

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

**EFEITO DA ELETROACUPUNTURA NA  
CEFALEIA TENSIONAL CRÔNICA E NOS NÍVEIS  
SÉRICOS DE BDNF: ENSAIO CLÍNICO  
RANDOMIZADO, CEGO, CROSS-OVER  
CONTROLADO COM PLACEBO**

**Mônica Chassot**

**Porto Alegre**

**2013**

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**EFEITO DA ELETROACUPUNTURA NA  
CEFALEIA TENSIONAL CRÔNICA E NOS NÍVEIS  
SÉRICOS DE BDNF: ENSAIO CLÍNICO  
RANDOMIZADO, CEGO, CROSS-OVER  
CONTROLADO COM PLACEBO**

**Mônica Chassot**

**Orientador: Prof. Dr. Wolnei Caumo**

**Co-orientador: Rafael Vercelino**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**Porto Alegre**

**2013**

## CIP - Catalogação na Publicação

Chassot, Mônica

EFEITO DA ELETROACUPUNTURA NA CEFALÉIA TENSIONAL  
CRÔNICA E NOS NÍVEIS SÉRICOS DE BDNF: ENSAIO CLÍNICO  
RANDOMIZADO, CEGO, CROSS-OVER CONTROLADO COM PLACEBO  
/ Mônica Chassot. -- 2013.  
102 f.

Orientador: Wolnei Caumo.

Coorientador: Rafael Vercelino.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2013.

1. Chronic Tension-Type Headache. 2.  
Electroacupuncture. 3. Brain-Derived Neurotrophic  
Factor (BDNF). 4. Neuroplasticity. I. Caumo, Wolnei,  
orient. II. Vercelino, Rafael, coorient. III. Título.

Aos bens mais preciosos, os quais amo sem medida.

À minha Mãe Maria por sempre me mostrar que nada está perdido.

À Gabi por entender minhas ausências e  
por ser a melhor companhia que posso ter.

À Fran por todo apoio, ajuda e amizade.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Wolnei Caumo, meu orientador, que me conduziu em todas as etapas desta caminhada, meus sinceros agradecimentos. Obrigada por acreditar nas minhas capacidades, pelos ensinamentos em como construir da forma mais coerente a pesquisa clínica, pela paciência e pelas críticas que me direcionaram ao melhor caminho e crescimento.

Aos meus pais, pelo amor incondicional e pela confiança. Por estarem sempre ao meu lado, e me mostrarem o melhor caminho.

À Gabriela, muito obrigada por me permitir fazer parte de sua vida, presenciando seu crescimento. Não sou eu que te cuido e educo, mas você que me permite vivenciar o melhor de mim.

À minha amiga amada, Francislea Cristina Sehn, que esteve presente em todos os momentos, estendendo a mão amiga e não me deixando cair. Muito obrigada, por ser mais que amiga, é terapeuta, irmã e às vezes até mãe! Sua amizade é o bem mais precioso que eu posso ter.

Ao Rafael Vercelino, meu co-orientador, por todo apoio, paciência, disponibilidade de ajuda.

À Alicia Deitos, pela ajuda com as dosagens laboratoriais e por estar sempre pronta a ajudar.

À Andressa de Souza e Liciane Medeiros, pela ajuda no laboratório.

Ao Jairo Alberto Dussán Sarria, pela ajuda com a estatística e com o paper. E pelo café que nos manteve alertas!

À querida Izabel Cristina Custodio de Souza, por toda ajuda, paciência e carinho.

Às meninas do grupo de estudos em neurofisiologia: Adriana Silva, Alicia Deitos, Aline Patrícia Brietzke, Francislea Cristina Sehn e Gabriela Laste pelo conhecimento compartilhado e pelos momentos de descontração. Adoro rir com vocês!

Aos demais colegas do Grupo de Dor e Neuromodulação pela parceria e colaboração.

Às pacientes da pesquisa, pela colaboração, paciência e empenho em permitir todos os passos necessários para que este estudo fosse realizado por completo.

Ao Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela oportunidade de crescimento.

Aos funcionários do Centro de Pesquisa Clínica e da Unidade de Análise Molecular e de Proteínas por tornar possível a execução do trabalho.

Às agências financiadoras, FINE-HCPA, CAPES, CNPQ e FAPERGS, que possibilitaram o desenvolvimento deste trabalho.

A Deus pelo dom da vida.

*“O segredo é não correr atrás das borboletas...  
É cuidar do jardim para que elas venham até você.”*

Mário Quintana

## RESUMO

**Introdução:** A cefaleia do tipo tensional crônica (CTTC) é caracterizada por dor de cabeça quase diária e sensibilização central. A acupuntura tem sido estudada no tratamento de diversos tipos de cefaleia, porém os resultados são controversos e apenas sugerem maior eficácia em relação ao placebo. A eletroacupuntura (EA) modula algumas das funções do sistema nervoso central (SNC), podendo modificar a neuroplasticidade. A plasticidade do SNC pode ser rastreada através dos níveis séricos do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), um mediador de neuroplasticidade.

**Objetivo:** Este estudo testou a hipótese de que a analgesia pela EA na CTTC estaria relacionada à neuroplasticidade, avaliada através dos níveis séricos de BDNF.

**Métodos:** Foram recrutadas mulheres, com idades entre 18-60 anos, portadoras de CTTC, para um ensaio clínico randomizado, cegado, controlado por placebo-sham. Foram aplicadas 10 sessões de EA, durante 30 minutos (2-10 Hz, com intensidade conforme a tolerância) na cervical e áreas autonômicas, duas vezes por semana, que foram comparadas com placebo-sham. Os períodos de tratamento foram separados por duas semanas de intervalo. Avaliou-se dor (através de escala análoga visual (VAS) de 10 cm) e níveis séricos de BDNF como desfechos primários.

**Resultados:** Trinta e quatro pacientes foram randomizadas e vinte e nove completaram o protocolo. Os escores da VAS foram menores durante o tratamento com EA, do que no tratamento com placebo-sham. ( $2.38 \pm 1.77$ ,



3.02±2.49 respectivamente,  $P=0.005$ ). Os escores de dor variaram conforme a sequência de intervenção, demonstrando efeito de carreamento ( $P<0.05$ ). Utilizando regressão múltipla, os níveis séricos de BDNF foram ajustados para a escala de depressão de Hamilton e VAS ( $r\text{-squared}= 0.07$ , standard  $\beta$  coefficients= -0.2, -0.14, respectivamente). Ao final do período da primeira intervenção os valores de BDNF ajustados, foram maiores no grupo EA, (29.31±3.24, 27.53±2.94 ng/mL) a magnitude de efeito mensurada pela diferença na media padronizada expressou um efeito moderado (Cohen's  $d= 0.55$ ).

**Conclusão:** A analgesia produzida pela EA pode estar relacionada à neuroplasticidade, avaliada através do BDNF ajustado para dor e depressão. A modulação pela EA na dor e BDNF depende da condição do SNC, uma vez que está relacionada à depressão e depende do momento da aplicação da intervenção.

**Palavras-chave:** Eletroacupuntura, fator neurotrófico derivado do cérebro, cefaleia do tipo tensional crônica, neuroplasticidade.

## ABSTRACT

**Background:** Chronic tension-type headache (CTTH) is characterized by almost daily headaches and central sensitization. Electroacupuncture (EA) is effective for this condition and modulates some central nervous system (CNS) functions. CNS plasticity could be tracked in serum using the brain derived neurotrophic factor (BDNF), a neuroplasticity mediator.

**Objective:** We tested the hypothesis that EA analgesia in CTTH would be related to neuroplasticity indexed by the BDNF.

**Patients and methods:** We enrolled females aging 18-60 with CTTH in a randomized, blinded, placebo-controlled crossover trial, comparing ten EA sessions applied during 30 minutes (2-10 Hz, intensity by tolerance) in cervical and autonomic areas twice per week, vs. placebo-sham (PS). Treatment periods were separated by two washout weeks. Pain on the 10 cm visual analog scale (VAS) and serum BDNF were assessed as primary outcomes.

**Results:** Thirty-four subjects underwent randomization, twenty-nine completed the protocol. VAS during EA period was lower than during PS ( $2.38 \pm 1.77$ ,  $3.02 \pm 2.49$  respectively,  $P=0.005$ ). VAS differed according to intervention sequence demonstrating carry-over effect ( $P<0.05$ ). Using multiple regression serum BDNF was adjusted for the Hamilton depression rating scale (HDRS) and VAS ( $r$ -squared=0.07, standard  $\beta$  coefficients=-0.2, -0.14, respectively; omnibus-test  $P<0.001$ ). At the end of the first intervention period the adjusted BDNF was higher in the EA cohort ( $29.31 \pm 3.24$ ,  $27.53 \pm 2.94$  ng/mL, Cohen's  $d=0.55$ ).

**Conclusion:** EA analgesia may relate to neuroplasticity indexed by the adjusted BDNF. EA modulation on pain and BDNF depends on the situation of the CNS, as is related to depression and depends on the timing of the intervention.

**Keywords:** Electroacupuncture, Brain derived neurotrophic factor, chronic tension type headache, neuroplasticity.

## LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

<b>Table 1.</b>	Characteristics of the study sample.....	90
-----------------	--	----

## LISTA DE FIGURAS DA DISSERTAÇÃO

<b>Figura 1.</b>	Modelo esquemático da estratégia de busca.....	22
<b>Figura 2.</b>	Localização da dor na CTTC.....	27
<b>Figura 3.</b>	Modulação das funções sinápticas através de neurotrofinas.....	32
<b>Figura 4.</b>	Modelos da ação do BDNF em LTP.....	36
<b>Figura 5.</b>	Mapa Conceitual.....	44

## LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO

<b>Figure 1.</b>	Randomization and Follow-up of the Study Participants.....	85
<b>Figure 2.</b>	Anatomic needling points.....	86
<b>Figure 3.</b>	Mean pain by intervention period.....	87
<b>Figure 4.</b>	Mean pain according to intervention period and sequence cohort.....	88
<b>Figure 5.</b>	Serum BDNF adjusted for pain and depressive symptoms by intervention period and cohort.....	89

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CTT:	Cefaleia do tipo tensional
OMS:	Organização Mundial da Saúde
CTTC:	Cefaleia do tipo tensional Crônica
EA:	Eletroacupuntura
NT:	Neurotrofina
NGF:	Fator de crescimento neuronal
BDNF:	Fator neurotrófico derivado do cérebro
NT-3:	Neurotrofina 3
CTTH:	<i>Chronic Tension-Type Headache</i>
HIT:	<i>Headache Impact Test</i>
CTTE:	Cefaleia do tipo tensional episódica
NT-4:	Neurotrofina 4
LTD:	Depressão de longo prazo
LTP:	Potenciação de longo prazo
AMPC:	Monofosfato cíclico de adenosina
GABA:	Ácido gama-aminobutírico
SNC:	Sistema nervoso central
NMDA:	N-metil-D-aspartato
DNIC:	<i>Diffuse noxious inhibitory control</i>

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS DO ARTIGO

CTTH:	Chronic tension-type headache
EA:	Electroacupuncture
CNS:	Central nervous system
BDNF:	Brain derived neurotrophic factor
PS:	Placebo-sham
VAS:	Visual analog scale
HDRS:	Hamilton depression rating scale
LTD:	Long-term depression
NMDA:	N-methyl-D-aspartic acid
HCPA:	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
SEM:	Standard error of the mean
CI:	Confidence interval
SMD:	Standardized mean difference
SD:	Standard deviation

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>21</b>
<b>2.1. Estratégias para Localizar e Selecionar as Informações.....</b>	<b>21</b>
<b>2.2. Cefaleia do Tipo Tensional Crônica.....</b>	<b>23</b>
<b>2.2.1. Aspectos históricos e epidemiológicos.....</b>	<b>23</b>
<b>2.2.2. Aspectos fisiopatológicos.....</b>	<b>24</b>
<b>2.2.3. Diagnóstico e Prognóstico.....</b>	<b>26</b>
<b>2.2.4. Tratamento.....</b>	<b>28</b>
<b>2.3. Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro.....</b>	<b>30</b>
<b>2.4. Plasticidade Sináptica.....</b>	<b>35</b>
<b>2.5. Eletroacupuntura.....</b>	<b>38</b>
<b>3. Marco Teórico.....</b>	<b>43</b>
<b>4. Justificativa.....</b>	<b>46</b>
<b>5. Objetivos.....</b>	<b>48</b>
<b>5.1. Objetivos Primários.....</b>	<b>48</b>
<b>5.2. Objetivos Secundários.....</b>	<b>48</b>
<b>6. Referências.....</b>	<b>50</b>
<b>7. Artigo.....</b>	<b>62</b>
<b>8. Considerações Finais.....</b>	<b>91</b>
<b>8.1. Perspectivas Futuras.....</b>	<b>92</b>
<b>9. Anexos.....</b>	<b>95</b>



## **INTRODUÇÃO**

## 1. Introdução

A cefaleia do tipo tensional (CTT) é o tipo mais prevalente de cefaleia e gera um alto impacto socioeconômico. (1) A Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta que 2,2 a 3% da população adulta mundial está acometida por esta disfunção. (2) Dados epidemiológicos sobre cefaleias primárias no Brasil são escassos. O principal banco de dados do Ministério da Saúde, o DATASUS, não faz referência às cefaleias.

A cefaleia do tipo tensional crônica (CTTC) é caracterizada por episódios de dor diários, ou quase diários ( $\geq 180$  dias/ano), podendo durar de horas a dias, ou até mesmo ser ininterrupta. A dor apresentada é do tipo pressão ou aperto, geralmente localizada bilateralmente, com intensidade leve a moderada e que não se agrava com atividades físicas de rotina. (3)

Embora estudos epidemiológicos tenham investigado fatores associados à CTT, pouco tem contribuído para avançar no conhecimento de sua fisiopatologia. Ainda não se pode definir se a dor tem origem miofascial, em mecanismos centrais ou possivelmente ambos. Têm-se sugerido que anormalidades no sistema nervoso periférico e central possam estar envolvidas na fisiopatologia da CTT. (4, 5, 6)

O tratamento das CTT varia de acordo com o subtipo, devido aos diferentes mecanismos envolvidos. Preconiza-se a utilização de tratamento sintomático para as CTT episódicas, e tratamento profilático para a CTTC. O uso de analgésicos é comumente ineficaz na CTTC, além disso, seu uso indiscriminado pode causar cefaleia por uso excessivo de medicamentos e gerar risco de toxicidade. Em vista disso, o tratamento não farmacológico deve ser considerado, especialmente nos casos de CTTC, devido à pouca resposta

aos analgésicos comuns, à alta frequência e consequente aumento na demanda de controle da dor. (7, 8)

A escolha da modalidade terapêutica nestes casos se torna um desafio, devido a pouca evidência científica dos tratamentos não medicamentosos. Os tratamentos não farmacológicos incluem fisioterapia, terapias psicocomportamentais e acupuntura. (7, 8) Os estudos que usaram acupuntura como tratamento para cefaleia primária são poucos. Em uma metanálise de Davis et al., de 2008, com ensaios clínicos que compararam acupuntura e placebo-sham no tratamento da CTT, demonstraram apenas uma tendência da acupuntura em reduzir a intensidade da dor e a quantidade de dias com cefaleia por mês. Isso se deve em grande parte à dificuldade de se montar modelos viáveis de cegamento e ao tamanho de amostra reduzido na maioria dos estudos. (9)

Acredita-se que a eletroacupuntura (EA) possa exercer papel neuroprotetor e incrementar a neuroplasticidade. Os efeitos da EA induzindo regulação de neurotrofinas (NTs) foram demonstrados num modelo animal de neuroplasticidade vertebral. Valores significativamente maiores de fator de crescimento neuronal (NGF), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e neurotrofina 3 (NT-3), foram observados na medula espinhal de gatos após aplicação de EA de alta frequência. Estes dados sugerem que a plasticidade espinhal promovida pela EA pode ser induzida pelo aumento dos níveis de NTs. (10)

O presente estudo originou um artigo intitulado *Electroacupuncture analgesia is associated with increased serum BDNF in chronic tension-type headache: a randomized, blind, placebo-controlled, crossover trial*, que será

submetido para apreciação e possível publicação na *Plos One Journal*. A estrutura da apresentação segue as normas do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

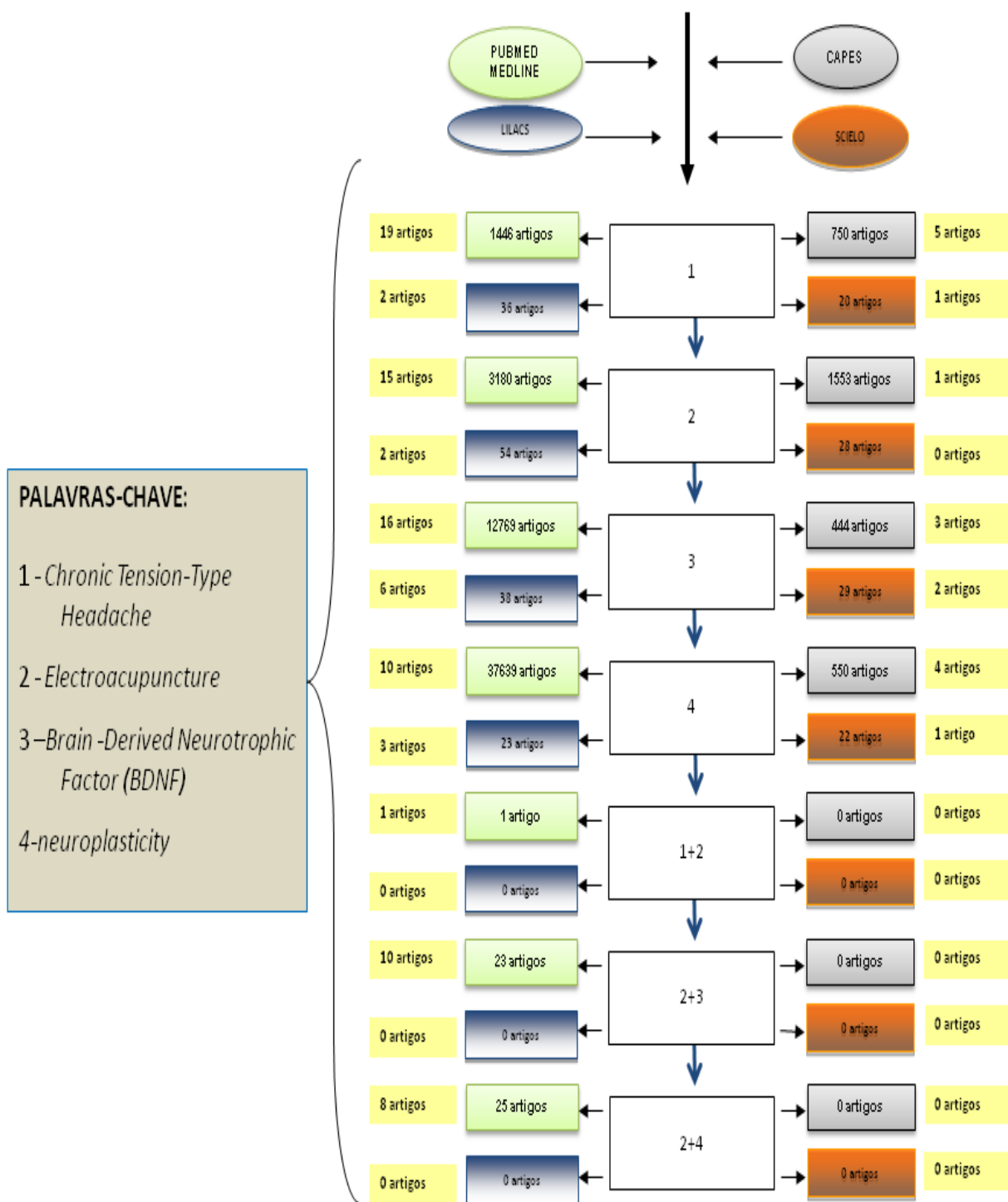
**REVISÃO DA LITERATURA**

## **2. Revisão da Literatura**

### **2.1. Estratégias para Localizar e Selecionar as Informações**

A revisão da literatura está focada em apresentar o efeito da Eletroacupuntura no BDNF de pacientes com Cefaleia do Tipo Tensional Crônica. Para tanto, foram utilizados os seguintes termos: *Chronic Tension-Type Headache (CTTH)*, *Electroacupuncture*, *Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)*, *Neuroplasticity* e suas combinações.

