n. 6, p. 1095–1099, 1992. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/003193849290465E>> .
- DRAKE, J. C.; WILSON, R. J.; YAN, Z. Molecular mechanisms for mitochondrial adaptation to exercise training in skeletal muscle. **The FASEB Journal**, v. 30, n. 1, p. 13–22, 2016. Disponível em: <<http://www.fasebj.org/cgi/doi/10.1096/fj.15-276337>> .
- FAGERLUND, A. J.; HANSEN, O. A.; ASLAKSEN, P. M. Transcranial direct current stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia. **PAIN**, v. 156, n. 1, p. 62–71, 2015. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-201501000-00011>> .
- FAYED, N.; GARCIA-CAMPAYO, J.; MAGALLÓN, R.; et al. Localized 1H-NMR spectroscopy in patients with fibromyalgia: a controlled study of changes in cerebral glutamate/glutamine, inositol, choline, and N-

acetylaspartate. **Arthritis Research & Therapy**, v. 12, n. 4, p. R134, 2010. Disponível em: <<http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar3072>>. .

FOLEY, T. E.; FLESHNER, M. Neuroplasticity of Dopamine Circuits After Exercise: Implications for Central Fatigue. **NeuroMolecular Medicine**, v. 10, n. 2, p. 67–80, 2008. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.2165/00007256-199520030-00004>>. .

FREGNI, F.; BOGGIO, P. S.; LIMA, M. C.; et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. **Pain**, v. 122, n. 1, p. 197–209, 2006. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-200605000-00029>>. .

FREGNI, F.; GIMENES, R.; VALLE, A. C.; et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. **Arthritis and rheumatism**, v. 54, n. 12, p. 3988–3998, 2006. United States.

FRITSCH, B.; REIS, J.; MARTINOWICH, K.; et al. Direct Current Stimulation Promotes BDNF-Dependent Synaptic Plasticity: Potential Implications for Motor Learning. **Neuron**, v. 66, n. 2, p. 198–204, 2010. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896627310002382>>. .

GARBER, C. E.; BLISSMER, B.; DESCHENES, M. R.; et al. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 43, n. 7, p. 1334–1359, 2011. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005768-201107000-00026>>. .

GARCIA-HERMOSO, A.; SAAVEDRA, J. M.; ESCALANTE, Y. Effects of exercise on functional aerobic capacity in adults with fibromyalgia syndrome: A systematic review of randomized controlled trials. **Journal of back and musculoskeletal rehabilitation**, 2014.

GARCIA-LARREA, L.; PEYRON, R.; MERTENS, P.; et al. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. **Pain**, v. 83, n. 2, p. 259–273, 1999. NETHERLANDS.

GOLDFARB, A. H.; JAMURTAS, A. Z. Beta-endorphin response to exercise. An update. **Sports medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 24, n. 1, p. 8–16, 1997. NEW ZEALAND. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9257407>>. .

GOLDRING, S.; O'LEARY, J. L. Summation of certain enduring sequelae of cortical activation in the rabbit. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, v. 3, n. 3, p. 329–40, 1951. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14879784>>. .

GRACEY, R. H.; AMBROSE, K. R. Neuroimaging of fibromyalgia. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 25, n. 2, p. 271–284, 2011. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521694211000271>>. .

GRACEY, R. H.; PETZKE, F.; WOLF, J. M.; CLAUW, D. J. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. **Arthritis & Rheumatism**, v. 46, n. 5, p. 1333–1343, 2002. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/art.10225>>. .

GUYTON, A.; HALL, J. **Textbook of Medical Physiology**. 12th ed. 2011.

HANAJIMA, R. IS 7. News about short interval intracortical inhibition (SICI). **Clinical Neurophysiology**, v. 124, n. 10, p. e41–e42, 2013. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245713003283>>. .

HARRIS, R. E. Elevated excitatory neurotransmitter levels in the fibromyalgia brain. **Arthritis Research & Therapy**, v. 12, n. 5, p. 141, 2010. Disponível em: <<http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar3136>>. .

HARRIS, R. E.; SUNDGREN, P. C.; CRAIG, A. D.; et al. Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. **Arthritis & Rheumatism**, v. 60, n. 10, p. 3146–3152, 2009. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/art.24849>>. .

HAUN, MÁRCIA VELOSO ATALLAH; FERRAZ, MARCOS BOSI; POLLAK, D. F. Validação dos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (1990) para classificação da Fibromialgia, em uma população brasileira. **Rev. bras. reumatol**, v. 39, n. 4, p. 221–230, 1999.

HÄUSER, W.; THIEME, K.; TURK, D. C. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - A systematic review. **European Journal of Pain**, v. 14, n. 1, p. 5–10, 2010. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1016/j.ejpain.2009.01.006>>. .

