



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE
E DESENVOLVIMENTO HUMANO

TANIA MARIA HENDGES DE PAULA

**EFEITOS DE BAIXAS DOSES DE NALTREXONA ASSOCIADO A
ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA DE CORRENTE CONTÍNUA NA
FIBROMIALGIA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO,
DUPLO CEGO, PARALELO, CONTROLADO**

Canoas, 2020

**EFEITOS DE BAIXAS DOSES DE NALTREXONA ASSOCIADO A
ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA DE CORRENTE CONTÍNUA NA
FIBROMIALGIA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO,
DUPLO CEGO, PARALELO, CONTROLADO**

TANIA MARIA HENDGES DE PAULA

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação Saúde e Desenvolvimento Humano da Universidade La Salle como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde e Desenvolvimento Humano.

Orientação: Prof^ª. Dra. Andressa de Souza

Co-orientador: Prof^ª. Dra. Liciane Fernandes Medeiros

Canoas, 2020

TANIA MARIA HENDGES DE PAULA

**EFEITOS DE BAIXAS DOSES DE NALTREXONA ASSOCIADO A
ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA DE CORRENTE CONTÍNUA NA
FIBROMIALGIA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO,
DUPLO CEGO, PARALELO, CONTROLADO**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação Saúde e Desenvolvimento Humano da Universidade La Salle, como exigência para obtenção do título de Mestre em Saúde e Desenvolvimento Humano.

Aprovado pela Comissão Examinadora em _____ de março de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dra. Andressa de Souza
Orientadora – UNILASALLE

Prof^ª. Dra. Liciane Fernandes Medeiros
Coorientadora – UNILASALLE

Prof^º. Dr. Márcio Manozzo Boniatti

Prof^º. Dr. Rafael Zanin

Prof^ª. Dra. Luciana Cadore Stefani

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação à todas as mulheres que carregam consigo o estigma da dor e são por ela atravessadas e marcadas pelo sofrimento não só do corpo, mas também do espírito.

Quiçá em algum momento da nossa existência possamos todos dar adeus a estas anomalias deste nosso maquinário perfeito que se chama corpo humano!

AGRADECIMENTOS

A gratidão é uma das palavras mais poderosas do universo, contudo, sem o amor se torna insignificante e sem sentido.

Nesta etapa concluída, meus agradecimentos sinceros serão primeiramente para a família, que nos dá o suporte necessário para sobreviver neste mundo cheio de desafios. Meu marido Humberto que esteve presente todo este tempo, me trazendo sempre para realidade da vida, do mundo e das pessoas. Tu és minha fortaleza.

Aos filhos Ricardo e Leonardo por emanarem tanto amor por mim. Vocês são os presentes mais preciosos que a vida me deu.

Aos meus colegas e amigos do grupo de pesquisa para estudo da dor – GPED que foram essenciais para realização e conclusão desta pesquisa. Não existem palavras suficientes para agradecer tanta dedicação, carinho e parceria. Vocês são demais!

À amiga e colega de profissão Elisangela Moraes por ter me incitado e me incentivado para realização do mestrado nesta instituição. Amigos são essenciais na nossa existência, são as pessoas que nos acolhem e nos escolhem para compartilhar dos mais diversos momentos da nossa vida.

À minha orientadora, professora Dra. Andressa de Souza, pessoa incrível, dinâmica, com uma energia poderosa capaz de atingir a mente e o coração de qualquer pessoa que está ao seu redor. Com sua capacidade criativa e proatividade, ela nos guiou por este mundo da pesquisa clínica. Jamais esquecerei de você!

Minha co-orientadora, professora Dra. Liciane Medeiros, que me fez ver, em alguns momentos, o quanto o que fazemos é importante, o quanto devemos nos dedicar e nos focar... “foco na foca” esta é uma máxima que levarei para todos os lugares por onde eu for.

Às pacientes fibromiálgicas que são as nossas eternas “mulheres maravilhosas”! Que chegaram até nós trazendo muito de si, doando-se para nossos propósitos e nos ensinando sobre a dor e suas mazelas, mas também sua persistência e a luta para acabar com o sofrimento e sobreviver com esta dolorosa condição.

Aos meus colegas e amigos do mestrado, pessoas que levarei comigo no coração. Só tenho lembranças boas, amei conviver com vocês!

Aos mestres professores, que nos guiaram por esta grande aventura do mestrado profissional. Vocês fizeram muita diferença na minha formação.

À diretoria e colaboradores das Clínicas Integradas LaSalle Saúde, pela disponibilidade em ceder um espaço confortável e acolhedor para que pudéssemos atender nossas pacientes e passar por todas as etapas da pesquisa clínica com sucesso.

À Clínica Univida, na pessoa de seu diretor clínico Dr. Edilson Machado, pela parceria em etapas importantes das coletas de dados.

Ao PPG em Saúde e Desenvolvimento Humano por me proporcionar grande evolução técnica e humana. Lugar onde conheci pessoas especiais que permanecerão sempre vivas na minha memória.

Ao Professor Dr. Rafael Zanin por sempre estar disponível, com aquele sorriso no rosto e bom humor característicos. Obrigada por viabilizar espaços e recursos para que eu pudesse tocar meu projeto e acolher as pacientes para realização dos encontros mensais. Pessoa humana de grande coração.

À esta instituição de ensino UNILASALLE que me acolheu e me fez sentir muito a vontade e pertencente ao local. O carinho que sempre me foi passado fez muita diferença nos meus dias de academia.

Agradeço a todas as pessoas que se envolveram de alguma forma nesta etapa de grande evolução na minha vida, são muitas e especiais.

“Toda despedida é sinal de mais uma etapa vencida.”
Autor desconhecido

RESUMO

Introdução: Estima-se que 20% da população mundial tenha algum tipo de dor, dentre elas destaca-se a fibromialgia, que é caracterizada por dor musculoesquelética generalizada e difusa. Estratégias terapêuticas farmacológicas são muito utilizadas, estudos demonstraram que o uso de baixas doses de naltrexona (LDN) reduz a dor de pacientes com fibromialgia. Além disso, técnicas não farmacológicas, como a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC), tem se mostrado eficaz para o alívio da dor. **Objetivo:** o objetivo desta dissertação foi avaliar o efeito antinociceptivo de baixas doses de naltrexona seguido da ETCC para o tratamento da fibromialgia. **Métodos:** Trata-se de um ensaio clínico, randomizado, duplo cego, paralelo, controlado com placebo-*sham*. Foram incluídas 86 mulheres com diagnóstico clínico de fibromialgia. Todas as pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, posteriormente foram alocadas em 4 grupos: ETCC *Sham* + LDN (n=22), ETCC ativa + Placebo (n=22) ETCC ativa + LDN (n=21) e ETCC *Sham* + Placebo (n=21). A intervenção por LDN ou Placebo durou 26 dias, os quais os últimos 5 dias foram destinados para a associação com ETCC ativa ou *sham*. Os seguintes instrumentos foram avaliados: Questionário Sociodemográfico, Escala Análogo Visual da Dor (EAV), Escala de Pensamento Catastrófico da Dor, Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE), Questionário de Impacto da Fibromialgia (QIF), Inventário de Depressão de Beck (BDI-II) e Escala Funcional de Dor. **Resultados:** Não houve diferença significativa nos questionários da primeira avaliação, demonstrando uma amostra homogênea. Houve uma redução significativa nos sintomas depressivos de todos os grupos que, de alguma forma, receberam alguma intervenção ativa (P=0.001). A dor mensurada pela EAV apresentou redução significativa nos grupos LDN + ETCC (P=0.010), LDN + *Sham* (P=0.001) e Placebo + *Sham* (P=0.009). Na Escala Funcional de Dor, os pacientes que receberam a associação das intervenções obtiveram redução na frequência e intensidade da dor (P=0.001), efeito da dor nas atividades (P=0.014) e efeito da dor nas emoções (P=0.008). O grupo LDN + *Sham* também apresentou uma diferença significativa nesta escala, sendo no domínio efeito da dor nas atividades (P=0.008). **Conclusão:** Os resultados do BDI demonstraram que as intervenções são capazes de modular os sintomas depressivos, concluindo que a associação pode ser benéfica para o tratamento da depressão de pacientes com fibromialgia, assim como as intervenções quando utilizadas separadamente. Os escores da EAV demonstram um possível efeito placebo no grupo Placebo + *Sham*, devido a subjetividade que esta escala possui. No entanto, quando a Escala Funcional da Dor foi analisada, foi observado que pacientes que receberam as duas intervenções possuíram uma redução na frequência da dor e sua influência nas emoções e atividades.

Palavras-chave: Fibromialgia, baixas doses de naltrexona, eletroestimulação transcraniana de corrente contínua.

ABSTRACT

Introduction: It is estimated that 20% of world's population has some kind of pain, in which there is fibromyalgia, a generalized and diffuse musculoskeletal pain. Therapeutic strategies such as drugs are widely used, studies have shown that the use of low-dose naltrexone (LDN) reduces the nociceptive threshold in fibromyalgia patients. In addition, non-pharmacological techniques such as Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) have already been shown to be effective for pain management. **Objective:** the aim of this dissertation was to evaluate the behavioral effect of low-doses naltrexone followed by tDCS for the treatment of fibromyalgia. **Methods:** This is a randomized, double-blinded, parallel, placebo/*sham*-controlled trial. It was included 86 women with a clinical diagnosis of fibromyalgia. All patients came to the clinic to sign the Informed Consent Form and receive study information, and were allocated into 4 groups: tDCS *Sham* + LDN (n = 22), active tDCS + Placebo (n = 22) Active tDCS + LDN (n = 21) and tDCS *Sham* + Placebo (n = 21). The LDN/Placebo intervention lasted 26 days, the last 5 days of which were intended for association with tDCS. Also, the following instruments were used: Sociodemographic Questionnaire, Visual Analog Pain Scale (VAS), Pain Catastrophizing Thought, State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), Beck Depression Inventory (BDI-II) and Functional Pain Scale. **Results:** There was no significant difference in baseline data, demonstrating a homogeneous sample. There was a significant reduction in BDNF values from the last pre-tDCS assessment when compared to the first LDN evaluation in the LDN + *Sham* group (P=0.011) and the Placebo + tDCS group from the last tDCS session compared to the first evaluation also had a reduction in BDNF values (P = 0.016). In addition, there was a significant reduction in depressive symptoms in all groups that somehow received some active intervention (P>0.001). VAS showed a significant reduction in the LDN + tDCS (P=0.010), LDN + *Sham* (P=0.001) and Placebo + *Sham* (P=0.009) groups. In the Functional Pain Scale, patients who received the combination of interventions obtained reduction in pain frequency and intensity (P=0.001), effect of pain on activities (P=0.014) and effect of pain on emotions (P=0.008). Besides that, the LDN + *Sham* group showed a significant difference in this scale, in the domain pain effect on activities (P=0.008). **Conclusion:** The BDI results demonstrated that interventions are able to modulate depressive symptoms, concluding that the association may be beneficial for the treatment of depression in fibromyalgia patients, as well as interventions when used separately. VAS scores demonstrate a possible placebo effect in the Placebo + *Sham* group due to the subjectivity of this scale. However, when the Functional Pain Scale was analyzed, it was observed that patients receiving both interventions had a reduction in pain frequency and its influence on emotions and activities.

Keywords: Fibromyalgia, Low-Dose Naltrexone, Transcranial Direct Current Stimulation.

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO I	34
Figura 1 – Fluxograma do Estudo	43
Figura 2 – Etapas de avaliação	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR = American College of Rheumatology

BDI = Inventário de Depressão de Beck

BDNF = Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo

EAV = Escala Análogo Visual

ETCC = Eletroestimulação Transcraniana por Corrente Contínua

FDA = Food and Drug Administration

FM = Fibromialgia

IDATE = Inventário de Ansiedade Traço-Estado

LDN = low dose naltrexone

MDC = Modulação da Dor Condicionada

QIF = Questionário do Impacto da Fibromialgia

SFM = Síndrome da Fibromialgia

TLR4= Toll Like Receptor Four

LISTA DE TABELAS

ARTIGO I	34
Tabela 1 – Dados sociodemográficos	47
Tabela 2 – Análise de dados entre os grupos ao longo do tempo	50
Tabela 3 – Análise de Efeitos Adversos da ETCC após a quinta aplicação	54
Tabela 4 – Análise de Efeitos Adversos da LDN no 7º dia de intervenção	55
ARTIGO II	66
Tabela 1 – Resumo da dinâmica dos encontros de educação em saúde com mulheres fibromiálgicas de um produto técnico de mestrado profissional	72

SUMÁRIO

I – INTRODUÇÃO	15
II – OBJETIVOS	23
2.1 – OBJETIVO GERAL	23
2.2 – OBJETIVO ESPECÍFICO	23
III – HIPÓTESES	24
IV – DESFECHO	25
V – REFERÊNCIAS	26
VI – ARTIGOS CIENTÍFICOS	33
ARTIGO I	34
ARTIGO II	66
VII – CONSIDERAÇÕES FINAIS	84
VIII – ANEXOS	85
ANEXO 1	86
ANEXO II	89
ANEXO III	94
ANEXO IV	95
ANEXO V	97
ANEXO VI	99
ANEXO VII	101
ANEXO VIII	103
ANEXO IX	104
ANEXO X	105
ANEXO XI	109

ANEXO XII	110
ANEXO XIII	111
IX – DIVULGAÇÕES	114

1.1 – Dor Crônica

A dor crônica é um processo mal adaptativo que se manifesta como disfunção do sistema nervoso. Causa considerável impacto negativo ao indivíduo e a sociedade, onera o sistema de saúde afetando mais de 20% da população mundial, aliada à incapacidade, afastamentos do trabalho e aposentadoria precoce (Saastamoinen et al., 2012; Hecke, Torrance e Smith, 2013). Embora sejam conhecidos os mecanismos fisiopatológicos múltiplos que desencadeiam e sustentam este processo, ainda não está claro o real impacto das estratégias terapêuticas nos mecanismos de neuroplasticidade na neuromatrix da dor.

Provoca mudanças no estilo de vida do indivíduo, dependência de fármacos, isolamento social, comprometimentos da sua identidade e autoestima. Também se destacam como consequência da dor crônica, alterações no sono, alterações emocionais e ainda dificuldades na realização de atividades diárias (Silva e Dutra, 2016).

A prevalência de dor crônica na população brasileira é de 39%, com média de idade de 41 anos e predominância feminina de 56%. A maioria das pessoas recorre a especialistas nas áreas de ortopedia, reumatologia e neurologia para o manejo da dor, e os medicamentos mais amplamente usados e prescritos para dor crônica são os analgésicos anti-inflamatórios (Souza et al., 2017).

1.2 – Fisiologia da Dor

A propagação da dor é iniciada com a ativação de receptores fisiológicos, chamados nociceptores que estão localizados na pele, mucosas, órgãos, músculos entre outros. A decodificação dos estímulos térmicos, químicos e mecânicos detectados por terminações periféricas é o primeiro passo desse processo. Este mecanismo indutor facilitatório da dor também é chamado de pró-nocicepção (Russell and Larson, 2009). A transdução ascendente da dor gera um potencial de ação de membrana conduzido desde os neurônios de primeira ordem que estão localizados no gânglio da raiz dorsal até os neurônios de segunda ordem localizados no corno dorsal da medula espinhal, posteriormente aos

neurônios de terceira ordem localizados no tálamo e então aos de quarta ordem localizados no córtex (Merighi et al. 2008).

Paralelamente ao processo de transmissão ascendente da dor, a modulação da via descendente pode manifestar-se através de ações sobre terminações nociceptivas (pré-sináptica), facilitando ou inibindo as liberações de neurotransmissores a partir do cérebro para a medula espinhal e periferia ou sobre neurônios espinhais, através de mecanismos pós sinápticos, sejam eles interneurônios e neurônios de projeção (Bee and Dickenson 2009). As vias descendentes originam-se de diferentes áreas cerebrais, incluindo a substância cinzenta periaquedutal (Fields, 2004), núcleo magno da rafe, estruturas da medula rostral ventromedial (Vanegas and Schaible, 2004), hipotálamo e estruturas corticais. Estas estruturas exercem influências tanto excitatórias quanto inibitórias (Vanegas and Schaible 2004; Kobayashi 2012; Mobbs et al. 2009).

1.3 – Fibromialgia

Dentre as condições de dor crônica de difícil tratamento encontra-se a fibromialgia, caracterizada por dor musculoesquelética generalizada, difusa e crônica, acompanhada de fadiga, alterações de sono e de humor, bem como sintomas de alterações cognitivas, incluindo dificuldades de concentração, atenção e memória (Wolfe, 2016). Sabe-se também que os aspectos cognitivos como catastrofismo e o medo são fatores que pioram o prognóstico destes pacientes (Clauw 2014). A doença acomete entre 1-2% da população mundial, sendo mais frequente em mulheres (Marques et al., 2017; Queiroz, 2013; Bannwarth, 2009; Mas et al., 2008; McNally, Matheson e Bakowsky, 2006).

A fibromialgia cursa com profundo impacto sobre as atividades e produtividade na vida diária do indivíduo (Arnold, 2006; Hawley e Wolfe, 1991; Martinez et al., 1995). Mais de um terço dos pacientes são forçados a reduzir a jornada de trabalho ou o nível de trabalho fisicamente exigente, envolvendo custos adicionais à sociedade em geral. Nos EUA, por exemplo, 15% da população com fibromialgia está aposentada por invalidez (Russell, 2011). As causas não são bem compreendidas, mas possuem características em comum com dor neuropática, os pacientes experimentam fenômenos sensoriais semelhantes (Koroschetz, 2011).

O termo fibromialgia surgiu em 1976 em artigo publicado para a seção de reumatismo não articular da Associação Americana de Reumatismo, para pacientes com dor crônica generalizada associados a pontos dolorosos (Hench, 1976), mas seu reconhecimento como síndrome ocorreu após publicação de Yunus e colaboradores em 1981, com presença de dor muscular difusa relacionada a outras anormalidades do sistema nervoso. Foi somente na década de 90 que após um estudo multicêntrico realizado para o American College of Rheumatology (ACR) foram publicados os critérios para classificação da síndrome fibromiálgica (Wolfe, Smythe, Yunus, 1990), onde considerou-se para diagnóstico clínico: presença de dor há pelo menos três meses associada com 11 ou mais de 18 pontos sensíveis (tender points) em locais específicos e pré-determinados.

Em 2010 foram propostos novos critérios de classificação para fibromialgia, onde foram acrescentados o índice de dor crônica generalizada (IDCG) em que os escores variam de 0-19 para identificar os pontos dolorosos, avaliação de severidade dos sintomas (SS) em que a fadiga, sono não reparador e sintomas cognitivos são avaliados por meio de uma escala 0-3, também foram adicionados 41 sintomas somáticos gerais classificados em uma escala de 0-3 e exclusão dos tender points como critério diagnóstico (Wolfe 2010).

Os critérios propostos foram revisados novamente (Wolfe et al., 2016), onde três condições devem estar presentes para o diagnóstico: dor generalizada em pelo menos quatro regiões; deve haver um nível similar entre os sintomas presentes por pelo menos 3 meses; índice de dor generalizada (IDG) maior ou igual a 7 e escore na escala de gravidade dos sintomas (SS) maior ou igual a 5 ou IDG de 4-6 e escore SS maior ou igual a 9; o diagnóstico de FM não exclui a presença de outras doenças clinicamente importantes.

O modelo fisiopatológico mais aceito para FM considera que há um desequilíbrio entre o processo nociceptivo com sensibilização periférica e controle fisiológico da dor (Yunus, 2007). Segundo esse modelo, há uma diminuição global nas vias inibitórias relacionadas à dor; permitindo, assim, que estímulos de baixa intensidade ou não-nociceptivos sejam processadas em estruturas pré-corticais e corticais envolvidas no processo afetivo e cognitivo da dor aumentando a percepção dolorosa (Burgmer et al., 2009). Com base nessa teoria, as abordagens terapêuticas, visando à modulação do sistema nervoso central, podem ser benéficas.

1.4 – Tratamento da Fibromialgia

A dor da fibromialgia é de difícil tratamento, apenas uma minoria de indivíduos experimenta um benefício clinicamente relevante com qualquer intervenção. Atualmente a abordagem multidisciplinar é necessária devido às múltiplas complicações da doença, somando-se às intervenções farmacológicas combinadas e intervenções físicas ou cognitivas (Moore, 2013; Wiffen, 2013).

A farmacoterapia é uma importante estratégia comprovada no manejo e tratamento da fibromialgia e suas comorbidades. Contudo, a adesão à maioria dos medicamentos recomendados pelo American College of Rheumatology (ACR) é baixa, sugerindo que muitas pessoas com fibromialgia não estão satisfeitas com as opções atuais de farmacoterapia (Liu, 2016). De fato, os medicamentos atuais reduzem a dor em apenas 25% a 40% e um alívio significativo ocorre em apenas 40% a 60%, em parte devido à eficácia incompleta do medicamento e efeitos adversos limitantes da dose (Hauser 2009; Sultan et. al 2008).

Fármacos anticonvulsivantes, que bloqueiam canais de sódio, como a fenitoína, topiramato, carbamazepina e lamotrigina, aumentam os limiares motores; e agonistas GABAérgicos, tais como o diazepam, reduzem o sinal de neurônios facilitatórios intracorticais, potencializando a inibição intracortical (Chen et al., 1997;; Ziemann et al., 1996). Baseado em trabalhos clínicos que demonstram evidências razoáveis, os antidepressivos e anticonvulsivantes são opções recomendadas para o tratamento fibromialgia (Arnold, 2006; Harris e Clauw, 2008). No entanto, o uso de anticonvulsivantes, induz a depressão do sistema nervoso central (SNC), levando os pacientes a apresentarem sonolência, confusão mental ou desequilíbrio.

Efeitos colaterais centrais são frequentes (Chizh et al., 2007), por isso faz-se necessário a investigação de novas opções de tratamento, sejam farmacológicas ou não farmacológicas.

1.5 – Baixas Doses de Naltrexona

Uma opção terapêutica ainda em estudo para o tratamento da fibromialgia é o uso de baixas doses de naltrexona (do inglês, *low dose naltrexone*) (LDN). Antagonista de

receptores opioides, a naltrexona em doses orais de 50-100 mg pode reverter a dependência química e à opioides (Kleber, 1985). Sua estrutura e mecanismo de ação são semelhantes aos do antagonista opioide, naloxona, no entanto, naltrexona apresenta maior biodisponibilidade por via oral e maior tempo de meia-vida (Verebey, Mulé, 1975).

Utilizada em baixas doses (1 a 5 mg), a naltrexona exibe propriedades paradoxais, como analgesia e efeitos anti-inflamatórios, que não foram relatadas em dosagens maiores. O primeiro estudo piloto realizado em pacientes fibromiálgicas, obteve benefícios na redução da dor, fadiga e estresse (Younger et al., 2009; Younger, 2013). Outros estudos descreveram que baixas doses de naltrexona podem reduzir a gravidade dos sintomas na fibromialgia, esclerose múltipla e síndrome da dor regional complexa (Younger; Parkitny & McLain, 2014).

Seu mecanismo de ação ocorre pelo bloqueio de receptores opioides μ , induzindo aumento da síntese e liberação de opioides endógenos, que podem ativar os receptores opioides κ (Segal et al. 2013). A ativação de receptores opioides κ tem efeito anti-inflamatório diminuindo os níveis de interleucina-6 (IL-6) e migração de neutrófilos (Segal et al. 2013). Outro mecanismo potencial para os efeitos do uso de baixas doses de naltrexona, ocorre por meio do antagonismo em receptores não opioides, como o *Toll like Receptor 4* (TLR4) (Brown e Panksepp, 2008), encontrados em macrófagos. O bloqueio de TLR4 inibe a liberação de citocinas pró-inflamatórias, substância P, óxido nítrico, aminoácidos excitatórios e fator de necrose tumoral (TNF) conduzindo à regulação negativa da expressão do receptor de quimiocina e da molécula de adesão (Younger et al., 2014).

