



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS
FACULDADE DE MEDICINA**

**CONECTIVIDADE NEURAL E DOR NA FIBROMIALGIA: EFEITOS DA
ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA DE CORRENTE CONTÍNUA DOMICILIAR**

RAEL LOPES ALVES

Porto Alegre
2023

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS
FACULDADE DE MEDICINA**

**CONECTIVIDADE NEURAL E DOR NA FIBROMIALGIA: EFEITOS DA
ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA DE CORRENTE CONTÍNUA DOMICILIAR**

RAEL LOPES ALVES

ORIENTADOR: Prof. Wolnei Caumo, M.D., PhD.
COORIENTADOR: Prof. Maxciel Zortea, Psy, PhD.

Tese submetida como requisito para Doutorado do
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências
Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do
Sul.

Porto Alegre
2023

CIP - Catalogação na Publicação

Alves, Rael Lopes
CONECTIVIDADE NEURAL E DOR NA FIBROMIALGIA: EFEITOS
DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA DE CORRENTE CONTÍNUA
DOMICILIAR / Rael Lopes Alves. -- 2023.
114 f.
Orientador: Wolnei Caumo.

Coorientador: Maxciel Zortea.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2023.

1. Eletroencefalografia. 2. Fibromialgia. 3.
Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua. 4.
Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo. I. Caumo,
Wolnei, orient. II. Zortea, Maxciel, coorient. III.
Título.

BANCA EXAMINADORA

Professor Doutor Jonas Alex Morales Saute
(PPGCM – UFRGS)

Professora Doutora Maria Helena da Silva Pitombeira Rigatto
(PPGCM – UFRGS)

Professor Doutor Paulo Sérgio Boggio
(Universidade Presbiteriana Mackenzie - UPM)

Professor Doutor Marco Antonio Knob Caldieraro
(PPGPSIQ – UFRGS)

“Ninguém nasce odiando outra pessoa pela cor de sua pele, por sua origem ou ainda por sua religião. Para odiar, as pessoas precisam aprender, e se podem aprender a odiar, elas podem ser ensinadas a amar”. (Nelson Mandela, “O longo caminho para a liberdade”, 1994).

Dedico este trabalho à colega Vani dos Santos Laranjeira “*in memoriam*”, pela alegria que emanava inundando tudo ao seu redor e que segue preenchendo nossos corações.

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente aos meus pais, José Francisco Gonçalves Alves e Helena Berenice Lopes Alves, por estarem sempre ao meu lado em todas as jornadas e pelo amor inabalável que sempre me transmitiram em todos os momentos.

Aos meus familiares sou muito grato pelo carinho com que sempre me trataram, com seus sorrisos, com seus abraços e pelas alegrias que compartilhamos ao estarmos juntos, e que foram muito importantes nesse período de intenso trabalho.

Ao Prof. Dr. Wolnei Caumo agradeço por ter me acolhido em seu laboratório de pesquisa, pelos ensinamentos que engrandeceram a minha trajetória acadêmica, pela confiança no meu trabalho, pela parceria ao longo desses anos de convívio e, principalmente, pelo exemplo de dedicação à pesquisa científica que encarna.

Ao Prof. Dr. Maxciel Zortea agradeço pela coorientação, pela parceria e amizade construída nesse período de convivência e que são muito estimadas por mim. Estendo minha admiração e gratidão à Dra. Letícia Ramalho e à Dra. Camila Fernanda da Silveira Alves pelo empenho na coordenação do projeto que tornou esse trabalho possível.

Aos colegas do Laboratório de Dor e Neuromodulação um afetuoso abraço em todos pelo companheirismo e amizade que possibilitaram a finalização dessa jornada. Em especial ao Dr. Paul Vicuña Serrano: mais que um amigo, um irmão.

Agradeço à Letícia Ramalho pela amizade que se tornou admiração e amor ao longo desse trajeto. Tua presença, apoio e compreensão foram essenciais para que esse sonho se tornasse uma realidade.

Finalmente, agradeço todo apoio ofertado para a minha formação acadêmica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) através do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas (PPGCM) com apoio da fundação de Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Igualmente, agradeço ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) por proporcionar toda infraestrutura necessária à realização e publicação dessa pesquisa com auxílio do Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE).

RESUMO

A Fibromialgia (FM) é uma síndrome de dor crônica generalizada, abrangendo aspectos sensoriais e emocionais, o que resulta em padrões de processamento cerebral anômalos nas áreas relacionadas à dor. O mecanismo central na fisiopatologia da FM é a síndrome de sensibilização central (SSC) que se caracteriza pelo aumento da atividade neural devido ao desequilíbrio entre processos excitatórios e inibitórios, ocasionando hiperalgesia, alodinia e somação. Esse desequilíbrio pode explicar a dor migratória, fadiga generalizada, distúrbios do sono, déficits de memória, humor depressivo e pensamentos catastróficos. Essas alterações prejudicam as conexões de estruturas corticais e subcorticais que compõem a rede neural denominada neuromatriz da dor, incluindo o córtex somatossensorial primário (SI) e secundário (SII), córtex cingulado anterior (CCA), córtex insular, córtex pré-frontal (CPF) e o tálamo. Medicamentos como os anticonvulsivantes, antidepressivos duais e tricíclicos afetam a transmissão desses circuitos neurais. Além disso, uma terapia não farmacológica, como a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC), pode reorganizar esses circuitos disfuncionais ligados à origem e persistência dos sintomas. A eletroencefalografia (EEG) analisa a atividade elétrica cerebral sendo considerada como possível biomarcador na neurofisiologia da dor crônica oferecendo *insights* dos processos neurais relacionados à percepção da dor de modo a auxiliar no diagnóstico da dor crônica. No entanto, é importante notar que a pesquisa nesse campo está em andamento. Esta tese busca responder a questões que estimulam os dois estudos que a compõem: o EEG pode ser um marcador de disfunção relacionada à gravidade dos sintomas da FM e um indicador neural do efeito terapêutico da ETCC?

No primeiro estudo, comparamos a coerência defasada da conectividade entre as seguintes regiões de interesse associadas à neuromatriz da dor, ao córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL), CCA, SI e insula, medida por EEG em estado de repouso em mulheres com FM e saudáveis. Avaliamos 64 participantes (49 com FM e 15 controles) realizando EEG nas condições de olhos abertos (OA) e olhos fechados (OF). Além disso, avaliamos os sintomas clínicos e psicológicos, assim como os níveis séricos do fator neurotrófico derivado do cérebro (*BDNF*, do inglês: *brain-derived neurotrophic factor*). Calculamos a coerência defasada da conectividade em oito bandas de frequência do EEG. Quanto aos resultados, o grupo de mulheres com FM apresentou maior coerência defasada da conectividade entre o CPF DL e o CCA, na banda de frequência beta-3 ($t=3,441, p=0,044$), na condição de OA. Entre as condições de olhos abertos e fechados (OA-OF), observamos nas mulheres com FM maior conectividade inter-hemisférica na frequência beta-3 entre as ínsulas esquerda e direita ($t=3,372, p=0,024$) e entre a insula esquerda e o CPF DL direito

($t=3,695$, $p=0,024$). Também identificamos uma correlação negativa entre a disfunção devido à dor e conectividade na frequência beta-3 entre o CCA esquerdo e o SI esquerdo ($r=-0,442$, $p=0,043$) na condição de OF. Por outro lado, na condição de OA, o grupo de mulheres com FM mostrou correlação positiva entre a coerência defasada da conectividade e a gravidade da sensibilização central na frequência alfa-2 entre o CCA e SI ($r=0,428$, $p=0,043$). Além disso, na diferença OA-OF, a coerência defasada da conectividade entre o CPFDL esquerdo e o córtex insular direito demonstrou uma correlação negativa com os níveis séricos de *BDNF* na frequência gama ($r=-0,506$, $p=0,012$). Assim, esses resultados indicam que o aumento da coerência defasada da conectividade, especialmente na faixa de frequência beta-3 durante o EEG em estado de repouso, pode servir como um biomarcador neural associado à neuroplasticidade mal-adaptativa e à gravidade dos sintomas da FM.

No segundo estudo, realizamos um ensaio clínico randomizado que comparou a aplicação de vinte sessões da ETCC ativa com a ETCC simulada realizada em ambiente domiciliar e direcionada ao CPFDL e ao córtex motor primário (M1). O objetivo foi analisar a coerência defasada da conectividade das oito regiões de interesse em oito bandas de frequência por meio de EEG em estado de repouso nas condições de OA e OF. O estudo incluiu 48 mulheres com FM, com idade entre 30 e 65 anos, distribuídas aleatoriamente em uma proporção de 2:1:2:1 para os grupos de ETCC ativa no CPFDL esquerdo ($n=16$); ETCC simulada no CPFDL esquerdo ($n=8$); ETCC ativa no M1 esquerdo ($n=13$) e ETCC simulada no M1 esquerdo ($n=6$). Registramos o EEG antes e depois do tratamento. Na condição de OF, comparando o pré e o pós-tratamento, a ETCC ativa sobre o CPFDL esquerdo diminuiu a conectividade na frequência delta entre a ínsula direita e o CCA esquerdo ($t=-3,542$, $p=0,048$). Quanto ao tratamento da ETCC ativa com a ETCC simulada sobre CPFDL esquerdo, observamos uma diminuição da conectividade na frequência delta entre a ínsula direita e o CCA esquerdo ($t=-4,000$, $p=0,017$). Na condição de OA, a ETCC ativa no CPFDL esquerdo, em comparação à ETCC simulada no M1 esquerdo, resultou em aumento da conectividade entre CPFDL esquerdo e o CCA esquerdo na frequência teta ($t=-4,059$, $p=0,048$). Em análises de regressão, verificamos que o tratamento da ETCC ativa sobre o CPFDL esquerdo apresentou correlação positiva da coerência defasada da conectividade e a qualidade do sono. A ETCC ativa sobre o M1 apresentou uma correlação positiva entre a conectividade e a catastrofização da dor. Assim, concluímos que a aplicação da ETCC ativa sobre o CPFDL resultou na modulação da coerência defasada da conectividade entre as regiões envolvidas nos aspectos afetivos e de atenção associados à dor, especialmente nas bandas de frequência mais baixas do EEG durante o estado de repouso. Essas descobertas sugerem que os efeitos da ETCC ativa sobre as

oscilações neurais podem caracterizar um marcador neural associado ao impacto dos sintomas na FM.

Registro no Clinical Trial: identifier [NCT03843203].

Palavras-chave: Fibromialgia, ETCC domiciliar, EEG, Conectividade, *BDNF*,

ABSTRACT

Fibromyalgia (FM) is a generalized chronic pain syndrome comprising sensory and emotional dimensions that activate atypical cerebral rhythms in areas related to pain. The main physiopathological mechanism of FM is central sensitization syndrome (CSS), which is characterized by increased neural activity due to an imbalance in the neurobiological processes of facilitation and inhibition, resulting in hyperalgesia, allodynia, and summation. This imbalance may explain the spread of pain, fatigue, sleep disturbances, memory loss, depressive mood, and catastrophic thinking. These changes affect cortical and subcortical structure connections, which comprise the neural circuits and are denoted as pain neuromatrix, which include the primary (SI), and secondary somatosensory cortex (SII), anterior cingulate cortex (ACC), insular cortex, prefrontal cortex (PFC) and thalamus. Medications, such as dual or tricycle antidepressants and anticonvulsants, affect transmission in these neural circuits. Moreover, non-pharmacological therapies, such as transcranial direct current stimulation (tDCS), rearrange neural dysfunctional circuitry linked to FM symptoms. Electroencephalography (EEG) analyzes electrical brain activity and is a potential biomarker of chronic pain neurophysiology, providing insights into the neural processes underlying pain perception and helping diagnose chronic pain. However, this research field is under development. This thesis aims to answer two questions about brain electrical activity: Is EEG a marker of dysfunction associated with severity symptoms in FM? Is EEG a neural marker of tDCS therapeutic effects? These questions generate two studies that comprise this thesis.

The first study compared the lagged coherence connectivity between regions of interest (ROIs) related to the pain neuromatrix anterior cingulate cortex (ACC), primary somatosensory cortex (SI), dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), and insula, as measured by resting-state EEG in women with FM and healthy women. Moreover, we evaluated 64 participants (49 FM and 15 controls) during resting-state EEG sessions under both eyes open (EO) and eyes closed (EC) conditions. In addition, we assessed clinical and psychological symptoms and serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). We measured the lagged coherence connectivity between the eight ROIs computed across eight different EEG frequencies. The FM group demonstrated increased connectivity between the left DLPFC and right ACC, specifically in the beta-3 frequency band ($t=3.441, p=.044$) during the EO condition. In the difference between EO and EC conditions (EO-EC), the FM group exhibited heightened interhemispheric connectivity in the beta-3 frequency band between the left and right insula ($t=3.372, p=.024$) and between left insula and right DLPFC ($t=3.365, p=.024$). In addition, we identified a negative correlation between pain disability and connectivity in the beta-3 frequency band between the left ACC and the left primary somatosensory

cortex (S1) ($r=-0.442$, $p=.043$) in the EC condition. In contrast, in the EO condition, the FM group showed a positive correlation between central sensitization severity and lagged coherence connectivity in the alpha-2 frequency band between the right ACC and left S1 ($r=0.428$, $p=.014$). Moreover, in the difference EO, the lagged coherence connection between the left DLPFC and right insular cortex (INS) showed a negative correlation with serum BDNF levels in the gamma frequency band, ($r=-0.506$, $p=.012$). Thus, these findings indicate that increased lagged coherence connectivity, particularly in the beta-3 frequency band during the EEG resting state, serves as a neural biomarker associated with maladaptive neuroplasticity and the severity of FM symptoms.

The second study was a randomized clinical trial that compared 20 sections of active tDCS (a-tDCS) with sham tDCS (s-tDCS) at home applied over the DLPFC and primary motor cortex (M1). This study analyzed lagged coherence connectivity in eight ROIs across eight resting-state EEG frequencies during EO and EC. We included 48 women with FM, aged 30 to 65 years, randomly assigned to a 2:1:2:1 ratio to a-tDCS groups over l-DLPFC (n=16); s-tDCS over l-DLPFC (n=8), a-tDCS over the left M1 (n=13), and s-tDCS on the left M1(n=6). EEG recordings were obtained before and after treatment. In the EC condition, comparing pre-to post-treatment, the a-tDCS on l-DLPFC decreased the lagged coherence connectivity in the delta frequency band between the right insula and left anterior cingulate cortex (ACC) ($t=-3.542$, $p=.048$). Comparing the a-tDCS treatment with the s-tDCS treatment over the left DLPFC, we observed a decreased lagged coherence connectivity in the delta frequency band between the right insula and left ACC ($t=-4.000$, $p=.017$). In the EO condition, a-tDCS over the left DLPFC compared with s-tDCS over the left M1 resulted in an increased lagged coherence connectivity between the l-DLPFC and left ACC in the theta band ($t=-4.059$, $p=.048$). In the regression analysis, we verified that the a-tDCS effect on the left DLPFC presents a positive correlation between lagged coherence connectivity and sleep quality, whereas a-tDCS applied over M1 shows a positive correlation between lagged coherence connectivity and pain catastrophizing. We conclude that a-tDCS application over the left DLPFC results in lagged coherence connectivity modulation between brain regions involved in the affective-attentional aspects of pain, especially at lower EEG frequencies during the resting state. These findings indicate that the effects of a-tDCS on neural oscillations could serve as a neural marker associated with its impact on fibromyalgia symptoms.

Clinical Trial Registration: identifier [NCT03843203].

Keywords: Fibromyalgia, Home Based-tDCS, EEG, Connectivity, BDNF

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR – *American College of Rheumatology* (Associação Americana de Reumatologia)

AMI - Amígdala

AVC – Acidente Vascular Cerebral

BDI – *Beck Depression Inventory* (Escala de Depressão de Beck II)

BDNF– *Brain-derived neurotrophic factor* (fator neurotrófico derivado do cérebro)

BP-PCS – *Brazilian Profile of Pain Catastrophizing Scale* (Escala de catastrofização da dor)

B-PCP:S – *Brazilian Profile of Chronic Pain: Screen* (Quadro do Perfil Brasileiro da Dor Crônica)

CCA – Córtex Cingulado Anterior

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA

CF – Conectividade Funcional

CNS – Conselho Nacional de Saúde

CONSORT – Consolidated Standards of Reporting Trials (Consolidação das normas de notificação dos ensaios)

CPC – Centro de Pesquisa Clínica

CPF – Córtex pré-frontal

CPFDL – Córtex pré-frontal dorsolateral

CPM-test – *Conditioned pain modulation-test*

CSI – *Central sensitization inventory* (Inventário de Sensibilização Central)

CSS – *Central sensitivity syndrome* (Síndrome de sensibilização central)

DIPS – Descending inhibitory pain system.

EC – Estimulação Cerebral

ECT – Eletrocunvulsoterapia

EEG – Eletroencefalógrafo

EET – Estimulação Elétrica Transcraniana

EMT – Estimulação Magnética Transcraniana

ETCA – Estimulação Transcraniana de Corrente Alternada

ETCC – Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua

FEAST – *Focal electrically administered seizure therapy* (terapia convulsiva com administração elétrica focal).

FIQ – *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (Questionário de Impacto da Fibromialgia)

FM – Fibromialgia

FMRI – *Functional Magnetic Resonance Imaging* (Ressonância magnética funcional).

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HPT – *Heat pain threshold* (Limiar de dor ao calor)

HPT_o – *Heat pain tholerance* (Tolerância da dor ao calor)

HT – Hipotálamo

LTP – *Long-term-potential* (Potenciação de longa duração)

LTD – *Long-term depression* (Depressão de longa duração).

MEG - Magnetoencefalografia

M1 – Córtex Motor Primário

NIBS – *Non Invasive Brain Stimulation*
(Estimulação Cerebral não-invasiva)

NIRS – *Near-Infrared Spectroscopy*
(Espectroscopia funcional em infravermelho próximo)

NMDA – N-methyl-D-aspartate

OA – Olhos Aberto

OF – Olhos Fechados

o-tDCS – *Oscillating tDCS* (Estimulação transcraniana por corrente contínua oscilatória)

PAG – *Periaqueductal Gray* (Substância cinzenta periaquedutal)

PET – *Positron Emission Tomography*
(Tomografia por emissão de Pósitrons)

PBT – *Peripheral Body Temperature*
(Temperatura corporal periférica)

PSD – *Power Spectral Density* (Densidade espectral de potência)

PSQI – *Pittsburgh Sleep Quality Index* (Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh)

RMV – *Rostral Ventromedial Medulla* (Medula rostral ventromedial)

SI– Córtex Somatosensorial Primário

SII– Córtex Somatosensorial Secundário

sLORETA – *Standardized Low Resolution Brain Electromagnet Tomographic*

SMDD – Sistema Modulatório Descendente da Dor

SNC – Sistema Nervoso Central

sotDCS – *sinusoidal oscillating tDCS*
(estimulação transcraniana por corrente contínua oscilatória sinusoidal).

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TH – Tálamo

tPCS – *Transcranial Pulsed Current Stimulation* (Estimulação Transcraniana de Corrente Pulsada)

tRNS – *Transcranial Random Noise Stimulation* (Estimulação Transcraniana por Ruído)

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Sequência dos critérios de elegibilidade da revisão sistemática

Figura 2. Ilustração do Sistema Modulatório Descendente da Dor (SMDD)

Figura 3. Modelo da ETCC domiciliar

Figura 4. Coerência Defasada

Figura 5. Mapa conceitual

Sumário

RESUMO	4
ABSTRACT	7
Lista de Abreviaturas	9
Lista de Figuras	11
INTRODUÇÃO	13
1.2 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR INFORMAÇÕES	16
2 REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1 FIBROMIALGIA	20
2.1.1 Aspectos Históricos e Conceituais	20
2.1.2 Plasticidade Neuronal na FM	23
2.2 ESTIMULAÇÃO CEREBRAL NÃO INVASIVA: HISTÓRICO	24
2.2.1 Aspectos Históricos e Conceituais	24
2.3 RITMOS CEREBRAIS E CONECTIVIDADE NEURAL NA FM	27
2.3.1 Conectividade Funcional	28
2.3.2 Coerência defasada	28
2.3.3 Eletroencefalograma (EEG)	30
3 JUSTIFICATIVA	32
4 MAPA CONCEITUAL	33
5 OBJETIVOS	34
5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	34
5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	35
REFERÊNCIAS	36
7 ARTIGO 1	44
8 ARTIGO 2	61
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	102
10 PERSPECTIVAS FUTURAS	103
ANEXO A. MODELO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	104
ANEXO B. STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology (STROBE)	106
ANEXO C. CONSOLIDATED STANDARDS OF REPORTING TRIALS - CONSORT 2010 checklist.	108
D. PRODUÇÃO ACADÊMICA DURANTE PÓS-GRADUAÇÃO	110

INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma condição crônica caracterizada por dor musculoesquelética difusa e generalizada, frequentemente acompanhada de sintomas como rigidez matinal, fadiga, depressão e problemas cognitivos (GELONCH *et al.*, 2018). Além disso, pacientes com FM, não raro, enfrentam dificuldades para adormecer, despertando continuamente durante a noite (WOLFE *et al.*, 1990). Estima-se que entre 2% e 4% da população seja diagnosticada com FM, com uma prevalência maior entre as mulheres, em uma proporção de aproximadamente 2:1 em relação aos homens (CLAUW, 2014; GALVEZ-SÁNCHEZ *et al.*, 2020).

A dor crônica e a falta de vitalidade têm um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes com FM, especialmente quando combinadas com sintomas de depressão e ansiedade. Além disso, o tratamento que muitas vezes envolve várias medicações e o tabagismo podem agravar ainda mais o bem-estar desses pacientes (FERNANDEZ-FEIJOO; SAMARTIN-VEIGA; CARRILLO-DE-LA-PEÑA, 2022). Isso resulta em uma desagregação na vida social e profissional, levando à interrupção de relacionamentos, diminuição das atividades diárias e de lazer, ao isolamento social, além de prejuízos na carreira e na educação (ARNOLD *et al.*, 2008). Assim, a FM se torna uma doença de relevância social devido ao impacto nas atividades diárias e à perda de produtividade, contribuindo para seu elevado custo econômico (WOLFE *et al.*, 2018; BAIR; CREBS, 2020).

A compreensão da fisiopatologia da FM ainda é incompleta, mas várias evidências apontam para uma hipersensibilidade do sistema nervoso central (SNC) no processamento da dor (JAY; BARKIN, 2015). Isso sugere que a FM está relacionada a disfunções no sistema modulatório descendente da dor (SMDD) (CAUMO *et al.*, 2016). A maioria dos tratamentos disponíveis para a FM, sejam farmacológicos ou não, geralmente apresenta eficácia limitada ou transitória, destacando a necessidade de desenvolver novas abordagens terapêuticas que visem aos mecanismos disfuncionais centrais da fisiopatologia (BRIGHINA *et al.*, 2019).

Nesse contexto, as técnicas de estimulação cerebral não invasiva (*NIBS*, do inglês: *NonInvasive Brain Stimulation*), que incluem estímulos magnéticos, elétricos ou sonoros no córtex cerebral, tornam-se uma área de pesquisa promissora (GEBODH *et al.*, 2019). A estimulação transcraniana de corrente contínua (ETCC), em particular, tem sido recomendada como uma opção terapêutica de nível B (com eficácia provável) para o tratamento da FM. Estudos relataram uma redução significativa na intensidade da dor após o tratamento com ETCC, melhorias na qualidade de vida e potenciais efeitos positivos em relação a sintomas depressivos e à ansiedade (LEFAUCHEUR *et al.*, 2017).

Uma meta-análise realizada por Zortea *et al.* (2019) revelou que a ETCC possui um efeito moderado na redução da dor crônica, com uma média de redução de dor de 27,26% no final do tratamento em comparação com a estimulação simulada. A ETCC parece modular os circuitos neurais disfuncionais envolvidos no sistema inibitório descendente da dor, proporcionando alívio da dor crônica. A escolha dos parâmetros da ETCC, como a polaridade da carga, as áreas de estimulação e o número de sessões, pode variar, mas geralmente envolve M1 e o CPFDL (ZORTEA *et al.*, 2019).

Por um lado, a ETCC anódica aplicada sobre o M1 mostrou-se eficaz na redução da dor e na qualidade de vida dos pacientes com FM. Por outro, a estimulação do CPFDL teve efeitos positivos nos aspectos cognitivos e afetivos, possivelmente devido à conectividade entre as regiões frontais e o sistema límbico (BRIGHINA *et al.*, 2019). Além disso, estudos recentes, como o de Caumo *et al.* (2022), demonstraram que a ETCC ativa pode reduzir a catastrofização da dor, melhorar a qualidade do sono e aumentar o limiar de dor ao calor, provavelmente devido a efeitos neuroplásticos induzidos pela técnica.

A FM frequentemente está associada a transtornos depressivos, afetando entre 13% e 63% dos pacientes (UÇAR *et al.*, 2015). Tocchetto *et al.* (2023) mostraram que a gravidade dos sintomas depressivos na FM está relacionada ao grau de comprometimento clínico, o que reverbera na intensidade da dor, qualidade de sono e sensibilização central. Além disso, a temperatura corporal periférica (*PBT* do inglês: *peripheral body temperature*) foi identificada como um marcador fisiológico que pode refletir a relação entre a gravidade dos sintomas depressivos e a intensidade da dor nas mulheres com FM.

Os pacientes com FM frequentemente relatam problemas cognitivos, incluindo "*fibrofog*", que envolve dificuldades de atenção, memória e funções executivas (GLASS, 2008; KRATZ *et al.*, 2020). No entanto, é importante destacar que esses prejuízos cognitivos podem ser influenciados por outros sintomas, como depressão, ansiedade e problemas de sono (GELONCH *et al.*, 2018). Em um estudo clínico realizado por Serrano *et al.* (2022a), foram observadas melhorias significativas nas funções cognitivas, como atenção e memória de trabalho, em pacientes com FM submetidos à ETCC bifrontal em comparação com a estimulação simulada. Essas melhorias foram associadas à gravidade da disfunção no SMDD e aos níveis séricos de *BDNF* (SERRANO *et al.*, 2022a).

Estudos eletrofisiológicos e de imagem, como ressonância magnética funcional (*fMRI* do inglês: *functional Magnetic Ressonance Image*), têm revelado alterações na atividade cerebral nas áreas envolvidas no processamento da dor na FM, incluindo as áreas pré-frontais mediais, insula, córtex sensorial, motor e cingulado (LUERDING *et al.*, 2008). Diferentes técnicas podem ser usadas para investigar as redes neuronais relacionadas à dor na FM, incluindo *fMRI*, espectroscopia

de infravermelho próximo (*NIRS*, do inglês: *near-infrared spectroscopy*) e tomografia por emissão de pósitrons (*PET*, do inglês: *positron emission tomography*) para identificar as áreas-chave. Já o eletroencefalograma (EEG), devido à sua alta resolução temporal, é capaz de avaliar a atividade cerebral relacionada ao processamento da dor (APKARIAN, *et al.*, 2005; SCHULZ *et al.*, 2012). Essa técnica permite a identificação das redes associadas à dor crônica por meio da correlação da conectividade funcional entre diferentes áreas cerebrais (MOURAUX; IANNETTI, 2018). Ressaltamos que se trata de uma abordagem não invasiva, portátil e economicamente viável em comparação a outras técnicas de neuroimagem (KRIGOLSON *et al.*, 2017). O EEG pode ser utilizado tanto em estado de repouso quanto para registrar potenciais relacionados a eventos (*ERP* do inglês: *event-related potentials*). Em estado de repouso, ele é útil para avaliar as diferenças basais na atividade cerebral em pacientes com dor crônica, diferente dos *ERPs* que são mais indicados para estudar as respostas do cérebro a estímulos dolorosos agudos (PLAGHKI; MOURAUX, 2005).