HÄUSER, W.; WALITT, B.; FITZCHARLES, M.-A.; SOMMER, C. Review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome. **Arthritis research & therapy**, v. 16, n. 1, p. 201, 2014. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3979124&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

HEIJNEN, S.; HOMMEL, B.; KIBELE, A.; COLZATO, L. S. Neuromodulation of Aerobic Exercise—A Review. **Frontiers in Psychology**, v. 6, 2016. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fpsyg.2015.01890/abstract>>. .

HOFFMAN, M. D.; HOFFMAN, D. R. Does aerobic exercise improve pain perception and mood? A review of the evidence related to healthy and chronic pain subjects. **Current pain and headache reports**, v. 11, n. 2, p. 93–7, 2007. United States. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17367586>>. .

HOFFMAN, M. D.; SHEPANSKI, M. A.; MACKENZIE, S. P.; CLIFFORD, P. S. Experimentally induced pain perception is acutely reduced by aerobic exercise in people with chronic low back pain. **Journal of rehabilitation research and development**, v. 42, n. 2, p. 183–90, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15944883>>. .

HOFFMAN, R. The effect of acute stress on subsequent neuropsychological test performance (2003). **Archives of Clinical Neuropsychology**, v. 19, n. 4, p. 497–506, 2004. Disponível em: <<http://acn.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1016/j.acn.2003.07.005>>. .

HUANG, T.; LARSEN, K. T.; RIED-LARSEN, M.; MØLLER, N. C.; ANDERSEN, L. B. The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 24, n. 1, p. 1–10, 2014. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/sms.12069>>. .

JENROW, K.; LIBOFF, A. Electromagnetic techniques in neural therapy. **Bioelectromagnetic Medicine**. 1st ed., p.213– 228, 2004.

JENSEN, K. B.; SRINIVASAN, P.; SPAETH, R.; et al. Overlapping Structural and Functional Brain Changes in Patients With Long-Term Exposure to Fibromyalgia Pain. **Arthritis & Rheumatism**, v. 65, n. 12, p. 3293–3303, 2013. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/art.38170>>. .

JORGE, L. L.; AMARO, E. Brain Imaging in Fibromyalgia. **Current Pain and Headache Reports**, v. 16, n. 5, p. 388–398, 2012. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11916-012-0284-9>>. .

JULIEN, N.; GOFFAUX, P.; ARSENAULT, P.; MARCHAND, S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. **Pain**, v. 114, n. 1, p. 295–302, 2005. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-200503000-00033>>.

KOBAYASHI, M.; PASCUAL-LEONE, A. Basic principles of magnetic stimulation. **The Lancet**, v. 2, p. 145–156, 2003.

KOLTYN, K. F. Analgesia following exercise: a review. **Sports medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 29, n. 2, p. 85–98, 2000. NEW ZEALAND.

KOLTYN, K. F.; GARVIN, A. W.; GARDINER, R. L.; NELSON, T. F. Perception of pain following aerobic exercise. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 28, n. 11, p. 1418–21, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8933493>>. .

KRAMER, A. F.; ERICKSON, K. I. Effects of physical activity on cognition, well-being, and brain: Human interventions. **Alzheimer's & Dementia**, v. 3, n. 2, p. S45–S51, 2007. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1552526007000040>>. .

KUMRU, H.; SOLER, D.; VIDAL, J.; et al. The effects of transcranial direct current stimulation with visual illusion in neuropathic pain due to spinal cord injury: An evoked potentials and quantitative thermal testing study. **European Journal of Pain (United Kingdom)**, v. 17, n. 1, p. 55–66, 2013.

LANG, N.; NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W.; ROTHWELL, J. C.; LEMON, R. N. Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. **Experimental Brain Research**, v. 156, n. 4, p. 439–443, 2004. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00221-003-1800-2>>. .

LEE, Y. H.; CHOI, S. J.; JI, J. D.; SONG, G. G. Candidate gene studies of fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. **Rheumatology International**, v. 32, n. 2, p. 417–426, 2012. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00296-010-1678-9>>. .

LEFAUCHEUR, J. P.; DROUOT, X.; MENARD-LEFAUCHEUR, I.; KERAVEL, Y.; NGUYEN, J. P. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. **Neurology**, v. 67, n. 9, p. 1568–1574, 2006. Disponível em: <<http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.wnl.0000242731.10074.3c>>. .

LEVY, W. C.; CERQUEIRA, M. D.; HARP, G. D.; et al. Effect of endurance exercise training on heart rate variability at rest in healthy young and older men. **The American Journal of Cardiology**, v. 82, n. 10, p. 1236–1241, 1998. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914998006110>>. .