Além destes mecanismos, estudos em animais (Tempel, Gardner e Zukin, 1985) demonstram que a administração diária de naltrexona induz regulação positiva (do inglês, *up-regulation*) de receptores opioides, atingindo seu maior efeito em 8 dias de tratamento. A terapia, aumentou em 1,9 vezes a concentração de receptores opioides encefálicos. A "*up-regulation*" ocorre principalmente em receptores do subtipo μ e delta, sem alterar significativamente a densidade ou afinidade de receptores kappa ou sigma.

De forma esperada, a terapia crônica com naltrexona aumenta a analgesia induzida pela morfina, que volta ao seu basal aproximadamente 6 dias após a suspensão da naltrexona. Em estudo realizado com FM por tomografia por emissão de pósitrons, onde se

avaliou a disponibilidade do receptor opióide em pacientes, observou-se que pacientes fibromiálgicos apresentaram níveis reduzidos do receptor opioide na amígdala, no cingulado e no núcleo accumbens, estes receptores podem estar altamente ocupados por opioides endógenos numa tentativa de reduzir a dor ou ainda com sua expressão diminuída após estimulação prolongada (Harris et al. 2008).

Sendo assim, o uso de baixas doses de naltrexona (LDN) parece ser uma terapêutica interessante do ponto de vista farmacodinâmico e também em relação aos efeitos adversos. Além disso, considerando que grande parte dos pacientes fibromiálgicos respondem apenas parcialmente ao tratamento e que o seu efeito neurofisiológico é pobremente conhecido, uma melhor compreensão do efeito das terapêuticas na neuromatrix da dor, constituída por múltiplos centros de domínio cortical e subcortical, poderia proporcionar melhor base de conhecimento ao processo diagnóstico e terapêutico.

1.6 – Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

Considerando a importância da busca de novas opções terapêuticas para o tratamento da FM, técnicas não-invasivas da estimulação cerebral podem representar um promissor foco de estudo. Uma das técnicas neuromoduladoras que vêm sendo estudadas no tratamento da dor crônica é a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) (Boros et al., 2008; Floel et al., 2008; Fregni et al., 2006a; Fregni et al., 2006b; Hummel e Cohen, 2005; Wagner et al., 2007; Nitsche et al., 2003a; Nitsche et al., 2003b).

Estudos demonstram que essa técnica induz correntes significativas, que geram alterações na excitabilidade cortical e podem ser explicadas por mudanças sinápticas e efeitos diretos sobre a atividade neuronal espontânea (Boros et al., 2008). As mudanças de longa duração na excitabilidade se assemelham em longo prazo a potenciação e a depressão, como alterações da intensidade das sinapses glutamatérgicas (Boros et al., 2008; Nitsche et al., 2003a; Nitsche et al., 2003b; Nitsche et al., 2001; Nitsche et al., 2000). A duração dos efeitos depende do tempo de estimulação e podem permanecer por mais de uma hora após a aplicação (Medeiros et al., 2012). Os efeitos de longa duração da ETCC podem estar ligados à duração do tratamento e à condição basal do paciente, como sua condição saudável ou aguda/crônica (Lefaucheur et al., 2017).

ETCC modula a excitabilidade cortical por meio da aplicação de uma corrente contínua de baixa intensidade (1-2mA) direcionada ao escalpo via eletrodos cátodos e ânodos. A corrente atinge o córtex cerebral, produzindo hiperpolarização ou despolarização do potencial de membrana axonal. Evidências têm demonstrado que este método de neuromodulação pode alterar redes neurais corticais e subcorticais (Medeiros et al., 2012). O uso da ETCC no tratamento da dor tem como suporte teórico e empírico a redução da dor e modificação de correlatos neurofisiológicos da experiência dolorosa (Fregni et. al 2007; Zaghi et al., 2011).

Os efeitos da ETCC são polaridade dependentes, cuja estimulação anódica induz excitabilidade cortical e a estimulação catódica, a reduz. Os efeitos são explicados pela despolarização ou hiperpolarização da membrana, respectivamente. O tipo de resposta está vinculado a área estimulada (Raghavan, Eldabe e Strachan, 2008). Este efeito é aditivo à repetição dos cursos de estimulação. O efeito duradouro deve-se ao aumento da ativação pré-sináptico e regulação positiva do tônus sináptico mediado via receptor NMDA dependente de síntese de proteína, de modificações no AMP cíclico intracelular e do influxo de cálcio intracelular. Estes processos fazem parte dos fenômenos de potenciação de longa duração (do inglês, *long-term potentiation - LTP*) e depressão de longa duração (do inglês, *long-term depression - LTD*) (Liebetanz et al., 2006).

Estudos experimentais desenvolvidos em parceria com laboratórios brasileiros demonstraram que, em modelos animais, a analgesia promovida pela ETCC é mediada por vias opioides, noradrenérgicas, serotoninérgicas, adenosinérgicas e canabinóides, em circuitos centrais e periféricos (Zancanaro, 2018). Se trata, portanto, de uma técnica não farmacológica, que age modulando diferentes sistemas endógenos para promover seus efeitos terapêuticos. Conforme exposto, a fibromialgia cursa com alteração do sistema nociceptivo. A ETCC, por meio de diversos mecanismos, poderia cumprir um papel diminuindo a dor destes pacientes, sendo sua significância clínica ainda matéria de estudo.

Em consideração ao envolvimento do sistema opioide tanto na fisiopatologia da fibromialgia, quanto nos mecanismos de ação da ETCC, propomos realizar um “condicionamento” deste sistema usando baixas doses de naltrexona. Como foi descrito anteriormente, LDN induz *up-regulation* dos receptores opioides. Esta indução, deixaria o sistema opioide endógeno (responsável pela inibição descendente da dor, entre outros) com

maior exposição de receptores, prontos para serem ativados via ETCC pela maior disponibilidade de opioides endógenos inibindo assim a sensação de dor.

II – OBJETIVO

2.1 – Objetivo Geral

Avaliar o efeito antinociceptivo de baixas doses de naltrexona seguido da ETCC anodal para o tratamento da dor em pacientes fibromiálgicas.

2.2 – Objetivos Específicos

Analisar o efeito da modulação do uso prévio de baixas doses de naltrexona seguido de cinco dias de ETCC nos seguintes parâmetros:

1. Catastrofização da dor;
2. Comportamentos de ansiedade e depressão;
3. Impacto funcional da dor;
4. Impacto da qualidade de vida das pacientes.

3.1 – HIPÓTESE DE PESQUISA

A hipótese deste estudo é que o uso prévio de baixas doses de naltrexona potencializa os efeitos analgésicos da ETCC anodal, via regulação positiva de receptores opioides em pacientes femininas fibromiálgicas, através da maior exposição de receptores para captação de opioides endógenos.

IV – DESFECHO

- 4.1 – Desfecho primário:** Dor – aferida por meio da Escala Análogo Visual (EAV) de 10 cm, cujo zero corresponde à ausência de dor e 10 a pior dor possível.
- 4.2 – Desfecho secundário:** Catastrofização da dor, ansiedade e depressão, impacto funcional da dor, qualidade de vida.

V – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARNOLD, L. M. **Biology and therapy of fibromyalgia.** New therapies in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*, 2006. 8(4): 212.
- BANNWART, Hannwarth et al. **Fibromyalgia syndrome in the general population of France: A prevalence study.** *Jt Bone Spine*. 2009;76:184-187.
- BEE, L; and Dickenson, A. 2009. **Descending Modulation of Pain.** *Synaptic Plasticity in Pain* 27: 307–35. doi:10.1007/978-1-4419-0226-9_14.
- BOROS, K. et al. **Premotor transcranial direct current stimulation (tDCS) affects primary motor excitability in humans.** *Eur J Neurosci*, 2008. 27(5):1292-300.
- BROWN, N; Panksepp, J. **Low-dose naltrexone for disease prevention and quality of life.** *Med. Hypotheses*, 2008. 72 (3):333–337.
- BRUNONI, A. R.; AMADERA, J.; BERBEL, B. et al. **A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation.** *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:1133–45.
- BURGMER, M. et al. **Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia.** *Neuroimage*, 2009. 44(2): 502-8.
- CHEN, R. et al. **Effects of phenytoin on cortical excitability in humans.** *Neurology*, 1997. 49(3): 881-3.
- CHIZH, B. A et al. **Effects of oral pregabalin and aprepitant on pain and central sensitization in the electrical hyperalgesia model in human volunteers.** *Br J Anaesth*, 2007. 98(2):246-54.
- CLAUWN, D. J. 2014. **Fibromyalgia.** *Jama* 311 (15): 1547. Doi:10.1001/jama.2014.3266.
- FAGERLUND, A. J.; Hansen, O. A.; ASLAKSEN, P. M. **Transcranial direct current stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial.** *Pain*. 2015;156(1):62-71.
- FIELDS, H. L. 2004. **State-Dependent Opioid Control of Pain.** *Nature Reviews. Neuroscience* 5 (7): 565–75. doi:10.1038/nrn1431.

FLOEL, A. et al. **Noninvasive brain stimulation improves language learning.** J Cogn Neurosci, 2008. 20(8): 1415-22.

FREGNI, F. 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. 2006a;122(1-2):197-209.

_____ **A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia.** Arthritis Rheum. 2006b;54(12):3988-3998.

_____ **Regulatory Considerations for the Clinical and Research Use of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): review and recommendations from an expert panel.** Clin. Res. Regul. Aff.32, 22–35 (2015).

_____ **Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques.** Lancet Neurol, 2007. 6(2):188-91.

HABER, H.; ROSKE, I.; ROTTMANN, M.; GEORGI, M.; MELZIG, M. **Alcohol induces formation of morphine precursors in the striatum of rats.** Life Sci. 1997. 60 (2):79–89.

HARRIS, R. E.; and CLAUW, D. J. **Newer treatments for fibromyalgia syndrome.** Ther Clin Risk Manag, 2008. 4(6):131-42.

HÄUSER, W. et al. **"Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis."** Jama 301.2 (2009): 198-209.

HAWLEY, D. J.; and WOLFE, F. **Pain, disability, and pain/disability relationships in seven rheumatic disorders: a study of 1,522 patients.** J Rheumatol, 1991. 18(10):1552-7.

HECKE, V.; TORRANCE, N.; SMITH, B. H. **Chronic pain epidemiology and its clinical relevance.** Br J Anaesth, 2013. 111(1):13-8.

HENCH, P. K. **Nonarticular rheumatism.** Twenty-second rheumatism review: review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. Arthritis Rheum. 1976;19(Suppl):1081-1089.

HUMMEL, F.; and COHEN, L. G. **Improvement of motor function with noninvasive cortical stimulation in a patient with chronic stroke.** Neurorehabil Neural Repair, 2005. 19(1):14-9.

KLEBER, Herbert D.; et al. **Nontolerance to the opioid antagonism of naltrexone.** *Biological psychiatry*, 1985, 20.1: 66-72.

KOBAYASHI, S. 2012. **Organization of Neural Systems for Aversive Information Processing: Pain, Error, and Punishment.** *Frontiers in Neuroscience* 6 (SEP): 1–9. doi:10.3389/fnins.2012.00136.

KOROSCHETZ, J.; et al. **Fibromyalgia and neuropathic pain-differences and similarities.** A comparison of 3057 patients with diabetic painful neuropathy and fibromyalgia. *BMC Neurol*, 2011;11:55. doi:10.1186/1471-2377-11-55.

LEFAUCHEUR, J. P.; et al. **Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS).** *Clinical Neurophysiology*, 2017;56–92. doi:10.1016/j.clinph.2016.10.087.

LEITE, J.; CARVALHO, S.; FREGNI, F.; BOGGIO, P. S. & GONÇALVES, Ó. F. **The effects of cross-hemispheric dorsolateral prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) on task switching.** *Brain Stimul.* 6, 660–667 (2013).

LIEBETANZ, D.; et al. **After-effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cortical spreading depression.** *Neurosci Lett*, 2006. 398(1-2): 85-90.

LIU; YIFEI; CHUNLIN QIAN; and MEI YANG. **"Treatment patterns associated with ACR-recommended medications in the management of fibromyalgia in the United States."** *Journal of managed care & specialty pharmacy* 22.3 (2016): 263-271.

McNALLY, J. D.; MTHESON, D. A.; and BAKOWSKY, V. S. **The epidemiology of self-reported fibromyalgia in Canada.** *Chronic Dis Can*, 2006. 27(1):9-16.

MANGANOTTI, P.; et al. **Cortical excitability in patients after loading doses of lamotrigine: a study with magnetic brain stimulation.** *Epilepsia*, 1999. 40(3):316-21.

MARQUES, Amélia Pasqual et al. **Validação da versão brasileira do Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ).** *Rev. Bras. Reumatol.* [online]. 2006, vol. 46, n.1 pp.24-31. Available

from:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S048250042006000100006&lng=en&nrm=iso>. ISSN 0482-5004. <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042006000100006>.

MARTINEZ, J. E.; et al. **Psychological aspects of Brazilian women with fibromyalgia.** J Psychosom Res, 1995. 39(2):167-74.

MAS, A. J.; CARMONA, L.; VALVERDE, M.; RIBAS, B. **Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain.** Clin Exp Rheumatol. 2008;26(4):519-526.

MEDEIROS, L. F.; et al. **Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review.** Front Psychiatry, 2012. 3:110.

MERIGHI, A.; Chiara, S.; GHIRRI, A.; LOSSI, L.; FERRINI, F.; BETELLI, C.; and BARDONI, R. **2008. BDNF as a Pain Modulator.** I Progress in Neurobiology 85 (3): 297–317. doi:10.1016/j.pneurobio.2008.04.004.

MOBBS, D.; JENNIFER, L. M.; DEMIS, H.; BEN, S.; GEOFFREY, T.; MARCUS, G.; PREDRAG, Petrovic.; RAYMOND, J Dolan.; and CHRISTOPHER, D. Frith. **2009. From Threat to Fear: The Neural Organization of Defensive Fear Systems in Humans.** Journal of Neuroscience 29 (39): 12236–43. doi:10.1523/JNEUROSCI.2378-09.2009.

MOORE, R. A.; DERRY, S.; and WIFFEN, P. J. **"Challenges in design and interpretation of chronic pain trials."** British Journal of Anaesthesia 111.1 (2013): 38-45.

NITSCHKE, M. A. et al. **Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects.** Suppl Clin Neurophysiol, 2003b. 56:255-76.

_____ **Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans.** J Physiol, 2003a. 553(Pt 1):293-301.

NITSCHKE, M. A.; and PAULUS, W. **Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation.** J Physiol, 2000. 527 Pt 3:633-9.

_____ **Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans.** Neurology, 2001. 57(10):1899-901.

NOON, K.; STURGEON, J.; KAO, M.; DARNALL, B.; MACKEY, S. (418) **A novel glial cell inhibitor, low dose naltrexone, reduces pain and depression, and improves function in chronic pain: A CHOIR study.** J Pain. 2016 Apr; 17(4S):S79.

QUEIROZ, L. P. **Worldwide Epidemiology of Fibromyalgia.** Curr Pain Headache Rep (2013) 17: 356. <https://doi.org/10.1007/s11916-013-0356-5>.

RAGHAVAN, S.; ELDABE, S.; and STRACHAN, R. **Novel trends in pain management – Neuromodulation.** Current Anaesthesia & Critical Care, 2008. 19:344-348.

RUSSELL, I. J.; and RAPHAEL, K. G. **Fibromyalgia syndrome: presentation, diagnosis, differential diagnosis, and vulnerability.** CNS Spectr, 2008. 13(3 Suppl 5): 6-11.

RUSSELL, I. J.; and ALICE, A.; LARSON. **2009. Neurophysiopathogenesis of Fibromyalgia Syndrome: A Unified Hypothesis.** Rheumatic Disease Clinics of North America 35 (2): 421–35. Doi:10.1016/j.rdc.2009.06.005.

RUSSELL, I. J. **Future perspectives in generalised musculoskeletal pain syndromes.** Best Pract Res Clin Rheumatol, 2011. 25(2): 321-31.

SAASTAMOINEN, P.; LAAKSONEN, M.; KAARIA, S. M.; LALLUKA, T.; LEINO-ARJAS, P.; RAHKONEN, O.; LAHELMA, E. **Pain and disability retirement: A prospective cohort study.** Pain, 2012. 153(1):526-531.

SEGAL, D. A.; JOHN, K.; NILESH, C. **Low dose naltrexone for induction of remission in Crohn's disease.** Funct. Bowel Disord. 2013; 28, 23–34.

SOUZA, J. B.; GROSSMANN, E.; PERISSINOTTI, D. M. N.; OLIVEIRA JÚNIOR, J. O.; FONSECA, P. R. B.; POSSO, I. P. **Prevalência de Dor Crônica, Tratamentos, Percepção e Interferência em Atividades de Vida: Pesquisa Populacional Brasileira.** Dor Res Manag. 2017, 2017: 4643830. Doi: 10.1155 / 2017/4643830. Epub 2017 26 de setembro.

SULTAN, Asquad.; et al. **"Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials."** BMC neurology 8.1 (2008): 29.

TEMPEL, A.; GARDNER, E. L.; ZUKIN, R. S. **Neurochemical and functional correlates of naltrexone-induced opiate receptor up-regulation.** J Pharmacol Exp Ther. 1985;232(2):439-44.

VALLE, A.; ROIZENBLATT, S.; BOTTE, S. et al. **Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial.** J Pain Manag. 2009;2(3):353-361.

VANEGAS, H.; and HANS, G. S. 2004. **Descending Control of Persistent Pain: Inhibitory or Facilitatory?** Brain Research Reviews 46 (3): 295–309. doi:10.1016/j.brainresrev.2004.07.004.

VEREBEY, K.; Mulé, S. J. (1975) **Naltrexone pharmacology, pharmacokinetics, and metabolism: current status.** Am J Drug Alcohol Abuse 2(3–4):357–363.

WAGNER, T. et al. **Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study.** Neuroimage, 2007. 35(3):1113-24.

WOLFE, F. et al. **Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria.** In Seminars in arthritis and rheumatism, 2016; 46(3): 319-329.

_____ **"The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia."** Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology 33.2 (1990): 160-172.

_____ **"The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity."** Arthritis care & research 62.5 (2010): 600-610.

YOUNGER, J.; Mackey, S. (2009) **Fibromyalgia symptoms are reduced by low-dose naltrexone: a pilot study.** Pain Med 10(4):663–672.

YOUNGER, J.; NOOR, N.; McCue, R.; MACKKEY, S. **Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels.** Arthritis Rheum, 2013; 65(2):529–538.

YOUNGER, J.; Parkitny, L. & McLain, D. **The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain.** Clin Rheumatol 33, 451–459 (2014) doi:10.1007/s10067-014-2517-2.

YUNUS, M. B. et. al. **Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls.** Seminars in Arthritis and Rheumatism, 1981; 11, 151-171.

YUNUS, M. B. **"Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes."** Seminars in arthritis and rheumatism. 2007; 36. No. 6.

ZAGHI, Soroush. et al. **Assessment and treatment of pain with non-invasive cortical stimulation.** Restorative neurology and neuroscience, 2011, 29.6: 439-451.

ZANCANARO, Mayra. **Efeito da eletroestimulação transcraniana por corrente contínua (etcc) na dor pós-incisional em ratos.** Canoas, Dissertação de Mestrado, 2018.

ZIEMANN, U. L. F.; John, C.; ROTHWELL.; and MICHAEL, C. **Ridding. "Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex."** The Journal of physiology 496.3 (1996): 873-881.

ZHU, C. E. et al. **Effectiveness and safety of transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis.** J Rehabil Med 2–9, doi:[10.2340/16501977-2179](https://doi.org/10.2340/16501977-2179) (2016).

VI – ARTIGOS CIENTÍFICOS

ARTIGO I – EFEITO DE BAIXAS DOSES DE NALTREXONA ASSOCIADO A ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA DE CORRENTE CONTÍNUA NA FIBROMIALGIA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO CEGO PARALELO CONTROLADO

Periódico: Pain

Status: A ser submetido

**EFEITOS COMPORTAMENTAIS DE BAIXAS DOSES DE NALTREXONA
ASSOCIADO A ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA DE CORRENTE
CONTÍNUA NA FIBROMIALGIA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO,
DUPLO CEGO, PARALELO, CONTROLADO**

Tania Maria Hendges de Paula¹, Rodrigo Hernandes Paludo¹, Fabricia Fritz Couto¹,
Mariane Schaffer Castro¹, Tainá Ramires da Costa¹, Thielly Amaral Mesquita de Moura¹,
Maiara de Oliveira Salbego¹, Wolnei Caumo², Iraci Lucena da Silva Torres^{2,3}, Liciane
Fernandes Medeiros^{1,3}, Andressa Souza^{1,2,3}.

1. Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento Humano. Universidade La Salle, Canoas, RS.
2. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.
3. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

Conflito de Interesses: nenhum

Financiamento: nenhum

Autor correspondente:

Andressa de Souza

andressasz@gmail.com

Universidade La Salle

Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento Humano.

Av. Victor Barreto, 2288. Prédio 7. Canoas-RS, CEP. 92010-00

RESUMO

Introdução: Estima-se que 20% da população mundial tenha algum tipo de dor, dentre elas destaca-se a fibromialgia, que é caracterizada por dor musculoesquelética generalizada e difusa. Estratégias terapêuticas farmacológicas são muito utilizadas, estudos demonstraram que o uso de baixas doses de naltrexona (LDN) reduz a dor de pacientes com fibromialgia. Além disso, técnicas não farmacológicas, como a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC), tem se mostrado eficaz para o alívio da dor. **Objetivo:** o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito antinociceptivo de baixas doses de naltrexona seguido da ETCC para o tratamento da fibromialgia. **Métodos:** Trata-se de um ensaio clínico, randomizado, duplo cego, paralelo, controlado com placebo-*sham*. Foram incluídas 86 mulheres com diagnóstico clínico de fibromialgia. Todas as pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, posteriormente foram alocadas em 4 grupos: ETCC *Sham* + LDN (n=22), ETCC ativa + Placebo (n=22) ETCC ativa + LDN (n=21) e ETCC *Sham* + Placebo (n=21). A intervenção por LDN ou Placebo durou 26 dias, os quais os últimos 5 dias foram destinados para a associação com ETCC ativa ou *sham*. Os seguintes instrumentos foram utilizados: Questionário Sociodemográfico, Escala Análogo Visual da Dor (EAV), Escala de Pensamento Catastrófico da Dor, Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE), Questionário de Impacto da Fibromialgia (QIF), Inventário de Depressão de Beck (BDI-II) e Escala Funcional de Dor. **Resultados:** Não houve diferença significativa nos questionários da primeira avaliação, demonstrando uma amostra homogênea. Houve uma redução significativa nos sintomas depressivos de todos os grupos que, de alguma forma, receberam alguma intervenção ativa (P=0.001). A dor mensurada pela EAV apresentou redução significativa nos grupos LDN + ETCC (P=0.010), LDN + *Sham* (P=0.001) e Placebo + *Sham* (P=0.009). Na Escala Funcional de Dor, os pacientes que receberam a associação das intervenções obtiveram redução na frequência e intensidade da dor (P=0.001), efeito da dor nas atividades (P=0.014) e efeito da dor nas emoções (P=0.008). O grupo LDN + *Sham* também apresentou uma diferença significativa nesta escala, sendo no domínio efeito da dor nas atividades (P=0.008). **Conclusão:** Os resultados do BDI demonstraram que as intervenções são capazes de modular os sintomas depressivos, concluindo que a associação pode ser benéfica para o tratamento da depressão de pacientes com fibromialgia, assim como as intervenções quando utilizadas separadamente. Os escores da EAV demonstram um possível efeito placebo no grupo Placebo + *Sham*, devido a subjetividade que esta escala possui. No entanto, quando a Escala Funcional da Dor foi analisada, foi observado que pacientes que receberam as duas intervenções possuíram uma redução na frequência da dor e sua influência nas emoções e atividades.

