



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Fibromialgia e eletroestimulação transcraniana por corrente
contínua: revisão sistemática

Felipe Jorge Simões Jones

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2014

FICHA CATALOGRÁFICA (elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca
Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Jones, Felipe Jorge Simões Jones

J77

Fibromialgia e eletroestimulação transcraniana por corrente contínua:
revisão sistemática/ Felipe Jorge Simões Jones. (Salvador, Bahia): FJS,
Jones, 2014

VII. 30 fls.: il. [graf., quadro].

Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da
Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Professor orientador: Dr^a. Rita de Cássia Saldanha de Lusena

Palavras chaves: 1. Fibromialgia. 2. Dor miofascial. 3. Neuroestimulação. 4.
Eletroestimulação por corrente contínua I. Lusena, Rita de Cássia Saldanha de. II.
Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.8-009.7



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Fibromialgia e eletroestimulação transcraniana por corrente contínua: revisão sistemática

Felipe Jorge Simões Jones

Professor orientador: **Rita de Cássia Saldanha de Lucena**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2014

Monografia: *Fibromialgia e eletroestimulação transcraniana por corrente contínua: revisão sistemática, de Felipe Jorge Simões Jones.*

Professor orientador: **Rita de Cássia Saldanha de Lucena**

COMISSÃO REVISORA

- **Jesângeli de Sousa Dias**, Professora do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia
- **Abrahão Fontes Batista**, Professor do Departamento de Biomorfologia do Instituto de Ciências e Saúde da Universidade Federal da Bahia
- **Tiago Landim D'Avila**, Doutorando do PPgCS da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2014.

Aos Meus Pais, **Simone e Washington**

EQUIPE

- Felipe Jorge Simões Jones. Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: felipesimoesjones@gmail.com;
- Professor orientador: Rita de Cássia Saldanha Lucena. Correio-e: rslucena@yahoo.com.br. Professora adjunta do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- À minha professora orientadora, Doutora **Rita de Cássia Saldanha Lucena**, pela presença constante, dedicação, orientação e amizade.
- Aos colegas da **Liga Acadêmica de Trauma e Emergências Médicas (LAEME-UFBA)** pela participação ativa na construção do meu eu profissional

SUMÁRIO

ÍNDICE DE GRÁFICOS E QUADROS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
III.1. A Fibromialgia	5
III.2. Diagnóstico	5
III.3. Epidemiologia	6
III.4. Tratamento	6
III.3. Eletroestimulação transcraniana por corrente contínua	6
IV. METODOLOGIA	8
V. RESULTADOS	10
V.1. Seleção de Estudos	10
V.2. Nível de evidência, desenho de estudo e critérios diagnósticos de fibromialgia	10
V.3. Características da amostra de estudo	14
V.4. Critérios de inclusão e exclusão	14
V.5. Parâmetros utilizados para aplicação da ETCC	14
V.6. Ferramentas de desfecho para sintomas da fibromialgia	14
V.7. Resultados significantes	14
V.8. Efeitos adversos	15
VI. DISCUSSÃO	16
VII. CONCLUSÕES	17
VIII. SUMMARY	18
IX. ANEXOS	19
•ANEXO I: Fluxograma de inclusão de estudos	
X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

ÍNDICE DE GRÁFICOS E QUADROS

GRÁFICO

GRÁFICO 1. Publicações por base de dados	10
---	-----------

QUADRO

QUADRO 1. Critérios diagnósticos, população de estudo, padrões terapêuticos da EETC, medidas de desfecho, resultados significantes e efeitos adversos.	11
---	-----------

QUADRO 1. Continuação	12
------------------------------	-----------

QUADRO 1. Continuação	13
------------------------------	-----------

I. RESUMO

Fundamentação teórica: A fibromialgia (FM) constitui uma síndrome dolorosa caracterizada por dor e hipersensibilidade crônicas generalizadas. Embora ainda não se saiba a fisiopatologia dos sintomas da FM, as evidências apontam que esta constitui uma desordem da regulação da dor, caracterizada por alterações no processamento da dor e de sinais sensoriais no sistema nervoso central (SNC). A fibromialgia é uma condição com prevalência de, aproximadamente, 3,1% nas Américas e é caracterizada por uma relação mulher:homem de 3:1. Pacientes com FM caracterizam-se pelo uso frequente de serviço médico, faltas ao trabalho em decorrência dos sintomas e incapacidade funcional.

Justificativa: As estratégias terapêuticas são limitadas e, recentemente, a estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua vem sendo considerada uma alternativa promissora no tratamento de condições álgicas, uma vez que a técnica é capaz de modular o processamento da dor no sistema nervoso central.

Objetivos: Determinar o nível de evidência na literatura científica acerca do papel da eletroestimulação transcraniana por corrente contínua no tratamento da Fibromialgia.

Métodos: Revisão sistemática da literatura de acordo com os critérios do PRISMA. Os descritores empregados foram “transcranial direct current stimulation”, “tDCS” e “fibromyalgia”. A busca foi realizada em Biblioteca Cochrane via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed, LILACS, e Clinical Trials, sendo selecionados artigos publicados em inglês, português e espanhol, que fizeram uso ou analisaram apenas a ETCC em indivíduos com fibromialgia, com publicações em periódicos indexados, e o estudo que relataram a média e desvio padrão dos desfechos analisados, ou forneceram dados que possibilitem a dedução desses valores.

Resultados: Foram identificadas 25 publicações, dentre as quais foram selecionados 6 estudos para leitura completa. 5 destes artigos preencheram os critérios de busca (5 ensaios clínicos) e foram incluídos para análise final. Destes, 4 (80%) mostraram efeito significativo na redução da dor relacionada à FM.