LIEBETANZ, D.; NITSCHKE, M. A.; TERGAU, F.; PAULUS, W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. **Brain : a journal of neurology**, v. 125, n. Pt 10, p. 2238–47, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12244081>>. .

LIEPERT, J.; SCHWENKREIS, P.; TEGENTHOFF, M.; MALIN, J.-P. The glutamate antagonist Riluzole suppresses intracortical facilitation. **Journal of Neural Transmission**, v. 104, n. 11-12, p. 1207–1214, 1997. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/BF01294721>>. .

LITTLEJOHN, G.; MALIN. Psychological control is a key modulator of fibromyalgia symptoms and comorbidities. **Journal of Pain Research**, p. 463, 2012. Disponível em: <<http://www.dovepress.com/psychological-control-is-a-key-modulator-of-fibromyalgia-symptoms-and-peer-reviewed-article-JPR>>. .

LOJOVICH, J. M. The Relationship Between Aerobic Exercise and Cognition. **Journal of Head Trauma Rehabilitation**, v. 25, n. 3, p. 184–192, 2010. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001199-201005000-00005>>. .

LUEDTKE, K.; RUSHTON, A.; WRIGHT, C.; et al. Effectiveness of transcranial direct current stimulation preceding cognitive behavioural management for chronic low back pain: sham controlled double blinded randomised controlled trial. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 350, p. h1640, 2015. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4399394&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. .

LUNN, M. P.; HUGHES, R. A.; WIFFEN, P. J. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. In: M. P. Lunn (Ed.); **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2014. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007115.pub3>>. .

MALT, E. A.; OLAFSSON, S.; LUND, A.; URSIN, H. Factors explaining variance in perceived pain in women with fibromyalgia. **BMC musculoskeletal disorders**, v. 3, p. 12, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12019032>>. .

MANG, C. S.; BROWN, K. E.; NEVA, J. L.; et al. Promoting Motor Cortical Plasticity with Acute Aerobic Exercise: A Role for Cerebellar Circuits. **Neural Plasticity**, v. 2016, p. 1–12, 2016. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/np/2016/6797928/>>. .

MARCO, E. Endocannabinoid system and psychiatry: in search of a neurobiological basis for detrimental and potential therapeutic effects. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 5, 2011. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnbeh.2011.00063/abstract>>. .

MARLOW, N. M.; BONILHA, H. S.; SHORT, E. B. Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation and

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treating Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review. **Pain Practice**, v. 13, n. 2, p. 131–145, 2013. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1533-2500.2012.00562.x>>. .

MARTIN, J. E.; DUBBERT, P. M.; CUSHMAN, W. C. Controlled trial of aerobic exercise in hypertension. **Circulation**, v. 81, n. 5, p. 1560–7, 1990. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2184945>>. .

MATSUDA, J. B.; BARBOSA, F. R.; MOREL, L. J. F.; et al. Serotonin receptor (5-HT 2A) and catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms: triggers of fibromyalgia? **Revista brasileira de reumatologia**, v. 50, n. 2, p. 141–9. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21125150>>. .

MCCAIN, G. A.; BELL, D. A.; MAI, F. M.; HALLIDAY, P. D. A controlled study of the effects of a supervised cardiovascular fitness training program on the manifestations of primary fibromyalgia. **Arthritis and rheumatism**, v. 31, n. 9, p. 1135–41, 1988. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3048273>>. .

MEEUSEN, R.; MEIRLEIR, K. DE. Exercise and Brain Neurotransmission. **Sports Medicine**, v. 20, n. 3, p. 160–188, 1995. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.2165/00007256-199520030-00004>>. .

MENDONCA, M. E.; FREGNI, F. Neuromodulação com estimulação cerebral não-invasiva: Aplicação no acidente vascular encefálico, doença de parkinson e dor crônica. In: Manole (Ed.); **Condutas em fisioterapia neurológica**. 1 edição ed., 2012.

MENDONCA, M. E.; SANTANA, M. B.; BAPTISTA, A. F.; et al. Transcranial DC stimulation in fibromyalgia: optimized cortical target supported by high-resolution computational models. **The journal of pain : official journal of the American Pain Society**, v. 12, n. 5, p. 610–617, 2011. United States.

MENGSHOEL, A. M.; KOMNAES, H. B.; FØRRE, O. The effects of 20 weeks of physical fitness training in female patients with fibromyalgia. **Clinical and experimental rheumatology**, v. 10, n. 4, p. 345–9. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1395219>>. .

MHALLA, A.; ANDRADE, D. C. DE; BAUDIC, S.; PERROT, S.; BOUHASSIRA, D. Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. **Pain**, v. 149, n. 3, p. 495–500, 2010. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-201006000-00016>>. .

MILLAN, M. J. The induction of pain: an integrative review. **Progress in neurobiology**, v. 57, n. 1, p. 1–164, 1999. ENGLAND.