Palavras-chave: Fibromialgia, baixas doses de naltrexona, eletroestimulação transcraniana de corrente contínua

ABSTRACT

Introduction: It is estimated that 20% of world's population has some kind of pain, in which there is fibromyalgia, a generalized and diffuse musculoskeletal pain. Therapeutic strategies such as drugs are widely used, studies have shown that the use of low-dose naltrexone (LDN) reduces the nociceptive threshold in fibromyalgia patients. In addition, non-pharmacological techniques such as Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) have already been shown to be effective for pain management. **Objective:** the aim of this dissertation was to evaluate the behavioral effect of low-doses naltrexone followed by tDCS for the treatment of fibromyalgia. **Methods:** This is a randomized, double-blinded, parallel, placebo/*sham*-controlled trial. It was included 86 women with a clinical diagnosis of fibromyalgia. All patients came to the clinic to sign the Informed Consent Form and receive study information, and were allocated into 4 groups: tDCS *Sham* + LDN (n = 22), active tDCS + Placebo (n = 22) Active tDCS + LDN (n = 21) and tDCS *Sham* + Placebo (n = 21). The LDN/Placebo intervention lasted 26 days, the last 5 days of which were intended for association with tDCS. Also, the following instruments were used: Sociodemographic Questionnaire, Visual Analog Pain Scale (VAS), Pain Catastrophizing Thought, State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), Beck Depression Inventory (BDI-II) and Functional Pain Scale. **Results:** There was no significant difference in baseline data, demonstrating a homogeneous sample. There was a significant reduction in BDNF values from the last pre-tDCS assessment when compared to the first LDN evaluation in the LDN + *Sham* group (P=0.011) and the Placebo + tDCS group from the last tDCS session compared to the first evaluation also had a reduction in BDNF values (P = 0.016). In addition, there was a significant reduction in depressive symptoms in all groups that somehow received some active intervention (P>0.001). VAS showed a significant reduction in the LDN + tDCS (P=0.010), LDN + *Sham* (P=0.001) and Placebo + *Sham* (P=0.009) groups. In the Functional Pain Scale, patients who received the combination of interventions obtained reduction in pain frequency and intensity (P=0.001), effect of pain on activities (P=0.014) and effect of pain on emotions (P=0.008). Besides that, the LDN + *Sham* group showed a significant difference in this scale, in the domain pain effect on activities (P=0.008). **Conclusion:** The BDI results demonstrated that interventions are able to modulate depressive symptoms, concluding that the association may be beneficial for the treatment of depression in fibromyalgia patients, as well as interventions when used separately. VAS scores demonstrate a possible placebo effect in the Placebo + *Sham* group due to the subjectivity of this scale. However, when the Functional Pain Scale was analyzed, it was observed that patients receiving both interventions had a reduction in pain frequency and its influence on emotions and activities.

Keywords: Fibromyalgia, Low-Dose Naltrexone, Transcranial Direct Current Stimulation

INTRODUÇÃO

A fibromialgia é uma síndrome de dor crônica musculoesquelética, generalizada que se manifesta com fadiga, rigidez matinal, distúrbios do sono e do humor, déficit cognitivo, de atenção e de memória associados a outros sintomas clínicos de ansiedade, depressão e catastrofização da dor [1]. Além de causar déficit de qualidade de vida, há presença de reações emocionais negativas como raiva, depressão, ansiedade, solidão, temor [2]. Estas emoções negativas acabam amplificando o processo da sensação dolorosa, sendo a catastrofização uma resposta não adaptativa a dor e um dos fatores que contribuem para a cronicidade de algumas síndromes dolorosas [3].

Neste contexto a dor aparece como um sinal de alerta para busca de tratamento pois é um fator limitante para realização de atividades de vida diária e profissional [4]. A baixa tolerância à dor, altos níveis de ansiedade, medo exacerbado, hipervigilância podem estar associados a disfunções corticais relacionadas a anormalidade das vias aferentes e processamento cortical que estão sensibilizados, o que altera o processamento sensorial do cérebro levando a cronicidade da dor [5, 6]. Na sensibilização, a percepção da dor no sistema nervoso central (SNC) é amplificada, o que resulta uma experiência continuada da dor na ausência de um estímulo nociceptivo periférico [7, 8], incluindo sofrimento psicológico, distúrbios do sono, alodinia e hiperalgesia [9].

Esta síndrome atinge principalmente as mulheres em idade produtiva com prevalência mundial entre 2,4 e 6,8%, nos Estados Unidos de 6,4%, no Brasil 2% [10]. Embora sejam conhecidos os mecanismos fisiopatogênicos múltiplos que desencadeiam e sustentam este processo doloroso, ainda não está claro o real impacto das estratégias terapêuticas nos mecanismos de neuroplasticidade na neuromatriz da dor. A complexidade desta doença de etiologia multifatorial é um desafio para os profissionais da saúde e para as pessoas acometidas que permanecem durante muito tempo a peregrinar pelos serviços de saúde em busca de respostas para sua condição [11]. O diagnóstico é clínico, pois não existem marcadores laboratoriais ou de imagem que sejam característicos para esta síndrome [12].

Em 1990 o American College of Rheumatology (ACR) estabeleceu critérios clínicos para o diagnóstico de fibromialgia o que colaborou significativamente para confirmação da doença e para os estudos realizados [13]. Estes foram revisados em 2010 e

posteriormente, em 2016 o que aumentou a precisão do diagnóstico. O diagnóstico de FM não exclui a presença de outras doenças clinicamente importantes [14, 15].

Uma vez que o tratamento específico que visa alterar a patogênese não é possível, a terapia medicamentosa que foca na redução dos sintomas é empregada de forma generalizada. Buscando um medicamento que controle adequadamente a dor e os riscos de efeitos adversos, bem como melhora na qualidade da vida, a naltrexona, usada abaixo da dose padrão, recentemente surgiu como um agente potencial para fins de manejo da dor crônica, sendo uma opção terapêutica ainda em estudo para o tratamento da fibromialgia [16].

A naltrexona é um antagonista opioide puro com atividade em receptores opióides e não opióides. Seu uso é aprovado pela FDA para tratamento do alcoolismo e dependência à opiáceos na sua dose padrão de 50 e 150 mg [17]. Seus metabolitos ativos são antagonistas competitivos reversíveis dos receptores mu-opióides e k-opióides, com maior afinidade para receptores mu opióides. A ativação de receptores kapa induz efeito anti-inflamatório, diminuindo os níveis de IL-6 e migração de neutrófilos [18].

Outro mecanismo potencial para os efeitos do uso de LDN ocorre por meio do antagonismo em receptores não opioides, como o *Toll like Receptor 4* (TLR4) [19] encontrados em macrófagos. O bloqueio de TLR4 inibe a liberação de citocinas pró-inflamatórias, substância P, óxido nítrico, aminoácidos excitatórios e TNF (fator de necrose tumoral) conduzindo à regulação negativa da expressão do receptor de quimiocina e da molécula de adesão [20].

Ensaio clínico utilizando LDN 4,5 mg foram conduzidos na doença de Crohn, esclerose múltipla, fibromialgia e infecção por HIV, onde as evidências mostraram eficácia e baixa toxicidade [18]. Em doses de 1 a 5 mg, a naltrexona age como um modulador glial com ação neuroprotetora via inibição da microglia no sistema nervoso central (SNC), reduzindo assim a produção de químicos potencialmente neurotóxicos. Além destes mecanismos, estudos em animais [21] demonstram que a administração diária de naltrexona induz regulação positiva (do inglês, *up-regulation*) de receptores opioides, atingindo seu maior efeito em 8 dias de tratamento. A terapia, aumentou em 1,9 vezes a concentração de receptores opioides encefálicos.

As estratégias globais de abordagem ao paciente muitas vezes são limitadas devido ao desconhecimento da etiopatogenia da FM. Compreender as características clínicas da síndrome contribui para que novas terapias farmacológicas e não farmacológicas possam fortalecer tratamentos já existentes. Neste contexto, técnicas não-invasivas de eletroestimulação cerebral surgem no cenário mundial como uma opção de tratamento de dores crônicas. Uma técnica neuromodulatória que vem sendo estudada é a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) [22, 23, 24].

A eletroestimulação é segura, indolor, de fácil aplicação, neuromodula áreas corticais, tanto diminuindo (estimulação anodal) ou aumentando (estimulação catódica) a excitabilidade neuronal [25]. Em pacientes com fibromialgia foi eficiente na melhora a dor crônica [26, 27]. O mecanismo subjacente é a potenciação neuronal a longo prazo (LTP), na qual uma forte estimulação sináptica pode levar ao fortalecimento da transmissão sináptica.

De acordo com o *Food and Drug Administration* (FDA) [28], quase todos os dispositivos de estimulação elétrica não invasivos ou administrados cutaneamente são considerados dispositivos médicos de Classe II, com mais de 40 anos de dados acumulados sobre seu uso seguro. Tem sido demonstrado que esta técnica induz correntes significativas em áreas corticais que induzem alterações na excitabilidade cortical. Essas mudanças da excitabilidade podem ser explicadas por mudanças sinápticas e efeitos diretos sobre a atividade neuronal espontânea [29]. As mudanças de longa duração na excitabilidade se assemelham em longo prazo a potenciação e a depressão, como alterações da intensidade das sinapses glutamatérgicas [23, 24, 29].

Portanto, o objetivo deste estudo foi investigar os efeitos do tratamento prévio com LDN em combinação com a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), objetivando a neuromodulação e analgesia, em mulheres com fibromialgia. Tendo como hipótese nula que a associação não demonstra diferença nos níveis de dor de pacientes com fibromialgia, e hipótese alternativa que a associação é eficiente no tratamento dos sintomas da fibromialgia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamento

Foi conduzido um ensaio clínico randomizado, duplo cego, paralelo, controlado por placebo e estimulação *sham*, de agosto de 2018 a julho de 2019, nas dependências das clínicas integradas La Salle Saúde da Universidade La Salle, Canoas/RS. O estudo seguiu os critérios estabelecidos na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) com registro na Plataforma Brasil. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade La Salle (CAAE 0005317.5.0000.5307) e registrado na Plataforma de Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) sob registro RBR-7HK8N3 (www.ensaiosclinicos.gov.br).

População

As participantes foram informadas da finalidade do estudo e consentiram por escrito sua participação através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O recrutamento foi através das redes sociais, e-mail e contato telefônico.

1. Critérios de Inclusão: Consentimento em participar do estudo através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); mulheres com idade entre 18 e 65 anos; diagnóstico confirmado de fibromialgia de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia 2016; saber ler e escrever; dor avaliada na Escala Análoga Visual como maior que seis nos últimos 3 meses; tratamento de uso crônico estável nos últimos 3 meses.
2. Critérios de Exclusão: Estar em uso de medicamento opioide; gravidez ou não uso de método anticoncepcivo; histórico de abuso de álcool ou drogas nos últimos 6 meses; histórico de patologias neurológicas; histórico de arritmias cardíacas e uso de medicamentos que alterem a resposta vascular (bloqueadores adrenérgicos, vasodilatadores); história de traumatismo craniano moderado ou severo; histórico de neurocirurgia; doenças sistêmicas descompensadas, e doenças inflamatórias crônicas (Lúpus, artrite reumatoide, Síndrome de Sjogren, Síndrome de Reiter); histórico de hipotireoidismo não compensado; histórico pessoal de câncer, passado ou em tratamento.

Intervenções

Conforme randomização, cada participante recebeu 21 dias de tratamento com baixas doses de naltrexona (ou placebo) e mais 5 dias de baixas doses de naltrexona combinado com ETCC (ativo ou sham). Durante cada sessão o indivíduo foi questionado

sobre a percepção da dor através da EAV e sobre a presença de efeitos adversos, conforme questionário padronizado.

1. Baixas Doses de Naltrexona (LDN): produzido por uma farmácia de manipulação em 4,5 mg de dose única diária, via oral, durante 26 dias. Esta dosagem foi baseada em ensaio clínico prévio [16] com pacientes com fibromialgia. **Placebo**: produzido por uma farmácia de manipulação, onde a cápsula apresentava mesmo formato, tamanho e cor que as cápsulas de naltrexona, porém o excipiente utilizado foi amido. Utilizou-se questionário padronizado para avaliar os efeitos adversos da LDN e Placebo.
2. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC): consiste na colocação de eletrodo anodal sobre o escalpo suprajacente ao córtex motor primário (M1) contralateral ao córtex dominante. O eletrodo catodal foi posicionado sobre a região supra-orbital contralateral no córtex pré-frontal dorso lateral (DLPF). O tamanho dos eletrodos utilizados foi de 35 cm² colocados em esponja embebidas em solução salina para melhor condutividade da corrente. Ataduras de borracha foram utilizadas para manter os eletrodos no local durante a estimulação. A corrente utilizada foi de 2 mA durante 20 minutos. Um estimulador de corrente constante movido a bateria foi utilizado (tDCS device Soterix 1X1) [22, 30]. Foram realizadas 5 sessões de estimulação, conforme estudos prévios para analgesia na fibromialgia. **Sham**: a estimulação sham consistiu na aplicação de corrente durante apenas os primeiros 30 segundos. Os pacientes percebem a mesma sensação de estimulação inicial, sem receber corrente pelo período restante dos 20 minutos. Utilizou-se questionário padronizado para avaliar os efeitos adversos da ETCC ativa e *sham*.

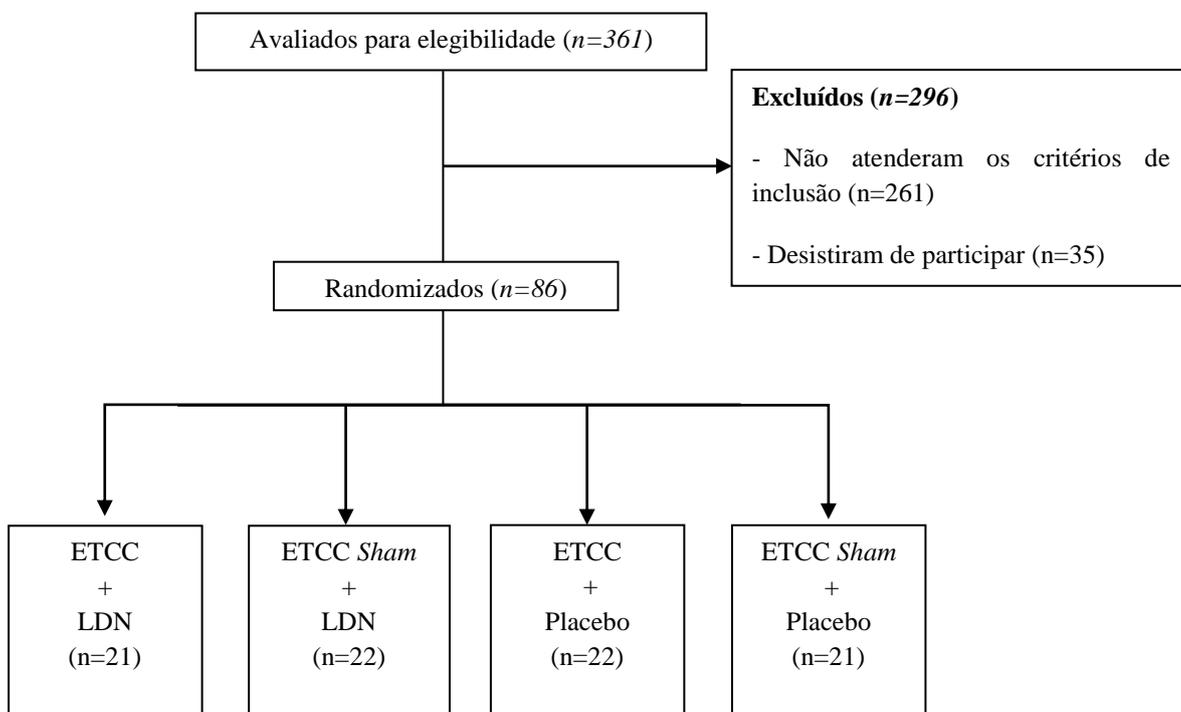
Calculo do tamanho amostral

Foi utilizado o estudo de Fagerlund, Hansen, Aslaksen (2015), onde o resultado sugeriu que a ETCC tem o potencial de induzir o alívio da dor estatisticamente significativo em pacientes fibromiálgicas, com f de Cohen de 0,37, poder = 0,80, α = 0,05. Seriam necessários 21 sujeitos em cada braço. Considerando perda de até 10% por grupo, o tamanho amostral final seria de 23 sujeitos em cada braço totalizando 92 participantes.

Randomização e cegamento

Antes da fase de recrutamento, uma tabela de randomização foi gerada usando um website (seadenvolpe.com) criando uma lista de randomização em blocos de tamanho igual a 8. Os códigos foram colocados em envelopes pardos selados separadamente, com pacientes alocados em quatro grupos. Para fins de cegamento, os envelopes contendo os números de protocolo dos pacientes foram abertos por um pesquisador auxiliar, que também programou o dispositivo de ETCC para estimulação ativa ou falsa. O pesquisador que aplicou o tratamento e o pesquisador que concebeu as avaliações pré e pós desconheciam essas informações. O cegamento foi mantido em todas as fases do estudo. Para avaliar conservação do cegamento da ETCC, no final das 5 (cinco) sessões a paciente foi indagada sobre o tipo de intervenção que acreditou ter recebido (ETCC ativo ou sham) e sobre o grau de segurança na resposta, usamos questionário padronizado. O mesmo foi realizado para avaliação do cegamento da naltrexona conforme o fluxograma do estudo (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma do Estudo:



Instrumentos de Avaliação

- a. Questionário sócio-demográfico: foi utilizado questionário padronizado para avaliar as características basais, como idade, anos de escolaridade e número de medicamentos, entre outros.
- b. Questionário do Impacto da Fibromialgia (QIF): utilizado para avaliar a qualidade de vida. Esta avaliação permite identificar as necessidades dos pacientes e avaliar a efetividade da intervenção [31]. É composto por 19 questões, organizadas em 10 itens, sua pontuação varia de 0 a 100.
- c. Inventário de Depressão Beck II (BDI-II): utilizado para avaliar os sintomas depressivos [32]. A escala contém 21 itens em uma escala de 4 pontos (pontuação total variando de 0 a 63).
- d. Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE): utilizado para avaliar os níveis de ansiedade, sendo um dos instrumentos mais utilizados para quantificar componentes subjetivos relacionados à ansiedade, desenvolvido por Spielberger, Gorsuch e Lushene (1970) [33]. Este questionário avalia a ansiedade-estado (IDATE-Estado) e a ansiedade-traço (IDATE-Traço), com pontuações variando entre 13 a 52 e entre 12 a 36, respectivamente.
- e. Escala de Pensamento Catastrófico da Dor: o pensamento catastrófico foi mensurado através desta escala, validada para o Português do Brasil (BP-PCS) [34]. A escala é composta por 13 pensamentos/sentimentos apresentados quando o paciente sente dor, avaliando entre mínimo (0), leve (1), moderada (2), intensa (3) e muito intensa (4), fornecendo uma pontuação total que varia de 0 a 52, além de pontuações para os domínios Ruminação, Magnificação e Desesperança.
- f. Escala Funcional para Pacientes com Dor Crônica: o impacto funcional da dor foi mensurado com auxílio desta escala, validada para o Português [35]. Esta escala apresenta três domínios: frequência e intensidade da dor (0 a 30), interferência da dor nas atividades (0 a 36) e efeito da dor nas emoções (0 a 25).
- g. Escala Análogo Visual da Dor: nível de dor autopercebida foi avaliado por meio de Escala Análogo Visual da Dor (EAV) que varia de 0 cm (sem dor) a 10 cm (pior dor possível) [31].

No primeiro e último dia da sessão alocada, ou seja, na primeira e quinta sessão de eletroestimulação, cada paciente foi submetida aos mesmos questionários e avaliações iniciais, exceto o questionário sócio-demográfico.

Seguimento (*follow-up*): As pacientes foram avaliadas por meio de EAV até uma semana após a última intervenção para avaliar os efeitos após cessar o uso da naltrexona e a ETCC, sendo esta realizada por telefone. Todas as etapas estão descritas na figura 2.

Figura 2. Etapas de Avaliação:

Recrutamento	Redes Sociais, e-mail, contato telefônico
Screening	Critérios de Inclusão e Exclusão
1° avaliação (dia 1 - presencial)	Assinatura do TCLE. Questionários: QIF, BDI-II, IDATE, PCS, Escala Funcional e EAV 1° dia de LDN/Placebo
2° avaliação (dia 8 - telefone)	EAV 24h, EAV 7 dias, Efeitos Adversos
3° avaliação (dia 15 - telefone)	EAV 24h, EAV 7 dias, Efeitos Adversos
4° avaliação (dia 22 - presencial)	Questionários: QIF, BDI-II, IDATE, PCS, Escala Funcional e EAV 1° dia de ETCC/Sham EAV e Efeitos Adversos ETCC
5° avaliação (dia 23 - presencial)	2° dia de ETCC/Sham EAV e Efeitos Adversos ETCC
6° avaliação (dia 24 - presencial)	3° dia de ETCC/Sham EAV e Efeitos Adversos ETCC
7° avaliação (dia 25 - presencial)	4° dia de ETCC/Sham EAV e Efeitos Adversos ETCC
8° avaliação (dia 26 - presencial)	1° dia de ETCC/Sham EAV e Efeitos Adversos ETCC Questionários: QIF, BDI-II, IDATE, PCS, Escala Funcional e EAV Questionário de Cegamento LDN e ETCC
9° avaliação (dia 29 - telefone)	EAV 24h, EAV 7 dias, Efeitos Adversos
10° avaliação (dia 36 - telefone)	EAV 24h, EAV 7 dias, Efeitos Adversos

Análise Estatística

Os dados foram tabulados no programa REDCap. Variáveis contínuas foram descritas como média \pm erro padrão, enquanto variáveis categóricas foram descritas através percentagem. Foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para analisar a normalidade da amostra, considerando uma distribuição normal quando $P > 0.05$.

Para analisar os dados sociodemográficos, foi utilizado ANOVA de uma via e Kruskal Wallis para as variáveis contínuas, enquanto Teste Exato de Fisher e Qui-Quadrado foram utilizados para as variáveis categóricas. Para analisar o efeito do tratamento ao longo do tempo entre os grupos, foi utilizado o teste não-paramétrico de Friedman com Post-Hoc de Wilcoxon. Foi considerada diferença significativa quando $P < 0.05$. Os dados foram analisados no programa SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL).

RESULTADOS

A Tabela 1 representa os dados sociodemográficos das pacientes incluídas no estudo. Em relação as variáveis idade, escolaridade e índice de massa corporal (IMC), a amostra não possui diferença significativa entre os grupos, caracterizando uma amostra homogênea. Além disso, os dados relacionados ao uso de álcool, fumo e medicamentos, apresentados como percentagem, não diferem estatisticamente entre os grupos de estudo; no entanto é possível observar que o grupo LDN + ETCC é o maior consumidor de antidepressivos serotoninérgicos. É importante ressaltar que todas as variáveis apresentadas na tabela 1 não diferem estatisticamente entre os grupos na linha de base deste estudo.

