

Marcelo Riberto

**Estimulação transcraniana com corrente
contínua associada ao tratamento
multidisciplinar da fibromialgia : um estudo
duplo-cego, aleatorizado e controlado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Patologia

Orientadora: Profa Dra Linamara Rizzo Battistella

São Paulo

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Riberto, Marcelo

Estimulação transcraniana com corrente contínua associada ao tratamento multidisciplinar da fibromialgia : um estudo duplo-cego, aleatorizado e controlado / Marcelo Riberto. -- São Paulo, 2008.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Patologia.

Área de concentração: Patologia.

Orientadora: Linamara Rizzo Battistella.

Descritores: 1.Terapia por estimulação elétrica/tendências 2.Qualidade de vida
3.Fibromialgia/reabilitação 4.Dor/reabilitação 5.Neurofisiologia/instrumentação
6.Assistência integral a saúde

USP/FM/SBD-349/08

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais e meus irmãos que sempre estiveram ao meu lado para fornecer qualquer tipo de suporte e estímulo nos meus projetos, fornecendo aconselhamento com sabedoria, sem jamais restringir minhas opiniões ou diminuir minha esperança de sucesso.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor György Miklós Böhm, que soube conduzir este meu projeto com maestria e, mesmo sem conhecer-me direito, acreditou em minha capacidade e permitindo-me iniciar e concluir esta empreitada.

À Professora Doutora Linamara Rizzo Battistella, por nunca ter negado qualquer quantidade de esforço para minha orientação ao longo da minha vida acadêmica e profissional. Pelo respeito mútuo e recíproco cultivado ao longo dos anos.

Ao Doutor Felipe Fregni, que foi um excelente aluno e soube superar todos os seus mestres, inclusive a mim. Pela paciência infundável e dedicação de atenção por períodos valiosos.

Ao amigo Fábio Marcon Alfieri, que a cada dia mostra mais capacidade de realização, com tenacidade e perseverança, objetivos claros e bem definidos, pelo apoio e trocas contínuas que permitiram a conclusão deste trabalho.

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1	Introdução	1
1.1	Fibromialgia.....	2
1.1.1	Quadro clínico	2
1.1.2	Fisiopatologia	4
1.1.3	Tratamento	9
2	Revisão da literatura	12
2.1	Eletroterapia analgésica.....	13
2.2	Estimulação eletromagnética direta do sistema nervoso central... 14	
2.3	Estimulação cortical analgésica	15
2.3.1	Estimulação encefálica analgésica invasiva.....	15
2.3.2	Estimulação cortical analgésica não-invasiva	17
3	Objetivo	26
4	Métodos	28
4.1	Desenho do estudo	29
4.2	Sujeitos da pesquisa	29
4.3	Procedimentos	32
4.3.1	Aleatorização.....	32
4.3.2	O programa multidisciplinar de reabilitação.....	32
4.3.3	Estimulação transcraniana com corrente contínua.....	33
4.4	Avaliações.....	35
4.5	Estatística.....	39

5	Resultados	42
5.1	Características gerais da amostra.....	43
5.2	Dor	46
5.3	Qualidade de vida	46
5.4	Fatores de confusão	49
5.5	Mascaramento	51
5.6	Correlações e análise exploratória dos dados	52
6	Discussão	53
6.1	Tratamento multidisciplinar da fibromialgia	54
6.2	Segurança e efeitos adversos.....	56
6.3	A associação da ETCC ao tratamento multidisciplinar.....	57
7	Conclusões	67
8	Anexos	69
	Anexo 1 - Aprovação da comissão de ética em pesquisa	70
	Anexo 2 - termo de consentimento livre e esclarecido	71
	Anexo 3 - Questionário de impacto da fibromialgia	74
	Anexo 4 - Questionário de Qualidade de Vida SF – 36.....	76
	Anexo 5 - Inventário de Depressão de Beck	80
	Anexo 6 - Escala de Hamilton	84
	Anexo 7 - Stanford Health Assesment Questionnaire	88
	Anexo 8 - Planilhas completas	89
9	Referências	94

Lista de abreviaturas

EMT	Estimulação magnética transcraniana
EMTr	Estimulação magnética transcraniana de repetição
ETCC	Estimulação transcraniana com corrente contínua
EVA	Escala visual analógica
FIQ	Questionário de impacto da fibromialgia
HAM-D	Escala de Hamilton
IBD	Inventário de depressão de Beck
ID	Índice dolorimétrico
SF-36	Questionário de qualidade de vida SF-36
SNC	Sistema nervoso central

Lista de tabelas

Tabela 1 – Características gerais e clínicas dos sujeitos estudados	44
Tabela 2 – Doses diárias médias dos grupos de medicamentos usados com maior prevalência nos grupos antes do início do estudo, conforme o tipo de estimulação	45
Tabela 3 – Comparação dos valores iniciais e final da amostra completa de pacientes de acordo com os domínios do questionário SF-36.....	48
Tabela 4 – Valores médios dos escores obtidos com o IDB, HAM-D e HAQ	50
Tabela 5 – Distribuição das opiniões ao final do tratamento dos sujeitos do estudo quanto ao tipo de estimulação recebida.....	51

Lista de figuras

- Figura 1** – Evolução dos valores médios do questionário da FIQ do início ao final do tratamento nos grupos estudados.....47
- Figura 2** – Evolução dos valores médios dos escores do domínio “Dor” do questionário SF-36 do início ao final do tratamento nos grupos estudados.49
- Figura 3** – Evolução dos valores médios dos escores do questionário HAQ do início ao final do tratamento nos grupos estudados.50

Resumo

Riberto M. *Estimulação transcraniana com corrente contínua associada ao tratamento multidisciplinar da fibromialgia : um estudo duplo-cego, aleatorizado e controlado* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 103p.

A estimulação transcortical com corrente contínua (ETCC) é uma técnica de estimulação não-invasiva do córtex cerebral que tem mostrado efeitos positivos no controle da dor crônica. A hipótese principal deste estudo foi verificar se a associação da ETCC ao tratamento multidisciplinar de pacientes com fibromialgia aumentaria os resultados no controle da dor e melhora da qualidade de vida. O desenho do estudo foi um ensaio clínico controlado, aleatorizado, duplo-cego e de braços paralelos. Vinte e três mulheres com fibromialgia receberam o tratamento habitual de reabilitação com a intervenção multidisciplinar e medicamentos e foram divididas aleatoriamente em um grupo com ETCC anódica sobre o córtex motor esquerdo e catódica na região supra-orbital direita, com corrente contínua de 2mA, por 20 minutos. O outro grupo recebeu estimulação *sham*, na qual a mesma disposição de eletrodos foi usada sobre o couro cabeludo, porém a corrente foi interrompida após 1 minuto, permanecendo desligada nos 19 minutos restantes. As sessões ocorreram uma vez por semana por 10 semanas consecutivas, sempre antes de terapia multidisciplinar. A dor foi quantificada ao início e ao final do tratamento pela escala pela visual analógica (EVA) e pela dolorimetria de pressão sobre os pontos dolorosos da fibromialgia. A qualidade de vida foi avaliada pelo Questionário de impacto da fibromialgia (FIQ) e SF-36. Como possíveis fatores de confusão, foram avaliados o humor e a capacidade funcional por meio do Índice de depressão de Beck (IDB), Escala de Hamilton (HAM) e questionário HAQ. Não foram descritos efeitos adversos graves. Houve melhora significativa da pontuação do domínio "Dor" do questionário SF-36, com efeito significativo apenas no grupo sob estimulação ativa (de $26,6 \pm 12,9$ para $45,6 \pm 15,1$ ao final do tratamento, $p=0,006$). Nenhum dos demais desfechos apresentou melhora estatisticamente significativa, exceto FIQ que teve evolução marginalmente significativa no grupo ativo ($62,1 \pm 11,5$ para $49,2 \pm 21,2$; $p=0,056$) e HAQ que evoluiu de $1,51 \pm 0,47$ para $1,24 \pm 0,4$ ($p=0,0005$), todavia sem diferença entre os grupos. Estes resultados reproduzem parcialmente os achados anteriores de melhora da dor com estímulo não-invasivo sobre o córtex motor, mas com dimensões menores, em virtude, talvez, da baixa frequência de estímulos. A falta de ganhos diferenciados nos grupos ativos em outras dimensões da funcionalidade sugere que a estimulação realizada tem efeito específico sobre a dor. Conclui-se que a associação da ETCC à intervenção multidisciplinar pode trazer ganhos somatórios no controle das queixas clínicas da fibromialgia.

Descritores: 1.Terapia por estimulação elétrica/tendências 2.Qualidade de vida 3.Fibromialgia/reabilitação 4.Assistência integral a saúde 5.Dor/reabilitação 6.Neurofisiologia/instrumentação

Summary

Riberto M. *Transcranial direct current stimulation associated to multidisciplinary treatment for fibromyalgia : a double-blinded, randomized controlled trial* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2008. 103p.

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive technique of cortical brain stimulation which has shown some positive effects on chronic pain control. The main hypothesis of this study was to verify if the association of tDCS to the multidisciplinary approach in patients with fibromyalgia would increase the results for the control of pain and improve quality of life. The study design was a randomized, double-blinded, sham-controlled clinical Trial of parallel arms. Twenty tree women with fibromyalgia received the usual treatment with the multidisciplinary approach and drugs, and were randomly allocated in a group with 2mA anodic tDCS for 20 minutes over the left primary motor cortex and the cathode was positioned over the right supra-orbital region. Another group with sham stimulation, with the same electrode positioning, had the electric current interrupted within 1 minute from of stimulation and remained off during the remaining 19 minutes. Stimulations occurred weekly for 10 weeks, always before the multidisciplinary intervention. Pain was rated at the begging of the treatment and after its end by the visual analogue scale (VAS) e pressure dolorimetry on fibromyalgia tender points. Quality of life was evaluated with the Fibromyalgia impact questionnaire (FIQ) and SF-36. As possible confounders, humor and functional capacity were evaluated with Beck depression index (BDI), Hamilton scale (HAM) and HAQ. There were no serious adverse effects. There was a significant improvement in the "Pain" domain of SF-36, with significant effect only in the group under active tDCS (from 26.6 ± 12.9 to 45.6 ± 15.1 in the end of the treatment, $p=0.006$). Any of the other outcomes showed statistically significant improvement, except for FIQ, which presented with a marginally significant improvement in the active group (62.1 ± 11.5 to 49.2 ± 21.2 ; $p=0.056$) and HAQ (1.51 ± 0.47 to 1.24 ± 0.4 ; $p=0.0005$), without any difference in both groups. These results partially reproduce previous findings of pain improvement with non-invasive stimulation of the motor cortex, however with smaller effects, maybe due to the use of a reduced weekly frequency of stimuli. The lack of differential gains in the active group in other dimensions of functioning suggests the used stimulation be specifically effective for pain. The conclusion is that the association of tDCS to the multidisciplinary approach may bring additional improvement in the control of pain in fibromyalgia.

Descriptors: 1.Electric stimulation therapy/tendencies 2.Quality of life
3.Fibromyalgia/rehabilitation 4.Comprehensive health care
5.Pain/rehabilitation 6.Neurophysiology/instrumentation

1 Introdução

1.1 Fibromialgia

1.1.1 Quadro clínico

As síndromes dolorosas musculoesqueléticas generalizadas crônicas são objeto de estudo documentado desde o início do século XX, quando Gowers^{1,2} denominou como fibrosite a síndrome de dor lombar associada a presença de pontos dolorosos ao estímulo mecânico. Posteriormente, os pacientes acometidos por quadros semelhantes a esses receberam diagnósticos com nomes variados até que em 1981 Yunus³ sugeriu o termo fibromialgia para os pacientes afetados por dor generalizada crônica associada a presença de pontos dolorosos. No entanto, em virtude da variedade de critérios diagnósticos para a definição dessa síndrome e, tendo em vista a necessidade de padronização da observação científica, foram determinados critérios classificatórios de consenso pelo Colégio Norte-Americano de Reumatologia em 1990⁴, a fim de garantir comparabilidade do conhecimento produzido a respeito dessa síndrome.

Além da queixa de dor em ambos os lados do corpo, acima e abaixo da linha da cintura e sobre o esqueleto axial, com duração maior que três meses, a identificação de ao menos onze pontos dolorosos à palpação de uma série possível de 18 localizações sobre a superfície corpórea tornou-se necessária para a determinação desse diagnóstico. Tais critérios têm por objetivo possibilitar a realização de pesquisa clínica e investigação fisiopatológica. É preciso ressaltar, porém, que o desenvolvimento desses critérios não significa que na prática clínica de consultório o uso deles seja obrigatório para a definição do diagnóstico de fibromialgia. O médico experiente sabe que um paciente não precisa ter exatamente onze ou mais pontos dolorosos ou dor em todas as regiões descritas para obter essa classificação. Esse conceito é importante uma vez que a dor não se distribui pela população de forma dicotômica, ou seja, a população não é dividida naquelas pessoas com dor e naquelas sem dor, mas sim numa graduação de intensidade e duração de queixas dolorosas. Aparentemente, essa distribuição concentra as pessoas em níveis médios de dor, mas existem extremos. Na extremidade onde estão os pacientes com fibromialgia a percepção dolorosa é mais intensa e duradoura, seja espontânea ou secundariamente, no outro extremo da distribuição estão as pessoas que sentem pouca dor e, portanto, que pouco procuram atendimento médico⁵.

Outros aspectos da fibromialgia vêm sendo descritos desde a apresentação inicial do quadro por Yunus³ e não fazem parte da definição proposta pelo mencionado colégio de reumatologia, apesar de serem de extrema validade no acompanhamento clínico desses pacientes. Entre essas

condições clínicas associadas à fibromialgia estão síndromes funcionais como a cefaléia crônica (tensional ou enxaqueca), síndrome do cólon irritável, síndrome uretral feminina, dor torácica atípica, síndrome dispéptica, além dos vários transtornos do sono, clinicamente manifestados pelo sono não-reparador, fadiga e sonolência diurna⁶.

A apresentação clínica múltipla da fibromialgia, como exemplificada acima é uma das razões da busca desses pacientes por diversos profissionais de saúde e especialistas médicos. A formação cada vez mais especializada dos profissionais de saúde favorece a fragmentação do seu atendimento resultando em investigações diagnósticas abundantes, de forma não inter-relacionadas e por vezes redundantes. Desta forma, a expressão desses pacientes varia de acordo com a óptica pela qual ele é observado pelo especialista: o ginecologista percebe o paciente a partir da dismenorréia, o cardiologista a partir da dor torácica atípica, o ortopedista a partir das síndromes dolorosas regionais e assim por diante⁷.

1.1.2 Fisiopatologia

Compreender o aparecimento de queixas em localizações múltiplas levou à suspeita inicial de uma afecção sistêmica, como lesões localizadas no tecido muscular ou conectivo. Todavia, as investigações direcionadas à identificação de transtornos musculares não evidenciaram quaisquer deficiências que não pudessem ser atribuída ao sedentarismo^{8,9} e não há

indicação de qualquer conectivopatia que seja característica da fibromialgia. Talvez esta seja, para os pacientes, a característica mais desnorteadora da fibromialgia, uma vez que as manifestações clínicas e reclamações de dor não são, em geral, acompanhadas por achados de lesões teciduais, indicando que não há subsídios para justificar seus sintomas. Este também é um dos fatores que explica a repetição e busca de exame laboratoriais progressivamente mais complexos ou sofisticados, pois a negativa de um achado só aumenta a dúvida do paciente e do médico a respeito da origem orgânica da queixa.

Na verdade, entre as hipóteses fisiopatológicas associadas à fibromialgia a que mais se destaca é a do desequilíbrio entre a nocicepção e os mecanismos endógenos inibidores da percepção dolorosa. Por um lado, achados clínicos e experimentais dão suporte à idéia de aumento da aferência nociceptiva. Esta forma de sensibilização está relacionada a mudanças nas propriedades dos aferentes nociceptivos primários – sensibilização periférica¹⁰, seguida da sensibilização de estruturas do sistema nervoso central. A consequência comportamental da sensibilização das vias aferentes nociceptivas é a manifestação de dor anormal e mais intensa, com disseminação para áreas não lesadas e geração da dor por estímulos mecânicos de baixa intensidade. Assim, a lesão tecidual pode não ser mais a causa da dor, mas sim uma expansão do campo receptivo do neurônio do corno posterior da medula¹¹. Entre estes estão as demonstrações de níveis mais elevados de neurotransmissores algioênicos no líquido, plaquetas e soro de pacientes com fibromialgia¹² – são os indícios

de aumento do tônus ou atividade das vias aferentes. Estudos recentes propõem a participação de células da glia no corno posterior da medula na sensibilização das vias aferentes¹³.

Nesta linha de raciocínio, desencadeantes periféricos da dor, como um chicoteamento cervical, atuam como provedores de aferências dolorosas persistentes ao sistema nervoso central¹⁴. Como resultado, ocorre aumento da eficiência dessas vias aferentes, caracterizado por mudanças no tipo e quantidades de neurotransmissores nas junções sinápticas, além de alterações qualitativas plásticas nos receptores da membrana pós-sináptica. Portanto, estímulos anteriormente não associados à dor - como movimento, postura ou temperatura - passam a ser entendidos como dolorosos, explicando em parte o aumento da percepção dolorosa¹³.