Discussão: O sítio de estimulação mais relacionado à redução da dor foi a área do córtex motor primário esquerdo (M1-esquerdo), corroborando com achados semelhantes de estudos prévios. Por outro lado, quanto maior o número de sessões, mais prolongados tornaram-se os efeitos da ETCC. Novos métodos de ETCC e novas montagens de eletrodos demonstraram-se também promissores na redução de dor em pacientes com FM.

Conclusões: Os resultados dessa revisão sistemática evidenciam que a ETCC possui efeitos significativos e de duração maior que o tempo de estimulação na redução da dor em pacientes com fibromialgia.

Palavras-chave: Fibromialgia, Dor miofascial, Neuroestimulação, Neuromodulação, Eletroestimulação Transcraniana por Corrente Contínua.

II. OBJETIVOS

Principal

1. Determinar o nível de evidência na literatura científica sobre o uso de eletroestimulação transcraniana por corrente contínua no tratamento da dor relacionada à Fibromialgia.

Secundário

1. Determinar os principais efeitos adversos da eletroestimulação transcraniana por corrente contínua em indivíduos com Fibromialgia.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III.1 Fibromialgia

A fibromialgia (FM) constitui uma síndrome dolorosa caracterizada por dor e hipersensibilidade crônicas generalizadas ocasionadas por um processo de sensibilização do sistema nervoso central ao estímulo doloroso.¹ Por outro lado, a FM também correlaciona-se com sintomas neuropsicológicos como fadiga, depressão, sono não restaurador e ansiedade, além de correlacionar-se com outras síndromes associadas à dor e fadiga crônica, como a depressão.²⁻⁶ Embora ainda não se saiba a fisiopatologia dos sintomas da FM, novas evidências apontam que esta constitui uma desordem da regulação da dor, caracterizada por alterações no processamento de estímulos algícos e de sinais sensoriais no sistema nervoso central (SNC), que possibilitam uma percepção alterada do estímulo doloroso.⁷ Não obstante, estudos relacionados com a dor mostraram que, apesar dos pacientes com FM possuírem limiares de detecção para estímulos elétricos, térmicos e táteis semelhantes aos indivíduos saudáveis, o limiar de detecção para dor está reduzido na FM.^{8,9} A fibromialgia é atualmente considerada uma síndrome de dor central, associada a disfunção cerebral.⁷ e sua presença está relacionada a desfechos negativos substanciais para o bom funcionamento físico e social, refletindo em diminuição significativa de qualidade de vida.^{3,5}

III.2 Diagnóstico

O diagnóstico da fibromialgia é baseado em critérios clínicos. A característica clínica mais marcante é a presença de dor difusa, intensa, associada a redução de capacidade funcional, que pode estar presente acima e abaixo da cintura e em ambos os lados do corpo, no esqueleto axial.⁶ Os pacientes também se apresentam com sintomas neuropsicológicos como fadiga, distúrbios do sono, disfunção cognitiva, ansiedade e depressão. A prevalência de transtornos do humor em pacientes com FM é de até 80%.^{3,5} Por outro lado, à FM estão associadas outras síndromes dolorosas, onde é comum a presença de cefaleia, dor miofascial regional, dor mandibular, ou mesmo dor gastrointestinal e na região pélvica. De acordo com o American College of Rheumatology, os critérios necessários para o diagnóstico de fibromialgia são: 1) Dor durante a última semana, caracterizada por estar presente em ao menos 11 de 18 áreas corporais (pontos-gatilho); 2) Presença de fadiga, sono não-reparador ou problemas cognitivos; 3) Os sintomas devem estar presente durante pelo menos 3 meses; 4) Não há outro distúrbio que possa justificar os sintomas apresentados.⁶

III.3 Epidemiologia

A fibromialgia é uma condição com prevalência de, aproximadamente, 3,1% nas Américas, 2,5% na Europa e 1,7% na África. Com relação ao sexo, a prevalência de FM nas mulheres de todo mundo é de 4,2% e de 1,4% em homens, o que demonstra uma relação mulher:homem de 3:1.¹⁰ Em um estudo realizado na cidade de São Paulo, a prevalência total de fibromialgia foi estimada em 2,5%, e quando analisado o sexo, a taxa em mulheres foi de 3,9% e 0,1% em homens.¹¹ Outro estudo em São Paulo mostrou uma taxa de prevalência de 5,5% de FM em uma população idosa, com mais de 65 anos.¹² Por outro lado, a incidência de FM é estimada em aproximadamente 6,88 novos casos por 1.000 pessoas-ano para homens e de 11,28 novos casos por 1.000 pessoas-ano em mulheres.¹³

III.4 Tratamento

As atuais estratégias de tratamento para FM consistem no manejo dos sintomas de dor e depressão pelo uso de drogas e tratamentos não-farmacológicos.¹⁴ O tratamento farmacológico consiste em administração de agentes anti-inflamatórios, antidepressivos e opiáceos e, apesar de promover algum alívio da dor, possuem efeitos colaterais e adversos significativos.^{15,16} Até hoje, as opções terapêuticas disponíveis para pacientes com FM são limitadas. Tratamentos mais adequados são necessários para reduzir sua morbidade e custo social, que continuam elevados. Não obstante, a FM envolve uma anormalidade de processamento central da dor e, assim, as técnicas de estimulação cerebral não-invasivas tem sido estudadas afim de modular o processamento da dor no sistema nervoso central.¹⁴ Dentre essas técnicas, a EETC surge como opção segura, eficaz, de baixo risco e com custo reduzido quando comparada a outras técnicas.¹⁷

III.5 Eletroestimulação transcraniana por corrente contínua

A eletroestimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma técnica de estimulação cerebral não invasiva. Seus potenciais usos baseiam-se na modulação do potencial de repouso da membrana plasmática de neurônios, possibilitando assim a indução de mudanças na excitabilidade do córtex cerebral.¹⁸