As bases de dados utilizadas foram: LILACS, PubMed e SciELO, e também o banco de teses da CAPES. Utilizaram-se artigos com datas de publicação entre 1990 e 2013. As referências bibliográficas dos artigos identificados foram revisadas para localizar outros estudos não contemplados na busca. Também foram utilizados livros-texto e monografias para identificar materiais relevantes. Essa revisão sistemática está apresentada na Figura 1.



**Figura 1.** Estratégia de busca de referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos deste estudo. Caixas em amarelo indicam os artigos que foram incluídos na revisão de acordo com os critérios de inclusão. Este é o resultado da busca da combinação das palavras-chave. Fonte: Elaborado pela Autora (2013).

## **2.2. Cefaleia do Tipo Tensional Crônica**

### **2.2.1. Aspectos históricos e epidemiológicos**

Os primeiros relatos acerca de cefaleia são de autoria dos povos mesopotâmicos e datam de 3000 anos a.C. A primeira descrição clínica é atribuída a Areteu da Capadócia, na Grécia, cerca de 200 anos a.C. (11) A cefaleia do tipo tensional crônica, desde muito tempo, tem sido conhecida por diversas nomenclaturas: cefaleia por contração muscular, cefaleia não-enxaquecosa, cefaleia comum, cefaleia psicogênica, entre outros. (12) Foi somente a partir de 1988, com a introdução da primeira edição da Classificação Internacional de Cefaleias, pela *International Headache Society* que a cefaleia do tipo tensional, passou a ter critérios diagnósticos específicos e foi separada em episódica (frequente e infrequente) e crônica. (13, 1)

A CTTC é uma condição de saúde prevalente e sua epidemiologia é apenas parcialmente documentada. A CTT é a mais prevalente das cefaleias primárias, porém é a menos estudada e os estudos de base populacional têm-se focado principalmente na enxaqueca. (1) A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera a cefaleia do tipo tensional episódica (CTTE) o tipo mais prevalente de cefaleia, podendo acometer mais de 70% de algumas populações e aponta que 1 a 3% da população adulta mundial está acometida por CTTC. (2) A cefaleia do tipo tensional parece ser mais prevalente na Europa (80% da população) do que na Ásia e nas Américas (20 a 30%). Embora tal prevalência pareça excessivamente alta comparada à de outras populações, por motivos diversos, como algum viés de seleção, ainda assim esses dados permitem fazer projeções para estimar o prejuízo determinado



pela CTT, devido aos custos do serviço de saúde, perda da produtividade laboral e redução da vida social. (14)

### **2.2.2. Aspectos fisiopatológicos**

A fisiopatologia da cefaleia do tipo tensional ainda não está completamente esclarecida. Diferentemente da enxaqueca, a CTT não é associada a uma origem vascular, mas sim à sensibilização e aumento de tensão miofascial especialmente nos músculos frontal, temporal, masseter, pterigoideo, esternocleidomastoideo, esplênio e trapézio. (15, 3) Os pacientes com CTTC apresentam sensibilidade à palpação em músculos e inserções tendíneas no crânio. (16, 17) O aumento da tensão ocorre de forma uniforme e está associada à frequência e intensidade da cefaleia. (6) O músculo trapézio de indivíduos com CTTC também costuma apresentar maior sensibilidade e tensão muscular do que o de sujeitos saudáveis. Ashina et al (2005) encontrou uma redução significativa de 27% no limiar à dor por estimulação elétrica intramuscular do trapézio de pacientes com CTTC em comparação com controles saudáveis. (17) A ativação periférica ou a sensibilização de nociceptores miofasciais podem ser a causa do aumento na sensibilidade dolorosa e redução no limiar à dor na CTT. (18)

Não está esclarecido se o aumento na tensão muscular é um fator primário ou secundário na CTT, porém o aumento da sensibilização muscular ocorre no período intercrises, o que indica que a sensibilização não é decorrente de um episódio isolado. (19) Sohn et al (2012) demonstrou que o número de pontos gatilho (masseter, esternocleidomastoideo, e trapézio superior) não difere entre controles saudáveis, pacientes com CTTC e CTTE,

quando fora da crise. (18) Em outro estudo, de Ashina et al (2002), não encontrou diferenças na concentração intersticial de mediadores inflamatórios (prostaglandina E<sub>2</sub>, adenosina trifosfato, glutamato, bradicinina, potássio, glicose, piruvato e ureia) em *trigger points* entre pacientes com CTTC (durante a crise de cefaleia) e controles saudáveis. (20) Estes dados sugerem que a fisiopatologia da CTT não está envolvida somente em componentes periféricos, mas que mecanismos centrais também devam estar envolvidos. A sensibilização central pode ser induzida pela presença de estímulos nociceptivos prolongados da periferia ou pela condição de dor crônica propriamente. (1)

A sensibilização de neurônios de segunda ordem (a nível medular ou do núcleo trigeminal), a sensibilização de neurônios supra-espinhais e diminuição da atividade antinociceptiva das estruturas supra-espinhais é outra hipótese sugerida para o aumento da sensibilidade dolorosa miofascial na CTT. (6) Os limiares de dor na CTTE são normais, enquanto na CTTC os limiares de dor para estímulos térmicos, elétricos e de pressão estão reduzidos, porém esta redução é sutil e somente é possível detectá-la em estudos com tamanho de amostra grande. (4, 6, 17, 21, 22, 23) Os limiares de dor à pressão reduzidos sugerem que a sensibilidade à dor está alterada a nível supra-espinhal, podendo ser causada por atividade nos aferentes mecanosensitivos de baixo limiar, os quais normalmente não medem dor, mas tem uma função de resposta a estímulos similar. (6, 24, 25) Porém, a estimulação dos nociceptores é capaz de remodelar o circuito do corno dorsal da medula, mascarando sinapses ineficazes e formando novos contatos sinápticos entre aferentes mecanosensitivos de baixo limiar e neurônios do corno dorsal da medula, que

normalmente recebem informação de mecanorreceptores de alto limiar. (5, 6, 25, 26)

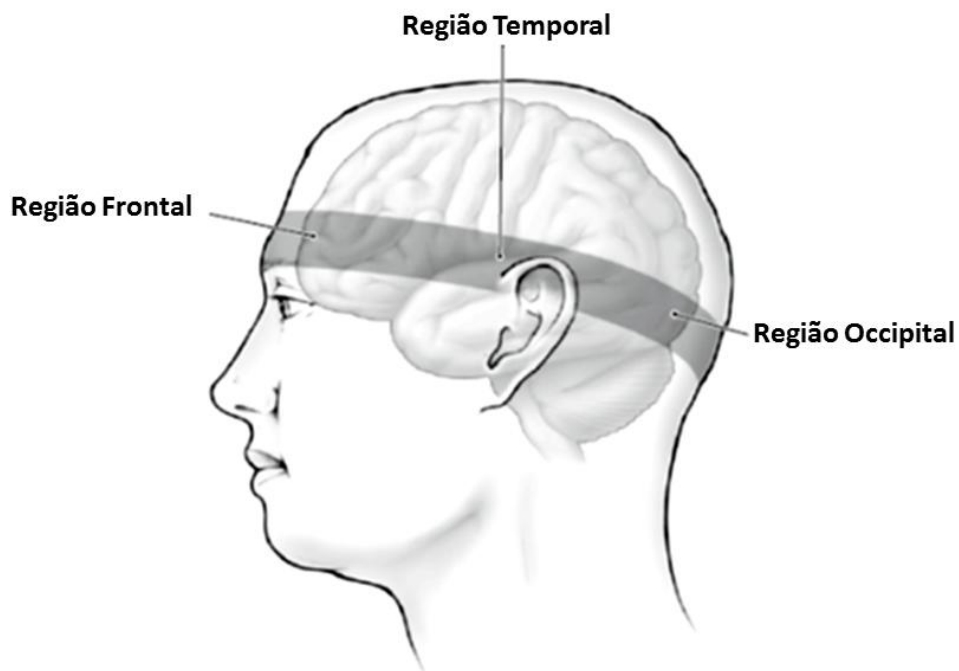
As alterações na modulação da transmissão da dor, de uma forma geral, estão associadas a mecanismos serotoninérgicos. A serotonina é um neurotransmissor com uma complexa função neuromodulatória. Apresenta ação algogênica nos nervos periféricos e predominantemente ação antinociceptiva no sistema nervoso central, além de ser um importante modulador das vias antinociceptivas descendentes do tronco cerebral para o corno dorsal da medula, estando, possivelmente, também envolvida com vias ascendentes. (5, 6) A teoria de sensibilização central na CTT é sustentada pela eficácia do tratamento com drogas serotoninérgicas. (5) O único tratamento profilático com eficácia comprovada é o antidepressivo tricíclico amitriptilina. O efeito da amitriptilina se deve à inibição não seletiva da recaptação de serotonina, embora também possua ação no sistema noradrenérgico. (5, 27)

### **2.2.3. Diagnóstico e Prognóstico**

A CTT pode ser classificada em três subtipos, de acordo com a frequência das crises: (I) Cefaleia do Tipo Tensional Episódica Infrequente (menos de um episódio por mês = <12 dias/ano), (II) Cefaleia do Tipo Tensional Episódica Frequente (1 a 14 dias por mês, por pelo menos três meses =  $\geq 12$  e <180 dias/ano) e (III) Cefaleia do Tipo Tensional Crônica (dor durante 15 ou mais dias por mês =  $\geq 180$  dias/ano). (3)

A CTTC é caracterizada por episódios de dor diários, ou quase diários, podendo durar de horas a dias, ou até mesmo ser ininterrupta. A dor apresentada é do tipo pressão ou aperto, geralmente localizada bilateralmente,

em faixa (ver figura 2), com intensidade leve a moderada, que não se agrava com atividades físicas de rotina. Pode ser acompanhada de um destes sintomas: fotofobia, fonofobia ou náusea leve, mas nunca deve ser acompanhada por náusea moderada ou severa, nem vômito. (3)



**Figura 2.** Localização da dor na CTT. Fonte: Adaptado pela autora. (28)

O diagnóstico da CTT é baseado na história clínica do paciente e em achados físicos e neurológicos normais. Não existem exames complementares confiáveis para o diagnóstico diferencial da CTT. A CTT não é acompanhada de febre, rigidez nuchal ou mudança de personalidade. É recomendada a utilização de diários de cefaleia e o registro de consumo de medicação para excluir outras cefaleias, como a cefaleia por uso excessivo de medicamentos. (7, 13) Exames de imagem somente são considerados em casos de alterações

no padrão da cefaleia, suspeita de cefaleia secundária, histórico familiar de tumores cerebrais e aneurismas ou quando se tem a suspeita de lesão intracraniana. (13, 15)

O prognóstico da CTT ainda é pouco estudado. Um estudo clínico com follow-up de 10 anos demonstrou que 75% dos indivíduos com CTTE permaneceram com a doença, porém 25% se tornaram crônica. Dos que inicialmente apresentavam CTTC, 31% permaneceram crônicos, 21% desenvolveram cefaleia por uso excessivo de medicação e 48% reverteram para a forma episódica. (29) Um outro estudo com follow-up de 12 anos demonstrou que ao todo, 84% dos indivíduos com CTTC apresentaram um prognóstico favorável, sendo que 47% deixou de apresentar a doença. (30) Depressão, ansiedade e uso excessivo de medicamentos são preditores de um prognóstico desfavorável. (13)

#### **2.2.4. Tratamento**

A terapia medicamentosa aguda (Paracetamol, Aspirina, miorelaxantes e anti-inflamatórios não esteroides) é eficaz no tratamento da CTTE, porém tende a declinar conforme o aumento na frequência das crises de cefaleia. Nos pacientes com CTTC os analgésicos comuns costumam ser pouco ou nada eficazes, e devem ser utilizados com cautela, pois aumentam o risco de desenvolvimento de cefaleia por uso excessivo de medicamento. (1, 7, 31) Os triptanos, miorelaxantes e opióides não são recomendados para o manejo da CTT. (1, 7)

O tratamento profilático deve ser considerado na CTTC, levando em consideração a presença de comorbidades. A amitriptilina é a droga de

primeira escolha para a profilaxia da CTTC, enquanto a mirtazapina e venlafaxina são drogas de segunda escolha. (7, 32) Apesar de sua ampla recomendação terapêutica, a amitriptilina, a mirtazapina e a venlafaxina não são eficazes nem bem aceitas por todos os pacientes, portanto o tratamento da CTTC deve incluir terapêuticas não medicamentosas. (1, 7)

O manejo não farmacológico da CTTC, embora eficácia seja pouco estudada, é amplamente utilizado e inclui opções terapêuticas como a terapia psico-comportamental, a fisioterapia e a acupuntura. A terapia psico-comportamental engloba o biofeedback eletromiográfico, a terapia cognitivo-comportamental e o treinamento autógeno. Estas técnicas parecem ser eficazes na CTT, porém existe muito pouca evidência científica sobre sua eficácia. (7, 33) A fisioterapia é amplamente utilizada e inclui correção postural, massoterapia, manipulação vertebral, tratamento de disfunções temporomandibulares, ultrassom, eletroterapia entre outros. Existem muito poucos estudos sobre a eficácia da fisioterapia, e a qualidade dos estudos é pobre. (7, 33)

A acupuntura tem sido bastante estudada no tratamento de diversos tipos de cefaleia. Os estudos apresentam resultados controversos com relação à sua eficácia, embora a maioria sugira que a acupuntura seja mais eficaz que o placebo-sham. (33, 34) Essas divergências com relação ao efeito da acupuntura podem ser explicadas pela limitação dos estudos, com relação ao tamanho da amostra e principalmente pela dificuldade de realização de modelos de placebo-sham confiáveis. Os tipos de placebo-sham utilizados variam desde a inserção minimamente invasiva a dispositivos que mascaram a inserção ou não da agulha. (33, 35)

### 2.3. Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

O BDNF é membro da família das neurotrofinas, sendo o NGF a primeira NT identificada, no início de 1950 (36). Thoenen e colegas isolaram o BDNF no cérebro de porcos, demonstrando seu efeito e estrutura semelhante ao NGF (37). Outras neurotrofinas já foram identificadas, como a neurotrofina-3 (NT3) e neurotrofina-4 (NT4), estas substâncias possuem receptores e sítios de expressão diversos, e desta forma, regulam múltiplas funções, em diferentes locais (38, 39).