Tabela 1. Dados Sociodemográficos:

	LDN + ETCC	LDN + ETCC <i>Sham</i>	Placebo + ETCC	Placebo + ETCC <i>Sham</i>	Valor de P
Idade	49.74 \pm 1.97	48.09 \pm 1.56	50.57 \pm 2.23	48.95 \pm 2.08	0.800*
Escolaridade	10.00 \pm 0.53	11.55 \pm 0.99	13.00 \pm 0.92	11.95 \pm 0.83	0.097*
IMC	27.44 \pm 0.88	30.08 \pm 1.30	28.37 \pm 1.08	27.37 \pm 0.87	0.236*
Álcool					0.465#
	Sim	33.3%	13.6%	18.2%	14.3%
	Não	66.7%	86.4%	81.8%	85.7%
Fumo					0.744#
	Sim	19%	18.2%	9.1%	9.5%

	Não	81%	81.8%	90.9%	90.5%	
Uso de medicamentos (SIM)						
AD Tricíclico		23.8%	18.2%	22.7%	23.8%	0.953#
AD Serotoninérgico		33.3%	27.3%	18.2%	14.3%	0.523#
AD Inibidor MAO		0%	4.5%	0%	0%	1.000#
Antipsicótico		0%	0%	4.5%	0%	1.000#
Ansiolítico		19%	4.5%	9.1%	23.8%	0.302#
Carbamezapina		0%	4.5%	0%	0%	0.948#
Ácido Valpróico		0%	0%	0%	4.8%	0.500#
BDNF		2.41 ± 0.43	2.01 ± 0.33	2.83 ± 0.42	2.16 ± 0.31	0.428!
QIF		77.09 ± 3.03	73.13 ± 2.61	76.66 ± 3.23	73.12 ± 2.61	0.498!
BDI-II		24.38 ± 2.19	28.86 ± 2.19	24.18 ± 1.82	22.43 ± 2.24	0.689!
IDATE-Estado		26.33 ± 0.54	27.82 ± 0.87	26.33 ± 0.75	27.52 ± 0.90	0.530!
IDATE-Traço		24.86 ± 0.65	24.45 ± 0.64	25.45 ± 0.66	24.62 ± 0.70	0.752!
Catastrofismo Total		26.57 ± 2.13	35.23 ± 2.32	37.09 ± 2.42	37.48 ± 2.05	0.874!
Desesperança		16.19 ± 1.04	15.23 ± 1.29	16.77 ± 1.09	17.00 ± 0.96	0.737!
Magnificação		8.05 ± 0.65	8.09 ± 0.54	7.86 ± 0.70	8.19 ± 0.60	0.998!
Ruminação		12.33 ± 0.64	11.91 ± 0.60	12.45 ± 0.87	12.29 ± 0.74	0.664!
Escala Funcional de Dor – Frequência e Intensidade da Dor		26.81 ± 0.44	25.52 ± 0.42	25.88 ± 0.56	25.71 ± 0.66	0.272!
Escala Funcional de Dor – Efeito da Dor nas Atividades		28.61 ± 1.15	28.18 ± 1.49	26.36 ± 1.49	25.61 ± 1.91	0.603!
Escala Funcional de Dor – Efeito da Dor nas Emoções		16.38 ± 0.99	17.31 ± 0.86	15.90 ± 1.22	15.71 ± 1.05	0.739!
EAV		7.05 ± 0.34	6.55 ± 0.33	6.14 ± 0.33	6.26 ± 0.33	0.321!
Algômetro – Dor Mínima		0.88 ± 0.15	0.78 ± 0.88	0.90 ± 0.11	1.01 ± 0.14	0.751!
Algômetro – Dor Máxima		2.74 ± 0.40	2.99 ± 0.34	3.70 ± 0.51	3.02 ± 0.39	0.555!
MDC		-0.57 ± 0.74	-1.22 ± 0.56	-0.68 ± 0.47	-1.23 ± 0.69	0.845!

*Anova de uma via – Dados expressos como média ± erro padrão

#Teste Exato de Fisher – Dados expressos como percentagem

!Teste de Kruskal Wallis

AD = Antidepressivo; BDI = Inventário de Depressão de Beck; BDNF = fator neurotrófico derivado de encéfalo, EAV = Escala Análoga Visual; IDATE= Escala de Ansiedade-Traço; IMC = índice de massa corporal; MDC = Modulação da Dor Condicionada; QIF = Questionário de Impacto da Fibromialgia.

A Tabela 2 apresenta os resultados das avaliações 1 (1º dia de medicação), 4 (22º dia de medicação + 1º dia de ETCC ativa/*sham*) e 8 (26º dia de medicação + 5º dia de ETCC ativa/*sham*), comparando a avaliação 4 com a avaliação 8 e a avaliação 8 com a avaliação 1 intragrupos. A Escala Análogo Visual da Dor (EAV) apresentou redução

significativa nos grupos LDN + ETCC ativa ($P=0.010$), LDN + ETCC *Sham* ($P=0.001$) e Placebo + ETCC *Sham* ($P=0.009$) quando comparado a oitava avaliação com a primeira avaliação. Além disso, o grupo que recebeu LDN + ETCC *Sham* também apresentou redução significativa da dor quando a avaliação oito é comparada com a quarta avaliação. Importante ressaltar o possível efeito placebo no grupo que recebeu placebo das duas intervenções.

Em relação ao pensamento catastrófico da dor, observou-se uma redução significativa da oitava avaliação para a primeira avaliação no grupo LDN + ETCC ativa ($P=0.027$), o que pode estar relacionado à uma possível redução nos níveis de dor. Além disso, é importante ressaltar que o grupo Placebo + ETCC *Sham* demonstrou redução significativa nos escores de catastrofização da dor ($P=0.032$). O domínio desesperança obteve resultados semelhantes ao catastrofismo total, o qual o grupo que recebeu as duas intervenções ativas reduziu seus escores de desesperança ($P=0.029$) e o grupo que recebeu placebo e *Sham* também obteve redução ($P=0.003$). Essa redução observada no grupo placebo/*sham* pode estar relacionada ao efeito placebo (Tabela 2). Nos domínios magnificação e ruminação, não observamos mudança significativa ao longo do tempo nos quatro grupos de estudo ($P>0.05$).

Quando a ansiedade foi analisada, através do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE), foi possível perceber uma redução significativa no domínio estado da quarta avaliação para a primeira avaliação no grupo que recebeu apenas LDN ativa ($P=0.026$), associada a ETCC *sham* posteriormente, enquanto os outros grupos não apresentaram mudança significativa nos níveis de ansiedade-estado. É importante ressaltar que o domínio traço obteve redução significativa da oitava avaliação para a primeira no grupo que recebeu LDN + ETCC ativa ($P=0.003$), enquanto os outros grupos não apresentaram diferença significativa (Tabela 2).

Além disso, é possível observar uma melhora dos sintomas depressivos das pacientes, onde o grupo que recebeu LDN + ETCC ativa obteve redução significativa na quarta e oitava avaliação em relação a primeira ($P<0.001$). Os grupos que receberam somente uma das intervenções ativas também obtiveram melhora nos escores de sintomas depressivos ($P>0.001$). No entanto, o grupo que recebeu Placebo + ETCC *Sham* não

apresentou alteração significativa nos escores durante as avaliações mensuradas (P=0.086) (Tabela 2).

A Escala Funcional para Pacientes com Dor Crônica possibilitou observar que os pacientes que receberam a associação das duas intervenções ativas obtiveram uma redução no escore de frequência e intensidade da dor (P=0.001), quando analisada a diferença da oitava avaliação para a primeira, enquanto que os demais grupos não apresentaram redução significativa nesta escala. Ademais, os grupos que receberam LDN apresentaram redução significativa nos níveis de efeito da dor nas atividades, quando comparada a oitava avaliação com a primeira avaliação (LDN+ETCC, P=0.014; LDN+*Sham*, P=0.008). Enquanto que no domínio efeito da dor nas emoções, a associação LDN com ETCC ativa apresentou uma redução significativa ao longo do tempo (Tabela 2).

Quanto ao impacto da fibromialgia na qualidade de vida (QIF), é possível observar que houve uma redução no escore de todos os pacientes submetidos às intervenções, sejam ativas ou *sham*/placebo (LDN + ETCC – 8° e 4° comparada à 1° – P<0.001; LDN + Sham – 8° comparada à 1° – P<0.001; Placebo + ETCC – 8° comparada a 1° – P<0.001; Placebo + Sham – 8° comparada à 1° – P<0.001).

Tabela 2. Análise de dados entre os grupos ao longo do tempo:

	Avaliação 1	Avaliação 4	Avaliação 8	Valor de P
QIF				
LDN + ETCC	77.09 ± 3.03	63.56 ± 3.70 ^a	64.19 ± 3.80 ^a	<0.001*
LDN + <i>Sham</i> ETCC	72.65 ± 2.69	66.24 ± 3.28	61.30 ± 3.38 ^a	<0.001*
Placebo + ETCC	76.66 ± 3.23	62.97 ± 4.15	59.41 ± 4.43 ^a	<0.001*
Placebo + <i>Sham</i> ETCC	70.79 ± 3.62	58.87 ± 4.77	59.10 ± 4.40 ^a	<0.001*
BDI-II				
LDN + ETCC	24.38 ± 2.18	20.05 ± 1.92 ^a	17.33 ± 1.76 ^a	<0.001*

LDN + <i>Sham</i> ETCC	28.86 ± 2.29	23.29 ± 2.52	20.90 ± 2.67 ^a	0.001*
Placebo + ETCC	24.18 ± 1.82	21.36 ± 2.29	17.86 ± 2.45 ^{ab}	0.001*
Placebo + <i>Sham</i> ETCC	22.20 ± 2.35	19.25 ± 2.09	16.40 ± 2.32	0.086

IDATE - Estado

LDN + ETCC	26.33 ± 0.54	27.50 ± 0.72	27.19 ± 0.70	0.590
LDN + <i>Sham</i> ETCC	27.86 ± 0.91	26.43 ± 0.86 ^a	27.71 ± 1.00	0.026*
Placebo + ETCC	27.82 ± 0.76	27.68 ± 1.02	28.27 ± 1.00	1.000
Placebo + <i>Sham</i> ETCC	27.40 ± 0.94	28.10 ± 1.21	27.25 ± 0.71	0.607

IDATE - Traço

LDN + ETCC	24.86 ± 0.65	23.52 ± 0.75	21.86 ± 1.26 ^a	0.003*
LDN + <i>Sham</i> ETCC	25.67 ± 0.63	25.24 ± 0.75	25.43 ± 0.61	0.607
Placebo + ETCC	25.45 ± 0.66	24.64 ± 0.65	24.27 ± 0.72	0.277
Placebo + <i>Sham</i> ETCC	24.60 ± 0.74	24.75 ± 0.78	23.95 ± 0.74	0.520

Catastrofismo Total

LDN + ETCC	36.57 ± 2.13	33.71 ± 2.34	30.62 ± 2.88 ^a	0.027*
LDN + <i>Sham</i> ETCC	35.10 ± 2.42	32.43 ± 3.13	33.19 ± 2.91	0.645
Placebo + ETCC	37.09 ± 2.41	32.00 ± 1.79	31.23 ± 2.56	0.071
Placebo + <i>Sham</i> ETCC	37.10 ± 2.12	31.75 ± 2.81	30.20 ± 3.41 ^a	0.032*

Desesperança

LDN + ETCC	16.19 ± 1.03	14.62 ± 1.10	12.67 ± 1.42 ^a	0.029*
LDN + <i>Sham</i> ETCC	15.14 ± 1.35	14.14 ± 1.50	14.95 ± 1.39	0.681

Placebo + ETCC	16.77 ± 1.09	14.59 ± 0.86	13.82 ± 1.22	0.170
Placebo + <i>Sham</i> ETCC	16.85 ± 0.99	14.05 ± 1.30	12.70 ± 1.62 ^a	0.003*

Magnificação

LDN + ETCC	8.05 ± 0.65	7.62 ± 0.62	7.05 ± 0.73	0.638
LDN + <i>Sham</i> ETCC	8.10 ± 0.56	7.29 ± 0.85	7.29 ± 0.77	0.520
Placebo + ETCC	7.86 ± 0.70	6.82 ± 0.57	7.05 ± 0.72	0.326
Placebo + <i>Sham</i> ETCC	8.10 ± 0.62	6.90 ± 0.81	6.45 ± 0.94	0.050

Ruminação

LDN + ETCC	12.33 ± 0.64	11.48 ± 0.77	10.90 ± 0.84	0.067
LDN + <i>Sham</i> ETCC	11.86 ± 0.63	11.00 ± 0.87	10.95 ± 0.90	0.513
Placebo + ETCC	12.45 ± 0.87	10.59 ± 0.63	10.36 ± 0.83	0.058
Placebo + <i>Sham</i> ETCC	12.15 ± 0.77	10.80 ± 0.92	11.05 ± 0.92	0.348

Escala Funcional de Dor – Frequência e Intensidade da Dor

LDN + ETCC	26.80 ± 0.44	26.04 ± 0.50	24.78 ± 0.55 ^a	0.001*
LDN + <i>Sham</i> ETCC	25.40 ± 0.42	24.78 ± 0.65	24.02 ± 0.91	0.559
Placebo + ETCC	25.88 ± 0.56	25.38 ± 0.56	25.77 ± 0.46	0.784
Placebo + <i>Sham</i> ETCC	25.65 ± 0.69	24.92 ± 0.72	24.30 ± 0.95	0.069

Escala Funcional de Dor – Efeito da Dor nas Atividades

LDN + ETCC	28.61 ± 1.15	23.52 ± 1.65	22.76 ± 2.14 ^a	0.014*
LDN + <i>Sham</i> ETCC	28.09 ± 1.56	25.28 ± 1.93 ^a	25.76 ± 1.99 ^a	0.008*
Placebo + ETCC	26.36 ± 1.49	25.65 ± 1.32	25.00 ± 1.49	0.387

Placebo + <i>Sham</i> ETCC	25.40 ± 1.99	23.65 ± 2.11	22.15 ± 2.24	0.432
----------------------------	--------------	--------------	--------------	-------

Escala Funcional de Dor – Efeito da Dor nas Emoções

LDN + ETCC	16.38 ± 0.99	13.61 ± 1.11 ^a	13.23 ± 1.34 ^a	0.008*
LDN + <i>Sham</i> ETCC	17.31 ± 0.85	15.95 ± 1.21	14.90 ± 1.32	0.080
Placebo + ETCC	15.90 ± 1.22	14.68 ± 1.25	14.09 ± 1.26	0.084
Placebo + <i>Sham</i> ETCC	15.71 ± 1.05	14.61 ± 1.18	14.38 ± 1.32	0.267

EAV

LDN + ETCC	7.05 ± 0.34	5.52 ± 0.55	5.10 ± 0.61 ^a	0.010*
LDN + <i>Sham</i> ETCC	6.67 ± 0.32	6.12 ± 0.44	4.67 ± 0.58 ^{ab}	0.001*
Placebo + ETCC	6.14 ± 0.33	5.50 ± 0.49	4.41 ± 0.55	0.090
Placebo + <i>Sham</i> ETCC	6.23 ± 0.35	5.20 ± 0.45 ^a	5.00 ± 0.59	0.011*

Dados expressados como média ± erro padrão. Teste de Friedman* Diferença significativa

^a Diferente da avaliação 1

^b Diferente da avaliação 4

QIF = Questionário do Impacto da Fibromialgia

BDI-II = Do inglês *Beck Depressor Inventory* – Inventário de Depressão de Beck

IDATE = Inventário de Ansiedade Traço Estado

MDC = Modulação da Dor Condicionada

Os efeitos adversos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) entre os grupos ETCC ativa e ETCC *sham* após a última aplicação foi descrito na Tabela 3. É possível observar que o grupo ETCC ativa relatou maior frequência de formigamento, coceira e vermelhidão quando comparado ao grupo ETCC *sham* (Teste Exato de Fisher; P=0.020; P=0.003; P<0.001, respectivamente). No entanto, os outros efeitos adversos não apresentaram diferença significativa entre os grupos.

Tabela 3. Análise de Efeitos Adversos da ETCC:

	ETCC Ativa	ETCC Sham	Valor de P
Dor de Cabeça			0.627
	Ausente	83.3%	79.1%
	Leve	9.5%	11.6%
	Moderado	7.1%	7%
	Severo	0%	2.3%
Dor no Pescoço			0.518
	Ausente	83.7%	79.1%
	Leve	11.6%	9.3%
	Moderado	4.7%	11.6%
	Severo	0%	0%
Dor no Couro Cabeludo			1.000
	Ausente	93%	93%
	Leve	4.7%	7%
	Moderado	2.3%	0%
	Severo	0%	0%
Formigamento			0.020*
	Ausente	46.5%	69.8%
	Leve	30.2%	25.6%
	Moderado	23.3%	4.7%
	Severo	0%	0%
Coceira			0.003*
	Ausente	67.4%	95.2%
	Leve	25.6%	4.8%
	Moderado	7%	0%
	Severo	0%	0%
Sensação de Queimação			0.512
	Ausente	66.7%	67.4%
	Leve	23.8%	16.3%
	Moderado	9.5%	16.3%
	Severo	0%	0%
Vermelhidão			<0.001*
	Ausente	27.9%	76.7%
	Leve	48.8%	23.3%
	Moderado	20.9%	0%
	Severo	2.3%	0%
Sonolência			0.908

	Ausente	74.4%	69%	
	Leve	18.6%	21.4%	
	Moderado	4.7%	4.8%	
	Severo	2.3%	4.8%	
Dificuldade de Concentração				0.878
	Ausente	90.7%	86%	
	Leve	4.7%	7%	
	Moderado	2.3%	4.7%	
	Severo	2.3%	2.3%	
Mudança de Humor				0.118
	Ausente	100%	90.7%	
	Leve	0%	7%	
	Moderado	0%	2.3%	
	Severo	0%	0%	

Dados expressos como percentagem. *Diferença significativa. Teste Exato de Fisher

Os efeitos adversos relacionados à LDN e Placebo foram descritos na Tabela 4, e é possível observar que não houve diferença significativa entre LDN e placebo nos efeitos adversos relatados na tabela abaixo.

Tabela 4. Análise de Efeitos Adversos da LDN:

	LDN	Placebo	Valor de P
Náusea	57.1%	19%	0.091
Visão Turva	25.6%	16.7%	0.427
Dor de Cabeça	43.5%	40.5%	0.280
Sonolência	37.2%	26.2%	0.353
Dificuldade de Concentração	20.9%	28.6%	0.459
Mudança de Humor Aguda	23.3%	11.9%	0.255

Dados expressos como percentagem. Teste Qui-Quadrado de Pearson

DISCUSSÃO

Um estudo desenvolvido por Marti et al (2016) [36] analisou dados sociodemográficos de pacientes com Fibromialgia. De um total de 235 pacientes, 5 deles eram homens e 230 eram mulheres, evidenciando a amostra do presente estudo, que constituía apenas de mulheres. Além disso, este estudo apresentou idade média de 54.64 ± 9.08 , onde a maioria dos pacientes (116 – 49,3%) apresentou ensino médio completo (11 anos de estudo). No presente estudo, a idade média dos pacientes oscilava de 48.09 a 50.57 em cada grupo e escolaridade média entre 10 e 13 anos de estudo, demonstrando características semelhantes ao estudo supracitado.

Atualmente, o tratamento da FM consiste no uso de medicações antidepressivas e anticonvulsivantes, que pode estar associado a exercícios físicos. No entanto, diferentes abordagens têm sido descritas na literatura para o tratamento da FM. Recente revisão com meta-análise sugere que Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) reduz intensidade da dor, incapacidade e distúrbios emocionais em pacientes com FM [37]. Além disso, novos fármacos também têm sido investigados no tratamento de doenças inflamatórias crônicas, como a naltrexona em doses baixas [19]. Usada em um pequeno estudo piloto com mulheres diagnosticadas com fibromialgia [38], naltrexona na dose de 4,5 mg reduziu os sintomas auto-relatados (principalmente dor diária e fadiga).

Embora este estudo tenha demonstrado resultados promissores, houve limitações: estudo foi cego, não foi contrabalançado, foi de curta duração e realizado em uma pequena amostra de 10 indivíduos. Posteriormente em um ensaio clínico com 31 mulheres fibromiálgicas, o mesmo grupo usou em ensaio clínico randomizado, duplo cego, LDN 4,5 mg [16] onde obteve resultados significativos na redução da dor e severidade dos sintomas (humor, qualidade de vida) mas sem melhora da fadiga e do sono, atenuando os processos inflamatórios da doença em comparação com o grupo placebo.

Quando o objetivo primário do presente estudo foi analisado, através da Escala Análogo Visual da Dor (EAV), percebeu-se redução significativa nos níveis de dor nos grupos que receberam LDN e no grupo que recebeu Placebo + *Sham*. É importante notar que a associação da LDN com a estimulação não foi superior ao grupo que recebeu apenas a medicação, demonstrando que a associação pode não ser tão benéfica quanto o tratamento medicamentoso. Os resultados do presente estudos corroboram com os resultados

encontrados por Younger e colaboradores (2009) [38], onde a LDN apresentou redução significativa nos níveis de dor.

Adicionalmente, tem se investigado os potenciais efeitos analgésicos de técnicas neuromodulatórias, como estimulação magnética transcraniana (EMT) e eletroestimulação transcraniana de corrente contínua (ETCC). Recente estudo demonstrou que dez sessões de ETCC aplicados sobre o córtex motor primário promove alívio da dor e melhora no humor em pacientes com FM, sendo que este efeito parece estar relacionado com mudanças nos níveis séricos de endorfinas [39]. No presente estudo, 5 sessões de ETCC anodal após 26 dias de uso de LDN ou placebo foi aplicado a pacientes com FM, e foi observado que esta associação promoveu resultados benéficos, como redução na frequência e intensidade de dor, interferência da dor nas atividades e emoções.

Estudos usando ETCC anodal em M1 aplicaram estimulação no hemisfério contralateral à dor (no caso de alterações focais ou dor lateralizada) ou o hemisfério dominante (esquerdo) (no caso de dor mais difusa) [40]. Demonstrou-se que a ETCC anodal aumenta a excitabilidade cortical, que é postulada para mitigar sintomas de dor por efeitos indiretos nas regiões de processamento da dor no cérebro [41], em M1 ETCC pode reduzir a dor ativando vários circuitos neurais presentes no giro pré-central, que seriam aferentes ou eferentes que conectam estruturas envolvidas em processos sensoriais ou componente emocional do processamento da dor, como o tálamo ou o DLPFC, ou facilitando controles inibidores da dor descendente [27].

Um estudo de Fregni et al (2006) [30] com 32 pacientes com FM randomizadas para três grupos M1, CPFDL e *Sham*, com delineamento similar a este estudo, demonstrou uma redução estatisticamente significativa nos níveis de dor em grupo M1, medida através da Escala Visual Analógica, porém sem reduções no grupo CPFDL. Valle et al (2009) [41] encontrou diferença significativa na ETCC ativa não somente em grupo M1, mas em CPFDL com protocolo de 10 dias quando comparado ao protocolo de 5 dias. Além disso, apesar de ter achado uma diferença significativa com diminuição dos níveis de dor no grupo M1 quando comparado com o grupo *Sham*, outro estudo também utilizando 5 dias consecutivos de ETCC, reportou que seus resultados não refletem uma mudança clínica importante dessa variável. Em indivíduos saudáveis, a ETCC sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) aumentou o limiar de dor e em pacientes com fibromialgia, aliviou a

dor crônica. Essa técnica tem sido usada efetivamente para melhorar funções cognitivas, tanto em populações saudáveis como em clínicas [26, 27, 40].