Outro caminho para a compreensão da origem da dor na fibromialgia é o da redução da eficiência das vias descendentes inibitórias da dor. Resumidamente, essas vias são projeções neuronais descendentes, oriundas de estruturas do tronco encefálico, de natureza serotoninérgica ou noradrenérgica, que alcançam os cornos posteriores da substância cinzenta medular em múltiplos segmentos, agindo como inibidores pós-sinápticos do estímulo aferente doloroso¹⁵. As evidências de redução da atividade desse sistema inibidor de dor incluem o achado de maior somação espacial da dor nos pacientes com fibromialgia que noutras síndromes dolorosas crônicas, como lombalgia^{16,17}. Estudos com ressonância nuclear magnética funcional permitiram demonstrar que pacientes com fibromialgia apresentam padrões e níveis de ativação

cerebral característicos da dor com estimulação pressórica mais baixa do que sujeitos sem dor crônica, indicando um processamento central aumentado dessa sensação nas pessoas com fibromialgia¹⁸.

Uma terceira hipótese sugere que não apenas as queixas dolorosas da fibromialgia, mas todas as queixas funcionais associadas podem ser atribuídas a transtornos psiquiátricos, ou à ampliação de sensações corpóreas normais¹⁹. Ela ganhou apoio porque a maior parte desses estados de saúde dependem de critérios não objetivos e porque o estresse é importante na sua origem e perpetuação, além do fato de que as comorbidades psiquiátricas serem comuns¹⁹. Todavia, apesar de muitos pacientes nessas síndromes funcionais preencherem os critérios para depressão maior, muitos também não os preenchem e podem não apresentar outras doenças psiquiátricas também²⁰, o que mostram que ou a fibromialgia e outras clínicas funcionais são entidades clínicas separadas, ou representam quadros sindrômicos, nos quais podem estar englobada uma variada gama de pacientes. O uso de entrevistas psiquiátrica estruturadas só permite identificar transtornos somatoformes em 3% dos pacientes com dor crônica generalizada²¹. Também é importante observar que a presença de duas ou mais síndromes está relacionada com uma busca maior a serviços de saúde e quadros psiquiátricos, o que em parte pode explicar porque as amostras de pacientes incluídos nos estudos clínicos de fibromialgia apresentam tais transtornos com uma frequência maior que aqueles pacientes participantes de estudos de base populacional, onde a prevalência de comorbidade psiquiátrica é semelhante com a de outros estados de saúde²¹.

É habitual a associação da fibromialgia com a depressão e ansiedade, seja como sintoma descrito pelos pacientes ou como diagnóstico estabelecido de acordo com os critérios aceitos pelos consensos médicos. Uma vez que a fibromialgia e a depressão guardam entre si manifestações clínicas comuns, como a alteração do humor e sono, bem como alterações dos níveis séricos e líquóricos de neurotransmissores, especialmente da serotonina, a impressão de que se trate da mesma moléstia acabou sendo freqüente tanto entre profissionais da saúde como na população leiga²².

Uma linha de entendimento da fibromialgia a considera como participante de um grupo de condições de saúde caracterizadas por apresentarem transtornos do espectro afetivo e compartilharem explicações fisiopatológicas, como os transtornos de ansiedade generalizada, bulimia nervosa e síndrome do cólon irritável²³. Ao estudar as famílias de pacientes com fibromialgia, Arnold²⁴ reproduziu achados anteriores⁷ mostrando uma maior agregação familiar de outros casos - tanto de fibromialgia como dos demais transtornos do grupo - do que nas famílias de pessoas sem fibromialgia. Entre as possíveis explicações para essa associação familiar está o achado de polimorfismo do gene codificador do transportador da serotonina^{25,26}. É desnecessário lembrar que a serotonina é um dos neurotransmissores envolvidos nas vias descendentes moduladoras da dor e que esses achados bioquímicos somados aos estudos de agregação familiar fornecem substrato para a proposição de uma etiologia genética predisponente para o desenvolvimento da fibromialgia, sem excluir a participação de estímulos mecânicos e físicos^{27,28}, comportamentais, sociais

e psicodinâmicos²⁹. Achados de redução da atividade metabólica no tálamo e núcleo caudado de pacientes com fibromialgia dão sustentação à queixa dolorosa nesses pacientes, visto que a primeira topografia também tem seu metabolismo alterados nos estados de dor crônica associada a dor neuropática traumática e oncológica, enquanto que o núcleo caudado tem seu metabolismo alterado na dor mielopática³⁰.

1.1.3 Tratamento

Em virtude da multiplicidade de repercussões da dor generalizada sobre a funcionalidade geral dos pacientes acometidos com fibromialgia, há consenso entre os especialistas quanto à abordagem terapêutica por meio de intervenção multiprofissional e interdisciplinar³¹. O tratamento da fibromialgia deve incluir antidepressivos tricíclicos, pois os mesmos interferem sobre a atividade de vias serotoninérgicas e noradrenérgica, tendo, portanto, efeito modulador sobre as vias descententes inibitórias da dor^{15,16}. Outras drogas com efeito sobre a atividade dessa vias, como os inibidores seletivos da recaptção da serotonina, têm sido propostas no tratamento da fibromialgia³². O uso de analgésicos opióides tem recebido apoio crescente dos achados de estudos clínicos, mas exigem o cuidado particular com o desenvolvimento de efeitos indesejáveis relacionados ao seu uso prolongado, como o abuso medicamentoso³³.

Outro aspecto fundamental no tratamento da fibromialgia é a prática de atividade aeróbia regular, os efeitos desse tipo de intervenção incluem o ganho de capacidade aeróbia e de força muscular^{34,35} e redução da dor³⁶, o que implica em maior capacidade para realizar as atividades do dia-a-dia³⁵. Por outro lado, o exercício aeróbio promove a liberação de endorfina e aumenta a eficiência das vias inibidoras da dor³⁷. Os programas de atividade física enfatizando o fortalecimento muscular ou alongamentos não foram considerados de qualidade suficiente para dar sustentação a uma proposta terapêutica válida³⁶. Como as atividades de condicionamento aeróbio supervisionado em geral são feitas em ambientes coletivos e no contexto de atividades em grupo, um aspecto a ser destacado na ação do exercício aeróbio é o favorecimento da socialização. Em se tratando de grupos específicos de pacientes com dor crônica, generalizada ou não, a própria troca de experiências entre os membros do grupo tem caráter terapêutico, uma vez que permite o suporte de uns membros do grupo aos outros, e estimula a troca de soluções e compartilhamento de estratégias de enfrentamento da dor.

Somado ao treinamento cardiovascular e ao uso de medicamentos, o tratamento de pacientes com fibromialgia deve acrescentar ainda um conteúdo educativo versando sobre a origem da dor generalizada, identificação dos fatores agravantes do quadro doloroso, técnicas de economia de energia, organização do trabalho e da rotina diária, além de controle do estresse^{38,39}. A idéia por trás dessa abordagem multidisciplinar associada ao tratamento farmacológico é que a soma de pequenos ganhos

em aspectos diversos da funcionalidade dessas pacientes resulte em melhora global da qualidade de vida, o que pressupõe que essa abordagem terapêutica tem como desfecho a qualidade de vida, e não especificamente a dor^{31,40}.

Apesar de as evidências sobre as vantagens das abordagens terapêuticas da fibromialgia acima descritas serem crescentes, pouco foi acrescentado no tratamento dessas pessoas na última década, exceto pela proposta de alguns novos fármacos³². Em virtude disso, não são raros os relatos de intervenções com potencial de melhora nesse grupo de pacientes, com especial ênfase para a acupuntura, que tem mostrado efeitos significativos em curto prazo quando associada ao tratamento multidisciplinar⁴¹.

2 Revisão da literatura

2.1 Eletroterapia analgésica

O uso de correntes elétricas para o controle da dor não é recente, contudo sua aplicação direcionou-se sempre para as estruturas periféricas⁴². Nesse sentido, ilustrações oriundas da idade média ou mesmo da antiguidade documentam o uso de peixes torpedo (*Scribonius longus*), que têm a propriedade de produzir descargas elétricas, para obtenção de analgesia em crises dolorosas como a podagra^{42,43}. Com o desenvolvimento tecnológico a partir do século XVII o uso de aparelhos com a capacidade de induzir de correntes elétricas tornou-se mais comum e a sua utilização para estimulação de tecidos e órgãos de seres vivos passou a ser foco de atenção, tanto na experimentação fisiológica como em áreas aplicadas como nas ciências da saúde. Os livros-texto de fisioterapia são ricos na descrição das propriedades físicas e fisiológicas das correntes elétricas para analgesia^{44,45}.

No âmbito das afecções do sistema nervoso, as correntes elétricas são habitualmente usadas na reabilitação de lesões de nervos periféricos ou no treinamento funcional de pacientes com lesões medulares ou encefálicas, todavia o alvo da estimulação nessas duas abordagens é sempre o segmento mais distal do mecanismo neuromuscular – o nervo periférico ou diretamente sobre o músculo⁴⁴.

2.2 Estimulação eletromagnética direta do sistema nervoso central

A estimulação direta do encéfalo vem sendo empregada desde a década de 30, inicialmente com a eletroconvulsoterapia na Itália, quando foi introduzida por Cerletti e Bini⁴⁶, e posteriormente através do uso da estimulação cerebral invasiva e estimulação cerebral por corrente contínua⁴⁷. Porém, devido ao grande avanço da farmacologia nas décadas de 1960 e 1970, o uso da estimulação cerebral permaneceu restrito ao âmbito de relatos de casos esporádicos, apesar da relativa segurança e resultados dessa técnica.

Recentemente, outro meio físico de estímulo ao sistema nervoso central que tem recebido maior atenção é a estimulação magnética transcraniana (EMT). A EMT permite a indução de correntes elétricas em tecidos excitáveis por meio da criação de campos magnéticos focalizados de intensidade oscilatória. O aprimoramento tecnológico permitiu a criação de circuitos e bobinas com capacidade geradora de tais campos de forma que porções superficiais do córtex cerebral podem ser estimuladas a partir da superfície da calota craniana, de forma não-invasiva e indolor, com boa margem de segurança se forem respeitados alguns limites de segurança⁴⁸. A EMT tem eficácia comprovada para o tratamento da depressão^{49,50} e há estudos com intuito de usá-la para o tratamento de outros transtornos psiquiátricos, epilepsia⁵¹, doença de

Parkinson⁵², dor neuropática⁵³ e deficiências motoras ou de comunicação decorrentes de acidentes vasculares encefálicos⁵⁴.

A estimulação analgésica com corrente elétrica ou campos magnéticos sobre o sistema nervoso central é mais recente. Ela pode ser efetuada sobre a medula e estruturas próximas, o que vem sendo descrito desde 1967⁴³, porém neste texto só serão abordadas as intervenções direcionadas a estruturas encefálicas, particularmente o córtex cerebral.

2.3 Estimulação cortical analgésica

2.3.1 Estimulação encefálica analgésica invasiva

São da década de 1950 as primeiras descrições do uso de estimulação de estruturas encefálicas para a obtenção de controle da dor. Inicialmente os alvos de tais intervenções foram a região septal anterior e lateral das colunas do fórnix e o núcleo caudado em pacientes com transtornos psiquiátricos. Todavia a técnica passou gradualmente a ser utilizada em pacientes sem condições psiquiátricas e sobre outras estruturas como a substância cinzenta periaquedutal e periventricular.

Estudos neurofisiológicos associados à estimulação dessas das substâncias cinzentas periaquedutal e periventricular sugerem uma modulação da atividade no tálamo, representada por inibição dos neurônios dos núcleos ventroposterolateral e ventroposteromedial que pode persistir até por cerca de 30 minutos após o término da estimulação. Essas duas regiões talâmicas também são alvos de estimulação por meio de eletrodos implantados e a escolha de qualquer uma dessas topografias para instalação de eletrodos é tema de debate, visto que aspectos da dor como a natureza nociceptiva e neuropática ou sua localização podem interferir sobre o resultado final do procedimento. O procedimento é realizado sob anestesia localizada do couro cabeludo e a aplicação dos eletrodos é feita por meio de orifícios de cerca de 15 milímetros de diâmetro perfurados no crânio. O posicionamento dos eletrodos é guiado por estereotaxia e pela estimulação funcional ao longo do procedimento^{43,55}.

Uma revisão recente sobre o uso destas intervenções mostra que o alívio a longo prazo pode ocorrer em 28,6% a 80% dos pacientes de acordo com a localização dos eletrodos e a natureza sindrômica de dor, desde que os pacientes sejam bem selecionados⁵⁶. Todavia, complicações resultante de lesões de outras estruturas e vias do sistema nervoso central podem levar a alterações motoras, sensoriais ou comportamentais, sem contar o risco de infecções e aquele associado aos procedimentos analgésicos, mesmo que anestesia seja apenas local^{43,55}. Desta forma, conclui-se que a estimulação direta das estruturas encefálicas pode trazer benefícios a pacientes bem selecionados com dor crônica, mas devem ser levados em conta os riscos, a

necessidade de suporte tecnológico e de pessoal treinado, além de equipamento e instalações associados a esses procedimentos, o que aumenta muito os custos envolvidos.

Outra revisão sistemática e metanálise recente cujo objetivo foi verificar a eficácia da estimulação do córtex motor para o controle da dor mostrou que a proporção ponderada de resposta positiva foi muito boa, atingidos cifras correspondentes a 72,6% (IC95%, 67,7-77,4) de pacientes com boa resposta para a estimulação invasiva. Por outro lado, a proporção de 45,3% (IC95%, 39,2-51,4) de pacientes com boa resposta foi observada para a estimulação não-invasiva⁵⁷.

2.3.2 Estimulação cortical analgésica não-invasiva

A estimulação não-invasiva do SNC para o tratamento da dor pode ser realizada por meio da estimulação magnética transcraniana de repetição (EMTr) ou da estimulação transcraniana com corrente contínua (ETCC). A mesma metanálise citada anteriormente⁵⁷ mostrou, ainda, que entre os estudos com estimulação não-invasiva a resposta favorável à dor ocorreu em 36,8% (IC95%, 30,5 - 43,0) dos pacientes submetido a EMTr e em 71,4% (IC95%, 52,1 - 90,7) dos pacientes tratados por meio da ETCC. Seus autores ainda concluem que os caminhos para avanço do conhecimento sobre o uso da estimulação não-invasiva do SNC para o controle da dor devem incluir a verificação do efeito por prazos mais longos, as indicações clínicas da

estimulação de acordo com o diagnóstico, gravidade do caso e parâmetros de estimulação, além de ser necessária uma definição mais clara quanto aos melhores locais de posicionamento dos eletrodos sobre a cabeça⁵⁷.

2.3.2.1 Estimulação magnética transcraniana

A EMT consiste na indução de correntes elétrica no córtex cerebral por meio da formação de um campo magnético de intensidade oscilatória e alta, produzido por bobinas e circuitos eletrônicos particulares. Os efeitos da EMT sobre o SNC ocorrem tanto no momento da estimulação quanto por algum tempo depois dela. O pulso magnético estimula a formação de uma corrente elétrica focal no córtex motor que pode ser entendido como uma despolarização local, à qual é dado o nome de disrupção (do inglês *disruption*, sem tradução precisa para o português). O pulso magnético transcraniano isolado tem sido usado nos estudos neurofisiológicos, pois permite entender as latências das vias nervosas centrais, as interações entre estruturas e vias nervosas centrais, bem como seus acoplamentos. Avanços tecnológicos das últimas décadas permitiram a criação de circuitos eletrônicos com a capacidade de promover pulsos em frequências variadas e estes se mostram úteis para diferentes usos clínicos. A EMTr tem o mesmo efeito dos pulsos isolados durante a aplicação dos mesmo (período *on line*), porém numa magnitude maior, visto que há somação dos efeitos de disrupção, que ocorre repetidamente. Todavia, é após o fim da estimulação que a EMTr apresenta o seu diferencial que lhe confere a propriedade do uso terapêutico (período *off*

line). De forma geral, pulsos numa frequência inferior a 1 Hz têm efeito inibitório sobre a atividade cortical, enquanto pulsos com frequências maiores têm ação excitatória⁵⁸, o que pode ser documentado por estudos neurofisiológicos e de neuroimagem⁵⁹.

A EMTr tem demonstrado bons resultados em pacientes com dor crônica. Um dos primeiros estudos da dar uma sustentação fisiológica para o uso da EMT para o controle da dor verificou que os pulsos pareados sobre o córtex motor primário e sobre o córtex frontal medial interferiram na percepção da dor induzida pelo laser no dorso da mão, indicando que a técnica poderia ter efeito no controle da dor⁶⁰. Posteriormente, Lefaucher⁶¹ descreveu o caso de uma mulher com dor neuropática periférica resistente ao tratamento medicamentoso que conseguiu bom controle da dor por meio de estimulações mensais do córtex motor com EMTr de 10 Hz por 16 meses até ser submetida ao implante de um eletrodo nessa região do cérebro. No mesmo ano foi descrita uma série de pacientes com síndrome complexa de dor regional do tipo 1 que obteve alívio logo após a aplicação de EMTr sobre o córtex motor, com efeito perdurando por 15 até 90 minutos⁶². Um ensaio clínico comparou a eficácia da EMTr sobre o córtex motor, com frequência de 10Hz, por 5 dias consecutivos no controle da dor de pacientes com dor central por acidente vascular encefálico e neuralgia do trigêmeo e percebeu vantagem estatisticamente significativa no grupo sob estimulação real quando comparado com o grupo sob estímulo *sham* mesmo após 2 semanas⁶³. Achados semelhantes, porém sem tanta persistência ao longo do tempo foram descritos por Lefaucher⁶⁴.