O funcionamento e a sobrevivência cerebral, bem como a plasticidade sináptica estão diretamente relacionados com a atividade destas neurotrofinas. As pesquisas demonstram, além destas funções, o envolvimento do BDNF no desenvolvimento, proliferação e diferenciação celular. (40, 41) Já, em indivíduos adultos, as neurotrofinas regulam os circuitos neurais maduros. (42) Quando estas substâncias estão disponíveis na área de sinapse a eficácia da transmissão e a capacidade de induzir potenciação de longo prazo (LTP) e Depressão de longo prazo (LTD) são aumentadas. (42)

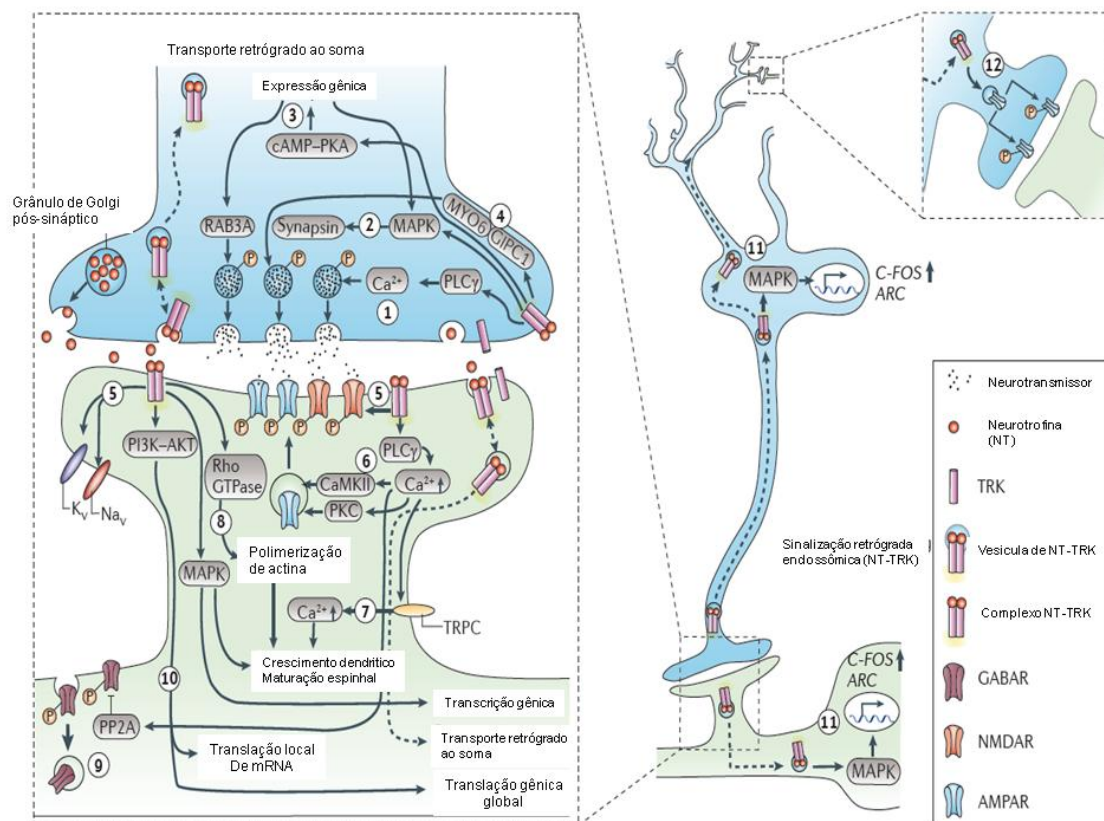
Sabe-se que, em ratos, a ausência de BDNF não reduz significativamente o número de células neuronais, mas, leva a uma redução da região. Esta redução, afeta a complexidade e a densidade das espinhas dendríticas, o que sugere que o BDNF seja um fator de diferenciação para a maioria dos neurônios do sistema nervoso central (43). Em culturas de células musculares o papel do BDNF está relacionado com a maturação funcional e morfológica das sinapses neuromusculares (44).

Muitos processos patológicos amplamente conhecidos cursam com baixos níveis de BDNF. Isto ocorre na depressão, na esquizofrenia, na doença de Alzheimer, na doença de Huntington, na síndrome de Rett e na demência.

(45, 46) Além disso, as disfunções do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, e como isto afeta a secreção de BDNF também já foi documentado. A presença de níveis alterados de corticosteróides reduz os níveis de BDNF cerebrais em ratos, acarretando em atrofia do hipocampo, relacionado diretamente com a formação da memória e do sistema límbico. (47, 48) Estudos em pacientes com migrânea, cefaleia em salvas e cefaleia do tipo tensional episódica frequente, comparadas com controles saudáveis, demonstraram níveis plasmáticos de BDNF semelhantes em todos os grupos. (49, 50)

As zonas de produção de BDNF são os dendritos e axônios neuronais. Suas múltiplas funções poderiam, talvez, ser o reflexo da alta complexidade que envolve os seus locais de produção. (51, 52) A secreção de neurotrofinas é normalmente desencadeada por despolarização de membrana (53), mas outros fatores também podem ser desencadeantes, como o aumento dos níveis citoplasmáticos de cálcio e pelo segundo mensageiro monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) (54), estes mecanismos estão descritos na Figura 3. Análises genômicas identificaram um total de nove promotores em BDNF humano, sendo o promotor IV o mais sensível à atividade neuronal. (55, 56)





**Figura 3. Modulação das funções sinápticas através de neurotrofinas.** As neurotrofinas (NTs) têm diversos efeitos moduladores pré e pós-sinápticos junto às sinapses glutamatérgicas maduras. No neurônio pré-sináptico, a sinalização da tropomiosina quinase (TRK), pode ativar a fosfolipase Cy aumentando a concentração intracelular de  $Ca^{2+}$  (1), a ativação da proteína quinase (MAPK) e a fosforilação de sinapsina (2), e a expressão de RAB3 (3), levando a um aumento na liberação de neurotransmissores pré-sinápticos. Ativação mediada por TrkB da miosina motora VI (MYO6)-adaptador da proteína GIPC1 que contribui para o aumento da liberação pré-sináptica (4). No neurônio pós-sináptico, a sinalização do TRK faz fosforilação voltagem-dependente dos canais de  $Na^+$  ( $Na_v$ ) e  $K^+$  ( $K_v$ ) e dos receptores de glutamato do tipo NMDA (NMDAR), modificando a condutância de todos estes canais (5). A sinalização de TRK também induz a ativação de  $Ca^{2+}$  / dependente de calmodulina quinase II (CaMKII) e proteína quinase C (PKC), que fosforila o receptor de glutamato do tipo AMPA (AMPA) e aumenta a sua liberação sináptica (6). Ativação induzida pelo BDNF no receptor potencial de cátions da subfamília C (TRPC) leva ao aumento local de  $Ca^{2+}$ , promovendo o crescimento dendrítico e maturação espinhal (7). A sinalização do TRK ativa também, pequenas Rho GTPases que modulam o citoesqueleto de actina (8). A sinapse pós-sináptica sensível ao GABA, é suprimida pela ativação da proteína fosfatase 2A (PP2A) dependente de TRK, que reduz a superfície de expressão dos receptores de GABA do tipo A ( $GABA_A$ Rs) no dendrito (9). A sinalização de fosfoinositida-3-quinase (PI3K)-AKT induzida por TRK aumenta a tradução do RNAm local e global (10). A ligação correta entre a NTs e seu receptor Trk adequado leva a captação endocítica de complexos de NT-TRK em "endossomos sinalizadores", os quais podem ser transportados retrogradamente à soma de ambos os neurônios pré e pós-sináptico, provocando transcrição dependente de MAPK dos genes relacionados com a atividade, tais como C-FOS e atividade de proteína associada ao citoesqueleto (ARC), e os genes necessários para o estabelecimento de plasticidade sináptica em longo prazo (11). O transporte à longa distância dos endossomos sinalizadores do terminal axonal para o dendrito podem potencializar sinapses a montante, pelo aumento da densidade e da condutância pós-sináptica em AMPAR (12). Verifica-se que a secreção de NT contidas em grânulos de Golgi pós-sinápticos é mostrada apenas no terminal nervoso pré-sináptico, embora liberação de NTs dos endossomos NT-TRK, tanto de células pré ou pós-sinápticas também possa ocorrer, especialmente nas sinapses em desenvolvimento. Setas tracejadas indicam caminhos que ainda precisam ser confirmados. Adaptado pela autora. (42)

As áreas produtoras de BDNF no SNC respondem a neurotransmissores inibitórios e excitatórios. Estes regulam uma série diversificada de processos do comportamento, incluindo sono, aprendizagem, memória e sensação da dor (57). O ácido gama-aminobutírico (GABA) atua como principal neurotransmissor inibitório no SNC dos mamíferos. As membranas celulares da maioria dos neurônios e astrócitos do SNC de vertebrados expressam receptores do GABA, que diminuem a excitabilidade neuronal. (58) Em virtude de sua distribuição disseminada, os receptores de GABA influenciam muitos circuitos e funções neurais.(59)

Da mesma forma, as sinapses glutamatérgicas estão dispostas por todo o sistema nervoso central (SNC). A ligação do glutamato a seus receptores desencadeia eventos moleculares e celulares associados a numerosas vias fisiológicas e fisiopatológicas, incluindo o desenvolvimento de uma sensação aumentada de dor (hiperalgesia), neurotoxicidade cerebral e alterações sinápticas envolvidas em certos tipos de formação da memória. Há evidências de que várias formas de transmissão glutamatérgica contribuam para o desenvolvimento e a manutenção da hiperalgesia e sensibilização central (60). Os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) aumentam a transmissão sináptica entre fibras aferentes nociceptivas e neurônios do corno dorsal da medula. Este fenômeno é conhecido como sensibilização central, onde estímulos nociceptivos repetidos na periferia levam a respostas pós-sinápticas excitatórias progressivamente crescentes em neurônios de dor pós-sinápticos, no corno dorsal da medula espinal. Um mecanismo através do qual essa potencialização sináptica ocorre envolve os receptores NMDA pós-sinápticos que, quando estimulados de modo crônico, parecem aumentar a força das

conexões excitatórias entre neurônios pré- e pós-sinápticos nos circuitos de dor espinais(61, 62, 63).

A presença do BDNF parece ser importante para a homeostase das sinapses. Sendo a secreção de BDNF responsável pela *upregulation* e *downregulation* de receptores glutamatérgicos e gabaérgicos, respectivamente (64). A formação da memória por potenciação de longo prazo (LTP) corresponde a um processo de facilitação do sistema nervoso, que depende da frequência dos estímulos, ou processo de aprendizagem. Mas, também está intimamente ligada com a integridade e homeostase dos sistemas neurais. Em estudos com hipocampo, foi demonstrado que os receptores NMDA glutamatérgicos são os responsáveis pela entrada de cálcio no terminal, promovendo assim a manutenção dos processos de LTP (65).

No que diz respeito ao envolvimento das neurotrofinas, em especial do BDNF, como resposta terapêutica de dor, pouco ainda se tem conhecimento. Algumas pesquisas apontam estratégias terapêuticas para doenças humanas baseadas em mecanismos subjacentes à relação entre acupuntura e NTs. Uma vez que a capacidade de estimulação sensorial através de acupuntura modula a expressão e a atividade, central e periférica das NTs. (66)

## **2.4. Plasticidade Sináptica**

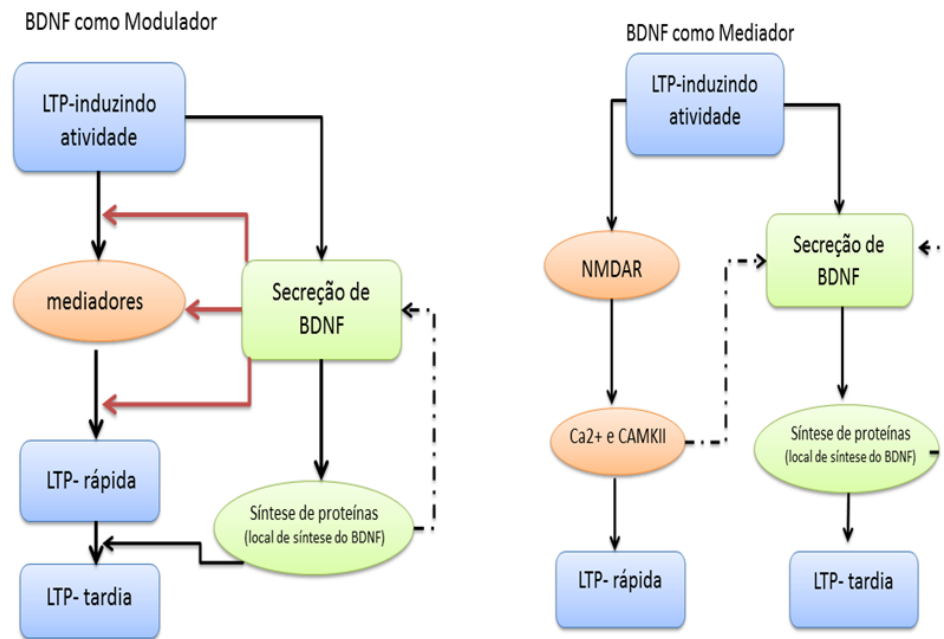
A plasticidade sináptica pode ser considerada a capacidade mais importante do cérebro dos mamíferos superiores. É através da plasticidade que, experiências ou tratamentos podem modificar circuitos neurais

preexistentes. Sabe-se que a plasticidade sináptica desempenha um papel primordial no desenvolvimento inicial dos circuitos neurais, além disto, é a responsável pela transformação de memórias passageiras em permanentes.

(67)

A potenciação de longo prazo (LTP) e a depressão de longo prazo (LTD) estão relacionadas com a codificação de eventos externos e internos, como complexos padrões de espaço e tempo. Estes padrões são chamados de circuitos neurais e envolvem as sinapses dos neurônios. (68) As novas informações são armazenadas, quando um circuito neural é estimulado a ponto de modificar o seu potencial sináptico excitatório ou inibitório. (69) Estes conceitos foram apresentados, há mais de 100 anos, pelos espanhóis, Prêmio Nobel, Santiago Ramon y Cajal. Em 1940, Donald Hebb, propôs que as memórias associativas são formadas no cérebro por um processo de modificação sináptica que fortalece as conexões quando a atividade pré-sináptica correlaciona-se com o potencial de ação pós-sináptico, consolidando os conceitos de LTP e LTD. (70)

Os processos de modulação da LTP e LTD são aqueles em ocorre modificação na capacidade da sinapse, através da ação de neurotrofinas. Em especial pelo BDNF, como em fatias do hipocampo de ratos neonatais que receberam BDNF recombinante, melhorando a eficácia da transmissão e indução de LTP sináptico. (71) O BDNF e outras neurotrofinas podem ser considerados como moduladores sináptico nestas condições, uma vez que afetam a função e plasticidade. Entretanto, o BDNF parece servir de mediador, ao invés de simplesmente modulador da atividade indutora de LTP, agindo sobre outras moléculas que medeiam à plasticidade (figura nº 4). (42)



**Figura 4:** Modelos da ação do BDNF em LTP:

A- BDNF atua como um modulador da potenciação de longo prazo (LTP). Ação de um dado nível de BDNF extracelular, o que é tanto constitutivamente liberado ou induzido pela atividade, é necessário para permitir eventos celulares normais que mediam tanto a fase inicial LTP (E- LTP) ou a fase tardia LTP (L- LTP).

B- BDNF atua como um mediador de LTP. Atividades capazes de induzir E-LTP e a L-LTP, podem ser mediadas pela ativação de receptores de glutamato do tipo NMDA (NMDAR) e vias subsequentes, dependendo da sinalização de  $Ca^{2+}$  e de  $Ca^{2+}$ /calmodulina cinasell (CaMKII), enquanto a liberação de BDNF - diretamente mediam os eventos que levam a L-LTP, através, por exemplo, do desencadeamento da síntese de proteínas local que é necessário para a modificação estrutural da sinapse. As linhas tracejadas indicam que as estas vias precisam ser melhor definidas. Fonte: Adaptado pela autora. (42)

Pesquisas recentes tem demonstrado que o processo de plasticidade sináptica envolve um número maior de mecanismos, além da LTP e LTD isoladamente. Os novos resultados apontam para uma grande variedade de processos celulares culminando em adaptações da homeostase neuronal. (68) A homeostase neuronal é resultante do equilíbrio entre LTP e LTD de uma mesma sinapse. Teoricamente, sem mecanismos de estabilização adicionais, formas de atividade dependentes de plasticidade, como LTP e LTD poderiam

conduzir a atividade neural para excitação epileptogênica ou quiescência completa. (72)

Já a metaplasticidade refere-se a uma forma de plasticidade sináptica de ordem superior, na qual a atividade sináptica por si só não afeta diretamente a eficácia sináptica. Mas, acarreta em uma mudança persistente na direção ou magnitude dependente da plasticidade sináptica. Em outras palavras, metaplasticidade é a "plasticidade da plasticidade". (73, 74) Os exemplos mais estudados de metaplasticidade são aqueles em que a alguma atividade desloca o limiar para indução de LTP e LTD. (67) Como ocorre no hipocampo, com a ativação de receptores NMDA repetidamente, não existe formação de LTP ou LTD, pode, no entanto, provocar uma rápida mudança nos limiares de plasticidade de tal forma que se torna difícil induzir plasticidade. (74)

Diante de toda a complexidade dos fenômenos envolvidos nos processo de plasticidade neural, muito ainda precisa ser elucidado. Entretanto, o conhecimento já desenvolvido aponta que a homeostase depende da ação conjunta de diversos fatores. Especificamente da secreção de citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral e a ação das células gliais. (75, 76) Adicionalmente, sugere-se que o BDNF pode controlar negativamente a homeostase da excitabilidade dendrítica, promovendo atividade sináptica inibitória. Além disso, o BDNF também pode influenciar mudanças de força sináptica, pois modula a síntese de proteínas dendríticas. (77, 78) Como a ação do BDNF na homeostase da plasticidade sináptica é multifacetada, mais pesquisas são necessárias, afim de, esclarecer cada uma das suas funções. (68)

## 2.5. Eletroacupuntura

A acupuntura é uma técnica terapêutica, originalmente constituinte da Medicina Tradicional Chinesa, que data, pelo menos, 3.000 anos. (79) Essa intervenção consiste na aplicação de pressão e agulhas, porém a aplicação de calor, laser e estimulação elétrica também são considerados como recursos na terapia por acupuntura. A aplicação é realizada em pontos específicos, ou pontos reativos com o objetivo de restaurar a saúde e o bem-estar do paciente. (79) A prática da acupuntura no ocidente passou a ser amplamente difundida, somente em 1972, quando da visita do presidente americano Nixon à China. A técnica de acupuntura mais utilizada e estudada é a que se utiliza da inserção de agulhas na pele, que podem ser manipuladas por estímulo manual ou elétrico. A acupuntura é utilizada para alívio e prevenção da dor, náusea, vômito, afecções cutâneas, neurológicas, entre outros. (79, 80)

Acredita-se que a eletroacupuntura estimule as fibras A- $\beta$ , ativando o sistema modulatório das comportas da dor. Para que a inibição da dor ocorra, o estímulo deve ser aplicado no mesmo segmento da origem da dor, não necessariamente no *trigger point*. (81) Este tipo de estimulação é opióide dependente, o que é evidenciado pela reversão da analgesia por naloxona. (81, 82) Em modelos animais o uso de antagonistas serotoninérgicos reduz o efeito analgésico da acupuntura (83), enquanto a inibição simultânea de opióide e serotonina reduz drasticamente a analgesia da acupuntura. (84) Já drogas que bloqueiam a degradação da serotonina potenciam o efeito terapêutico do agulhamento. (83)

A estimulação periférica por estímulos nocivos resulta em impulsos ascendentes na via espinotalâmica, com projeções colaterais para a substância cinzenta periaquedutal. A estimulação elétrica desta última leva a analgesia, a

qual pode ser revertida por naloxona. (81, 85) Os neurônios da substância cinzenta periaquedutal projetam-se para o núcleo magno da rafe, de onde fibras serotoninérgicas descendem até células do corno dorsal da medula, onde ocorre a liberação de encefalinas, bloqueando a transmissão da dor pelas fibras-C. A estimulação periférica, pela acupuntura, pode ativar esse sistema descendente de inibição. (86)

Outra via que pode explicar o efeito terapêutico da eletroacupuntura é o controle inibitório nociceptivo difuso (DNIC - *diffuse noxious inhibitory control*), que foi primeiramente descrito por Le Bars et AL, em 1979. (87, 88) Consiste na intensa inibição da transmissão dolorosa no corno dorsal da medula, quando um estímulo nocivo é aplicado em local distante dos seus campos excitatórios receptivos. O mecanismo do DNIC funciona por vias opióides descendentes do subnúcleo reticular dorsal da medula. Essas fibras se projetam por todos os níveis medulares, gerando um efeito inibitório, após o estímulo. (89)

Além dos opióides endógenos, outras substâncias têm papel importante na mediação da dor pela acupuntura, como neurotransmissores, citocinas e neurotrofinas. As neurotrofinas são os principais mediadores da atividade neural, plasticidade e reparação após neurodegeneração ou lesão traumática. O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é a neurotrofina mais abundante no SNC. (66)

O efeito da interação entre o BDNF e a EA no cérebro foi estudada no modelo animal de Doença de Parkinson. A EA foi eficaz na redução da degeneração de neurônios dopaminérgicos no mesencéfalo ventral e esse efeito pode ter ocorrido pela regulação do BDNF nessa área. (90) Outro modelo



animal de acidente vascular cerebral com perda da função motora evidenciou que não houve efeitos benéficos da EA na recuperação motora. (91). Os efeitos neuroprotetores da EA induzindo regulação de NTs, também foram demonstrados num modelo animal da neuroplasticidade vertebral. Valores significativamente maiores de NGF, BDNF e NT-3, foram observados na medula espinal de gatos após rizotomia dorsal parcial e aplicação de EA de alta frequência. Indicando que a plasticidade espinal promovida pela EA poderia ter sido induzida pelo aumento dos níveis de neurotrofinas (10).