Em um estudo recente, que utilizou *fNIRS* para avaliar justamente a conectividade funcional entre o M1 e o CPFDL em resposta a estímulos dolorosos agudos em mulheres com FM. Os resultados mostraram que as pacientes com FM e genótipo heterozigoto para *BDNF* Val66Met apresentaram maior variação na conectividade entre o M1 e o CPFDL em resposta à dor aguda, o que foi associado à percepção da dor e ao impacto dos sintomas na qualidade de vida dessas pacientes (DE OLIVEIRA-FRANCO *et al.*, 2022).

Uma meta-análise recente conduzida por Rockholt *et al.* (2023) destacou a capacidade do EEG de identificar marcadores neurais preditivos em pacientes com dor crônica. Embora haja uma escassez de estudos comparando a atividade cerebral entre pacientes com dor crônica e controles saudáveis, a maioria dos estudos que investigaram os efeitos terapêuticos de intervenções na atividade cerebral relataram diferenças significativas nas frequências teta, alfa, beta e gama em regiões associadas à dor (ROCKHOLT *et al.*, 2023).

Dado o cenário atual de pesquisa, é importante considerar a aplicação do EEG em estado de repouso para avaliar as alterações funcionais nos circuitos neurais relacionados à dor na FM (ANNARUMMA *et al.*, 2018). Isso permitiria a investigação da influência da ETCC ativa na FM por meio da análise da conectividade entre áreas relacionadas à dor no cérebro.

Portanto, com base nessas informações, a pesquisa está avançando na compreensão dos mecanismos do processamento da dor na FM e na avaliação dos efeitos da ETCC por meio de técnicas do EEG. Logo, a ETCC surge como uma abordagem promissora para o tratamento da dor crônica e outros sintomas relacionados à FM, como depressão e comprometimento cognitivo. Para

avançar nesse campo do conhecimento, esta tese propõe duas questões principais que originaram dois artigos.

No primeiro estudo, comparamos a coerência defasada da conectividade entre as seguintes regiões de interesse associadas à neuromatriz da dor: CPFDL, CCA, SI e ínsula, medida por EEG em estado de repouso em mulheres com FM e saudáveis. No segundo estudo, realizamos um ensaio clínico randomizado que comparou a aplicação de vinte sessões de ETCC ativa com a ETCC simulada realizada em ambiente domiciliar, direcionada ao CPFDL e ao M1. O objetivo foi analisar a coerência defasada da conectividade das oito regiões de interesse em oito bandas de frequência por meio de EEG em estado de repouso nas condições de olhos abertos (OA) e olhos fechados (OF). Para delimitar o conhecimento sobre essas questões, realizamos uma revisão sistematizada da literatura.

Esclarecidos esses aspectos, destacamos que a estrutura de apresentação desta tese segue as normas do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). A formatação dos artigos foi realizada conforme as normas dos periódicos aos quais foram submetidos.

1.2 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR INFORMAÇÕES

Para realizar a revisão literária, aplicamos a estratégia PICO (acrônimo para P: população; I: intervenção; C: comparação; O: *outcome*/desfecho).

P (population)	Fibromyalgia patients with age between 18 and 65 years old.
I (intervention)	tDCS active
C (comparison)	Clinical Trial (tDCS sham)
O (outcomes)	EEG resting-state connectivity

A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: PubMed, Lilacs-BVS e Cochrane. Utilizamos *Mesh terms* ou palavras textuais em artigos publicados no período entre julho de 2018 e julho de 2023, conforme Tabela 1. A seleção dos artigos foi realizada seguindo o esquema da Figura 1.

Tabela 1. Termos utilizados para a estratégia de busca nas bases de dados:

PUBMED	
TERMOS: 1 – Fibromyalgia 2 - Transcranial direct current stimulation (tDCS)	DESCRITORES

3 – Clinical Trial 4 – EEG	
1	("Fibromyalgia"[Mesh] OR "Fibromyalgia"[Tw] OR "Fatigue Syndrome, Chronic"[Mesh] OR "Fibromyositis" OR "Secondary Fibromyalgia" OR "Secondary Fibromyalgias" OR "Primary Fibromyalgia" OR "Primary Fibromyalgias")
2	"transcranial direct current stimulation"[MeSH Terms] OR Transcranial Direct Current Stimulation[Text Word] OR tDCS[Text Word] OR Cathodal Stimulation Transcranial Direct Current Stimulation[Text Word] OR Cathodal Stimulation tDCS[Text Word] OR Anodal Stimulation Transcranial Direct Current Stimulation[Text Word] OR Anodal Stimulation tDCS[Text Word]
3	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospective*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]) OR ("pilot projects"[MeSH Terms] OR pilot study[Text Word])
4	((((("electroencephalography"[MeSH Terms] OR "electroencephalographic"[All Fields] OR "electroencephalographic"[Text Word] OR "electroencephalogram"[Text Word] OR "electroencephalogram"[All Fields] OR "EEG"[All Fields] OR "EEG"[Text Word]) AND "brain waves"[Text Word] AND "brain wave"[Text Word]) OR "brain waves"[Text Word] OR "brainwaves"[Text Word] OR "brainwave"[Text Word] OR "neuroimaging"[MeSH Terms] OR brain imaging[Text Word] OR "functional neuroimaging"[MeSH Terms] OR Functional Brain Imagings[Text Word] OR "functional"[All Fields]) AND "connectivity"[All Fields]) OR "functional connectivity"[All Fields])
COCHRANE	
1	"Fibromyalgia" OR "Secondary Fibromyalgias" OR "Secondary Fibromyalgia" OR "Primary Fibromyalgia" OR "Primary Fibromyalgias" OR "Fibromyalgias" OR "Fibromyalgia Fibromyositis Syndrome" OR "Fibromyositis Fibromyalgia Syndrome" OR "Chronic Fatigue-Fibromyalgia Syndrome" OR "Chronic Fatigue Fibromyalgia Syndrome"
2	"Transcranial direct current stimulation" OR "tDCS" OR "Anodal Stimulation Tdes" OR "Anodal Stimulation Transcranial Direct Current Stimulation" OR "Anodal Stimulation tDCSs" OR "tDCSs" OR "Stimulation Tdes" OR "Cathodal Stimulation Tdes" OR "Cathodal Stimulation Transcranial Direct Current Stimulation" OR "Cathodal Stimulation tDCSs"
3	"randomize" OR "randomized controlled trial" OR "controlled clinical

	trial” OR “randomized controlled trials” OR “random allocation” OR “double-blind” OR “single blind” OR “clinical trial” OR “placebo” OR “random” OR “follow-up” OR “cross-over” OR “prospective” OR “volunteer” OR “pilot projects” OR “pilot study”
4	"electroencephalography" OR "electroencephalographic" OR "electroencephalogram" OR "EEG" AND “brain wave” OR “brain waves” OR “brainwaves” AND “Brain Imaging,” OR “Functional Brain” OR “Functional Brain Imagings” OR “Functional Brain Imaging” OR “Neuroimaging, Functional” AND “connectivity”
LILACS-BVS	
1	TW: “Fibromyalgia” OR “Diffuse Myofascial Pain Syndrome” OR “Fibromyalgia Fibromyositis Syndrome” OR “Fibromyalgia-Fibromyositis Syndrome” OR “Fibromyalgia-Fibromyositis Syndromes” OR “Fibromyalgias” OR “Fibromyositis Fibromyalgia Syndrome” OR “Fibromyositis-Fibromyalgia Syndrome” OR “Fibromyositis-Fibromyalgia Syndromes” OR “Fibrositides” OR “Fibrositis” OR “Primary Fibromyalgia” OR “Primary Fibromyalgias” OR “Secondary Fibromyalgia” OR “Secondary Fibromyalgias”
2	TW:“Transcranial direct current stimulation” OR “tDCS” OR “Anodal Stimulation Tdes” OR “Anodal Stimulation Transcranial Direct Current Stimulation” OR “Anodal Stimulation tDCSS” OR “tDCSS” OR “Stimulation Tdes” OR “Cathodal Stimulation Tdes” OR “Cathodal Stimulation Transcranial Direct Current Stimulation” OR “Cathodal Stimulation tDCSS”
3	TW:”randomised controlled trial” OR “controlled clinical trial” OR “randomized controlled trials” OR “random allocation” OR “double-blind method” OR “single blind method” OR “clinical trial” OR “clinical trials” OR “placebos” OR “placebo” OR “random” OR “follow-up studies” OR “prospective studies” OR “cross-over studies” OR “prospective” OR “volunteer” OR “pilot projects” OR “pilot study”
4	TW: "electroencephalography" OR "electroencephalographic" OR "electroencephalogram" OR "EEG" AND “brain wave” OR “brain waves” OR “brainwaves” AND “Brain Imaging” OR “Functional Brain” OR “Functional Brain Imagings” OR “Functional Brain Imaging” OR “Neuroimaging, Functional” AND “connectivity”

Nota: busca realizada em 03/07/2023

TERMOS DE BUSCA:

- 1 - Fibromyalgia
- 2 - Transcranial direct current stimulation (tDCS)
- 3 - Clinical Trial
- 4 - EEG

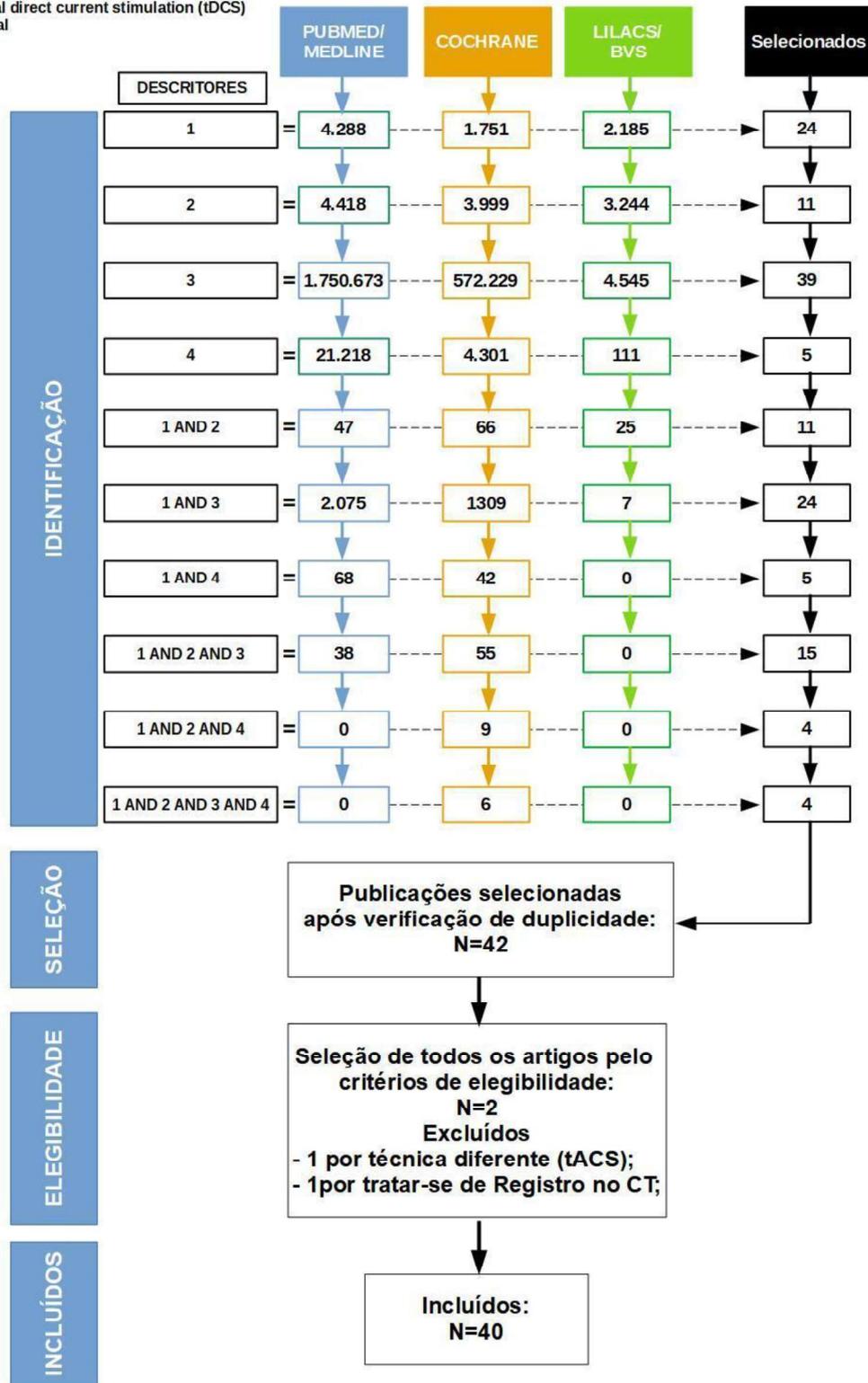


Figura 1. Sequência dos critérios e eleição de artigos para revisão sistemática

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 FIBROMIALGIA

2.1.1 Aspectos Históricos e Conceituais

Em 1904, Gowers definiu “fibrosite” para descrever a dor muscular secundária à inflamação da região lombar. Esse termo seguiu sendo utilizado posteriormente para designar a dor musculoesquelética generalizada acompanhada de sono ruim, fadiga e múltiplos pontos dolorosos. Em 1981, Yunes realizou um estudo sugerindo o termo fibromialgia para pacientes afetados por uma dor crônica generalizada com múltiplos pontos dolorosos e que estavam associados a outros sintomas como distúrbios do sono, fadiga, parestesia, síndrome de intestino irritável e enxaquecas (JAY; BARKIN, 2015).

A Associação Americana de Reumatologia (ACR, do inglês, *American College of Rheumatology*) estabeleceu os critérios diagnósticos da FM de forma essencialmente clínica em 1990, que foram revisados em 2010 e mais recentemente em 2016 (JONES, *et al.*, 2015). A FM se caracteriza por uma dor musculoesquelética generalizada, difusa e crônica, com duração superior a três meses, acompanhada de rigidez, fadiga, distúrbios do sono, transtornos do humor e problemas cognitivos (DURUTURK; TUZUN; CULHAOGLU, 2015). Os principais sintomas psiquiátricos observados, ansiedade ou depressão, resultam numa perda considerável por parte do sujeito afetado pela doença da sua capacidade de realizar atividades diárias (JAY; BARKIN, 2015).

A fisiopatologia da FM é entendida pela SSC um fenômeno de hiperexcitabilidade dos neurônios implicados no processamento nociceptivo (JAY; BARKIN, 2015; DEITOS, *et al.*, 2015). Dessa forma, pacientes com fibromialgia apresentam limiares mais baixos para responder à dor (hiperalgesia) e a outros estímulos. Além disso, podem desenvolver hipersensibilidades secundárias que afetam sua percepção da dor, sintoma de alodinia, ou seja, sentem dor em resposta a um estímulo não doloroso (SCHWEINHARDT; SAURO; BUSHNELL, 2008; YUNUS, 2008; GALVEZ-SÁNCHEZ; DUSCHEK; REYES DEL PASO, 2019).

Evidências recentes, derivadas de dados psicofísicos e neurofisiológicos, sugerem que a sensibilização encontrada na FM envolve mecanismos como o *wind up*, potenciação de longa duração (*LTP* do inglês: *long-term-potential*) e facilitação de longo prazo que estão relacionados à disfunção do SMDD (CAUMO, *et al.*, 2016) responsável por controlar o equilíbrio entre estímulo periférico e resposta central. Nesse processo, são enviados sinais de facilitação e inibição desde o cérebro, modulando os estímulos nociceptivos ascendentes da periferia (VANEGAS; SCHAIBLE, 2004). A Figura 2 apresenta as estruturas envolvidas no SMDD. A disfunção prejudica os

mecanismos de inibição dos sinais sensoriais ao nível cortical, reduzindo a inibição intracortical medida por meio da estimulação magnética transcraniana (EMT) (CAUMO, *et al.*, 2017).

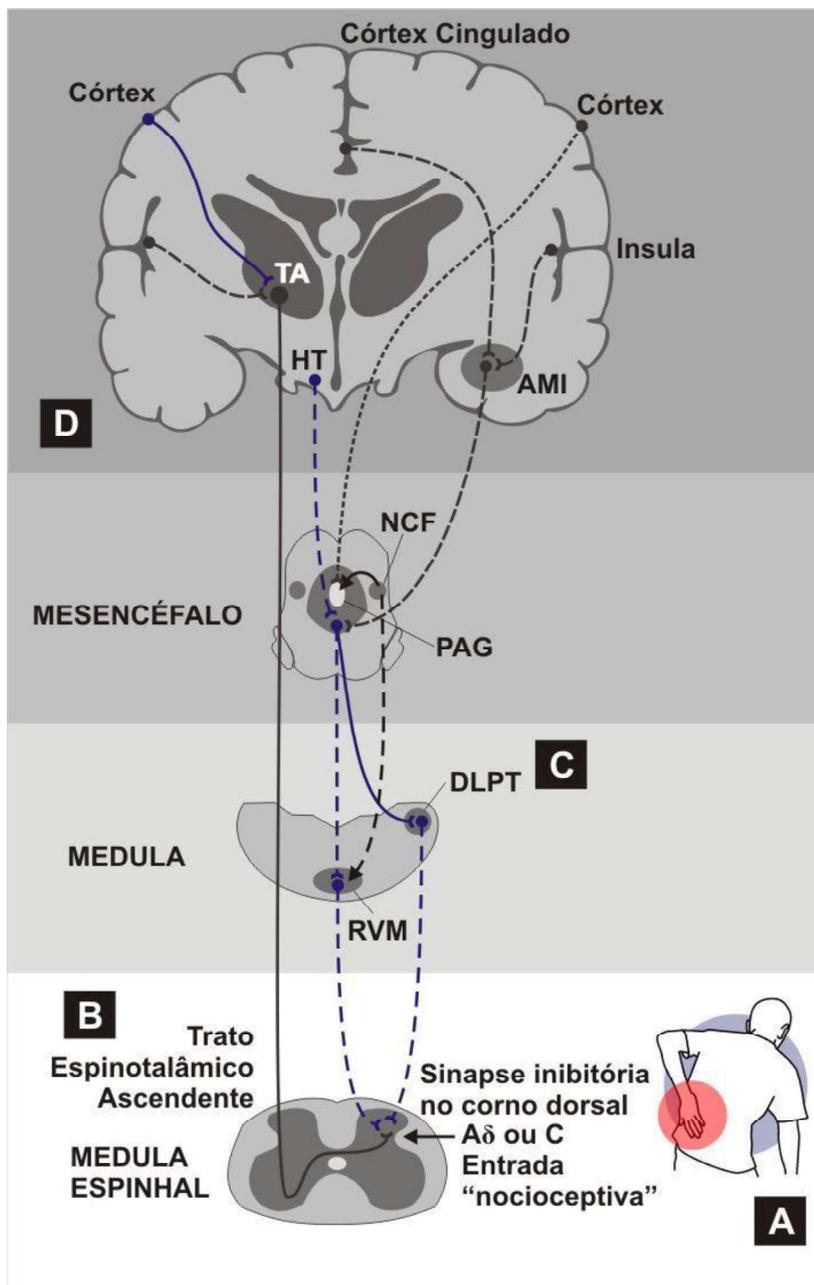


Figura 2. Ilustração do sistema modulatório descendente da dor (SMDD) e suas relações com múltiplas regiões do SNC. (A) Os impulsos inibitórios descem para o corno dorsal do segmento da medula espinhal onde os respectivos estímulos dolorosos são transmitidos ao neurônio de segunda ordem. Os interneurônios inibitórios ativados liberam neurotransmissores inibitórios, como endorfinas, noradrenalina e serotonina. (B) Sistema ascendente contralateral. (C) Sistema e modulação PAG-RVM. (D) Regiões corticais, como o córtex cingulado e o insular e regiões subcorticais, como tálamo, hipotálamo e amígdala, projetam sinais para a PAG que recebe respostas e inicia impulsos nervosos inibitórios os quais descem o SNC por toda a extensão medial e vias laterais. TH, tálamo; HT, hipotálamo; AMI, amígdala; NCF, núcleo cuneiforme; PAG, substância cinzenta periaquedutal; DLPT, tectônio pontino dorsolateral; RVM, medula rostral ventromedial. Adaptado de Zortea *et al.*, 2019.

Como resultado dessa disfunção, os sujeitos apresentam fadiga, problemas de memória, sono e transtornos de humor, provavelmente pela ação que neurotransmissores mediadores da dor

também executam nesses sistemas. Tais efeitos estão associados ao equilíbrio entre excitação (glutamatergica) e inibição (GABAérgica) das sinapses neuronais (BINDER; SCHARFMAN, 2004).

As respostas das vias inibitórias controladas pelo SMDD podem ser avaliadas pelo paradigma da modulação condicionada da dor (*CPM* do inglês: *conditioned pain modulation*). O *CPM* está baseado na teoria da “dor inibe a dor”. Neurônios que respondem à ampla gama de estímulos sensoriais no corno dorsal da medula espinhal recebem um estímulo nocivo condicionante que ativa as fibras nociceptivas A δ e C, inibindo a recepção de outro estímulo doloroso denominado estímulo teste (LE BARS, *et al.*, 1991, PETERSEN, *et al.*, 2019).

Em um sistema saudável, a aplicação do estímulo de condicionamento resultará em diminuição da sensibilidade à dor. No entanto, as condições de dor crônica estão associadas ao aumento da sensibilidade à dor quando o estímulo condicionante é aplicado, indicando a disfuncionalidade dos sistemas inibitórios descendentes endógenos (NIR; YARNITSKY, 2015).

As vias endógenas da dor compreendem um sistema sensorial complexo que, além da função inibitória do SMDD, está composta por uma via ascendente lateral a codificar o componente sensorial da dor e uma via ascendente medial a codificar o componente de sofrimento relacionado à dor (DE RIDDER; ADHIA; VANNESTE, 2021). Por um lado, a informação nociceptiva da via lateral é transmitida às áreas cerebrais envolvidas no processamento sensorial da dor incluindo o SI, PAG, a amígdala (AMI), o HT e o núcleo accumbens. Por outro, a informação codificada pela via medial caracteriza-se no cérebro por atividades na ínsula, CCA dorsal e subgenual, áreas responsáveis pelo processamento dos aspectos efetivos e motivacionais da dor. Além disso, a via medial induz a atividade cerebral do CPF medial responsável por executar o processamento dos componentes emocional e cognitivo na dor crônica (YANG; CHANG, 2019). Essas áreas configuram-se como alvos terapêuticos envolvidos nos aspectos sensoriais e afetivos da dor crônica, enquanto o M1 e o SI apresentam-se como alvos da modulação do sistema inibitório descendente da dor devido a conexões com o CCA pregenuar e a PAG, principais centros das vias inibitórias descendentes (VOLKERS, *et al.*, 2020).

A disfunção do SMDD pode ser mediada pelos níveis endógenos de *BDNF* que desenvolvem uma importante função na sensibilização das vias da dor no corno dorsal da medula espinhal facilitando a ativação dos receptores *NMDA* (do inglês: *N-methyl-D-aspartate*) que contribuem para o aumento da sensibilidade aos estímulos nociceptivos, hiperalgesia. Além disso, níveis elevados de *BDNF* endógenos contribuem para a promoção de processos de plasticidade adaptativa e de recuperação funcional (KERR, *et al.*, 1999; BRIETZKE, *et al.*, 2019).

Conforme estudos com animais, a plasticidade neuronal expressa pelos níveis de *BDNF* tem sido observada nas vias ascendentes sensoriais, mediando a transição da dor aguda para a crônica

(SIKANDAR, *et al.*, 2018), e nos mecanismos subjacentes a indução e manutenção dos aspectos afetivo-emocionais ligados à dor associados aos níveis de *BDNF* no CCA (THIBAULT, *et al.*, 2014). Isso é o que também ocorre na conservação do estresse crônico associado aos níveis de *BDNF* no CPF (SOSANYA, *et al.*, 2019). A seguir, apresentaremos as funções do *BDNF* como um marcador fisiológico de neuroplasticidade e preditor de resposta na FM.

2.1.2 Plasticidade Neuronal na FM

O *BDNF* é uma neurotrofina que se distribui amplamente pelo sistema nervoso central e periférico (YAN, *et al.*, 1997) e desempenha uma importante função na manutenção neuronal, plasticidade e neurogênese (SCHINDER; BERNINGER; POO, 2000). Os níveis séricos do *BDNF* são apontados como um relevante marcador de doenças neuropsicológicas, tais como a depressão (AYDEMIR, *et al.*, 2006) e esquizofrenia (PIRILDAR, *et al.*, 2004). Altos níveis de *BDNF* sérico se relacionam com altos escores de dor e de incapacidade em pacientes com FM (ZANETTE, *et al.*, 2014) e estão associados à maior disfunção do SMDD (CARDINAL, *et al.*, 2019). De forma oposta, baixos níveis de *BDNF* sérico estão associados a disfunções do sono e insônia (GIESE, *et al.*, 2014).

Por isso, sendo uma das moléculas relacionadas ao processamento da dor, consideramos os níveis endógenos do *BDNF* um marcador da plasticidade neural por sua ação relacionada aos receptores *NMDA* presentes nas vias ascendente e descendente da dor na FM (ZANETTE, *et al.*, 2014; BRIETZKE, *et al.*, 2019). Em pacientes com FM, os níveis séricos de *BDNF* estão aumentados e se correlacionam ao baixo limiar de dor à pressão (ZANETTE, *et al.*, 2014). Além disso, atuam como moderadores na relação entre a gravidade do prejuízo cognitivo e a disfunção do SMDD na FM (SERRANO, *et al.*, 2022b).

Em síndromes dolorosas, como FM, síndrome dolorosa miofascial e osteoartrite, os níveis de séricos *BDNF* se correlacionam inversamente com a inibição intracortical e alterações dos escores de dor aferidos pelo *CPM-test* sugerindo uma grande desinibição no córtex motor e no sistema inibitório descendente da dor (*DIPS*) (do inglês: *descending inhibitory pain system*) (CAUMO, *et al.*, 2016).

Além disso, verificamos que o *BDNF* sérico atua como um preditor de resposta aos tratamentos com estimulação elétrica transcraniana (EET). Pacientes com FM apresentaram maior eficácia no tratamento com ETCC nos escores relacionados à memória de curto prazo. Isso somente quando considerado o estado de neuroplasticidade basal medido pelos valores séricos de *BDNF* (SANTOS, *et al.*, 2018). Igualmente, o *BDNF* basal foi um preditor na diminuição dos escores de dor em pacientes com FM após a aplicação de 60 sessões da ETCC domiciliar (BRIETZKE, *et*

al.,2020). Ademais, a melhora cognitiva em pacientes com FM está relacionada à diminuição do *BDNF* sérico após 20 sessões de tratamento com ETCC ativa (SERRANO, *et al.*, 2022a). Esses resultados demonstram que a ETCC age modulando a neuroplasticidade disfuncional na FM e apontam a possibilidade da experimentação de outras técnicas de EET.

2.2 ESTIMULAÇÃO CEREBRAL NÃO INVASIVA: HISTÓRICO

2.2.1 Aspectos Históricos e Conceituais

Os primeiros relatos históricos do uso de estimulação cerebral (EC) para fins medicinais remontam à Antiguidade, conforme descrição do médico romano *Scribonius Largus*, com a aplicação da descarga elétrica do “peixe-torpedo” para alívio de dores de cabeça. Foi no período da Modernidade que a utilização da eletricidade para fins terapêuticos ganhou impulso. Em 1800, Alessandro Volta desenvolveu a pilha voltaica e, no final do século XIX, Michael Faraday descreveu o fenômeno da indução eletromagnética, ou seja, a geração de um campo magnético pela passagem de uma corrente elétrica (BRUNONI; BOGGIO; FREGNI, 2012).