No contexto específicos da fibromialgia, dois estudos devem ser destacados envolvendo o uso da EMTr. O primeiro é um relato de quatro pacientes do sexo feminino com depressão, fibromialgia e personalidade *borderline*, que participaram de um estudo sobre o efeito antidepressivo da EMTr. O protocolo de aplicação administrou 800 pulsos por dia, sobre o córtex préfrontal dorso-lateral direito, com frequência de 1Hz, todos os dias úteis por 4 semanas. As pacientes em questão apresentavam níveis elevados de dor, todas acima com pontuação pela EVA acima de 7,0 e ao final do período de tratamento duas estavam sem dor alguma e nas outras a pontuação atribuída a dor foi menor que 3,5. Houve redução concomitante da pontuação na escala de Hamilton, porém em apenas uma das pacientes pode-se considerar que houve remissão da depressão. A redução da dor perdurou por intervalos de 15 a 27 semanas⁶⁵. Estes autores associam a melhora dessas pacientes ao achado de ativação do córtex préfrontal dorso-lateral direito pela dor, documentado em estudo de ressonância magnética funcional⁶⁶.

O segundo estudo foi um ensaio clínico no qual trinta pacientes com fibromialgia foram aleatoriamente divididos em dois grupos iguais, um recebendo estimulação *sham* e outro com estimulação ativa sobre o córtex motor esquerdo. Foram aplicadas 25 séries diárias de pulsos com frequência de 10hz, durando 8 segundos cada uma e com 52 segundos de intervalo, por 10 dias úteis. Os pacientes foram avaliados com relação a dor pela EVA, escala de McGill e dolorimetria de pressão; também foram avaliados quanto ao impacto da fibromialgia sobre a sua funcionalidade por meio da FIQ. Houve redução significativa da pontuação na escala EVA e no escore total e sensorial

da escala de McGill ao final do período de estimulação, porém apenas o escore de afetividade da escala de McGill persistiu significativamente reduzido até 30 dias. Uma redução leve, porém significativa do impacto da fibromialgia pode ser detectada ao final do tratamento, mas não em períodos posteriores, porém aspectos como fadiga, cansaço matinal, sono e deambulação mantiveram a melhora por um período mais longo. Não houve alteração na contagem de pontos dolorosos ou alteração dos níveis de depressão de acordo com o inventário de depressão de Beck ou Escala de Hamilton. Esse estudo dá suporte ao conceito do uso da EMTr sobre o córtex motor com finalidade de modulação da dor. Também sugere que os ganhos apresentados nesses pacientes sejam dissociados da melhora do humor⁶⁷.

Apesar de a EMTr ser uma alternativa para complementação do controle sobre a dor, conforme explicado acima, ela ainda é uma ferramenta de alto custo, o que justifica a busca por intervenções igualmente eficazes, porém mais acessíveis, como é o caso da ETCC.

2.3.2.2 Estimulação transcraniana com corrente contínua

A ETCC por sua vez, consiste na aplicação de corrente elétrica contínua sobre o couro cabeludo de forma a produzir alterações da excitabilidade cortical. Apesar da descrição do uso da eletricidade para tratamento de cefaléia e epilepsia na antiguidade⁴³, o uso moderno da eletricidade sobre o sistema nervoso central é mais recente e esteve relacionado inicialmente ao uso para doenças mentais⁶⁸. Recentemente, tem-

se proposto o efeito modulador desse tipo de estímulo sobre o córtex cerebral, ocorre em decorrência da polarização, conseqüentemente, alteração da atividade e excitabilidade cortical. Assim, ocorre aumento da excitabilidade no córtex localizado sob anodo e o contrário sob o catodo⁶⁹, o que justifica o seu uso clínico como uma forma não-invasiva de estimulação do córtex. O efeito da ETCC sobre a atividade cortical pode durar por até uma hora após o término da estimulação em estudos em animais, porém a aplicação clínica apresenta efeitos somatórios de um dia para outro e persistência desse efeito somatório por até 2 semanas⁷⁰.

Os receptores de NMDA (N-metil D-aspartato) estão envolvidos com a memória e aprendizado. A droga dextrometorphan é uma antagonista desses receptores e sua administração bloqueia o efeito de longo prazo da ETCC^{71,72}. Desde essa descoberta vem sendo proposto o acoplamento à ETCC de intervenções comportamentais, como as terapias de reabilitação, pois as mesmas podem apresentar uma potencialização do seu efeito, causada pela associação a esse tipo de estimulação cortical não-invasiva. Flöel e colaboradores⁷³ realizaram este tipo de estimulação cortical em um paciente com afasia decorrente de acidente cerebrovascular e observaram aprendizado mais rápido e eficiente com a estimulação anódica, o que deu mais suporte a essa hipótese.

Na última década, a aplicação direta de correntes elétricas contínuas e de pequena intensidade sobre o crânio voltou a ter maior atenção como recurso terapêutico útil para algumas afecções do sistema nervoso central como a depressão e seqüelas de acidentes vasculares cerebrais⁷⁴. Os

efeitos observados dependem do local de aplicação, assim como da polaridade empregada. A aplicação em humanos da ETCC de baixa intensidade é capaz de induzir mudanças na excitabilidade cortical sendo a direção dessa modulação relacionada à polaridade do estímulo (ou direção da corrente elétrica): a estimulação anódica aumenta a excitabilidade cortical e a catódica a diminui⁷¹. Esta mudança na excitabilidade pode ser explicada em função da estimulação catódica reduzir o disparo espontâneo de neurônios corticais, devido a uma hiperpolarização do corpo celular, enquanto que a estimulação anódica tem um efeito inverso⁷⁵.

O uso específico clínico da ETCC para o controle da dor foi proposto num estudo de caso por Silva⁷⁶, no qual um paciente com muita variação do nível de dor associada a câncer de pâncreas, mesmo com o uso regular de doses altas de opióides foi submetido a estimulação com ETCC anódica sobre o córtex motor primário (M1) esquerdo. O paciente aceitou submeter-se ao experimento com duas sessões de estimulação de 20 minutos que lhe foi aplicada com a corrente ativa ligada e com o aparelho desligado (*sham*). O avaliador não sabia a condição de estímulo ao qual o paciente havia sido submetido. A intensidade da dor após a estimulação *sham* permaneceu inalterada e houve até mesmo alguma elevação após algum tempo. Contudo, quando o estímulo foi efetivamente aplicado sobre o couro cabeludo do paciente houve uma redução completa dessa intensidade dolorosa que persistiu por até quatro horas após o término da sessão. O efeito foi particularmente significativo porque esse paciente afirmava que antes não poderia pular nenhuma dose do analgésico⁷⁶.

Uma série de pacientes com dor neuropática decorrente de lesão medular traumática foi submetida a tratamento da dor com a mesma técnica de estimulação cortical não-invasiva. Onze pacientes receberam a estimulação anódica ativa sobre M1 por 20 minutos por 5 dias consecutivos, enquanto outros 6 pacientes foram aleatoriamente alocados para receber a estimulação *sham*. Observou-se que houve redução progressiva da dor ao longo dos 5 dias nos participantes do grupo sob estimulação ativa, mas não nos demais participantes. Após 2 semanas, os pacientes foram reavaliados, entre os pacientes do grupo *sham*, nenhum ainda apresentava ganhos, enquanto que naqueles sob estimulação ativa ainda havia quatro que relatavam algum ganho, o que representou uma tendência a vantagem estatística⁷⁰.

Por fim, entre as sugestões de eficácia da ETCC no controle da dor está o estudo de Fregni e colaboradores⁷⁷ no qual 32 pacientes com fibromialgia foram aleatoriamente alocadas em três grupos: submetidas a estimulação ativa sobre o córtex motor primário ou sobre o córtex prefrontal dorsolateral, ou estimulação *sham*, de acordo com os parâmetros anteriormente descritos^{70,76}. O desfecho primário do estudo foi a dor medida pela Escala Visual Analógica (EVA), que mostrou redução significativamente mais pronunciada nas pacientes com estímulo ativo sobre M1, quanto comparadas com os demais grupos. Apesar de parte desse efeito ter-se perdido após duas semanas do fim do tratamento, a redução da dor nesse momento ainda era estatisticamente significativa. Também foi percebido um efeito pequeno sobre a qualidade de vida das pacientes sob estimulação ativa em M1⁷⁷.

Frente a este achado de que a ETCC pode induzir ganhos no controle dos sintomas de pacientes com fibromialgia que pode persistir parcialmente por até 2 semanas, interroga-se se a sua associação à intervenção padrão para a fibromialgia, incluindo medicamentos, condicionamento aeróbio e um programa educativo, pode aumentar os benefícios aos pacientes. Uma vez que houve ganho somatório diário com o uso da ETCC para o controle da dor na fibromialgia e na dor mielopática, e que tais ganhos persistiram em alguma magnitude por 2 semanas, também surge o questionamento quanto a necessidade de serem feitos estímulos diários, ou se esses poderiam ser feitos de forma mais espaçada, tornando-os mais factíveis na prática clínica.

3 Objetivo

O objetivo deste estudo é comparar a eficácia da estimulação por corrente contínua transcraniana, com posicionamento do ânodo sobre o córtex motor primário, em sessões semanais de 20 minutos, associada ao tratamento padrão para pacientes com fibromialgia, consistindo de medicamentos, condicionamento aeróbio e um programa educativo multidisciplinar, para redução da intensidade da dor de pacientes com fibromialgia. Como objetivo secundário, considerou-se a qualidade de vida medida pelas escalas SF-36 e pelo questionário de impacto da fibromialgia (FIQ).

4 Métodos

4.1 Desenho do estudo

O estudo realizado foi um ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego e controlado, no qual todos os pacientes receberam o tratamento padrão e com braços paralelos, sendo um com a intervenção experimental e outro com o procedimento controle.

4.2 Sujeitos da pesquisa

Participaram deste estudo 23 mulheres atendidas no ambulatório de fibromialgia da Divisão de Medicina de Reabilitação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O acesso a esse serviço de reabilitação ocorre por meio de encaminhamentos de outras clínicas e ambulatórios especializados do mesmo hospital, outras unidades de saúde do sistema público e privado de saúde, ou por busca espontânea devido a

projeção da imagem da instituição nos meios de comunicação. Alguns pacientes também têm acesso ao serviço por indicações de amigos e parentes.

Como critérios de inclusão para o estudo foram considerados aspectos relacionados especificamente ao estudo e ao atendimento no ambulatório de fibromialgia da Divisão de Medicina de Reabilitação:

- Diagnóstico confirmado de fibromialgia de acordo com os critérios do Colégio Norte-Americano de Reumatologia⁴.
- Aptidão para o treinamento cardiovascular, de acordo com avaliação cardiológica padronizada no serviço⁷⁸, tendo em vista que metade a intervenção multidisciplinar consiste em exercícios cardiovasculares.
- Estabilidade clínica com relação a outras condições sistêmicas associadas, de natureza reumatológica, hematológica, endócrina ou metabólica.
- Uma vez que o tratamento interdisciplinar é realizado em grupo, os pacientes foram avaliados e triados quanto à capacidade de participação e ganho por meio desse tipo de intervenção pelo serviço de psicologia.
- A fim de garantir adesão ao tratamento, que dura quatro meses e tem frequência de 3 vezes por semana, foi verificada a disponibilidade de tempo e de recursos para o comparecimento antes da inclusão do paciente no programa terapêutico. Visto que não foi previsto qualquer tipo de ressarcimento aos pacientes para cobertura dos custos envolvidos no transporte.

- Concordância em participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2), que foi lido em conjunto com os sujeitos e detalhadamente esclarecido. Este estudo foi avaliado e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP sob o protocolo 324/06.

Entre os critérios de exclusão do estudo estavam:

- Transtornos psiquiátricos, históricos de abuso de drogas ou outros comportamentos que exigirem intervenção psiquiátrica medicamentosa.
- Desenvolvimento de situações de descontrole clínico que impedissem a participação em atividades de treinamento aeróbio, realização de esforços ou atividades em grupo.
- Apesar de não haver descrição de complicações graves como convulsões em sujeito submetidos a estimulação com ETCC, foi definido que o histórico de epilepsia, convulsões ou lesões estruturais ou sistema nervoso central seria um fator de não participação no estudo.

4.3 Procedimentos

4.3.1 Aleatorização

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos de acordo com a ordem de adesão ao protocolo por um método de sorteio simples, vindo a formar grupos de tamanho semelhante.

4.3.2 O programa multidisciplinar de reabilitação

Todos os sujeitos da pesquisa participaram do programa terapêutico rotineiramente proposto na Divisão de Medicina de Reabilitação segundo o qual os pacientes devem comparecer ao centro de reabilitação por quatro meses, numa frequência de três vezes por semana para cumprir duas horas de atividades supervisionadas, dando seguimento às mesmas em suas casas. Na primeira hora são realizadas atividades didáticas com finalidade de informar os pacientes a respeito da fibromialgia, seu tratamento e objetivos do programa. Também são fornecidas informações sobre o funcionamento do sistema digestivo, genitourinário e sono, pois estes são alvos frequentes de comorbidades nesse grupo de pacientes. Outras atividades realizadas na primeira hora de atendimento diário são a psicoterapia breve em grupo focada na dor, terapia ocupacional em grupo, orientação ergonômica, postural, de

alongamentos e uso de meios físicos de forma autônoma no ambiente doméstico. Durante a segunda hora de atendimento diário os pacientes participam de atividades de condicionamento físico, com exercícios de alongamento, localizados e condicionamento aeróbio em solo e em ambiente aquático³⁸. As atividades são direcionadas para objetivos em comum do grupo, mas a critério do terapeuta e de acordo com a necessidade dos pacientes, podem ser incluídos temas e orientações específicas ou individualizadas, porém essa não é a regra geral de atendimento. Tendo em vista que o principal objetivo dessa intervenção em grupo foi de proporcionar às pacientes os subsídios para controle independente dos sintomas, as mesmas foram sempre orientadas a dar continuidade às orientações em ambiente domiciliar, seja no que tange à cinesioterapia, correções ergonômicas, uso de medicamentos ou modificações da rotina diária.

4.3.3 Estimulação transcraniana com corrente contínua

A estimulação com corrente contínua seguiu a montagem proposta por Fregni⁷⁰, com a aplicação de eletrodos de 35 cm² com esponjas embebidas em solução salina. O ânodo foi posicionado sobre C3 (sistema internacional 10-20 de EEG), correspondente ao córtex motor primário à esquerda. O cátodo foi posicionado na região supra-orbital direita. A corrente elétrica foi produzida por estimuladores do tipo galvano-farádico ou produtores de corrente variadas disponíveis no mercado, devidamente

aferidos para verificação da confiabilidade da forma e intensidade de corrente. O estímulo foi feito com corrente contínua de 2 mA mantida por 20 minutos, sendo iniciado na primeira semana de tratamento após as avaliações iniciais e repetido uma vez por semana até serem completadas 10 sessões de estímulo. A aplicação placebo (*sham*) foi efetuada com a disposição dos eletrodos da mesma forma, porém após um minuto de aplicação a corrente foi desligada, com isso, a leve irritação cutânea percebida por alguns pacientes com a instalação do estímulo era percebida, porém com o correr do tempo ocorre acomodação dos mecanismos de percepção tátil e não resta mais sensação alguma. Este procedimento está documentado como uma forma válida de controle em estudos com ETCC⁷⁹. A série de estimulações semanais teve o seu início sincronizado com o atendimento pela equipe multiprofissional e terminou, em média, 2 semanas antes do final dos retornos terapêuticos. A estimulação transcraniana com corrente contínua tem sido descrita como segura para voluntários saudáveis⁸⁰. A eficiência do mecanismo de mascaramento foi avaliada no momento da última entrevista com os sujeitos, quando os mesmos foram questionados quanto a suas opiniões se o sistema produtor de corrente elétrica estava ligado ou desligado.

4.4 Avaliações

Os pacientes foram avaliados quanto ao desfecho primário, a dor, por meios dos seguintes instrumentos:

- Escala visual analógica (EVA) de intensidade da dor no momento da avaliação, que consiste numa linha de 100 milímetros em cujas extremidades estão as expressões “sem dor” e “dor máxima”. Solicitou-se às pacientes que apontassem a intensidade global da dor no momento da avaliação. A expressão “intensidade global da dor” nestes pacientes é um detalhe importante, pois não é infreqüente os mesmos afirmarem que uma parte do corpo está muito dolorosa, enquanto outras partes não. Se, porventura, os pacientes crêem que a dor de um segmento corpóreo está associada a um outro diagnóstico, então são comuns observações como “a dor da fibromialgia melhorou, mas a minha escoliose está doendo muito hoje”.
- Limiar pressórico de desencadeamento da dor por meio da dolorimetria de pressão. Neste método de avaliação um dinamômetro é aplicado com técnica padronizada sobre os pontos dolorosos usados para o diagnóstico da fibromialgia⁴ e os valores de pressão que desencadeiam a dor local são armazenados. A expressão “Índice dolorimétrico” (ID) corresponde à média desses valores de cada paciente.