Para sua aplicação, são necessários dois eletrodos, ânodo e cátodo, que – posicionados em montagens diversas – originam um fluxo de corrente elétrica contínua de intensidade pequena capaz de atingir regiões específicas do córtex cerebral, modulando-as de acordo com sua polaridade. A estimulação anódica induz despolarização da membrana neuronal – facilitando, portanto, o disparo de potenciais de ação, enquanto a estimulação catódica tem efeito contrário, em função da hiperpolarização da membrana neuronal.¹⁷

Os efeitos dependem da densidade de corrente (determinada pelo quociente entre intensidade de estimulação e tamanho dos eletrodos), da duração da estimulação e da montagem dos eletrodos. Além disso, a ETCC apresenta efeitos em longo prazo associados à indução de síntese proteica e da plasticidade sináptica.^{17,18}

As reações mais comuns à aplicação da técnica são prurido, formigamento, cefaleia, queimadura de pele, fadiga e desconforto. No entanto, a técnica tem fácil aplicação, é considerada segura, tem baixo custo, os eventos adversos descritos até o momento são autolimitados e sem gravidade.¹⁸

IV. METODOLOGIA

VI.1. Desenho de estudo

Revisão sistemática da literatura até 10 de novembro de 2014.

VI.2. Busca sistemática

Foi feita busca na base de dados Centers of Review and Dissemination (CRD) com a finalidade de identificar informes de Avaliação de Tecnologias de Saúde (ATS) e revisões sistemáticas a respeito da ETCC. Os termos utilizados foram “transcranial direct current stimulation”, “tDCS”, “brain polarization” e “galvanic stimulation”. Até então não existem referências ao procedimento no Medical Subject Headings (MeSH), e os termos foram selecionados a partir de publicações prévias. Esses descritores foram associados em diversas combinações com os referentes à condição de interesse: “fibromyalgia”, “myofascial pain”, “diffuse myofascial pain syndrome”. Publicações relevantes foram procuradas manualmente nas sessões de referência dos artigos que completaram os critérios de inclusão.

Após isso, uma busca no portal da ANVISA, com uso do termo “estimulação transcraniana por corrente contínua” foi realizada para identificação de registros a respeito da técnica.

E então, executada busca de estudos do tipo ensaio clínico que relatava o uso da eletroestimulação transcraniana por corrente contínua no tratamento da Fibromialgia.

Para a busca, foram utilizadas combinações dos termos “transcranial direct current stimulation”, “transcranial”, “stimulation” ou “tDCS” com “fibromyalgia”. A busca foi efetuada nas seguintes bases de dados: Biblioteca Cochrane via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed, LILACS, e Clinical Trials.

VI.3. Critérios de seleção

Os seguintes critérios de inclusão para análise foram utilizados: (1) manuscritos em inglês, português e espanhol, (2) envolvimento apenas de seres humanos, (3) ensaios clínicos abertos, sham-controlados e autocomparados, (4) uso de ETCC como proposta de tratamento, (5) aplicação apenas em pacientes com fibromialgia, (6) possui medidas de desfecho para mudanças na dor da fibromialgia.

VI.4. Extração dos dados

O resumo dos artigos alcançados foram analisados por dois revisores para determinar quais artigos teriam seu texto completo revisados e incluídos. Estes dois revisores fazem parte do Grupo de Pesquisa em Neuromodulação, vinculado à Universidade Federal da Bahia. Os dados extraídos foram:

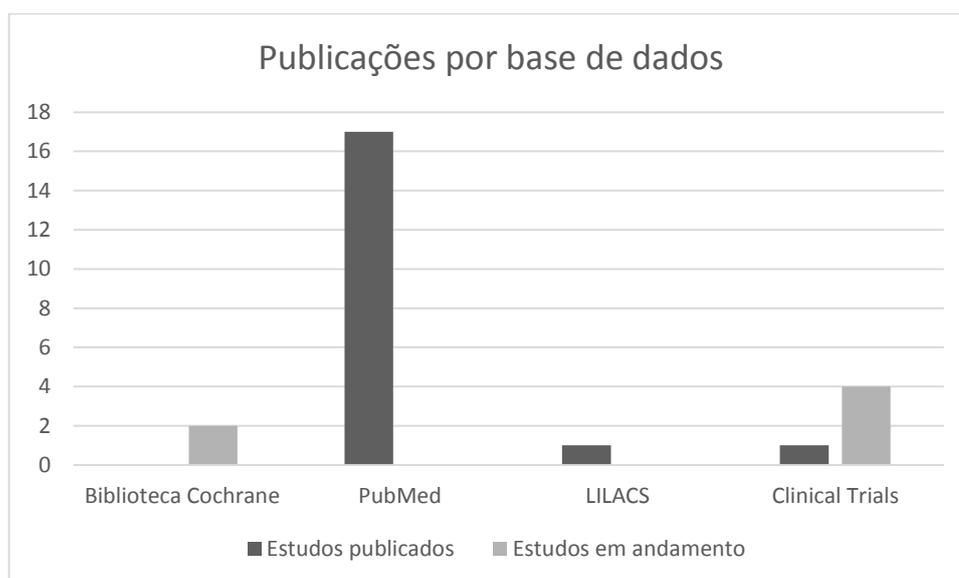
país de origem, critério diagnóstico para FM, características da amostra de estudo, critérios de inclusão e exclusão utilizados, parâmetros utilizados para a ETCC (polaridade, intensidade da corrente, local, tempo e número de sessões de estimulação), ferramenta de análise da dor em pacientes com FM, resultados significantes e efeitos adversos.