Somente no século XX a estimulação cerebral não invasiva (*NIBS*) será aplicada para fins terapêuticos. Em 1938, os psiquiatras da Universidade de Roma, Ugo Cerletti e Lucio Bini defenderam o uso de eletroconvulsoterapia (ECT) como forma de indução de convulsão em pacientes psicóticos. A ECT foi amplamente empregada após a II Guerra Mundial, mas, devido ao uso indiscriminado e punitivo em manicômios, a técnica perdeu força nos anos 80, principalmente com a difusão do movimento antipsiquiátrico (PASSIONE, 2004). Além disso, o crescimento da indústria farmacêutica com o aperfeiçoamento dos psicofármacos na psiquiatria e neurologia levaram ao abandono das *NIBS* (BRUNONI; BOGGIO; FREGNI, 2012).

As *NIBS* voltaram ao cenário clínico somente no final do século XX com o surgimento da EMT desenvolvida por Anthony Barker, através de um campo magnético oscilante, gerado por uma bobina posicionada sobre o crânio, que induz uma corrente elétrica no córtex cerebral, ativando ou inibindo as redes neuronais (GEORGE; ASTON-JONES, 2010). Desde então, diversas técnicas de estimulação cerebral não invasivas se desenvolveram além da EMT. A EET, por exemplo, envolve a passagem de uma corrente elétrica por eletrodos posicionados sobre o crânio e a modulação transcraniana por ultrassom que emprega o posicionamento de um transdutor de ultrassom sobre o crânio (GEBODH, *et al.*, 2019).

Dentro do conjunto das técnicas que utilizam a passagem de corrente elétrica diretamente pelo cérebro via eletrodos, destacamos: a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC);

estimulação transcraniana por corrente alternada (ETCA); estimulação transcraniana por ruído (*tRNS*, do inglês: *transcranial random noise stimulation*); estimulação transcraniana por corrente pulsada (*tPCS*, do inglês: *transcranial pulsed current stimulation*); estimulação transcraniana por corrente contínua oscilatória (*o-tDCS*, do inglês: *oscillating tDCS*) ou estimulação transcraniana por corrente contínua oscilatória sinusoidal (*sotDCS*, do inglês: *sinusoidal oscillating tDCS*). Além dessas técnicas, a ECT e a terapia convulsiva com administração elétrica focal (*FEAST*, do inglês: *focal electrically administered seizure therapy*) fazem parte do cenário (GEBODH, *et al.*, 2019).

A ETCC é uma técnica promissora e segura para o tratamento de várias condições de dor crônica (PACHECO-BARRIOS, *et al.*, 2020), incluindo a FM (LLOYD, *et al.*, 2020). Trata-se de um método terapêutico que modula o potencial de membrana pela aplicação de estímulos elétricos sobre o escalpo. A aplicação de estímulos com carga positiva (anódicos) facilita a despolarização da membrana e aumenta a excitabilidade cortical, mas a aplicação de estímulos de carga negativa (catódicos) inibe o potencial de membrana (REATO, *et al.*, 2019).

O estabelecimento de parâmetros bem determinados contribuem para o desenvolvimento de protocolos de tratamento eficazes. Assim, a intensidade da corrente, duração do estímulo, o tipo de montagem, tamanho do eletrodo influenciam na direção do fluxo de corrente e no campo elétrico gerado, afetando a quantidade de corrente que alcança o córtex cerebral (ANTAL, *et al.*, 2022).

A ETCC apresenta-se como uma técnica com poucos efeitos colaterais e alta tolerabilidade (BENLIDAYI, 2020), tendo um elevado potencial de eficácia terapêutica como demonstrado nas doenças neurodegenerativas (RAHMAN-FILIPAK, *et al.*, 2019), doenças neurológicas e transtornos psiquiátricos (FREGNI, *et al.*, 2021; BRUNONI; PALM, 2019), cognição (SHAH-BASAK, *et al.*, 2019), memória episódica (GALLI, *et al.*, 2019), dor crônica (KNOTKOVA, *et al.*, 2021) e transtornos do neurodesenvolvimento (SALEHINEJAD, *et al.*, 2022). Além dos efeitos neuromodulatórios imediatos sobre o SNC, a ETCC também produz efeitos prolongados que visam à neuroplasticidade das redes neuronais. Esse fenômeno ocorre a partir dos mecanismos de *LTP* e depressão de longa duração (*LTD* do inglês: *long-term depression*). Na *LTP*, ocorre o fortalecimento da conexão sináptica por uma resposta facilitada e duradoura amplamente distribuída no SNC. Em oposição, na *LTD*, verifica-se o enfraquecimento da conexão sináptica por um período prolongado (REATO *et al.*, 2019).

Nesse sentido, o uso frequente da técnica de ETCC produz efeitos mais duradouros e estáveis (BRIETZKE, *et al.*, 2020). O desenvolvimento do aparelho de ETCC para uso domiciliar implica a potencialização desses efeitos terapêuticos no tratamento de diversas doenças e inúmeros transtornos. Assim, Carvalho *et al.*, (2018) demonstraram a viabilidade da utilização de um dispositivo de ETCC para uso domiciliar, salientando a facilidade de utilização do dispositivo,

indicada por uma alta adesão dos pacientes ao tratamento, além da segurança e confiabilidade devido à baixa incidência de efeitos adversos. O dispositivo de ETCC domiciliar encontra-se exemplificado na Figura 3.



Figura 3. Modelo da ETCC domiciliar. (A) Maleta. (B) Touca customizada para posicionamento de eletrodos. (C) equipamento de ETCC para uso domiciliar. (D) Exemplo de utilização.

Em nossos estudos, a aplicação de uma sessão de ETCC na área do CPFDL associada a uma tarefa cognitiva melhorou a função de redes neurais envolvidas na atenção espacial e executiva, assim como reduziu a percepção da dor em pacientes com FM (SANTOS, *et al.*, 2018). Em outro ensaio clínico, demonstramos que o uso de duas sessões de ETCC, prévias à cirurgia para correção de hálux valgus por dor incapacitante, reduziu a dor diária ao repouso e ao movimento, bem como o consumo de analgésicos durante a primeira semana de pós-operatório (RIBEIRO, *et al.*, 2017). Em estudo com desenho fatorial, o uso de ETCC combinada à estimulação intramuscular foi superior a cada uma das técnicas usadas isoladamente e ao efeito do tratamento simulado na dor de osteoartrite de joelho severa (DA GRAÇA-TARRAGÓ, *et al.*, 2019).

O efeito da ETCC está relacionado ao alvo da estimulação. O M1 tem sido relacionado à modulação do sistema somatossensorial (AGBOADA, *et al.*, 2019), o que explica o uso dessa área para aplicação de estímulos no tratamento da dor. Evidências sugerem que o emprego da ETCC sobre M1 modula a dor por efeitos corticais reduzindo a conectividade entre os núcleos talâmicos ventrolateral, CPF e a área motora suplementar (Pacheco-Barrios, *et al.*, 2020). Outra área-alvo da ETCC relacionada à dor é o CPFDL, comumente ativo durante os episódios álgicos, com função importante nos processos de predição, avaliação e reinterpretação da dor (ONG; STOHLER; HERR.

2019). O CPF faz parte da rede de conexões do SMDD e parece modular estruturas envolvidas com os componentes emocional e cognitivo da dor, que incluem o CPF medial bilateral, córtex insular anterior, CCA, amígdala bilateral, núcleo magno da rafe, substância cinzenta periaquedutal e giro frontal médio conforme evidenciado em vários estudos recentes (DELDAR, *et al.*, 2018; DUTRA, *et al.*, 2020; DE BRITO ARANHA, *et al.* 2022).

Esses resultados reforçam o pressuposto de que a estimulação do CPFDL possa influenciar aspectos emocionais e cognitivos da dor. Além disso, em pesquisa atual, demonstramos que 60 sessões de ETCC, aplicadas sobre o CPFDL, reduziram não apenas a percepção da dor, mas também os sintomas depressivos, melhorando a capacidade funcional de mulheres diagnosticadas com FM (BRIETZKE, *et al.*, 2020). Esse conjunto de dados contribuem para a hipótese de que a estimulação do CPFDL constitui uma via para a modulação da dor, especialmente relacionada aos sintomas psicoafetivos.

Considerando o impacto negativo dos sintomas associados a FM, a relevância de estudar essa patologia é inquestionável pela necessidade de progredirmos na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos aí implicados com vistas ao avanço terapêutico. Neste cenário, está inserido o presente estudo, que busca avaliar o efeito da ETCC domiciliar comparando a aplicação sobre o CPFDL e M1 e seu impacto na conectividade dos circuitos neuronais relacionados à dor. Isso é particularmente relevante frente à complexidade dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da FM, motivo que justifica a utilização de recursos diversos para compreender como essa técnica de neuromodulação pode modificar os processos disfuncionais de plasticidade mal-adaptativa, subjacente a sensibilização central, que parece ser um mecanismo central em sua fisiopatologia. Assim sendo, ratificamos nosso objetivo de colaborar com a descoberta e disseminação de informações que possam trazer maior clareza sobre o efeito da ETCC nos diferentes mecanismos que permeiam a fisiopatologia da FM. Através disso, almejamos, conseqüentemente, contribuir com o avanço no tratamento da doença, atenuando o expressivo prejuízo causado à vida dos pacientes e o pesado encargo sócio-econômico a eles e à sociedade.

2.3 RITMOS CEREBRAIS E CONECTIVIDADE NEURAL NA FM

Ritmos cerebrais ou oscilações cerebrais referem-se a flutuações rítmicas dos sinais de conjuntos neurais registrados por técnicas como EEG ou MEG. As oscilações cerebrais originam-se da interação dinâmica de excitação e inibição de redes neuronais promovendo a sincronização periódica de potenciais de ação. A sincronização da atividade cerebral pode ocorrer *dentro de e entre* áreas cerebrais diferentes e estão associadas a uma ampla variedade de funções sensoriais,

cognitivas e comportamentais. A interpretação de seu significado funcional varia conforme a dinâmica do fluxo de informações entre as redes envolvidas (PLONER; SORG; GROSS, 2017).

2.3.1 Conectividade Funcional

A conectividade cerebral visa descrever os padrões de interação *dentro de e entre* diferentes regiões cerebrais baseada no conceito de integração funcional, ou seja, descrever a ativação coordenada de conjuntos de sistemas neurais distribuídos em diferentes áreas corticais. Assim, a conectividade funcional (CF) pode ser definida em termos de conexões estatísticas (correlações ou covariância), das respostas neurais, em diferentes localizações anatômicas subjacentes às configurações funcionais corticais. Dito de outro modo, conexões através das quais podemos averiguar como os neurônios interagem entre si, sincronizando sua atividade dinâmica (CHIARION, *et al.*, 2023).

A CF pode ser medida em termos de acoplamento (não direcionada) e causalidade (direcionada). O acoplamento refere-se à existência de uma relação estatística (correlação e informação mútua) dos sinais registrados por meio de medidas de conectividade simétrica que quantificam a ocorrência de eventos neurofisiológicos simultâneos temporalmente, mas espacialmente distantes. Em contraste, a causalidade refere-se à presença de uma relação de causa e efeito entre dois sinais cerebrais, defasada no tempo, que pode ser avaliada por meio de medidas de conectividade direcionada como causalidade de Granger, coerência direcionada, coerência direcionada parcial e entropia de transferência. A coerência é uma abordagem que avalia a conectividade direcionada no domínio da frequência do sinal assumindo que os dados adquiridos são ricos em componentes rítmicos individuais (CHIARION, *et al.*, 2023).

2.3.2 Coerência defasada

As oscilações cerebrais derivam da atividade neural e são normalmente avaliadas através da medição de sua força ou coerência. No entanto, nenhuma medida reflete diretamente a principal característica das oscilações, sua ritmicidade. Ela deriva da natureza repetitiva das oscilações neurais permitindo a previsão de fases futuras a partir da fase corrente. Assim, quanto mais periódica a forma da onda, mais rítmico é o sinal e mais fases futuras da onda podem ser previstas. No entanto, a atividade neuronal não é totalmente oscilatória, sendo composta por atividades transitórias (FRANSEN; VAN EDE; MARIS, 2015).

As oscilações neuronais podem ser estimadas pela densidade espectral de potência (*PSD* do inglês: *potential spectral density*) para detectar as periodicidades das oscilações através da

observação dos picos nas frequências correspondentes a essas periodicidades. No entanto, os ritmos e a periodicidade dificilmente podem ser quantificados diretamente a partir da representação no domínio do tempo. A base da estimativa espectral é a transformada de Fourier que decompõe um sinal em um conjunto de componentes senoidais, isto é, a soma de todos os componentes descreve perfeitamente o sinal observado. A *PSD* pode ser calculada com base na transformada de Fourier e descreve como a potência de um sinal aleatório é distribuída em diferentes frequências. No entanto, a *PSD* não reflete apenas a amplitude média dos componentes senoidais, mas também das atividades cerebrais transitórias (ZHANG, 2019).

A coerência defasada é uma medida direta da ritmicidade, pois quantifica a consistência de fase entre diferentes intervalos de tempo no mesmo local de registro. A coerência defasada não depende da amplitude da onda, e, ao contrário da *PSD*, diferencia entre sinais rítmicos e transientes, sendo adequada para investigar a conectividade funcional entre diferentes locais do cérebro (FRANSEN; VAN EDE; MARIS, 2015). A coerência defasada (λ) é a coerência entre um sinal (x_n) e a versão defasada desse mesmo sinal (x_{n+1}) conforme expressada pela seguinte fórmula:

$$\lambda(k) = \left| \frac{\sum_{n=1}^{N-1} f(x_n)_k f(x_{n+1})_k^H}{\sqrt{(\sum_{n=1}^{N-1} |f(x_n)_k|^2)(\sum_{n=1}^{N-1} |f(x_{n+1})_k|^2)}} \right| \quad (1)$$

Onde:

$\lambda(k)$ significa coerência defasada.

$f(x_n)$ significa a transformada de Fourier do sinal x_n .

k indica o índice da frequência de interesse na série de frequências de Fourier.

H denota a transposição Hermitiana (conjugado complexo).

A figura 4 ilustra como é calculada a coerência defasada, utilizando o registro de um sinal hipotético gravado, denominado x . Esse processo de cálculo é denominado de *multitaper estimation* (MARIS; SCHOFFELEN; FRIES, 2007). O sinal é segmentado em *epochs* adjacentes de períodos iguais (conforme Fig. 4A). A seguir, são calculados os coeficientes de Fourier para cada *epoch*, as amplitudes e fases desses coeficientes são representados pelos comprimentos e os ângulos dos vetores, respectivamente (Fig. 4B). Na sequência, também é calculado o produto $f(x_n)_k f(x_{n+1})_k^H$ para cada par de *epochs* adjacentes. A fase desse produto equivale à relação de fase entre as duas *epochs* que compõem esse par. A figura 4C expressa os vetores resultantes no plano complexo desse cálculo no qual o comprimento do vetor representa a amplitude e o ângulo do vetor a relação de fase entre as duas *epochs*. A consistência de fase entre as *epochs* indexa a ritmicidade: quanto mais rítmico o sinal, mais consistentes são as diferenças de fase. A consistência das diferenças de

fase é calculada pela média dos valores dos vetores ao longo dos pares de epochs, valor esse que corresponde ao autoespectro defasado (Fig. 4D). A amplitude do autoespectro defasado aumenta com a relação da consistência de fase entre *epochs* adjacentes ao longo das *epochs* analisadas (FRANSEN; EDE; MARIS, 2015).

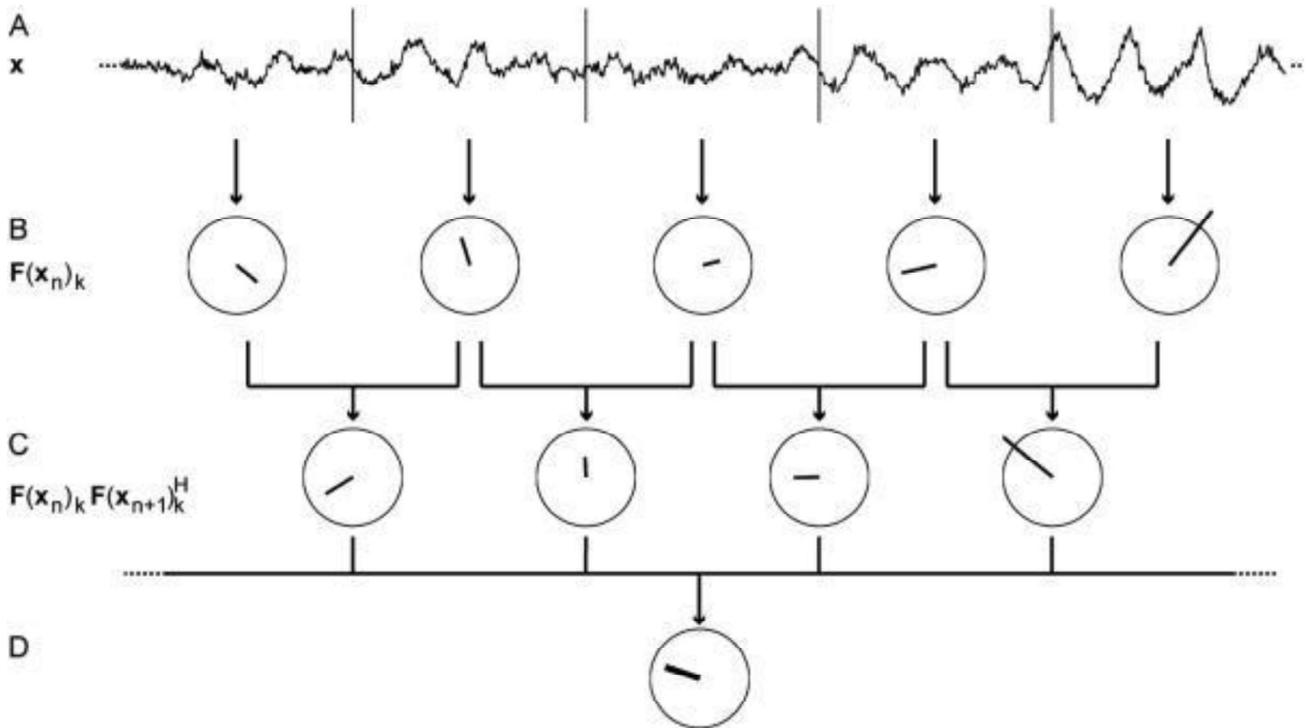


Figura 4. A coerência defasada mede a consistência de fase entre dados segmentados (*epochs*) não sobrepostos. Adaptado de FRANSEN; EDE; MARIS, 2015.

A coerência defasada é calculada normalizando o autoespectro defasado pela amplitude média de todas as *epochs*, resultando em valores entre 0 e 1, que quantificam a ritmicidade do sinal. Sinais rítmicos apresentam valores próximos a 1, enquanto sinais arrítmicos, totalmente imprevisíveis, apresentam valor próximo a 0 (FRANSEN; EDE; MARIS, 2015).

Conforme exposto acima, podemos afirmar que a análise da coerência defasada se apresenta como uma medida da ritmicidade das oscilações neurais confiável para determinar a conectividade entre conjuntos neuronais distantes, bem como permite avaliar a modulação da ritmicidade dessas oscilações.

2.3.3 ELETROENCEFALOGRAMA (EEG)

O registro contínuo da atividade cerebral pela EEG configura-se uma técnica atraente para análise das oscilações e dos circuitos cerebrais relacionadas à dor devido a sua disponibilidade,

segurança e baixo custo. A verificação de anormalidades das funções cerebrais permite o estabelecimento de marcadores cerebrais relacionados à dor crônica. Embora nenhum biomarcador robusto relacionado à percepção da dor medido pela EEG tenha sido identificado (ZIS, *et al.*, 2022), a investigação de potenciais marcadores torna-se útil para a definição do diagnóstico, classificação da dor crônica, favorecendo a descoberta de novas estratégias terapêuticas, como as *NIBS* (DINH, *et al.*, 2019).

Nesse sentido, o CPF demonstra exercer um papel importante na relação entre dor e depressão, ansiedade e perda de cognição. Alterações estruturais são observadas pela perda na substância cinzenta do CPF em pacientes com dor crônica, que podem ser revertidas justamente através do manejo biopsicossocial dessa dor e do uso de terapêuticas como a EMT repetitiva, ETCC, entre outras (ONG; STOHLER; HERR, 2019).

Descobertas recentes sugerem que o CPF medial pode desempenhar um papel central na vinculação da rede de modo padrão com as outras três redes neuronais relacionadas à dor, especialmente em pacientes com dor lombar crônica (TU, *et al.*, 2020). Na FM, observamos alterações funcionais e estruturais nas redes neurais relacionadas à dor, principalmente envolvendo áreas do CPF, do córtex cingulado e das regiões límbicas. Particularmente, o córtex pré-frontal ventromedial e o CPFDL parecem estar no centro das alterações desses circuitos neurais, configurando-se, dessa forma, sítios para os quais podem ser direcionadas terapêuticas que atuem na regulação dos processos inibitórios da dor crônica (MOSCH, *et al.*, 2023).

Na FM, os estudos com EEG apresentam uma variabilidade de resultados indicando diminuição da potência na faixa de frequência delta na ínsula e giro temporal médio e superior, acompanhado de um aumento na faixa de frequência beta localizada na região frontal e giro médio do cíngulo (GONZALEZ-ROLDAN, *et al.*, 2016). Também foram observados aumento nas bandas teta, beta e gama no CPFDL esquerdo e córtex orbitofrontal (LIM, *et al.*, 2016).

Com o intuito de verificar possíveis alterações funcionais produzidas pela FM nos circuitos neuronais relacionados à dor, Zortea *et al* (2021), utilizando o EEG no paradigma do estado de repouso, avaliaram a *PSD* entre mulheres com FM usuárias e não usuárias de medicamentos opióides. Os resultados mostraram que os picos de amplitude considerando a diferença da *PSD* entre as condições de olhos abertos e fechados (OA-OF) foram menores em usuários de opióides nas frequências delta parietal, teta central, beta central e beta parietal. A variação da densidade espectral na condição de OA-OF da frequência delta parietal se correlacionou negativamente com a incapacidade devido à dor. As variações da atividade beta central e parietal correlacionaram-se positivamente com a qualidade do sono. Importante salientar que a frequência beta nas regiões

central e parietal demonstrou ser um marcador sensível para discriminar pacientes com FM usuárias e não usuárias de opióides (ZORTEA, *et al.*, 2021).

Em estudo recente, a aplicação de ETCC anódica sobre o CPFDL esquerdo de idosos saudáveis aumentou as amplitudes dos componentes P200 e P300. Em idosos com doença de *Alzheimer*, a aplicação da ETCC catódica aumentou a amplitude do componente P200 e a atividade da frequência teta na região frontal. Os resultados sugerem que a ETCC tem capacidade de modular a atividade cerebral da região frontal demonstrando uma potencial melhora da memória de trabalho (CÉSPON, *et al.*, 2019).

Em outro estudo, a aplicação de dois protocolos de ETCC aplicadas sobre M1, por 5 e 10 dias consecutivos, comparados à estimulação simulada, não apresentaram efeitos significativos na redução da dor em mulheres diagnosticadas com FM. No entanto, ambos os protocolos foram capazes de modular a atividade cortical da faixa de frequência alfa-2, nas regiões frontal e parietal, alterando aspectos comportamentais relacionados à atenção (DE MELO, *et al.*, 2020).

Considerando outros cenários terapêuticos, a ETCC foi efetiva em modular a PSD e a CF em pacientes que sofreram acidente vascular cerebral (AVC), diminuindo o poder espectral das oscilações delta e da CF global e aumentando o poder espectral e a conectividade global e local das oscilações na frequência alfa (LIU, *et al.*, 2023). No tratamento da epilepsia focal, a estimulação com ETCC catodal durante 5 dias consecutivos diminuiu a descarga da região epileptiforme interictal melhorando a rede funcional medida por EEG (LUO, *et al.*, 2021).

O EEG apresenta-se como uma abordagem confiável para rastrear alterações eletrofisiológicas induzidas pela ETCC, auxiliando a compreensão dos mecanismos de ação dessa técnica terapêutica. Isso permite a discriminação entre respondedores e não respondedores ao tratamento e melhora o rastreamento de alterações neuroplásticas induzidas pelas técnicas de estimulação elétrica, como a ETCC (BOLOGNINI; DIANA, 2021).

Diante disso, a ETCC consegue modular os ritmos cerebrais em regiões específicas do cérebro. Portanto, é importante compreender como a condição de dor crônica na FM altera os ritmos cerebrais e a conectividade entre as áreas relacionadas à dor. Essas alterações podem ser analisadas através do EEG em estado de repouso, sendo possível também verificar o efeito que a ETCC exerce sobre a atividade neural para alívio da dor e melhora dos sintomas na FM.

3 JUSTIFICATIVA

A fibromialgia é uma síndrome que se caracteriza pela presença de dor musculoesquelética crônica e difusa associada a sintomas que afetam o sistema nervoso central incluindo transtornos do sono, cognitivos e de humor. A compreensão da fisiopatologia da FM e das comorbidades associadas podem auxiliar no diagnóstico e na definição de indicadores de sua evolução auxiliando na definição de seu tratamento.

O uso de diversos grupos de medicamentos configura o principal tratamento da FM atualmente, acarretando, muitas vezes, efeitos colaterais que aumentam as queixas por parte dos pacientes. Tratamentos fisioterápicos, massagens, acupuntura, psicoterapia, prática de atividades físicas são complementos ou alternativas.

As técnicas de neuromodulação, devido à facilidade em termos de aplicação, surgem como uma novidade para o tratamento das síndromes de dor crônica. A ETCC domiciliar representa uma das técnicas de estimulação não invasivas com alta tolerabilidade, segurança e poucos efeitos colaterais. Além disso, trata-se de uma técnica econômica e potencialmente móvel, permitindo aplicações clínicas que a tornam uma profícua alternativa ao uso de medicamentos.

Justificamos o presente estudo para demonstrar que o uso da ETCC de uso domiciliar modula os circuitos neuronais relacionados ao processamento da dor e, conseqüentemente, diminui essa dor crônica em pacientes com FM. Através desse auxílio no manejo dos sintomas associados à doença, propomos essa técnica como promissora alternativa de tratamento para síndromes dolorosas.