O desfecho secundário deste estudo foi a qualidade de vida, para avaliá-la foram usados os seguintes instrumentos:

- A primeira versão brasileira do Questionário de impacto da fibromialgia (FIQ) (Anexo 3). O questionário de impacto da fibromialgia foi desenvolvido por Buckhardt⁸¹ para avaliação multidimensional de pacientes com fibromialgia, considerando atividades habitualmente comprometidas em mulheres norte-americanas, sua tradução livre foi publicada por Martinez⁸², tendo sido usada em diversos estudos brasileiros desde então. Uma nova versão brasileira foi recentemente publicada por Marques⁸³, todavia, como este estudo já havia se iniciado, deu-se continuidade ao uso da primeira versão. A primeira questão do instrumento avalia a capacidade funcional para atividades de vida diária e prática, principalmente para o cuidado da casa, sendo subdividida em 10 questões a serem respondidas por meio de uma escala do tipo *likert* sobre a frequência de sucesso para conseguir realizar tais tarefas. Outras duas questões pedem para os pacientes quantificarem o número de dias em que se sentiram bem ou tiveram dificuldade no trabalho na última semana. Por fim, as últimas sete questões são escalas visuais analógicas a respeito da quantidade de dor, interferência da dor nas atividades, cansaço, bem-estar matinal, rigidez matinal, ansiedade e nervosismo percebidos pelo paciente. A pontuação total varia de

0, que significa nenhum impacto, a 100, cujo significado é o impacto máximo.

- Versão brasileira do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36⁸⁴. Este é um questionário genérico multidimensional de qualidade de vida relacionada a saúde largamente utilizado em pesquisa clínica. Trinta e seis questões com respostas do tipo *likert* a respeito da impressão do indivíduo a respeito de dimensões variadas da sua funcionalidade são avaliadas no período das 4 semanas anteriores a aplicação do questionário. As informações apresentadas referem-se aos domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, aspectos emocionais, aspectos sociais, estado geral de saúde, dor, vitalidade e saúde geral – para cada um deles é atribuído um escore que varia de 0, que é a pior pontuação a 100, melhor resultado possível.

Outros instrumentos foram usados como forma de avaliar se os ganhos eventualmente observados poderiam dever-se a fatores de confusão, como o estado emocional e capacidade funcional:

- Para controle da intensidade da depressão foram aplicadas as versões brasileiras do Inventário de depressão de Beck (IDB)⁸⁵ (Anexo 5) e da Escala de Hamiltom (HAM-D). O IDB consiste em 21 itens, incluindo sintomas e atitudes, cuja intensidade varia de 0 a 3.

Os itens referem-se a tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, sensação de punição, auto-depreciação, auto-acusações, idéias suicidas, crises de choro, irritabilidade, retração social, indecisão, distorção da imagem corporal, inibição para o trabalho, distúrbio do sono, fadiga, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática e diminuição da libido. Recomendam-se as seguintes notas de corte e seus significados: pontuação menor que 10 significa estar sem depressão ou com depressão mínima, de 10 a 18, depressão leve a moderada; de 19 a 29, depressão moderada a grave e de 30 a 63, depressão grave⁸⁵.

- Escala de Hamilton (HAM-D) (Anexo 6). A HAM-D enfatiza os sintomas somáticos, o que a torna particularmente sensível a mudanças vivenciadas por pacientes gravemente deprimidos, foi usada a versão com 21 itens que foram avaliados de acordo com a intensidade e a frequência dentro de um período determinado de sete dias. Na prática clínica de pesquisa, aceita-se que escores acima de 25 pontos identificam pacientes gravemente deprimidos; entre 18 e 24 pontos, pacientes moderadamente deprimidos, e entre 7 e 17, pacientes levemente deprimidos⁸⁶.
- A capacidade funcional foi controlada por meio do questionário Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ) que avalia a dificuldade que o paciente apresenta para a realização de uma relação de 20 atividades rotineiras⁸⁷ (anexo 7).

O uso de medicamentos foi controlado ao longo do tratamento, sendo armazenados os dados a respeito do uso de analgésicos e de da dose diária de adjuvantes como antidepressivos e relaxantes musculares.

As avaliações ocorreram antes e ao final do programa terapêutico, sem a realização de controles após o término do estudo por um pesquisador que desconhecia o tipo de estimulação a que os sujeitos do estudo haviam sido submetidos.

4.5 Estatística

O cálculo do tamanho amostral utilizou a EVA como desfecho principal do estudo. Definiu-se que uma redução mínima 2,5 pontos a mais nessa escala, para qualquer um dos grupos, representaria uma vantagem terapêutica sobre o outro grupo. Apesar de ser uma exigência extremamente rigorosa para considerar o resultado da intervenção válido, pois não é habitual que se encontrem efeitos tão marcantes nos pacientes com fibromialgia, a determinação da magnitude do efeito clínico desejado baseou-se nos resultados de Fregni⁷⁷, que chegou a observar uma redução da média da pontuação na EVA de mais que 8 no início do seu experimento para valores entre 3 e 4 pontos após 5 dias de ETCC sem outros tipos de intervenção terapêutica. Considerando dados prévio de Riberto⁶ sobre os

valores médios de EVA nos pacientes com esse diagnóstico nos locais onde este estudo foi realizado ($6,7 \pm 1,9$), com poder de 80% e significância de 0,5%, a quantidade de 10 pacientes para cada grupo foi definida, considerando um teste bicaudal de comparação de médias. Por fim, levando em conta que pudessem vir a ocorrer perdas, foi estimada a alocação total de 12 pacientes em cada grupo, num total de 24 pessoas no estudo.

Foi desenvolvido um modelo misto para ANOVA no qual o sujeito foi considerado como afeito aleatório, enquanto o tipo de tratamento e o tempo decorrido foram considerados como efeitos fixos. Portanto, foram incluídas as seguintes variáveis de efeito fixas no modelo: tempo (antes e depois da estimulação); tipo de estimulação (ETCC/tratamento padrão versus ETCC *sham*/tratamento padrão) e a interação tempo*tipo de estimulação. Os dados dos pacientes que não permaneceram no estudo foram tratados de acordo com a intenção de tratamento.

Numa forma exploratória, as correlações da melhora da dor com a duração da doença, idade e níveis basais de dor foram avaliadas. Finalmente, para verificar se as alterações dos níveis dolorosos foram influenciadas pelas mudanças na depressão ou na ansiedade, foram correlacionadas às melhoras no nível de dor com as mudanças de humor e ansiedade, indexadas pela EVA.

Para verificação da eficácia do mascaramento foi elaborada uma tabela de contingência considerando o tipo de estímulo e a opinião dos

sujeitos de pesquisa e realizados o teste qui-quadrado para verificar a aproximação desses resultados com a distribuição por chance.

Para uma análise exploratória dos resultados a fim de serem isolados aspectos que pudessem facilitar a identificação de bom prognóstico ao tratamento, as pacientes com ao menos 2,5 pontos de redução na EVA foram consideradas “respondedoras” ao tratamento e comparadas ao restante da amostra. Da mesma forma, foram comparados os dados de pacientes que obtiveram redução de pelo menos 25% do escore na FIQ com aquelas que não apresentaram tamanha melhora.

Todos os resultados foram resumidos para a apresentação na forma de média de desvio padrão, a não ser que expressamente apresentado de outra forma. A significância estatística refere-se a testes bicaudais, com $p < 0,05$.

5 Resultados

5.1 Características gerais da amostra

Foram arroladas para o estudo 40 pacientes que participaram do programa multidisciplinar de reabilitação de fibromialgia na Divisão de Medicina de Reabilitação no período entre julho de 2006 e dezembro de 2007, porém após o esclarecimento dos objetivos e métodos, apenas 23 pacientes concordaram em participar do estudo, dos quais 11 foram alocadas no grupo com estimulação ativa e 12 do grupo sob estimulação *sham*. Apenas 1 paciente do grupo experimental no qual a corrente elétrica permaneceu ligada ao longo dos 20 minutos interrompeu a participação na estimulação, tendo continuado apenas na intervenção multidisciplinar. Isso ocorreu na sexta sessão e o motivo aventado para essa desistência quanto ao estímulo foi o fato de já se sentir bem. Todavia ela comparecer à avaliação final do tratamento e seus dados foram tratados de acordo com a intenção de tratamento, como mencionado na sessão de análise estatística dos métodos.

Os dados gerais e clínicos basais da amostra completa e dos grupos estão expressos na tabela 1. Em virtude do tamanho reduzido dos grupos, não foram feitas comparações entre os mesmos, mas pode-se dizer que os

pacientes sob estimulação ativa eram em média mais velhos e seu período de educação formal médio era menor. Também tinham queixas de dor generalizada há mais tempo menos e com uma frequência maior eram economicamente inativas.

Tabela 1 – Características gerais e clínicas dos sujeitos estudados

	<i>Total</i>	<i>Ativa</i>	<i>Sham</i>
N	23	11	12
Idade (anos)	55,3 ± 11,9	58,3 ± 12,1	52,4 ± 11,5
Educação formal (anos)	7,7 ± 4,9	6,3 ± 5,2	8,9 ± 4,4
Economicamente ativas (%)	18,2	27,3	50,0
Dor generalizada (anos)	7,9 ± 10,8	9,9 ± 11,8	6,4 ± 10,2

A Tabela 2 expressa as doses médias de medicamentos usados pelas pacientes ao início do tratamento, de acordo com o grupo farmacológico. Todas as pacientes que usavam antidepressivo tricíclico estavam sob uso de amitriptilina. Nos demais grupos de drogas também havia muita homogeneidade na com relação às drogas em uso, em virtude da restrição de variedades disponíveis para dispensação na rede pública ou na farmácia hospitalar. Desta forma, os inibidores seletivos de recaptção de serotonina

foram representados exclusivamente pela fluoxetina, os analgésicos simples pelo paracetamol, os opióides fracos pela codeína, os antiinflamatórios não-hormonais pelo naproxeno e os relaxantes musculares pelo carisoprodo. Fora desse padrão, uma paciente no grupo sob estimulação ativa usava nimesulide ao invés de naproxeno. Outros medicamentos usados foram: gabapentina usada por uma paciente no grupo *sham* e clorpromazina usada por uma paciente no grupo *sham* e duas pacientes no grupo sob estimulação ativa. As diferenças entre as doses médias dos medicamentos entre os grupos não atingiram significância estatística. Também não houve mudança da dose média dos medicamentos ao final do tratamento.

Tabela 2 – Doses diárias médias dos grupos de medicamentos usados com maior prevalência nos grupos antes do início do estudo, conforme o tipo de estimulação

Estímulo	Drogas					
	ADT	IRSS	AS	OF	AINH	RM
Ativo	30 ± 14	35 ± 10	1250 ± 524	100 ± 0	1000 ± 577	750 ± 173
<i>Sham</i>	33 ± 13	17 ± 8	1500 ± 500	120 ± 42	250 ± 176	750 ± 300

Legenda: ADT: antidepressivos tricíclicos, IRSS: inibidores seletivos de recaptção de serotonina, AS: analgésicos simples, OF: opióides fracos, AINH: antiinflamatórios não-hormonais, RM: relaxantes musculares

5.2 Dor

Quanto ao desfecho primário, a intensidade da dor medida pela EVA, o nível inicial médio da amostra total foi de $5,8 \pm 1,7$, enquanto ao final do tratamento foi de $5,1 \pm 2,2$ ($p=0,22$). No grupo sob estimulação ativa esses valores evoluíram de $5,7 \pm 1,7$ para $5,1 \pm 2,3$ e no grupo *sham* de $5,9 \pm 1,7$ para $5,2 \pm 2,9$, sem significância estatística em qualquer um dos grupos. Quanto à avaliação do nível médio de dolorimetria de pressão, o valor inicial da amostra evoluiu de $2,5 \pm 1,0$ kmf/cm² para $2,5 \pm 0,9$ kmf/cm², sendo que no grupo sob estimulação ativa a evolução foi de $2,6 \pm 0,6$ kmf/cm² para $2,7 \pm 0,5$ kmf/cm² e no grupo sob estimulação *sham* esses valores evoluíram de $2,5 \pm 1,4$ kmf/cm² para $2,3 \pm 1,1$ kmf/cm². Não foi obtida significância estatística em qualquer das comparações dos níveis iniciais para os níveis finais.

5.3 Qualidade de vida

Com relação à qualidade de vida os dados da amostra total evoluíram de um valor médio na FIQ de $62,6 \pm 12,4$ para $56,4 \pm 22,8$ ($p=0,11$). Apesar de não ter sido observada significância estatística, deu-se prosseguimento à análise desses dados numa investigação exploratória, sendo que o grupo

sob estimulação ativa evoluiu de $62,1 \pm 11,5$ para $49,2 \pm 21,2$, em níveis marginalmente significativos ($p=0,056$) enquanto o mesmo não ocorreu no grupo *sham*, onde tais valores progrediram de $62,6 \pm 12,3$ para $57,9 \pm 26,4$ ($p=0,18$) (Figura 1).

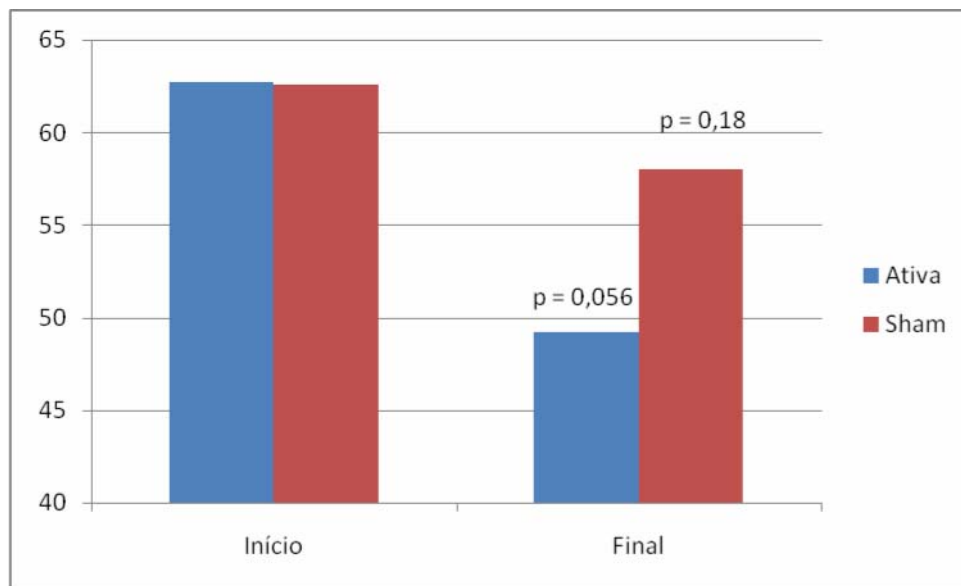


Figura 1 – Evolução dos valores médios do questionário da FIQ do início ao final do tratamento nos grupos estudados.

Os resultados relativos ao questionário SF-36 estão expressos na tabela 3. De forma geral, houve melhora dos escores médios da amostra como um todo ao longo do período estudado. Todavia, apenas a dimensão “Dor” apresentou mudança estatisticamente significante desses valores.

Especificamente com relação à variação da dimensão “Dor” desse questionário, os valores iniciais e finais dos escores dessa dimensão foram avaliados em cada um dos grupos. No grupo sob estimulação ativa esse

escore partiu de um valor médio de $26,6 \pm 12,9$ para $45,6 \pm 15,1$, em níveis significativos ($p=0,006$) enquanto o mesmo não ocorreu no grupo *sham*, onde tais valores progrediram de $33,8 \pm 17,1$ para $38,5 \pm 19,0$ ($p=0,15$) (Figura 2).