V. RESULTADOS

V.1. Seleção de estudos

A base de dados que mais resultou em achados foi a PubMed, seguida pela Biblioteca Cochrane e LILACS. A busca na Clinical Trials mostrou cinco estudos em andamento a respeito do tema (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Publicações por base de dados



Inicialmente foram identificadas 25 publicações, dentre as quais todas as 25 foram consideradas pertinentes ao tema de busca. Após leitura dos resumos, foram eliminados 17 por não preencherem os critérios de inclusão e 2 por duplicação. Dentre os 6 selecionados e lidos na íntegra, cinco artigos¹⁹⁻²³ preencheram os critérios de busca (5 ensaios clínicos) e, portanto, foram incluídos para análise final (Anexo I).

V.2. País de origem e critérios diagnósticos para fibromialgia

Quatro dos cinco estudos analisados foram realizados no Brasil¹⁹⁻²², enquanto um foi realizado nos Estados Unidos da América.²³ Todos os cinco artigos selecionados utilizaram-se do critério estabelecido pelo American College of Rheumatology em 19902, para diagnosticar os pacientes com fibromialgia.

QUADRO 1. Critérios diagnósticos, população de estudo, padrões terapêuticos da EETC, medidas de desfecho, resultados significantes e efeitos adversos.

Autor, Ano	Critério Diagnóstico de FM	População de Estudo	Critérios de Exclusão	Parâmetros da ETCC	Medidas de Desfecho para dor	Resultados significantes	Efeitos Adversos
Fregni, 2006	ACR: 1990	N=32, sexo feminino. Dor de intensidade ≥ 4 em 10. Escore de pontos de sensibilidade ≥ 20 de 72 por 2 semanas antes do recrutamento.	Qualquer condição clínica não controlada, abuso de álcool e drogas, gravidez, lactação e presença de distúrbios neuropsiquiátricos.	ETCC anódica em M1- esquerdo em C3 ou DLPFC-esquerdo em F3 com o eletrodo de referência em SO contralateral. Uso de 5 sessões diárias consecutivas, com follow-up em 21 dias. Corrente de intensidade 2mA aplicada por 20 minutos.	VAS; ICG; AGP; número de pontos-gatilho;	ETCC anódica em M1-esquerdo apresentou maior grau de melhora na VAS do que o grupo sham e grupo DLPFC-esquerdo ($p < 0.0001$). Este efeito continuou significativo após 3 semanas do fim do tratamento ($p = 0.004$) Houve uma interação entre grupo de alocação e o tempo ($p = 0.0026$). A dor, quando comparada aos valores basais, reduziu significativamente imediatamente após as 10 sessões (0.012), 30 dias após o tratamento ($p = 0.02$) e 60 dias após ($p = 0.03$) no grupo de ETCC anódica em M1-esquerdo.	Eritema e prurido na área de estimulação, observados em 1 paciente, o qual abandonou o estudo na segunda sessão.
Valle, 2009	ACR:1990	N = 41, mulheres com FM refratária a tratamento. Dor $\geq 4/10$ por duas semanas antes do recrutamento.	Qualquer condição clínica instável ou significativa; outra síndrome dolorosa; neuropsiquiátricos; grávidas; lactentes; abuso de substâncias; uso no mês passado de drogas com efeito em SNC; história de cirurgia cerebral, tumor ou implante metálico intracraniano.	ETCC anódica em M1-esquerdo em C3, ou DLPFC em F3 com cátodo de referência na área supra-orbital contralateral. 2 rodadas de 5 sessões diárias consecutivas com follow-up na 10ª sessão, em 30 e em 60 dias. Corrente de intensidade 2mA por 20 minutos.	VAS, escores de pontos gatilho.		Menores e raros. Como eritema e prurido na região de estimulação.

CONTINUA

QUADRO 1. Continuação

Autor, Ano	Critério Diagnóstico de FM	População de Estudo	Critérios de Exclusão	Parâmetros da ETCC	Medidas de Desfecho para dor	Resultados Significantes	Efeitos Adversos
Mendonça, 2011	ACR: 1990	N=30, 28 do sexo feminino e 2 do sexo masculino. Entre 18 e 60 anos.	Indivíduos em uso de medicamentos para controle da dor; epilepsia ou doenças malignas, muleres grávidas, pacientes com implantes metálicos no crânio, e uso de drogas ilícitas.	05 montagens distintas de estimulação: catódica em M1-esquerdo; catódica em SO-direita; anódica em M1-esquerdo; anódica em SO-direita; e sham. Aplicação única com corrente de 2mA por 20 minutos.	VNS Medida de limiar de dor à pressão; mapeamento de dor por área corporal (pixels/cm ²).	Houve uma interação entre o grupo de alocação e o tempo para a VAS (p=0.0002) e para limiar de dor à pressão (p=0.05). Análise post-hoc revelou um efeito analgésico significativo independente do grupo de estímulo. Não houve efeitos significantes para	Não avaliados.
Riberto, 2011	ACR:1990	N =23; sexo feminino; entre 18 e 65 anos; disponíveis para participar de programa de reabilitação para fibromialgia.	Condições psiquiátricas e comportamentais graves; e llimitações cardiovasculares para exercício.	Estimulação anódica em M1-esquerdo em C3 ou sham em C3. Uma sessão semanal por 10 semanas. Corrente de intensidade 2mA por 20 minutos.	VAS e dinamômetro para limiar de pressão necessário para causar dor nos 18 pontos-gatilho.	VAS e dinamômetro para limiar de pressão necessário para causar dor nos 18 pontos-gatilho	Ausentes.