MILLAN, M. J. Descending control of pain. **Progress in Neurobiology**, v. 66, n. 6, p. 355–474, 2002.

MIQUEL, C. A. DE; CAMPAYO, J. G.; FLÓREZ, M. T.; et al. Interdisciplinary consensus document for the treatment of fibromyalgia. **Actas españolas de psiquiatria**, v. 38, n. 2, p. 108–20. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21361054>>. .

MIRANDA, P. C.; LOMAREV, M.; HALLETT, M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. **Clinical Neurophysiology**, v. 117, n. 7, p. 1623–1629, 2006. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245706001726>>. .

MONTENEGRO, R.; OKANO, A. H.; CUNHA, F. A.; FONTES, E. B.; FARINATTI, P. Does prefrontal cortex transcranial direct current stimulation influence the oxygen uptake at rest and post-exercise? **International journal of sports medicine**, v. 35, n. 6, p. 459–464, 2014. Germany.

MONTE-SILVA, K.; KUO, M.-F.; HESSENTHALER, S.; et al. Induction of Late LTP-Like Plasticity in the Human Motor Cortex by Repeated Non-Invasive Brain Stimulation. **Brain Stimulation**, v. 6, n. 3, p. 424–432, 2013. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1935861X12000794>>. .

MOORE, R. A.; DERRY, S.; ALDINGTON, D.; COLE, P.; WIFFEN, P. J. Amitriptyline for fibromyalgia in adults. In: R. A. Moore (Ed.); **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2015. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011824>>. .

MOORE, R. A.; WIFFEN, P. J.; DERRY, S.; TOELLE, T.; RICE, A. S. C. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. In: R. A. Moore (Ed.); **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2014. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007938.pub3>>. .

MOUNTZ, J. M.; BRADLEY, L. A.; MODELL, J. G.; et al. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. **Arthritis and rheumatism**, v. 38, n. 7, p. 926–38, 1995. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7612042>>. .

MURTEZANI, A.; HUNDOZI, H.; OROVCANEC, N.; SLLAMNIKU, S.; OSMANI, T. A comparison of high intensity aerobic exercise and passive modalities for the treatment of workers with chronic low back pain: a randomized, controlled trial. **European journal of physical and rehabilitation medicine**, v. 47, n. 3, p. 359–66, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21602759>>. .

NAPADOW, V.; KIM, J.; CLAUW, D. J.; HARRIS, R. E. Brief Report: Decreased intrinsic brain connectivity is associated with reduced clinical pain in fibromyalgia. **Arthritis & Rheumatism**, v. 64, n. 7, p. 2398–2403, 2012. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/art.34412>>. .

NELSON, N. L. Muscle strengthening activities and fibromyalgia: A review of pain and strength outcomes. **Journal of Bodywork and Movement Therapies**, v. 19, n. 2, p. 370–376, 2015. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1360859214001387>>. .

NIJS, J.; KOSEK, E.; OOSTERWIJCK, J. VAN; MEEUS, M. Dysfunctional endogenous analgesia during exercise in patients with chronic pain: to exercise or not to exercise? **Pain physician**, v. 15, n. 3 Suppl, p. ES205–13, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22786458>>. .

NITSCHKE, M. A. Catecholaminergic Consolidation of Motor Cortical Neuroplasticity in Humans. **Cerebral Cortex**, v. 14, n. 11, p. 1240–1245, 2004. Disponível em: <<http://www.cercor.oupjournals.org/cgi/doi/10.1093/cercor/bhh085>>. .

NITSCHKE, M. A.; BOGGIO, P. S.; FREGNI, F.; PASCUAL-LEONE, A. Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): A Review. **Experimental Neurology**, v. 219, n. 1, p. 14–19, 2009. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014488609001290>>. .

NITSCHKE, M. A.; COHEN, L. G.; WASSERMANN, E. M.; et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. **Brain stimulation**, v. 1, n. 3, p. 206–223, 2008. United States.

NITSCHKE, M. A.; FRICKE, K.; HENSCHKE, U.; et al. Pharmacological Modulation of Cortical Excitability Shifts Induced by Transcranial Direct Current Stimulation in Humans. **The Journal of Physiology**, v. 553, n. 1, p. 293–301, 2003. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.2003.049916>>. .

NITSCHKE, M. A.; LAMPE, C.; ANTAL, A.; et al. Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. **European Journal of Neuroscience**, v. 23, n. 6, p. 1651–1657, 2006. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1460-9568.2006.04676.x>>. .

NITSCHKE, M. A.; LIEBETANZ, D.; SCHLITTERLAU, A.; et al. GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. **European Journal of Neuroscience**, v. 19, n. 10, p. 2720–2726, 2004. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.0953-816X.2004.03398.x>>. .