Os pacientes com FM apresentam características importantes que afetam sua relação direta com a dor, bem como a efetividade do tratamento. Pacientes com FM apresentam uma maior vigilância à dor em comparação com pacientes com dor lombar crônica; bem como, maior intensidade de dor e maior pensamento catastrófico em relação à dor [42]. Em nosso estudo, foi encontrado uma melhora no pensamento catastrófico da dor nos grupos Placebo+*Sham* e LDN+ETCC.

Os altos níveis de catastrofização estão correlacionados com dor mais severa e generalizada e distúrbios emocionais em pacientes com FM [43]. Adicionalmente, estudos demonstram que há uma correlação positiva entre catastrofização e número de tender points (pontos gatilho) em pacientes com dor musculoesquelética e FM [44], bem como altos níveis de catastrofização estão associados com menor limiar e tolerância à dor [45]. Um estudo prévio relatou que a catastrofização tem uma correlação positiva com medidas de afeto negativas como sintomas depressivos [46], sendo que altos níveis de catastrofização estão associados com foco atencional amplificado na dor [47].

A FM não é considerada uma doença homogênea, e apresenta comorbidades características como ansiedade e depressão [48]. Além disso, depressão e FM parecem estar interligadas, uma vez que fármacos serotoninérgicos e noradrenérgicos são utilizados em ambas as condições, sendo que duloxetina (inibidor seletivo da recaptação de serotonina e noradrenalina) e milnaciprano foram aprovados para tratamento de FM nos Estados Unidos [49]. No presente estudo, é possível observar que tratamento farmacológico ativo, estimulação ativa ou ambos, são capazes de reduzir sintomas depressivos ao longo do tempo.

Por outro lado, a QIF é um instrumento amplamente utilizado para avaliar a função em pacientes com FM, sendo um dos questionários indicados pelas diretrizes da OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials*) para serem utilizados em ensaios clínicos de doenças reumatológicas. Além disso, a QIF tem se mostrado uma medida mais responsiva de melhora percebida pelo paciente que mudanças em intensidade da dor, contagem de pontos de tensão e total de dor dos pontos de tensão, sendo recomendada como uma variável primária para ensaios clínicos com FM. No

presente estudo, observou-se que as pacientes de todos os grupos apresentaram redução no impacto da fibromialgia na qualidade de vida das pacientes ao longo do período estudado, fato que pode estar relacionado com a grande atenção dada aos pacientes pela equipe de pesquisa.

Distúrbios de humor, como ansiedade e depressão, são alguns dos fatores psicológicos e comorbidades mais comuns em pacientes com FM, com grande incidência nessa população quando comparado a indivíduos saudáveis [50]. Portanto, terapias com foco na redução de distúrbios de humor como ansiedade e depressão são críticos para um impacto significativo nesses pacientes [8].

No que diz respeito à ansiedade, o estudo de Khedr et al (2017) [39] relatou diminuição da ansiedade com estimulação anódica ativa no córtex motor primário (M1) quando comparado ao grupo Sham. O estudo de Fregni et al (2006) [30] reportou uma diminuição na ansiedade no grupo ativo em CPFDL e cortex motor primário (M1), porém também foi observada diminuição significativa no grupo Sham, com diminuição similar nos 3 grupos. Por outro lado, o CPFDL (cortex pré-frontal dorso lateral) é uma região cerebral que tem papel fundamental no processamento de emoções e cognição, sendo um local comum de aplicação da ETCC em pacientes com FM.

O presente estudo evidenciou que as duas intervenções são capazes de reduzir os sintomas depressivos, pois os grupos LDN+ETCC, Placebo+ETCC, LDN+*Sham* melhoraram estes sintomas, enquanto no grupo Placebo+*Sham* não foi encontrado diferença significativa.

Neste estudo, foi analisado os efeitos adversos relacionados ao uso da ETCC e foi encontrado formigamento, coceira e vermelhidão no grupo que recebeu ETCC ativa, quando comparado ao grupo que recebeu *Sham*, mostrando diferença significativa entre eles. Apesar disso, como reportado em revisões sistemáticas e meta análises recentes [27, 51], a ETCC tem demonstrado ser uma técnica segura de neuromodulação mesmo com efeitos adversos leves e transitórios.

Referente aos efeitos adversos apresentados com o uso de LDN, as pacientes deste estudo apresentaram náusea, visão turva, sonolência, dificuldade de concentração, mudança de humor aguda, sendo que a presença de náuseas foi o efeito adverso mais importante relatado pelas pacientes em comparação aos grupos que receberam Placebo. Bolton et al.

(2019) [52] em revisão sistemática com metanálise, onde incluiu 89 ensaios clínicos randomizados com 11.194 participantes, avaliou a segurança do uso de naltrexona oral em sua forma licenciada e também não-licenciada (LDN) analisando os riscos de eventos adversos graves em comparação com o placebo e concluiu que não houve evidências de altos riscos para o uso do LDN em comparação com o placebo, apenas presença de efeitos adversos leves, o que confirma o uso seguro deste medicamento por via oral.

CONCLUSÃO

Nosso estudo demonstrou que a associação dos tratamentos propostos para analgesia em fibromialgia não apresentou diferença significativa em relação ao placebo contrariando a hipótese principal da pesquisa, o que foi verificado ao analisarmos os resultados da EAV, nosso principal desfecho. Porém, concluímos que a associação de baixas doses de naltrexona (LDN) e eletroestimulação transcraniana de corrente contínua (ETCC) pode ser um tratamento benéfico para os sintomas da Fibromialgia. Além disso, o tratamento pode ser considerado seguro para o indivíduo, não apresentando efeitos adversos graves oriundos da associação. Estudos futuros devem ser conduzidos para elucidar o efeito desta associação em diferentes dores crônicas.

REFERÊNCIAS

1. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *Jama*. 2014 Apr 16;311(15):1547-55.
2. Van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *British journal of anaesthesia*. 2013 Jul 1;111(1):13-8.
3. Chapman CR, Nakamura Y. A passion of the soul: an introduction to pain for consciousness researchers. *Consciousness and Cognition*. 1999 Dec 1;8(4):391-422.
4. dos Santos LC, Krueh LF. Síndrome de Fibromialgia: fisiopatologia, instrumentos de avaliação e efeitos do exercício. *Motriz. Journal of Physical Education. UNESP*. 2009 Apr 29:436-48.
5. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. In *Seminars in arthritis and rheumatism* 2007 Jun 1 (Vol. 36, No. 6, pp. 339-356). WB Saunders.

6. Burgmer M, Pogatzki-Zahn E, Gaubitz M, Wessoleck E, Heuft G, Pfleiderer B. Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia. *Neuroimage*. 2009 Jan 15;44(2):502-8.
7. Harris RE, Gracely RH, McLean SA, Williams DA, Giesecke T, Petzke F, Sen A, Clauw DJ. Comparison of clinical and evoked pain measures in fibromyalgia. *The Journal of Pain*. 2006 Jul 1;7(7):521-7.
8. Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience*. 2016 Dec 3;338:114-29.
9. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *In Seminars in arthritis and rheumatism* 2008 Jun 1 (Vol. 37, No. 6, pp. 339-352). WB Saunders.
10. Marques AP, do Espírito Santo AD, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SL. A prevalência de fibromialgia: atualização da revisão de literatura. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2017 Jul 1;57(4):356-63.
11. Lobo CP, Pfalzgraf AR, Giannetti V, Kanyongo G. Impact of invalidation and trust in physicians on health outcomes in fibromyalgia patients. *The primary care companion for CNS disorders*. 2014;16(5).
12. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Mailis A, Shir Y. Adjudication of fibromyalgia syndrome: Challenges in the medicolegal arena. *Pain Research and Management*. 2014;19(6):287-92.
13. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, Fam AG. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1990 Feb;33(2):160-72.
14. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis care & research*. 2010 May;62(5):600-10.
15. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, Mease PJ, Russell AS, Russell IJ, Walitt B. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia

diagnostic criteria. In *Seminars in arthritis and rheumatism* 2016 Dec 1 (Vol. 46, No. 3, pp. 319-329). WB Saunders.

16. Younger J, Noor N, McCue R, Mackey S. Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels. *Arthritis & Rheumatism*. 2013 Feb;65(2):529-38.

17. Sudakin D. Naltrexone: not just for opioids anymore. In *Journal of Medical Toxicology* 2016 Mar 1 (Vol. 12, No. 1, pp. 71-75). Springer US.

18. Segal D, MacDonald JK, Chande N. Low dose naltrexone for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(2).

19. Brown N, Panksepp J. Low-dose naltrexone for disease prevention and quality of life. *Medical hypotheses*. 2009 Mar 1;72(3):333-7.

20. Younger J, Parkitny L, McLain D. The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain. *Clinical rheumatology*. 2014 Apr 1;33(4):451-9.

21. Tempel A, Gardner EL, Zukin RS. Neurochemical and functional correlates of naltrexone-induced opiate receptor up-regulation. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1985 Feb 1;232(2):439-44.

22. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP, Castro AW, Souza DR, Riberto M, Freedman SD, Nitsche MA. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*. 2006 May 1;122(1-2):197-209.

23. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of physiology*. 2003 Nov;553(1):293-301.

24. Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, Liebetanz D, Exner C, Paulus W, Tergau F. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *Journal of cognitive neuroscience*. 2003 May 15;15(4):619-26.

25. Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Berman F, Antal A, Feredoes E, Marcolin MA, Rigonatti SP, Silva MT, Paulus W, Pascual-Leone A. Anodal transcranial direct current

stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental brain research*. 2005 Sep 1;166(1):23-30.

26. Marlow NM, Bonilha HS, Short EB. Efficacy of transcranial direct current stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation for treating fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Pain Practice*. 2013 Feb;13(2):131-45.

27. Zhu CE, Yu B, Zhang W, Chen WH, Qi Q, Miao Y. Effectiveness and safety of transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of rehabilitation medicine*. 2017 Jan 5;49(1):2-9.

28. Food and Drug Administration. *Is the Product a Medical Device*. 2014.

29. Boros K, Poreisz C, Münchau A, Paulus W, Nitsche MA. Premotor transcranial direct current stimulation (tDCS) affects primary motor excitability in humans. *European Journal of Neuroscience*. 2008 Mar;27(5):1292-300.

30. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L, Bravo R, Rigonatti SP, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006 Dec;54(12):3988-98.

31. Carr DB. Pain therapy. *Current Opinion in Anesthesiology*. 1996 Oct 1;9(5):415-20.

32. Wang YP, Gorenstein C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2013 Dec;35(4):416-31.

33. Spielberg C, Gorsuch RL, Lushene RE. *The state-trait anxiety inventory*. Palo Alto.

34. Kaipper MB, Chachamovich E, Hidalgo MP, da Silva Torres IL, Caumo W. Evaluation of the structure of Brazilian State-Trait Anxiety Inventory using a Rasch psychometric approach. *Journal of Psychosomatic Research*. 2010 Mar 1;68(3):223-33.

35. Caumo W, Ruehlman LS, Karoly P, Sehn F, Vidor LP, Dall-Ágnol L, Chassot M, Torres IL. Cross-cultural adaptation and validation of the profile of chronic pain: screen for a Brazilian population. *Pain Medicine*. 2013 Jan 1;14(1):52-61.

36. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Ruiz FP, Juan-Mas A, Pego-Reigosa JM, Narváez J, Martí NQ, Verdú RC. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): Aims and methodology. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2019 Mar 1;15(2):90-6.

37. Bernardy K, Klose P, Busch AJ, Choy EH, Haeuser W. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(9)
38. Younger J, Mackey S. Fibromyalgia symptoms are reduced by low-dose naltrexone: a pilot study. *Pain medicine*. 2009 May 1;10(4):663-72.
39. Khedr EM, Omran EA, Ismail NM, El-Hammady DH, Goma SH, Kotb H, Galal H, Osman AM, Farghaly HS, Karim AA, Ahmed GA. Effects of transcranial direct current stimulation on pain, mood and serum endorphin level in the treatment of fibromyalgia: a double blinded, randomized clinical trial. *Brain stimulation*. 2017 Sep 1;10(5):893-901.
40. 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. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2008 Mar 1;11(2):249-54.
41. Valle A, Roizenblatt S, Botte S, Zaghi S, Riberto M, Tufik S, Boggio PS, Fregni F. Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *Journal of pain management*. 2009;2(3):353.
42. Crombez G, Eccleston C, Van den Broeck A, Goubert L, Van Houdenhove B. Hypervigilance to pain in fibromyalgia: the mediating role of pain intensity and catastrophic thinking about pain. *The Clinical journal of pain*. 2004 Mar 1;20(2):98-102.
43. Hassett AL, Gevirtz RN. Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine. *Rheumatic Disease Clinics*. 2009 May 1;35(2):393-407.
44. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain*. 2004 Apr 1;127(4):835-43.
45. Geisser ME, Casey KL, Brucksch CB, Ribbens CM, Appleton BB, Crofford LJ. Perception of noxious and innocuous heat stimulation among healthy women and women with fibromyalgia: association with mood, somatic focus, and catastrophizing. *Pain*. 2003 Apr 1;102(3):243-50.
46. Edwards RR, Bingham III CO, Bathon J, Haythornthwaite JA. Catastrophizing and pain in arthritis, fibromyalgia, and other rheumatic diseases. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006 Apr 15;55(2):325-32.

47. Crombez G, Eccleston C, Vlaeyen JW, Vansteenwegen D, Lysens R, Eelen P. Exposure to physical movement in low back pain patients: Restricted effects of generalization. *Health Psychology*. 2002 Nov;21(6):573.
48. Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosomatic medicine*. 2004 Nov 1;66(6):837-44.
49. Gracely RH, Ceko M, Bushnell MC. Fibromyalgia and depression. *Pain research and treatment*. 2012;2012.
50. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, Mease PJ, Russell AS, Russell IJ, Walitt B. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. In *Seminars in arthritis and rheumatism* 2016 Dec 1 (Vol. 46, No. 3, pp. 319-329). WB Saunders.
51. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2011 Sep 1;14(8):1133-45.
52. Bolton M, Hodkinson A, Boda S, Mould A, Panagioti M, Rhodes S, Riste L, van Marwijk H. Serious adverse events reported in placebo randomised controlled trials of oral naltrexone: a systematic review and meta-analysis. *BMC medicine*. 2019 Dec;17(1):1-3.

ARTIGO II: PRODUTO SOCIAL

Periódico: Brazilian Journal of Pain

Status: Submetido

EDUCAÇÃO EM DOR: RODAS DE CONVERSA COM MULHERES FIBROMIÁLGICAS

Tania Maria Hendges de Paula¹, Fabricia Fritz do Couto², Rodrigo Hernandez Paludo³,
Liciane Fernandes Medeiros¹, Andressa de Souza^{1*}

¹Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento Humano. Universidade La Salle, Canoas-RS.

²Curso de graduação de Fisioterapia. Universidade La Salle, Canoas-RS.

³Curso de graduação de Educação Física. Universidade La Salle, Canoas-RS.

* Autor Correspondente: Av. Victor Barreto, 2288. Prédio 8. Canoas-RS, CEP. 92010-000.

E-mail: andressasz@gmail.com

RESUMO

A síndrome da fibromialgia (FM) é descrita como dor musculoesquelética crônica persistente, geralmente, associada à sintomas de ansiedade, depressão, alterações cognitivas, fadiga, diminuição da qualidade do sono, os quais corroboram com limitação física e social. A prevalência na população em geral é de 0,2 e 6,6%, acometendo mais mulheres. Ademais, os pensamentos catastróficos, o medo e a falta de informações são fatores que reduzem a adesão aos tratamentos e pioram o prognóstico dos pacientes. Este estudo objetivou organizar um grupo de educação em dor com mulheres fibromiálgicas que realizaram pesquisa clínica na Universidade La Salle (Canoas-RS). Este artigo descreve como foi organizado o grupo e as atividades desenvolvidas em um ano de acompanhamento. Trata-se de um relato de experiência descritivo sobre a condução e elaboração de um produto técnico que ocorreu durante o mestrado profissional em Saúde e Desenvolvimento Humano. Inicialmente incluímos trinta mulheres do ensaio clínico, aberto à inclusões durante seu andamento. Os encontros foram mensais, nas primeiras quartas-feiras de cada mês e realizados nas dependências da Universidade a fim de aproximar a população e a comunidade acadêmica. Os temas foram abordados em forma de palestra e dinâmicas, as quais seguiram um cronograma organizado previamente, com o objetivo de informar sobre a doença, as complicações e os desafios para o tratamento. A construção de uma ferramenta educativa para pacientes fibromiálgicas foi desafiador, pois essa doença afeta drasticamente a rotina diária e a qualidade de vida. As participantes sentiram-se pertencentes a um grupo social, onde, o convívio, as trocas de informações e o conhecimento das dificuldades de cada uma reforçaram a contribuição de um grupo como estratégia para promover: saúde e enfrentamento participativo na construção, compreensão

e transformação na vida das pacientes. Avaliamos que a convivência nas rodas de conversas possibilitou uma rede de apoio potente entre elas, incluindo movimentos sociais e mobilização em busca de direitos para o paciente fibromiálgico. As parcerias estabelecidas com profissionais de diversas áreas da saúde foi um diferencial que impulsionou os encontros. A evasão marcou o decorrer dos encontros sinalizando a necessidade de constante adaptação do grupo em suas expressões e desejos. O grupo é uma importante estratégia para trabalhar a educação em saúde na fibromialgia, o espaço possibilitou às pacientes conhecer as características da síndrome, fisiopatologia, manejo da dor, formas de tratamentos, prevenção e atenuação dos problemas associados.

Palavras-chave: fibromialgia, educação em saúde, grupos de educação.

ABSTRACT

Fibromyalgia syndrome (FM) is described as persistent chronic musculoskeletal pain, usually associated with symptoms of anxiety, depression, cognitive impairment, fatigue, decreased sleep quality, which corroborate physical and social limitation. The prevalence in the general population is 0.2 and 6.6%, affecting more women. Moreover, catastrophic thoughts, fear and lack of information are factors that reduce treatment adherence and worsen patients' prognosis. This study aimed to organize a pain education group with fibromyalgic women who performed clinical research at La Salle University (Canoas-RS). This article describes how the group was organized and the activities carried out in a follow-up year. This is a descriptive experience report on the conduction and elaboration of a technical product that occurred during the professional master's degree in Health and Human Development. Initially we included thirty women from the clinical trial, open to inclusion during its progress. The meetings were monthly, on the first Wednesdays of each month and held at the University facilities to bring the population and the academic community closer. The topics were addressed as lectures and dynamics, which followed a previously organized schedule, in order to inform about the disease, complications and challenges for treatment. The construction of an educational tool for fibromyalgic patients was challenging, as this disease drastically affects the daily routine and quality of life. The participants felt that they belonged to a social group, where, the conviviality, information exchange and knowledge of the difficulties of each one reinforced the contribution of a group as a strategy to promote: health and participatory coping in the construction, understanding and transformation in society. patients' lives. We evaluated that the coexistence in the conversation wheels enabled a powerful support network among them, including social movements and mobilization in search of rights for the fibromyalgia patient. The partnerships established with professionals from different health areas was a differential that drove the meetings. The evasion marked the course of the meetings signaling the need for constant adaptation of the group in their expressions and desires. The group is an important strategy for working on health education in fibromyalgia, the space allowed patients to know the characteristics of the syndrome, pathophysiology, pain management, forms of treatment, prevention and mitigation of associated problems.

Keywords: fibromyalgia, health education, education groups.

INTRODUÇÃO

A síndrome da fibromialgia nem sempre foi bem compreendida, no passado os pacientes eram considerados hipocondríacos, histéricos ou reumatológicos¹. Em meio ao desespero e a angústia, frequentemente, pacientes relatam serem percebidos como loucos. Assim, tristemente pessoas tentam sobreviver com a patologia, sem cura², que promove dor musculoesquelética generalizada; que está associada a alterações comportamentais relacionadas ao Sistema Nervoso Central³, tais como: ansiedade, depressão, perda de memória e atenção, fadiga, alterações do sono e do humor⁴.

Nesse sentido, além de ser uma síndrome dolorosa crônica, a Fibromialgia (FM) traz limitações físicas e sociais, às quais corroboram com o comprometimento de aspectos cognitivos – como o catastrofismo e o medo – promovendo a piora no prognóstico desses pacientes⁵. Ademais, os diversos sintomas do quadro clínico, notoriamente, contribuem para promoção de limitações nas atividades diárias e incapacidade funcional², contribuindo com o isolamento social e as alterações psiquiátricas⁶.

Dentre as alterações emocionais, é observado que muitas pessoas com FM podem demonstrar um conjunto de pensamentos e emoções que, conseqüentemente, afetam o quadro de dor, interferem no desenvolvimento de atividades e na resposta ao tratamento⁷. Com isso, oportunamente, surge o sentimento de raiva sobre os sintomas e o estigma que vivenciam, além de crenças disfuncionais sobre sua condição, pensamentos catastróficos, comportamentos de evitação por medo, hipervigilância, percepção de descontrole sobre os sintomas e sentimentos de desamparo. Nesse contexto, é válido destacar que as conseqüências individuais estão relacionadas aos fatores supracitados que contribuem para redução da qualidade de vida⁸.

Contudo, essa síndrome ainda é de difícil diagnóstico, pois ainda é baseado de forma primordial na avaliação clínica; assim, as pessoas acometidas pela doença passam a peregrinar, incansavelmente, pelos serviços de saúde em busca de respostas e de alívio para seu sofrimento diário⁹. A desesperança vem acompanhada de solidão e temores, pois não há sinais visíveis no corpo que justifiquem a doença, promovendo incompreensão por parte de familiares, da comunidade e de muitos profissionais da saúde, os quais desconhecem ou ignoram os sinais e sintomas que estão presentes na fibromialgia¹⁰. Desse modo, a desinformação do paciente e dos profissionais é um fator agravante, principalmente porque

a qualidade de vida do portador vai deteriorando-se à medida que outras complicações se ampliam e se instalam, piorando ainda mais sua saúde física e psíquica.

Em 1990, o American College of Rheumatology (ACR) padronizou os critérios clínicos de classificação para a fibromialgia¹¹, posteriormente, passou por novas revisões. O médico deve investigar e excluir outras doenças que assemelham-se à síndrome^{2,12,13}, pois o quadro clínico caracteriza diversos outros tipos de doenças reumatológicas e seu tratamento é um desafio para os profissionais¹⁴.

A FM não possui etiologia definida, porém, estudos inferem que o surgimento dessa doença pode advir de trauma físico, psíquico ou por episódios estressores de grande impacto na vida do indivíduo¹⁵. Destaca-se ainda, que a prevalência mundial da FM é cerca de 0,2 a 6,6%, sendo que na população feminina esses percentuais aumentam, variando entre 2,4% a 6,8%¹⁶. No Brasil, por sua vez, a prevalência é de aproximadamente 2%, conforme indicadores epidemiológicos¹⁷. Esta síndrome acomete preferencialmente as mulheres na faixa etária dos 30 a 55 anos, mas também existem casos masculinos, em crianças, adolescentes e pessoas idosas¹⁸.

Embora o diagnóstico e o tratamento sejam complexos e polêmicos, é possível diminuir a dor e melhorar a qualidade de vida. Devido a natureza multifatorial complexa da FM, as estratégias terapêuticas farmacológicas e não-farmacológicas são abordadas afim de se obter melhores resultados, incluindo a educação do paciente e exercícios físicos¹⁹. A abordagem educativa multidisciplinar pode englobar sessões nas quais os profissionais de saúde transmitem informações acerca de sua doença, abordando sintomatologia, possíveis causas, fatores desencadeantes e opções terapêuticas disponíveis²⁰.