CONTINUA

QUADRO 1. Continuação

Autor, Ano	Critério Diagnóstico de FM	População de Estudo	Critérios de Exclusão	Parâmetros da ETCC	Medidas de Desfecho para dor	Resultados Significantes	Efeitos Adversos
Villamar, 2013	ACR: 1990	N = 18, 15 do sexo feminino e 3 do sexo masculino. Entre 18 e 64 anos. Dor de intensidade ≥ 3 em 10. Dor refratária a analgésicos comuns e relaxantes musculares.	Mulheres grávidas; Implantes metálicos na cabeça; Abuso de substância nos últimos 6 meses; Uso de carbamazepina nos últimos 6 meses; Depressão grave, definida pelo BDI-II; História de epilepsia, AVE, TCE moderado a grave, migrêneas ou cirurgia cerebral.	Técnica de ETCC-HD através de adaptador multicanal 4 x 1. Eletrodo central (anódico ou catódico) em M1-esquerdo. Os outros quatro eletrodos de retorno foram posicionados à um raio de aproximadamente 7,5cm do eletrodo central, em Cz, F3, T7 e P3. Aplicação única de corrente de 2mA de intensidade por 20 minutos.	VAS; SWMs; Limiar de dor à pressão;	Redução significativa da dor, medida pela VAS, imediatamente após a estimulação no grupo catódico em M1-esquerdo ($p=0.012$), e após 30 minutos de estimulação no grupo catódico em M1-esquerdo ($p=0.001$) e no grupo anódico em M1-Esquerdo ($p=0.031$).	Prurido e formigamento suave a moderado no local de estimulação com duração limitada após cessar estímulo.

FM, Fibromialgia; ETCC, Eletroestimulação por Corrente Contínua; ACR, American College of Rheumatology; AVE, Acidente Vascular Encefálico; TCE, Traumatismo Crânio Encefálico; BDI-II, Beck Depression Inventory-II; M1, córtex motor primário; SO, área Supraorbitária; SWMs, Semmes-Weinstein Monofilaments; DLPFC, córtex pré-frontal dorsolateral; SNC, Sistema Nervoso Central; VAS, Visual Analogue Scale; ICG, Impressão Clínica Global; AGP, Avaliação Global do Paciente.

V.3. Características da amostra de estudo

A amostra total analisada nos cinco artigos incluiu 144 pacientes. Não obstante, a grande maioria dos sujeitos de estudo constituiu-se de mulheres, com apenas 5 pacientes do sexo masculino incluídos na amostra total.

V.4. Critérios de inclusão e exclusão

O detalhamento dos critérios de inclusão e exclusão está apresentado no Quadro 1.

V.5. Parâmetros utilizados para aplicação do ETCC

O locais de estimulação cerebral incluíram córtex motor primário esquerdo (M1-esquerdo), córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (DLPFC) e área supraorbitária (SO) direita. Todos os estudos fizeram uso de corrente de intensidade de 2mA com duração da terapia de 20 minutos. O número de sessões de ETCC variou entre os estudos, com dois estudos com 10 sessões^{19,22}, um outro com 5 sessões²¹ e dois com apenas 1 aplicação da terapia^{20,23}. A maioria dos estudos fizeram uso de estimulação anódica (4 estudos), enquanto um estudo fez uso de estimulação catódica.

V.6. Ferramentas de desfecho para dor da FM

Todos os estudos incluíram uma escala visual para análise da dor relacionada à fibromialgia – a Visual Analogue Scale (VAS) - variando em uma escala numérica de zero a dez para caracterização da intensidade da dor. Dois estudos fizeram uso de escores de pontos gatilho. Outros dois avaliaram a medida do limiar de dor à pressão, através da Pressure Pain Threshold (PPT). O estudo de Fregni et al. (2006) fez uso também de uma avaliação da Impressão Clínica Global (ICG) e da Avaliação Geral do Paciente (AGP) para avaliação da dor. Por outro lado, o estudo de Riberto et al (2011) fez uso de um dinamômetro para avaliar o limiar de pressão necessário para causar dor nos 18 pontos-gatilho. Já o estudo de Villamar et al (2013), fez uso do Semmes-Weinstein Monofilaments (SWM) para avaliação da dor, e também da Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC) com o mesmo objetivo. A apresentação específica das escalas utilizadas pode ser visualizada no Quadro 1.

V.7. Resultados Significantes

Dos cinco estudos incluídos nesta revisão, quatro (80%) mostraram um efeito significativo da ETCC na redução da dor relacionada à fibromialgia. Fregni et al (2006) mostrou redução da dor, medida pela VAS, através da estimulação anódica em M1-esquerdo, comparada ao placebo, nos dias 1 a 5 durante o tratamento ($p < 0.0001$) e este efeito continuou significativo após 3 semanas do fim do tratamento ($p = 0.004$). Valle et al (2009) também mostrou efeito analgésico, medido pela VAS, do

grupo de estimulação anódica em M1-esquerdo, quando comparado ao grupo de estimulação anódica em DLPFC, evidenciando uma interação entre grupo de alocação e o tempo ($p=0.0026$). Por outro lado, a VAS, quando comparada aos valores basais, foi reduzida imediatamente após as 10 sessões ($p=0.012$), 30 dias após o tratamento ($p=0.02$) e 60 dias após ($p=0.03$). O estudo de Mendonça et al (2011) mostrou que houve uma interação entre o grupo de alocação e o tempo para a VAS ($p=0.0002$) e para limiar de dor à pressão ($p=0.05$). Uma análise post-hoc revelou um efeito analgésico significativo independente do grupo de estímulo, sendo observada redução da VAS no grupo de estimulação catódica em SO-esquerdo ($p=0.0104$) e no grupo de estimulação anódica em SO-esquerdo ($p=0.015$). Já o estudo de Riberto et al (2011) não evidenciou redução da dor para VAS e para o limiar de pressão necessário para causar dor nos 18 pontos-gatilho medidos por dinamômetro. O estudo de Villamar et al (2013) demonstrou redução da dor, medida pela VAS, imediatamente após a estimulação no grupo catódico em M1-esquerdo ($p=0.012$), e após 30 minutos de estimulação no grupo catódico em M1-esquerdo ($p=0.001$) e no grupo anódico em M1-Esquerdo ($p=0.031$).