NITSCHKE, M. A. M. S.; SEEBER, A.; FROMMANN, K.; et al. Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. **The Journal of physiology**, v. 568, n. Pt 1, p. 291–303, 2005. England.

NITSCHKE, M. A.; NITSCHKE, M. S.; KLEIN, C. C.; et al. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 114, n. 4, p. 600–4, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686268>>. .

NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. **The Journal of physiology**, v. 527 Pt 3, p. 633–9, 2000. ENGLAND. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10990547>>. .

NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. **Neurology**, v. 57, n. 10, p. 1899–901, 2001. United States. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11723286>>. .

NITSCHKE, M. A.; ROTH, A.; KUO, M.-F.; et al. Timing-Dependent Modulation of Associative Plasticity by General Network Excitability in the Human Motor Cortex. **Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 14, p. 3807–

3812, 2007. Disponível em: <<http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.5348-06.2007>>. .

NOAKES, T. D. Time to move beyond a brainless exercise physiology: the evidence for complex regulation of human exercise performance. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 36, n. 1, p. 23–35, 2011. Canada. Disponível em: <<http://www.nrcresearchpress.com/doi/abs/10.1139/H10-082>>. .

NOAKES, T. D.; PELTONEN, J. E.; RUSKO, H. K. Evidence that a central governor regulates exercise performance during acute hypoxia and hyperoxia. **The Journal of experimental biology**, v. 204, n. Pt 18, p. 3225–34, 2001. England. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11581338>>. .

NOAKES, T. D.; ST CLAIR GIBSON, A.; LAMBERT, E. V. From catastrophe to complexity: a novel model of integrative central neural regulation of effort and fatigue during exercise in humans: summary and conclusions. **British Journal of Sports Medicine**, v. 39, n. 2, p. 120–124, 2005. England. Disponível em: <<http://bjsm.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bjbm.2003.010330>>. .

OFFENBAECHER, M.; BONDY, B.; JONGE, S. DE; et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. **Arthritis & Rheumatism**, v. 42, n. 11, p. 2482–2488, 1999. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/1529-0131%28199911%2942%3A11%3C2482%3A%3AAID-ANR27%3E3.0.CO%3B2-B>>. .

OLAUSSON, H.; CHARRON, J.; MARCHAND, S.; et al. Feelings of warmth correlate with neural activity in right anterior insular cortex. **Neuroscience Letters**, v. 389, n. 1, p. 1–5, 2005. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394005007421>>. .

OLIVEIRA, L. B.; LOPES, T. S.; SOARES, C.; et al. Transcranial direct current stimulation and exercises for treatment of chronic temporomandibular disorders: a blind randomised-controlled trial. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 42, n. 10, p. 723–732, 2015. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/joor.12300>>. .

OLIVEIRA, R. M.; LEITE, A. C. DE S.; SILVA, L. M. S. DA; et al. Análise comparativa da capacidade funcional entre mulheres com fibromialgia e lombalgia. **Revista Dor**, v. 14, n. 1, p. 39–43, 2013. scielo . Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-00132013000100010&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-00132013000100010&lng=pt&nrm=iso&tlng=en)>. .

OZGOCMEN, S.; OZYURT, H.; SOGUT, S.; AKYOL, O.; et al. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: etiologic and therapeutic concerns. **Rheumatology International**, v. 26, n. 7, p. 598–603, 2006. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00296-005-0079-y>>. .

OZGOCMEN, S.; OZYURT, H.; SOGUT, S.; AKYOL, O. Current concepts in the pathophysiology of fibromyalgia: The potential role of oxidative stress and nitric oxide. **Rheumatology International**, v. 26, n. 7, p. 585–597, 2006.

PARK, D.-J.; KANG, J.-H.; YIM, Y.-R.; et al. Exploring Genetic Susceptibility to Fibromyalgia. **Chonnam medical journal**, v. 51, n. 2, p. 58–65, 2015. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4543151&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. .

PELLEGRINO, M. J.; WAYLONIS, G. W.; SOMMER, A. Familial occurrence of primary fibromyalgia. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 70, n. 1, p. 61–3, 1989. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2916922>>. .

PERRIN, P. P.; GAUCHARD, G. C.; PERROT, C.; JEANDEL, C. Effects of physical and sporting activities on balance control in elderly people. **British journal of sports medicine**, v. 33, n. 2, p. 121–6, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10205695>>. .

PEYRON, R.; GARCIA-LARREA, L.; DEIBER, M. P.; et al. Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain: electrophysiological and PET study. **Pain**, v. 62, n. 3, p. 275–86, 1995. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8657427>>. .