4 MAPA CONCEITUAL

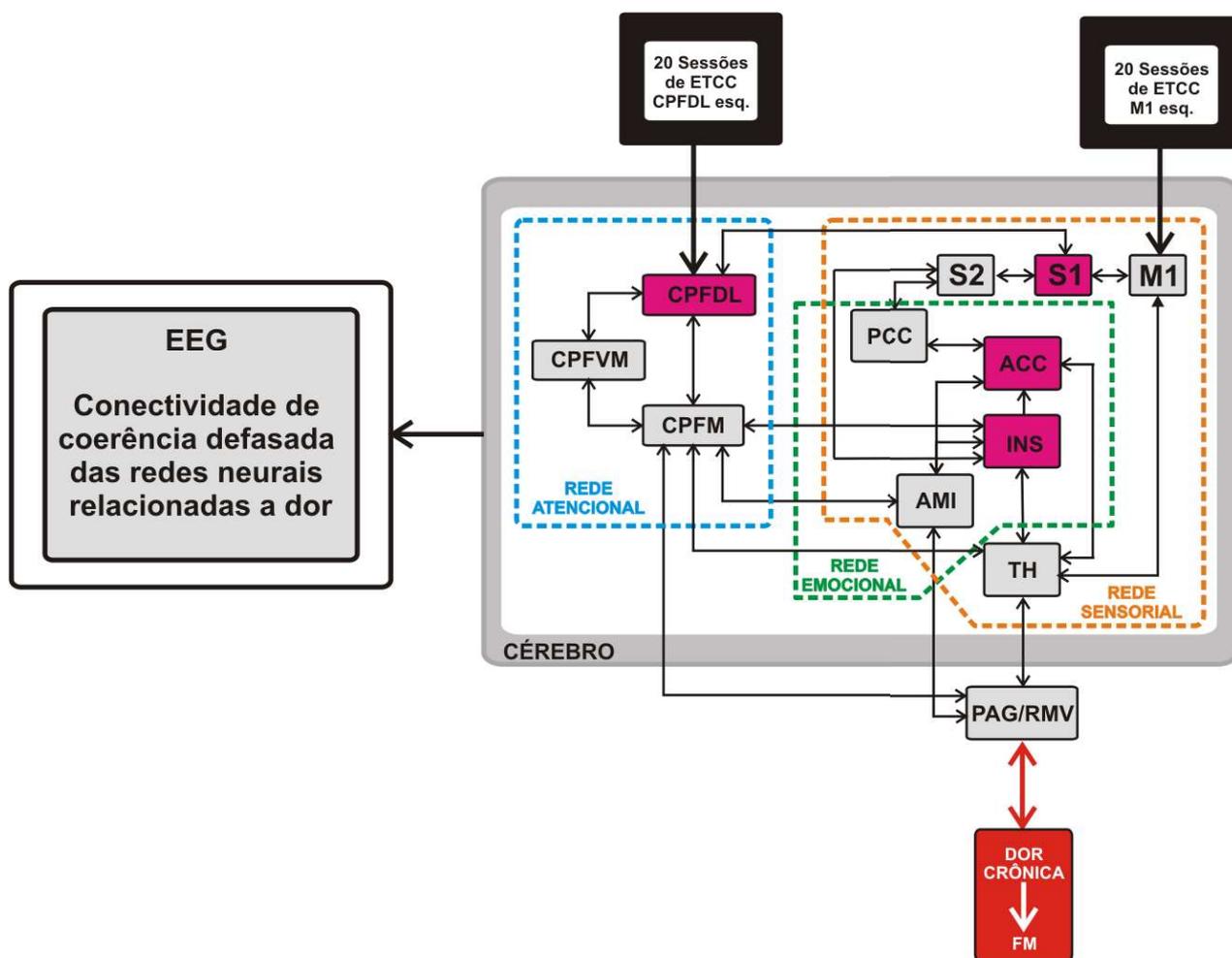


Figura 5. Mapa conceitual do estudo. Córtex motor primário (M1); Córtex somatosensorial primário (S1) e secundário (S2); Córtex cingulado anterior (CAA) e posterior (CCP); Córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL), ventromedial (CPFVM) e medial (CPFM); Ínsula (INS); Amígdala (AMI); Tálamo (TH); Substância cinzenta periaquedutal (PAG); Medula rostroventral (RMV); Eletroencefalografia (EEG).

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

- 1) Comparar o efeito da ETCC domiciliar ativa e simulada sobre M1 e o CPFDL na coerência defasada da conectividade das redes neurais relacionadas à percepção e ao processamento da dor nas diferentes faixas de frequências - delta (1-3.5 Hz), teta (4-7.5 Hz), alfa-1 (8-10 Hz), alfa-2 (10-12Hz), beta-1 (13-18 Hz), beta-2 (18.5-21 Hz), beta-3 (21.5-30 Hz) e gama (30.5-44 Hz) - medidas pela EEG em estado de repouso. Consequentemente, averiguar a associação desse efeito a medidas de disfuncionalidade relacionadas à dor, qualidade de sono, humor e a níveis séricos de *BDNF* em mulheres com FM.

5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- 2) Comparar coerência defasada da conectividade dos circuitos neurais relacionados à percepção e ao processamento da dor nas diferentes faixas de frequência medidas pelo EEG em estado de repouso entre mulheres com FM e saudáveis;
- 3) Determinar a coerência defasada da conectividade dos circuitos neurais relacionados à percepção e ao processamento da dor nas diferentes faixas de frequência medidas pelo EEG em estado de repouso com as medidas de disfuncionalidade relativas à dor, qualidade de sono e a sintomas depressivos em mulheres com FM;
- 4) Investigar a coerência defasada da conectividade dos circuitos neurais relacionados à percepção e ao processamento da dor nas diferentes faixas de frequência em estado de repouso do EEG com os níveis séricos de *BDNF* basais em pacientes com FM.

REFERÊNCIAS

- AGBOADA, D., *et al.* Expanding the parameter space of anodal transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 18185, 2019. doi:10.1038/s41598-019-54621-0
- ANNARUMMA, L., *et al.* The Efficacy of Transcranial Current Stimulation Techniques to Modulate Resting-State EEG, to Affect Vigilance and to Promote Sleepiness. **Brain sciences**, v.8, n.7, p.137, 2018. <https://doi.org/10.3390/brainsci8070137>.
- ANTAL, A., *et al.* Non-invasive brain stimulation and neuroenhancement. **Clinical neurophysiology practice**, v.7, p. 146-165, 2022. doi:10.1016/j.cnp.2022.05.002.
- APKARIAN, A. V., *et al.* Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. **European journal of pain**, v.9, n.4, p.463-84, 2005. doi:10.1016/j.ejpain.2004.11.001.
- ARNOLD, L. M., *et al.* Patient perspectives on the impact of fibromyalgia. **Patient Educ Couns.** v.73, n.1, p.114-20, 2008.. doi: 10.1016/j.pec.2008.06.005.
- AYDEMIR, C., *et al.* Brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*) changes in the serum of depressed women. **Progress in -psychopharmacology & biological psychiatry**, v.30, n.7, p.1256–1260, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.03.025>.
- BAIR, M.J.; KREBS, E.E. Fibromyalgia. **Ann Intern Med.** v.172, n.5, p.ITC33-ITC48, 2020. doi:10.7326/AITC202003030.
- BINDER, D. K.; SCHARFMAN, H. E. Brain-derived neurotrophic factor. **Growth Factors.** v.22, n.3, p.123-31, 2004. doi: 10.1080/08977190410001723308.
- BOLOGNINI, N.; DIANA, L. Multimodal association of tDCS with electroencephalography. **Transcranial Direct Current Stimulation in Neuropsychiatric Disorders: Clinical Principles and Management**, p. 107-126, 2021. doi:10.1007/978-3-030-76136-3_7.
- BRIETZKE, A. P., *et al.* Large Treatment Effect With Extended Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation Over Dorsolateral Prefrontal Cortex in Fibromyalgia: A Proof of Concept Sham-Randomized Clinical Study. **J Pain.** v. 21 n.1-2 p.212-224, 2020. doi:10.1016/j.jpain.2019.06.013.
- BRIETZKE, A. P., *et al.* Potency of descending pain modulatory system is linked with peripheral sensory dysfunction in fibromyalgia: An exploratory study. **Medicine**, v. 98, n.3, e13477, 2019. doi:10.1097/MD.00000000000013477
- BRIGHINA, F., *et al.* Brain Modulation by Electric Currents in Fibromyalgia: A Structured Review on Non-invasive Approach With Transcranial Electrical Stimulation. **Front Hum Neurosci.** v.11, p. 13-40. 2019. doi: 10.3389/fnhum.2019.00040.
- BRUNONI, A. R.; BOGGIO, P. S.; FREGNI, F. Estimulação elétrica no sistema nervoso central: Uma breve revisão histórica. **In: FREGNI, F.; BOGGIO, P. S.; BRUNONI, A. R. (Eds.).**

Neuromodulação terapêutica: princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia. São Paulo: SARVIER, 2012. p. 3-20.

BRUNONI, A. R.; PALM, U. Transcranial direct current stimulation in psychiatry: mood disorders, schizophrenia and other psychiatric diseases. **Practical Guide to Transcranial Direct Current Stimulation: Principles, Procedures and Applications**, p. 431-471, 2019.

CARDINAL, T. M., *et al.* Differential Neuroplastic Changes in Fibromyalgia and Depression Indexed by Up-Regulation of Motor Cortex Inhibition and Disinhibition of the Descending Pain System: An Exploratory Study. **Front Hum Neurosci.** n.13, p.138, 2019. doi:10.3389/fnhum.2019.00138.

CARVALHO, F., *et al.* Home-based transcranial direct current stimulation device development: an updated protocol used at home in healthy subjects and fibromyalgia patients. **JoVE (Journal of Visualized Experiments)**, n. 137, p. e57614, 2018. doi:10.3791/57614.

CAUMO, W. *et al.* Motor Cortex Excitability and *BDNF* Levels in Chronic Musculoskeletal Pain According to Structural Pathology. **Front. Hum. Neurosci.**, v.10, n.357, 2016. doi: 10.3389/fnhum.2016.00357.

CAUMO, W. *et al.* The Central Sensitization Inventory validated and adapted for a Brazilian population: psychometric properties and its relationship with brain-derived neurotrophic factor. **J Pain Res.**, n.10, p.2109-2122, 2017. doi: 10.2147/JPR.S131479.

CAUMO, W. *et al.* Impact of bifrontal home-based transcranial direct current stimulation in pain catastrophizing and disability due to pain in fibromyalgia: a randomized, double-blind sham-controlled study. **The Journal of Pain**, v. 23, n. 4, p. 641-656, 2022. doi:10.1016/j.jpain.2021.11.002.

CESPÓN, J. *et al.* Behavioural and electrophysiological modulations induced by transcranial direct current stimulation in healthy elderly and Alzheimer's disease patients: a pilot study. **Clinical Neurophysiology**, v. 130, n. 11, p. 2038-2052, 2019. doi:10.1016/j.clinph.2019.08.016.

CHIARION, G. *et al.* Connectivity Analysis in EEG Data: A Tutorial Review of the State of the Art and Emerging Trends. **Bioengineering**, v. 10, n. 3, p. 372, 2023. doi:10.3390/bioengineering10030372.

CLAUW, D. J. Fibromyalgia: A Clinical Review. **JAMA**, v.311, n.15, p.1547–1555, 2014. doi: 10.1001/jama.2014.3266.

DA GRACA-TARRAGÓ, M., *et al.* Intramuscular electrical stimulus potentiates motor cortex modulation effects on pain and descending inhibitory systems in knee osteoarthritis: a randomized, factorial, sham-controlled study. **Journal of Pain Research**, p. 209-221, 2019. doi:10.2147/JPR.S181019.

DE BRITO ARANHA, R. E. L., *et al.* Effects on pain and cognition of transcranial direct current stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex in women with chronic migraine. **Neurophysiologie Clinique**, v. 52, n. 4, p. 333-338, 2022. doi:10.1016/j.neucli.2022.07.005

DE MELO, G. A., *et al.* Comparison of two tDCS protocols on pain and EEG alpha-2 oscillations in women with fibromyalgia. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 18955, 2020. doi:10.1038/s41598-020-75861-5.

DE OLIVEIRA FRANCO, Á., *et al.* Functional connectivity response to acute pain assessed by fNIRS is associated with *BDNF* genotype in fibromyalgia: an exploratory study. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 18831, 2022. doi: 10.1038/s41598-022-23476-3.

DE RIDDER, D.; ADHIA, D.; VANNESTE, S. The anatomy of pain and suffering in the brain and its clinical implications. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v.130, p.125-146, 2021. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.08.013.

DEITOS, A., *et al.* Clinical value of serum neuroplasticity mediators in identifying the central sensitivity syndrome in patients with chronic pain with and without structural pathology. **The Clinical Journal of Pain**, v.31, n.11, p.959-967, 2015, doi:10.1097/AJP.000000000000194.

DELDAR, Z., *et al.* Enhancement of pain inhibition by working memory with anodal transcranial direct current stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex. **J Physiol Sci.**,v. 68, p. 825–836, 2018. doi:10.1007/s12576-018-0598-4.

DINH, S. T., *et al.* Brain dysfunction in chronic pain patients assessed by resting-state electroencephalography. **Pain**, v. 160, n. 12, p. 2751, 2019. doi:10.1097%2Fj.pain.0000000000001666.

DURUTURK, N.; TUZUN, E. H.; CULHAOGLU, B. Is balance exercise training as effective as aerobic exercise training in fibromyalgia syndrome? **Rheumatology International**, v.35, n.5, p. 845-854, 2015. doi: 10.1007/s00296-014-3159-z.

DUTRA, L. R. D. V., *et al.* Modulating anxiety and functional capacity with anodal tDCS over the left dorsolateral prefrontal cortex in primary dysmenorrhea. **International Journal of Women's Health**, p. 243-251, 2020. doi:10.2147/IJWH.S226501.

FERNANDEZ-FEIJOO, F.; SAMARTIN-VEIGA, N.; CARRILLO-DE-LA-PEÑA, M. T. Quality of life in patients with fibromyalgia: Contributions of disease symptoms, lifestyle and multi-medication. **Front Psychol.** v.3, n.13, p.924405, 2022. doi: 10.3389/fpsyg.2022.924405.

FRANSEN, A. MM; VAN EDE, F.; MARIS, E. Identifying neuronal oscillations using rhythmicity. **Neuroimage**, v. 118, p. 256-267, 2015. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.06.003.

FREGNI, F., *et al.* Evidence-based guidelines and secondary meta-analysis for the use of transcranial direct current stimulation in neurological and psychiatric disorders. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 4, p. 256-313, 2021.

GALLI, G., *et al.* A systematic review and meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on episodic memory. **Brain stimulation**, v. 12, n. 2, p. 231-241, 2019. doi:10.1016/j.brs.2018.11.008

GALVEZ-SÁNCHEZ, C. M., *et al.* Depression and trait-anxiety mediate the influence of clinical pain on health-related quality of life in fibromyalgia. **J. Affect. Disord.** n.265, p.486–495, 2020. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.129.

GALVEZ-SÁNCHEZ, C.M.; DUSCHEK, S.; REYES DEL PASO G.A. Psychological impact of fibromyalgia: current perspectives. **Psychol Res Behav Manag.** Feb v.13, n.12, p.117-127, 2019. doi: 10.2147/PRBM.S178240.

GEBODH, N. *et al.* Transcranial Direct Current Stimulation Among Technologies for Low-Intensity Transcranial Electrical Stimulation: Classification, History, and Terminology. In: KNOTKOVA, H. *et al.* (Eds.) **Practical Guide to Transcranial Direct Current Stimulation.** Springer, Cham, 2019. p. 3-44.

GELONCH, O. *et al.* The effect of depressive symptoms on cognition in patients with fibromyalgia. **PLoS ONE**, v.13, n.7, p.30-36, 2018. doi: 10.1371/journal.pone.0200057.

GEORGE, M. S.; ASTON-JONES, G. Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). **Neuropsychopharmacology**, v.35, n.1, p.301–316, 2010. doi:10.1038/npp.2009.87.

GLASS, J. M. Fibromyalgia and cognition. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 69, p.20-4, 2008.

GONZÁLEZ-ROLDÁN, A. M., *et al.* Altered Dynamic of EEG Oscillations in Fibromyalgia Patients at Rest. **Pain medicine** (Malden, Mass.), v.17, n.6, p.1058–1068, 2016. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw023>.

JAY, G. W.; BARKIN, R. L. Fibromyalgia. **Disease a Month**, v.61, 66 –111, 2015. doi: 10.1016/j.disamonth.2015.01.002.

JONES, T. G., *et al.* The Prevalence of Fibromyalgia in the General Population A Comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and Modified 2010 Classification Criteria. **Arthritis Rheum.**, v.67, n.2, p.568-575, 2015. doi:10.1002/art.38905.

KERR, B. J., *et al.* Brain-derived neurotrophic factor modulates nociceptive sensory inputs and NMDA-evoked responses in the rat spinal cord. **Journal of Neuroscience**, v. 19, n. 12, p. 5138-5148, 1999. doi:10.1523/JNEUROSCI.19-12-05138.1999.

KNOTKOVA, H., *et al.* Neuromodulation for chronic pain. **The Lancet**, v. 397, n. 10289, p. 2111-2124, 2021. doi:10.1016/S0140-6736(21)00794-7.

KRATZ, A. L., *et al.* Fibrofog in Daily Life: An Examination of Ambulatory Subjective and Objective Cognitive Function in Fibromyalgia. **Arthritis care & research**, v.72, n.12, p.1669-1677. 2020. doi:10.1002/acr.24089.

KRIGOLSON, O. E., *et al.* Choosing MUSE: Validation of a low-cost, portable EEG system for ERP research. **Frontiers in neuroscience**, v. 11, p. 109, 2017. doi:10.3389/fnins.2017.00109.

LE BARS, D., *et al.* Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC) in Animals and in Man. **Acupuncture in Medicine**. v.9, n.2, p.47-56, 1991. doi:10.1136/aim.9.2.47.

LEFAUCHEUR, J. P., *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). **Clin Neurophysiol.** v.128, n.1, p.56-92, 2017. doi: 10.1016/j.clinph.2016.10.087.

- LIM, M., *et al.* Increased low- and high-frequency oscillatory activity in the prefrontal cortex of fibromyalgia patients. **Front Hum Neurosci.** n.10, p.111, 2016. doi: 10.3389/fnhum.2016.00111.
- LIU, M. *et al.* Effects of transcranial direct current stimulation on EEG power and brain functional network in stroke patients. **IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering**, v. 31, p. 335-345, 2022. doi:10.1109/TNSRE.2022.3223116.
- LLOYD, D. M., *et al.* Is transcranial direct current stimulation (tDCS) effective for the treatment of pain in fibromyalgia? A systematic review and meta-analysis. **The journal of pain**, v. 21, n. 11-12, p. 1085-1100, 2020. doi:10.1016/j.jpain.2020.01.003
- LUERDING, R., *et al.* Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: structural correlates of pain-cognition interaction. **Brain: a journal of neurology**, v. 131, p. 3222-31, 2008. doi:10.1093/brain/awn229
- LUO, W-Y., *et al.* Efficacy of cathodal transcranial direct current stimulation on electroencephalographic functional networks in patients with focal epilepsy: preliminary findings. **Epilepsy Research**, v. 178, p. 106791, 2021. doi:10.1016/j.eplepsyres.2021.106791.
- MARIS, E., SCHOFFELEN, J. M., FRIES, P. Nonparametric statistical testing of coherence differences. **J Neurosci Methods.**v.163, n.1, p. 161-75, 2007. doi:10.1016/j.jneumeth.2007.02.011.
- MOSCH, B., *et al.* Neural correlates of control over pain in fibromyalgia patients. **NeuroImage: Clinical**, v. 37, p. 103355, 2023. doi:10.1016/j.nicl.2023.103355.
- MOURAU, A.; IANNETTI, G. D. The search for pain biomarkers in the human brain. **Brain**, v. 141, n. 12, p. 3290-3307, 2018. doi:10.1093/brain/awy281.
- NIR, R.R.; YARNITSKY, D. Conditioned pain modulation. **Curr Opin Support Palliat Care.**; v.9, n.2, p.131-137, 2015. doi:10.1097/SPC.0000000000000126.
- ONG, W-Y; STOHLER, C. S.; HERR, D. R. Role of the prefrontal cortex in pain processing. **Molecular neurobiology**, v. 56, p. 1137-1166, 2019.
- PACHECO-BARRIOS, K., *et al.* Methods and strategies of tDCS for the treatment of pain: current status and future directions. **Expert review of medical devices**, v. 17, n. 9, p. 879-898, 2020. doi:10.1080/17434440.2020.1816168.
- PASSIONE, R. Italian psychiatry in an international context: Ugo Cerletti and the case of electroshock. **History of psychiatry**, v. 15, n. 1, p. 83-104, 2004.
- PETERSEN, K. K., *et al.* Pain inhibitory mechanisms and response to weak analgesics in patients with knee osteoarthritis. **Eur J Pain.** v.23, n.10, p.1904-1912, 2019. doi:10.1002/ejp.1465.
- PIRILDAR, S., *et al.* Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia do not elevate after antipsychotic treatment. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v.28, n.4, p.709-713, 2004. doi:10.1016/j.pnpbp.2004.05.008.

- PLAGHKI, L.; MOURAUX, A. EEG and laser stimulation as tools for pain research. **Curr Opin Investig Drugs**, v. 6, n. 1, p. 58-64, 2005.
- PLONER, M.; SORG, C.; GROSS, J. Brain rhythms of pain. **Trends in cognitive sciences**, v. 21, n. 2, p. 100-110, 2017. doi:10.1016/j.tics.2016.12.001.
- RAHMAN-FILIPIAK, A. *et al.* The use and efficacy of transcranial direct current stimulation in individuals with neurodegenerative dementias. **Practical Guide to Transcranial Direct Current Stimulation: Principles, Procedures and Applications**, p. 473-507, 2019.
- REATO, D., *et al.* Principles of transcranial direct current stimulation (tDCS): introduction to the biophysics of tDCS. **Practical Guide to Transcranial Direct Current Stimulation: Principles, Procedures and Applications**, p. 45-80, 2019. doi:10.1007/978-3-319-95948-1_2.
- RIBEIRO, H., *et al.* Preoperative transcranial direct current stimulation: exploration of a novel strategy to enhance neuroplasticity before surgery to control postoperative pain. A randomized sham-controlled study. **PLoS One**, v. 12, n. 11, p. e0187013, 2017. doi:10.1371/journal.pone.0187013
- ROCKHOLT, M. M., *et al.* In search of a composite biomarker for chronic pain by way of EEG and machine learning: where do we currently stand?. **Frontiers in Neuroscience**, v. 17, p. 1186418, 2023. doi:10.3389/fnins.2023.1186418.
- SALEHINEJAD, M. A., *et al.* A systematic review of randomized controlled trials on efficacy and safety of transcranial direct current stimulation in major neurodevelopmental disorders: ADHD, autism, and dyslexia. **Brain and behavior**, v. 12, n. 9, p. e2724, 2022. doi:10.1002/brb3.2724.
- SANTOS, V. S., *et al.* Cognitive effects of transcranial direct current stimulation combined with working memory training in fibromyalgia: a randomized clinical trial. **Sci Rep.**, v.8, 2018. doi: 10.1038/s41598-018-30127-z.
- SCHINDER, A. F.; BERNINGER, B.; POO, M. Postsynaptic target specificity of neurotrophin induced presynaptic potentiation. **Neuron**, v.25, n.1, 151–163, 2000. doi:10.1016/s08966273(00)80879-x.
- SCHULTZ, T. L., Technical tips: MRI compatible EEG electrodes: advantages, disadvantages, and financial feasibility in a clinical setting. **The Neurodiagnostic Journal**, v. 52, n. 1, p. 69-81, 2012. doi: 10.1080/21646821.2012.11079844.
- SCHWEINHARDT, P; SAURO, K. M.; BUSHNELL, M. C. Fibromyalgia: A Disorder of the Brain? **The Neuroscientist**, vol. 14, n.5, p. 415–421, 2008. doi:10.1177/1073858407312521.
- SERRANO, P. V., *et al.* The effect of home-based transcranial direct current stimulation in cognitive performance in fibromyalgia: A randomized, double-blind sham-controlled trial. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 16, p. 992742, 2022a. doi:10.3389/fnhum.2022.992742.
- SERRANO, P. V., *et al.* Association between descending pain modulatory system and cognitive impairment in fibromyalgia: A cross-sectional exploratory study. **Frontiers in behavioral neuroscience**, 16, 917554, 2022b. doi:10.3389/fnbeh.2022.917554.

- SHAH-BASAK, P. P. *et al.* Transcranial direct current stimulation in cognitive neuroscience. **Practical Guide to Transcranial Direct Current Stimulation: Principles, Procedures and Applications**, p. 597-625, 2019.
- SIKANDAR, S., *et al.* Brain-derived neurotrophic factor derived from sensory neurons plays a critical role in chronic pain. **Brain: a journal of neurology**, v.141, n.4, p.1028–1039, 2018. doi:10.1093/brain/awy009.
- SOSANYA, N. M., *et al.* Involvement of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in chronic intermittent stress-induced enhanced mechanical allodynia in a rat model of burn pain. **BMC Neurosci**, v.20, n.17, 2019. doi:10.1186/s12868-019-0500-1.
- THIBAUT, K., *et al.* BDNF-Dependent Plasticity Induced by Peripheral Inflammation in the Primary Sensory and the Cingulate Cortex Triggers Cold Allodynia and Reveals a Major Role for Endogenous BDNF As a Tuner of the Affective Aspect of Pain. **Journal of Neuroscience**, v.34, n.44, p.14739-14751, 2014. doi:10.1523/JNEUROSCI.0860-14.2014.
- TOCCHETTO, B. F. *et al.* Peripheral body temperature rhythm as a marker of the severity of depression symptoms in fibromyalgia. **Biological Psychology**, v. 177, p. 108494, 2023.
- TU, Y. *et al.* Distinct thalamocortical network dynamics are associated with the pathophysiology of chronic low back pain. **Nature communications**, v. 11, n. 1, p. 3948, 2020. doi:10.1038/s41467-020-17788-z.
- UÇAR, M., *et al.* Health anxiety and depression in patients with fibromyalgia syndrome. The **Journal of international medical research**, v. 43, n.5, p. 679-85, 2015. doi:10.1177/0300060515587578.
- VANEGAS, H.; SCHAIBLE, H. G. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? **Brain Res Brain Res Rev.** v.46, n.3, p.295-309, 2004. doi:10.1016/j.brainresrev.2004.07.004.
- VOLKERS, R. *et al.* Invasive Motor Cortex Stimulation Influences Intracerebral Structures in Patients With Neuropathic Pain: An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis of Imaging Data. **Neuromodulation: journal of the International Neuromodulation Society**, v.23, n.4, p.436-443, 2020. doi:10.1111/ner.13119
- WOLFE, F., *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. **Arthritis Rheum.**, n.33, p.160-172, 1990. doi:10.1002/art.1780330203.
- WOLFE, F., *et al.* Fibromyalgia diagnosis and biased assessment: Sex, prevalence and bias. **PloS one**, v. 13, n. 9, p. e0203755, 2018. doi: 10.1371/journal.pone.0203755.
- YAN, Q., *et al.* Expression of brain-derived neurotrophic factor protein in the adult rat central nervous system. **Neuroscience**, v.78, n.2, 431–448, 1997. doi:10.1016/s0306-4522(96)00613-6.
- YANG, S.; CHANG, M. C. Chronic Pain: Structural and Functional Changes in Brain Structures and Associated Negative Affective States. **International journal of molecular sciences**, v.20, n.13, 3130. 2019. doi:10.3390/ijms20133130.

YUNUS, M. B. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. **Semin Arthritis Rheum.**, v.37, n.6, p.339-352, 2008 doi:10.1016/j.semarthrit.2007.09.003.

ZANETTE, S. A., *et al.* Higher serum S100B and *BDNF* levels are correlated with a lower pressure-pain threshold in fibromyalgia. **Molecular pain**, v.10, n.46, 2014. doi:10.1186/1744-8069-10-46.

ZHANG, Z. Spectral and time-frequency analysis. **EEG Signal Processing and feature extraction**, p. 89-116, 2019.

ZIS, P., *et al.* EEG recordings as biomarkers of pain perception: Where do we stand and where to go?. **Pain and Therapy**, v. 11, n. 2, p. 369-380, 2022. doi:10.1007/s40122-022-00372-2.

ZORTEA, M. *et al.* Spectral Power Density analysis of the resting-state as a marker of the central effects of opioid use in fibromyalgia. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 22716, 2021. doi: 10.1038/s41598-021-01982-0.

ZORTEA, M. *et al.* Transcranial direct current stimulation to improve the dysfunction of descending pain modulatory system related to opioids in chronic non-cancer pain: an integrative review of neurobiology and meta-analysis. **Frontiers in neuroscience**, v. 13, p. 1218, 2019. doi:10.3389/fnins.2019.01218.

7 ARTIGO 1

REVISTA FRONTIER IN NEUROSCIENCE
DOI: 10.3389/fnins.2023.1233979



OPEN ACCESS

EDITED BY

Patrick Stroman,
Queen's University, Canada

REVIEWED BY

Jerin Mathew,
University of Otago, New Zealand
Keren Avirame,
Tel Aviv Sourasky Medical Center, Israel

*CORRESPONDENCE

Wolnei Caumo
✉ wcaumo@hcpa.edu.br

RECEIVED 03 June 2023

ACCEPTED 31 October 2023

PUBLISHED 27 November 2023

CITATION

Alves RL, Zortea M, Serrano PV, Brugnera Tomedi R, Pereira de Almeida R, Torres ILS, Fregni F and Caumo W (2023) High-beta oscillations at EEG resting state and hyperconnectivity of pain circuitry in fibromyalgia: an exploratory cross-sectional study.