A neuroplasticidade ocorre através de reorganização neuronal, com ou sem mudanças estruturais centrais ou periféricas. Os mecanismos através dos quais a eletroacupuntura pode modificar a neuroplasticidade ainda necessitam ser elucidados. Napadow et al realizou um estudo com pacientes com síndrome do túnel do carpo e demonstrou que o efeito benéfico da acupuntura está relacionado a reorganização do córtex somatosensorial, após 5 semanas de tratamento. Essas mudanças foram avaliadas por imagens de ressonância magnética e não foram encontradas em sujeitos saudáveis. (92)

Foi demonstrado, que periféricamente a estimulação de baixa frequência de fibras A causa LTD dos potenciais pós-sinápticos na substância gelatinosa. (93) Os receptores NMDA são cruciais neste processo, uma vez que a aplicação de antagonista do receptor NMDA desfaz a LTD. A densidade desses receptores na membrana pós-sináptica pode ser alterada por estimulação aferente. Este efeito ocorre gradualmente, podendo ocorrer por horas ou dias. (95) A compreensão dos mecanismos moleculares da neuroplasticidade precisa ser melhor estudada, para possibilitar o entendimento de como

estímulos como a acupuntura podem causar efeitos a longo prazo no comportamento doloroso.

## **MARCO TEÓRICO**

### **3. Marco Teórico**

A cefaleia do tipo tensional crônica é a mais frequente das cefaleias primárias. A CTTC cursa com sensibilização e aumento da tensão muscular pericraniana, possivelmente devido à ativação periférica ou sensibilização de nociceptores miofasciais. Além disto, a sensibilização central a nível supraespinhal também parece estar envolvida em sua fisiopatologia.

Os pacientes com CTTC não respondem aos analgésicos comuns, e seu uso pode acarretar no desenvolvimento de cefaleia por abuso de medicamento. O tratamento profilático com amitriptilina é bastante recomendado, porém não é bem aceito ou tolerado por muitos pacientes. Em vista disso, a eletroacupuntura é uma opção terapêutica para a CTTC. Porém seu mecanismo de ação terapêutica precisa ser mais bem elucidado. Acredita-se que possui efeito neuromodulatório, atuando na neuroplasticidade, através de mudanças nos níveis de neurotrofinas (BDNF).

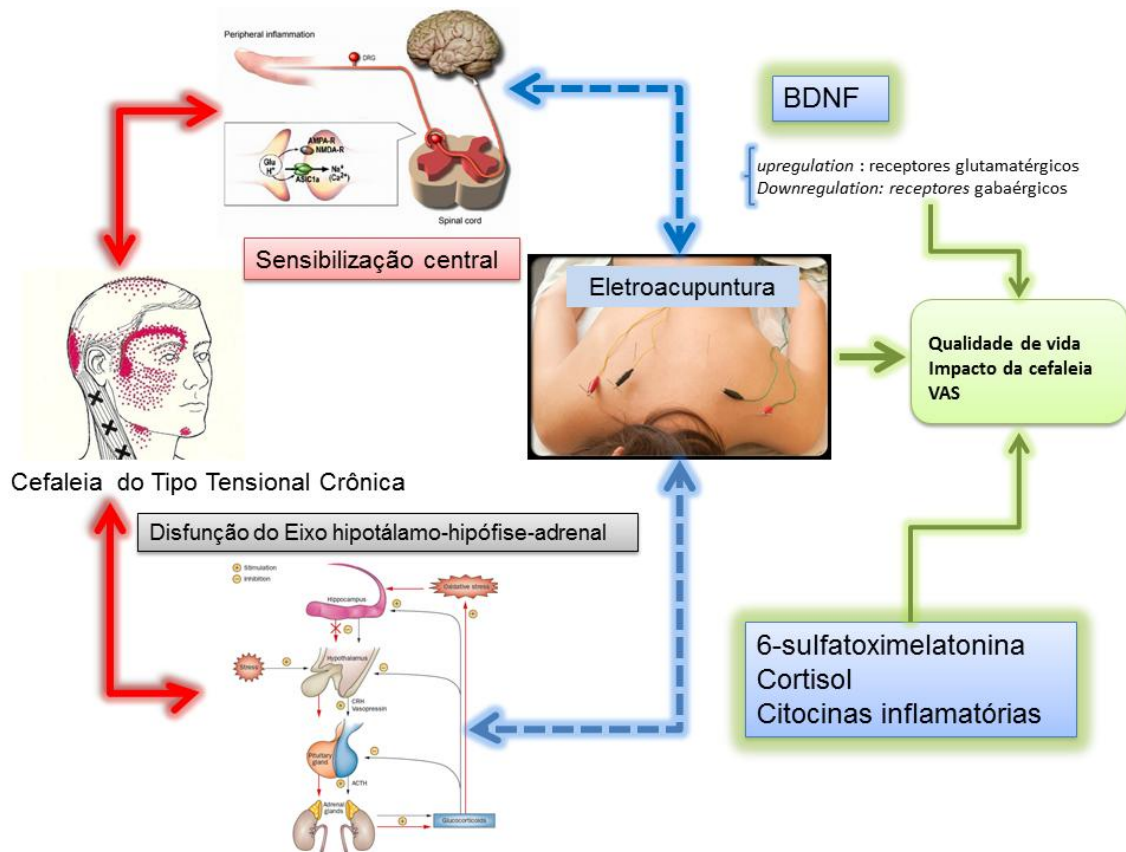


Figura 5: Mapa Conceitual. Fonte: Elaborado pela autora.

**JUSTIFICATIVA**

#### **4. Justificativa**

A CTTC é uma condição de saúde altamente prevalente e que gera custos com saúde, perda da produtividade laboral e prejuízo social. Cursa com diária ou quase diária, gerando alto impacto nas atividades do dia-a-dia. Considerando-se as insatisfatórias taxas de sucesso terapêutico alcançadas com as abordagens clássicas e a relevância social do problema, se justificam estudos inovadores que possam proporcionar avanço no processo terapêutico da CTTC. Caso se confirme a hipótese da eficácia da acupuntura nesta patologia, poder-se-á obter grande avanço no manejo da CTTC, prevenindo suas consequências, além da expressiva economia aos cofres públicos, redução de prejuízo e sofrimento aos indivíduos e à sociedade.

O interesse sobre este tópico pauta-se na premissa de que a condição dolorosa crônica constitui grande parte da procura a atendimento médico, sendo a maior parcela nos serviços de atenção primária à saúde. No entanto, novos estudos são necessários para explorar com maior profundidade o impacto de diferentes modalidades de intervenções que suplantem a limitada eficácia dos tratamentos disponíveis.

**OBJETIVOS**



## **5. Objetivos**

### **5.1. Objetivos primários**

Avaliar o efeito da EA no marcador de neuroplasticidade BDNF e sua relação com o nível de dor no curso do tratamento da CTTC.

### **5.2. Objetivos Secundários**

Comparar a eficácia terapêutica da EA com placebo-*sham* no controle dos sintomas associados a CTTC através do nível de dor na escala análoga visual e níveis séricos de BDNF.

## **REFERÊNCIAS DA REVISÃO**

## 6. REFERÊNCIAS DA REVISÃO

1. Bendtsen L, Jensen R. Tension-type headache: the most common, but also the most neglected, headache disorder. *Curr Opin Neurol*. 2006;19:305–09.
2. Atlas of Headache Disorders and Resources in the World 2011. In: [http://www.who.int/mental\\_health/management/atlas\\_headache\\_disorders/en/](http://www.who.int/mental_health/management/atlas_headache_disorders/en/)
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013 Jul;33(9):629-808.
4. Ashina S, Bendtsen L, Ashina M. Pathophysiology of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2005 Dec;9(6):415-22.
5. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache--possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2000 Jun;20(5):486-508.
6. Bendtsen L. Central and peripheral sensitization in tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2003 Dec;7(6):460-5.
7. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010 Nov;17(11):1318-25.
8. Gómez MV. Cefalea tipo tensional: diagnóstico, fisiopatología y tratamiento. *Acta Neurol Colomb*. 2008 Sep;24(3):S13-S27.

9. Davis MA, Kononowech RW, Rolin SA, Spierings EL. Acupuncture for tension-type headache: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Pain*. 2008 Aug;9(8):667-77.
10. Wang TH, Wang XY, Li XL, Chen HM, Wu LF. Effect of electroacupuncture on neurotrophin expression in cat spinal cord after partial dorsal rhizotomy. *Neurochem Res*. 2007 Aug;32(8):1415-22.
11. Silberstein SD, Lipton RB & Goadsby PJ. Historical introduction. In Silberstein SD, Lipton RB & Goadsby PJ. *Headache in clinical practice*. Isis Medical Media, Oxford, pp. 01-07, 1998.
12. Sanvito WL, e Monzillo PH. O livro das cefaleias. 1a ed. São Paulo: Atheneu. 2001.
13. Jensen R. Diagnosis, epidemiology, and impact of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2003 Dec;7(6):455-9.
14. Stovner Lj, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, Steiner T, Zwart JA. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007 Mar;27(3):193-210.
15. Steefel L, Novak D. When tension headaches become chronic. *Nurse Pract*. 2012 Nov 10;37(11):24-9.
16. Lipchik GL, Holroyd KA, O'Donnell FJ, Cordingley GE, Waller S, Labus J, Davis MK, French DJ. Exteroceptive suppression periods and pericranial muscle tenderness in chronic tension-type headache: effects of psychopathology, chronicity and disability. *Cephalalgia*. 2000 Sep;20(7):638-46.

17. Ashina S, Babenko L, Jensen R, Ashina M, Magerl W, Bendtsen L. Increased muscular and cutaneous pain sensitivity in cephalic region in patients with chronic tension-type headache. *Eur J Neurol*. 2005 Jul;12(7):543-9.
18. Sohn JH, Choi HC, Jun AY. Differential patterns of muscle modification in women with episodic and chronic tension-type headache revealed using surface electromyographic analysis. *J Electromyogr Kinesiol*. 2013 Feb;23(1):110-7.
19. Jensen R. Pathophysiological mechanisms of tension-type headache: a review of epidemiological and experimental studies. *Cephalalgia*. 1999 Jul;19(6):602-21.
20. Ashina M, Stallknecht B, Bendtsen L, Pedersen JF, Schifter S, Galbo H, Olesen J. Tender points are not sites of ongoing inflammation -in vivo evidence in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 2003 Mar;23(2):109-16.
21. Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Decreased pain detection and tolerance thresholds in chronic tension-type headache. *Arch Neurol*. 1996 Apr;53(4):373-6
22. Schoenen J, Bottin D, Hardy F, Gerard P. Cephalic and extracephalic pressure pain thresholds in chronic tension-type headache. *Pain*. 1991 Nov;47(2):145-9.
23. Ashina S, Bendtsen L, Ashina M, Magerl W, Jensen R. Generalized hyperalgesia in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 2006 Aug;26(8):940-8.
24. Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Qualitatively altered nociception in chronic myofascial pain. *Pain*. 1996 May-Jun;65(2-3):259-64.

25. Vandenheede M, Schoenen J. Central mechanisms in tension-type headaches. *Curr Pain Headache Rep*. 2002 Oct;6(5):392-400.
26. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*. 1983 Dec; 15-21;306(5944):686-8.
27. Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. A non-selective (amitriptyline), but not a selective (citalopran), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *J Neurol Neurosurg Psych* 1996 Nov; 61:285-90.
28. Waldman SD. *Pain review*. 1a ed. Philadelphia: Saunders (Elsevier). 2009.
29. Moerk H, Jensen R. Prognosis of tension-type headache: a 10- year follow-up study of patients with frequent tension-type headache. *Cephalalgia*. 2000 May; 20(4):434.
30. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, Jensen R. Prognosis of migraine and tension-type headache: a population-based follow-up study. *Neurology*. 2005 Aug, 23;65(4):580-5.
31. Jensen R, Olesen J. Tension-type headache: an update on mechanisms and treatment. *Curr Opin Neurol*. 2000 Jun;13(3):285-9.
32. Krishnan A, Silver N. Headache (chronic tension-type). *Clin Evid (Online)*. 2009 Jul 22;2009.
33. Sun-Edelstein C, Mauskop A. Complementary and alternative approaches to the treatment of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Dec;16(6):539-44.

34. Davis MA, Kononowech RW, Rolin SA, Spierings EL. Acupuncture for tension-type headache: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Pain*. 2008 Aug;9(8):667-77.
35. Jena S, Witt CM, Brinkhaus B, Wegscheider K, Willich SN. Acupuncture in patients with headache. *Cephalalgia*. 2008 Sep;28(9):969-79.
36. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. *Science*. 1987 Sep 4;237(4819):1154-62.
37. Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J*. 1982;1(5):549-53.
38. Lewin GR, Barde YA. Physiology of the neurotrophins. *Annu Rev Neurosci*. 1996;19:289-317.
39. Chao MV. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci*. 2003 Apr;4(4):299-309.
40. Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Aug;6(8):603-14.
41. Minichiello L. TrkB signalling pathways in LTP and learning. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Dec;10(12):850-60.
42. Park H, Poo MM. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci*. 2013 Jan;14(1):7-23.
43. Rauskolb S, et al. Global deprivation of brain-derived neurotrophic factor in the CNS reveals an area-specific requirement for dendritic growth. *J Neurosci*. 2010 Feb 3;30(5):1739-49.

44. Liou JC, Fu WM. Regulation of quantal secretion from developing motoneurons by postsynaptic activity-dependent release of NT-3. *J Neurosci*. 1997 Apr 1;17(7):2459-68.
45. Pezet S, Malcangio M. Brain-derived neurotrophic factor as a drug target for CNS disorders. *Expert Opin Ther Targets*. 2004 Oct;8(5):391-9.
46. Schulte-Herbrüggen O, Braun A, Rochlitzer S, Jockers-Scherübl MC, Hellweg R. Neurotrophic factors--a tool for therapeutic strategies in neurological, neuropsychiatric and neuroimmunological diseases? *Curr Med Chem*. 2007;14(22):2318-29.
47. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2006 Jun 15;59(12):1116-27.
48. Schaaf MJ, De Kloet ER, Vreugdenhil E. Corticosterone effects on BDNF expression in the hippocampus. Implications for memory formation. *Stress*. 2000 May;3(3):201-8.
49. Blandini F, et al. Peripheral levels of BDNF and NGF in primary headaches. *Cephalalgia*. 2006 Feb;26(2):136-42.
50. Fischer M, Wille G, Klien S, Shanib H, Holle D, Gaul C, Broessner G. Brain-derived neurotrophic factor in primary headaches. *J Headache Pain*. 2012 Aug;13(6):469-75.
51. Brady R, Zaidi SI, Mayer C, Katz DM. BDNF is a target-derived survival factor for arterial baroreceptor and chemoafferent primary sensory neurons. *J Neurosci*. 1999 Mar 15;19(6):2131-42.



52. Kaneko M, Xie Y, An JJ, Stryker MP, Xu B. Dendritic BDNF synthesis is required for late-phase spine maturation and recovery of cortical responses following sensory deprivation. *J Neurosci*. 2012 Apr 4;32(14):4790-802.
53. Blöchl A, Thoenen H. Localization of cellular storage compartments and sites of constitutive and activity-dependent release of nerve growth factor (NGF) in primary cultures of hippocampal neurons. *Mol Cell Neurosci*. 1996 Mar;7(3):173-90.
54. Lessmann V, Gottmann K, Malcangio M. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Prog Neurobiol*. 2003 Apr;69(5):341-74. Review. Erratum in: *Prog Neurobiol*. 2004 Feb;72(2):165-6.
55. Aid T, Kazantseva A, Piirsoo M, Palm K, Timmusk T. Mouse and rat BDNF gene structure and expression revisited. *J Neurosci Res*. 2007 Feb 15;85(3):525-35.
56. Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, Palm K, Timmusk T. Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics*. 2007 Sep;90(3):397-406.
57. Ostrowsky K, Magnin M, Rylvlin P, Isnard J, Guenot M, Mauguière F. Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cereb Cortex*. 2002 Apr;12(4):376-85.
58. Jasmin L, Rabkin SD, Granato A, Boudah A, Ohara PT. Analgesia and hyperalgesia from GABA-mediated modulation of the cerebral cortex. *Nature*. 2003 Jul 17;424(6946):316-20.
59. Hunt SP, Mantyh PW. The molecular dynamics of pain control. *Nat Rev Neurosci*. 2001 Feb;2(2):83-91.