PIKOSKY, M. A.; GAINE, P. C.; MARTIN, W. F.; et al. Aerobic exercise training increases skeletal muscle protein turnover in healthy adults at rest. **The Journal of nutrition**, v. 136, n. 2, p. 379–83, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424115>>. .

PLOWMAN, S.; SMITH, D. **Exercise Physiology for Health, Fitness, and Performance**. 2th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

PRAAG, H. VAN. Exercise and the brain: something to chew on. **Trends in Neurosciences**, v. 32, n. 5, p. 283–290, 2009. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166223609000563>>. .

PURPURA, D. P.; MCMURTRY, J. G. Intracellular Activities and Evoked Potential Changes During of motor cortex. **Neurophysiol**, v. 28, n. 1, p. 166–185, 1965.

QUARTARONE, A.; MORGANTE, F.; BAGNATO, S.; et al. Long lasting effects of transcranial direct current stimulation on motor imagery. **Neuroreport**, v. 15, n. 8, p. 1287–91, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15167551>>. .

RAICHLLEN, D. A.; FOSTER, A. D.; SEILLIER, A.; GIUFFRIDA, A.; GERDEMAN, G. L. Exercise-induced endocannabinoid signaling is modulated by intensity. **European Journal of Applied Physiology**, v. 113, n. 4, p. 869–875, 2013. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00421-012-2495-5>>. .

REIDLER, J. S.; MENDONCA, M. E.; SANTANA, M. B.; et al. Effects of motor cortex modulation and descending inhibitory systems on pain thresholds in healthy subjects. **The journal of pain : official journal of the American Pain Society**, v. 13, n. 5, p. 450–458, 2012. United States.

RIBERTO, M.; MARCON ALFIERI, F.; MONTEIRO DE BENEDETTO PACHECO, K.; et al. Efficacy of transcranial direct current stimulation coupled with a multidisciplinary rehabilitation program for the treatment of fibromyalgia. **The open rheumatology journal**, v. 5, p. 45–50, 2011. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3204430&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. .

ROIZENBLATT, S.; FREGNI, F.; GIMENEZ, R.; et al. Site-specific Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Sleep and Pain in Fibromyalgia: A Randomized, Sham-controlled Study. **Pain Practice**, v. 7, n. 4, p. 297–306, 2007. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1533-2500.2007.00152.x>>. .

ROSTAMI, R.; BADRAN, B. W.; KAZEMI, R.; HABIBNEZHAD, M.; GEORGE, M. S. Long-lasting analgesic effect of transcranial direct current stimulation in treatment of chronic endometriosis pain. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 41, n. 12, p. 1998–2001, 2015. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/jog.12817>>. .

RUSSELL, I. J. Neurochemical pathogenesis of fibromyalgia. **Zeitschrift für Rheumatologie**, v. 57 Suppl 2, p. 63–6, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10025086>>. .

RUSSELL, I. J.; LARSON, A. A. Neurophysiopathogenesis of Fibromyalgia Syndrome: A Unified Hypothesis. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, v. 35, n. 2, p. 421–435, 2009. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889857X0900043X>>. .

RUSSELL, I. J.; ORR, M. D.; LITTMAN, B.; et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. **Arthritis and rheumatism**, v. 37, n. 11, p. 1593–601, 1994. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7526868>>. .

RUSSELL, I. J.; VAEROY, H.; JAVORS, M.; NYBERG, F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. **Arthritis and rheumatism**, v. 35, n. 5, p. 550–6, 1992. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1374252>>. .

SABATIER, M. J.; SCHWARK, E. H.; LEWIS, R.; et al. Femoral artery remodeling after aerobic exercise training without weight loss in women. **Dynamic Medicine**, v. 7, n. 1, p. 13, 2008. Disponível em: <<http://dynamic-med.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-5918-7-13>>. .

SAKRAJAI, P.; JANYACHAROEN, T.; JENSEN, M. P.; et al. Pain reduction in myofascial pain syndrome by anodal transcranial direct current stimulation combined with standard treatment: a randomized controlled study. **Clin J Pain**, v. 30, n. 12, p. 1076–1083, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25373724>>. .

SALERNO, A.; THOMAS, E.; OLIVE, P.; et al. Motor cortical dysfunction disclosed by single and double magnetic stimulation in patients with fibromyalgia. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 111, n. 6, p. 994–1001, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10825705>>. .

SARBADHIKARI, S. N.; SAHA, A. K. Moderate exercise and chronic stress produce counteractive effects on different areas of the brain by acting through various neurotransmitter receptor subtypes: a hypothesis.

**Theoretical biology & medical modelling**, v. 3, p. 33, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16995950>>. .

SARCHIELLI, P.; FILIPPO, M. DI; NARDI, K.; CALABRESI, P. Sensitization, glutamate, and the link between migraine and fibromyalgia. **Current pain and headache reports**, v. 11, n. 5, p. 343–51, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17894924>>. .