Tabela 3 – Comparação dos valores iniciais e final da amostra completa de pacientes de acordo com os domínios do questionário SF-36 (n=23)

	Início	Final	p
Capacidade física	$33,5 \pm 21,9$	$34,3 \pm 16,4$	0,900
Aspectos físicos	$10,9 \pm 23,6$	$20,2 \pm 33,2$	0,064
Dor	$30,4 \pm 15,4$	$40,5 \pm 17,4$	0,006
Estado geral de saúde	$48,7 \pm 16,7$	$49,7 \pm 17,2$	0,587
Vitalidade	$34,8 \pm 19,4$	$34,2 \pm 21,0$	0,911
Aspectos sociais	$54,8 \pm 22,5$	$56,0 \pm 24,9$	0,858
Aspectos emocionais	$27,3 \pm 35,0$	$28,3 \pm 36,3$	0,497
Saúde mental	$50,1 \pm 23,1$	$51,4 \pm 21,8$	0,796

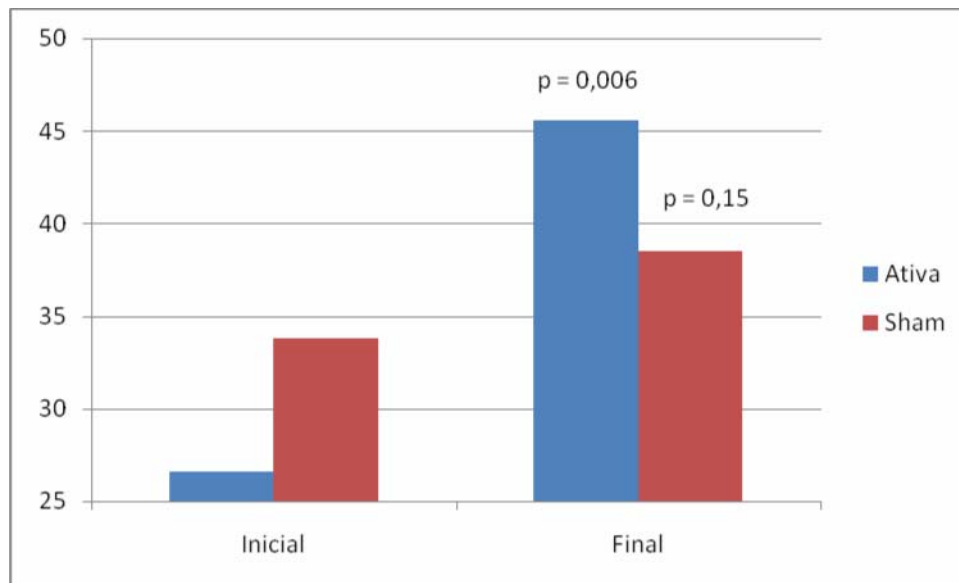


Figura 2 – Evolução dos valores médios dos escores do domínio “Dor” do questionário SF-36 do início ao final do tratamento nos grupos estudados.

5.4 Fatores de confusão

Os mesmos procedimentos analíticos foram realizados para os dados das variáveis às quais foi atribuído um possível fator de confusão, o humor avaliados pelas escalas de HAM-D e IDB, e a capacidade funcional avaliada pelo questionário HAQ (Tabela 4). Uma vez que o escore do questionário HAQ evoluiu significativamente para valores menores ao final do estudo, a evolução em cada um dos grupos de estímulo também foi comparada, sendo observada a progressão dos dois grupos para melhora significativa - no grupo sob estimulação ativa: $1,54 \pm 0,47$ para $1,28 \pm 0,40$ e no grupo *sham*:

1,50 ± 0,49 para 1,22 ± 0,46 (Figura 3). Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação a esses três parâmetros ao início do tratamento.

Tabela 4 – Valores médios dos escores obtidos com o IDB, HAM-D e HAQ

	Início	Final	p
IDB	16,9 ± 10,1	13,9 ± 8,5	0,25
HAM-D	20,2 ± 7,5	16,7 ± 7,4	0,21
HAQ	1,51 ± 0,47	1,24 ± 0,46	0,0005

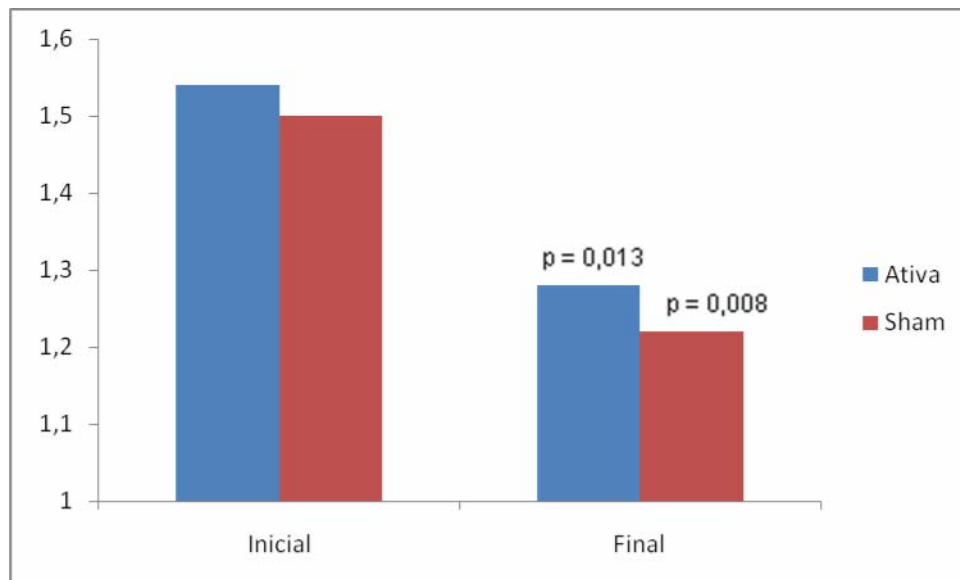


Figura 3 – Evolução dos valores médios dos escores do questionário HAQ do início ao final do tratamento nos grupos estudados.

5.5 Mascaramento

A fim de verificar a eficácia do mascaramento, foram tabuladas as opiniões das pacientes com relação a que tipo de estimulação foram expostas de acordo com o grupo em que se foram alocadas, como apresentado na tabela 5. O teste de Fischer mostrou que a distribuição de concordâncias entre às opiniões dos sujeitos do estudo referentes ao tipo de estimulação que receberam não esteve associada ao tipo de estimulação ($p = 0,92$), ou seja, não houve uma associação entre receber a estimulação e manifestar a sensação de ter percebido o aparelho ligado, e vice-versa, indicando que o procedimento de mascaramento foi bem sucedido.

Tabela 5 – Distribuição das opiniões ao final do tratamento dos sujeitos do estudo quanto ao tipo de estimulação recebida

		Opinião			Total
		Ligado	Desligado	Não soube opinar	
Tipo de estimulação	Ativa	5	4	2	11
	Sham	5	4	3	12
Total		10	8	5	23

5.6 Correlações e análise exploratória dos dados

Para as duas variáveis dependentes que mostraram alguma associação com o tipo de estimulação realizada, o domínio “dor” do questionário SF-36 e a FIQ, foram calculadas correlações entre a variação dos escores no grupo sob estimulação ativa e as características demográficas e clínicas (EVA inicial e ID). Não houve correções significantes, porém correlações moderadas foram percebidas entre o domínio “dor” do SF-36 e idade ($r=0,53$; $p=0,09$) e entre FIQ e o nível educacional ($0,52$; $p=0,097$), de forma que os pacientes mais jovens e com maior período de educação formal tiveram melhores evoluções.

A comparação entre as pacientes consideradas “respondedoras” ao tratamento com relação a redução na EVA não permitiu a identificação de diferenças entre os grupos, assim as 5 pacientes que apresentaram melhoras maiores ou iguais a 2.5 na pontuação da dor não diferiram das demais com relação ao tipo de estimulação usado ou qualquer outro parâmetro basal, sejam as características demográficas ou clínicas. O mesmo foi observado com relação ao grupo de 8 pacientes com redução da FIQ em pelo menos 25% dos valores iniciais, que em nenhum aspecto diferiram das demais, que não obtiveram tanta resposta.

6 Discussão

6.1 Tratamento multidisciplinar da fibromialgia

Em virtude das suas múltiplas manifestações clínicas, que variam desde dor musculoesquelética até queixas noutros sistemas corpóreos em alta prevalência⁶, a fibromialgia não responde às intervenções terapêuticas únicas, como a administração isolada de medicamentos ou a aplicação exclusiva de técnicas fisioterapêuticas. A intervenção multidisciplinar tem sido recomendada como a melhor abordagem para pacientes com esta condição clínica³¹. A lógica por trás dessa abordagem considera que o acúmulo de melhoras diminutas em domínios diferentes como a capacidade física, aspectos emocionais e sociais dessas pessoas pode resultar em melhora significativa da funcionalidade global desses pacientes. Entre as atividades mais recomendadas estão: a) o treinamento cardiovascular por meio de caminhadas ou exercícios de solo e piscina, preferencialmente sob supervisão profissional^{34,35,39}; b) esforços educativos para subsidiar o entendimento da doença e das técnicas de controle da dor³⁹; e c) intervenções farmacológicas com antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina⁸⁸ ou opióides fracos³³. A eficácia de intervenções multidisciplinares para fibromialgia, com desfechos como a redução da dor avaliada pela EVA ou melhora da funcionalidade global

avaliada pela FIQ foi demonstrada por diferentes autores³¹. Todavia, é necessário ressaltar que a maior parte dos estudos com intervenções não-farmacológicas tem sérias restrições quanto aos processos de mascaramento e determinação de controles com placebo, o que limita as suas conclusões. Devido a interferência da dor em aspectos múltiplos da funcionalidade desses pacientes, instrumentos compostos que envolvem dimensões como dor, qualidade do sono, capacidade funcional e estado emocional são recomendados para avaliar os resultados dessas intervenções⁴⁰, em particular, destaca-se a FIQ.

A observação de resultados inexpressivos com relação à intensidade da dor medida pela EVA não foi inesperada, uma vez que a experiência clínica do autor e resultados anteriores não publicados mostraram pouca melhora segundo esse parâmetro. Por outro lado, medidas compostas, contendo aspectos variados da qualidade de vida também não mostraram resultados significantes. Com relação aos resultados avaliados pela FIQ, a tendência a achados significantes é sugestiva de que o tamanho diminuto da amostra não tenha sido suficiente para observar esse resultado, mas o tamanho da amostra foi calculado para outro desfecho e embasada em resultados anteriores⁷⁷, o que reduz parcialmente esse problema estatístico. A significativa redução dos valores médios do HAQ indicam menor comprometimento da capacidade funcional ao final do programa de reabilitação, o que é de se esperar, tendo em vista que as orientações recebidas pelas pacientes quanto a ergonomia, otimização e adaptação das tarefas domésticas. Também, a prática de condicionamento físico por 4 meses, permite o ganho de força e capacidade

aeróbia, o que diminui o esforço associado à realização de tarefas cotidianas mais simples ou mesmo de maior demanda cardiovascular, implicando em aumento da capacidade funcional.

6.2 Segurança e efeitos adversos

No estudo conduzido para esta tese os efeitos adversos observados foram de alguma tontura ao ligar e desligar a corrente contínua. Estudos funcionais e de neuroimagem demonstraram que a ETCC anódica está associada a alteração local do fluxo sanguíneo⁸⁹, mas não está relacionada com edema ou distúrbios da barreira hemato-encefálica^{90,91}, o que em parte garante a segurança do procedimento. Com relação a segurança da ETCC, um estudo recente a respeito dos efeitos adversos foi conduzido com 102 pacientes e voluntários sadios que preencheram um questionário direcionado a ocorrência e intensidade de sensações associadas a sessão de ETCC. Esse estudo mostrou que 70,6% dos pacientes perceberam alguma parestesia sob os eletrodos durante a sessão e 35,5% sentiram fadiga moderada. Após a sessão, 11,8% tiveram cefaléia, 2,9% náusea e 0,98% relataram insônia, indicando que o procedimento é bastante seguro e os efeitos adversos são transitórios e de fácil controle⁹². A partir do exposto nos parágrafos acima, pode-se concluir que a estimulação se apresenta como um

recurso eficiente, indolor, de fácil aplicação que pode ser usado como estratégia complementar no controle da dor. A aplicação da ETCC é segura e o equipamento necessário é simples, de baixo custo e operação e facilmente encontrado no comércio, por outro lado, a aplicação de EMT é condicionada a um certo grau de treinamento, o equipamento é muito mais caro e existe o risco de efeitos adversos graves como convulsões, porém os mesmo podem ser evitados com a devida atenção às medidas de segurança na aplicação⁴⁸.

6.3 A associação da ETCC ao tratamento multidisciplinar

Apesar de o programa de reabilitação para fibromialgia com intervenção multidisciplinar estar associados a redução da dor, na maior parte dos casos os ganhos clínicos são limitados, como foi observado neste estudo onde os níveis médio de dor aferida pela EVA diminuíram ao longo do período de observação, porém de forma estatisticamente não significativa.

Nós testamos, então, se a estimulação cerebral não-invasiva com ETCC poderia aumentar os efeitos desse programa sobre a redução da dor. O raciocínio por trás do uso da ETCC foi aprimorar os ganhos do programa multidisciplinar com base nos mecanismos dessas duas intervenções. O aprendizado de novas habilidades, que neste caso seriam as estratégias comportamentais voltadas para controle da dor, está associado a mudanças

na atividade e excitabilidade neuronal. Elas podem refletir mudanças na atividade sináptica. A manipulação bem-sucedida da excitabilidade cortical para melhorar os processos de aprendizado tem sido demonstrada em humanos com a estimulação magnética transcraniana (EMT)^{73,92}. Ao modificar a atividade neuronal espontânea e, portanto, aumentar a atividade num modo mais fisiológico, a ETCC pode ser usada de forma prática durante a realização do treinamento. Na verdade, vários estudos mostraram que a ETCC pode aumentar os ganhos cognitivos quando associada com intervenções comportamentais^{71,73,93,94}.

Apesar de haver relatos de usos da ETCC por períodos menores 13 minutos, com alterações fisiológicas do córtex cerebral de longo prazo⁶⁹, as intervenções clínicas têm usado a estimulação por 20 minutos^{70,93} e preferimos seguir esse parâmetro. O uso da ETCC para dor já foi destacado anteriormente, na sessão introdutória desta tese, mas convém recordar que sua aplicação seguindo os mesmos parâmetros usados neste ensaio clínico resultaram em alívio dos sintomas dolorosos em um caso relatado de dor visceral de origem oncológica⁷⁶, mielopática⁷⁰ e na fibromialgia⁷⁷.

Foi possível, então, mostrar uma melhora significativa da dor avaliada pelo domínio "Dor" do questionário SF-36 apenas com a ETCC ativa. Alguns pontos precisam ser discutidos com relação a avaliação por esse instrumento. Inicialmente, é preciso lembrar que não foram identificadas alterações na dor medida pela EVA. A maior razão para isso é que esse instrumento mede a dor agudamente e não durante as 4 semanas prévias, nas quais os pacientes estavam em tratamento. Nesse aspecto, o SF-36 é um

instrumento mais apropriado uma vez que avalia um período mais longo e torna-se mais sensível para as modificações do padrão doloroso, pois a somatória de impressões sobre a dor durante o período lembrado diminui a importância de picos de dor, dividindo suas repercussões com os ganhos observados nos intervalos e que houve alívio da queixa. Além disso, este último instrumento investiga não apenas sobre a quantidade de dor no corpo nas últimas quatro semanas, mas também quanto ela interferiu na vida social. Assim, enquanto o primeiro instrumento se restringe à intensidade da sensação dolorosa, o segundo avalia a repercussão da mesma sobre outros comportamentos associados a dor, como isolamento, vitimização e perda de controle sobre a própria vida. Durante a avaliação, solicitou-se às pacientes, no momento de apontar o valor da dor na EVA, que indicassem a intensidade da dor no momento, mas não foram raras as observações do tipo “a dor da fibromialgia está muito melhor, mas nesta semana apareceu uma dor forte no meu ombro”, indicando que a dor generalizada havia de fato diminuído, mas havia ainda um ponto de dor muito forte e, por isso, a avaliação pela EVA era mantida muito elevada. Quando se usa, no entanto um instrumento de maior varredura ao longo do tempo ou quando se mede paralelamente a interferência da dor sobre outros aspectos da vida do indivíduo, como é o caso do domínio “Dor” do questionário SF-36, então se pode entender se a intensidade e importância da dor se manteve inalterada ou não, alternativamente poder-se-ia usar um diário de dor para ser preenchido pelas pacientes, mas essa medida não foi cogitada na elaboração do estudo. Essas parecem ser as explicações para a redução da dor no domínio específico

“Dor” no SF-36 e não na EVA. Colabora para essa interpretação o fato de que houve significativa melhora da capacidade funcional avaliada pela HAQ em ambos grupos, o que pode estar associado especificamente à prática de condicionamento físico, com melhora da capacidade aeróbia e força e que pode agir como um fator de confusão na interpretação dos resultados.

Outro aspecto importante é que enquanto os demais estudos clínicos com ETCC foram conduzidos com estímulos repetidos diariamente, neste estudo a frequência de repetição foi semanal. A proposta de usar sessões semanais foi baseada no fato de que a ETCC induziu efeitos cumulativos que perduraram por até duas semanas para condições com dor crônica⁷⁰ e para até um mês para depressão⁹⁵. Assim, a hipótese que foi trabalhada era que mesmo com um espaçamento tão grande entre as sessões, a estimulação semanal poderia induzir efeitos cumulativos. Uma hipótese explicativa para a não observação de diferenças estatisticamente significantes entre os grupos no que se refere a dor medida pela EVA pode dever-se, também a frequência de estimulações usada, que pode não ter sido suficiente para que houvesse efeito cumulativo das alterações fisiológicas. Porém, esse tema não está de todo resolvido, uma vez que um estudo recente com a doença de Parkinson mostrou que sessões semanais de EMTr induzem benefício clínico cumulativo e significativo nesses pacientes⁹⁶. No caso específico da dor, há o relato de Lefaucheur⁶¹ com o uso de estimulações mensais com EMTr para a manutenção do controle da dor em uma paciente com dor neuropática por 16 meses até a mesma ser submetida a implante de eletrodo cortical.