60. Chiang CY, Wang J, Xie YF, Zhang S, Hu JW, Dostrovsky JO, Sessle BJ. Astroglial glutamate-glutamine shuttle is involved in central sensitization of nociceptive neurons in rat medullary dorsal horn. *J Neurosci*. 2007 Aug 22;27(34):9068-76.
61. Xie YF, Zhang S, Chiang CY, Hu JW, Dostrovsky JO, Sessle BJ. Involvement of glia in central sensitization in trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn). *Brain Behav Immun*. 2007 Jul;21(5):634-41.
62. Itoh K, Chiang CY, Li Z, Lee JC, Dostrovsky JO, Sessle BJ. Central sensitization of nociceptive neurons in rat medullary dorsal horn involves purinergic P2X7 receptors. *Neuroscience*. 2011 Sep 29;192:721-31.
63. Ren K, Dubner R. Neuron-glia crosstalk gets serious: role in pain hypersensitivity. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008 Oct;21(5):570-9.
64. Rutherford LC, Nelson SB, Turrigiano GG. BDNF has opposite effects on the quantal amplitude of pyramidal neuron and interneuron excitatory synapses. *Neuron*. 1998 Sep;21(3):521-30.
65. Kovalchuk Y, Hanse E, Kafitz KW, Konnerth A. Postsynaptic Induction of BDNF-Mediated Long-Term Potentiation. *Science*. 2002 Mar 1;295(5560):1729-34.
66. Manni L, Albanesi M, Guaragna M, Barbaro Paparo S, Aloe L. Neurotrophins and acupuncture. *Auton Neurosci*. 2010 Oct 28;157(1-2):9-17
67. Citri A, Malenka RC. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Jan;33(1):18-41.
68. Pozo K, Goda Y. Unraveling mechanisms of homeostatic synaptic plasticity. *Neuron*. 2010 May 13;66(3):337-51.

69. Collingridge GL, Isaac JT, Wang YT. Receptor trafficking and synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci*. 2004 Dec;5(12):952-62.
70. Stanton PK. LTD, LTP, and the sliding threshold for long-term synaptic plasticity. *Hippocampus*. 1996;6(1):35-42.
71. Figurov A, Pozzo-Miller LD, Olafsson P, Wang T, Lu B. Regulation of synaptic responses to high-frequency stimulation and LTP by neurotrophins in the hippocampus. *Nature*. 1996 Jun 20;381(6584):706-9
72. Turrigiano GG, Nelson SB. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2004 Feb;5(2):97-107.
73. Abraham WC, Bear MF. Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci*. 1996 Apr;19(4):126-30.
74. Wang H, Wagner JJ. Priming-induced shift in synaptic plasticity in the rat hippocampus. *J Neurophysiol*. 1999 Oct;82(4):2024-8.
75. Beattie EC, et al. Control of synaptic strength by glial TNF alpha. *Science*. 2002 Mar 22;295(5563):2282-5.
76. Stellwagen D, Malenka RC. Synaptic scaling mediated by glial TNF-alpha. *Nature*. 2006 Apr 20;440(7087):1054-9.
77. Bramham CR, Wells DG. Dendritic mRNA: transport, translation and function. *Nat Rev Neurosci*. 2007 Oct;8(10):776-89.
78. Lu Y, Christian K, Lu B. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? *Neurobiol Learn Mem*. 2008 Mar;89(3):312-23.

79. Wang SM, Kain ZN, White P. Acupuncture analgesia: I. The scientific basis. *Anesth Analg*. 2008 Feb;106(2):602-10.
80. NIH Consensus Conference. Acupuncture. *JAMA*. 1998 Nov 4;280(17):1518-24.
81. Pyne D, Shenker NG. Demystifying acupuncture. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Aug;47(8):1132-6.
82. Mayer DJ, Price DD, Rafii A. Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain Res*. 1977 Feb;121(2):368-72.
83. Han JS, Terenius L. Neurochemical basis of acupuncture analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1982;22:193-220.
84. Zhou ZF, Xuan YT, Han JS. Blockade of acupuncture analgesia by intraventricular injection of naloxone or cianserin in the rabbit. *Acupunct Res* 1982;7:91-4.
85. Hosobuchi Y, Adams JE, Linchitz R. Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone. *Science*. 1977 Jul 8;197(4299):183-6.
86. Guowei L, Rongzhao L, Jingqiang X, Yuanshen W, Guorui H. Role of peripheral afferent nerve fiber in acupuncture analgesia elicited by needling point zusanli. *Sci Sin*. 1979 Jun;22(6):680-92.
87. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain*. 1979 Jun;6(3):283-304.

88. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain*. 1979 Jun;6(3):305-27.
89. Bing Z, Villanueva L, Le Bars D. Acupuncture-evoked responses of subnucleus reticularis dorsalis neurons in the rat medulla. *Neuroscience*. 1991;44(3):693-703.
90. Liang, X.B., et al. Longterm high-frequency electro-acupuncture stimulation prevents neuronal degeneration and up-regulates BDNF mRNA in the substantia nigra and ventral tegmental area following medial forebrain bundle axotomy. *Brain Res*. 2002; 108, 51–59.
91. Kim WS, Kim IS, Kim SJ, Wei P, Hyung Choi D, Han TR. Effect of electroacupuncture on motor recovery in a rat stroke model during the early recovery stage. *Brain Res*. 2009 Jan 12;1248:176-83.
92. Napadow V, Liu J, Li M, Kettner N, Ryan A, Kwong KK, Hui KK, Audette JF. Somatosensory cortical plasticity in carpal tunnel syndrome treated by acupuncture. *Hum Brain Mapp*. 2007 Mar;28(3):159-71.
93. Sandkuhler J, Randic M. Long-term depression of primary afferent neurotransmission induced by low frequency stimulation of afferent A fibres. In: Jenson TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallin Z, eds. *Proceedings of the 8th World Congress of Pain*. Seattle: IASP Press, 1997.
94. Pérez-Otaño I, Ehlers MD. Homeostatic plasticity and NMDA receptor trafficking. *Trends Neurosci*. 2005 May;28(5):229-38.

**ARTIGO**

## 7. Artigo

### **Electroacupuncture analgesia is associated with increased serum BDNF in chronic tension-type headache: a randomized, blind, placebo-controlled, crossover trial**

Mônica Chassot <sup>1,3</sup>, Jairo Alberto Dussan-Sarria <sup>1,2,3</sup>, Francislea Cristina Sehn <sup>1,3</sup>, Alícia Deitos <sup>1,3</sup>, Andressa de Souza <sup>2,3</sup>, Rafael Vercelino <sup>1,3</sup>, Iraci L. S. Torres <sup>1,3</sup>, Felipe Fregni <sup>4</sup>, Wolnei Caumo <sup>1,2,3</sup>.

<sup>1</sup>*Post-Graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.*

<sup>2</sup>*Pain and Palliative Care Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).*

<sup>3</sup>*Laboratory of Pain and Neuromodulation, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil*

<sup>4</sup>*Associate Professor, Pharmacology Department, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, UFRGS, Brazil*

<sup>5</sup>*Spaulding Center of Neuromodulation, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, United States*

#### **Corresponding Author:**

Name: Wolnei Caumo MD, PhD

Department: Laboratory of Pain & Neuromodulation

Institution: Hospital de Clínicas de Porto Alegre at UFRGS

Mailing address: Rua Ramiro Barcelos, 2350 - CEP 90035-003 Bairro Rio Branco - Porto Alegre – RS.

Phone: (55) 51- 3359.8083

Fax: (55) 51- 3359.8083

**Email:** caumo@cpovo.net

**Financial support:** This research was supported by grants from the following Brazilian agencies: Committee for the Development of Higher Education Personnel – CAPES -

PNPD/CAPES (for prof. Wolnei Caumo, Alicia Deitos, Andressa de Souza, Rafael Vercelino), National Council for Scientific and Technological Development - CNPq (prof. Iraci L.S. Torres, prof. Wolnei Caumo, and Jairo Alberto Dussan-Sarria); Postgraduate Program in Medical Sciences at the School of Medicine of the Federal University of Rio Grande do Sul, Postgraduate Research Group at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, and Foundation of Support of Research at Rio Grande do Sul (FAPERGS) for prof. Wolnei Caumo.

**Declaration of conflict of interest:**

The authors declare that there are no financial or other relationships that might lead to conflicts of interest to any of the following arrangements: *financial relationship to the work; employees of a company; consultants for a company; stockholders of the company; members of a speakers bureau or any other form of financial compensation.*



## ABSTRACT

**Background:** Chronic tension-type headache (CTTH) is characterized by almost daily headaches and central sensitization. Electroacupuncture (EA) is effective for this condition and modulates some central nervous system (CNS) functions. CNS plasticity could be tracked in serum using the brain derived neurotrophic factor (BDNF), a neuroplasticity mediator. We tested the hypothesis that EA analgesia in CTTH would be related to neuroplasticity indexed by the BDNF.

**Patients and methods:** We enrolled females aging 18-60 with CTTH in a randomized, blinded, placebo-controlled crossover trial, comparing ten EA sessions applied during 30 minutes (2-10 Hz, intensity by tolerance) in cervical and autonomic areas twice per week, vs. placebo-sham (PS). Treatment periods were separated by two washout weeks. Pain on the 10 cm visual analog scale (VAS) and serum BDNF were assessed as primary outcomes.

**Results:** Thirty-four subjects underwent randomization, twenty-nine completed the protocol. The VAS during EA period was lower than during PS ( $2.38 \pm 1.77$ ,  $3.02 \pm 2.49$  respectively,  $P=0.005$ ). The VAS differed according to the intervention sequence demonstrating carry-over effect ( $P<0.05$ ). Using multiple regression, serum BDNF was adjusted for the Hamilton depression rating scale (HDRS) and the VAS ( $r$ -squared=0.07, standard  $\beta$  coefficients=-0.2, -0.14, respectively,  $P<0.001$ ). At the end of the first intervention period the adjusted BDNF was higher in the EA cohort ( $29.31 \pm 3.24$ ,  $27.53 \pm 2.94$  ng/mL, Cohen's  $d=0.55$ ).

**Conclusion:** EA analgesia relates to neuroplasticity indexed by the adjusted BDNF. EA modulation on pain and BDNF occurs according to the CNS situation at the moment of its administration, as it was related to depression and the timing of its administration.

Keywords: Electroacupuncture, Brain derived neurotrophic factor, chronic tension type headache, neuroplasticity.

## INTRODUCTION

According to the International Classification of Headache Disorders, the chronic tension type headache (CTTH) is characterized by daily (or almost daily) headaches that last several hours per day.[1] Its prevalence in the general population ranges from 2-5% [2,3], leads to a negative impact in both functionality and quality of life, and increases the risk for excessive analgesic consumption [4]. As in some other chronic pain conditions, patients suffering CTTH present amplification of afferent signals [5], central sensitization phenomena and inadequate descending inhibitory control [6]. The nervous system changes induced by chronic pain are performed by different actors, including the brain derived neurotrophic factor (BDNF).

The BDNF has been identified as a key player in the sensitization of the system, altering the excitatory/inhibitory balance in the central nervous system (CNS); and in the amplification of the pain transmission modulating the nociceptive sensory inputs in the spinal cord [7,8]. The BDNF is secreted by both neurons and neuroglia [9] actively crossing the blood-brain barrier. CNS contributes to 70-80% of the serum BDNF, allowing to reliably infer its concentration in the CNS by serum assessments [10]. Having a relevant mediator of the CNS modulation evaluated in a serum sample may open the door for improving the understanding of the neuronal plasticity in clinical scenarios, offering insights into the neuromodulation induced by current therapies, such as electroacupuncture (EA).

Although experimental studies in both animal and human have suggested that EA effects may go beyond analgesia alone, clinical trials and meta-analyses in CTTH

are inconclusive [11,12]. Moreover, such inconclusive evidence for a single therapeutic approach is shared by pharmacological interventions too [13,14]. Nevertheless, anatomical structures analyses have found that EA increases BDNF expression in rats' cortex and hippocampus [15], where a long-term depression (LTD) is additionally induced augmenting BDNF secretion [16]. Moreover, EA demonstrated its ability to reorganize the somatosensory cortex in patients with neuropathic pain [17]; to induce LTD of postsynaptic potentials within the substantia gelatinosa [18]; and to modify postsynaptic NMDA (N-methyl-D-aspartic acid) receptors expression [19]. Thus, EA represents a technique of peripheral stimulation with a CNS-modulating effect.

Striving to provide new insights into the neurobiology of the CTTH and its neuroplasticity mechanisms, we designed the present cross over trial applying EA and assessing clinical outcomes and serum BDNF. We hypothesized that EA analgesia would relate to changes in neuroplasticity markers as indexed by the BDNF.

## **2. METHODS**

Methods and results section are reported according to CONSORT guidelines. The study protocol was approved by the Research Ethics Committee at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) (Institutional Review Board IRB 0000921 - application n<sup>o</sup>.09-259) and was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (Resolution 196/96 of the National Health Council). The protocol was registered at [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT01954277).

### **2.1 Design overview, setting, and participants**

All patients gave their written informed consent before enrollment into this randomized, single-blinded, placebo-controlled, crossover trial. We included 34

women, aged between 18 and 60 years old, which had clinical diagnosis of chronic Tension-Type Headache according to the International Headache Society (The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)). We excluded patients with any malignancy diagnosis, rheumatoid arthritis, habitual use of anti-inflammatory steroids, decompensated systemic diseases, HIV and pregnancy.

These subjects were recruited from a community cared by a Basic Health Unit linked to the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). The HCPA serves a population of approximately 6000 habitants. Public media advertisement (journal, radio, television) was used to recruit patients. They were screened by an initial telephone interview, and if met inclusion criteria were invited for a more in-depth encounter where headache history, medical history, and a detailed description of their headaches were inquired during a 60-min structured interview. During the same encounter the baseline biological samples were collected (see figure 1). CTTH diagnosis was based on criteria from *the International Classification of Headache Disorders* (The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)); the participants had to experience headaches with the following characteristics for more than 180 days in the last year: pain lasting hours to days, or unremitting; bilateral, pressing or tightening (non-pulsating) quality, mild or moderate intensity, and not aggravated by routine physical activities. The diagnosis was confirmed by a headache treatment specialist.

## **2.2. Sample size calculation**

The number of subjects in each study group was determined based on previous clinical trials [20]. An a priori estimate indicated that a total sample size of 28 patients divided into two balanced treatment groups (n=14) was required to detect a reduction in pain intensity with EA at the minimum of 0.8 cm (average SD=0.5 cm), with a power of

0.8 and an  $\alpha$ -level of 0.5. (Cannella KAS, 1998). To account for the multiple outcomes and potential dropouts, we increased the sample size to 17 per group.

### **2.3. Randomization**

The patients were randomized into the two groups (electroacupuncture or placebo-sham) using numbers randomly generated by a computer software. Before the recruitment phase, opaque envelopes containing the protocol materials were prepared. Each opaque envelope was sealed and numbered sequentially, containing an allocated intervention. After the participant agreed to participate in the trial and baseline assessments were performed, the opaque envelope was opened by the investigator responsible for the intervention application. After the washout period (minimum of two weeks), participants returned for completion of the second intervention period (if started with electroacupuncture, participant would receive sham and vice versa).

### **Blinding**

To control for possible measurement bias in the present study, the following measures were taken: all treatment sessions were administered by the same trained (F.S.) and experienced (10 years) acupuncturist physician to ensure that the treatment was homogenous among the patients. In addition, none of the patients had undergone previous treatment with acupuncture. The participants were instructed to discuss all aspects related to their treatment with the treating physician during the treatment sessions. Two independent evaluators who were blind to the group assignments were trained to apply the pain scales and conduct psychological tests. We used the method of opaque sealed envelopes for allocation concealment. Before the recruitment phase, the envelopes containing the protocol materials were prepared. Each envelope containing

the allocated treatment was sealed and numbered sequentially. After each participant agreed to participate in the trial, the envelope in the sequence was opened and the results were communicated by the investigator to the clinician administering the intervention.

## **2.4. Interventions**

Each intervention was applied twice per week during five weeks, for a total of ten sessions. Then, a washout period of at least two weeks was granted for every participant, so they could start the second phase with the complementary intervention after collecting scales and biological samples, again.

### **Electroacupuncture**

We used acupuncture needles with guide tubes (Suzhou Huanqiu Acupuncture Medical Appliance Co.Ltd., 218, China) that were 40mm in length and 0.25mm in diameter. During the treatment, the patients were sitting comfortably and their arms were supported. Needling areas were disinfected and disposable needles inserted at points previously selected as shown in figure 2. The needles were placed over the anatomical areas as shown in Figure 2 (dermatomes correspond to C1-C2, C5-C8), supra-scapular, two points on the ear and one in the right hand. The acupuncture needles were connected to an electro-stimulator device (Model EL 608 NKL) during 30 minutes, which provided mixed stimulation with a frequency of 2 Hz and 10 Hz, and intensity according to participants' tolerance.

## **Placebo-Sham**

For the placebo-sham intervention, we used only an electroacupuncture device (Cosmotron, Sao Paulo, Brazil), which was adjusted beforehand to prevent the current from passing through the electrodes. No needling was used at all. The electrical connection between the stimulator and the patient was broken at the output jack plug of the stimulator so that no current could pass to the patient. The patients were informed that this was a high-frequency, low-intensity stimulation and that they would most likely feel no sensation from it. The electrodes were placed in the same areas as the real stimulation. The nerve stimulation unit was left in front of the patient during 30 minutes. This positioning ensured that the flashing diode that simulated the electrical stimulus were both visible and audible. The patients were sitting comfortably, so that they could see the device's light sign.