Front. Neurosci. 17:1233979.

doi: 10.3389/fnins.2023.1233979

COPYRIGHT

© 2023 Alves, Zortea, Serrano, Brugnera Tomedi, Pereira de Almeida, Torres, Fregni and Caumo. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

High-beta oscillations at EEG resting state and hyperconnectivity of pain circuitry in fibromyalgia: an exploratory cross-sectional study

Rael Lopes Alves^{1,2}, Maxciel Zortea^{2,3}, Paul Vicuña Serrano^{1,2}, Rafaela Brugnera Tomedi², Rodrigo Pereira de Almeida², Iraci L. S. Torres^{1,4}, Felipe Fregni⁵ and Wolnei Caumo^{1,2,6,7*}

¹Post-Graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil, ²Laboratory of Pain and Neuromodulation, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil, ³Health School, University of Rio dos Sinos Valley (Unisinós), São Leopoldo, Brazil, ⁴Pharmacology of Pain and Neuromodulation: Pre-Clinical Investigations Research Group, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil, ⁵Laboratory of Neuromodulation and Center for Clinical Research Learning, Physics and Rehabilitation Department, Spaulding Rehabilitation Hospital, Boston, MA, United States, ⁶Pain and Palliative Care Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil, ⁷Department of Surgery, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

Background: Electroencephalography (EEG) has identified neural activity in specific brain regions as a potential indicator of the neural signature of chronic pain. This study compared the lagged coherence connectivity between regions of interest (ROIs) associated with the pain connectome in women with fibromyalgia (FM) and healthy women (HC).

Methods: We evaluated 64 participants (49 FM and 15 HC) during resting-state EEG sessions under both eyes open (EO) and eyes closed (EC) conditions. In addition to EEG measurements, we assessed clinical and psychological symptoms and serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). The connectivity between eight ROIs was computed across eight different EEG frequencies.

Results: The FM group demonstrated increased connectivity between the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and right anterior cingulate cortex (ACC), specifically in the beta-3 frequency band ($t = 3.441$, $p = 0.044$). When comparing the EO and EC conditions, FM patients exhibited heightened interhemispheric connectivity between insular areas ($t = 3.372$, $p = 0.024$) and between the left insula (INS) and right DLPFC ($t = 3.695$, $p = 0.024$) within the beta-3 frequency band. In the EC condition, there was a negative correlation between pain disability and connectivity in the beta-3 frequency band between the left ACC and the left primary somatosensory cortex (SI; $r = -0.442$, $p = 0.043$). In the EO condition, there was a negative correlation between central sensitization severity and lagged coherence connectivity in the alpha-2 frequency band between the right ACC and left SI ($r = 0.428$, $p = 0.014$). Moreover, in the EO–EC comparison, the lagged coherence connection between the left DLPFC and right INS, indexed by the gamma frequency band, showed a negative correlation with serum BDNF levels ($r = -0.506$, $p = 0.012$).

Conclusion: These findings indicate that increased connectivity between different pain processing circuits, particularly in the beta-3 frequency band during rest, may serve as neural biomarkers for the chronic pain brain signature associated with neuroplasticity and the severity of FM symptoms.

KEYWORDS

fibromyalgia, pain connectome, EEG resting state, sLORETA, lagged coherence connectivity, BDNF

1 Introduction

Fibromyalgia (FM) is a nociplastic pain syndrome characterized by widespread chronic musculoskeletal pain, fatigue, disrupted sleep, cognitive impairment, and mood disturbances (Wolfe et al., 2016). It ranks as the third most common musculoskeletal condition, increasing with age and being more common in women (Jones et al., 2015). FM is a primary chronic pain syndrome caused by either less inhibition of neurons in the medullary and supramedullary nociceptive pathways or more excitability and efficiency of synapses (Yunus, 2007).

The nociceptive system connects with multiple brain regions during pain perception modulated by interactions of ascending and descending pathways. These brain areas compose the pain network that includes the thalamic nuclei (TH), primary and secondary somatosensory cortices (SI and SII), insula (INS), anterior cingulate cortex (ACC), and prefrontal cortex (PFC; Apkarian et al., 2005). These structures collectively constitute a complex neural network, often called the pain matrix, involved in diverse processes such as motor withdrawal, attention, anticipation, memory, and habituation (Peyron and Fauchon, 2019).

The insula, situated deep within the lateral sulcus, between the frontal, temporal, and parietal lobes, acts as a convergence point for diverse information, serving as a hub where sensory, affective, and cognitive inputs converge. Specifically, the anterior insula regulates pain's affective and motivational aspects, while the posterior insula is involved in processing sensory and discriminative aspects (Lu et al., 2016). The connection between the insula and the ACC acts as a salient stimulus switch, sending attention to the PFC, which connects to the default mode network (DMN) and the executive control network (CEN). Chronic pain patients may exhibit structural and functional connectivity changes within pain network regions (Kim and Kim, 2022).

The medial PFC also plays a role in pain control by sending direct projections to the periaqueductal gray (PAG), a key component of the descending pain modulatory system (DPMS; Kummer et al., 2020). Alterations in the PFC's structure, activity, and connections have been associated with both acute and chronic pain (Ong et al., 2019). Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) measurements have indicated that increased activation of the left PFC following thermal stimulation is a sensitive indicator in FM patients with more severe clinical symptoms (Donadel et al., 2021).

The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plays a critical role in promoting the survival, growth, and plasticity of brain neurons. It is involved in various aspects of neural development, synaptic plasticity, and communication between neurons (Antal et al., 2010). The association between pathological conditions and serum BDNF levels, including depression, anxiety, and chronic musculoskeletal pain, has been established (Boulle et al., 2012; Caumo et al., 2017). Brain activity studies have explored the correlation effects with the BDNF. Theta and beta power positively

correlate with serum BDNF levels in the right temporoparietal region in gambling disorder (Kim et al., 2022). Brain connectivity areas involved in pain processing, particularly functional connectivity between the thalamic subregions with the PFC, have been found to be associated with BDNF in individuals with long-term primary dysmenorrhea (Han et al., 2019). The Val/Met BDNF polymorphism has been linked to increased functional connections between the PFC and the motor cortex (MC) in FM patients. In contrast, the Val/Val polymorphism has been linked to reduced functional connections between the PFC and the MC, less active engagement of the DPMS, and FM symptoms that have a greater effect on the quality of life (de Oliveira Franco et al., 2022a). Therefore, it is important to observe possible correlations between serum BDNF levels and brain oscillation in pain-related areas in FM.

Electrophysiological data demonstrates that multiple pain-associated areas present overactivation in theta and low-beta brain oscillations in chronic neurogenic pain patients, which agrees with the concept of thalamocortical dysrhythmia (TCD) that predicts an increase in cortical brain oscillations related to thalamic deactivation (Stern et al., 2006; Ploner and May, 2018).

According to a recent review, electroencephalography (EEG) power spectral analysis of neuropathic pain studies has consistently demonstrated increased theta and high-beta bands and decreased high-alpha and low-beta bands, independent of pain intensity (Mussigmann et al., 2022). Moreover, patients with chronic neuropathic pain have exhibited diminished reactivity across broad EEG bands between eyes open (EO) and eyes closed (EC) conditions over the parieto-occipital region (Vuckovic et al., 2014). This relationship between EC and EO conditions concerning frequency bands and cortical locations provides a valuable physiological approach to analyzing brain functions (Mussigmann et al., 2022).

In another study, FM patients who used opioids on an as-needed basis showed reduced changes in peak amplitudes of EEG oscillations when transitioning from EO to EC conditions. This reduction was particularly pronounced in central theta, central beta, and parietal beta frequency bands. Reduced oscillatory activity in the parietal delta band of cortical activity was negatively correlated with pain-related disability, indicating that FM severity is associated with impaired cortical processing (Zortea et al., 2021). Analyzing brain electrical activity oscillations may serve as a sensitive and valuable approach to understanding the impact of neuroplasticity on disease severity.

Functional connectivity analysis using EEG data provides insights into how different brain regions communicate and work together. One method commonly used for source localization and functional connectivity analysis of EEG data is standardized low-resolution electromagnetic tomography (sLORETA). sLORETA is a distributed source localization method that estimates the neural sources of EEG signals by solving the inverse problem. It uses a three-dimensional head model and EEG recordings to estimate

electrical activity in different brain regions. This method was validated through correlations with other imaging techniques, such as functional magnetic resonance imaging (fMRI) and MRI (Mulert et al., 2004; Kim et al., 2022). Despite the use of a limited number of electrodes, sLORETA has provided valuable insights into the underlying sources of brain activity (Michel and Brunet, 2019). In recent years, several studies have supported the use of sLORETA to explore cortical activity patterns and functional connectivity in various psychiatric and neurological conditions, including bipolar disorder, autism spectrum disorder (ASD), obsessive-compulsive disorder (OCD), tinnitus, and FM (Vanneste et al., 2011; Coben et al., 2014; Vanneste et al., 2017; Yoshimura et al., 2018; Painold et al., 2020).

Functional EEG connectivity has been employed to investigate the interaction among brain structures implicated in chronic pain. The functional dynamics of brain networks in FM patients demonstrate inhibition of the connectivity between the DLPFC, DMN, and descending pain pathways. These connectivity effects were obtained mainly in the alpha-2 frequency band, which indicates the integration of pain in the self-perception characterizing the chronic pain condition (Vanneste et al., 2017).

In a study examining pain in sickle cell disease (SCD) using the sLORETA approach, patients exhibited decreased theta activity in the precuneus while showing increased theta and beta-2 activity in areas related to pain processing, such as the PFC, ACC, the left operculum-insular region and caudate nucleus. The increased theta activity observed in SCD patients is likely caused by the TCD mechanism (Case et al., 2018). Another study assessing patients with radicular or musculoskeletal chronic pain revealed heightened activation of theta and low-alpha bands across various brain regions in the left hemisphere (Prichep et al., 2018).

Functional connectivity describes the pattern of interaction in terms of the statistical methods, correlation, or covariance between different anatomical locations. The coherence method calculates the slope of the phase difference spectrum (phase-lag), providing estimates of the time delay between corresponding time series across a range of frequencies (Chiarion et al., 2023). Regarding EEG coherence source analysis, the sLORETA approach may offer a more comprehensive and accurate assessment than other pairwise measurement techniques (Coben et al., 2014).

Based on the information provided, the objective of this study was to investigate whether the connectivity of regions of interest (ROIs) involved in pain processing differs between FM patients and healthy controls (HC). The study also examined the relationship between brain oscillations in these ROIs and clinical, psychological, and serum BDNF levels in FM patients. By analyzing these relationships, the researchers sought to gain insights into the neural correlates of FM and potentially identify neural markers associated with the severity of clinical symptoms.

2 Methods

2.1 Study design and settings

We conducted a cross-sectional study and used the Strengthening the Reporting of Observational Studies in

Epidemiology (STROBE) guidelines to report the methods and results, which were approved by the Research Ethics Committee at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) under the registration number (2020-0369) according to the international ethical standards based on the Declaration of Helsinki. The study was conducted in accordance with the relevant guidelines and regulations. All participants provided written informed consent before participating in this study.

The study started in September 2019 and stopped due to the COVID-19 pandemic in March 2020. The study restarted in November 2020 with several modifications and restrictions to prioritize the safety of participants and researchers. Data collection was completed in November 2022.

2.2 Participants, recruitment, inclusion, and exclusion criteria

Participants were recruited from the outpatient pain clinic of the HCPA Pain Service, the Basic Health Unit, and across the media. They were women aged 30–65 years diagnosed with FM, according to the American College of Rheumatology (ACR) 2016 (Wolfe et al., 2016). They needed to be literate and report a score of 6 or higher on the Numerical Pain Scale (NPS 0–10) most of the time in the last 3 months. A team of physicians with extensive experience in pain management confirmed the diagnosis. Participants were excluded from the study if they had used alcohol or drugs in the last 6 months, were pregnant, had a neurological disease, or had a history of head trauma or neurosurgery. Additional exclusion criteria were if the patients had decompensated systemic diseases, chronic inflammatory diseases, uncompensated hypothyroidism, another metabolic disease, or were receiving cancer treatment.

In this study, screening was performed on 133 FM participants who were eligible to participate. However, 67 did not meet the inclusion criteria for different reasons, such as living far away from the research center, having trouble getting around on public transportation, and being unemployed. Some screened participants did not meet the diagnostic criteria for FM. In addition, they were excluded if they met the following diagnosis criteria: their pain levels were lower than 6 (NPS 0–10) or if they had another uncompensated clinical disease (rheumatoid arthritis, lupus, hypothyroidism, etc.). Thus, 66 FM were included in the study, but 17 were excluded because of low-quality EEG signals. Thus, in the end, 49 subjects were included in the analysis.

The HC subjects were literate women aged 30–65 years. They were recruited from the local community through social media. They had to take a phone test to ensure they were not sick or on medicine. In the HC, 33 participants were screened, and 16 were included. Seventeen people were excluded from the study because their Beck Depression Inventory-II (BDI-II) score was higher than 13 (Gomes-Oliveira et al., 2012) or because they regularly took painkillers, antidepressants, anticonvulsants, anxiety-reducers, hypnotics, etc. In addition, one subject was excluded from the EEG preprocessing data because of low-quality signals. Thus, the final sample of HC comprised 15 participants.

The final sample comprised 64 participants (49 FM and 15 HC). Demographic and clinical measures are presented in Table 1.

TABLE 1 Demographic and clinical characteristics of the study sample.

	FM group (N = 49)		HC group (N = 15)		p-values
	Mean (SD) or RF (%)	Median (IQ 25–75)	Mean (SD) or RF (%)	Median (IQ 25–75)	
Demographic measures					
Age (years)	48.06 (9.83)	47.00 (40.50, 56.00)	41.47 (8.42)	40.00 (34.00,50.00)	<0.05
Years of formal study	12.07 (4.00)	11.00 (9.25, 15.50)	15.73 (5.06)	17.00 (11.00, 20.00)	<0.05
American College of Rheumatology (ACR) diagnosis tool	22.78 (3.74)	23 (19.50, 25.00)	-	-	-
Employed (yes/no)%	29/20 (59.2%)	-	12/3 (80.0%)	-	0.220
Smoking* (yes/no)%	12/37 (24.5%)	-	0/15 (0.0%)	-	0.054
Drinking* (yes/no)%	24/25 (49.0%)	-	10/5 (66.7%)	-	0.225
Clinical comorbidity					
HAS (yes/no)	15/34 (30.0%)	-	3/12 (20.0%)	-	-
Cardiac disease (yes/no)	2/47 (4.1%)	-	1/14 (6.7%)	-	-
Diabetes disease (yes/no)	4/45 (8.2%)	-	0/15 (0.0%)	-	-
Hypothyroidism (yes/no)	7/42 (14.3%)	-	0/15 (0.0%)	-	-
Asthma (yes/no)	12/37 (24.5%)	-	0/15 (0.0%)	-	-
Epilepsy (yes/no)	0/49 (0.0%)	-	0/15 (0.0%)	-	-
Renal insufficiency (yes/no)	1/48 (2.0%)	-	0/15 (0.0%)	-	-
Biochemical measures					
Serum BDNF (pg/mL)	45.25 (32.87)	31.64 (21.16, 68.65)	-	-	-
Mood, pain, and sleep quality measures					
Beck Depression Inventory (BDI-II)	24.82 (11.01)	24.00 (14.50, 34.50)	-	-	-
Brazilian Portuguese Central Sensitization Inventory (BP-CSI)	62.90 (13.88)	65.00 (52.00, 75.50)	-	-	-
Brazilian Portuguese Pain Catastrophizing Scale	35.57 (10.88)	36.00 (29.00, 44.00)	-	-	-
Pittsburgh Sleep Quality Index (total score)	12.22 (3.53)	13.00 (9.50, 14.00)	-	-	-
Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ; total score)	67.41 (16.66)	71.57 (62.17, 78.40)	-	-	-
Psychiatric disorder					
Major Depressive Disorder (MDD; current; yes/no)	24/25 (49.0%)	-	-	-	-
Generalized Anxiety Disorder ^a (GAD; yes/no)	10/39 (20.4%)	-	-	-	-
Medication use					
Antidepressant (yes/no)	29/20 (59.2%)	-	-	-	-
Anticonvulsant (yes/no)	11/38 (22.4%)	-	-	-	-
Benzodiazepines (yes/no)	7/42 (14.3%)	-	-	-	-
Opioid analgesic (yes/no)	13/36 (26.5%)	-	-	-	-
Non-opioid analgesic (yes/no)	45/4 (91.8%)	-	-	-	-
HAS ^a (yes/no)	12/37 (24.5%)	-	-	-	-

Data are presented as mean and standard deviation (SD) and as median and interquartile ($n=64$) or relative frequencies (RF) and percentage ($n=64$).

2.3 Instruments and assessment of outcomes

2.3.1 Dependent and independent variables

The dependent variables (outcome) were the lagged coherence between ROIs of the pain connectome assessed by delta, theta, alpha-1, alpha-2, beta-1, beta-2, beta-3, and gamma EEG frequencies in the resting state. Other variables of interest were evaluated in FM subjects, such as pain intensity, BDNF serum levels, pain catastrophizing, depressive symptoms, sleep quality, demographic

characteristics, clinical and psychiatric chronic diseases, and psychotropic and analgesic medications. The sequence of assessments is presented in [Figure 1](#).

2.3.1.1 Assessment of the primary outcome

- EEG recording:** Assessments were conducted in a quiet room with the subjects sitting in a comfortable armchair. EEG was recorded using 18 scalp sites according to the 10–20 system ([Jurcak et al., 2007](#)). FP1, FP2, F7, F3, Fz, F4, F8, T7, C3, Cz,

C4, T8, P7, P3, Pz, P4, P8, Oz, and the left ear (EXT), with reference to the right ear (CMS/DRL). The EEG system was the ENOBIO 20, made by Neuroelectrics in Barcelona, Spain. It has a cap with 1.75 cm² gel electrodes in a circle. The impedance was 5 kΩ for all electrodes, with a high dynamic resolution (24 bits, 0.05 μV) and a sampling rate of 500 Hz. A line noise filter (60-Hz) was applied to remove the main line artifacts from the EEG data.

- b. *Resting-state paradigm*: Resting-state EEG was collected for 8 min, with 2 min switched between EC and EO conditions. Participants were instructed to remain awake, relaxed, and thinking-free. During the EO condition, the participants were instructed to keep their eyes on a black cross fixed on the front wall at eye level 1.5 m ahead of the armchair. The EC condition is the level of arousal at rest, and the EO condition is the level of arousal at activation. The difference between EO and EC represents the activation process (Barry et al., 2007).

2.3.1.2 Preprocessing and functional connectivity analysis

The EEG data were cleaned using the open-source toolbox EEGLAB 14.1 (Delorme and Makeig, 2004), which ran in the MATLAB environment (The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, United States). Visual inspection was performed for artifact detection, and segments of bad channels were removed if necessary. Continuous EEG data were band-pass filtered using a simple FIR filter with cutoff frequencies of 0.5–40 Hz, resampled to 250 Hz, and split into 4.096 s epochs (Ponomarev et al., 2014).

Rejection thresholds were determined according to the artifact attributes. To eliminate eye blinks and other quick movements from nonfiltered continuous EEG, 50 μV thresholds were set for the FP1 and FP2 electrodes and 100 μV thresholds for the other electrodes. To eliminate artifacts associated with slow head or body movements, 50 μV thresholds were used for slow waves (0–1 Hz band), while 30 μV thresholds were used for fast waves (20–35 Hz band). Epochs containing artifacts were automatically excluded from the analysis (Jäncke and Alahmadi, 2016). The mean size of the data after artifact

rejections according to conditions was 107 s for the HC group in the EO condition, 140 s for the HC group in the EC condition, 123 s for the FM group in the EO condition, and 146 s for the FM group in the EC condition. To compute brain connectivity, the minimum threshold was fixed at 40 s for each resting-state condition (EO, EC, and the difference between EO and EC; Ponomarev et al., 2014). Subjects or conditions below this threshold were excluded from the analysis.

Functional connectivity measures were estimated using the sLORETA algorithms, which compute the linear dependence (coherence) of electric neuronal activity from several brain regions (Pascual-Marqui et al., 1994; Pascual-Marqui, 2002; Pascual-Marqui, 2007a). Lagged coherence connectivity expresses the coherence measured by the corrected standardized covariance of scalp electric potentials, extracting instantaneous, non-physiological effects due to volume conduction and the low spatial resolution of EEG (Pascual-Marqui, 2007a; Pascual-Marqui, 2007b).

The sLORETA functional connectivity images of lagged coherence were computed in the following discrete frequency bands identified via factor analysis (Kubicki et al., 1979; Paszkiel, 2020): delta (1–3.5 Hz), theta (4–7.5 Hz), alpha-1 (8–10 Hz), alpha-2 (10–12 Hz), beta-1 (13–18 Hz), beta-2 (18.5–21 Hz), beta-3 (21.5–30 Hz), and gamma (30.5–44 Hz).

The EEG electrode coordinates employed by the software are based on the MRI anatomical template from the Montreal Neurological Institute (MNI152), which slices and classifies the neocortical volume (limited to the gray matter) in 6,239 voxels of dimension 5 mm³ (Mandal et al., 2012).

A voxel-wise approach was used to identify the ROIs, and the MNI coordinates of the areas beneath the electrode were determined using sLORETA. The ROIs were established as 10-mm-diameter spheres (Coben et al., 2014; Bosch-Bayard et al., 2022), centered on the peak coordinates obtained from the seed points. These seed points included the left and right primary somatosensory cortex (BA01; Dai et al., 2018), the left (Wang et al., 2022) and right (Cifre et al., 2012) insular cortex (BA47-BA48), the left and right anterior cingulate

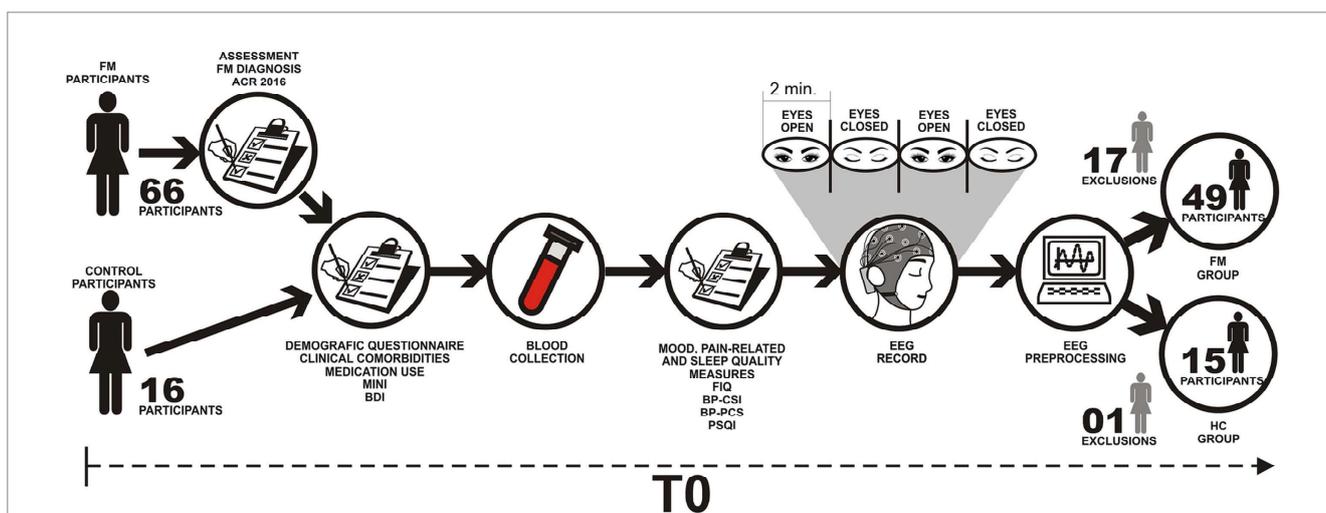


FIGURE 1 Flowchart of the study assessments. FM, Fibromyalgia; HC, Health Controls; ACR, American College of Rheumatology; FIQ, Fibromyalgia Impact Questionnaire; BDI, Beck Depression Inventory; MINI, Mini International Neuropsychiatric Interview; BP-PCS, Pain Catastrophizing Scale; BP-CSI, Central sensitization inventory—Brazilian Portuguese version; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index.

cortex (BA24; Fauchon et al., 2020), and the left and right dorsolateral prefrontal cortex (BA09-BA10-BA46; Fauchon et al., 2020), as indicated by previous studies on the pain network. The specific coordinates are presented in Table 2.

We employed the following steps to characterize changes in EEG-lagged coherence connectivity across ROIs:

Step 1: Independent group comparison of lagged coherence—We compared the lagged coherence between the FM and HC groups in two arousal states, EC and EO. The independent group test was performed to assess whether $FM_{(EC)} = HC_{(EC)}$ and $FM_{(EO)} = HC_{(EO)}$.

Step 2: Independent group comparison of lagged coherence—We examined the difference in lagged coherence between the EC and EO conditions (EO–EC) within the FM and HC groups. The independent group test was conducted to determine if $(FM_{(EO)} - FM_{(EC)}) = (HC_{(EO)} - HC_{(EC)})$.

Step 3: Regression analysis of lagged coherence with independent variables (IV)—In the FM group, we performed regression analysis to explore the relationship between EEG-lagged coherence connectivity and IV in both EC and EO conditions. Single regression analyses were conducted for $FM_{(EC)}$ vs. IV, $FM_{(EO)}$ vs. IV, and the difference between the EC and EO conditions (EO–EC). Paired contrasts were performed for $FM_{(EO-EC)}$ vs. IV.

2.3.2 Assessment of clinical, psychological, and biochemical variables

The tools used to measure psychological and clinical measures were validated in the Brazilian population, and the assessment was performed by psychiatrists and trained psychologists.

- a. The sociodemographic questionnaire contains information related to age, years of study, clinical diagnoses, health problems (self-reported), and medication use.
- b. Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) is a short (15–30 min) structured diagnostic interview aimed at screening for DSM-IV and ICD-10 diagnoses. In the present study, we reported information related to major depressive and manic episodes, panic disorder, social phobia, OCD,

post-traumatic stress disorder, and generalized anxiety disorder (Amorim, 2000).

- c. The Beck Depression Inventory (BDI) is a self-report questionnaire that evaluates depressive symptom severity (Gomes-Oliveira et al., 2012).
- d. The Brazilian Portuguese translation of the Pain Catastrophizing Scale (BP-PCS) was used to assess the emotional dimension of pain and measure how patients perceive it. It is divided into three domains: magnification, helplessness, and rumination, and questions are asked to determine the patient’s feelings and thoughts when they are in pain (Schn et al., 2012).
- e. The central sensitization inventory (CSI) is a tool that identifies key symptoms related to central sensitization processes by quantifying their severity. Part A is a 25-item self-report questionnaire designed to assess health-related symptoms, and Part B (not rated) is designed to determine the presence of one or more specific disorders (Caumo et al., 2017).
- f. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) was used to assess how the quality of life is negatively influenced by FM clinical conditions. The questionnaire is composed of 10 items with scores of 0 to 10. Therefore, the maximum score is 100. Higher scores denote a greater impact of FM symptoms on quality of life (Marques et al., 2006).
- g. The Pittsburgh Sleep Quality Inventory (PSQI) measures sleep quality. This self-reported instrument was used to assess the sleep quality and sleep disturbances that were present over a month through questions about how long it takes to fall asleep, how long people sleep, how they feel about the quality of their sleep, if they take sleeping pills, if they have trouble sleeping during the day, how well they sleep, and if they have problems sleeping. The sum of these items classified the subjects into two groups: good sleepers and poor sleepers (Bertolazi et al., 2011).
- h. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) monoclonal antibodies specific for BDNF were used to measure the blood levels of BDNF (R&D Systems, MN, United States; Chemicine BDNF Sandwich ELISA kit, CYT306; Chemicon/Millipore, Billerica, MA, United States). The inter-assay variance was performed using two plates per kit on 2 days during the same week. All procedures adhered to the manufacturer’s recommendations, with 7.8 pg/mL being the lowest detection limit for BDNF. ELISA was performed at an optical density of 450 nm (Promega, WI, USA; GloMax®-Multi Microplate Reader). Multiplexing assay measurements were performed using a Bio-Plex®-200 instrument (Bio-Rad). Total protein was assessed using bovine serum albumin following the Bradford method.