Também é necessário destacar que os estudos anteriores com ETCC para redução da dor, seja no paciente com dor oncológica, ou noutros com dor mielopática e na fibromialgia compararam esse procedimento apenas com as terapias que já estavam em uso e a mesma estratégia de estimulação *sham*, portanto sem nenhuma outra intervenção nova. Neste estudo, todos os pacientes foram expostos a intervenção multiprofissional, que tem fortes repercussões sobre a funcionalidade como um todo, e que pode ter reduzido, desta forma, a magnitude do efeito da ETCC, pois ambos os grupos melhoraram (de forma estatisticamente significativa para de acordo com o HAQ e o domínio “Dor” do SF-36, e marginalmente significativa para a escala FIQ). Assim, como os dois grupos evoluíram na mesma direção, a percepção de diferenças entre eles exige amostras maiores que a estudada.

Trata-se, nesse caso de um erro estatístico do tipo II, no qual se afirma que a diferença entre os grupos não existe, quando de fato ela existe. O cálculo do tamanho da amostra neste estudo foi embasado numa expectativa de melhora diferencial de 3 pontos na escala EVA, valor que foi determinado definido como clinicamente relevante e sustentado por achados anteriores quanto ao efeito de curto prazo da ETCC nesse grupo de pacientes⁷⁷. Uma vez que o tamanho da amostra calculado foi próximo àquele usado noutros estudos clínicos sobre o efeito analgésico da ETCC, pareceu razoável manter concentrar os esforços sobre esse número calculado. Uma observação retrospectiva dos métodos, com base nos resultados obtidos e na proposta das intervenções usadas, leva ao

questionamento sobre se o desfecho principal foi adequadamente definido. Neste aspecto, é importante considerar se não seria melhor usar como desfecho primário a redução do impacto da fibromialgia sobre a funcionalidade avaliada pela FIQ, uma vez que a intervenção multidisciplinar é voltada para a funcionalidade como um todo.

A escassez de diferença nos ganhos do grupo sob estimulação ativa poderia ser explicada por uma distribuição peculiar das características iniciais dos grupos. Apesar de não terem sido comparações estatísticas entre os valores basais dos grupos devido ao seu tamanho restrito, pode-se observar que as pacientes que receberam a estimulação *sham* eram em média mais jovens, e sua escolaridade era mais avançada (Tabela 1). Todos esses fatores estão relacionados a melhores prognósticos nos tratamentos para síndromes dolorosas crônicas, especialmente quando a intervenção inclui medidas de direcionamento cognitivo e alterações comportamentais, pois particularmente o nível educacional mais elevado favorece uma melhor compreensão das estratégias ensinadas, bem como flexibilidade para experimentação de formas alternativas de enfrentamento da dor por meio da mudança comportamental. Como o estudo das correlações entre as variáveis de desfecho que apresentaram algum ganho mostrou que as pacientes mais jovens e com maior período de educação formal apresentaram maior ganho na capacidade funcional e controle da dor, esse pode ter sido um dos fatores que reduziu a diferença dos ganhos entre os grupos, pois os ganhos adicionais proporcionados pela ETCC ao grupo com estimulação ativa podem não ter sido tão evidenciados. O estudo de Fregni⁷⁷

avaliou o efeito isolado da ETCC, sem qualquer tipo de intervenção comportamental, por isso seu resultado final pode ter ficado mais evidente.

Interessantemente, a associação da ETCC com o tratamento padrão não mostrou interferência sobre domínios diferentes da QdV avaliadas pelo SF-36 e outras escalas. A principal razão para isso pode ser a localização escolhida para a estimulação: o córtex motor primário e não outras áreas associadas com o processamento emocional e planejamento, tal como o córtex pré-frontal dorso-lateral, onde é realizado o estímulo não-invasivo com finalidade terapêutica para depressão⁹⁵.

Ainda com relação às poucas diferenças entre as melhoras dos grupos em estudo, poder-se-ia creditá-la à limitação do mascaramento dos procedimentos utilizados. Respostas diferenciadas de cada grupo poderiam ser produzidas se houvesse a percepção ou não do estímulo real pelas pacientes. Os resultados apresentados na tabela 5 mostram que a opinião das pacientes com relação ao tipo de estimulação que haviam recebido ao final do tratamento de 10 semanas não diferiu estatisticamente daquilo que seria esperado meramente pelo acaso. Esse achado é concordante com o estudo de Gandinga⁷⁹, que mostrou que a estratégia de desligar o estimulador após um minuto de início da sessão consiste num bom estímulo *sham*. O problema com estudos clínicos que envolvem procedimentos é que o operador do aparelho ou aplicador da técnica terapêutica em questão não pode ser mascarado e tem, portanto, conhecimento sobre o tratamento que é aplicado ao paciente. Como estratégia para eliminar o viés que poderia ser introduzido no estudo, foi incluído um avaliador que não participou da

estimulação ou da alocação dos pacientes, e desconhecia o tratamento aplicado. Esse modelo de estudo é apropriadamente qualificado como duplo simples-cego.

Deve-se ressaltar que uma das medidas indiretas da dor nesses pacientes foi por meio da dolorimetria de pressão, que foi traduzida por uma média do limiar desencadeante de dor ao estímulo pressórico nos pontos usados como critério para o diagnóstico da fibromialgia⁴. O ID avalia o quanto o paciente está sensível á pressão, indicando, portanto a sua sensibilidade global aos estímulos nociceptivos ou não-nociceptivos externos. A avaliação desse parâmetro não trouxe qualquer indício de mudança ao longo do tratamento, o que vai ao encontro de outros estudos⁹⁷. Todavia, o estudo recente de Passard⁶⁷ mostrou redução desse índice, mais acentuada no lado do corpo contralateral ao estimulado, porém sem alteração da contagem de pontos dolorosos. Isso indica que o efeito analgésico da estimulação transcraniana sobre o córtex motor deve-se em menor parte a redução da nocicepção, e provavelmente em maior parte à alteração central do processamento do sinal doloroso.

Nossos resultados confirmam a idéia de que a ETCC pode ser um tratamento eficaz para dor crônica, assim como foi mostrado para lesão medular⁷⁰ e Fibromialgia⁷⁷. Na verdade, outras técnicas de estimulação cerebral como a EMTr e a estimulação epidural sobre M1 também mostraram resultados positivos^{61,98}. A ETCC anódica está associada com uma *up-regulation* da excitabilidade do córtex motor, que parece ser responsável pela modulação da percepção da dor por meio de áreas como

o tálamo⁵² e também foi demonstrada em estudos de neuroimagem^{89,99}. Os mecanismos de ação da estimulação invasiva do córtex motor para o tratamento da dor ainda não foram elucidados, apesar de existirem algumas hipóteses. Estudos em animais demonstram que a dor reduz respostas aferentes na medula espinal, aparentemente por uma inibição pré-sináptica. Outros trabalhos demonstraram que a estimulação do córtex motor e não a do córtex sensitivo pode deprimir atividade espontânea dos neurônios talâmicos que se exacerbaram após a lesão do trato espinotalâmico. Recentes avanços nas técnicas de captação de imagem encefálica como a tomografia por emissão de pósitron (PET) permitiram investigar o papel do sistema nervoso central no processamento da dor. Por meio dessa técnica, foi possível detectar aumento do fluxo sanguíneo cerebral do tálamo ventro-lateral, tálamo medial, ínsula, giro do cíngulo anterior e tronco encefálico proporcionadas pela estimulação cortical motora⁹⁹. Um estudo publicado recentemente sugere que o alívio da dor induzido pela estimulação cortical invasiva é mediado, também, pela ativação de sistemas opióides endógenos¹⁰⁰. A estimulação do córtex motor produz ativação das camadas superficiais desse segmento cortical. Portanto, age sobre os interneurônios intracorticais e não sobre os axônios córtico-espinhais. A estimulação dessas fibras repassa a estimulação para diferentes áreas: projeções talamocorticais, projeções laterais córtico-corticais (especialmente no córtex pós-central e pré-motor) e conexões corticais locais em paralelo para as camadas corticais que se propagam tanto ortodromicamente como antidromicamente e levam a uma cascata de

eventos sinápticos resultando na modulação em várias cadeias neuronais que incluem os núcleos talâmicos, sistema límbico, núcleos do tronco encefálico e medula⁵⁷. Outra explicação é que os efeitos analgésicos sejam correlacionados com a regulação de neurotransmissores. Nesse sentido identificou-se uma elevação da atividade noradrenérgica após a estimulação com EMT que esteve relacionada com a melhora da dor. Além disso, um estudo com PET-scan sugere que a estimulação do córtex motor induza a liberação de opióides endógenos nas estruturas cerebrais relacionadas com a dor⁵⁷. Apesar do grande avanço nos últimos anos, essas teorias ainda se mostram insuficientes para explicar por que a estimulação do córtex motor em detrimento do córtex sensitivo é a responsável pelo alívio da sintomatologia, e futuros estudos deverão ser realizados a fim de encontrar a resposta adequada¹⁰¹.

7 Conclusões

Este estudo confirmou a hipótese de que associar ETCC anódica sobre o córtex motor ao tratamento multidisciplinar de reabilitação de pacientes com fibromialgia permite ganhos adicionais no controle da dor e das repercussões da dor sobre a funcionalidade. Todavia, não foi possível confirmar que a intensidade dolorosa momentânea medida pela EVA foi influenciada pela estimulação levada a cabo.

Com relação à hipótese secundária, os resultados obtidos sugerem que possa haver melhora adicional da qualidade de vida e do impacto da fibromialgia sobre a funcionalidade dessas pacientes sob tratamento multidisciplinar de reabilitação com a associação de ETCC.

Tendo em vista que os ganhos diferenciais entre os grupos foram praticamente restritos ao componente dor, sem interferência sobre nenhum outro domínio da qualidade de vida dos instrumentos avaliados, pode-se concluir também que a ETCC anódica sobre o córtex motor tem efeitos prioritariamente sobre a percepção dolorosa.

Em virtude da natureza exploratória deste estudo, no qual múltiplos desfechos foram avaliados, recomenda-se que novos estudos confirmatórios sejam levados adiante, com particular atenção aos aspectos relativos à qualidade de vida e à outras frequência de estimulação cortical não-invasiva.

8 Anexos

Anexo 1 - Aprovação da comissão de ética em pesquisa



APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 27.04.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **324/06**, intitulado: **“Verificação dos ganhos oferecidos pela estimulação transcraniana com corrente contínua como estratégia complementar ao programa multidisciplinar de tratamento de pacientes com fibromialgia”** apresentado pelo Departamento de **MEDICINA LEGAL, ÉTICA MÉDICA E MEDICINA SOCIAL E DO TRABALHO**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra “c”)

Pesquisador(a) Responsável: **Profa. Dra. Linamara Rizzo Battistella**

Pesquisador (a) Executante: **Dr. Marcelo Riberto**

CAPPesq, 27 de Abril de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Anexo 2 - termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Verificação dos ganhos oferecidos pela estimulação encefálica com corrente contínua como estratégia complementar ao programa multidisciplinar de tratamento de pacientes com fibromialgia

2. PESQUISADOR: Dr. Marcelo Riberto CARGO/FUNÇÃO: Médico assistente da Divisão de Medicina de Reabilitação HC-FMUSP.
UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Medicina de Reabilitação

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO	RISCO MÍNIMO	RISCO MÉDIO X
RISCO BAIXO	RISCO MAIOR	

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 1,5 (um ano e meio).

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa:

Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa com um novo aparelho que existe para a estimulação do cérebro humano. Esse aparelho (estimulação transcraniana com corrente contínua) tem sido usado desde a década de 1960 em estudos de estimulação do cérebro humano. Os resultados desses estudos mostram que esse aparelho pode melhorar as queixas de depressão de algumas pessoas. Este aparelho gera uma corrente de intensidade muito baixa (quase não se percebe) e essa corrente é dirigida para o seu cérebro através de duas esponjas úmidas que facilitam a passagem da corrente elétrica. Portanto, esse aparelho funciona como se fosse uma grande pilha. A corrente que passará sobre essas esponjas e pela sua cabeça será extremamente baixa. Para você ter uma idéia: essa corrente é centena de vezes mais baixa do que a corrente que passa nas tomadas em sua casa ou ainda a intensidade dessa corrente é mesma que aquela gerada por 4 pilhas pequenas. Portanto, você será submetido a uma corrente semelhante a 4 pilhas pequenas por 20 minutos. Você poderá sentir um leve formigamento no local em que as esponjas encostam no seu couro cabeludo.

No estudo você vai participar do seu tratamento para fibromialgia normalmente, vindo 3 vezes por semana para as atividades em grupo e para a ginástica. Todos os pacientes que concordarem em participar do estudo vão ser estimulados com o aparelho mencionado acima por 20 minutos, uma vez por semana, por 10 semanas seguidas. Alguns aparelhos vão estar ligados e outros não, mas você não vai saber disso, apenas o profissional que aplicar as esponjas na sua cabeça. Assim vamos saber se o aparelho realmente funciona para redução da dor e do mal estar em pacientes com fibromialgia.

Caso você concorde em fazer parte do estudo, nós iremos aplicar vários testes para saber como está a sua dor antes do tratamento e em vários meses depois do final do tratamento. São testes para ver como você sente que a sua vida está, como por exemplo o relacionamento com as outras pessoas, com o trabalho, com os cuidados da casa e as suas emoções. Você ficará acordado durante toda a sessão de estimulação e não sentirá dor ou nenhum desconforto. Os pesquisadores estarão acompanhando você durante todo o procedimento e a qualquer momento você poderá interromper a estimulação ou pedir mais informações se julgar necessário.

Este procedimento já é utilizado há algum tempo em vários países. As queixas mais freqüentes dos pacientes que já utilizaram este tratamento são formigamento no local de aplicação da estimulação e leve sonolência durante a aplicação. As pesquisas mostram que não existe risco de qualquer dano cerebral.

Com este estudo, esperamos descobrir uma nova forma de melhorar a vida das pessoas que tem fibromialgia. Atualmente a melhor forma de tratamento para as pessoas com fibromialgia é o programa de terapia de grupo, medicamentos e ginástica que você já participará, assim o que queremos com este estudo é perceber se o estímulo elétrico na cabeça pode aumentar o resultado desse tratamento.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

Você vai participar de um projeto de pesquisa e a qualquer momento terá todo o direito de perguntar aos médicos e profissionais responsáveis sobre eventuais dúvidas em relação a todos os procedimentos, aos riscos à sua saúde e potenciais efeitos positivos para você. Sempre pergunte se você tiver qualquer dúvida. Se durante a pesquisa você quiser interromper a sua participação, ou seja, não realizar mais a pesquisa por qualquer motivo (inclusive você não precisa explicar para o pesquisador o motivo), você tem todo o direito em fazer isso, e você não terá nenhuma perda com relação ao seu tratamento futuro no hospital.

Toda a informação que você passar nesta pesquisa será confidencial e ficará bem guardada num local onde só você e os pesquisadores terão acesso. Se você tiver algum problema de saúde causado por essa pesquisa o tratamento no Hospital da Clinicas será um direito seu.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dra. Marcelo Riberto - tel (11) 5549-0111 (r: 220)

Rua Diderot 43 Vila Mariana São Paulo SP 04116-030

vi. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de 200 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Marcelo Riberto

Anexo 3 - Questionário de impacto da fibromialgia

Questionário de Impacto da Fibromialgia

	Você é capaz de:	Sempre	Algumas vezes	Ocasional	Nunca
1	Fazer compras	0	1	2	3
2	Usar máquina de lavar	0	1	2	3
3	Preparar refeições	0	1	2	3
4	Lavar louça	0	1	2	3
5	Usar aspirador de pó	0	1	2	3
6	Arrumar camas	0	1	2	3
7	Andar vários quarteirões	0	1	2	3
8	Visitar amigos e parentes	0	1	2	3
9	Fazer jardinagem	0	1	2	3
10	Dirigir um carro	0	1	2	3

11. Nos 7 dias da semana passada, em quantos dias se sentiu bem?

0 1 2 3 4 5 6 7

12. Quantos dias da semana passada você faltou ao trabalho pela doença?

0 1 2 3 4 5 6 7

13. Quando você trabalha, a dor ou os outros sintomas interferem?

Nada

Totalmente

14. Quantifique sua dor

Sem dor

Dor insuportável

15. Você fica cansado (a)?

Nada _____ Totalmente

16. Como você se sente ao acordar de manhã?

Disposto _____ Exausto

17. Você sente o corpo muito preso? Rígido ou travado? Quanto?

Nada _____ Completamente

18. Você tem estado nervoso ou ansioso?

Nada _____ Completamente

19. Você tem estado deprimido?

Nada _____ Completamente

Anexo 4 - Questionário de Qualidade de Vida SF – 36

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre a sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro ou em dúvida em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

1. Em geral, você diria que sua saúde é: (circule uma)

Excelente	Muito boa	Boa	Ruim	Muito ruim
1	2	3	4	5

2. **Comparada a um ano atrás**, como você classificaria sua saúde em geral, **agora?** (circule uma)

Muito melhor	Um pouco melhor	Quase a mesma	Um pouco pior	Muito pior
1	2	3	4	5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. **Devido a sua saúde**, você teria dificuldade para fazer essas atividades? Nesse caso, quanto? (circule uma)

Atividades	Sim. Dificulta muito	Sim. Dificulta um pouco	Não. Não dificulta de modo algum
a) Atividades vigorosas , que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas , tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos.	1	2	3
d) Subir vários lances de escada.	1	2	3
e) Subir um lance de escada.	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se.	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro .	1	2	3
h) Andar vários quarteirões .	1	2	3
i) Andar um quarteirão.	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se.	1	2	3

4. Durante **as últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, **como consequência de sua saúde física?** (circule uma)

	Sim	Não
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (ex.: necessitou de um esforço extra)?	1	2

5. Durante **as últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, **como consequência de algum problema emocional** (como sentir-se ansioso)? (circule uma)

	Sim	Não
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6. Durante **as últimas 4 semanas**, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo? (circule uma)

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7. Quanta dor **no corpo** você teve durante **as últimas 4 semanas?** (circule uma)

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8. Durante **as últimas 4 semanas**, quanta dor interferiu com o seu trabalho (incluindo o trabalho fora de casa e dentro de casa)? (circule uma)

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante **as últimas 4 semanas**. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação **às últimas 4 semanas**.