## **2.5. Instruments and assessments**

All of the psychological tests used in this study had been validated for the Brazilian population [30,32]. One independent medical examiner blinded to the group assignments was trained to administer the pain scales and to conduct the psychological tests. The baseline depressive symptoms of the patients were assessed using the Hamilton Depression Rating Scale [30] . The catastrophic thoughts were assessed using the Brazilian Portuguese version of the Pain Catastrophizing Scale score [21] . The headache impact in daily life was assessed using the Short-Form Headache Impact Test (HIT-6) [22] . Demographic data and medical comorbidities were assessed using a standardized questionnaire. A systematic evaluation of potential complications of the technique, such as pneumothorax or bleeding, was also conducted.

## 2.6. Outcomes

The primary outcomes were pain as assessed by the pain diaries (the maximum pain during the last 24 hours), and serum levels of the BDNF. The secondary outcomes were the amount of analgesics used weekly throughout the treatment period.

- 1) The intensity of pain was measured by the 10 cm visual analog scale (VAS). The VAS scores ranged from no pain (zero) to the worst possible pain (10). The time of the worst pain during the last 24 hours was recorded daily in the patients' diaries. They were asked to answer the following question - how intense was your worst pain during the last 24 hours? To improve patient compliance, an evaluator checked their pain records weekly.
- 2) The analgesic used during the treatment period was Acetaminophen 750 mg up to four times per day. In case it was not effective as a rescue analgesic, patients were allowed to use Ibuprofen 200 mg at maximum of four times per day. If pain persisted, Codeine 60 mg was also permitted. If Codeine was ineffective, patients could use Dorflex ® (Sanofi Aventis, Sao Paulo, Brazil; 35 mg Orfenadrine citrate combined with 300 mg Metamizol (Dypirone) and 50 mg caffeine). These medications could be used at a maximum of four times a day. The analgesics used during the treatment period were monitored from diary entries recording analgesic intake, which were assessed in each treatment session. The total analgesic doses taken after starting treatment to the end of it were considered for the analysis.
- 3) The serum levels of the BDNF were determined by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) using a ChemiKine BDNF Sandwich ELISA Kit, CYT306, Chemicon/Millipore, Billerica, MA, USA. The lower detection limits of the kits are 7.8 pg/mL for BDNF. Blood samples were centrifuged in



plastic tubes for 10 min at  $4500 \times g$  at  $4^{\circ}\text{C}$ , and serum was stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  for hormone assays.

## 2. Statistical Analysis

Continuous and categorical variables were summarized using conventional descriptive statistics. Daily pain on the VAS was averaged per week and used to study pain behavior during the intervention periods. Normality was verified using the Shapiro-Wilk test. Variables were compared between allocated sequence using independent samples *t*-tests for continuous variables and Chi-squared or Fisher's exact tests for the categorical ones. Linear mixed models were used to compare outcomes within subjects during each intervention period (EA vs. PS period), and between subjects according to the allocated sequence cohort (EA vs. PS first). A carryover effect was defined as a statistically significant difference in the pain score on the VAS between the two treatment sequence cohorts, and was tested with the comparison provided by the linear mixed model. Mean differences between intervention periods according to sequence cohorts were calculated and presented with their respective standard error of the mean (SEM). The percentage of the change from baseline was calculated as follows,  $100 - (\text{outcome} * 100 / \text{baseline})$ ; and was presented with its respective 95% confidence interval (95%CI). The serum BDNF level was adjusted for severity of depressive symptoms (HDRS) and pain on the VAS using a multiple linear regression.

The standardized mean difference (SMD) was computed in terms of the ratio between the mean change and the pooled standard deviation. The SMD (also known as effect size) was interpreted as follows: small if lower than 0.20; moderate if between 0.50–0.60; and large if larger than 0.80 [21] . We considered all of the randomized

patients as part of the analysis using the intention-to-treat method, with the last observation carried forward. A two sided alpha level (type I error rate) of less than 0.05 was considered of statistical significance. The data were analyzed using SPSS version 18.0 (SPSS, Chicago, IL).

#### 4. Results

Thirty-four patients were randomized (Fig. 1). The clinical and demographic characteristics of the subjects according to the sequence allocation were comparable, are shown in **Table 1**. Seventeen patients were allocated to the cohort receiving EA first, and seventeen to the cohort receiving placebo-sham first. Twenty nine patients completed the study, two participants in the EA first cohort discontinued, one due to financial problems and the other one due to personal problems. In the cohort receiving placebo-sham first, three patients dropped out for different reasons: one due to lack of time to come to center; another one due to dissatisfaction with the effect of the treatment and one who gave no justification. No adverse events were observed.

During the EA period (irrespective of the sequence cohort), the mean ( $\pm$ SD) of the pain score on the VAS was  $2.38\pm 1.77$  (60.17% mean reduction from baseline) as compared with  $3.02\pm 2.49$  (38.49% mean reduction from baseline) during PS period ( $P=0.005$ ) (Figure 3). Significant difference was observed in the primary outcome (pain score on VAS) on the basis of treatment sequence ( $P<0.05$ ) (**Figure 3**). Thus, carryover effect was detected when the EA cohort preceded the sham-treatment (**Figure 4**). The mean pain on the VAS during the EA period was not different than during the PS period ( $P=0.29$ ) in the EA-first cohort. On the other hand, the mean pain differed between the intervention periods in the cohort receiving the placebo-sham first ( $P=0.003$ ), lowering to  $2.49\pm 1.79$  during the EA period. Eleven patients had a reduction of 50% or more in the VAS during the EA period; in contrast with five patients during the sham-cohort.

The serum BDNF was adjusted for the HDRS and pain (weekly mean pain on the VAS) ( $r$ -squared= 0.07, standard  $\beta$  coefficient for the HDRS= -0.2,  $t$ = -3.87, standard  $\beta$  coefficient for the pain on the VAS= -0.14,  $t$ =-2.74, both  $P$ <0.001). The mean of serum BDNF adjusted for depressive symptoms and pain was  $30.01\pm 3.89$  ng/mL in the cohort receiving the real EA first; and  $28.95\pm 3.45$  ng/mL in the cohort receiving PS first (**Figure 5**). At the end of the first EA period, the mean adjusted BDNF was of  $29.31\pm 3.24$  ng/mL; and at the end of the first PS period, it was of  $27.53\pm 2.94$  ng/mL. The size of the effect of EA on the adjusted BDNF was moderate (Cohen's  $d$ = 0.55)

In the cohort beginning with EA, the median number of analgesic doses used weekly (interquartile 25-75 range) was of 2 (0-4) during the EA period and of 1 (0- 4) during the PS period ( $P$ =0.04). In the cohort beginning with PS, the median number of analgesic doses used weekly was of 3 (0-7.25) during the PS period and of 2 (0.5 -4) during the EA period ( $P$ =0.04).

## DISCUSSION

In the present study a relationship between pain and serum BDNF demonstrated to be conditioned on the timing of the EA intervention. Additionally, our study showed that the daily pain scores and number of analgesics used were significantly reduced in the cohort receiving EA-first. This phenomenon was not observed in the cohort starting with PS, confirming the carryover effect (**Figure 4**). After adjusting for depression and pain, serum BDNF changed in the opposite direction of the clinical outcomes (**Figure 5**).

EA effects on both pain and BDNF were sustained beyond the real intervention periods. Besides supporting the effects of EA described in other scenarios, such as

neuropathic pain and depression [17,23,24], our findings provide a correlate between the clinical effect and a biological marker, the BDNF. The direction of the modulation on pain and the BDNF persisted beyond the active intervention period; however the underlying mechanisms of EA on these outcomes have not been fully elucidated yet. Nevertheless, our findings are in agreement with previous reports indicating that the increase in inhibitory activity and/or the decrease in excitatory synaptic activity may relate to the BDNF [25]. Also the EA-first cohort presented an analgesic effect of moderate magnitude; an effect of consistent magnitude with a previous meta-analysis report [26].

In our study the EA analgesia was associated with the reinstatement of serum BDNF. This finding may be of relevance for clinicians and researchers, because it reduces the gap between the apparent inconsistency of EA clinical effect reported in some meta-analysis [12], which has been questioned by experienced clinicians [27]. Furthermore, it extends additional neurobiological support for the sustained effect of EA on pain. This effect is biologically plausible considering the modulatory role of BDNF in the physiopathology of pain, as well as its involvement in neurogenesis and synapsis strengthening [28]. Such properties of the BDNF have been reported in other neuropathological conditions, such as brain ischemia [29] and after the partial dorsal rhizotomy [30]. In both conditions the EA increased the BDNF, which is a similar effect observed after antidepressants administration in humans [31]. To improve the understanding of the relationship between EA-induced analgesia and serum BDNF different processes could be considered: *i*) BDNF can down regulate the functions of NMDA receptors and inhibit the toxicities of excitatory amino acids [32], as it inhibits free radical injuries to improve the activities of antioxidant enzymes [33] Also, it regulates the expression of the calcium channel proteins on the cell membrane and may

maintain the homeostasis of intracellular calcium through the expression of neuropeptides [34] . Besides that, the BDNF regulates the expression of neuronal genes through upstream element-like transcriptional factors, including *c-fos* and *c-jun*, which are involved in the central sensitization process [35] .

Even though a carry-over effect was observed, these findings permitted us to highlight important points related to the acupuncture effect in the clinical setting. To the best of our knowledge, this is the first clinical study to extend the effect of EA in neuroplasticity markers indexed by the BDNF. Besides the insights regarding neuroplasticity related to pain, our results also indicate that BDNF could be considered as a possible tool to improve the understanding of the disagreement between the clinical effect observed by clinicians and the fail of these techniques over placebo interventions in clinical trials. Although in general the carry-over effect is interpreted as disadvantageous, in this study it was convenient as it aided to reveal the serum BDNF as a possible marker to differentiate the effect of active treatment from those induced by the placebo.

In this study the placebo effect reduced the pain in 38.49%, a rate that is in agreement with previous studies that have reported a reduction in pain as high as 40% when using self-reported outcomes [36]. These findings are also in agreement with meta-analysis that showed that placebo effects are larger with more sustained pain and in the presence of hyperalgesia [37]. The placebo-effect in pain studies may be explained by several reasons related to patients, such as: *i*) an established lower cognitive anchor point for pain and failure to sufficiently override prior beliefs when making reporting decisions; *ii*) over-weighting moments with lower pain experience when judging overall pain due to increased cognitive availability of experiences that match expectations; *iii*) desire to report what they believe the experimenter expectation

is, in part because they believe this conforms to ‘correct’ or normative behavior; *iv*) desire to be consistent with prior behavior, which could include decreased reports of pain during prior treatment; *v*) bias their reports towards what they would like to happen [38]. In fact, all these findings encouraged us to motivate the use markers of neuroplasticity such as the BDNF in future clinical studies to characterizing the placebo-effect.

The use of a crossover design in a small study population helped us to prevent overestimation of the benefits of the therapy being tested [39], making it likely that our results reflect a conservative assessment of the benefits of EA. The two-week washout period between study interventions was insufficient to prevent a carryover effect. The particular strength of this design is that the interventions under investigation were evaluated within the same patients and so eliminates between-subject variability [40]. Given that patients act as their own controls, the analyses could be based on paired data (using paired tests) [41,42]. The carry-over effect across intervention periods may distort the results obtained during the second intervention periods [44,45]. The number of patients who completed both treatment periods provided sufficient power (80%) to reach statistical significance ( $P < 0.05$ ), in spite of 17.64% (3/17) of patients’ drop-outs after the first intervention period and thus did not receive a second one. Although the outcome assessor, the care provider, and the patient were blinded (as recommended in the Delphi List for the quality of clinical trials), the attending acupuncturist was not because it is impossible. Finally, although several strategies were used to prevent patients and evaluator team from unblinding, formal assessment for awareness of the allocation (either active or placebo) was not performed. However, our objective surrogates less prone to bias (i.e., serum BDNF, analgesics requirements) were

consistent with the pain scores, hence unblinding is unlikely to have influenced the direction of our conclusions.

In conclusion, these findings revealed that in patients with CTTH the relationship between pain and serum BDNF was conditioned on the timing of the EA intervention. The EA administered first increased the serum BDNF and determined a carry-over effect that was associated with the pain scores and the number of analgesics used during the second intervention period. Additionally, EA changed the serum BDNF in the opposite direction of depression and pain. In overall, these findings suggest that the BDNF may be a serum marker of the neuroplasticity induced by EA.

**REFERENCES**

1. Society HCSotIH (2004) The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 24 Suppl 1: 9-160.
2. Jensen R (2003) Diagnosis, epidemiology, and impact of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 7: 455-459.
3. Jensen R (1999) Pathophysiological mechanisms of tension-type headache: a review of epidemiological and experimental studies. *CEPHALALGIA* 19: 602-621.
4. Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Svebak S, Stovner LJ, et al. (2004) Analgesic overuse among subjects with headache, neck, and low-back pain. *Neurology* 62: 1540-1544.
5. Edwards RR, Kronfli T, Haythornthwaite JA, Smith MT, McGuire L, et al. (2008) Association of catastrophizing with interleukin-6 responses to acute pain. *Pain* 140: 135-144.
6. Fumal A, Schoenen J (2008) Tension-type headache: current research and clinical management. *Lancet Neurol* 7: 70-83.
7. Sommer C, Kress M (2004) Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neurosci Lett* 361: 184-187.
8. Kerr BJ, Bradbury EJ, Bennett DL, Trivedi PM, Dassan P, et al. (1999) Brain-derived neurotrophic factor modulates nociceptive sensory inputs and NMDA-evoked responses in the rat spinal cord. *J Neurosci* 19: 5138-5148.
9. Savli H, Gulkac MD, Esen N (2004) The effect of stimulated microglia conditioned media on BDNF gene expression of striatal astrocytes: quantification by real-time PCR. *Int J Neurosci* 114: 1601-1612.

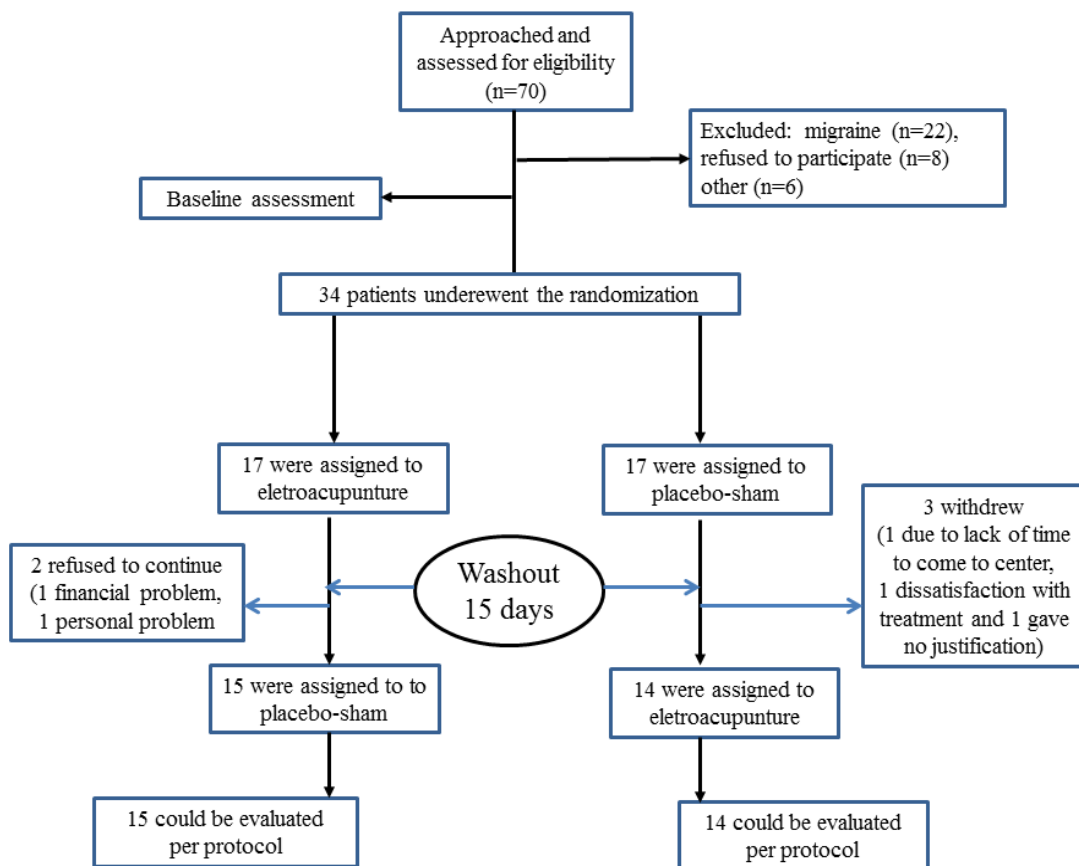


10. Schinder AF, Poo M (2000) The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 23: 639-645.
11. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, et al. (2009) Acupuncture for tension-type headache. *Cochrane Database Syst Rev*: CD007587.
12. Davis MA, Kononowech RW, Rolin SA, Spierings EL (2008) Acupuncture for tension-type headache: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Pain* 9: 667-677.
13. Bendtsen L (2009) Drug and Nondrug Treatment in Tension-type Headache. *Ther Adv Neurol Disord* 2: 155-161.
14. Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, Cordingley GE, et al. (2001) Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. *JAMA* 285: 2208-2215.
15. Wen G, He X, Lu Y, Xia Y (2010) Effect of Acupuncture on Neurotransmitters/Modulators In: Xia Y, editor. *Acupuncture Therapy for Neurological Diseases: A Neurobiological View* London: Springer Heidelberg Dordrecht. pp. 120 - 142.
16. Gärtner A, Staiger V (2002) Neurotrophin secretion from hippocampal neurons evoked by long-term-potential-inducing electrical stimulation patterns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 6386-6391.
17. Napadow V, Liu J, Li M, Kettner N, Ryan A, et al. (2007) Somatosensory cortical plasticity in carpal tunnel syndrome treated by acupuncture. *Hum Brain Mapp* 28: 159-171.