TABLE 2 Regions of interest (ROIs).

Seed	MNI coordinates			Brodmann area
	x	y	z	
Left SI	−21	−35	68	BA01 (trunk region)
Right SI	20	−33	69	
Left INS	−36	16	−6	BA47 and BA48 (anterior region)
Right INS	36	6	6	
Left ACC	−3	36	16	BA24
Right ACC	2	36	16	
Left DLPFC	−35	40	−24	BA09, BA10 and BA46
Right DLPFC	34	42	24	

ACC, anterior cingulate cortex; INS, insula; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; SI, primary somatosensory cortex.

2.4 Sample size estimation

The sample estimation was based on a prior study that evaluated speech decoding using ANOVA (2 groups × 3 conditions × 4 blocks). Functional connectivity (lagged coherence) was the dependent variable (outcome) measured by EEG between bilateral auditory-related cortical areas (ARCAs) and the Broca’s area (Elmer et al., 2017). This study found an Eta Square = 0.15 (Cohen’s *d* = 0.84) to an alpha of 0.05 and a power of 0.80. For an independent *t*-test,

we determined a sample size of 72 participants according to an allocation ratio of 4:1 between FM and HC. We increased the sample size by 15%, bringing the total to 82 cases (66 FM and 16 HC). This was done to guarantee the power of the study due to possible unexpected events. During the EEG preprocessing data, 17 FM and one HC were excluded because of low-quality EEG signals. Thus, 49 FM subjects and 15 HC were included in the analysis. Sample size estimation was performed using G*Power 3 software (Faul et al., 2007).

Given that this study is exploratory in nature and that the sample size was estimated *a priori*, the power of the analysis was reassessed to ensure the robustness of the results. Based on this assumption, and according to the mean (standard deviation) of lagged coherence connectivity between the left DLPFC and right ACC in the FM group 20.60 (2.22) compared with the HC group 18.19 (2.87), the effect size was $d = 0.93$ for an alpha error lower than 5% and power of 0.87 (means and SD values multiplied by 10^{-4}).

2.5 Statistical analysis

Descriptive statistics were utilized to provide a summary of the primary demographic characteristics of the sample. The normality of data distribution was assessed using the Shapiro–Wilk test. To compare continuous variables between groups, independent sample *t*-tests were employed. Categorical variables were compared between groups using the chi-square test and Fisher's exact tests.

Considering the imbalance on age and education between the FM and HC groups, we performed a linear regression model using the stepwise forward method between groups, adjusting the average of ROIs as a dependent variable in all frequency bands for years of formal education and age as covariates. We transpose each matrix of each participant and perform multiple regression for each ROI in all frequency bands for both conditions, EO and EC. A value of *p* of 0.05 was required to include the covariates in the model. We used the adjusted value for the ROIs whose difference was significant to rebuild all matrices and transpose them to the Loreta package for lagged coherence connectivity analysis between groups. Multiple regression analysis was performed using SPSS software version 22.0 (SPSS, Chicago, IL, United States).

For the independent group analysis of lagged coherence, we employed the sLORETA package, which utilizes nonparametric statistical analyses to compute functional connectivity nodes in lagged coherence for each frequency band across the eight ROIs. To establish contrasts, we performed statistical nonparametric mapping (SnPM) using a *t*-statistic for unpaired groups, with corrections for multiple comparisons. The significance threshold was determined based on a randomization test involving 5,000 permutations. This nonparametric approach is an alternative method rooted in permutation test theory, eliminating the need for Gaussian assumptions while correcting for multiple comparisons (Nichols and Holmes, 2002).

Regression analysis of the lagged coherence was exclusively conducted on FM patients, focusing on lagged coherence for each frequency band between ROIs (the dependent variable) and various independent variables, including FIQ, CSI, BDI, BP-PCS, PSQI, and serum BDNF levels. Linear regressions were computed separately for the EO, EC, and EO–EC conditions. SnPM with 5,000 permutations was employed to determine the significance threshold and correct for multiple comparisons.

3 Results

The demographic measures present significant differences in years of formal study and age between the FM and HC groups, as demonstrated in Table 1.

3.1 Evaluation of lagged coherence connectivity in FM and HC according to EO and EC conditions

Tables 3, 4 show regression analysis using linear regression analyses following the stepwise method to adjust for years of education level and age according to the FM and HC groups. We adjusted each ROI in the EO condition for years of education level and age using linear regression analyses following the stepwise method. The variables of age and education level were retained in the regression models only when they correlated with ROIs that showed a statistically significant difference ($p < 0.05$). We found that age and education level were negatively correlated in the delta and beta-3 frequency bands, whereas they were positively correlated in the alpha-1 and gamma frequency bands, mainly involving the connectivity between the insula with ACC and DLPFC. In the EC condition, age and education levels were negatively correlated with ROIs in the delta, beta-1, and beta-2 frequency bands and positively correlated between ROIs in the alpha-1, beta-3, and gamma bands involving connections between the insula and SI with ACC and DLPFC.

3.2 Analysis of lagged coherence connectivity in the EO, EC conditions according to FM and HC

Figure 2 depicts the lagged coherence connectivity in the EO, EC, and the difference between the EO and EC conditions for comparisons between FM and HC subjects. In the EC condition, there were no significant differences in lagged coherence connectivity between the FM and HC groups.

However, during the EO condition in FM, there was a notable increase in lagged coherence connectivity in the beta-3 frequency band between the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and the right ACC. This enhanced connectivity is presented in Figure 2A.

Furthermore, when comparing the difference between EO and EC conditions (EO–EC), FM patients exhibited heightened interhemispheric connectivity in the beta-3 band between the left and right insular areas and between the left insula and right DLPFC. Increased connectivity is shown in Figure 2B.

3.3 Relationship between lagged coherence connectivity and severity of clinical symptoms and BDNF in FM subjects

Linear regression analyses were conducted in FM patients to explore the relationship between ROI connectivity in distinct frequency bands and various factors, including mood, pain-related measures, sleep quality, and serum BDNF. The results are summarized in Table 5, and the corresponding patterns are shown in Figure 3.

TABLE 3 Linear regression model by stepwise forward method for each ROIs adjusted for years of formal study and age between the FM and HC groups in the EO condition (n = 64).

EO CONDITION								
	β	Std error	β^{sd}	t	ρ	CI 95%	Predicted mean* (SD*)	Adjusted mean* (SD*)
Frequency band (delta)								
Dependent variable: ROI (INS left ↔ ACC left)							308,785 (4,445)	308,749 (4,472)
Age	-450.34	200.4	-0.274	-2.247	0.028	-851.06 to -49.62		
Dependent variable: ROI (INS right ↔ DLPFC left)							320,514 (5,398)	320,472 (5,431)
Age	-546.93	258.1	-0.260	-2.119	0.038	-1062.9 to -30.90		
Dependent variable: ROI (INS right ↔ ACC left)							273,976 (4,844)	273,927 (4,885)
Age	-490.7	229.9	-0.262	-2.134	0.037	-950.3 to -31.14		
Frequency band (Alpha-1)								
Dependent variable: ROI (SI left ↔ INS right)							3574.6 (436.2)	3572.3 (442.9)
Formal education	96.74	42.48	0.278	2.277	0.026	11.82 to 181.6		
Frequency band (beta-3)								
Dependent variable: ROI (INS right ↔ ACC right)							1260.8 (54.35)	1261.1 (55.50)
Formal education	-12.05	5.87	-0.252	-2.2054	0.044	-23.78 to -0.322		
Frequency band (gamma)								
Dependent variable: ROI (SI left ↔ DLPFC right)							4072.7 (122.9)	4073.1 (124.8)
constant	3207.4	287.65		11.150	0.000	2,632 to 3,782		
Age	12.94	4.47	0.378	2.890	0.005	3.98 to 21.90		
Formal education	20.35	9.80	0.272	2.076	0.042	0.75 to 39.96		
Dependent variable: ROI (SI right ↔ DLPFC right)							4420.0 (89.75)	4420.1 (90.57)
Age	9.09	4.40	0.254	2.065	0.043	0.28 to 17.89		
Dependent variable: ROI (INS left ↔ DLPFC right)							934.78 (35.40)	934.42 (35.76)
Age	3.58	1.587	0.276	2.260	0.027	0.41 to 6.75		
Dependent variable: ROI (INS right ↔ DLPFC left)							2477.5 (79.26)	2477.5 (81.04)
Formal education	17.57	7.96	0.270	2.206	0.031	1.65 to 33.50		
Dependent variable: ROI (INS right ↔ ACC left)							934.78 (35.40)	934.42 (35.76)
Formal education	17.44	6.55	0.320	2.662	0.010	4.32 to 30.54		
Dependent variable: ROI (INS right ↔ ACC right)							2119.8 (46.03)	2119.6 (46.67)
Formal education	10.20	4.69	0.266	2.176	0.033	0.83 to 19.58		

β , Unstandardized Coefficients; β^{sd} , Beta Standardized. ACC, anterior cingulate cortex; INS, insula; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; SI, primary somatosensory cortex. *Values multiplied for (10⁶). ** $p < 0.05$.

In the EC condition, pain disability, as measured by FIQ, exhibited a negative correlation with lagged coherence connectivity in the beta-3 frequency band. FM patients with higher pain disabilities demonstrated reduced connectivity between the right ACC and the right SI. This relationship is illustrated in Figure 3A.

In the EO condition, the severity of central sensitization, as assessed by a central sensitization score, was negatively correlated with lagged coherence connectivity between the right ACC and the left SI in the alpha-2 frequency band. The details of this correlation can be found in Table 5 and Figure 3B provides a visual representation.

Furthermore, when examining the paired contrast between EO and EC conditions (EO–EC), serum BDNF levels negatively correlated with the lagged coherence connection between the left DLPFC and the right insular cortex in the gamma frequency band. This association is depicted in Figure 3C; further information can be found in Table 5.

4 Discussion

The main findings of this study indicate that individuals with FM showed heightened connectivity between the left DLPFC and right ACC, which are brain regions involved in attention and emotion processing during the EO condition. When comparing the conditions of EO and EC, FM patients demonstrated increased connectivity between interhemispheric insular cortices, indicating enhanced integration of sensory stimuli and the sensory-discriminative aspects of pain. Moreover, in the difference between EO and EC conditions, FM patients present increased connectivity between the left insula and right DLPFC. FM patients display distinct patterns of lagged coherence connectivity in specific brain regions, particularly in the beta-3 frequency band, during the EO condition, and in the EO–EC comparison. The beta-3 frequency band emerged as a potential

TABLE 4 Linear regression model by stepwise forward method for each ROIs adjusted for years of formal study and age between the FM and HC groups in the EC condition (n = 64).

EC CONDITION								
	β	Std error	β^{Sd}	T	p	CI 95%	Predicted mean* (SD*)	Adjusted mean* (SD*)
Frequency band (delta)								
Dependent variable: ROI (SI left ↔ INS left)							134,853 (5,329)	134,908 (5,349)
Age	-539.93	204.11	-0.318	-2.645	0.010	-947.9 to -131.9		
Dependent variable: ROI (SI left ↔ ACC right)							212,996 (2,551)	213,026 (2,563)
Age	-258.47	111.44	-0.283	-2.319	0.024	-481.2 to -35.7		
Dependent variable: ROI (SI right ↔ INS left)							263,788 (9,221)	263,929 (9,250)
Age	-934.26	383.36	-0.266	-2.437	0.018	-1,700 to -167		
Dependent variable: ROI (INS left ↔ DLPFC left)							254,675 (7,310)	254,802 (7,369)
Age	-740.60	352.59	-0.257	-2.095	0.040	-1,447 to -33.78		
Dependent variable: ROI (INS left ↔ DLPFC right)							249,394 (8052)	249,513 (8070)
Age	-815.79	308.38	-0.318	-2.645	0.010	-1,432 to -199.3		
Dependent variable: ROI (INS left ↔ ACC left)							306,061 (7,214)	306,167 (7,227)
Age	-730.88	310.59	-0.286	-2.353	0.022	-1,351 to -110.0		
Dependent variable: ROI (INS left ↔ ACC right)							349,631 (8,654)	349,777 (8,689)
Age	-876.82	384.04	-0.278	-2.283	0.026	-1,644 to -109		
Dependent variable: ROI (ACC left ↔ ACC right)							465,832 (7,000)	465,933 (7,055)
Age	-70.21	347.10	-0.251	-2.043	0.045	-1,403 to -15.36		
Frequency band (alpha-1)								
Dependent variable: ROI (SI right ↔ INS right)							1463.34 (69.84)	1461.91 (69.64)
Age	7.077	3.519	0.247	2.011	0.049	0.042 to 14.11		
Dependent variable: ROI (INS left ↔ INS right)							1378.44 (138.40)	1378.92 (136.73)
Formal education	30.694	13.367	0.280	2.296	0.025	3.97 to 57.41		
Dependent variable: ROI (INS left ↔ ACC right)							7983.54 (177.36)	7983.22 (179.04)
Formal education	39.336	19.503	0.248	2.017	0.048	0.350 to 78.32		
Frequency band (alpha-2)								
Dependent variable: ROI (SI left ↔ INS left)							597,403 (15,888)	16,030 (16,030)
Age	-1609.6	793.93	-0.249	-2.027	0.047	-3,196 to -22.60		
Dependent variable: ROI (INS left ↔ INS right)							223,576 (4,305)	223,662 (43,41)
Age	-436.18	212.37	-0.252	-2.054	0.044	-860.7 to -11.66		
Frequency band (beta-1)								
Dependent variable: ROI (SI left ↔ ACC right)							48995.6 (455.9)	49002.2 (454.1)
Age	-46.192	18.465	-0.303	-2.502	0.015	-83.10 to -9.28		
Dependent variable: ROI (INS left ↔ DLPFC left)							63278.0 (789.8)	63287.4 (787.7)
Age	-80.016	32.804	-0.296	-2.439	0.018	-145.59 to -14.44		
Frequency band (beta-2)								
Dependent variable: ROI (SI left ↔ ACC right)							221,818 (4,050)	221,879 (4,103)
Age	-410.39	196.42	-0.256	-2.099	0.041	-803.0 to -17.74		
Dependent variable: ROI (SI right ↔ ACC right)							319,276 (5,927)	319,341 (5,959)
Age	-600.49	252.40	-0.288	-2.370	0.021	-1,107 to -93.94		
Frequency band (beta-3)								
Dependent variable: ROI (SI right ↔ DLPFC left)							868.89 (118.59)	868.55 (119.44)
Age	12.015	5.707	0.258	2.105	0.039	0.607 to 23.42		

(Continued)

TABLE 4 (Continued)

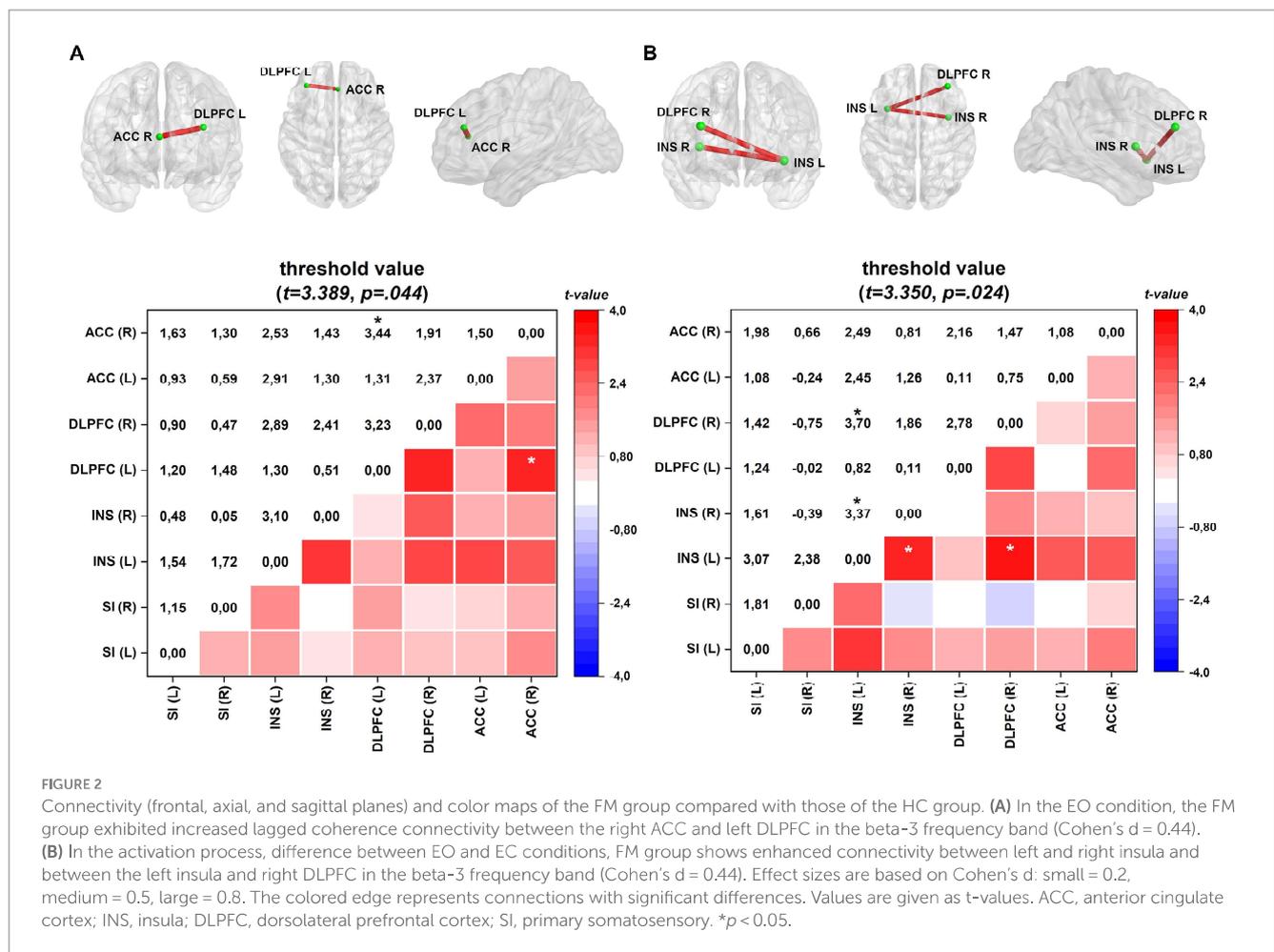
EC CONDITION								
	β	Std error	β^{Sd}	T	p	CI 95%	Predicted mean* (SD*)	Adjusted mean* (SD*)
Dependent variable: ROI (SI right ↔ DLPFC right)							598.36 (52.29)	598.54 (52.70)
Age	5.298	2.220	-0.290	2.386	0.020	0.86 to 9.73		
Dependent variable: ROI (INS left ↔ INS right)							706.30 (23.47)	706.37 (23.42)
Formal education	5.205	2.087	0.302	2.495	0.015	1.03 to 9.37		
Dependent variable: ROI (INS left ↔ DLPFC right)							2414.2 (112.58)	2413.9 (112.92)
Formal education	24.969	10.920	0.279	2.287	0.026	3.14 to 46.79		
Dependent variable: ROI (ACC left ↔ ACC right)							796.74 (44.49)	796.67 (44.91)
Age	4.507	2.138	0.259	2.108	0.039	0.234 to 8.781		
Frequency band (gamma)								
Dependent variable: ROI (SI left ↔ DLPFC left)							3556.6 (211.92)	3554.82 (212.96)
Age	21.470	9.589	0.274	2.239	0.029	2.302 to 40.63		
Dependent variable: ROI (SI left ↔ DLPFC right)							3896.4 (124.0)	3895.5 (124.7)
Age	12.566	6.181	0.250	2.033	0.046	0.209 to 24.92		
Dependent variable: ROI (SI left ↔ ACC right)							1653.6 (40.29)	1653.2 (40.12)
Formal education	-8.936	3.845	-0.283	-2.324	0.023	-16.62 to -1.25		
Dependent variable: ROI (SI right ↔ DLPFC left)							3669.7 (212.8)	3667.9 (213.9)
Age	21.563	9.460	0.278	2.279	0.026	2.65 to 40.47		
Dependent variable: ROI (SI right ↔ ACC left)							1390.0 (54.83)	1389.9 (54.42)
Formal education	-12.16	5.163	-0.287	-2.356	0.022	-22.48 to -1.84		
Dependent variable: ROI (INS right ↔ ACC left)							2178.2 (71.64)	2177.8 (71.69)
Formal education	-15.888	7.640	-0.255	-2.080	0.042	-31.15 to -0.61		
Dependent variable: ROI (DLPFC left ↔ ACC left)							2163.5 (159.2)	2163.0 (160.0)
Age	16.137	7.190	0.274	2.245	0.028	1.76 to 30.50		
Dependent variable: ROI (DLPFC left ↔ ACC right)							2121.8 (81.06)	2121.6 (81.75)
Age	8.213	3.956	0.255	2.076	0.042	0.30 to 16.12		

β , Unstandardized coefficients; β^S , Beta Standardized. ACC, anterior cingulate cortex; INS, insula; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; SI, primary somatosensory cortex. *Values multiplied for (10⁶). **p < 0.05.

marker reflecting the intricate relationship between sensory, affective, and attentional circuits in FM pain processing. In addition, the connectivity measures between SI and ACC, sensory and affective areas, were linked to pain disability and central sensitization in FM patients. Interestingly, higher levels of serum BDNF were inversely correlated with left DLPFC and the right insular cortex neural circuits involved in integrating attentional networks with pain stimuli, indicating a potential role for BDNF in modulating pain-related neural activity in FM.

These findings underscore the relevance of cerebral rhythms and provide insights into the potential of brain oscillations. They include essential details about brain oscillations and how they help different parts of the brain communicate and work together. Furthermore, they can serve as potential markers for various conditions, aiding diagnosis and developing novel therapeutic approaches. According to Alkire et al. (2008), low frequencies have a widespread distribution throughout the brain and are associated with lower arousal states such as deep sleep or anesthesia. According to the same study, higher frequencies show specific spatial interactions during high levels of

alertness, such as when you are stressed or on high alert. Hauck et al. (2015) stated that the sensorimotor system and beta frequency band are closely related. These oscillations are associated with impairments in motor performance (Gilbertson et al., 2005). Furthermore, in terms of cognitive functions, beta bands play a pivotal role in visual attention, perception, emotion, and working memory (Wang, 2010). Abnormal changes in beta oscillations or beta band coherence may result in behavioral and cognitive changes (Engel and Fries, 2010). Patients with neuropathic pain exhibit an increased peak frequency in the beta band (Göschl et al., 2015; Mussigmann et al., 2022). This activity is related to sensory processing and underscores the importance of beta oscillations in chronic pain. González-Roldán et al. (2016) discovered that people with FM have a high degree of coherence in the beta-3 band (23–30 Hz) in the left hemisphere of their brains' centroparietal areas. This result indicates a significant change in functional connectivity in the cortex resulting from sustained chronic pain. These studies show that brain frequencies, especially those in the beta band, are essential for understanding different brain states, such as sensorimotor processing, as well as how



pain and other conditions affect the brain and influence people's behavior.

In patients with FM, lagged coherence analysis revealed heightened connectivity in the beta-3 frequency band between the left DLPFC and right ACC during EO conditions (see Figure 2A). The ACC comprises the salience network and plays a role in emotional and attentional monitoring before perceiving painful stimuli. It facilitates the integration of somatosensory inputs with prefrontal areas involved in decision-making related to pain-related behaviors. The dysfunctional connectivity between pain regions and prefrontal and sensorimotor areas indicates a potential disruption in descending pain inhibition mechanisms (Flodin et al., 2014).

The results of this study suggest that DLPFC is a critical component within pain-related brain regions, including the salience network and the DPMS (Hubbard et al., 2014; Kucyi and Davis, 2015). These regions are also associated with increased connectivity within the DMN (mPFC-posterior cingulate cortex (PCC)/precuneus) or between the DMN and the PAG and periventricular gray (PVG; Kucyi et al., 2014). The dynamic communication between these systems is crucial for attentional engagement with pain (Kucyi and Davis, 2015). When considering the differences between the EO and EC conditions, the FM group exhibited an increased lagged coherence connection between the left and right insula and between the left insula and right DLPFC in the beta-3 band (see Figure 2B). Neuroimaging studies of experimentally induced acute pain have shown that the insula is a key

structure for integrating sensory information with brain regions involved in cognitive, emotional, and executive functions (Bastuji et al., 2016; Adeyelu et al., 2021; Wang et al., 2022). However, the functions of the insula extend beyond pain processing because they are associated with unpleasant interoceptive and exteroceptive experiences (Craig, 2002). The right insula is believed to have a crucial role in regulating negative emotions, including pain, whereas the left insula is known to be activated during empathetic experiences across various emotions (Gu et al., 2013; Lu et al., 2016). Nonetheless, further research is necessary to explore the potential link between insula thickness, insula asymmetry, and widespread pain and their possible relationship with the severity of clinical symptoms. This would contribute to a more comprehensive understanding of these factors and their impact on the manifestation and severity of symptoms.

In the EC condition, we observed a negative correlation between the right ACC and SI in the right hemisphere, as indicated in Table 5 and Figures 3A,B. Specifically, the connectivity within the beta-3 frequency band in the right hemisphere demonstrated an inverse correlation between the impact of FM symptoms on quality of life and the connectivity between the ACC and SI. ACC, a crucial component of the limbic system, is involved in various cognitive and emotional processes. Previous studies have shown that higher levels of connectivity among cortical areas involved in pain processing are associated with decreased pain perception. ACC is particularly involved in the affective aspects of pain because the excitatory activity

TABLE 5 Regression analysis between ROIs and independent variables.

	Intercept	β	SD	Frequency band	R	P
EC CONDITION						
Dependent variable: ROI (right-ACC ↔ right-SI)						
Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)	7.774	-0.033	1.079	Beta-3	-0.442	0.043
EO CONDITION						
Dependent variable: ROI (right-ACC ↔ left-SI)						
Central Sensitization Inventory (CSI)	4,771	9.227	267.3	Alpha-2	0.428	0.014
EO-EC CONDITION						
Dependent variable: ROI (left-DLPFC ↔ right-INS)						
BDNF serum level	2.838	-0.046	2.587	Gamma	-0.506	0.012

Linear regression analyses for FM patients between ROI connectivity in different frequency bands for mood, pain-related, sleep quality, and biochemical measures according to EO, EC, and differences between EO and EC conditions (EO-EC; $n = 49$). β , Unstandardized coefficients; Cohen r , correlation coefficient: small = 0.1, medium = 0.3, large = 0.5. ACC, anterior cingulate cortex; INS, insula; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; SI, primary somatosensory. EO, eyes-open; EC, eyes-closed. *Intercept, β and SD values multiplied by (10^4). ** $p < 0.05$.

of its neurons contributes to the experience of negative emotions related to pain (Foland-Ross et al., 2015; Bliss et al., 2016).