V.8. Efeitos adversos

A maioria dos estudos relatou efeitos adversos raros e suaves, que variaram desde de sensações superficiais de prurido e formigamento até eritema no local de estimulação. Apenas no estudo de Fregni et al um paciente abandonou a terapia na segunda aplicação em decorrência dos efeitos adversos citados.

VI. DISCUSSÃO

Os resultados dessa revisão sistemática evidenciam que a ETCC possui efeitos significativos e de duração maior que o tempo de estimulação na redução da dor em pacientes com fibromialgia. O sítio de estimulação mais relacionado à redução dos sintomas dolorosos foi a área do córtex motor primário esquerdo (M1-esquerdo), corroborando com estudos prévios que evidenciam que a estimulação elétrica de tal região, seja por métodos invasivos – como a estimulação epidural do córtex motor – quanto por métodos não invasivos – ETCC, estimulação magnética transcraniana (EMT), está relacionada com um efeito analgésico mediado pela modulação de aspectos sensoriais da dor pela inibição de vias relacionadas com o seu processamento, particularmente as conexões M1-talâmicas inibitórias.^{24,25} A polaridade da estimulação mais relacionada com a redução dos sintomas dolorosos foi a anódica, a qual foi a polaridade de preferência da maioria dos estudos. Por outro lado, o estudo de Mendonça et al (2011) objetivou avaliar o impacto de diferentes montagens de eletrodos nos desfechos de dor, fazendo uso de uma montagem com eletrodo referência extra-cefálico, o que até aquela data não tinha sido testado em pacientes com fibromialgia. O racional utilizado para tal montagem foi baseado em estudos que demonstraram que a região pré-frontal (relacionada a este sítio de estimulação) constitui um sítio crítico de modulação da dor em pacientes com fibromialgia, através da modulação do núcleo dorsal medial do tálamo, do córtex límbico associativo, do hipotálamo e da substância cinzenta periaquedutal – todas áreas que são altamente relacionadas com a modulação da dor. Foi realizada a estimulação em região supra-orbitária (SO) esquerda demonstrando um efeito analgésico independente da polaridade dos eletrodos, o que evidenciou a grande influência da montagem dos eletrodos para alcançar resultados positivos na terapia à dor e, não obstante, demonstrou que montagens com uso de eletrodos extra-cefálicos promovem ativação cortical de diferentes áreas quando comparadas àquelas com uso de dois eletrodos cefálicos.^{26,27}

Com relação à quantidade de sessões utilizadas, o estudo de Fregni et al (2006), o primeiro em que foi realizada a ETCC em pacientes com fibromialgia para avaliar o impacto desta terapia sobre a dor, demonstrou que com a utilização de 5 sessões de terapia, o efeito analgésico observado foi significativo até 3 semanas após o fim das sessões, período final de follow-up dos pacientes. Há evidências de que o número de sessões de ETCC está associada à indução de síntese proteica e da plasticidade sináptica, o que possibilita uma duração mais prolongada dos efeitos da terapia.^{17,18} Seguindo por esta linha, o mesmo grupo de pesquisa em questão desenvolveu o estudo de Valle et al (2009), com a utilização dos mesmos parâmetros da ETCC, com a única diferença da realização de 10 sessões de ETCC e um período de follow-up de 2 meses. Através deste estudo, foi demonstrado que a utilização de 10 sessões foi eficaz na redução dos sintomas e na manutenção destes durante os 2 meses de follow-up. O estudo de Riberto et al (2011) também fez uso de 10 sessões de ETCC anódica em

M1-esquerdo, associadas à uma abordagem multidisciplinar de tratamento. Neste estudo, não houve demonstração de redução significativa de dor medida pela escala visual análoga (VAS), o que pode estar associada ao largo intervalo de tempo entre as sessões – 1 semana – enquanto os estudos prévios utilizaram intervalos de 1 dia. Em adição, este estudo caracterizou-se por um pequeno tamanho amostral, com poder estatístico reduzido para demonstração de redução de efeito.

O estudo de Villamar et al (2013) fez uso da técnica de ETCC-HD, que é caracterizada pela utilização de eletrodos de menor tamanho, o que possibilita uma maior densidade de corrente e, conseqüentemente, efeitos de maior duração e maior focalidade da estimulação nas áreas-alvo corticais.²⁸⁻³⁰ Em adição, foi utilizada uma montagem constituída de 5 eletrodos, em formatação 4x1, em que quatro eletrodos de referência são dispostos ao redor de um eletrodo ativo central, o qual, no estudo em questão, constitui-se um eletrodo anódico. Assim, através deste estudo, demonstrou-se que tanto a estimulação anódica quanto catódica em M1-esquerdo com a montagem 4x1 da ETCC-HD foram efetivas na redução da dor, medida através da VAS. Interessantemente, os efeitos da estimulação catódica em M1-esquerdo foram significativos imediatamente após a estimulação e permaneceram após 30 minutos de estimulação, enquanto aqueles efeitos da estimulação anódica em M1-esquerdo só mostraram-se significantes após 30 minutos de estimulação. Este estudo aponta para a ETCC-HD como uma técnica de estimulação não-invasiva eficaz e capaz de combinar as vantagens da ETCC convencional com o ganho em intensidade e focalização da estimulação, sendo necessários mais estudos com essa estratégia em pacientes com dor crônica decorrente de fibromialgia.