18. Pyne D, Shenker NG (2008) Demystifying acupuncture. *Rheumatology (Oxford)* 47: 1132-1136.
19. Pérez-Otaño I, Ehlers MD (2005) Homeostatic plasticity and NMDA receptor trafficking. *Trends Neurosci* 28: 229-238.
20. Ga H, Choi JH, Park CH, Yoon HJ (2007) Dry needling of trigger points with and without paraspinal needling in myofascial pain syndromes in elderly patients. *J Altern Complement Med* 13: 617-624.
21. Kazis LE, Anderson JJ, Meenan RF (1989) Effect sizes for interpreting changes in health status. *Med Care* 27: S178–189.
22. Martin M, Blaisdell B, Kwong JW, Bjorner JB (2004) The Short-Form Headache Impact Test (HIT-6) was psychometrically equivalent in nine languages. *J Clin Epidemiol* 57: 1271-1278.
23. Lin J, Chen W (2009) Review: acupuncture analgesia in clinical trials. *Am J Chin Med* 37: 1-18.
24. Zhang ZJ, Ng R, Man SC, Li TY, Wong W, et al. (2012) Dense cranial electroacupuncture stimulation for major depressive disorder--a single-blind, randomized, controlled study. *PLoS One* 7: e29651.
25. Bolton MM, Pittman AJ, Lo DC (2000) Brain-derived neurotrophic factor differentially regulates excitatory and inhibitory synaptic transmission in hippocampal cultures. *J Neurosci* 20: 3221-3232.
26. Madsen MV, Gøtzsche PC, Hróbjartsson A (2009) Acupuncture treatment for pain: systematic review of randomised clinical trials with acupuncture, placebo acupuncture, and no acupuncture groups. *BMJ* 338: a3115.
27. Granato A, Chiodo Grandi F, Stokelj D, Musho S, Pizzolato G (2010) Acupuncture in tension-type headache. *Neuroepidemiology* 35: 160-162.

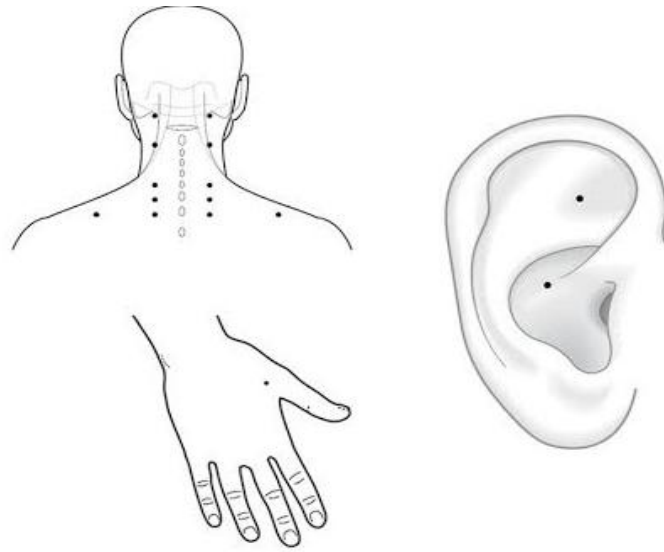
28. Merighi A, Salio C, Ghirri A, Lossi L, Ferrini F, et al. (2008) BDNF as a pain modulator. *Prog Neurobiol* 85: 297-317.
29. Tao J, Chen B, Gao Y, Yang S, Huang J, et al. (2013) Electroacupuncture enhances hippocampal NSCs proliferation in cerebral ischemia-reperfusion injured rats via activation of notch signaling pathway. *Int J Neurosci*.
30. Wang TH, Wang XY, Li XL, Chen HM, Wu LF (2007) Effect of electroacupuncture on neurotrophin expression in cat spinal cord after partial dorsal rhizotomy. *Neurochem Res* 32: 1415-1422.
31. Ball S, Marangell LB, Lipsius S, Russell JM (2013) Brain-derived neurotrophic factor in generalized anxiety disorder: results from a duloxetine clinical trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 43: 217-221.
32. Tremblay R, Hewitt K, Lesiuk H, Mealing G, Morley P, et al. (1999) Evidence that brain-derived neurotrophic factor neuroprotection is linked to its ability to reverse the NMDA-induced inactivation of protein kinase C in cortical neurons. *J Neurochem* 72: 102-111.
33. Ikeda O, Murakami M, Ino H, Yamazaki M, Koda M, et al. (2002) Effects of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on compression-induced spinal cord injury: BDNF attenuates down-regulation of superoxide dismutase expression and promotes up-regulation of myelin basic protein expression. *J Neuropathol Exp Neurol* 61: 142-153.
34. Blanquet PR, Mariani J, Derer P (2003) A calcium/calmodulin kinase pathway connects brain-derived neurotrophic factor to the cyclic AMP-responsive transcription factor in the rat hippocampus. *Neuroscience* 118: 477-490.
35. Schäbitz WR, Sommer C, Zoder W, Kiessling M, Schwaninger M, et al. (2000) Intravenous brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size and

- counterregulates Bax and Bcl-2 expression after temporary focal cerebral ischemia. *Stroke* 31: 2212-2217.
36. Lui F, Colloca L, Duzzi D, Anchisi D, Benedetti F, et al. (2010) Neural bases of conditioned placebo analgesia. *Pain* 151: 816-824.
37. Vase L, Robinson ME, Verne GN, Price DD (2005) Increased placebo analgesia over time in irritable bowel syndrome (IBS) patients is associated with desire and expectation but not endogenous opioid mechanisms. *Pain* 115: 338-347.
38. Metcalfe J (1998) Cognitive optimism: self-deception or memory-based processing heuristics? *Pers Soc Psychol Rev* 2: 100-110.
39. Grizzle JE (1965) The two-period change-over design and its use in clinical trials. *Biometrics* 21: 467-480.
40. Maclure M (1991) The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol* 133: 144-153.
41. Brown BW (1980) The crossover experiment for clinical trials. *Biometrics* 36: 69-79.
42. Cleophas TJ, de Vogel EM (1998) Crossover studies are a better format for comparing equivalent treatments than parallel-group studies. *Pharm World Sci* 20: 113-117.
43. Louis TA, Lavori PW, Bailar JC, Polansky M (1984) Crossover and self-controlled designs in clinical research. *N Engl J Med* 310: 24-31.
44. Cleophas TJ (1990) A simple method for the estimation of interaction bias in crossover studies. *J Clin Pharmacol* 30: 1036-1040.
45. Wallenstein S, Fisher AC (1977) The analysis of the two-period repeated measurements crossover design with application to clinical trials. *Biometrics* 33: 261-269.

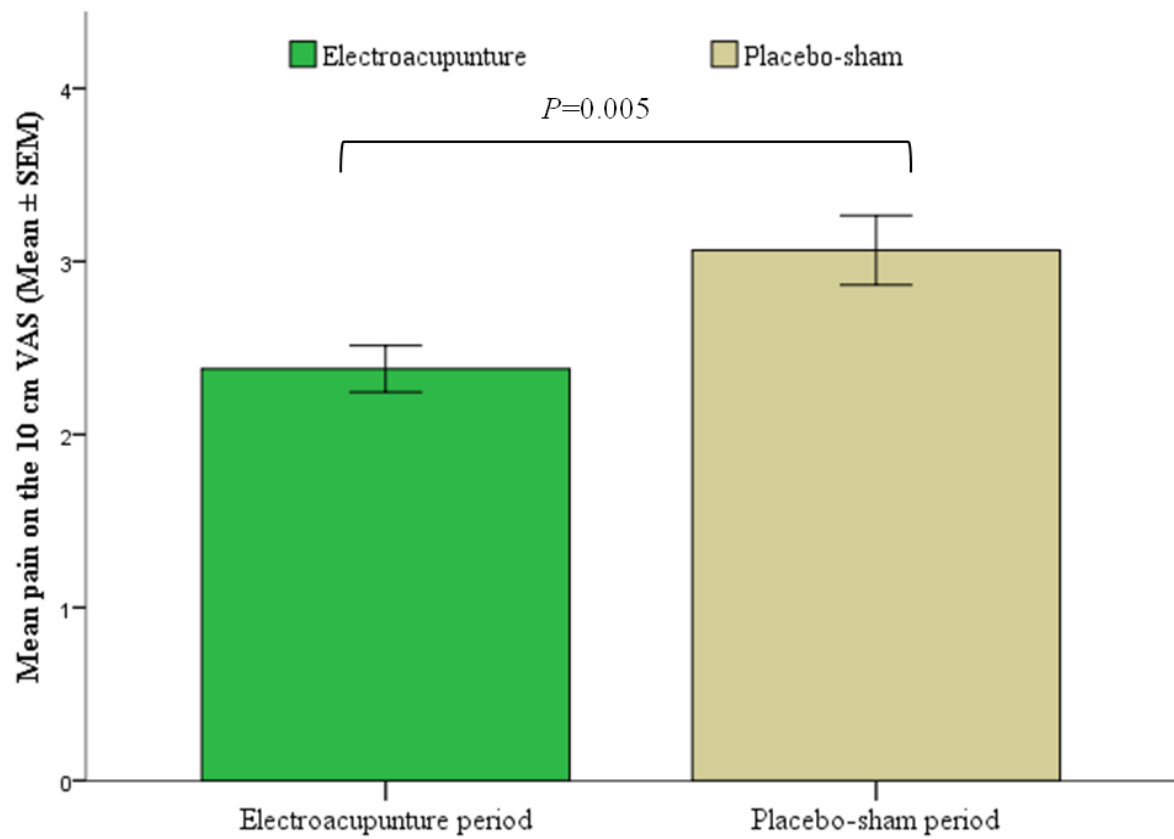


Fi

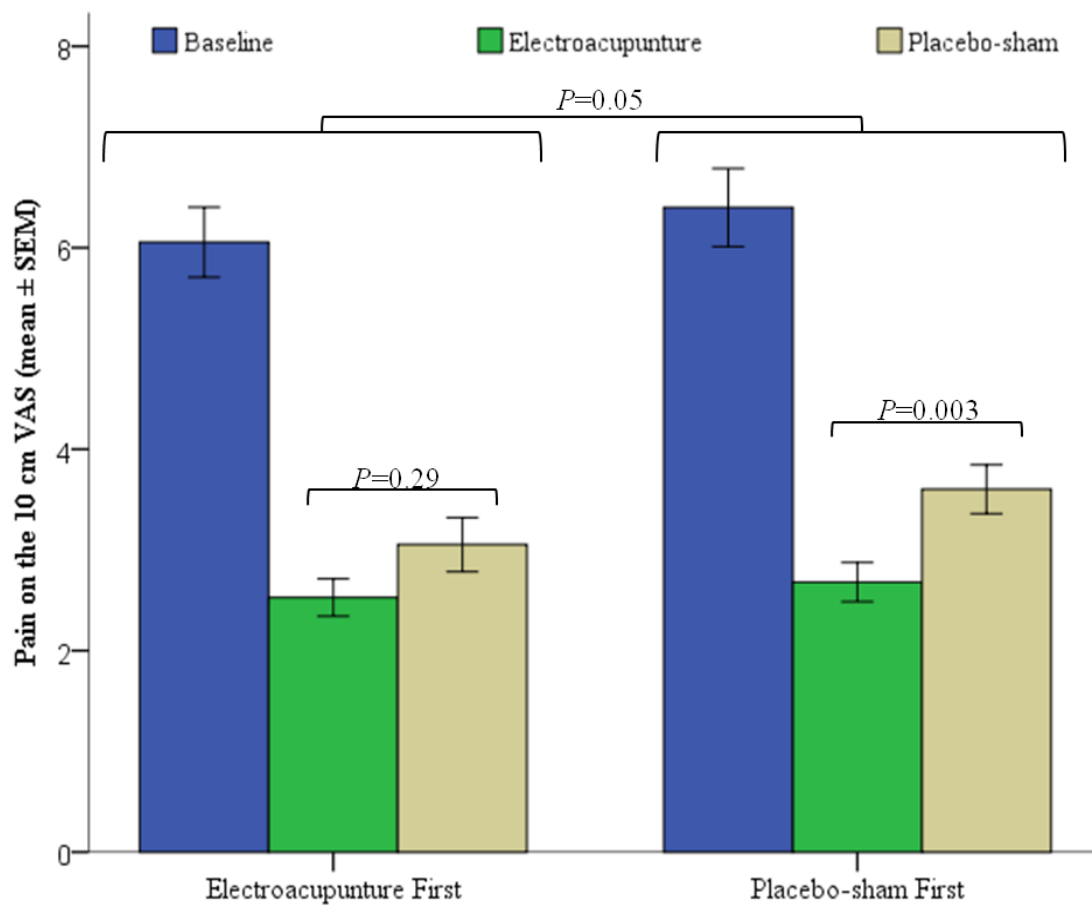
**Figure 1:** Randomization and Follow-up of the Study Participants.



**Figure 2.** Anatomic needling points

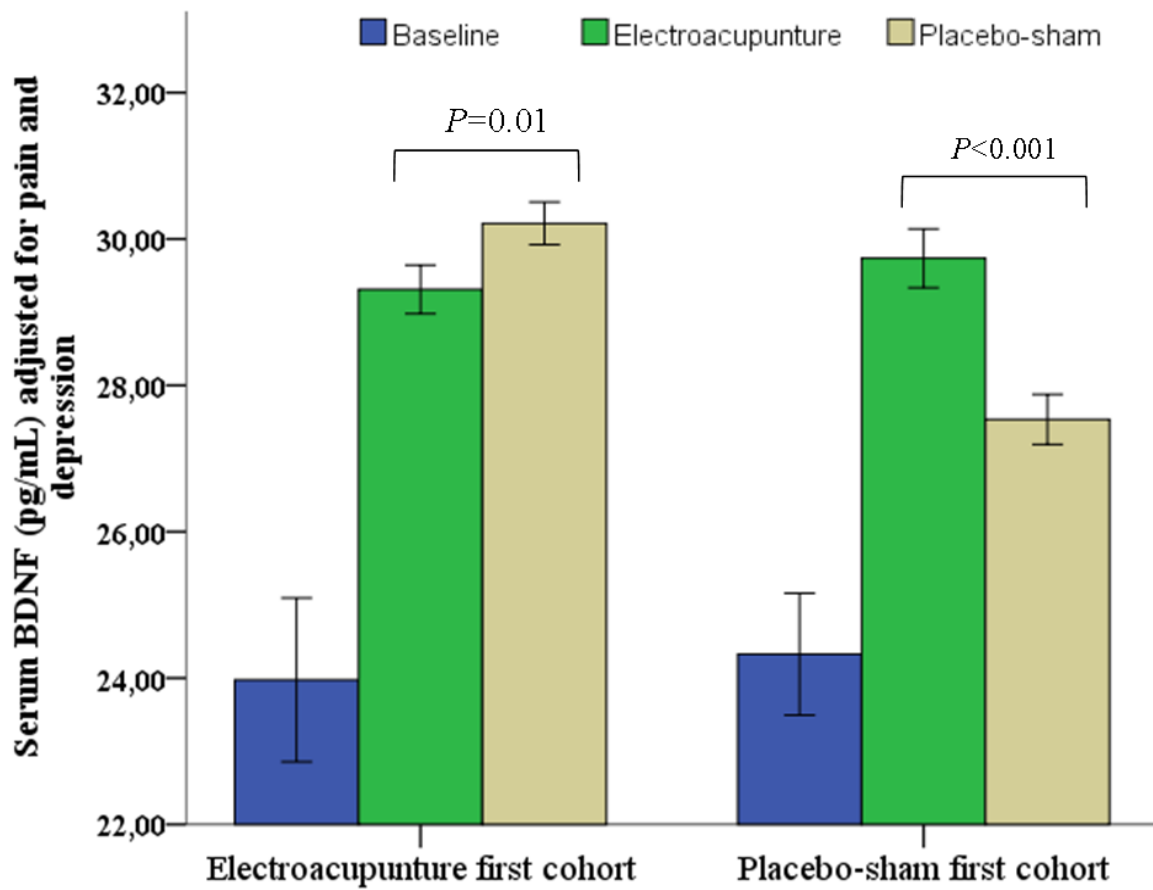


**Figure 3.** Mean pain by intervention period. Bars indicate SEM.



**Figure 4.** Mean pain according to intervention period and sequence cohort. Bars indicate SEM.





**Figure 5.** Serum BDNF adjusted for pain and depressive symptoms by intervention period and cohort. Bars indicate the SEM.

**Table 1.** Characteristics of the study sample. Values are given as the mean ( $\pm$ SD) or as frequency (percentage of cases) (n=34).

	Sequence Cohort		P
	Electroacupuncture first (n=17)	Placebo-sham first (n=17)	
Age (years)	39.11 ( $\pm$ 10.5)	41.44 ( $\pm$ 10.5)	0.36
Formal education (years of study)	14.44 ( $\pm$ 3.9)	14.21 ( $\pm$ 2.9)	0.85
Clinical comorbidity	4 (22%)	2 (12.5%)	0.66
Smoking	1 (5.5%)	0	1.00
Pain on the 10 cm VAS	6.02 ( $\pm$ 1.5)	6.50 ( $\pm$ 1.4)	0.28
HIT-6	63.00 ( $\pm$ 6.4)	61.44 ( $\pm$ 5.2)	0.44
HDRS	7.83 ( $\pm$ 3.8)	6.69 ( $\pm$ 2.8)	0.33
Psychiatric disease	6 (33.3%)	4 (25%)	0.59
B-PCS	32.17 ( $\pm$ 13.5)	27.81 ( $\pm$ 15.1)	0.38
Helplessness	14.17 ( $\pm$ 6.9)	12.25 ( $\pm$ 7.1)	0.43
Magnification	7.11 ( $\pm$ 3.4)	5.69 ( $\pm$ 3.8)	0.26
Rumination	10.78 ( $\pm$ 3.7)	9.88 ( $\pm$ 5.03)	0.55
Serum BDNF (ng/mL)	42.67 ( $\pm$ 34.6)	43.2 ( $\pm$ 21.4)	0.95
Daily use of analgesics (Yes/No)	14/3	15/2	0.66
Dorflex®	10	12	
NSAID	4	2	
Acetaminophen	4	2	0.81

*Abbreviations: Visual analog scale (VAS); headache impact test (HIT-6); Hamilton depression rating scale (HDRS); pain catastrophizing scale validated for the Brazilian population (B-PCS); brain-derived neurotrophic factor (BDNF), non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID, Dorflex® (Sanofi Aventis, Sao Paulo, Brazil; 35 mg Orfenadrine citrate combined with 300 mg Metamizol (Dypirone) and 50 mg caffeine)).*

**CONSIDERAÇÕES FINAIS**

## 8. Considerações Finais

A CTTC é a mais prevalente das cefaleias primárias. A fisiopatologia da CTTC cursa possivelmente com sensibilização periférica e central, concomitantemente. Os pacientes com CTTC apresentam cefaleia diariamente ou quase todos os dias, o que dificulta o manejo sintomático. O tratamento farmacológico profilático é pouco eficaz e pouco tolerado pelos pacientes. Nesse cenário, as modalidades terapêuticas não farmacológicas são mais indicadas, uma vez que apresentam mínimos efeitos adversos e são bem tolerados pelos pacientes.