SARZI-PUTTINI, P. Increased Neural Sympathetic Activation in Fibromyalgia Syndrome. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1069, n. 1, p. 109–117, 2006. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1196/annals.1351.009>>. .

SCHABRUN, S. M.; JONES, E.; ELGUETA CANCINO, E. L.; HODGES, P. W. Targeting Chronic Recurrent Low Back Pain From the Top-down and the Bottom-up: A Combined Transcranial Direct Current Stimulation and Peripheral Electrical Stimulation Intervention. **Brain Stimulation**, v. 7, n. 3, p. 451–459, 2014. Elsevier. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2014.01.058>>. .

SCHWARZ, L.; KINDERMANN, W. Changes in beta-endorphin levels in response to aerobic and anaerobic exercise. **Sports medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 13, n. 1, p. 25–36, 1992. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1553453>>. .

SENSITIZATION, C. Dor : Aspectos Atuais da Sensibilização Periférica e Central \*. , v. 57, p. 94–105, 2007.

SHORT, K. R. Age and aerobic exercise training effects on whole body and muscle protein metabolism. **AJP: Endocrinology and Metabolism**, v. 286, n. 1, p. 92E–101, 2003. Disponível em: <<http://ajpendo.physiology.org/cgi/doi/10.1152/ajpendo.00366.2003>>. .

SILVA, L. F. DA; DESANTANA, J. M.; SLUKA, K. A. Activation of NMDA Receptors in the Brainstem, Rostral Ventromedial Medulla, and Nucleus Reticularis Gigantocellularis Mediates Mechanical Hyperalgesia Produced by Repeated Intramuscular Injections of Acidic Saline in Rats. **The Journal of Pain**, v. 11, n. 4, p. 378–387, 2010. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590009006956>>. .

SILVA, L. F. S. DA; WALDER, R. Y.; DAVIDSON, B. L.; WILSON, S. P.; SLUKA, K. A. Changes in expression of NMDA-NR1 receptor subunits in the rostral ventromedial medulla modulate pain behaviors. **Pain**, v. 151, n. 1, p. 155–161, 2010. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-201010000-00025>>. .

SINGH, A. M.; DUNCAN, R. E.; NEVA, J. L.; STAINES, W. R. Aerobic exercise modulates intracortical inhibition and facilitation in a nonexercised upper limb muscle. **BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation**, v. 6, n. 1, p. 23, 2014. Disponível em: <<http://bmcsportsscimedrehabil.biomedcentral.com/articles/10.1186/2052-1847-6-23>>. .

SKYBA, D. A.; LISI, T. L.; SLUKA, K. A. Excitatory amino acid concentrations increase in the spinal cord dorsal horn after repeated intramuscular injection of acidic saline. **Pain**, v. 119, n. 1-3, p. 142–149, 2005. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-200512000-00016>>. .

SLUKA, K. A.; CLAUW, D. J. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. **Neuroscience**, 2016. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452216302366>>. .

SOLER, M. D.; KUMRU, H.; PELAYO, R.; et al. Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. **Brain**, v. 133, n. 9, p. 2565–2577, 2010.

SOLITAR, B. M. Fibromyalgia: knowns, unknowns, and current treatment. **Bulletin of the NYU hospital for joint diseases**, v. 68, n. 3, p. 157–61, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20969544>>. .

SOUTO, G.; BORGES, I. C.; GOES, B. T.; et al. Effects of tDCS-induced Motor Cortex Modulation on Pain in HTLV-1. **The Clinical Journal of Pain**, v. 30, n. 9, p. 809–815, 2014. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002508-201409000-00009>>. .

SOUZA, J. B. DE. Poderia a atividade física induzir analgesia em pacientes com dor crônica? **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 15, n. 2, 2009. Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1517-86922009000200013&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-86922009000200013&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>. .

SOUZA, J. B. DE; POTVIN, S.; GOFFAUX, P.; CHAREST, J.; MARCHAND, S. The Deficit of Pain Inhibition in Fibromyalgia Is More Pronounced in Patients With Comorbid Depressive Symptoms. **The Clinical Journal of Pain**, v. 25, n. 2, p. 123–127, 2009. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002508-200902000-00007>>.

SPROTT, H.; SALEMI, S.; GAY, R. E.; et al. Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibres. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 63, n. 3, p. 245–251, 2004. Disponível em: <<http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.2002.004762>>. .

STAGG, C. J.; BEST, J. G.; STEPHENSON, M. C.; et al. Polarity-Sensitive Modulation of Cortical Neurotransmitters by Transcranial Stimulation. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 16, p. 5202–5206, 2009. Disponível em: <<http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.4432-08.2009>>. .