VII. CONCLUSÕES

- Os resultados dessa revisão sistemática evidenciam que a ETCC possui efeitos significativos e de duração maior que o tempo de estimulação na redução da dor em pacientes com fibromialgia.
- A estimulação anódica em área correspondente ao córtex motor primário esquerdo correlacionou-se diretamente com a redução de dor em pacientes com fibromialgia.
- O número de sessões de ETCC está diretamente relacionado com a duração do efeito de redução da dor observado. Tendo esquemas terapêuticos de 10 sessões diárias capacidade de promoverem efeitos significativos com duração de até 2 meses.
- Estratégias que utilizam montagem com eletrodos extracefálicos também demonstraram-se eficazes na redução de dor em pacientes com fibromialgia. Entretanto, esta estratégia evidenciou mudança nas áreas de ativação cortical e, conseqüentemente, ambas polaridades evidenciaram-se eficazes na redução de dor quando da estimulação em região supra-orbitária esquerda.
- Uma nova técnica de ETCC, a ETCC-HD mostrou-se eficaz na redução da dor de pacientes com fibromialgia quando aplicada em região de córtex motor primário esquerdo, evidenciando-se como estratégia potencial que merece ser testada em estudos posteriores.
- Novos estudos são necessários para determinar a estratégia terapêutica ideal do uso de ETCC em pacientes com dor crônica decorrente de fibromialgia.

VIII. SUMMARY

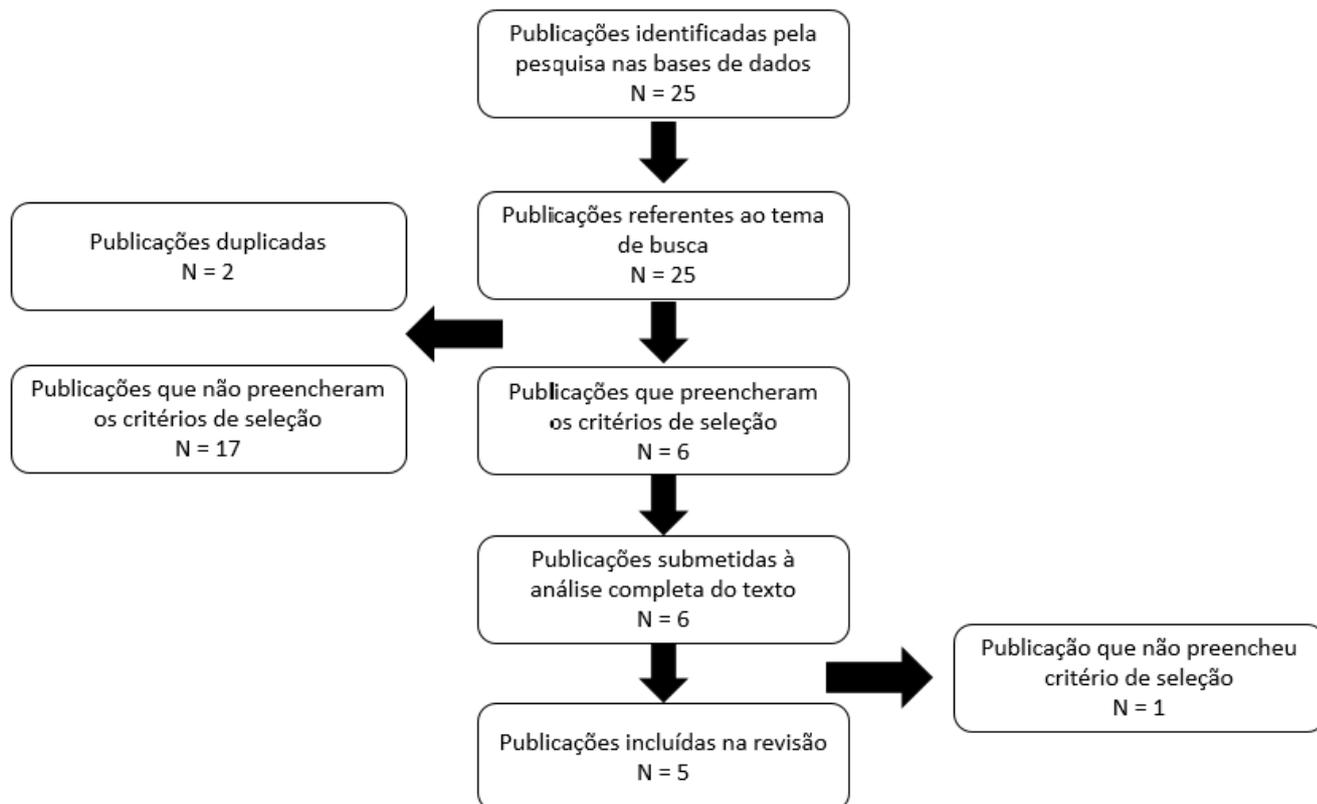
Introduction: Fibromyalgia (FM) constitutes a painful syndrome characterized by chronic pain and generalized hypersensitivity. Although the physiopathology of FM remains unclear, evidence suggests that FM constitute a pain regulation disorder characterized by pain processment and sensitivy sign alterations in the central nervous system (CNS). It is estimated that FM prevalence in Americas is approximately 3,1%, and that womens are more affected, with a ratio female-male of 3:1. FM patients have typically high rates of health service attendance, job absenteeism and functional incapability.**Justification:** Therapeutic approaches for FM are limiteded and, recently, the transcranial direct current stimulation (tDCS) have been considered a promising alternative for painful conditions treatment, once this technique is capable of modifying pain processing in the central nervous system.