(circule um número para cada linha)

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo e tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas 4 semanas, quanto tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.) ? (circule uma)

Todo tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

(circule um número para cada linha)

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitivamente falsa
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

Anexo 5 - Inventário de Depressão de Beck

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, marque o campo próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira que você tem se sentido na última semana, incluindo hoje. Se várias afirmações em um grupo parecerem se aplicar igualmente bem, marque cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

1)

- Não me sinto triste.
- Eu me sinto triste.
- Estou sempre triste e não consigo sair disto.
- Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

2)

- Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
- Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
- Acho que nada tenho a esperar.
- Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.

3)

- Não me sinto um fracasso.
- Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
- Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
- Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.

4)

- Tenho tanto prazer em tudo como antes.
- Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
- Não encontro um prazer real em mais nada.
- Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.

5)

- Não me sinto especialmente culpado.
- Eu me sinto culpado grande parte do tempo.
- Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
- Eu me sinto sempre culpado.

6)

- Não acho que esteja sendo punido.
- Acho que posso ser punido.
- Creio que serei punido.
- Acho que estou sendo punido.

7)

- Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
- Estou decepcionado comigo mesmo.
- Estou enjoado de mim.
- Eu me odeio.

8)

- Não me sinto, de qualquer modo, pior que os outros.
- Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros.
- Eu me culpo sempre por minhas falhas.
- Eu me culpo por tudo de mau que acontece.

9)

- Não tenho quaisquer idéias de me matar.
- Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
- Gostaria de me matar.
- Eu me mataria se tivesse oportunidade.

10)

- Não choro mais do que o habitual.
- Choro mais agora do que costumava.
- Agora, choro o tempo todo.
- Costumava ser capaz e chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira.

11)

- Não sou mais irritado agora do que já fui.
- Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.
- Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
- Não me irrita mais com as coisas que costumavam me irritar.

12)

- Não perdi o interesse pelas outras pessoas.
- Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar.
- Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.
- Perdi todo o meu interesse pelas outras pessoas.

13)

- Tomo decisões tão bem quanto antes.
- Adio as tomadas de decisões mais do que costumava.
- Tenho mais dificuldade em tomar decisões do que antes.
- Não consigo mais tomar decisões.

14)

- Não acho que minha aparência esteja pior do que costumava ser.
- Estou preocupado por estar parecendo velho ou sem atrativos.
- Acho que há mudanças permanentes na minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
- Acredito que pareço feio.

15)

- Posso trabalhar tão bem quanto antes.
- Preciso de um esforço extra para fazer alguma coisa.
- Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.
- Não consigo mais fazer trabalho algum.

16)

- Consigo dormir tão bem como o habitual.
- Não durmo tão bem quanto costumava.
- Acordo um a duas horas mais cedo que habitualmente e tenho dificuldade em voltar a dormir.
- Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.

17)

- Não fico mais cansado do que o habitual.
- Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
- Sinto-me cansado ao fazer qualquer coisa.
- Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

18)

- Meu apetite não está pior do que o habitual.
- Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
- Meu apetite está muito pior agora.
- Não tenho mais nenhum apetite.

19)

- Não tenho perdido muito peso, se é que perdi algum recentemente.
- Perdi mais de dois quilos e meio.
- Perdi mais de cinco quilos.
- Perdi mais de sete quilos.

Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim Não

20)

- Não estou mais preocupado com minha saúde do que o habitual.
- Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou prisão de ventre.
- Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.
- Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.

21)

- Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.
- Estou menos interessado por sexo do que costumava estar.
- Estou muito menos interessado em sexo atualmente.
- Perdi completamente o interesse por sexo.

Anexo 6 - Escala de Hamilton

Escala de Hamilton – Depressão

Todos os itens devem ser preenchidos. Assinalar o número apropriado.

1. Humor deprimido (tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)
 - 0) Ausente
 - 1) Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido
 - 2) Sentimentos relatados espontaneamente com palavras.
 - 3) Comunica os sentimento com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro.
 - 4) Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal

2. Sentimentos de culpa
 - 0) Ausente
 - 1) Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros.
 - 2) Idéias de culpa ou ruminção sobre erros passados ou más ações.
 - 3) A doença atual é um castigo.
 - 4) Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras

3. Suicídio
 - 0) Ausente
 - 1) Sente que a vida não vale a pena.
 - 2) Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua própria morte.
 - 3) Idéias ou gestos suicidas.
 - 4) Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria, marcar 4)

4. Insônia inicial
 - 0) Sem dificuldade de conciliar o sono.
 - 1) Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora.
 - 2) Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.

5. Insônia intermediária
 - 0) Sem dificuldades
 - 1) O paciente se queixa da inquietude e perturbação durante a noite
 - 2) Acorda à noite – qualquer saída da cama marcar 2 (exceto para urinar)

6. Insônia tardia
 - 0) Sem dificuldades
 - 1) Acorda de madrugada, mas volta a dormir.
 - 2) Incapaz de conciliar o sono se deixar a cama.

7. Trabalho e atividades

- 0) Sem dificuldades
- 1) Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos.
- 2) Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalhos) quer diretamente relacionada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão, vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).
- 3) Parou de trabalhar devido a doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.

8. Retardo (lentidão de idéias e fala, dificuldade de concentração, atividade motora diminuída)

- 0) Pensamento e fala normais.
- 1) Leve retardo à entrevista.
- 2) Retardo óbvio à entrevista.
- 3) Entrevista difícil.
- 4) Estupor completo.

9. Agitação

- 0) Nenhuma
- 1) Inquietude
- 2) Brinca com as mãos, os cabelos, etc
- 3) Mexe-se, não consegue sentar quieto.
- 4) Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

10. Ansiedade psíquica

- 0) Sem dificuldade.
- 1) Tensão e irritabilidade subjetivas.
- 2) Preocupação com trivialidades.
- 3) Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.
- 4) Medos expressos sem serem inquiridos.

11. Ansiedade somática (concomitantes fisiológicos tais como gastrointestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação; cardiovasculares: palpitações, cefaléia; respiratórios: hiperventilação, suspiros; freqüência urinária; sudorese).

- 0) Ausente
- 1) Leve
- 2) Moderada
- 3) Grave
- 4) Incapacitante

12. Sintomas somáticos gastrintestinais

- 0) Nenhum
- 1) Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdome.
- 2) Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicamentos para o intestino ou para sintomas digestivos.

13. Sintomas somáticos gerais

- 0) Nenhum
- 1) Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores das costas, cefaléia, mialgias, perda de energia e cansaço.
- 2) Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2.

14. Sintomas genitais (perda de libido, distúrbios menstruais)

- 0) Ausentes
- 1) Leves
- 2) Intensos

15. Hipocondria

- 0) Ausente
- 1) Auto-observação aumentada (com relação ao corpo).
- 2) Preocupação com a saúde
- 3) Queixas freqüentes, pedidos de ajuda etc
- 4) Idéias delirantes hipocondríacas

16. Perda de peso (marcar A ou B)

A. Quando avaliado pela história clínica

- 0) Sem perda de peso
- 1) Provável perda de peso associadas à moléstia atual
- 2) Perda de peso definida (de acordo com o paciente)
- 3) Não avaliada

B. Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso.

- a. Menos de 0,5 Kg de perda por semana.
- b. Mais de 0,5 Kg de perda por semana.
- c. Mais de 1,0 Kg de perda por semana.
- d. Não avaliada.

17. Consciência

- 0) Reconhece que está deprimido e doente
- 1) Reconhece a doença, mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, à necessidade de repouso etc.
- 2) Nega estar doente

18. Variação diurna

A. Observar se os sintomas são piores pela manhã ou à tarde. Caso não haja variação, marcar “nenhuma”

- 0) Nenhuma
- 1) Pior de manhã.
- 2) Pior à tarde

B. Quando presente, marcar a gravidade da variação. Marcar “nenhuma” caso NÃO haja variação.

- 0) Nenhuma
- 1) Leve
- 2) Grave

Nota: Caso haja variação diurna, só a contagem referente a sua gravidade (1 ou 2 pontos no item 18B) é que poderá ser incluída na contagem final. O item 18 A não deve ser computado.

19. Despersonalização e perda de noção da realidade

- 0) Ausente
- 1) Leve
- 2) Moderadas
- 3) Graves
- 4) Incapacitantes

20. Sintomas paranóides

- 0) Nenhum
- 1) Desconfiança
- 2) Idéias de referência
- 3) Delírio de referência e perseguição

21. Sintomas obsessivos e compulsivos

- 0) Nenhum
- 1) Leves
- 2) Graves

Somar os pontos obtidos em todos os níveis (Exceto 18 A)

Contagem total: _____ pontos (0-62)

Anexo 7 - Stanford Health Assessment Questionnaire

ATIVIDADE	GRAU DE DIFICULDADE			
	SEM QUALQUER	COM ALGUMA	COM MUITA	INCAPAZ DE FAZER
1. vestir-se, inclusive amarrar os cordões do sapato e abotoar suas roupas.				
2. Lavar sua cabeça e cabelos.				
3. Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços.				
4. Deitar-se e levantar-se da cama.				
5. Cortar um pedaço de carne.				
6. levar à boca um copo ou uma xícara de café, leite ou água.				
7. Abrir um saco de leite comum.				
8. Caminhar em lugares planos.				
9. Subir 5 degraus.				
10. Lavar e secar seu corpo após o banho.				
11. Tomar banho de chuveiro.				
12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário.				
13. Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5 kg que esteja posicionado pouco acima da cabeça.				
14. Curvar-se para pegar suas roupas no chão.				
15. Segurar-se em pé no ônibus ou metrô.				
16. Abrir potes ou vidros em conserva que tenham sido previamente abertos.				
17. Abrir e fechar torneiras.				
18. Fazer compras nas redondezas onde mora.				
19. Entrar e sair de um ônibus.				
20. Realizar tarefas tais como usar uma vassoura para varrer e rodo para água.				

Anexo 8 - Planilhas completas

Dados Gerais

Paciente	estímulo	Idade	Escolaridade	Dor loc	Dor gener	Trabalho Ativo?
		anos	anos	anos	anos	
1	ativa	54	4	20	2	não
2	ativa	56	15	6	5	sim
3	ativa	47	11	10	4	sim
4	ativa	69	4	54	14	não
5	ativa	49	0	15	10	sim
6	ativa	71	4	40	40	não
7	ativa	45	11	29	6	não
8	ativa	56	1	20	8	não
9	ativa	69	2	18	8	não
10	ativa	80	4	5	3	não
11	ativa	45	13	38	5	não
12	placebo	63	14	1,5	1	não
13	placebo	53	15	14	4	não
14	placebo	37	11	22	2	não
15	placebo	65	4	2,5	2,5	sim
16	placebo	49	8	15	10	sim
17	placebo	58	12	37	36	sim
18	placebo	49	11	7	2,5	sim
19	placebo	37	11	22	2	sim
20	placebo	45	4	7	2	não
21	placebo	43	11	9	8	sim
22	placebo	75	2	15	2	não
23	placebo	55	4	12	6	n

Parâmetros iniciais de dor e funcionalidade

Paciente	Hoje	hoe	FIQ	HAQ	Beck	Hamilton	ID
	EVA dor	EVA fadiga	FIQ	HAQ			
1	5,8	5,2	43,8	1,50	3	17	3,76
2	4,9	7,4	80,1	0,75	18	20	2,78
3	5,2	8,2	65,0	2,00	10	28	1,57
4	5,0	1,0	41,4	1,63	15	19	2,65
5	10,0	3,8	60,4	1,63	18	20	2,27
6	4,0	6,0	73,1	2,00	18	20	2,31
7	6,0	6,0	59,6	1,75	12	23	2,57
8	4,0	4,0	68,6	2,25	19	13	2,74
9	6,0	8,3	64,3	0,88	18	20	2,12
10	6,0	4,0	65,0	1,13	18	20	3,25
11	6,0	4,0	67,9	1,50	16	21	2,83
12	3,7	2,9	37,7	1,13	6	0	2,13
13	10,0	10,0	85,2	2,38	30	35	1,49
14	6,7	6,9	71,0	0,88	9	17	1,66
15	6,2	6,7	67,9	1,13	19	20	2,18
16	4,0	4,2	50,1	1,38	16	17	2,37
17	6,0	3,9	45,3	1,63	9	9	3,17
18	6,3	9,0	57,5	1,25	14	23	1,02
19	5,7	5,7	69,9	1,75	22	23	1,66
20	6,9	4,3	58,1	1,00	12	17	3,12
21	3,8	1,7	59,9	1,25	32	28	2,52
22	6,0	5,3	72,2	2,13	38	17	6,28
23	6,0	2,0	76,3	2,13	44	36	2,85

Parâmetros finais de dor e funcionalidade

Paciente	Hoje	hoje	FIQ	HAQ	Beck	Hamilton	ID
	EVA dor	EVA fadiga	FIQ	HAQ			
1	1,8	1,8	42,5	1,75	8	12	3,12
2	8,1	6,2	6,2	0,75	9	6	3,16
3	4,1	3,5	50,7	1,75	10	28	3,14
4	6,0	6,0	53,7	1,25	15	19	3,01
5	4,2	3,9	23,5	0,88	3	7	2,02
6	3,9	1,8	43,0	1,50	18	20	2,71
7	6,0	7,1	42,0	1,38	14	25	2,40
8	2,0	2,2	69,4	1,88	11	11	3,46
9	9,0	8,5	73,3	1,00	18	20	1,95
10	4,0	2,5	62,0	1,25	18	20	2,67
11	6,5	6,8	74,9	0,75	15	22	2,36
12	0,0	0,0	9,9	1,00	6	0	2,83
13	9,7	9,6	87,0	2,38	25	32	1,13
14	5,1	4,8	79,9	0,75	19	22	0,00
15	2,2	3,2	39,7	0,88	9	12	3,07
16	8,2	8,0	61,7	1,13	10	18	1,73
17	3,8	2,0	19,4	0,88	5	12	3,72
18	6,0	3,0	36,5	1,00	14	23	1,89
19	4,0	4,0	72,0	1,25	20	21	2,46
20	8,5	6,3	76,4	1,38	25	25	2,80
21	4,3	6,0	49,0	0,88	5	4	2,84
22	4,4	4,2	81,6	1,50	38	17	3,66
23	6,2	8,1	81,6	1,75	40	29	1,54

SF-36 Inicial

	Início	Início	Início	Início	Início	Início	Início	Início
Paciente	Cap Func	Asp Fis	Dor	Est geral	Vital	Asp sociaç	Asp emoc	Saúde geral
1	15,0	0,0	41,0	45,0	50,0	50,0	0,0	68,0
2	65,0	0,0	22,0	77,0	40,0	37,5	0,0	72,0
3	20,0	0,0	22,0	30,0	30,0	50,0	0,0	48,0
4	30,0	75,0	41,0	72,0	75,0	62,5	33,3	0,7
5	75,0	0,0	10,0	72,0	50,0	100,0	33,3	52,0
6	25,0	25,0	41,0	35,0	30,0	62,5	0,0	36,0
7	20,0	25,0	22,0	25,0	15,0	87,5	33,3	84,0
8	40,0	0,0	10,0	40,0	15,0	50,0	33,3	72,0
9	30,0	0,0	31,0	57,0	10,0	75,0	66,7	52,0
10	15,0	0,0	41,0	65,0	40,0	62,5	33,3	76,0
11	30,0	0,0	12,0	67,0	30,0	50,0	33,3	68,0
12	70,0	50,0	41,0	52,0	60,0	62,5	100,0	84,0
13	0,0	0,0	0,0	60,0	5,0	50,0	0,0	16,0
14	75,0	0,0	22,0	30,0	30,0	50,0	0,0	48,0
15	20,0	0,0	22,0	55,0	30,0	50,0	0,0	28,0
16	55,0	0,0	51,0	35,0	45,0	75,0	100,0	52,0
17	40,0	75,0	61,0	50,0	55,0	100,0	100,0	76,0
18	50,0	0,0	22,0	40,0	25,0	25,0	0,0	40,0
19	30,0	0,0	22,0	62,0	15,0	25,0	0,0	36,0
20	15,0	0,0	41,0	60,0	50,0	50,0	0,0	56,0
21	30,0	0,0	31,0	22,0	40,0	25,0	33,3	48,0
22	10,0	0,0	52,0	25,0	60,0	50,0	33,3	24,0
23	10,0	0,0	41,0	45,0	0,0	12,5	0,0	16,0