Profissionais da área da saúde devem realizar uma avaliação completa, o que contribui para o diagnóstico e tratamento adequado da dor²¹. Assim, a equipe multidisciplinar deve compreender sobre os múltiplos fatores que envolvem a doença em análise e com isso, promover treinamentos e educação continuada sobre a integralidade de cuidados, objetivando necessidades individuais e coletivas destas pessoas²². Nesta perspectiva, haverá ganhos exponenciais para o paciente que vive com dor.

Dessa forma, o grupo de educação em saúde surge como uma das opções de recurso terapêutico, que visa oferecer informações seguras e atualizadas sobre a fibromialgia e suas complicações. O grupo é uma ferramenta que promove o empoderamento do saber,

viabilizando informações seguras e atualizadas sobre uma determinada temática. Com isso, essa abordagem traz a comunidade para o meio acadêmico e proporciona um momento de trocas; assim, aproxima o conhecimento popular do saber científico para que os participantes tomem a iniciativa de serem agentes de transformação de seu próprio cuidado²³. Nesse cenário, indubitavelmente, pacientes com FM podem se beneficiar ao receberem explicações adequadas sobre a natureza do processo patológico e, portanto, entenderem suas próprias limitações e concretizar mudanças necessárias em seu estilo de vida.

Nesse contexto, objetivou-se organizar um grupo de educação em saúde com mulheres fibromiálgicas que realizaram pesquisa clínica na Universidade LaSalle Canoas. Através dos encontros possibilitamos o compartilhamento de suas dúvidas, seu cotidiano, experiências de vida relacionados a doença e o contexto da peregrinação buscando diagnóstico e tratamento, integrando as participantes em um espaço de informação, de descontração e de acolhimento.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo do tipo relato de experiência sobre a condução e elaboração de um produto técnico intitulado “Rodas de Conversas com Mulheres Fibromiálgicas”. Esse trabalho foi desenvolvido durante o mestrado profissional em Saúde e Desenvolvimento Humano da Universidade La Salle, Canoas-RS. O produto complementa a formação acadêmica e contribui para que a comunidade tenha acesso a informações pertinentes à saúde, ao mesmo tempo viabiliza recursos para o desenvolvimento do profissional envolvido.

A criação do projeto de um grupo de educação em saúde foi pensada a partir da observação das necessidades trazidas pelas pacientes durante as coletas de dados de um ensaio clínico randomizado. A ausência de atividades de lazer, a dificuldade de realizar terapias, a busca por tratamentos mais efetivos, a incompreensão das pessoas próximas ao seu convívio, o desânimo e a ausência de motivação para sair de casa foram alguns fatores que despertaram para esta iniciativa que proporcionasse momentos para trocas, formação de vínculos, enfrentamento da doença, suporte profissional, atividades terapêuticas e lúdicas realizadas em conjunto.

A organização contou com a parceria do Grupo de Pesquisa e Estudos da Dor (GPED) da Universidade La Salle/Canoas acadêmicos da graduação e pós-graduação na área da saúde. Iniciamos as atividades em setembro de 2018, com periodicidade mensal dentro das dependências da Universidade. Os temas abordados foram previamente definidos para compor um calendário anual. Foram realizadas reuniões em equipe e discussões de atividades a serem trabalhadas. Trinta mulheres foram incluídas e iniciaram no grupo que permaneceu em aberto para inclusões no decorrer do seu andamento. Pensamos e estruturamos atividades educativas com transmissão de conhecimento e de interação entre as participantes no formato de rodas de conversa.

A divulgação das atividades foi por meio de um grupo criado em um aplicativo de comunicação em aparelho móvel (*whatsapp*), com folder eletrônico contendo datas, local e temas propostos, os quais foram escolhidos para orientar as mulheres quanto ao conhecimento e manejo da dor crônica, suas complicações, tratamento farmacológico e não farmacológico, profissionais e serviços habilitados, assim como, outros assuntos pertinentes no contexto da doença. Para melhor compreensão da dinâmica dos encontros, a tabela 1 descreve cronograma, tema e atividade desenvolvida.

Tabela 1: Resumo da dinâmica dos encontros de educação em saúde com mulheres fibromiálgicas de um produto técnico de mestrado profissional.

ENCONTRO	TEMA	ATIVIDADES DESENVOLVIDAS
1 – setembro/2018	Abertura oficial do grupo	Dinâmica com balões – introdução sobre as rodas de conversas e seus objetivos propostos
2 – outubro/2018	Ensaio clínico em fibromialgia	Palestra informativa e dinâmica com atividade física
3 – novembro/2018	Pesquisas em saúde	Palestra – dinâmica com atividade física
		Dinâmica psicológica proposta por acadêmicos do

4 – dezembro/2018	Finalização do ano	curso de psicologia
5 – março/2019	Fibromialgia	Palestra Fibromialgia: o que sabemos?
6 – abril/2019	Dor	Palestra Dor: mecanismos e variações
7 – maio/2019	Manejo da dor	Palestra sobre a dor e os cuidados na saúde da mulher
8 – junho/2019	Educação em saúde	Palestra Educação em dor: ferramentas úteis Dinâmica com brincadeiras alusivas às festas juninas
9 – julho/2019	Terapia não farmacológica	Atividade prática sobre formas de tratamento da fibromialgia – biodança
10 – agosto/2019	Saúde da mulher	Saúde da mulher: agravos e necessidades do corpo feminino
11 – setembro/2019	Nutrição	Palestra sobre Nutrição: como a alimentação pode ser um veículo de prevenção e tratamento na fibromialgia?
12 – outubro/2019	Atividade física	Benefícios da atividade física para fibromialgia: quais as mais importantes e por que?
13 – novembro/2019	Família da fibromialgica	A importância da família diante da dor
14 – dezembro/2019	Confraternização de encerramento das atividades	Fechamento: confraternização com os familiares das participantes e colaboradores do grupo de educação em saúde

O tempo de duração dos encontros era de duas horas. O início acontecia por meio de acolhimento e boas vindas, seguindo de palestra e dinâmicas com movimentos. O

encerramento das atividades do dia era realizado com a integração e o compartilhar de alimentos trazidos pelas pacientes.

Além dos professores e alunos da Universidade, foram convidados profissionais externos para colaborar com palestras, tais como: psicólogos, educadores físicos, fisioterapeutas, farmacêuticos, enfermeiros e nutricionistas. Utilizamos alguns instrumentos de registro dos encontros como: listas de presença para registro de participantes, certificado para os palestrantes e comissão organizadora, fotos, reportagens para o site da Universidade, folder eletrônico de divulgação da programação e de atividades realizadas em âmbito acadêmico.

RESULTADOS

Por meio dessa experiência observamos os ganhos das pacientes, a importância do trabalho multidisciplinar e os desafios enfrentados no decorrer dos encontros, o que viabilizou uma maior reflexão acerca de ações motivadoras em trabalhos desenvolvidos com grupos educativos.

Relação de confiança – empoderamento e vínculo

A confiança e o bom relacionamento, a empatia, encorajamento, escuta e reflexão foram fundamentais para estimular ações em saúde voltadas para o autocuidado. O vínculo facilitou o trabalho dos profissionais e estudantes envolvidos no processo, haja vista que foi possível realizar atividades dinâmicas, pois havia trocas de informações e construção de formas de conhecimento para todos.

Tivemos o cuidado de não enfatizar um trabalho em equipe que fosse apenas o alívio de sintomas ou transmissão de saberes e sim que propiciasse a troca de experiências e o convívio entre elas e os profissionais.

Aproximação com o meio acadêmico

Outro movimento positivo observado foi a aproximação das pacientes com o meio acadêmico, onde livremente circulavam e sentiam-se acolhidas em um ambiente que até

então estava fora de seu cotidiano, o que possibilitou acesso aos eventos científicos disponibilizados para atender sua carência de informações a respeito da saúde como um todo. Percebemos que essa aproximação trouxe muitos benefícios e despertou o interesse dos cursos de graduação em saúde que agregaram suas práticas acadêmicas no contexto da real necessidade da comunidade externa, que carece de recursos e informações de saúde.

Parcerias multidisciplinares

A parceria com o curso de psicologia da Universidade viabilizou acesso a terapia de grupo com encontros semanais e gratuitos. Somando-se a isso, foram realizados eventos sociais científicos dentro da universidade voltadas para as fibromiálgicas, gerando atividades de terapia complementar com os cursos de educação física e fisioterapia. A necessidade de incorporar outras instituições educacionais, profissionais qualificados, serviços de saúde, surgiu, pois, verificamos a importância de agregar múltiplos saberes nessa dinâmica de multiplicação do conhecimento que visam à melhoria da qualidade de vida e bem-estar da população.

O desafio da adesão

Nos sucessivos encontros, houve variação no número de participantes, ficando entre 10 a 40 mulheres. Semanalmente eram enviados lembretes em forma de mensagens para que não perdêssemos os contatos. Observamos que alguns fatores contribuíram para essa variabilidade, entre eles podemos citar: clima, deslocamento, horário, a dor, os inconvenientes de saúde, conflitos familiares. A evasão foi um grande desafio que marcou o decorrer dos encontros, sinalizando a necessidade constante de adaptar o grupo de acordo com as necessidades expressas pelas participantes.

DISCUSSÃO

Considerando as complicações relacionadas a FM, a desinformação tanto de profissionais quanto da sociedade, este relato traz um olhar acadêmico e multiprofissional sobre o desafio de implementar um grupo educativo voltado para mulheres com fibromialgia. A demanda por estudos que visem à implantação de programas assistenciais e educacionais que incluam esta parcela da população em atividades que viabilizem seu autocuidado e autonomia sobre suas ações de saúde se faz importante e necessário.

Sabemos que tratamentos não-farmacológicos são considerados eficazes para a síndrome, dentre eles estão as terapias de múltiplos componentes educacionais, psicológicas e de exercícios, demonstrando eficácia na redução da dor e fadiga²⁴. Além disso, o trabalho em equipe multidisciplinar possibilita uma forma de ampliar a adesão ao tratamento e a motivação²⁵. Ademais, quando o tema é abordado em instituições de ensino, junto ao grupo, incorporam-se alunos de graduação que promovem e vivenciam a educação em saúde²⁶.

Na realização desta atividade proposta pelo PPG em saúde e desenvolvimento humano da Universidade, visualiza-se a vivência de uma enfermeira mestranda e os benefícios das atividades educativas realizadas em grupo. Em pesquisa realizada por Ferreira Neto e Kind²⁷ a enfermagem é a que mais se destaca na realização de grupos, pois há um número notável de artigos, dissertações e teses de enfermeiros discutindo grupos em saúde. Bem como, em seu estudo com profissionais da equipe de saúde da família Pinafo²⁸ concluiu que as atividades formais de educação em saúde eram realizadas em sua maioria pelas enfermeiras.

O fortalecimento dos vínculos afetivos entre as participantes foi um dos pontos importantes para que o grupo se mantivesse unido e engajado em seus propósitos para vencer os obstáculos da doença. Em relação a grupos de pacientes com fibromialgia, Barboza et al.²⁹ identificaram em seu estudo, que as atividades em grupos possibilitam que os participantes conheçam e compartilhem sobre as mesmas condições de saúde, sentimentos e maneiras de conviver com a doença. As participantes se sentem pertencentes a um grupo social, “as que sentem dor”, o convívio delas em grupo no qual estabeleciam diálogos com troca de informações e conhecimentos contribuíram para saúde e enfrentamento participativo²⁹.

Em relação ao empoderamento percebido, do quanto o conhecimento beneficiou o autocuidado, as ações individuais e estratégias de mobilização social no enfrentamento de suas necessidades foram evidenciadas a cada encontro que acontecia, Costa³⁰ relatou em seu estudo com grupo de fibromialgias que o empoderamento permite aos indivíduos se unirem em prol de uma única questão, superar as adversidades, construir conhecimento, habilidades e recursos.

A necessidade de um trabalho multiprofissional em uma perspectiva de educação continuada pode estimular o desenvolvimento de habilidades cognitivas, físicas, emocionais e sociais, como observou Costa³⁰ em estudo com um grupo de fibromialgias e equipe multidisciplinar. Propostas participativas de trabalho em grupo como a que apresentamos, contribuem na produção e disseminação do conhecimento científico, melhorias no ensino em saúde e aperfeiçoamento de profissionais que atuam fundamentados nessa proposta.

Este tipo de grupo educativo busca conduzir os participantes no processo de aprendizagem de comportamentos mais saudáveis objetivando melhora no autocuidado, ensinam os indivíduos a respeito da sua dor, facilitam o compartilhamento entre indivíduos com os mesmos problemas, enfatizam a importância do tratamento e contribuem com aprendizados sobre como lidar com o problema utilizando seus próprios recursos³¹.

As mulheres mantiveram um grupo fora do projeto afim de não perder o contato e continuar com outras atividades em conjunto, corroborando com McCabe³² que afirma que as atividades por meio de grupos proporcionam compartilhamento de experiências e maior apoio entre os participantes, sendo que esse vínculo, muitas vezes age como mantenedor dos resultados desenvolvidos durante os grupos. O indivíduo que se conecta a grupos de apoio social consegue a recuperação da saúde e o controle da doença em menos tempo e a incidência de complicações pela doença crônica é menor do que em indivíduos que não fazem parte de alguma rede de apoio^{33,34}.

Em relação a variância na adesão observada nesta experiência, Lima Jr³⁵ observou em sua pesquisa com grupo terapêutico composto de mulheres fibromiálgicas que durante o período dos encontros, o número de participantes acabou sendo reduzido, concluindo que uma das formas de lidar com a evasão está em buscar adaptar o grupo para atender as necessidades das participantes. A complexidade do quadro da fibromialgia e das diversas

histórias de vida exige criatividade e flexibilidade no planejamento das intervenções, buscando atender as demandas específicas do grupo, sem perder os objetivos do projeto.

Mendonça et al³⁶, avaliou em seu estudo os motivos da não realização de atividades em grupo nos serviços de saúde pública, mostrando a baixa adesão como um dos principais motivos relatados pelos profissionais. Também relatado por Moutinho³⁷, sobre o usuário que foi ao longo dos anos acostumado a uma prática restritiva, baseada na realização de consultas, solicitação de exames e dispensação de medicamentos. Por isso, é comum perceber na população atitudes de resistência diante de práticas que fujam daquilo a que está adaptada.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Ao longo da realização deste estudo identificamos pontos de melhoria que permitiriam o desenvolvimento de outros estudos para ampliar o entendimento dos fenômenos estudados ou para buscar confirmação de resultados obtidos. O relato apresentou limitações quanto ao planejamento de registros dos participantes pois o número variou significativamente à medida que iam acontecendo os encontros.

A evasão percebida não foi investigada para que pudéssemos alavancar problemas e solucioná-los de forma mais efetiva. Avaliação de eficácia do grupo para comprovar os benefícios da atividade educativa não foi realizada, bem como pesquisa de avaliação dos temas apresentados e o quanto houve de aproveitamento e absorção das informações passadas e trabalhadas nos encontros, como por exemplo, um estudo de “antes e depois”.

Sugestões para minimizar as limitações: aplicação de questionários para avaliação dos temas apresentados visando uma melhor compreensão do entendimento em relação à forma de exposição e à clareza das aulas. Quantificar a adesão ao projeto implementando alternativas de motivação, complementar o estudo utilizando ferramentas de avaliação com profissionais que participaram dos encontros.

Utilizar instrumentos validados e registros documentados é uma opção para dar prosseguimento a futuros projetos neste mesmo cenário em forma de grupo de educação em saúde com um público específico onde unimos os saberes científicos com o saber e as necessidades da comunidade.

CONCLUSÃO

O grupo é um espaço para expressão de emoções e pensamentos, importantes para que a pessoa possa ter uma melhor compreensão de sua subjetividade e possa desenvolver ferramentas para melhor compreender sua condição e obter melhor qualidade em seus relacionamentos interpessoais e desenvolvimento pessoal. Notou-se ao longo do período de atividades a grande contribuição do projeto para a comunidade assistida através da receptividade das informações passadas e a demonstração de satisfação ao obter conhecimentos que seriam úteis para suas vidas, sentindo-se mais conhecedoras de sua enfermidade. O grupo forneceu um conhecimento prático e verdadeiro para estas pessoas abrindo possibilidades para que possam cuidar de si próprias e ter maior controle sobre sua saúde.

O projeto se mostrou enriquecedor para a formação acadêmica na medida em que possibilitou visualizar as deficiências dos serviços de saúde, a desinformação da população e dos profissionais a respeito da fibromialgia, a carência na formação acadêmica e de recursos para tratamento da dor crônica. A experiência vivida foi gratificante pois gerou sentimento de valorização profissional para sociedade pela contribuição significativa na construção da educação voltada para grupos específicos.

Neste contexto, não podemos ignorar o papel da educação para mudar este cenário e transformar a sociedade. Entendendo-se que criar novos caminhos para o desenvolvimento do profissional que se vê diante de situações desafiadoras é um importante compromisso na promoção da saúde e prevenção de doenças. Muito ainda há que ser feito afim de que a comunidade tenha acesso a esse imenso saber.

AGRADECIMENTOS

Esse estudo teve a colaboração de alunos de Iniciação Científica com bolsa pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

REFERÊNCIAS

1. Tomas CP, et al. Relação entre a dor generalizada e o limiar de tolerância à dor nos pontos sensíveis em mulheres portuguesas com fibromialgia: impacto sobre a vida diária. *Acta Reumatológica Portuguesa*, 2015; 40(4): 254-261, 2015.
2. Mariano, N. *Fibromialgia - cartilha para pacientes*. São Paulo: Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2011.
3. Yunus, M.B. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum*, 2007; 36(6):339-56.
4. Wolfe, F., Clauw, D.J., Fitzcharles, M.A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. L. & Walitt, B. Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. In *Seminars in arthritis and rheumatism*, 2016; 46(3): 319-329.
5. Clauw, D.J. Fibromyalgia: a clinical review. *Jama*, 2014; 311 (15): 1547.
6. Macedo, D.C.F. et al. Representações sociais de conjugalidade e fibromialgia: desdobramentos na dinâmica conjugal. *Temas em Psicologia*, 2015; 23(4): 987-1002.
7. Adams, L., Turk, D. Psychosocial Factors and Central Sensitivity Syndromes. *Current Rheumatology Reviews*, 2015; 11(2): 96-108.
8. Oliveira, R.M. et al. Análise comparativa da capacidade funcional entre mulheres com fibromialgia e lombalgia. *Revista Dor*. 2013; 14(1): 39-43.
9. Loducca, A., Müller, B.M., Amaral, R., Souza, A.C.M., Focosi, A.S., Samuelian, C., Yeng, L.T. & Batista, M. Retrato de dores crônicas: percepção da dor através do olhar dos sofredores. *Rev. Dor*, 2014; 15(1): 30-35.
10. Phillips LJ, Stuijbergen AK. The relevance of depressive symptoms and social support to disability in women with multiple sclerosis or fibromyalgia. *Int J Rehabil Res*, 2010; 33:142–50.
11. Wolfe F, Smythe H.A, Yunus M.B, Bennett R.M, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthr Rheum*. 1990; 33:160–72.

12. Häuser, W. et al. Fibromyalgia. *Nature Reviews Disease Primers*, 2015; 1: 1-16. Disponível em: <<https://doi.org/doi:10.1038/nrdp.2015.22>>.
13. Clauw, D.J., Ueda, H. Summary of the Fibromyalgia Research Symposium 2016 in Nagasaki. *Pain Reports*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), 2017; 2 (1): 1-8. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/pr9.0000000000000582>>.
14. Pernambuco A.P., Fernandes L.A., Carvalho N.M, Fonseca A.C.S., Reis D.A. Análise do perfil biopsicossocial de participantes de um programa de educação em saúde específico para a fibromialgia. *Rev Conexão Ciência*, 2016; 11(2): 92-102.
15. Silva, T.A.D., Rumim, C.R.A. Fibromialgia e a manifestação de sofrimento psíquico. *Rev.Mal-Estar Subj*, 2012; 12 (3-4).
16. Marques, A.P. et al. A prevalência de fibromialgia: atualização da revisão de literatura. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2016; 1: 1-8. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.rbr.2016.10.004>>.
17. Goren, A. et al. Prevalence of pain awareness, treatment, and associated health outcomes across different conditions in Brazil. *Revista Dor*, 2012; 13 (4): 308-319. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s180600132012000400002>>.
18. Goulart, R., Pessoa, C., Lombardi Junior, I. Aspectos psicológicos da síndrome da fibromialgia juvenil: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2016; 56 (1): 69-74.
19. Carbonell-Baeza, A., Martins-Pereira, C.M., Gatto-Cardia, C.M., Ortega, F.B., Huertas, F.J., Tercedor, P., Ruiz, J.R. & Delgado-Fernandez, M. Efficacy of biodanza for treating women with fibromyalgia. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2010; 16 (11): 1191- 2000.
20. Friedberg, F., Williams, D.A., Collinge, W. Lifestyle-oriented non-pharmacological treatments for fibromyalgia: a clinical overview and application White home-based Technologies. *J Pain Res*, 2012; 5: 425-435.
21. Martins, M.R. et al. Uso de questionários para avaliar a multidimensionalidade e a qualidade de vida do fibromiálgico. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2011; 52 (1): 16-26.

22. Acosta, M.C.C., Madariaga, C.J. Percepciones de la Fibromialgia: estrategias de autoatención de la enfermas vs. la (des)atención médica. *Index Enfermería*, 2015; 24 (1-2): 44-48.
23. Miranda, N.A.C.G. et al. Práxis interdisciplinar de cuidado em grupo de pessoas que vivem com fibromialgia. *Rev. Bras. Enfermagem*, 2016; 69 (6): 1115-1123. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0279>>.
24. Macfarlane G.J., Kronisch C., Dean L.E., et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017; 76: 318-328.
25. Cipriani, C. et al. Perfil Nutricional de mulheres com Síndrome de Fibromialgia participantes de um programa de assistência interdisciplinar. *Cataventos*, 2016; 8(1): 332-348.
26. De Sousa Carvalho, A.A., De Carvalho, G.S., Rodrigues, V.M.C.P. Valores na educação em saúde e a formação profissional. *Trabalho, Educação e Saúde*, 2012; 10 (3): 527-540.
27. Ferreira Neto, J.L., Kind, L. Promoção da saúde: práticas grupais na Estratégia Saúde da Família. São Paulo: Hucitec, 2011.
28. Pinafo, E. et al. Educação em saúde: o cotidiano da equipe de saúde da família. *Trab. Educ. Saúde*, Rio de Janeiro, 2011; 9 (2): 201-221.
29. Barboza, M.A., Bittar, C.M.L., Souza, P.C. Relatos de mulheres fibromiálgicas: grupo como estratégia para a promoção da saúde. *Revista de Psicologia*, 2016; 7 (2): 131-141.
30. Costa G.M. et al. Práxis interdisciplinar de cuidado em grupo de pessoas que vivem com fibromialgia. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 2016; 69 (6): 1115-1123.
31. Castro J.B.P., et al. Práticas corporais de saúde para pacientes com fibromialgia: acolhimento e humanização. *Physis Revista de Saúde Coletiva*, 2017; 27(4): 1309-1332.
32. Neufeld, C.B., Rangé, B.P. Terapia cognitivo-comportamental em grupos: Das evidências à prática. Artmed Editora, 2017.