During EO, we found a link between the severity of central sensitization symptoms and connectivity in the alpha-2 frequency band between the right ACC and left SI. The SI is responsible for encoding sensory aspects of pain, whereas the ACC is involved in affective processing. According to an earlier study, when patients with central sensitization are exposed to sensory stimuli, there is more neuronal activity in areas that process sensory information (de Oliveira Franco et al., 2022b). Significant structural, chemical, and functional changes have also been observed in pain-related brain areas, such as the cingulate and somatosensory cortices (Nir et al., 2008; Harte et al., 2018). How the ACC decodes and distinguishes between sensory and affective pain is unclear. According to an earlier study (Schrepf et al., 2016), in pain central sensitization, there might be a reduced antinociceptive brain response in the ACC. This finding implies that the brain's ability to regulate and modulate pain signals could be compromised in individuals experiencing central sensitization (Caumo et al., 2017). In addition, research has demonstrated that chronic pain can enhance the connections between SI and ACC, resulting in heightened nociceptive responses and pain-aversive behaviors (Singh et al., 2020). These findings provide valuable insights into the neurobiological processes underlying FM and indicate potential avenues for utilizing techniques with the potential to remap dysfunctional neural networks. Among these techniques are transcranial electrical stimulation and transcranial magnetic stimulation. However, further studies are necessary to understand the implications of these correlations in the context of FM symptoms.

Our results show that serum BDNF levels and the lagged coherence connection in the gamma frequency band between the DLPFC and the right insula are negatively correlated (see Table 5; Figure 3C). Although the underlying mechanisms are not yet fully understood, it is plausible that gamma frequency band activity is associated with directed attention to pain in sensorimotor areas and positively correlated with increased pain intensity (Hauck et al., 2007). Additionally, individuals with chronic pain, particularly those with nociplastic pain, tend to exhibit higher levels of serum BDNF (Deitos et al., 2015; Stefani et al., 2019). Notably, serum BDNF levels have been conversely correlated with the function of DPMS (Soldatelli et al., 2021). Furthermore,

elevated levels of BDNF in the spinal cord have been linked to reduced inhibitory activity of gamma-aminobutyric acid (GABA) and increased excitability of the spinothalamic tract (Spezia Adachi et al., 2015). Another study involving individuals with FM observed that a standard pain stimulus led to enhanced connectivity between motor areas and PFC (de Oliveira Franco et al., 2022a). In addition, a positive correlation was found between gamma oscillations and serum BDNF levels in response to visuotactile integration processes related to changes in human body image (Hiramoto et al., 2017). These findings shed light on the complex relationship between serum BDNF levels, gamma oscillations, and pain processing in FM. However, further research is necessary to fully comprehend the implications of these associations and their potential clinical relevance.

Our findings indicate that individuals with FM exhibit increased connectivity and activity within the beta-3 frequency band in key brain regions involved in sensory, affective, and attentional processing. Our results heightened connections and activity in the SI, ACC, and DLPFC, which are integral components of the sensorimotor, affective, and attentional circuits, respectively. The increased connectivity in these circuits in FM may reflect altered processing of pain signals and intensified integration of sensory, emotional, and attentional aspects of pain. This heightened engagement of pain-related circuits in FM could contribute to the experience of heightened stress, anxiety, and pain symptoms commonly associated with FM (Abhang et al., 2016). Although we do not have a clear explanation for these findings, they provide valuable insights into the neurobiological mechanisms underlying FM and shed light on the complex interactions between sensory, affective, and attentional processes in pain perception. It is plausible that the increased beta-3 oscillations express the current sensorimotor state involved in pain perception, regulating the affective experience of pain and promoting pain-related behavioral responses (Engel and Fries, 2010; Singh et al., 2020). Their relevance lies in improving the comprehension of these alterations in brain connectivity, which may serve as a neural marker of dysfunctional neuroplasticity and help develop therapeutic approaches for managing FM symptoms.

Several methodological aspects must be addressed in interpreting these results: *First*, this study was cross-sectional; therefore, we could not determine whether long-term chronic pain or a more severe disease was responsible for the electrophysiological changes. *Second*,

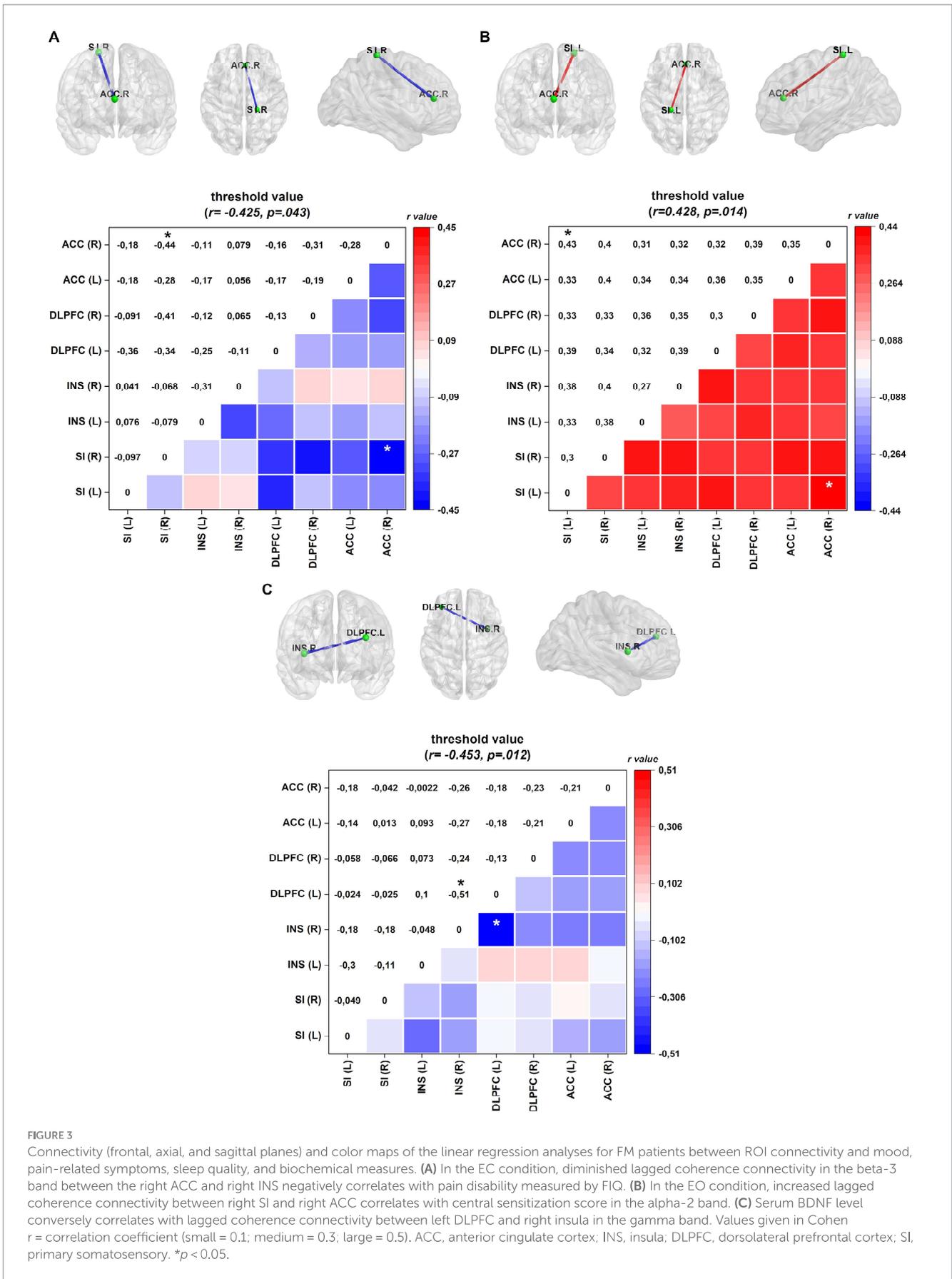


FIGURE 3

Connectivity (frontal, axial, and sagittal planes) and color maps of the linear regression analyses for FM patients between ROI connectivity and mood, pain-related symptoms, sleep quality, and biochemical measures. (A) In the EC condition, diminished lagged coherence connectivity in the beta-3 band between the right ACC and right INS negatively correlates with pain disability measured by FIQ. (B) In the EO condition, increased lagged coherence connectivity between right SI and right ACC correlates with central sensitization score in the alpha-2 band. (C) Serum BDNF level conversely correlates with lagged coherence connectivity between left DLPFC and right insula in the gamma band. Values given in Cohen r = correlation coefficient (small = 0.1; medium = 0.3; large = 0.5). ACC, anterior cingulate cortex; INS, insula; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; SI, primary somatosensory. * $p < 0.05$.

the source localization has a low resolution because of the small number of EEG sensors (18 electrodes). This is sufficient for source reconstruction, but it leads to blurring of the solution and low accuracy. *Third*, the groups were not matched and had different years of schooling and ages. *Fourth*, only women were included because FM is more common in women and because men and women have different ways of dealing with pain, brain activity, and connections (Wolfe et al., 2018). *Fifth*, it is not possible to control all possible confounding factors. Antidepressants, painkillers, mood stabilizers, and antipsychotic medications are a few of these factors that affect people with FM. *Sixth*, the results should be interpreted parsimoniously because the low resolution of EEG connectivity analysis compared to other consolidated neuroimage methods to determine functional connectivity. Lastly, because this is a cross-sectional study, more longitudinal research is needed to determine the role of pain matrix connectivity as a predictor of how chronic pain will change over time.

These findings indicate that increased connectivity between different pain processing circuits, particularly in the beta-3 frequency band during rest, may serve as neural biomarkers for the chronic pain brain signature associated with neuroplasticity and the severity of FM symptoms.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

The studies involving humans were approved by Research Ethics Committee at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. The participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

RA, MZ, and WC conceived and designed the study, participated in the sequence alignment, performed the statistical analysis, and coordinated and drafted the manuscript. RA, PS, and MZ collected and registered the data. RB and RP helped in data preprocessing. IT and FF contributed to study conception and design, interpretation of

results, and review of the manuscript. RA, MZ, and WC made the final review. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Funding

This study was supported by the Committee for the Development of Higher Education Personnel (CAPES) for material support and research grants (PROEX; grants to PV and RA doctorate scholarships, Grant #2018; MZ: PNPd no. 1509885/2015); National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) for research grants (IS: PQ no. 302345/2011-6; WC: PQ no. 301256/2013-6; grants to RB and RP scientific research scholarship); Foundation for the Support of Research at Rio Grande do Sul (FAPERGS) Ministry of Science and Technology. National Council for Scientific and Technological Development (CNPq)/Health Secretary of State of Rio Grande do Sul, Brazil (SEARS); 03/2017 (PPSUS; number: 17/2551-0001). Postgraduate Research Group at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre—FIPE HCPA (support project no. 2020-0369); Brazilian Innovation Agency (FINEP; WC and IS process no. 1245/13).

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2023.1233979/full#supplementary-material>

References

- Abhang, P. A., Gawali, B. W., and Mehrotra, S. C. (2016). "Technological basics of and operation of apparatus" in *Introduction to EEG-and speech-based emotion recognition* (Cambridge: Academic Press), 20–49.
- Adeyelu, T., Gandhi, T., and Lee, C. C. (2021). Crossed connections from insular cortex to the contralateral thalamus. *Front Neural Circuits* 15:710925. doi: 10.3389/fncir.2021.710925
- Alkire, M. T., Hudetz, A. G., and Tononi, G. (2008). Consciousness and anesthesia. *Science* 322, 876–880. doi: 10.1126/science.1149213
- Amorim, P. (2000). Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Brazil J Psychiatry* 22, 106–115. doi: 10.1590/S1516-44462000000300003
- Antal, A., Chaieb, L., Moliadze, V., Monte-Silva, K., Poreisz, C., Thiruganasambandam, N., et al. (2010). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms shape cortical plasticity in humans. *Brain Stimul.* 3, 230–237. doi: 10.1016/j.brs.2009.12.003
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., and Zubieta, J. K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur. J. Pain* 9, 463–484. doi: 10.1016/j.ejpain.2004.11.001
- Barry, R. J., Clarke, A. R., Johnstone, S. J., Magee, C. A., and Rushby, J. A. (2007). EEG differences between eyes-closed and eyes-open resting conditions. *Clin. Neurophysiol.* 118, 2765–2773. doi: 10.1016/j.clinph.2007.07.028
- Bastuji, H., Frot, M., Perchet, C., Magnin, M., and Garcia-Larrea, L. (2016). Pain networks from the inside: spatiotemporal analysis of brain responses leading from nociception to conscious perception. *Hum. Brain Mapp.* 37, 4301–4315. doi: 10.1002/hbm.23310
- Bertolazi, A. N., Fagundes, S. C., Hoff, L. S., Dartora, E. G., Miozzo, I. C., de Barba, M. E., et al. (2011). Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh sleep quality index. *Sleep Med.* 12, 70–75. doi: 10.1016/j.sleep.2010.04.020

- Bliss, T. V., Collingridge, G. L., Kaang, B. K., and Zhuo, M. (2016). Synaptic plasticity in the anterior cingulate cortex in acute and chronic pain. *Nat. Rev. Neurosci.* 17, 485–496. doi: 10.1038/nrn.2016.68
- Bosch-Bayard, J., Biscay, R. J., Fernandez, T., Otero, G. A., Ricardo-Garcell, J., Aubert-Vazquez, E., et al. (2022). EEG effective connectivity during the first year of life mirrors brain synaptogenesis, myelination, and early right hemisphere predominance. *Neuro Image* 252:119035. doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.119035
- Bouille, F., Van den Hove, D. L., Jakob, S. B., Rutten, B. P., Hamon, M., Van Os, J., et al. (2012). Epigenetic regulation of the BDNF gene: implications for psychiatric disorders. *Molecu. psyc.* 17, 584–596. doi: 10.1038/mp.2011.107
- Case, M., Shirinpour, S., Zhang, H., Datta, Y. H., Nelson, S. C., Sadak, K. T., et al. (2018). Increased theta band EEG power in sickle cell disease patients. *J. Pain Res.* 11, 67–76. doi: 10.2147/JPR.S145581
- Caumo, W., Antunes, L. C., Elkfury, J. L., Herbstrith, E. G., Busanello Sipmann, R., Souza, A., et al. (2017). The central sensitization inventory validated and adapted for a Brazilian population: psychometric properties and its relationship with brain-derived neurotrophic factor. *J. Pain Res.* 10, 2109–2122. doi: 10.2147/JPR.S131479
- Chiaroni, G., Sparacino, L., Antonacci, Y., Faes, L., and Mesin, L. (2023). Connectivity analysis in EEG data: a tutorial review of the state of the art and emerging trends. *Bioengineering* 10:372. doi: 10.3390/bioengineering10030372
- Cifre, I., Sitges, C., Fraiman, D., Muñoz, M. A., Balenzuela, P., González-Roldán, A., et al. (2012). Disrupted functional connectivity of the pain network in fibromyalgia. *Psycho. Med.* 74, 55–62. doi: 10.1097/PSY.0b013e3182408f04
- Coben, R., Mohammad-Rezaadeh, I., and Cannon, R. L. (2014). Using quantitative and analytic EEG methods in the understanding of connectivity in autism spectrum disorders: a theory of mixed over- and under-connectivity. *Front. Hum. Neurosci.* 8:45. doi: 10.3389/fnhum.2014.00045
- Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 655–666. doi: 10.1038/nrn894
- Dai, Y. J., Zhang, X., Yang, Y., Nan, H. Y., Yu, Y., Sun, Q., et al. (2018). Gender differences in functional connectivities between insular subdivisions and selective pain-related brain structures. *J. Headache Pain* 19:24. doi: 10.1186/s10194-018-0849-z
- de Oliveira Franco, Á., da Silveira Alves, C. F., Vicuña, P., Bandeira, J., de Aratana, M. A., Torres, I. L. S., et al. (2022b). Hyper-connectivity between the left motor cortex and prefrontal cortex is associated with the severity of dysfunction of the descending pain modulatory system in fibromyalgia. *PLoS One* 17:e0247629. doi: 10.1371/journal.pone.0247629
- de Oliveira Franco, Á., de Oliveira Venturini, G., da Silveira Alves, C. F., Alves, R. L., Vicuña, P., Ramalho, L., et al. (2022a). Functional connectivity response to acute pain assessed by fNIRS is associated with BDNF genotype in fibromyalgia: an exploratory study. *Sci. Rep.* 12:18831. doi: 10.1038/s41598-022-23476-3
- Deitos, A., Dussán-Sarria, J. A., de Souza, A., Medeiros, L., da Graça Tarragó, M., Sehn, F., et al. (2015). Clinical value of serum neuroplasticity mediators in identifying the central sensitivity syndrome in patients with chronic pain with and without structural pathology. *Clin. J. Pain* 31, 959–967. doi: 10.1097/AJP.0000000000000194
- Delorme, A., and Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J. Neurosci. Methods* 134, 9–21. doi: 10.1016/j.jneumeth.2003.10.009
- Donadel, D. G., Zortea, M., Torres, I. L. S., Fregni, F., and Caumo, W. (2021). The mapping of cortical activation by near-infrared spectroscopy might be a biomarker related to the severity of fibromyalgia symptoms. *Sci. Rep.* 11:15754. doi: 10.1038/s41598-021-94456-2
- Elmer, S., Kühnis, J., Rauch, P., Abolfazl Valizadeh, S., and Jäncke, L. (2017). Functional connectivity in the dorsal stream and between bilateral auditory-related cortical areas differentially contribute to speech decoding depending on spectro-temporal signal integrity and performance. *Neuropsychologia* 106, 398–406. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2017.10.030
- Engel, A. K., and Fries, P. (2010). Beta-band oscillations—signalling the status quo? *Curr. Opin. Neurobiol.* 20, 156–165. doi: 10.1016/j.conb.2010.02.015
- Fauchon, C., Meunier, D., Faillenot, I., Pomares, F. B., Bastuji, H., Garcia-Larrea, L., et al. (2020). The modular Organization of Pain Brain Networks: an fMRI graph analysis informed by intracranial EEG. *Cerebral Cortex Commun* 1:tgaa088. doi: 10.1093/txcom/tgaa088
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., and Buchner, A. (2007). G*power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav. Res. Methods* 39, 175–191. doi: 10.3758/bf03193146
- Flodin, P., Martinsen, S., Löfgren, M., Bileviciute-Ljungar, I., Kosek, E., and Fransson, P. (2014). Fibromyalgia is associated with decreased connectivity between pain- and sensorimotor brain areas. *Brain Connect.* 4, 587–594. doi: 10.1089/brain.2014.0274
- Foland-Ross, L. C., Sacchet, M. D., Prasad, G., Gilbert, B., Thompson, P. M., and Gotlib, I. H. (2015). Cortical thickness predicts the first onset of major depression in adolescence. *Int. J. Dev. Neurosci.* 46, 125–131. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2015.07.007
- Gilbertson, T., Lalo, E., Doyle, L., Di Lazzaro, V., Cioni, B., and Brown, P. (2005). Existing motor state is favored at the expense of new movement during 13–35 Hz oscillatory synchrony in the human corticospinal system. *J. Neurosci.* 25, 7771–7779. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1762-05.2005
- Gomes-Oliveira, M. H., Gorenstein, C., Lotufo Neto, F., Andrade, L. H., and Wang, Y. P. (2012). Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck depression inventory-II in a community sample. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 34, 389–394. doi: 10.1016/j.rbp.2012.03.005
- González-Roldán, A. M., Cifre, I., Sitges, C., and Montoya, P. (2016). Altered dynamic of EEG oscillations in fibromyalgia patients at rest. *Pain Med.* 17, 1058–1068. doi: 10.1093/pm/pnw023
- Göschl, F., Frieze, U., Daume, J., König, P., and Engel, A. K. (2015). Oscillatory signatures of crossmodal congruence effects: an EEG investigation employing a visuotactile pattern matching paradigm. *Neuroimage* 116, 177–186. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.03.067
- Gu, X., Hof, P. R., Friston, K. J., and Fan, J. (2013). Anterior insular cortex and emotional awareness. *J. Comp. Neurol.* 521, 3371–3388. doi: 10.1002/cne.23368
- Han, F., Liu, H., Wang, K., Yang, J., Yang, L., Liu, J., et al. (2019). Correlation between thalamus-related functional connectivity and serum BDNF levels during the Perioviatory phase of primary dysmenorrhea. *Front. Hum. Neurosci.* 13:333. doi: 10.3389/fnhum.2019.00333
- Harte, S. E., Harris, R. E., and Clauw, D. J. (2018). The neurobiology of central sensitization. *J. Appl. Biobehav. Res.* 23:e12137. doi: 10.1111/jabr.12137
- Hauck, M., Dornick, C., Lorenz, J., Gerloff, C., and Engel, A. K. (2015). Top-down and bottom-up modulation of pain-induced oscillations. *Front. Hum. Neurosci.* 9:375. doi: 10.3389/fnhum.2015.00375
- Hauck, M., Lorenz, J., and Engel, A. K. (2007). Attention to painful stimulation enhances gamma-band activity and synchronization in human sensorimotor cortex. *J. Neurosci.* 27, 9270–9277. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2283-07.2007
- Hiramoto, R., Kanayama, N., Nakao, T., Matsumoto, T., Konishi, H., Sakurai, S., et al. (2017). BDNF as a possible modulator of EEG oscillatory response at the parietal cortex during visuo-tactile integration processes using a rubber hand. *Neurosci. Res.* 124, 16–24. doi: 10.1016/j.neures.2017.05.006
- Hubbard, C. S., Khan, S. A., Keaser, M. L., Mathur, V. A., Goyal, M., and Seminowicz, D. A. (2014). Altered brain structure and function correlate with disease severity and pain catastrophizing in migraine patients. *eNeuro.* 1, ENEURO.0006–ENEURO.14.2014. doi: 10.1523/ENEURO.0006-14.2014
- Jäncke, L., and Alahmadi, N. (2016). Resting state EEG in children with learning disabilities: an independent component analysis approach. *Clin. EEG Neurosci.* 47, 24–36. doi: 10.1177/1550059415612622
- Jones, G. T., Atzeni, F., Beasley, M., Fließ, E., Sarzi-Puttini, P., and Macfarlane, G. J. (2015). The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheumatol.* 67, 568–575. doi: 10.1002/art.38905
- Jurcak, V., Tsuzuki, D., and Dan, I. (2007). 10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: their validity as relative head-surface-based positioning systems. *Neuroimage* 34, 1600–1611. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.09.024
- Kim, Y. R., and Kim, S. J. (2022). Altered synaptic connections and inhibitory network of the primary somatosensory cortex in chronic pain. *Korean J Physiol Pharmacol* 26, 69–75. doi: 10.4196/kjpp.2022.26.2.69
- Kim, K. Y., Lee, J. Y., Moon, J. U., Eom, T. H., and Kim, Y. H. (2022). Comparative analysis of background EEG activity based on MRI findings in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a standardized, low-resolution, brain electromagnetic tomography (sLORETA) study. *BMC Neurol.* 22:204. doi: 10.1186/s12883-022-02736-9
- Kubicki, S., Herrmann, W. M., Fichte, K., and Freund, G. (1979). Reflections on the topics: EEG frequency bands and regulation of vigilance. *Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmakol.* 12, 237–245. doi: 10.1055/s-0028-1094615
- Kucyi, A., and Davis, K. D. (2015). The dynamic pain connectome. *Trends Neurosci.* 38, 86–95. doi: 10.1016/j.tins.2014.11.006
- Kucyi, A., Moayed, M., Weissman-Fogel, I., Goldberg, M. B., Freeman, B. V., Tenenbaum, H. C., et al. (2014). Enhanced medial prefrontal-default mode network functional connectivity in chronic pain and its association with pain rumination. *J. Neurosci.* 34, 3969–3975. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5055-13.2014
- Kummer, K. K., Mitrić, M., Kalpachidou, T., and Kress, M. (2020). The medial prefrontal cortex as a central hub for mental comorbidities associated with chronic pain. *Int. J. Mol. Sci.* 21:3440. doi: 10.3390/ijms21103440
- Lu, C., Yang, T., Zhao, H., Zhang, M., Meng, F., Fu, H., et al. (2016). Insular cortex is critical for the perception, modulation, and Chronification of pain. *Neurosci. Bull.* 32, 191–201. doi: 10.1007/s12264-016-0016-y
- Mandal, P. K., Mahajan, R., and Dinov, I. D. (2012). Structural brain atlases: design, rationale, and applications in normal and pathological cohorts. *J. Alzheimers Dis.* 31, S169–S188. doi: 10.3233/JAD-2012-120412
- Marques, A. P., Santos, A. M. B., Assumpção, A., Matsutani, L. A., Lage, L. V., and Pereira, C. A. B. (2006). Validação da versão brasileira do Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). *Rev. Bras. Reumatol.* 46, 24–31. doi: 10.1590/S0482-50042006000100006
- Michel, C. M., and Brunet, D. (2019). EEG source imaging: a practical review of the analysis steps. *Front. Neurol.* 10:325. doi: 10.3389/fneur.2019.00325
- Mulert, C., Jäger, L., Schmitt, R., Bussfeld, P., Pogarell, O., Möller, H. J., et al. (2004). Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of