SF-36 Final

	Final	Final	Final	Final	Final	Final	Final	Final
Paciente	Cap Func	Asp Fis	Dor	Est geral	Vital	Asp sociaç	Asp emoc	Saúde geral
1	25,0	100,0	62,0	57,0	50,0	87,5	100,0	76,0
2	35,0	75,0	64,0	47,0	55,0	88,0	33,0	32,0
3	30,0	25,0	41,0	45,0	40,0	62,5	100,0	64,0
4	45,0	100,0	51,0	62,0	55,0	87,5	66,7	76,0
5	30,0	0,0	62,0	82,0	50,0	75,0	67,0	52,0
6	20,0	0,0	41,0	55,0	25,0	63,0	0,0	48,0
7	45,0	0,0	32,0	52,0	35,0	75,0	67,0	76,0
8	25,0	0,0	54,0	45,0	20,0	50,0	0,0	76,0
9	25,0	0,0	51,0	65,0	10,0	37,5	0,0	48,0
10	80,0	0,0	22,0	45,0	45,0	62,5	0,0	60,0
11	25,0	0,0	22,0	40,0	50,0	63,0	33,0	64,0
12	40,0	100,0	51,0	67,0	80,0	100,0	100,0	96,0
13	30,0	0,0	0,0	60,0	10,0	50,0	0,0	36,0
14	55,0	0,0	22,0	10,0	0,0	12,5	0,0	4,0
15	35,0	50,0	51,0	57,0	50,0	62,5	0,0	56,0
16	25,0	25,0	41,0	45,0	20,0	62,5	0,0	40,0
17	50,0	0,0	51,0	72,0	70,0	100,0	100,0	80,0
18	30,0	0,0	51,0	30,0	30,0	37,5	0,0	52,0
19	25,0	0,0	10,0	67,0	10,0	0,0	0,0	24,0
20	15,0	0,0	31,0	45,0	15,0	37,5	33,3	32,0
21	60,0	75,0	51,0	20,0	45,0	75,0	66,7	80,0
22	25,0	75,0	62,0	65,0	15,0	50,0	66,7	4,0
23	10,0	0,0	41,0	35,0	10,0	25,0	0,0	8,0

9 Referências

1. Riberto M. Comparação das manifestações clínicas em pacientes portadoras de fibromialgia traumática e não-traumática [dissertação. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo;2004.
2. Chaitow L. A história e definição da fibromialgia. In Chaitow L. Síndrome da fibromialgia: um guia para o tratamento. 1ª. edição. Barueri, Manole; 2002. p1-17.
3. Yunus MB, Mais AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaun SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rehum* 1981;11:151-71.
4. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldemberg e cols. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33:160-72.
5. Clauw DJ, Crofford LJ. Chronic widespread pain and fibromyalgia: what we know, and what we need to know. *Best Pract Res Rheumatol* 2003;17(4):685-701.
6. Riberto M, Pato TR, Battistella LR. A comparison between post-traumatic and non-traumatic fibromyalgia. *J Musculoskeletal Pain* 2006;14(2):13-20.
7. Aaron LA, Buchwald D. Chronic diffuse musculoskeletal pain, fibromyalgia and co-morbid unexplained clinical conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17(4):563-74.
8. Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, Nelson D, Bonafede RP, Porter J, Specht D. Aerobic fitness in patients with fibromiositis. A controlled study of respiratory gas exchange and 133 xenon clearance from exercising muscle. *Arthritis Rheum.* 1989;32:454-60.
9. Pongratz DE, Spath M. Morphologic aspects of fibromyalgia. *Z Rheumatol* 1998;57:47-51.
10. Staud R, Vierck CJ, Robinson ME, Price DD. Overall fibromyalgia pain is predicted by ratings of local pain and pain related negative affect: possible role of peripheral tissues. *Rheumatol* 2006;45(11):1409-15.

11. Woolf CJ. Windup and central sensitization are not equivalent. *Pain* 1996;66:105-8.
12. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, Lopez Y, MacKillip F. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1593-1601.
13. Staud R. Biology and therapy of fibromyalgia: pain in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 2006;8:208-14.
14. Baraniuk JN, Whalen G, Cunningham J, Clauw DJ. Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain. *BMC Musculoskelet Disord* 2004;5:48.
15. Mense S. Neurobiological concepts of fibromyalgia – the possible role of descending spinal tracts. *Scand J Rheumatol* 2000;113(suppl):24-9.
16. Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 2005;114:295-302.
17. Kosek E, Hanson P. Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain* 1997;70:41-51.
18. Giesecke T, Gracely RH, Grant MA et al. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic low back pain. *Arthritis Rheum*. 2004;50:613-23.
19. Barsky A, Borus JF. Functional somatic syndromes. *Annals of Internal Medicine* 1999; 130: 910–21.
20. Maes M, Lin A, Bonaccorso S et al. Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder and patients with major depression, but not in patients with fibromyalgia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1998; 98: 328–35.
21. Benjamin S, Morris S, McBeth J et al. The association between chronic widespread pain and mental disorder. A population-based study. *Arthritis and Rheumatism* 2000; 43: 561–7.
22. Croft P, Rigby AS, Boswell R, Schollum J, Silman A. The prevalence of chronic widespread pain in the general population. *J Rheumatol* 1993;20(4):710-3.
23. Hudson JI, Arnold LM, Keck PE, Auchenbach MB, Pope HG Jr. Family study of fibromyalgia and affective spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 2004;56:884-91.

24. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, Starck LO, Keck PE Jr. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004;50:944-52.
25. Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, Glatzeder K, Krüger M, Schoeps P, Ackenheil M. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter generegulatory region. *Arthritis Rheum* 1999;42:2482-8.
26. Cohen h, Buskila D, Neumann L, Ebstein RP. Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLR) and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis Rheum* 2002;46:845-7.
27. Al-Allaf AW, Dumbar KL, Hallum NS, Nosratzadeh B, Templeton KD, Pullar T. A case-control study examining the role of physical trauma in the onset of fibromyalgia syndrome. *Rheumatology* 2002;41:450-3.
28. Harkness EF, Macfarlane GJ, Nahit F, Silman AJ, McBeth J. Mechanical injury and psychosocial factor in the work place predict the onset of widespread body pain. *Arthritis Rheum* 2004;50:1655-64.
29. Bradley LA. Pathophysiologic mechanisms of fibromyalgia and its related disorders. *J Clin Psychiatry* 2008;69(suppl):6-13.
30. Williams DA, Gracely RH. Biology and therapy of fibromyalgia. Functional magnetic resonance imaging findings in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2006;8:224.
31. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D et al. EULAR evidence based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67:536-41.
32. Clauw DJ. Pharmacotherapy for patients with fibromyalgia. *J Clin Psychiatry* 2008;69(suppl):2-9.
33. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Ganon A, Tunk E. Opioids for noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006;174(11):1589-94.
34. Assis MR, Silva LE, Alves AM, Pessanha AP, Valim V, Feldman D, Neto TL, Natour J. A randomized controlled trial of deep water running: clinical effectiveness of aquatic exercise to treat fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2006;55(1):57-65.
35. Jones KD, Adams D, Winters-Stone K, Burckhardt CS. A comprehensive review of 46 exercise treatment studies in fibromyalgia (1988-2005). *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:67.

36. Busch AJ, Barber KAR, Overend TJ, Peloso PMJ, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome (Cochrane Review). In: Fibromyalgia syndrome (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Library, Issue 3, 2007. Oxford: Update software.
37. Goldfarb AH, Jamurtaz AZ. Beta-endorphin response to exercise. An update. *Sports Med* 1997;24(1):8-16.
38. Jorge LL, Tomikawa LCO, Jucá SSH. Effects of a rehabilitation program for men with fibromyalgia: a randomized controlled study. *Acta Fisiatr* 2007;14(4):196-203.
39. Rooks DS, Gautam S, Romeling M, Crosso ML, Stratigakis D, Evans B, Goldenberg DL, Iversen MD, Katz JN. Group exercise, education, and combination self-management in women with fibromyalgia: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2007;167(20):2192-200.
40. Dunkl PR, Taylor AG, McConnell GG, Alfano AP, Conaway MR. Responsiveness of fibromyalgia clinical trial outcomes measures. *J Rheumatol* 2000;27:2683-91.
41. Targino RA, Imamura M, Kaziyama HHS, Souza LPM, Hsing WT, Furlan AD, Imamura ST, Azevedo Neto RS. A randomized controlled trial of acupuncture added to usual treatment for fibromyalgia. 2008;40:582-8.
42. Jorge LL, Hsing WT. Meios físicos em reabilitação. In: Greve JMD. *Tratado de Medicina de Reabilitação*. São Paulo: Roca; 2007. p238-56.
43. Young FR, Rinaldi P. Brain stimulation for relief of chronic pain. In: Wall PD, Melzack R. *Textbook of pain*. London: Churchill Livingstone;1994.p.1225-33.
44. Johnson M. *Estimulação elétrica nervosa transcutânea*. In: Kitchen S. *Eletroterapia: prática baseada em evidências*. 2ª edição. Barueri: Manole;2003. p59-286.
45. Basford JR. Physical agents. In: DeLisa JA, Gans BM. *Rehabilitation medicine: principles and practice*. 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott Company; 1993. p 404-24.
46. Endlers NS. The origins of electroconvulsive therapy (ECT). *Convuls ther* 1988;4(1):5-23.
47. Delgado, JM. Free behavior and brain stimulation. *Int Rev Neurobiol* 1964;33:349-449.
48. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive magnetic stimulation: report ad suggested guidelines from the International Workshop on Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalography Cli Neurophys* 1998; 108:1-16.

49. Couturier JL. Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30: 83-90.
50. Schutter DJLG, von Honk J. A framework for targeting alternative brain regions with repetitive magnetic stimulation in the treatment of depression. *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30: 91-7.
51. Fregni F, Schachter SC, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation treatment for epilepsy: can improve depression and vice versa? *Epilepsy behav* 2005; 7(2):182-9.
52. Lefaucheur JP, Drouot X, Von Raison F, Menard-Lefaucheur I, Cesaro P, Nguyen JP. Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2004a; 115(11):2530-41.
53. Fregni F, DaSilva D, Potvin K, Ramos-Estebanez C, Cohen D, Pascual AP, et al. Treatment of Chronic Visceral Pain with Brain Stimulation. *Ann Neurol* 2005;58(6):971-2.
54. Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, Riberto M, Gallucci-Neto J, Santos CM, Wagner T, Rigonatti SP, Marcolin MA, Pascual-Leone A. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology* 2005;64.
55. Fornoff ET. Efeitos da estimulação elétrica do córtex motor na modulação da dor: análise comportamental e eletrofisiológica em ratos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo;2008.
56. Bittar GR, Kar-Purkayastha I, Owen SL, Bear RE, Green A, Wang SY, Aziz TZ. Deep brain stimulation for pain relief: a meta-analysis. *J Clin Neurosci* 2005;12(5):515-9.
57. Lima MC, Fregni F. Motor cortex stimulation for chronic pain: systematic review and meta-analysis of the literature. *Neurology* 2008;70(24):2329-37.
58. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994;117:847-58.
59. Fitzgerald PB, Fountan S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol* 2006;117(12):2584-96.

60. Kanda M, Tatsuya M, Oga T, Matsubishi M, Toma K, Hara H et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the medial frontal cortex modifies human pain perception. *Clin Neurophysiol* 2003;114:860-6.
61. Lefaucheur JP, Drouot X, Von Raison F, Menard-Lefaucheur I, Nguyen JP. Neuropathic pain control for more than a year by monthly sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurphysiologie Clinique* 2004;34:91-5.
62. Pleger B, Janssen F, Schwenkreis P, Völker B, Maier C, Tegenthoff. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type 1. *Neuroscience Letters* 2004;356:87-90.
63. Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, Ahmed MA, Sadek R, Rothwell JC. Long lasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:833-8.
64. Lefaucheur JP. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain. *Neurophysiol Clin* 2006;36(3):117-24.
65. Sampson SM, Rome JD, Rummans TA. Slow-frequency rTMS reduces fibromyalgia pain. *Pain Med* 2006;7(2):115-118.
66. Lorenz J, Minoshima S, Casey K. The role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain* 2003;126:1079-91.
67. Passard A, Attal N, Benadhira R, Brasseur L, Saba G, Sichere P, Perrot S, Januel D, Bouhassira D. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain. *Brain* 2007;130:2661-70.
68. Priori A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol* 2003;114:589-95.
69. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000;527(3):633-9.
70. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Wagner T, Rigonatti Sp, Castro AW 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* 2006;122(1-2):197-209.
71. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2003;553(1):293-301.

72. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 2002;125:2238–47.
73. Flöel A, Rösler N, Michka O, Knecht S, Breitenstein C. Noninvasive brain stimulation improves language learning. *J Cognitiv Neurosci* 2008;20(8):1-8.
74. Nitsche MA, Seeber A, Frommann K, Klein CC, Rochford C, Nitsche MS et al. Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Physiol* 2005;568:291-303.
75. Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after effects. *J Physiol.* 1964 Aug;172:369-82.
76. Silva G, Miksad R, Freedman SD, Pascual-Leone A, Jain S, Gomes DL et al. Treatment of cancer pain with noninvasive brain stimulation. *J Pain Symptom Manage* 2007;34(4):342-5.
77. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L et al. A randomized, sham-controlled, proof-of-principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2006; 54(12): 3988-98.
78. Yazbek Junior P, de Carvalho RT, Sabbag LM, Battistella LR. Ergoespirometria. Teste de esforço cardiopulmonar, metodologia e interpretação. *Arq Bras Cardiol* 1998;71(5):719-24.
79. Gandiga PC, Hummel F, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006;117(4):845-50.
80. Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. 2005;64:872-5.
81. Buckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol* 1991;18:728-33.
82. Martinez JE, Ferraz MB, Sato EI, Atra E. Fibromyalgia versus rheumatoid arthritis: a longitudinal comparison of quality of life. *J Rheumatol* 1995;22(2):270-4.
83. Marques AM, Santos AMB, Assumpção A, Matsutani LA, Lage LV, Pereira CAB. Validação da versão brasileira do Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). *Rev Bras Reumatol* 2006;46(1):24-31.

84. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999;39(3):143-50.
85. Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res* 1996;29(4):453-7.
86. Moreno RA, Moreno DH. Escalas de depressão de Montgomery & Asberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D). *Rev Psiquiatr Clin* 1998;25(5):262-72.
87. Bruce B, Fries JF. The Stanford health assessment questionnaire (HAQ): a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Clin Exp Rheumatol* 2003;3023(1suppl39): 167-178s14-s18.
88. Arnold LM. Duloxetine and other antidepressants in the treatment of patients with fibromyalgia. *Pain Med* 2008;8(suppl2):s63-74.
89. Lang N, Siebner HR, Ward NS, et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci* 2005;22(2):495-504.
90. Nitsche MA, Niehaus L, Hoffmann KT, Henst S, Liebetanz D, Paulus W, Meyer BU. MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin Neurophysiol* 2004;115(10):2419-23.
91. Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W. Modulation of cortical instability by weak direct stimulation – technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003; 56:255-76.
92. Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull* 2007;72:208-14.
93. Fregni F, Liguori P, Fecteau S, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS. Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2008;69(1):32-40.
94. Hummel F, Cohen LG. Improvement of motor function with noninvasive cortical stimulation in a patient with chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2005 Mar;19(1):14-9.
95. Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. A randomized Double-blind clinical Trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11(2):249-54.

96. Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, and The Effectiveness of rTMS on Parkinson's Disease Study Group, Japan. High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23(11):1524-31.
97. Nöller V, Sprott H. Prospective epidemiological observations on the course of the disease in fibromialgia patients. *J Negat Results Biomed* 2003;2:4.
98. Antal A, Brepohl N, Poreisz C, Boros K, Csifcsak G, Paulus W. Transcranial direct stimulation over somatosensory cortex decreases experimentally induced acute pain perception. 2008;24(1):56-63.
99. Gracia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire MC, Lavenne F, Le Bars D et al. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 1999;83:259-73.
100. Maarrawi J, Peyron R, Mertens P, Costes N, Magnin M, Sindou M, Laurent B, Garcia Larrea L. Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system. *Neurology* 2007;69(9):827-34.
101. Lima MC, Riberto M, Battistella LR, Boggio PS, Fregni F. Estimulação cerebral para o tratamento de dor neuropática. *Psicologia: teoria e prática* 2007;9(2):142-9.