33. Taddeo P.S., Gomes K.W.L., Caprara A., Gomes A.M.A, Oliveira G.C., Moreira T.M.M. Access, educational practice and empowerment of patients with chronic diseases. *Ciência Saúde Coletiva*, 2012. Disponível em: <<http://www.scielosp.org/pdf/csc/v17n11/v17n11a08.pdf>>.
34. Berardinelli L.M.M., Guedes N.A.C., Ramos J.P., Silva M.G.N. Educational technology as a strategy for the empowerment of people with chronic illnesses. *Rev Enfermagem UERJ*, 2014; 22(5). Disponível em: <<http://www.facenf.uerj.br/v22n5/v22n5a04.pdf>>.
35. De Lima Jr A.M. et al. Grupo de psicologia no projeto de extensão interdisciplinar convivendo com a síndrome de fibromialgia: relato de experiência. *Cataventos-Revista de Extensão da Universidade de Cruz Alta*, 2018; 10 (1): 103-123.
36. Mendonça et al. Avaliação de grupos de educação em saúde para pessoas com doenças crônicas. *Trabalho, Educação e Saúde*, Rio de Janeiro, 2015; 13.
37. Moutinho C.B. et al. Dificuldades, desafios e superações sobre educação em saúde na visão de enfermeiros de saúde da família. *Trabalho, Educação e Saúde*, Rio de Janeiro, 2014; 12.

VII – CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a realização deste estudo os principais resultados desta dissertação foram:

- ✓ A amostra foi homogênea para as variáveis idade (48 e 50 anos), escolaridade (11 a 13 anos de estudos), entre outros. Entre os grupos observamos maior consumo de antidepressivos serotoninérgicos no grupo LDN+ETCC sham;
- ✓ A dor, como principal desfecho, reduziu significativamente nos grupos que receberam o medicamento verdadeiro e ETCC ativo, mostrando a eficácia do tratamento testado. E, também observamos no estudo o efeito placebo pois o grupo o recebeu relatou uma melhora significativa;
- ✓ A frequência e intensidade da dor reduziram com a associação do tratamento ativo recebido, bem como o efeito da dor nas atividades e nas emoções;
- ✓ Ao avaliarmos o catastrofismo da dor observamos uma redução de seus níveis no grupo que recebeu o medicamento + ETCC ativa, resultado semelhante observado no domínio desesperança;
- ✓ O impacto da fibromialgia na qualidade de vida reduziu seus escores em todos os pacientes submetidos às intervenções, sejam ativas ou não;
- ✓ Quanto aos níveis de ansiedade-estado analisados, houve melhora com o tratamento do medicamento. A ansiedade-traço apresentou resultados significativos frente ao tratamento associando as duas intervenções ativas;
- ✓ Os sintomas depressivos melhoraram ao receber o medicamento em associação à eletroestimulação verdadeira, e ao receber apenas uma das intervenções verdadeiras.

ANEXO I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

NOME DO ESTUDO: Efeitos da combinação de baixas doses de naltrexona e Estimulação Elétrica Transcraniana na fibromialgia: ensaio clínico randomizado, cego, controlado com placebo.

Número do protocolo: _____

Instituição: Universidade La Salle – Clínicas Integradas

Pesquisador Responsável: Dra. Andressa de Souza – 51 981975718

Você está sendo convidado para participar, como voluntária, em uma pesquisa. Após ser esclarecida sobre as informações a seguir e retirado todas as suas dúvidas sobre a pesquisa, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável.

1. OBJETIVO DO ESTUDO

Avaliar o efeito do tratamento da dor por meio da utilização do medicamento naltrexona e da aplicação de corrente contínua de baixa intensidade sobre a cabeça (ETCC - figura 1), à pesquisa de marcadores de resposta em pacientes com fibromialgia. Os efeitos destas intervenções serão avaliados por meio de exames de sangue, percepção da dor por estímulos leves que produzem as sensações de calor e a pressão. Haverá perguntas sobre os seus sentimentos, nível de dor e pensamentos que lhe aparecem na cabeça durante o tratamento.

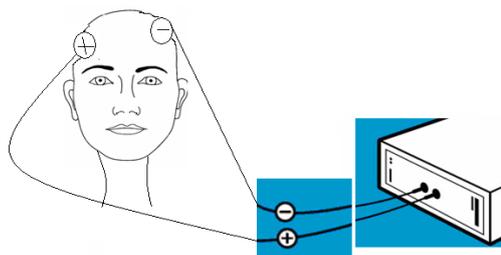


Figura 1. ETCC.

2. EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

Para participar da pesquisa, será necessário que a senhora responda várias perguntas antes, durante e após os procedimentos. O estudo ocorrerá ao longo de sete visitas. A sua participação é voluntária. Se concordar, serão aplicados os questionários e daremos início ao estudo. Na continuação, serão explicados os procedimentos realizados em cada visita:

Na primeira visita serão realizadas: coleta de sangue, questionários e testes da sensibilidade à dor. A coleta da amostra de sangue avaliará a produção de marcadores sanguíneos relacionados a sensação de dor. O sangue será coletado antes de se iniciar os procedimentos na primeira visita. O volume de sangue será de 10 ml a cada coleta, o equivalente a duas colheres de sopa. Depois, serão realizados questionários para verificar a qualidade do sono, características de sintomas de tristeza, nível de dor, ansiedade e os pensamentos relacionados à dor. Nos testes de sensibilidade à dor, será colocado um equipamento que produz estímulos leves de sensações de calor e de pressão, através de um aparelho que será posicionado no seu braço. Nesta primeira visita você receberá um pote com 26 cápsulas do medicamento naltrexona, que a senhora deverá utilizar uma cápsula por dia, pela manhã. A senhora deverá utilizar esse medicamento por 21 dias e retornar para avaliação no 22º dia. Se a senhora sentir qualquer desconforto com o uso do medicamento, deverá entrar em contato imediatamente com o pesquisador do estudo. Esta visita terá duração aproximada de uma hora.

Na segunda visita, serão realizados os mesmos questionários e testes da primeira visita, além da coleta de sangue. Finalmente, será realizada a primeira sessão com a estimulação transcraniana de corrente contínua (ETCC), com aplicação de uma corrente elétrica fraca na sua cabeça por 20 minutos, como será explicado no

item Sessões de ETCC. Após a estimulação serão feitos testes para avaliar a dor ou desconforto e pesquisa de aparição de efeitos adversos. Estima-se que o tempo para cada uma destas visitas seja de uma hora.

Na terceira à quinta visita será realizada a sessão de ETCC e a pesquisa de aparição de efeitos adversos. Estima-se que o tempo para cada uma destas visitas seja de 40 minutos.

Na sexta visita, serão realizados os mesmos questionários e testes da primeira visita, além da coleta de sangue. Será realizada a sessão com a estimulação trancraniana de corrente contínua (ETCC). Após a estimulação serão feitos testes para avaliar a dor ou desconforto e pesquisa de aparição de efeitos adversos. Estima-se que o tempo para cada uma destas visitas seja de uma hora.

Na sétima visita ocorrerá sete dias após a última dose do medicamento e última sessão de ETCC, então serão realizados os mesmos questionários e testes da primeira visita, além da coleta de sangue, afim de verificar os efeitos após cessar o uso do tratamento. Estima-se que o tempo para cada uma destas visitas seja de 40 minutos.

3. MEDICAÇÃO - NALTREXONA

A naltrexona é um medicamento que em baixas doses tem sido estudada para o tratamento da fibromialgia. Neste estudo você poderá receber a medicação verdadeira, naltrexona 4,5mg, ou placebo. Nem o participante da pesquisa, nem os profissionais responsáveis pela condução dos testes saberão qual tipo de tratamento.

4. SESSÕES DE ETCC

Neste estudo, as sessões serão realizadas conforme o protocolo. Será composto por dez sessões, nas quais iremos utilizar eletrodos (“borrachas umedecidas”) que serão colocados na sua cabeça, através dos quais passarão uma corrente elétrica de baixa intensidade. No grupo “sham”, a sessão será realizada com os mesmos equipamentos que não emitirão nenhum estímulo. Se concordar em participar do estudo, terá que cooperar em todas as etapas do mesmo. Nem o sujeito de pesquisa, nem os profissionais responsáveis pela condução das sessão de ETCC saberão qual tipo de tratamento (ativo ou “sham”) a senhora estará recebendo.

3. GRUPOS DE PESQUISA

Após um sorteio utilizando um site na internet, você será alocado em um dos 4 grupos de tratamento:

- 1.** ETCC + Medicação verdadeira
- 2.** ETCC + Placebo
- 3.** ETCC-*Sham* + Medicação verdadeira
- 4.** ETCC-*Sham* + Placebo

5. POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

Um possível desconforto poderá ser sentido, por algumas pessoas, na coleta de sangue, pois implica uma picada que poderá gerar uma mancha roxa no local, que desaparecerá em poucos dias. Durante a aplicação da estimulação poderá ocorrer vermelhidão, sensações de coceira, leve formigamento no local onde serão colocados os eletrodos. Com os questionários você poderá se sentir desconfortável ao responder alguma pergunta pessoal ou sobre o seu estado de saúde e qualidade de vida. Nos testes de sensibilidade à dor você poderá sentir um desconforto na região local do braço e apresentar alguma vermelhidão, que deverão desaparecer em pouco tempo.

6. POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DESTES ESTUDOS

Você poderá não beneficiar-se diretamente da participação neste estudo pois, embora a naltrexona e a ETCC visem diminuir a dor e melhorar a qualidade de vida, 5 sessões de ETCC podem diminuir a dor mas por um tempo de duração limitado a semanas. Porém, com os resultados deste estudo poderemos obter informações importantes sobre o quanto esta terapia poderá beneficiar outros pacientes com quadros de dor semelhantes ao seu, ou você mesma num futuro próximo. Em relação ao uso do medicamento, você poderá apresentar os seguintes efeitos adversos: náusea, cefaleia, visão turva e alterações do humor, que podem ocorrer em aproximadamente 1% da população.

7. EXCLUSÃO DO ESTUDO

O investigador responsável poderá ao longo do estudo considerar o seu afastamento da pesquisa, caso seja verificado que você não preenche adequadamente os critérios necessários ou seja verificado que a pesquisa possa adicionar outros riscos para você.

8. DIREITO DE DESISTÊNCIA

Sua participação é totalmente voluntária, e você pode desistir de participar a qualquer momento da pesquisa, sinta-se à vontade. Sua decisão de não participar ou de deixar a pesquisa depois de iniciada não prejudicará a atenção recebida nas clínicas integradas da La Salle.

9. PRIVACIDADE

Os pesquisadores se comprometem em manter a confidencialidade dos dados. Todas as informações obtidas deste estudo poderão ser publicadas com finalidade científica, preservando os dados de identificação dos participantes.

10. CONTATO DOS PESQUISADORES

Caso você tenha alguma dúvida poderá entrar em contato com o pesquisador responsável por este estudo: Profª Dra. Andressa de Souza, através do telefone 981975718. Ou, poderá contatar o Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade La Salle, pelo e-mail: cep.unilasalle@unilasalle.edu.br

11. RESSARCIMENTO DE DESPESAS

Você não terá despesas com a sua participação na pesquisa e não será remunerada por ela.

12. CONSENTIMENTO

Este termo de Consentimento Livre e Esclarecido será assinado em duas vias, uma para você e uma via será arquivada pelo pesquisador. Desta forma, declaro ter lido – ou me foi lido – as informações acima antes de assinar este Termo. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo plenamente minhas dúvidas. Por este instrumento, torno-me parte, voluntariamente, do presente estudo.

Nome do participante: _____

Assinatura do participante: _____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Porto Alegre, _____ de _____ de _____.

ANEXO II – QUESTIONARIO DEMOGRÁFICO

QUESTIONÁRIO DEMOGRÁFICO

Nome completo: _____

Idade: _____

Telefone residencial: _____ **Telefone celular:** _____

Telefone comercial: _____ **Contato de familiar ou conhecido:**

E-mail:

Profissão: _____ (1) Ativo (2) Desempregado (3) Em benefício (4) Aposentado

Turno de atividade: (0) Não se aplica (1) Manhã (2) Tarde (3) Noite

Sexo (1) M (2) F

Você tem alguma doença diagnosticada?

(1) S (2) N

(0) Nenhuma

(1) Hipertensão (2) Infarto

(3) Insuficiência cardíaca

(4) Diabetes (5) Doença da tireoide (6) Epilepsia

(7) Asma (8) Insuficiência renal/diálise

(9) Outro – especifique:

Data de nascimento (d/m/a)

Peso (em kg)

Altura (em metros)

IMC ($p:a^2$)

Estado civil

(1) Solteiro (2) Casado

(3) União estável

(4) Divorciado

(5) Separado (6) Viúvo

Escolaridade (em anos de estudo)

Categorias de Profissão:

(0) Forças armadas, policiais e bombeiros militares

(1) Membros superiores do poder público, dirigentes de organizações de interesse público e de empresas e gerentes

(2) Profissionais das ciências e das artes

(3) Técnicos de nível médio

(4) Trabalhadores de serviços administrativos

(5) Trabalhadores dos serviços, vendedores do comércio em lojas e mercados

- (6) Trabalhadores agropecuários, florestais, da caça e da pesca
- (7) Trabalhadores da produção de bens e serviços industriais
- (8) Trabalhadores de manutenção e reparação
- (9) Outro – especifique:

Bebe? (1) S (2) N **Frequência** (mensal):

Fuma? (1) S (2) N **Nº cigarros/dia:**

Ex-fumante? (1) S (2) N **Quanto tempo parou** (em anos):

Já utilizou alguma destas substâncias?

(1) S (2) N

Qual?

(0) Nenhuma (1) Maconha (2) Cocaína (3) Crack (4) Ácido- Alucinógenos (LSD, chá de cogumelo) (5) Haxixe (6) Heroína (13) Anfetaminas (Hipofagin, Inibex, Ecstasy, Ritalina) (14) Solventes voláteis (cola, loló, lança-perfume) (15) Outra – especifique:

Tempo de uso (em anos):

Frequência (mensal):

Tem diagnóstico de doença psiquiátrica?

(1) S (2) N

*realizado por médicos

Qual?

(0) Nenhum (1) Ansiedade (2) Depressão (3) Transtorno Bipolar (4) Distímia (5) Síndrome do Pânico (8) Transtorno de Personalidade (9) Esquizofrenia (10) Outro especifique:

Faz uso de medicamentos psiquiátricos? (1) S (2) N

Qual/quais?

(0) Nenhum (1) Antidepressivo tricíclico (2) Antidepressivo serotoninérgico (3) Inibidor da MAO (4) Buspirona (5) Benzodiazepínico (6) Carbamazepina (7) Fenobarbital (8) Ácido Valpróico (9) Outro – especifique:

Perguntas sobre Dor

Diagnóstico de Dor? *realizado por médicos

() Nenhum (1) Osteoartrite (2) Fibromialgia (3) Síndrome da Dor Miofascial (4) Saudável (controle) (5) Síndrome das Pernas Inquietas (6) Síndrome da Fadiga Crônica (7) Cefaleia (8) Lesão Cervical/Chicote (9) Endometriose (10) Outro – especifique:

Quando foi a primeira vez que você notou a presença dessa dor (dor mais importante)?

() Não se aplica (1) Nas últimas 2 semanas (2) Dois a três meses (3) A partir de 3 a 6 meses (4) A partir de 6 meses a 1 ano (5) A partir de 1 a 2 anos (6) A partir 2 a 5 anos (7) Há mais de 5 anos

Faz uso de medicamento para dor?

(88) Não se aplica (1) S (2) N

Qual/quais?

Quantidade

(comprimidos/mg)

Frequência

(diária) % de Alívio da Dor

Em que hora do dia a sua dor é pior?

(88) Não se aplica (1) Início da manhã (2) Final da manhã (3) Início da tarde (4) Final da tarde (5) À noite (6) Durante o sono (7) Não varia (8) Varia, mas não tem hora

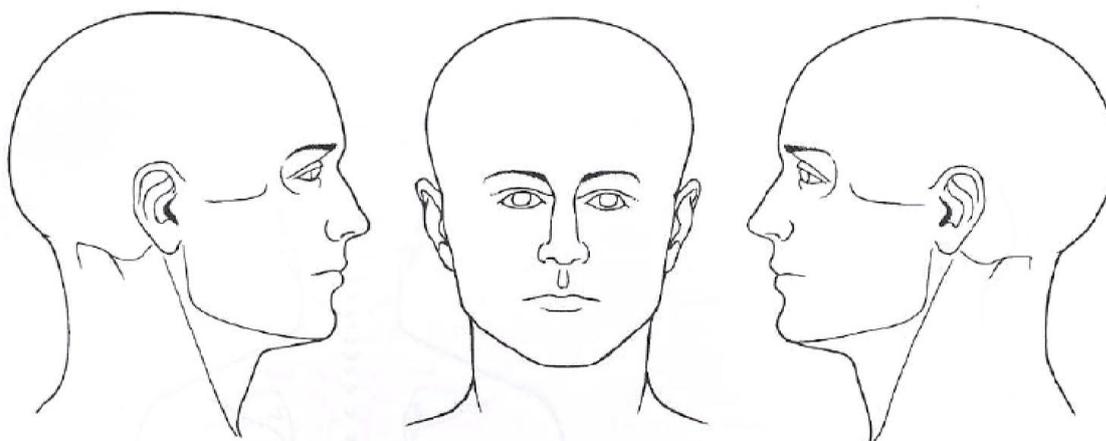
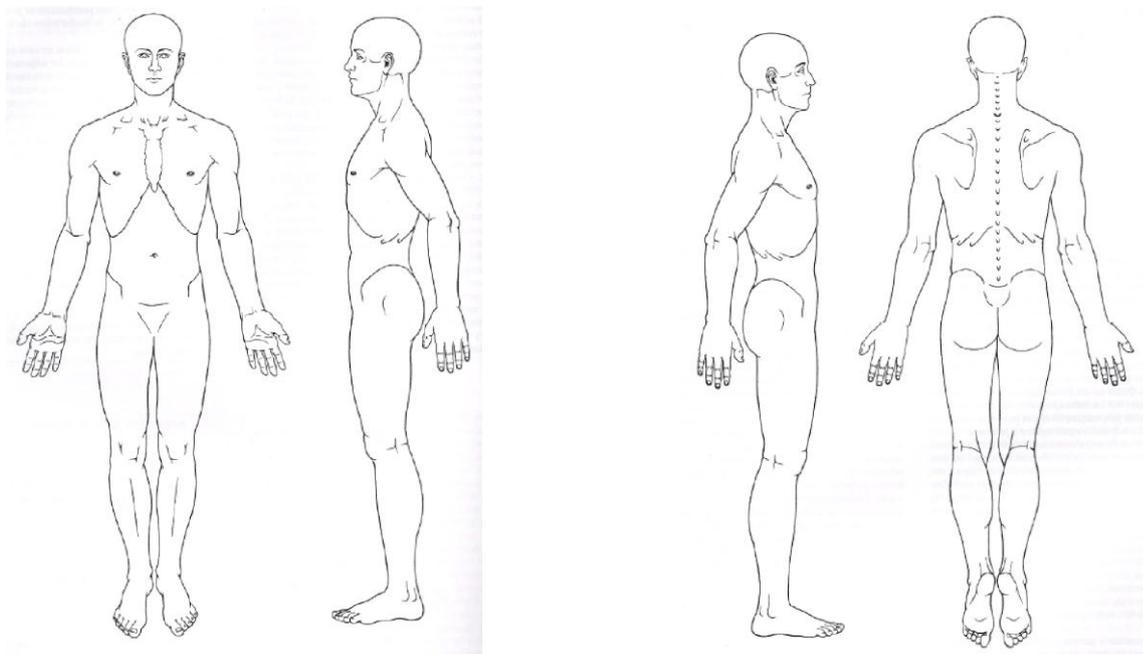
A dor lhe atrapalha para iniciar o sono?

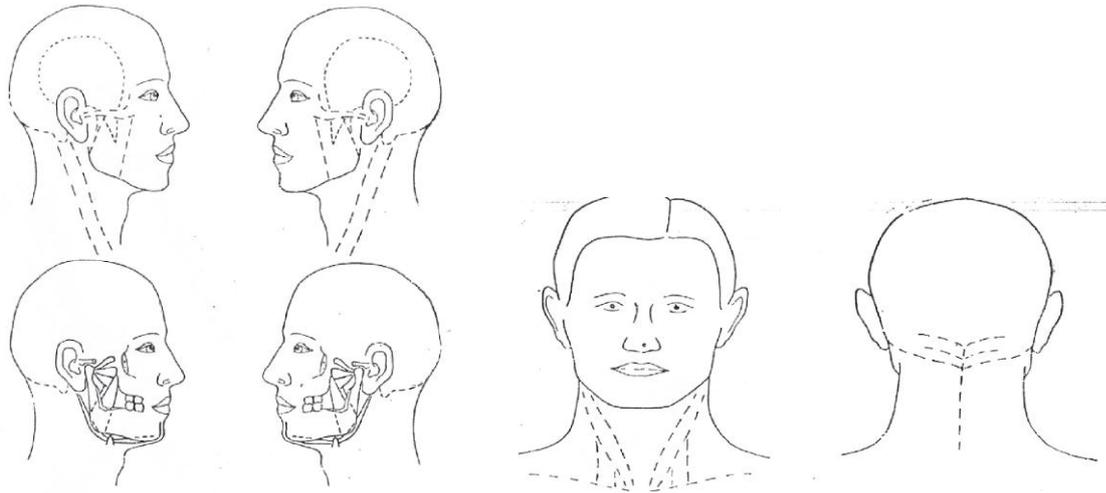
(88) Não se aplica (1) Todas as noites (2) Quase todas as noites (3) Algumas noites (4) Nunca

A dor lhe acorda durante a noite?

(88) Não se aplica (1) Todas as noites (2) Quase todas as noites (3) Algumas noites (4) Nunca

LOCALIZAÇÃO DA DOR





ANEXO III – ESCALA ANÁLOGA VISUAL DA DOR

ESCALA VISUAL ANALÓGICA – EVA

Número do paciente: _____

EAV – Escala Análoga Visual de dor



ESCALA VISUAL ANALÓGICA - EVA

Qual é a nota que você dá para sua dor agora? _____.

0 = sem dor

10 = muitíssima dor, muito desconfortável

ANEXO IV – BDI-II (Inventário de Depressão de Beck)

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK

BDI-II

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Leia cada uma delas cuidadosamente. Depois, escolha uma frase de cada grupo que descreve melhor o que você tem sentido nas **duas últimas semanas, incluindo hoje**. Faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) correspondente à afirmação escolhida em cada grupo. Se mais de uma afirmação lhe parecer igualmente apropriada, escolha a de número mais alto neste grupo. Marcar somente **uma** afirmação por grupo.

1. Tristeza

- 0 Não me sinto triste.
- 1 Eu me sinto triste grande parte do tempo.
- 2 Estou triste o tempo todo.
- 3 Estou tão triste ou tão infeliz que não consigo suportar.

2. Pessimismo

- 0 Não estou desanimado(a) a respeito do meu futuro.
- 1 Eu me sinto mais desanimado(a) a respeito do que de costume.
- 2 Não espero que as coisas deem certo para mim.
- 3 Sinto que não há esperança quanto ao meu futuro.

3. Fracasso Passado

- 0 Não me sinto um(a) fracassado(a).
- 1 Tenho fracassado mais do que deveria.
- 2 Quando penso no passado vejo muitos fracassos.
- 3 Sinto que como pessoa sou um fracasso total.

4. Perda de Prazer

- 0 Continuo sentindo o mesmo prazer que sentia.
- 1 Não sinto tanto prazer com as coisas como costumava sentir.
- 2 Tenho muito pouco prazer nas coisas que eu costumava gostar.
- 3 Não tenho mais nenhum prazer nas coisas que costumava gostar.