- localization and time-course of brain activity in target detection. *Neuroimage* 22, 83–94. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.10.051
- Mussigmann, T., Bardel, B., and Lefaucheur, J. P. (2022). Resting-state electroencephalography (EEG) biomarkers of chronic neuropathic pain. A systematic review. *Neuroimage* 258:119351. doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.119351
- Nichols, T. E., and Holmes, A. P. (2002). Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum. Brain Mapp.* 15, 1–25. doi: 10.1002/hbm.1058
- Nir, R. R., Lev, R., Moont, R., Granovsky, Y., Sprecher, E., and Yarnitsky, D. (2008). Neurophysiology of the cortical pain network: revisiting the role of S1 in subjective pain perception via standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA). *J. Pain* 9, 1058–1069. doi: 10.1016/j.jpain.2008.06.008
- Ong, W. Y., Stohler, C. S., and Herr, D. R. (2019). Role of the prefrontal cortex in pain processing. *Mol. Neurobiol.* 56, 1137–1166. doi: 10.1007/s12035-018-1130-9
- Painold, A., Faber, P. L., Reininghaus, E. Z., Mörkl, S., Holl, A. K., Achermann, P., et al. (2020). Reduced brain electric activity and functional connectivity in bipolar Euthymia: an sLORETA source localization study. *Clin. EEG Neurosci.* 51, 155–166. doi: 10.1177/1550059419893472
- Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 24, 5–12.
- Pascual-Marqui, R. D. (2007a). Instantaneous and lagged measurements of linear and nonlinear dependence between groups of multivariate time series: frequency decomposition. arXiv [Preprint]. Available at: <https://arxiv.org/abs/0711.1455> (Accessed 06 October 2022).
- Pascual-Marqui, R. D. (2007b). Coherence and phase synchronization: generalization to pairs of multivariate time series, and removal of zero-lag contributions. arXiv [Preprint]. Available at: <https://arxiv.org/abs/0706.1776> (Accessed 06 October 2022).
- Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M., and Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int. J. Psychophysiol.* 18, 49–65. doi: 10.1016/0167-8760(84)90014-X
- Paszkiel, S. (2020). *Analysis and classification of EEG signals for brain-computer interfaces*. Springer Cham.
- Peyron, R., and Fauchon, C. (2019). The posterior insular-opercular cortex: an access to the brain networks of thermosensory and nociceptive processes? *Neurosci. Lett.* 702, 34–39. doi: 10.1016/j.neulet.2018.11.042
- Ploner, M., and May, E. S. (2018). Electroencephalography and magnetoencephalography in pain research—current state and future perspectives. *Pain* 159, 206–211. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001087
- Ponomarev, V. A., Mueller, A., Candrian, G., Grin-Yatsenko, V. A., and Kropotov, J. D. (2014). Group independent component analysis (gICA) and current source density (CSD) in the study of EEG in ADHD adults. *Clin. Neurophysiol.* 125, 83–97. doi: 10.1016/j.clinph.2013.06.015
- Prichep, L. S., Shah, J., Merkin, H., and Hiesiger, E. M. (2018). Exploration of the Pathophysiology of chronic pain using quantitative EEG source localization. *Clin. EEG Neurosci.* 49, 103–113. doi: 10.1177/1550059417736444
- Schrepf, A., Harper, D. E., Harte, S. E., Wang, H., Ichesso, E., Hampson, J. P., et al. (2016). Endogenous opioidergic dysregulation of pain in fibromyalgia: a PET and fMRI study. *Pain* 157, 2217–2225. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000633
- Sehn, F., Chachamovich, E., Vidor, L. P., Dall-Agnol, L., de Souza, I. C., Torres, I. L., et al. (2012). Cross-cultural adaptation and validation of the Brazilian Portuguese version of the pain catastrophizing scale. *Pain Med.* 13, 1425–1435. doi: 10.1111/j.1526-4637.2012.01492.x
- Singh, A., Patel, D., Li, A., Hu, L., Zhang, Q., Liu, Y., et al. (2020). Mapping cortical integration of sensory and affective pain pathways. *Curr. Biol.* 30, 1703–1715. doi: 10.1016/j.cub.2020.02.091
- Soldatelli, M. D., Siepmann, T., Illigens, B. M., Souza Dos Santos, V., Lucena, S., Torres, I., et al. (2021). Mapping of predictors of the disengagement of the descending inhibitory pain modulation system in fibromyalgia: an exploratory study. *Br. J. Pain* 15, 221–233. doi: 10.1177/2049463720920760
- Spezia Adachi, L. N., Quevedo, A. S., de Souza, A., Scarabelot, V. L., Rozisky, J. R., de Oliveira, C., et al. (2015). Exogenously induced brain activation regulates neuronal activity by top-down modulation: conceptualized model for electrical brain stimulation. *Exp. Brain Res.* 233, 1377–1389. doi: 10.1007/s00221-015-4212-1
- Stern, J., Jeanmonod, D., and Sarnthein, J. (2006). Persistent EEG overactivation in the cortical pain matrix of neurogenic pain patients. *NeuroI.* 31, 721–731. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.12.042
- Stefani, L. C., Leite, F. M., da Graça, L., Tarragó, M., Zanette, S. A., de Souza, A., et al. (2019). BDNF and serum S100B levels according the spectrum of structural pathology in chronic pain patients. *Neurosci. Lett.* 706, 105–109. doi: 10.1016/j.neulet.2019.05.021
- Vanneste, S., Heyning, P. V., and Ridder, D. D. (2011). Contralateral parahippocampal gamma-band activity determines noise-like tinnitus laterality: a region of interest analysis. *Neuroscience* 199, 481–490. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.07.067
- Vanneste, S., Ost, J., Van Havenbergh, T., and De Ridder, D. (2017). Resting state electrical brain activity and connectivity in fibromyalgia. *PLoS One* 12:e0178516. doi: 10.1371/journal.pone.0178516
- Vuckovic, A., Hasan, M. A., Fraser, M., Conway, B. A., Nasserolelami, B., and Allan, D. B. (2014). Dynamic oscillatory signatures of central neuropathic pain in spinal cord injury. *J. Pain* 15, 645–655. doi: 10.1016/j.jpain.2014.02.005
- Wang, X. J. (2010). Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiol. Rev.* 90, 1195–1268. doi: 10.1152/physrev.00035.2008
- Wang, Z., Yuan, M., Xiao, J., Chen, L., Guo, X., Dou, Y., et al. (2022). Gray matter abnormalities in patients with chronic primary pain: a coordinate-based Meta-analysis. *Pain Physician* 25, 1–13.
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. L., et al. (2016). 2016 revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin. Arthritis Rheum.* 46, 319–329. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012
- Wolfe, F., Walitt, B., Perrot, S., Rasker, J. J., and Häuser, W. (2018). Fibromyalgia diagnosis and biased assessment: sex, prevalence and bias. *PLoS One* 13:e0203755. doi: 10.1371/journal.pone.0203755
- Yoshimura, M., Pascual-Marqui, R., Nishida, K., Kitaura, Y., Mii, H., Saito, Y., et al. (2018). P2-3-8. Change of cross frequency coupling by symptom provocation in obsessive compulsive disorder (OCD) based on sLORETA. *Clin. Neurophysiol.* 129:e39. doi: 10.1016/j.clinph.2018.02.103
- Yunus, M. B. (2007). Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin. Arthritis Rheum.* 36, 339–356. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.12.009
- Zortea, M., Beltran, G., Alves, R. L., Vicuña, P., Torres, I. L. S., Fregni, F., et al. (2021). Spectral power density analysis of the resting-state as a marker of the central effects of opioid use in fibromyalgia. *Sci. Rep.* 11:22716. doi: 10.1038/s41598-021-01982-0

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos nesta tese de doutorado podem ser sintetizados assim: (1) a banda de frequência beta-3 apresenta-se como um potencial biomarcador da elevada conectividade entre os circuitos envolvidos nos componentes sensoriais, afetivos e de atenção no processamento da dor na FM; (2) as redes sensoriais e afetivas estão associadas à disfuncionalidade devido à dor e ao processo de sensibilização central na FM; (3) os níveis séricos de *BDNF* são marcadores da atividade neural nos circuitos atencionais relacionados à dor na FM; (4) a aplicação de 20 sessões de ETCC domiciliar ativa sobre o CPFDL reduz a conectividade, principalmente das bandas de frequência delta e teta entre as regiões envolvidas no processamento cognitivo e emocional da dor, aumentando a integração das redes neurais dessas regiões; (5) o efeito da ETCC domiciliar ativa sobre o CPFDL também contribui para o (re)mapeamento da conectividade das áreas relacionadas à dor, melhorando a qualidade do sono e o comportamento catastrófico em mulheres com FM. Esses resultados demonstram a efetividade terapêutica da ETCC em modular os circuitos neurais relacionados à dor e destacam o CPFDL como uma área-alvo chave para a aplicação da estimulação na neuromodulação desses circuitos e diminuição dos sintomas associados à FM.

Considerando o impacto adverso dos sintomas associados à FM, tem havido avanços significativos na área não apenas na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à doença, mas também no desenvolvimento de abordagens terapêuticas. Nesse contexto, o presente estudo demonstra que a ETCC aplicada em ambiente domiciliar, com a comparação entre a CPFDL e a M1, emerge como uma opção terapêutica promissora. A pesquisa evidencia as alterações causadas pela doença e a capacidade da ETCC de modular a conectividade entre diversos circuitos neurais relacionados à dor, especialmente àqueles responsáveis pelos aspectos sensoriais, afetivos e atencionais.

10 PERSPECTIVAS FUTURAS

Nossas descobertas podem contribuir significativamente para o avanço da ETCC como uma intervenção terapêutica na FM, considerando a complexidade dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia dessa condição. Isso justifica a exploração de diversas abordagens de neuromodulação para compreender como as técnicas podem modificar os processos disfuncionais subjacentes à plasticidade mal-adaptativa, que está associada à sensibilização central e parece ser um componente crucial na fisiopatologia da FM.

Adicionalmente, acreditamos no potencial da utilização dessa técnica no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), devido à sua simplicidade de aplicação, custos acessíveis e alto nível de segurança. Com isso em mente, estamos buscando ampliar as opções de tratamento disponíveis em ambientes clínicos e ambulatoriais, incentivando a incorporação da ETCC como terapia complementar no controle da dor e dos sintomas associados à FM. Isso abrange melhorias no humor, cognição, fadiga e qualidade do sono, aspectos que frequentemente são adversamente afetados na vida de pacientes com dor crônica.

Como mencionado anteriormente, várias dimensões da vida dos pacientes com dor crônica sofrem impacto negativo. Nesse contexto, a importância de novas pesquisas é indiscutível, uma vez que tais estudos proporcionam avanços significativos na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da FM. Essas pesquisas impulsionam o progresso terapêutico visando a melhora dos sintomas e a reabilitação da FM. Além disso, existe a perspectiva de expansão dessa técnica para o tratamento de outras doenças no futuro.

ANEXO A. MODELO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Nº do projeto CAAE: 36995020.3.0000.5327

Título do Projeto: MAPEAMENTO DO IMPACTO DA MONTAGEM DA **ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA DE CORRENTE CONTÍNUA (ETCC)** DOMICILIAR NAS FUNÇÕES CORTICAIS, PSICO-COGNITIVAS, CAPACIDADE FUNCIONAL E RITMO BIOLÓGICO NA FIBROMIALGIA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO FATORIAL (ACRÔNIMO: HFTDCS-TRIAL).

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar a condição do seu cérebro, bem como do seu organismo quanto aos aspetos clínicos e comportamentais para compreender como as alterações do ritmo biológico se relacionam com a FM e como a **estimulação transcraniana de corrente contínua (ETCC)** pode modular os sistemas da dor e do sono nessa doença. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Laboratório de Dor & Neuromodulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

Quais são as avaliações?

Se a senhora aceitar participar da pesquisa, além de autorizar a utilização dos dados coletados pelo projeto ao qual a senhora já aceitou participar. Será realizada uma coleta de sangue (15 mL, equivalente a 3 colheres de chá). O material biológico coletado será utilizado exclusivamente para essa pesquisa. Após as análises previstas, o material restante será descartado. Na sequência, você ficará sentada numa cadeira confortável e responderá a questionários sobre dor, depressão, ansiedade, qualidade do sono e questões clínicas gerais. Seguiremos com uma avaliação da atividade elétrica cerebral. Para isso, você ficará sentada numa cadeira confortável, colocaremos em sua cabeça uma touca de neoprene com eletrodos ociosos dispostos sobre ela. Cada eletrodo será preenchido com gel, para aumentar a condutividade do sinal e assim captarmos as ondas cerebrais. Primeiramente, será pedido que você relaxe e mantenha seus olhos fixos numa cruz disposta a sua frente, passados dois minutos pediremos que a senhora feche os olhos durante mais dois minutos. Repetiremos essa sequência de procedimento mais uma vez intercalando olhos abertos e fechados. A avaliação da atividade cerebral demorará 20 minutos, aproximadamente. Também usará um actígrafo pelo período de 10 dias. O actígrafo é um acelerômetro (mede intensidade dos movimentos do corpo), que além de medir a atividade, mensura também a luz ambiental e a temperatura corporal. Deve-se usar no punho esquerdo, retirando somente para tomar banho e colocando-o em seguida. Esses procedimentos serão realizados no mesmo dia de uma das visitas do projeto que você já participa. No seu retorno serão repetidas as avaliações da atividade cerebral e os questionários.

POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

Um possível desconforto poderá ser sentido na coleta de sangue, devido à introdução da agulha, com o possível surgimento de um hematoma (mancha roxa na pele) ou outro desconforto no local da coleta. Outros possíveis desconfortos poderão ocorrer devido ao gel no cabelo após a avaliação da atividade cerebral, basta usar um pente para retirar o excesso. Também poderá sentir-se desconfortável ao responder alguns questionários, considerando que há perguntas sobre problemas pessoais e sobre seu estado de saúde. Um incômodo poderá ser sentido no punho de uso do actígrafo, se a pulseira do acelerômetro estiver apertada. Para isso, basta afrouxar a pulseira de forma que fique confortável para senhora. As técnicas para avaliar conectividade funcional e excitabilidade cortical são não-invasivas, o que significa que não será feito

qualquer tipo de corte ou furo ou uso de produtos que atentem a sua saúde. Uma equipe estará todo o tempo à sua disposição para auxiliá-lo

POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DESTE ESTUDO

Os dados sobre este estudo podem auxiliar no avanço do conhecimento na área da neuromodulação e das neurociências. Desse modo, os benefícios são indiretos para você, uma vez que se os resultados forem positivos, poderão servir para melhorar o diagnóstico e o tratamento de pacientes com fibromialgia no futuro. Além disso, você receberá um retorno dos resultados da pesquisa de forma não individual, ou seja, em termos de grupos clínicos e controles.

DIREITO DE DESISTÊNCIA

Sua participação no estudo é totalmente voluntária, e você poderá desistir de participar a qualquer momento da pesquisa, sem qualquer prejuízo. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

CUSTOS

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Você não terá despesas com a sua participação na pesquisa, além de transporte e alimentação. Não haverá ressarcimento destes gastos.

CONFIDENCIALIDADE

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

CONTATO DOS PESQUISADORES

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Prof^o Dr. Wolnei Caumo ou com o pesquisador Rael Lopes Alves pelo telefone (51) 3359-6377 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

CONSENTIMENTO

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 (este termo de Consentimento Livre e Esclarecido será assinado em duas vias, uma para você e uma via será arquivada pelo pesquisador).

Nome do participante da pesquisa

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura participante

Assinatura Pesquisador

Porto Alegre, _____ de _____ 20_____

ANEXO B. STRENGTHENING THE REPORTING OF OBSERVATIONAL STUDIES IN EPIDEMIOLOGY (STROBE)

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cross-sectional studies*

	Item No	Recommendation	Page No
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	1
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	2
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	2-4
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	4
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	4
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	4-5
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	5
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	5-8
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	5-8
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	6-7
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	8
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	7
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	8-9
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	9
		(c) Explain how missing data were addressed	5
		(d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	-
		(e) Describe any sensitivity analyses	-
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	5
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	-
		(c) Consider use of a flow diagram	5
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	9
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	5
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures	9
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	9-10
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	-
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	-
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	9-10

Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	10
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	12
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	10-12
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	12
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	13

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

ANEXO C. CONSOLIDATED STANDARDS OF REPORTING TRIALS - CONSORT 2010 CHECKLIST.



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	1
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	2
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	3-5
	2b	Specific objectives or hypotheses	5
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	5-6
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	6
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	6-7
	4b	Settings and locations where the data were collected	5
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	9
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	9-15
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	-
Sample size	7a	How sample size was determined	7-8
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	n/a
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	8
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	8
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	8
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	8
Blinding			
	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those	8-9

	assessing outcomes) and how	
	If relevant, description of the similarity of interventions	n/a
Statistical methods	11b If relevant, description of the similarity of interventions	15
	12a Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	n/a
	12b Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	
Results		
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	7
Recruitment	13b For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	7
	14a Dates defining the periods of recruitment and follow-up	6
	14b Why the trial ended or was stopped	6
Baseline data	15 A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	16-18
Numbers analysed	16 For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	16
Outcomes and estimation	17a For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	18-21
Ancillary analyses	17b For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	n/a
	18 Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	21-22
Harms	19 All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	22
Discussion		
Limitations	20 Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	27-28
Generalisability	21 Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	25
Interpretation	22 Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	21-26
Other information		
Registration	23 Registration number and name of trial registry	2
Protocol	24 Where the full trial protocol can be accessed, if available	35
Funding	25 Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	n/a

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Cognitive effects of transcranial direct current stimulation combined with working memory training in fibromyalgia: a randomized clinical trial

Received: 31 January 2018
Accepted: 17 July 2018
Published online: 20 August 2018

Vinicius Souza dos Santos^{1,2}, Maxciel Zortea^{1,2}, Rael Lopes Alves^{2,3}, Cátia Cilene dos Santos Naziazeno², Júlia Schirmer Saldanha^{1,2}, Sandra da Conceição Ribeiro de Carvalho^{4,5}, Antônio Jorge da Costa Leite^{4,5}, Iraci Lucena da Silva Torres^{6,7}, Andressa de Souza^{2,8}, Prísla Ücker Calvetti², Felipe Fregni⁵ & Wolnei Caumo^{1,2,9}

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30127-z>

 **frontiers**
in Neuroscience

SYSTEMATIC REVIEW
published: 18 November 2019
doi: 10.3389/fnins.2019.01218



Transcranial Direct Current Stimulation to Improve the Dysfunction of Descending Pain Modulatory System Related to Opioids in Chronic Non-cancer Pain: An Integrative Review of Neurobiology and Meta-Analysis

Maxciel Zortea^{1,2}, Leticia Ramalho^{1,2}, Rael Lopes Alves^{1,2}, Camila Fernanda da Silveira Alves^{1,2}, Gilberto Braulio^{2,3}, Iraci Lucena da Silva Torres^{4,5}, Felipe Fregni⁵ and Wolnei Caumo^{1,2,7*}

OPEN ACCESS

Edited by:
Alexandra Latini,
Federal University of Santa
Catarina, Brazil

Reviewed by:

¹ Post-graduation Program in Medicine: Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande Do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil, ² Laboratory of Pain & Neuromodulation, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil, ³ Service of Anesthesia and Perioperative Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil, ⁴ Department of Pharmacology, Institute of Health Sciences (ICBS), Universidade Federal do Rio Grande Do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil, ⁵ Pharmacology of Pain and Neuromodulation: Pre-clinical Investigations Research Group, Universidade Federal do Rio Grande Do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil, ⁶ Neuromodulation Center, Spaulding Rehabilitation Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, United States, ⁷ Pain Treatment and Palliative Medicine Service, Hospital de Clínicas

DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01218>



OPEN

Spectral Power Density analysis of the resting-state as a marker of the central effects of opioid use in fibromyalgia

Maxciel Zortea¹, Gerardo Beltran^{1,2,3,4}, Rael Lopes Alves^{1,2}, Paul Vicuña^{1,2}, Iraci L. S. Torres^{2,5,6,7}, Felipe Fregni^{8,9,10,11} & Wolnei Caumo^{1,2,12,13}✉

Spectral power density (SPD) indexed by electroencephalogram (EEG) recordings has recently gained attention in elucidating neural mechanisms of chronic pain syndromes and medication use. We compared SPD variations between 15 fibromyalgia (FM) women in use of opioid in the last three months (73.33% used tramadol) with 32 non-users. EEG data were obtained with Eyes Open (EO) and Eyes Closed (EC) resting state. SPD peak amplitudes between EO-EC were smaller in opioid users in central theta, central beta, and parietal beta, and at parietal delta. However, these variations were positive for opioid users. Multivariate analyses of variance (ANOVAs) revealed that EO-EC variations in parietal delta were negatively correlated with the disability due to pain, and central and parietal beta activity variations were positively correlated with worse sleep quality. These clinical variables explained from 12.5 to 17.2% of SPD variance. In addition, central beta showed 67% sensitivity / 72% specificity and parietal beta showed 73% sensitivity/62% specificity in discriminating opioid users from non-users. These findings suggest oscillations in EEG might be a sensitive surrogate marker to screen FM opioid users and a promising tool to understand the effects of opioid use and how these effects relate to functional and sleep-related symptoms.

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01982-0>

USASP
US ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN



The Journal of Pain, Vol 23, No 4 (April), 2022: pp 641–656
Available online at www.jpain.org and www.sciencedirect.com

Impact of Bifrontal Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation in Pain Catastrophizing and Disability due to Pain in Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind Sham-Controlled Study



Wolnei Caumo,^{*}†,¶,|| Rael Lopes Alves,^{*}† Paul Vicuña,^{*}†
Camila Fernanda da Silveira Alves,^{*}† Leticia Ramalho,^{*}† Paulo R S Sanches,[‡]
Danton P Silva,[‡] Iraci Lucena da Silva Torres,^{**} and Felipe Fregni[§]

^{*}Post-Graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil, [†]Laboratory of Pain and Neuromodulation at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil, [‡]Laboratory of Biomedical Engineer at HCPA, Porto Alegre, Brazil, [§]Laboratory of Neuromodulation and Center for Clinical Research Learning, Physics and Rehabilitation Department, Spaulding Rehabilitation Hospital, Boston, Massachusetts, [¶]Pain and Palliative Care Service at HCPA, Brazil, ^{||}Department of Surgery, School of Medicine, UFRGS, Brazil, ^{**}Laboratório de Farmacologia da Dor e Neuromodulação: Investigações Pre-clínicas, Centro de Pesquisa Experimental (CPE), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.11.002>



OPEN

Functional connectivity response to acute pain assessed by fNIRS is associated with BDNF genotype in fibromyalgia: an exploratory study

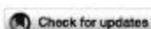
Álvaro de Oliveira Franco¹, Guilherme de Oliveira Venturini^{1,2}, Camila Fernanda da Silveira Alves^{1,2}, Rael Lopes Alves^{3,2}, Paul Vicuña^{1,2}, Leticia Ramalho^{1,2}, Rafaela Tomedi¹, Samara Machado Bruck¹, Iraci L. S. Torres^{2,3}, Felipe Fregni⁴ & Wolnei Caumo^{1,2,5,6}

Fibromyalgia is a heterogenous primary pain syndrome whose severity has been associated with descending pain modulatory system (DPMS) function and functional connectivity (FC) between pain processing areas. The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met single nucleotide polymorphism has been linked to vulnerability to chronic pain. In this cross-sectional imaging genetics study, we investigated fibromyalgia, the relationship between BDNF Val66Met heterozygous genotypes (Val/Met), and the functional connectivity (FC) response pattern to acute pain stimulus in the motor (MC) and prefrontal (PFC) cortex assessed by near-infrared spectroscopy (fNIRS) before and after a cold pressor test utilizing water (0–1 °C). Also, we assessed the relationship between this genotype with the DPMS function and quality of life. We included 42 women (Val/Val: 20, Val/Met: 13) with fibromyalgia, ages 19–55. The BDNF Val66Met genotype was linked to

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23476-3>

Frontiers in Behavioral Neuroscience

TYPE: Original Research
PUBLISHED: 29 September 2022
DOI: 10.3389/fnbeh.2022.917554



OPEN ACCESS

EDITED BY
Magdalena Miranda,
Consejo Nacional de Investigaciones
Científicas y Técnicas (CONICET),
Argentina

REVIEWED BY
Francisco Gallo,
Instituto Tecnológico de Buenos Aires,
Argentina
Francisco Mercado,
Rey Juan Carlos University, Spain

*CORRESPONDENCE
Wolnei Caumo
wcaumo@hcpa.edu.br

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to
Learning and Memory,
a section of the journal
Frontiers in Behavioral Neuroscience

RECEIVED 11 April 2022
ACCEPTED 29 July 2022
PUBLISHED 29 September 2022

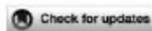
CITATION
Serrano PV, Zortea M, Alves RL,
Beltran G, Deliberati CB, Maulo A,
Torres ILS, Fregni F and Caumo W
(2022) Association between
descending pain modulatory system
and cognitive impairment

Association between descending pain modulatory system and cognitive impairment in fibromyalgia: A cross-sectional exploratory study

Paul Vicuña Serrano^{1,2}, Maxciel Zortea^{2,3}, Rael Lopes Alves^{1,2}, Gerardo Beltran^{1,2,4}, Cibely Bavaresco Deliberati², Amanda Maule², Iraci L. S. Torres ^{1,5}, Felipe Fregni⁶ and Wolnei Caumo^{2,5,7,8*}

¹Post-graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil, ²Laboratory of Pain and Neuromodulation, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil, ³Department of Psychology, UNISINOS, São Leopoldo/Porto Alegre, Brazil, ⁴Institute of Neurosciences, Universidad Católica de Cuenca (UCACUE), Cuenca, Ecuador, ⁵Laboratório de Farmacologia da Dor e Neuromodulação: Investigações Pre-clínicas, Centro de Pesquisa Experimental (CPE), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil, ⁶Laboratory of Neuromodulation and Center for Clinical Research Learning, Department of Physics and Rehabilitation, Spaulding Rehabilitation Hospital, Boston, MA, United States, ⁷Pain and Palliative Care Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil, ⁸Department of Surgery, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

DOI: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.917554>



OPEN ACCESS

EDITED BY
 Peter A. Hall,
 University of Waterloo, Canada

REVIEWED BY
 Laura Dubreuil-Vail,
 Genentech, Inc., United States
 Quezia Silve Anders,
 Universidade Federal do Espírito Santo,
 Brazil
 Amer M. Burhan,
 Ontario Shores Centre for Mental
 Health Sciences, Canada

*CORRESPONDENCE
 Wolnei Caumo
 wcaumo@hcpa.edu.br

SPECIALTY SECTION
 This article was submitted to
 Brain Imaging and Stimulation,
 a section of the journal
 Frontiers in Human Neuroscience

RECEIVED 13 July 2022
 ACCEPTED 22 September 2022
 PUBLISHED 24 November 2022

CITATION
 Serrano PV, Zortea M, Alves RL,
 Beltrán G, Bavaresco C, Ramalho L,
 Alves CFdS, Medeiros L, Sanches PRS,
 Silva DP Jr, Lucena da Silva Torres I,
 Fregni F and Caumo W (2022) The
 effect of home-based transcranial

The effect of home-based transcranial direct current stimulation in cognitive performance in fibromyalgia: A randomized, double-blind sham-controlled trial

Paul Vicuña Serrano^{1,2}, Maxciel Zortea^{2,3}, Rael Lopes Alves^{1,2}, Gerardo Beltrán^{2,4}, Cibely Bavaresco², Leticia Ramalho^{1,2}, Camila Fernanda da Silveira Alves^{1,2}, Liciane Medeiros^{1,2,5}, Paulo R. S. Sanches⁶, Danton P. Silva Jr.⁶, Iraci Lucena da Silva Torres^{7,8}, Felipe Fregni^{2,9} and Wolnei Caumo^{1,2,7,9,10,11*}

¹Post-Graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil, ²Laboratory of Pain and Neuromodulation at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil, ³Centro Universitário Casuca, Cachoeirinha, Brazil, ⁴Institute of Neurosciences of the Universidad Católica de Cuenca, UCACUE, Cuenca, Ecuador, ⁵Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento Humano, Universidade La Salle, Canoas, Brazil, ⁶Laboratory of Biomedical Engineer at HCPA, Porto Alegre, Brazil, ⁷Pain and Palliative Care Service at HCPA, Porto Alegre, Brazil, ⁸Laboratório de Farmacologia da Dor e Neuromodulação: Investigações Pre-clínicas, Centro de Pesquisa Experimental (CPE), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil, ⁹Laboratory of Neuromodulation, Department of Physics and Rehabilitation Center for Clinical Research Learning Spaulding

DOI: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.992742>

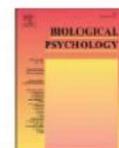
Biological Psychology 177 (2023) 108494



Contents lists available at ScienceDirect

Biological Psychology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/biopsycho



Peripheral body temperature rhythm as a marker of the severity of depression symptoms in fibromyalgia

Betina Franceschini Tocchetto^{a,b}, Leticia Ramalho^{a,b}, Maxciel Zortea^d, Samara Machado Bruck^b, Rafaela Brugnera Tomedi^b, Rael Lopes Alves^{a,b}, Iraci Lucena da Silva Torres^e, Felipe Fregni^f, Wolnei Caumo^{a,b,c,g,h}

^a Post-graduation Program in Medicine: Medical Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

^b Laboratory of Pain & Neuromodulation, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil

^c Pain and Palliative Care Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil

^d Health School, University of Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS), São Leopoldo, Porto Alegre, Brazil

^e Pharmacology of Pain and Neuromodulation: Pre-clinical Investigations Research Group, Federal University of Rio Grande Do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

^f Laboratory of Neuromodulation and Center for Clinical Research Learning, Physics, and Rehabilitation Department, Spaulding Rehabilitation Hospital, Boston, MA, United States

^g Department of Surgery, School of Medicine, Federal University of Rio Grande Do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2023.108494>

Efficacy of home-based transcranial direct current stimulation over the primary motor cortex and dorsolateral prefrontal cortex in the disability due to pain in fibromyalgia: A factorial sham-randomized clinical study

Wolnei Caumo  • Rael Lopes • Paul Vicunha • Camila Fernanda • Liciane Medeiros • Leticia Ramalho •
Rafaela Tomeddi • Samara Bruck • Lucas Boher • Paulo R S Sanches • Danton P Silva Jr • Iraci Lucena da Silva Torres •
Felipe Fregni • [Show less](#)

Published: September 07, 2023 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2023.09.001>

Highlights

- HB-tDCS has effectively reduced pain scores and improved disability due to fibromyalgia.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2023.09.001>