STEFAN, K.; KUNESCH, E.; COHEN, L. G.; BENECKE, R.; CLASSEN, J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. **Brain : a journal of neurology**, v. 123 Pt 3, p. 572–84, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10686179>>. .

TANAKA, H.; MONAHAN, K. D.; SEALS, D. R. Age-predicted maximal heart rate revisited. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 37, n. 1, p. 153–6, 2001. United States. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11153730>>. .

TELLA, M. DI; CASTELLI, L.; COLONNA, F.; et al. Theory of Mind and Emotional Functioning in Fibromyalgia Syndrome: An Investigation of the Relationship between Social Cognition and Executive Function. (C. Urgesi, Ed.) **PLOS ONE**, v. 10, n. 1, p. e0116542, 2015. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0116542>>. .

THOMAS, E. N.; BLOTMAN, F. Aerobic exercise in fibromyalgia: a practical review. **Rheumatology International**, v. 30, n. 9, p. 1143–1150, 2010. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00296-010-1369-6>>. .

ÜÇEYLER, N.; SOMMER, C.; WALITT, B.; HÄUSER, W. Anticonvulsants for fibromyalgia. In: W. Häuser (Ed.); **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2013. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010782>>. .

VAEGTER, H. B.; HANDBERG, G.; JØRGENSEN, M. N.; KINLY, A.; GRAVEN-NIELSEN, T. Aerobic Exercise and Cold Pressor Test Induce Hypoalgesia in Active and Inactive Men and Women. **Pain Medicine**, v. 16, n. 5, p. 923–933, 2015. Disponível em: <<http://painmedicine.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1111/pme.12641>>. .

VALLE, A.; ROIZENBLATT, S.; BOTTE, S.; et al. Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. **Journal of pain management**, v. 2, n. 3, p. 353–361, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21170277>>. .

VILLAMAR, M. F.; CONTRERAS, V. S.; KUNTZ, R. E.; FREGNI, F. The reporting of blinding in physical medicine and rehabilitation randomized controlled trials: a systematic review. **Journal of rehabilitation medicine**, v. 45, n. 1, p. 6–13, 2013. Sweden.

VOLZ, M. S.; FARMER, A.; SIEGMUND, B. Reduction of chronic abdominal pain in patients with inflammatory bowel disease through transcranial direct current stimulation. **PAIN**, v. 157, n. 2, p. 429–437, 2016. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-201602000-00018>>.

WAGNER, T.; FREGNI, F.; FECTEAU, S.; et al. Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. **NeuroImage**, v. 35, n. 3, p. 1113–1124, 2007. United States.

WARD, L.; STEBBINGS, S.; CHERKIN, D.; BAXTER, G. D. Components and reporting of yoga interventions for musculoskeletal conditions: A systematic review of randomised controlled trials. **Complementary**

**Therapies in Medicine**, v. 22, n. 5, p. 909–919, 2014. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0965229914001356>>. .

WEIGENT, D. A.; BRADLEY, L. A.; BLALOCK, J. E.; ALARCÓN, G. S. Current concepts in the pathophysiology of abnormal pain perception in fibromyalgia. **The American journal of the medical sciences**, v. 315, n. 6, p. 405–12, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9638897>>. .

WIGERS, S. H.; STILES, T. C.; VOGEL, P. A. Effects of Aerobic Exercise Versus Stress Management Treatment in Fibromyalgia. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 25, n. 2, p. 77–86, 1996. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/03009749609069212>>. .

WILSON, M. G.; ELLISON, G. M.; CABLE, N. T. Basic science behind the cardiovascular benefits of exercise. **Heart**, v. 101, n. 10, p. 758–765, 2015. Disponível em: <<http://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2014-306596>>. .

WOLFE, F.; CLAUW, D. J.; FITZCHARLES, M.-A.; et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. **The Journal of rheumatology**, v. 38, n. 6, p. 1113–1122, 2011. Canada.

WOLFE, F.; SMYTHE, H. A.; YUNUS, M. B.; et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. **Arthritis and rheumatism**, v. 33, n. 2, p. 160–72, 1990. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2306288>>. Acesso em: 9/7/2016.

WOOD, P. B. A Reconsideration of the Relevance of Systemic Low-Dose Ketamine to the Pathophysiology of Fibromyalgia. **The Journal of Pain**, v. 7, n. 9, p. 611–614, 2006. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590006005438>>. .

YARNITSKY, D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 23, n. 5, p. 611–615, 2010. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001503-201010000-00014>>. .

ZIEMANN, U.; SIEBNER, H. R. Modifying motor learning through gating and homeostatic metaplasticity. **Brain Stimulation**, v. 1, n. 1, p. 60–66, 2008. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1935861X07000046>>. .