5. Sentimento de Culpa

- 0 Não me sinto particularmente culpado(a).
- 1 Eu me sinto culpado(a) a respeito de várias coisas que fiz e/ou deveria ter feito.
- 2 Eu me sinto culpado(a) na maior parte do tempo
- 3 Eu me sinto culpado(a) o tempo todo.

6. Sentimento de Punição

- 0 Não sinto que estou sendo punido(a).
- 1 Sinto que posso ser punido(a).
- 2 Eu acho que serei punido(a).
- 3 Sinto que estou sendo punido(a).

7. Autoestima

- 0 Eu me sinto como sempre me senti em relação a mim mesmo(a).
- 1 Perdi a confiança em mim mesmo(a).
- 2 Estou desapontado(a) comigo mesmo(a).
- 3 Não gosto de mim.

8. Autocrítica

- 0 Não me critico nem me culpo mais do que o habitual.
- 1 Estou sendo mais crítico(a) comigo mesmo(a) do que costumava ser.
- 2 Eu me critico por todos os meus erros.
- 3 Eu me culpo por tudo de ruim que acontece.

9. Pensamento ou Desejos Suicidas

- 0 Não tenho nenhum pensamento de me matar.
- 1 Tenho pensamentos de me matar, mas não levaria isso adiante.
- 2 Gostaria de me matar.
- 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.

10. Choro

- 0 Não choro mais do que chorava antes.
- 1 Choro mais agora do que costumava chorar.
- 2 Choro por qualquer coisinha.
- 3 Sinto vontade de chorar, mas não consigo.

ANEXO V – QUESTIONÁRIO DE IMPACTO DA FIBROMIALGIA – QIF

QUESTIONÁRIO SOBRE O IMPACTO DA FIBROMIALGIA - QIF

1. Com que frequência você consegue:

Sempre (0) Quase sempre (1) De vez em quando (2) Nunca (3)

- a) Fazer compras.
- b) Lavar roupa.
- c) Cozinhar.
- d) Lavar louça.
- e) Limpar a casa (varrer, passar pano etc.).
- f) Arrumar a cama.
- g) Andar vários quarteirões.
- h) Visitar parentes ou amigos.
- i) Cuidar do quintal ou jardim.
- j) Dirigir carro ou andar de ônibus.

Nos últimos sete dias:

2. Nos últimos sete dias, em quantos dias você se sentiu bem?

0 1 2 3 4 5 6 7

3. Por causa da fibromialgia, quantos dias você faltou ao trabalho (ou deixou de trabalhar, se você trabalha em casa)?

0 1 2 3 4 5 6 7

4. Quanto a fibromialgia interferiu na capacidade de fazer seu serviço:

Não Interferiu

Atrapalhou muito

5. Quanta dor você sentiu?

Nenhuma
dor

Muita

6. Você sentiu cansaço?

Não

Sim, muito

7. Como você se sentiu ao se levantar de manhã?

Descansado (a)

Muito cansado (a)

8. Você sentiu rigidez (ou o corpo travado)?

Não Sim, muita

9. Você se sentiu nervoso (a) ou ansioso (a)

Não, nem um pouco Sim, muito

10. Você se sentiu deprimido (a) ou desanimado (a)?

Não, nem um pouco Sim, muito

Soma QIF 1a-1j

Soma QIF 1a-1j : nº de respostas x 3,33

Pontuação QIF2

$0 = 7 / 1 = 6 / 2 = 5 / 3 = 4 / 4 = 3 / 5 = 2 / 6 = 1 / 7 = 0$

QIF 3 x 1,43

M1 = média QIF 4 - QIF 10

M2 = média QIF 1a - QIF 1j

ANEXO VI – INVENTÁRIO DE ANSIEDADE TRAÇO-ESTADO (IDATE)

INVENTÁRIO DE ANSIEDADE TRAÇO-ESTADO IDATE

Questionário de Auto Avaliação.

Nas páginas seguintes há dois questionários para você responder. Trata-se de algumas afirmações que tem sido usadas para descrever sentimentos pessoais. Não há respostas certas ou erradas. Leia com toda atenção cada uma das perguntas da Parte I e assinale com um círculo um dos números (1, 2, 3 ou 4), à direita.

PARTE I – IDATE ESTADO

Leia cada pergunta e faça um círculo ao redor do número à direita da afirmação que melhor indicar **como você se sente agora**, neste momento. Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar uma resposta que mais se aproxime de como você se sente neste momento.

AVALIAÇÃO

Muitíssimo (4) -- Bastante (3) -- Um pouco (2) -- Absolutamente não (1)

(1*). Sinto-me calmo. 1 2 3 4 (2*). Sinto-me seguro. 1 2 3 4

(5*). Sinto-me à vontade. 1 2 3 4 6. Sinto-me perturbado. 1 2 3 4

7. Estou preocupado com possíveis infortúnios. 1 2 3 4 (8*). Sinto-me descansado. 1 2 3 4

(11*). Sinto-me confiante. 1 2 3 4

13. Estou agitado. 1 2 3 4

14. Sinto-me uma pilha de nervos. 1 2 3 4

(16*). Sinto-me satisfeito. 1 2 3 4

17. Estou preocupado. 1 2 3 4

18. Sinto-me confuso. 1 2 3 4

(19*). Sinto-me alegre. 1 2 3 4

* Os itens demarcados com asterisco (*) são as perguntas de caráter positivo do IDATE-estado.

OBS: Questões 6,7 e 18 tem apenas 3 respostas possíveis. 1=1, 2 e 3= 2, 4=4. Demais perguntas: 4 categorias de resposta.

TOTAL:

PARTE II – IDATE TRAÇO

Leia cada pergunta e faça um círculo em redor do número à direita que melhor indicar **como você geralmente se sente**. Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar a resposta que mais se aproximar de como você se sente geralmente.

AVALIAÇÃO

Quase sempre (4) – Frequentemente (3) – Às vezes (2) – Quase nunca (1)

(1*). Sinto-me bem. 1 2 3 4 2. Canso-me facilmente. 1 2 3 4

5. Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rapidamente. 1 2 3 4

(7*). Sou calmo, ponderado e senhor de mim mesmo. 1 2 3 4

8. Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não as consigo resolver. 1 2 3 4

9. Preocupo-me demais com as coisas sem importância. 1 2 3 4

(10*). Sou feliz. 1 2 3 4

12. Não tenho muita confiança em mim mesmo. 1 2 3 4

(16*). Estou satisfeito. 1 2 3 4

17. Ideias sem importância me entram na cabeça e ficam me preocupando. 1 2 3 4

18. Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça. 1 2 3 4

20. Fico tenso e perturbado quando penso em meus problemas do momento. 1 2 3 4

* Os itens marcados com asterisco (*) são as perguntas de caráter positivo do IDATE-traço.
OBS: Todos itens escoriados em 3 respostas, 2 e 3 = 2, 4 = 3

TOTAL:

**ANEXO VII – ESCALA DO PENSAMENTO CATASTRÓFICO –
VERSÃO BRASILEIRA**

ESCALA DE PENSAMENTO CATASTRÓFICO SOBRE A DOR

Listamos 13 declarações que descrevem diferentes pensamentos e sentimentos que podem lhe aparecer na cabeça quando sente dor.

Indique o **grau** destes pensamentos e sentimentos quando está **com dor**.

1. A preocupação durante todo o tempo com a duração da dor é

0 Mínima

1 Leve

2 Moderada

3 Intensa

4 Muito intensa

2. O sentimento de não poder prosseguir (continuar) é

0 Mínima

1 Leve

2 Moderada

3 Intensa

4 Muito intensa

3. O sentimento que a dor é terrível e que não vai melhorar é

0 Mínima

1 Leve

2 Moderada

3 Intensa

4 Muito intensa

4. O sentimento que a dor é horrível e que você não vai resistir é

0 Mínima

1 Leve

2 Moderada

3 Intensa

4 Muito intensa

5. O pensamento de não poder mais estar com alguém é

0 Mínima

1 Leve

2 Moderada

3 Intensa

4 Muito intensa

6. O medo que a dor possa se tornar ainda pior é

0 Mínima

1 Leve

2 Moderada

3 Intensa

4 Muito intensa

7. O pensamento sobre outros episódios de dor é

0 Mínima
1 Leve
2 Moderada
3 Intensa
4 Muito intensa

8. O desejo profundo que a dor desapareça é

0 Mínima
1 Leve
2 Moderada
3 Intensa
4 Muito intensa

9. O sentimento de não conseguir tirar a dor do pensamento é

0 Mínima
1 Leve
2 Moderada
3 Intensa
4 Muito intensa

10. O pensamento que ainda poderá doer mais é

0 Mínima
1 Leve
2 Moderada
3 Intensa
4 Muito intensa

11. O pensamento que a dor é grave porque não quer passar é

0 Mínima
1 Leve
2 Moderada
3 Intensa
4 Muito intensa

12. O pensamento que não há nada para diminuir a intensidade da dor

0 Mínima
1 Leve
2 Moderada
3 Intensa
4 Muito intensa

13. A preocupação que alguma coisa ruim possa acontecer por causa da dor é

0 Mínima
1 Leve
2 Moderada
3 Intensa
4 Muito intensa

TOTAL:

RUMINAÇÃO:

MAGNIFICAÇÃO:

DESESPERANÇA:

ANEXO VIII – DIÁRIO DE DOR E SINTOMAS NALTREXONA

Nome: _____

Dia 01...até o dia 26

Data: _____ Horário: _____

Qual é a nota que você dá para sua dor agora? _____.

0 = sem dor e 10= muitíssima dor, muito desconfortável

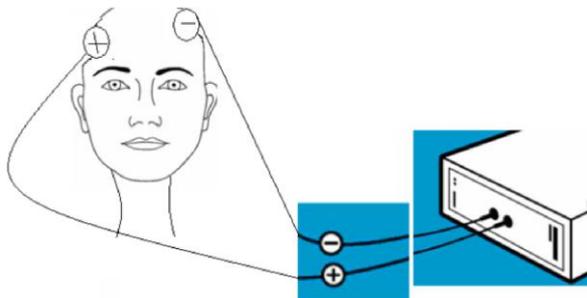
Você sentiu algum dos sintomas ou efeitos adversos citados abaixo?

Sintoma	Sim	Não
Náusea (vontade de vomitar)		
Visão turva		
Dor de cabeça		
Sonolência		
Dificuldade de concentração		
Mudança do humor de forma aguda		
Outro		

Se outro, qual? _____.

ANEXO IX – VALIDAÇÃO DO CEGAMENTO

1. Qual tipo de tratamento você recebeu?



- estimulação placebo
 estimulação ativa

Se não souber, você deve indicar o que você acha que recebeu, mesmo estando em dúvida.



1. Qual tipo de remédio você recebeu?

- placebo (não verdadeiro)
 ativo (verdadeiro)

Se não souber, você deve indicar o que você acha que recebeu, mesmo estando em dúvida.

ANEXO X – ESCALA FUNCIONAL DA DOR

Escala para Avaliar a Capacidade Funcional de Pacientes com Dor Crônica

Número do paciente: _____

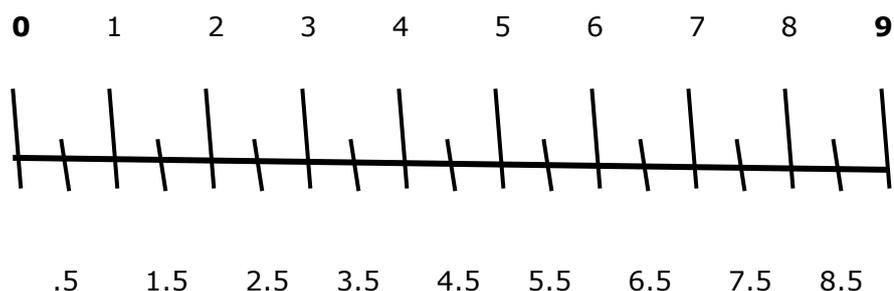
Estas perguntas avaliam as conseqüências da dor que vem sentindo, para respondê-las considere o que ocorre NA MAIOR PARTE DO TEMPO DOS ÚLTIMOS 6 MESES.

FREQÜÊNCIA E INTENSIDADE DA DOR (range 0 a 30)

1. A freqüência que sentiu algum tipo de dor

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que uma vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente

2. A média da intensidade da dor



nenhuma dor

dor insuportável

3. Com que freqüência sentiu dor intensa que durou de 1 hora ou mais

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que uma vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente

4. Quantifique a dor deste período



.5 1.5 2.5 3.5 4.5 5.5 6.5 7.5 8.5

nenhuma dor

dor insuportável

INTERFERÊNCIA DA DOR NAS ATIVIDADES (range 0 a 36)

5. A dor interfere nas atividades de lazer

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1 vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente

6. A dor interfere nas atividades do lar

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1 vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente

7. A dor interfere nos relacionamentos

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1 vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente

8. A dor interfere nos objetivos pessoais

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1 vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente

9. A dor interfere no auto-cuidado

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1 vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente

10. A dor interfere na organização do pensamento, resolução de problemas, concentração ou memória.

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1 vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente

EFEITO DA DOR NAS EMOÇÕES (range 0 a 25)

11. A dor faz você se sentir triste ou deprimido (a)

0	1	2	3	4	5
Nunca	Quase nunca	Às vezes	Quase sempre	Freqüentemente	Extremamente freqüente

12. A dor faz você se sentir tenso (a), ansioso (a) ou nervoso (a)

0	1	2	3	4	5
Nunca	Quase nunca	Às vezes	Quase sempre	Freqüentemente	Extremamente freqüente

13. A dor faz você se sentir irritado (a) [bravo(a)]

0	1	2	3	4	5
Nunca	Quase nunca	Às vezes	Quase sempre	Freqüentemente	Extremamente freqüente

14. A dor faz você se sentir isolado (a) e sozinho (a)

0	1	2	3	4	5
Nunca	Quase nunca	Às vezes	Quase sempre	Freqüentemente	Extremamente freqüente

15. A dor tem diminuído sua vontade de aproveitar a vida

0	1	2	3	4	5
Nunca	Quase nunca	Às vezes	Quase sempre	Freqüentemente	Extremamente freqüente

Total Frequência da dor: _____

Total Interferencia da dor nas atividades: _____

Total Emoções: _____

Total geral: _____

ANEXO XI – AVALIAÇÃO EFEITOS ADVERSOS ETCC

ETCC – Sessão 01...05

Número do paciente: _____

EAV – Escala Análogo Visual de dor

EAV antes de aplicar a etcc

Qual é a nota que você dá para sua dor agora? _____.

0 = sem dor e 10= muitíssima dor, muito desconfortável

Aplicar etcc – 20 minutos

EAV após aplicar a etcc

Qual é a nota que você dá para sua dor agora? _____.

0 = sem dor e 10= muitíssima dor, muito desconfortável

Efeitos Adversos

Você sentiu algum dos sintomas ou efeitos adversos citados abaixo?	Coloque nos espaços abaixo valores de 1 a 4: 1 – ausente 2 – leve 3 – moderado 4 – severo	Se algum destes sintomas estiver presente: isto está relacionado com a aplicação do tDCS? 1 – não 2 – após algum tempo da aplicação 3 – possivelmente sim 4 - provavelmente sim 5 – definitivamente, sim	Observações
Dor de Cabeça			
Dor no Pescoço			
Dor no Couro Cabeludo			
Formigamento			
Coceira			
Sensação de queimação			
Vermelhidão			
Sonolência			
Dificuldade de concentração			
Mudança de humor de forma aguda			
Outro (especifique):			

ANEXO XII – AVALIAÇÃO EFEITOS ADVERSOS

AVALIAÇÃO – TELEFONE

Nome do paciente: _____ Data: _____

Horário: _____ Avaliador: _____

1. Qual é a nota que você dá para sua dor agora? _____.

0 = sem dor e 10= muitíssima dor, muito desconfortável

2. Qual é a nota que você dá para sua dor na última semana? _____.

0 = sem dor e 10= muitíssima dor, muito desconfortável

Você sentiu algum dos sintomas ou efeitos adversos que vou relatar agora?

Sintoma	Sim	Não
Náusea (vontade de vomitar)		
Visão turva		
Dor de cabeça		
Sonolência		
Dificuldade de concentração		
Mudança do humor de forma aguda		
Outro		

Se outro, qual? _____

ANEXO XIII – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação de baixas doses de naltrexona e Estimulação Elétrica Transcraniana na fibromialgia: ensaio clínico randomizado, cego, controlado com placebo

Pesquisador: Andressa de Souza

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 70005317.5.0000.5307

Instituição Proponente: Centro Universitário La Salle - UNILASALLE/RS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.282.237

Apresentação do Projeto:

Os autores apresentam um ensaio clínico randomizado para avaliar a eficácia de baixas doses de naltrexona e estimulação elétrica transcraniana na fibromialgia. Serão incluídas 92 mulheres entre 18 e 65 anos com diagnóstico confirmado de fibromialgia e dor avaliada como maior a seis na escala análogo visual da dor (EAV), nos últimos três meses. Cada paciente será randomizada para receber 21 dias de baixas doses de naltrexona ou placebo, seguido por 5 sessões consecutivas de ETCC ou sham-ETCC. Serão avaliadas mudanças na dor após intervenção e sua associação com o perfil psicofísico da dor e neurotrofinas séricas.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo principal: Avaliar se o uso prévio de baixas doses de naltrexona potencializa o efeito analgésico induzido pela ETCC em pacientes com fibromialgia.

Objetivos secundários:

1. Avaliar o efeito do uso prévio de baixas doses de naltrexona no efeito analgésico induzido pelo tratamento com ETCC em pacientes com fibromialgia, usando:
 - a. Escalas clínicas validadas
 - b. Teste sensitivo quantitativo (TSQ)
2. Avaliar o efeito do uso prévio de baixas doses de naltrexona e ETCC nos traços de ansiedade de

Endereço: Avenida Victor Barreto, 2288, Prédio 06 - 3º andar
Bairro: Centro **CEP:** 92.010-000
UF: RS **Município:** CANGAS
Telefone: (51)3476-8452 **Fax:** (51)3472-3511 **E-mail:** cep.unilasalle@unilasalle.edu.br

Página 01 de 03

Continuação do Parecer: 2.262.237

pacientes com fibromialgia.

3. Avaliar o efeito do uso prévio de baixas doses de naltrexona e ETCC no sistema inibitório descendente da dor de pacientes com fibromialgia.

4. Avaliar o efeito do uso prévio de baixas doses de naltrexona e ETCC nos níveis de marcadores de resposta terapêutica associando características neurobiológicas e os desfechos relacionados à dor de pacientes fibromiálgicos, como:

- a. sensibilidade à temperatura (TSQ)
- b. sistema inibitório da dor (teste Conditioned Pain Modulation)
- c. ansiedade traço.
- d. características do padrão de sono (Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI)
- e. níveis de marcadores biológicos associados à neuroplasticidade (BDNF)

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Descritos adequadamente

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os autores responderam todas as pendências do parecer de maneira satisfatória.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados adequadamente

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem mais pendências

Considerações Finais a critério do CEP:**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_P ROJETO_845369.pdf	12/09/2017 16:56:51		Aceito
Outros	carta.pdf	12/09/2017 16:53:15	Andressa de Souza	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	12/09/2017 16:51:24	Andressa de Souza	Aceito
Outros	encaminhamento.pdf	12/09/2017 16:50:41	Andressa de Souza	Aceito
Outros	protocolo.pdf	12/09/2017 16:50:06	Andressa de Souza	Aceito

Endereço: Avenida Victor Bastero, 2286, Prédio 06 - 3ª andar
Bairro: Centro **CEP:** 92.010-000
UF: RS **Município:** CANGAS
Telefone: (51)3476-8452 **Fax:** (51)3472-8511 **E-mail:** cep.unilasalle@unilasalle.edu.br

Continuação do Parecer: 2.262.237

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLProjeto.pdf	12/09/2017 16:49:47	Andressa de Souza	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	19/06/2017 22:48:33	Andressa de Souza	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	19/06/2017 22:47:11	Andressa de Souza	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	19/06/2017 22:46:37	Andressa de Souza	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CANGAS, 18 de Setembro de 2017

Assinado por:
Sonara Lúcia Estima
(Coordenador)

Endereço: Avenida Victor Barreto, 2288, Prédio 06 - 3º andar
Bairro: Centro CEP: 92.010-000
UF: RS Município: CANGAS
Telefone: (51)3476-9452 Fax: (51)3472-2511 E-mail: cep.unilasalle@unilasalle.edu.br

Página 02 de 02

9.1 – DIVULGAÇÕES

Produção científica durante o período de mestrado (2018-2019).

Resumos publicados em Anais de Congressos:

1. Apresentação oral na XI Semana Científica Unilasalle – SEFIC, promovida pela diretoria de Extensão, Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade La Salle, no ano de 2019, com o trabalho intitulado **“Rodas de Conversas com Mulheres Fibromiálgicas: um relato de experiência do Mestrado Profissional em Saúde da Universidade LaSalle”**, de autoria de TANIA MARIA HENDGES DE PAULA, orientação de ANDRESSA DE SOUZA.
2. PAULA, T. M. H.; CASTRO, M. S.; MEDEIROS, L. F.; CAUMO, W.; SOUZA, A. **Pain catastrophizing thought modulated by low dose naltrexone (LDN) in fibromyalgia women**. In: XI International Symposium of Neuromodulation, 2019, São Paulo. Annals of XI International Symposium of Neuromodulation. São Paulo: Associação Instituto Scala, 2019. v. 1. p. 4-23.
3. CASTRO, M. S.; MEDEIROS, L. F.; PALUDO, R. H.; PAULA, T. M. H.; COUTO, F. F.; CAUMO, W.; SOUZA, A. **Pain modulation in fibromyalgia patients induced by low-dose naltrexone (LDN)**. In: XI International Symposium of Neuromodulation, 2019, São Paulo. Annals of XI International Symposium of Neuromodulation. São Paulo: Associação Instituto Scala, 2019. v. 1. p. 4-23.
4. PAULA, T. M. H.; CASTRO, M. S.; RAMIRES, T.; MEDEIROS, L. F.; SOUZA, A. **“Análise do padrão de sono e qualidade de vida em mulheres com fibromialgia”**. Modalidade E-POSTER na 39ª Semana Científica do HCPA. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2019.
5. Apresentação oral na XIV Semana Científica Unilasalle – SEFIC, promovida pela diretoria de Extensão, Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade La Salle, no ano de 2018, com o trabalho intitulado **“Uso**

de baixas doses de naltrexona e eletroestimulação de corrente contínua em fibromialgia: uma revisão”, de autoria de TANIA MARIA HENDGES DE PAULA, orientação de ANDRESSA DE SOUZA.

6. Apresentação oral na XIV Semana Científica Unilasalle – SEFIC, promovida pela diretoria de Extensão, Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade La Salle, no ano de 2018, com o trabalho intitulado **“Alteração no padrão de sono em mulheres com Fibromialgia”**, de co-autoria de TANIA MARIA HENDGES DE PAULA, orientação de ANDRESSA DE SOUZA.
7. Apresentação oral na XIV Semana Científica Unilasalle – SEFIC, promovida pela diretoria de Extensão, Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade La Salle, no ano de 2018, com o trabalho intitulado **“A depressão correlacionada à ansiedade e ao catastrofismo da dor em fibromiálgicas”**, de co-autoria de TANIA MARIA HENDGES DE PAULA, orientação de ANDRESSA DE SOUZA.
8. PAULA, T. M. H.; CASTRO, M. S.; DUSSAN, J.; CAUMO, W.; SOUZA, A. **“Uso de baixas doses de naltrexone e eletroestimulação transcraniana de corrente contínua na fibromyalgia: uma revisão”**. In: X International Symposium of Neuromodulation, 2018, São Paulo.