Objectives: To establish the level of evidence of the tDCS on FM treatment. **Methods:** Systematic review of literature according to PRISMA criteria. The descriptors used were “transcranial direct current stimulation”, “tDCS” and “fibromyalgia”. The research was made at Cochrane Library through Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed, LILACS, and Clinical Trials. Selected studies were written in english, portuguese and spanish, and made use or analyzed only tDCS in FM patients, with publications at indexed periodics. All studies have showed the mean and standard deviation values of their outcomes. **Results:** 25 publications were identified in which 5 studies accomplished to the selection criteria and were included in the final analysis. Four studies (80%) showed a significant effect of tDCS on pain reduction. **Discussion:** The primary motor cortex area (left-M1) was the most correlated site with pain reduction effect, which corroborating with previous studies. On the other hand, as high the number of session more the effect were last-longing. New methods of tDCS and new electrodes strategies showed promising on pain reduction in patients with FM. **Conclusions:** The results of this systematic review showed that tDCS has significant and long-lasting effects on pain reduction in patients with FM.

Keywords: Fibromyalgia, Myofascial pain, Neurostimulation, Neuromodulation, Transcranial direct current stimulation.

IX. ANEXO(S)

X.1 Anexo I



X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Neumann L, Buskila D. Epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2003; **7**: 362–368.
- 2 Shaver JLF, Ph D, Wilbur J, Robinson FP, Wang E, Buntin MS. Women ' s Health Issues with Fibromyalgia Syndrome. *J Women ' s Heal* 2006; **15**.
- 3 Verbunt J a, Pernot DHFM, Smeets RJEM. Disability and quality of life in patients with fibromyalgia. *Health Qual Life Outcomes* 2008; **6**: 8.
- 4 Williams D a, Clauw DJ. Understanding fibromyalgia: lessons from the broader pain research community. *J Pain* 2009; **10**: 777–91.
- 5 Kurtze N, Gundersen KT, Svebak S. Quality of life, functional disability and lifestyle among subgroups of fibromyalgia patients: The significance of anxiety and depression. *Br J Med Psychol* 1999; **72**: 471–484.
- 6 Wolfe F, Smythe H a., Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL *et al.* The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1990; **33**: 160–172.
- 7 Schweinhardt P, Sauro KM, Bushnell MC. Fibromyalgia: a disorder of the brain? *Neuroscientist* 2008; **14**: 415–21.
- 8 Dadabhoy D, Clauw DJ. Therapy Insight: fibromyalgia--a different type of pain needing a different type of treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; **2**: 364–72.
- 9 Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002; **46**: 1333–43.
- 10 Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2013; **17**: 356.
- 11 Senna ER, Barros ALP De, Silva EO, Costa IF, Pereira VB, Ciconelli RM *et al.* at og r ht Th rig s Prevalence of Rheumatic Diseases in Brazil : A Study Using the COPCORD Approach re se. *J Rheumatol* 2004; **31**.

- 12 Santos AMB, Burti JS, Lopes JB, Scazufca M, Marques AP, Pereira RMR. Prevalence of fibromyalgia and chronic widespread pain in community-dwelling elderly subjects living in São Paulo, Brazil. *Maturitas* 2010; **67**: 251–5.
- 13 Weir P, Harlan G, Nkoy F. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th. *J Clin Rheumatol* 2006. http://journals.lww.com/jclinrheum/Abstract/2006/06000/The_Incidence_of_Fibromyalgia_and_Its_Associated.5.aspx (accessed 11 Nov2014).
- 14 Arnold LM. Biology and therapy of fibromyalgia. New therapies in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2006; **8**: 212.
- 15 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.
- 16 Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. CLINICIAN ’ S CORNER Management of Fibromyalgia Syndrome. *JAMA* 2014; **292**.
- 17 Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2014; **527.3**: 633–639.
- 18 Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006; **117**: 845–850.
- 19 Riberto M, Alfieri FM, Monteiro K, Pacheco DB, Leite VD, Kaihama HN *et al.* Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation Coupled with a Multidisciplinary Rehabilitation Program for the Treatment of Fibromyalgia. *Open Rheumatol J* 2011; : 45–50.
- 20 Mendonca ME, Santana MB, Baptista AF, Datta A, Bikson M, Fregni F *et al.* Transcranial DC stimulation in fibromyalgia: optimized cortical target supported by high-resolution computational models. *J Pain* 2011; **12**: 610–7.

- 21 Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJL, 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**: 3988–98.
- 22 Valle A, Roizenblatt S, Botte S, Zaghi S, Riberto M, Tufik S *et al.* Efficacy of transcranial direct current stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation for treating fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Pain Pract* 2010; **2**: 353–361.
- 23 Villamar MF, Wivatvongvana P, Patumanond J, Bikson M, Truong DQ, Datta A *et al.* Focal modulation of the primary motor cortex in fibromyalgia using 4×1-ring high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS): immediate and delayed analgesic effects of cathodal and anodal stimulation. *J Pain* 2013; **14**: 371–83.
- 24 Lima MC, Fregni F. Motor cortex stimulation for chronic pain: systematic review and meta-analysis of the literature. *Neurology* 2008; **70**: 2329–37.
- 25 Boggio PS, Zaghi S, Lopes M, Fregni F. Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers. *Eur J Neurol* 2008; **15**: 1124–30.
- 26 Millan MJ. Descending control of pain. 2002; **66**: 355–474.
- 27 De Leeuw R, Albuquerque R, Okeson J, Carlson C. The contribution of neuroimaging techniques to the understanding of supraspinal pain circuits: implications for orofacial pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; **100**: 308–14.
- 28 Dmochowski JP, Datta A, Bikson M, Su Y, Parra LC. Optimized multi-electrode stimulation increases focality and intensity at target. *J Neural Eng* 2011; **8**: 046011.
- 29 Minhas P, Bansal V, Patel J, Ho JS, Diaz J, Datta A *et al.* Electrodes for high-definition transcutaneous DC stimulation for applications in drug delivery and electrotherapy, including tDCS. *J Neurosci Methods* 2010; **190**: 188–97.
- 30 Datta A, Bansal V, Diaz J, Patel J, Reato D, Bikson M. Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain Stimul* 2009; **2**: 201–207.