O grupo de pesquisa em Dor e Neuromodulação tem desenvolvido pesquisas com técnicas neuromodulatórias e seus efeitos em neuroplasticidade. A EA é uma técnica de estimulação periférica, com efeitos modulatórios no SNC, capaz de modificar os níveis séricos de BDNF, conforme demonstrado neste estudo. Nosso estudo demonstrou também que o aumento nos níveis séricos de BDNF ocorreu em associação com a redução dos escores de dor, durante a estimulação por EA.

Estes achados fornecem suporte neurobiológico para a redução da dor pela EA, uma vez que o BDNF apresenta um papel importante na sensibilização do SNC, capaz de alterar seu equilíbrio excitatório/inibitório. Os nossos resultados sugerem também que o BDNF pode ser um marcador sérico para neuroplasticidade induzida pela EA.

### 8.1. Perspectivas Futuras

Ainda há necessidade de maior entendimento dos mecanismos de ação analgésica da EA na CTTC para que, a partir dessas informações, seja possível determinar melhor os parâmetros de estimulação mais efetivos, incluindo melhores locais de estimulação para potencializar os resultados. Os dados aqui registrados poderão auxiliar na compreensão dos efeitos analgésicos e na neuroplasticidade obtidos por meio da técnica de estimulação por EA. Além disso, o desenvolvimento de ensaios clínicos de grande porte, com maior número de participantes envolvidos, poderia aumentar a evidência de eficácia clínica e a generalização dos resultados.

Este projeto faz parte da linha de pesquisa multidisciplinar que vem sendo desenvolvidos pelo nosso grupo, voltada ao estudo de mecanismos de neuroplasticidade, com ênfase no estudo da dor. Inserem-se nos estudos temas cujos **alvos de investigações são mecanismos neurobiológicos, diagnósticos e terapêuticos** usando técnicas de neuromodulação não farmacológica.

O estudo desta dissertação assim como os estudos em curso em nosso laboratório focam nos **aspectos fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos e visam gerar conhecimento** para alicerçar novas políticas de assistência e treinamento no manejo da dor aguda e crônica, assim como integrar diferentes saberes para a investigação diagnóstica e terapêutica no **campo da neurociência clínica**. Esta abordagem, que integra a pesquisa à assistência envolvendo uma equipe de saúde multidisciplinar, permite estabelecer as interfaces da assistência ao paciente com dor e com a educação da equipe de saúde, tendo como prioridade o diagnóstico e

tratamento aplicados. Colaborando assim, para a concretização da aplicação do conhecimento aos pacientes, criando uma estrutura funcional para que o conhecimento gerado seja transferido ao paciente e a sociedade. Podendo, sobretudo, auxiliar na elaboração de protocolos clínicos de diagnóstico e de tratamento. Este conjunto de ações visa qualificar o sistema de saúde com terapêuticas eficazes, baseadas no processo fisiopatológico e suportadas por desfechos clínicos relevantes aos pacientes e à sociedade. Desta forma, buscamos contribuir com o desenvolvimento dos grupos de pesquisa envolvidos, colaborando tanto qualitativa quanto quantitativamente com o desempenho científico e tecnológico. Com isto, auxiliar o fortalecimento da pesquisa brasileira no cenário nacional e internacional.

**ANEXOS**

## ANEXO A: Questionário Demográfico

DOR E NEUROMODULAÇÃO – HCPA/CNPq (subárea 2.10.08.00-0)

Nome: \_\_\_\_\_ No banco: \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_ Testagem: \_\_\_\_\_



QUESTIONÁRIO DEMOGRÁFICO	
Fone Residencial: _____	Celular: _____ CEP: _____
Email: _____	
Profissão: _____	Situação funcional: <input type="checkbox"/> Ativa <input type="checkbox"/> Desempregada <input type="checkbox"/> Em benefício
End.Comercial: _____	
Fone Comercial: _____	
End. Parente _____	Fone: _____
<b>Caso não possa ser encontrado falar com (recado):</b>	
Nome: _____	Relacionamento: _____
Residência: _____	

1. Idade: _____	2. Peso (Kg): _____
3. Altura (cm): _____	
4. Estado civil: (1) vive sozinho(a) (2) casado(a)/amigado(a)/vive com companheiro(a)	
5. Sexo: (1) Masculino (2) Feminino	
6. Escolaridade (anos de estudo): _____	
7. Turno de atividade: (1) M (2) T (3) N	
8. Fuma? (1) Sim (2) Não	
Se sim, Quantos cigarros por dia? _____ <b>(NÚMERO DE CIGARROS, NÃO CARTEIRAS)</b>	
(4) Ex-fumante - Há quanto tempo? _____	
9. Você já usou alguma destas substâncias?	
<b>SE RESPOSTA POSITIVA, PROSSEGUE AS PERGUNTAS ABAIXO:</b>	

	DROGA	Sim	Não	Frequência de uso	Duração de uso:
9.1	Álcool				
9.2	Maconha				
9.3	Haxixe				
9.4	Cocaína				
9.5	Crack				
9.6	Alucinógenos ( <b>LSD, chá de cogumelo</b> )				
9.7	Solventes voláteis ( <b>Cola, Loló, Lança-perfume</b> )				



## ANEXO B: Questionário Demográfico (continuação)

10	<b>Você tem alguma doença diagnosticada?</b>	(1) Sim	(2) Não
	<b>Doença</b>	(1) Sim	(2) Não
10.1	Hipertensão		
10.2	Infarto		
10.3	Insuficiência cardíaca		
10.4	Diabetes		
10.5	Doença da tireóide		
10.6	Epilepsia		
10.7	Asma		
10.8	Insuficiência renal/diálise		
10.9	Outras (ESPECIFIQUE)		
<b>Perguntas sobre Ansiedade e Depressão</b>			
11	Tem diagnóstico de doença dos nervos (realizado por médicos)	(1) Sim	(2) Não
12	Qual o diagnóstico?		
13	Há quanto tempo tem o diagnóstico?(MESES):		
14	Usa remédio para os nervos?	(1) Sim	(2) Não
15	Se usa qual (is)	(1) Antidepressivo tricíclico (2) Antidepressivo serotoninérgico (3) Inibidor da MAO (4) Buspirona	(5) Benzodiazepínico (6) Carbamazepina (7) Fenobarbital (8) Ácido valpróico
<b>Perguntas sobre Dor</b>			
16	Quando foi a primeira vez que você notou a presença dessa dor (dor mais importante)?	(1) nas últimas duas semanas (2) dois a três meses (3) a partir de 3 a 6 meses (4) a partir de 6 meses a 1 ano	(5) a partir de 1 a 2 anos (6) a partir 2 a 5 anos (7) Há mais de 5 anos (8) Não se aplica
17	Toma algum remédio para dor?	(1) Sim	(2) Não
		Medicamento	Quantidade
		Frequência	%Alívio da dor
18	Você já procurou um serviço de emergência devido a essa dor?	(1) Sim	(2) Não
20	Você já foi hospitalizado devido à essa dor?	(1) Sim	(2) Não
21	Em que hora do dia a sua dor é pior?	(1) Início da manhã (2) Final da manhã (3) Início da tarde (4) Final da tarde	(5) À noite (6) Durante o sono (7) Não varia (8) Varia, mas não tem hora
22	A dor lhe atrapalha para iniciar o sono?	(1) todas as noites (2) quase todas as noites	(3) algumas noites (4) nunca
23	A dor lhe acorda durante a noite?	(1) todas as noites (2) quase todas as noites	(3) algumas noites (4) nunca

## ANEXO C: Escala Análoga Visual (VAS)

DOR E NEUROMODULAÇÃO – HCPA/CNPq (subárea 2.10.08.00-0)

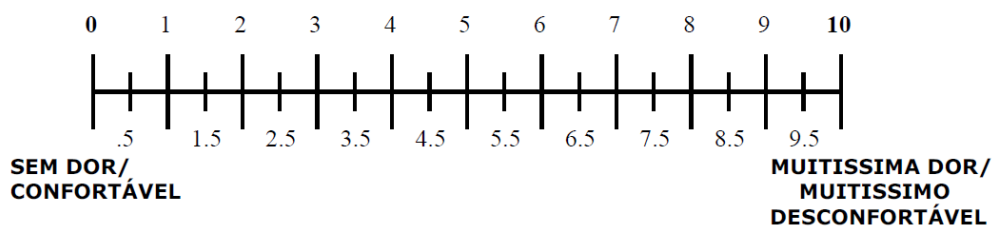
Nome: \_\_\_\_\_ No banco: \_\_\_\_\_



Data: \_\_\_\_\_ Dia acompanhamento pesquisa: \_\_\_\_\_

### DIÁRIO DE SONO E DOR

Avalie o grau **MAXIMO** de dor e desconforto **QUE SENTIU NAS ÚLTIMAS 24h.**



1. Nas ultimas 24horas, em que hora sua dor foi pior? \_\_\_\_\_

2. Tomou medicação para dor?

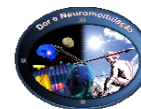
( ) Sim ( ) Não, A que horas? \_\_\_\_\_ Medicação: \_\_\_\_\_

Dosagem? \_\_\_\_\_

## ANEXO D: Escala de Depressão de Hamilton

DOR E NEUROMODULAÇÃO - HCPA/CNPq (subárea 2.10.08.00-0)

Nome: \_\_\_\_\_ No banco: \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_ Testagem: \_\_\_\_\_



### Escala de Depressão de Hamilton

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

1. HUMOR DEPRIMIDO (Tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade).

0. Ausente

1. Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido.
2. Sentimentos relatados espontaneamente com palavras.
3. Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro.
4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal do paciente.

2. SENTIMENTOS DE CULPA

0. Ausente

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

3. SUICÍDIO

0. Ausente.

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

4. INSÔNIA INICIAL

0. Sem dificuldades para conciliar o sono.

1. Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora.
2. Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.

5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

0. Sem dificuldades.

1. O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.
2. Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2 (exceto para urinar).

6. INSÔNIA TARDIA

0. Sem dificuldades.

1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir
2. Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.

7. TRABALHO E ATIVIDADES

0. Sem dificuldades.

1. Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos.

2. Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).

3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo).

4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.

8. RETARDO (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)

0. Pensamento e fala normais.

1. Leve retardo à entrevista.
2. Retardo óbvio à entrevista.
3. Entrevista difícil.
4. Estupor completo.

9. AGITAÇÃO

0. Nenhuma.

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

10. ANSIEDADE PSÍQUICA

0. Sem dificuldade.

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

11. ANSIEDADE SOMÁTICA

Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como:

**Gastrointestinais:** boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação;

**Cardiovasculares:** palpitações, cefaléia;

**Respiratórios:** hiperventilação, suspiros;

**Freqüência urinária;**

**Sudorese**

- |            |                  |             |
|------------|------------------|-------------|
| 0. Ausente | 1. Leve          | 2. Moderada |
| 3. Grave   | 4. Incapacitante |             |

12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTROINTESTINAIS

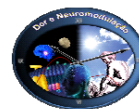
0. Nenhum

1. Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdomen

## ANEXO E: Escala de Depressão de Hamilton (continuação)

DOR E NEUROMODULAÇÃO - HCPA/CNPq (subárea 2.10.08.00-0)

Nome: \_\_\_\_\_ No banco: \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_ Testagem: \_\_\_\_\_



1. Pior de manhã.  
 2. Pior à tarde.
2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.
13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL
0. Nenhum
1. Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias. Perda de energia e cansaço.
2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2.
14. SINTOMAS GENITAIS
- Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais
0. Ausentes
1. Leves
2. Intensos
15. HIPOCONDRIA
0. Ausente
1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo)
2. Preocupação com a saúde
3. Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc.
4. Idéias delirantes hipocondríacas.
16. PERDA DE PESO (Marcar A ou B)
- A. Quando avaliada pela história clínica
0. Sem perda de peso.
1. Provável perda de peso associada à moléstia atual.
2. Perda de peso definida (de acordo com o paciente)
3. Não avaliada.
- B. Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso
0. Menos de 0,5 Kg de perda por semana.
1. Mais de 0,5 Kg de perda por semana.
2. Mais de 1 Kg de perda por semana.
3. Não avaliada.
17. CONSCIÊNCIA
0. Reconhece que está deprimido e doente.
1. Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc.
2. Nega estar doente.
18. VARIAÇÃO DIURNA
- A. Observar se os sintomas são piores pela manhã ou à tarde. Caso NÃO haja variação, marcar "nenhuma".
0. Nenhuma
- B. Quando presente, marcar a gravidade da variação. Marcar "nenhuma" caso NÃO haja variação.
0. Nenhuma.
1. Leve
2. Grave
- NOTA: Caso haja variação diurna, só a contagem referente à sua gravidade (1 ou 2 pontos no item 18B) é que deve ser incluída na contagem final. O item 18 A não deve ser computado.
19. DESPERSONALIZAÇÃO E PERDA DE NOÇÃO DE REALIDADE
- Tais como: sensações de irrealidade, idéias niilistas
0. Ausente
1. Leve.
2. Moderadas.
3. Graves.
4. Incapacitantes.
20. SINTOMAS PARANÓIDES
0. Nenhum.
1. Desconfiança.
2. Idéias de referência.
3. Delírio de referência e perseguição.
21. SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS
0. Nenhum.
1. Leves.
2. Graves.

**SOMAR OS PONTOS OBTIDOS EM TODOS OS ÍTEM: CONTAGEM TOTAL \_\_\_\_\_ (0-62)**

## ANEXO F: Escala de Pensamento Catastrófico sobre a Dor

DOR E NEUROMODULAÇÃO – HCPA/CNPq (subárea 2.10.08.00-0)

Nome: \_\_\_\_\_ No banco: \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_ Testagem: \_\_\_\_\_



### Escala de Pensamento Catastrófico sobre a Dor

#### Instruções:

Listamos 13 declarações que descrevem diferentes pensamentos e sentimentos que podem lhe aparecer na cabeça quando sente dor. Indique o **GRAU** destes pensamentos e sentimentos quando está com dor

1	A preocupação durante todo o tempo com a duração da dor é	0 Mínima	1 leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa
2	O sentimento de não poder prosseguir (continuar) é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
3	O sentimento que a dor é terrível e que não vai melhorar é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
4	O sentimento que a dor é horrível e que você não vai resistir é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
5	O pensamento de não poder mais estar com alguém é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
6	O medo que a dor pode se tornar ainda pior é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
7	O pensamento sobre outros episódios de dor é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
8	O desejo profundo que a dor desapareça é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
9	O sentimento de não conseguir tirar a dor do pensamento é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
10	O pensamento que ainda poderá doer mais é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
11	O pensamento que a dor é grave porque ela não quer parar é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
12	O pensamento de que não há nada para fazer para diminuir a intensidade da dor é	0 Mínimo	1 leve	2 Moderado	3 Intenso	4 Muito intenso
13	A preocupação que alguma coisa ruim pode acontecer por causa da dor é	0 Mínima	1 leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa

## ANEXO G: Headache Impact Test

CRONOFARMACOLOGIA E DOR – HCPA/CNPq (subárea 2.10.08.00-0)

Nome: \_\_\_\_\_ No banco: \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_ Testagem: \_\_\_\_\_



### HIT – 6 TESTE DO IMPACTO DA DOR DE CABEÇA

**INSTRUÇÕES:** Este questionário foi elaborado para lhe ajudar a descrever e informar a maneira como você se sente e o que não pode fazer por causa de suas dores de cabeça. Para cada pergunta, por favor, faça um "x" no quadrado que corresponde a sua resposta.

1. Quando você tem dor de cabeça, com que frequência a dor é forte?  
 nunca     raramente     às vezes     com muita frequência     sempre
2. Com que frequências as dores de cabeça limitam sua capacidade de realizar suas atividades diárias habituais, incluindo cuidar da casa, trabalho, estudos ou atividades sociais?  
 nunca     raramente     às vezes     com muita frequência     sempre
3. Quando você tem dor de cabeça, com que frequência você gostaria de poder se deitar para descansar?  
 nunca     raramente     às vezes     com muita frequência     sempre
4. Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você se sentiu cansado (a) demais para trabalhar ou para realizar suas atividades diárias, por causa de suas dores de cabeça?  
 nunca     raramente     às vezes     com muita frequência     sempre
5. Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você sentiu que não estava mais agüentando ou se sentiu irritado (a), por causa de suas dores de cabeça?  
 nunca     raramente     às vezes     com muita frequência     sempre
6. Durante as últimas 4 semanas, com que frequência suas dores de cabeça limitaram sua capacidade de se concentrar em seu trabalho ou em suas atividades diárias?  
 nunca     raramente     às vezes     com muita frequência     sempre



Coluna 1 6 pontos cada	Coluna 2 8 pontos cada	Coluna 3 10 pontos cada	Coluna 4 11 pontos cada	Coluna 5 13 pontos cada
---------------------------	---------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

Para calcular o resultado some, por coluna, os pontos das respostas.

Pontos:

A faixa de pontos varia entre 36 - 78

Quanto mais alto o total de pontos maior é o impacto da dor de cabeça.

## ANEXO H: Questionário sobre cefaleia da *International Headache Society*

CRONOFARMACOLOGIA E DOR – HCPA/CNPq (subárea 2.10.08.00-0)

Nome: \_\_\_\_\_ No banco: \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_\_\_\_ Entrevistador: \_\_\_\_\_ Testagem: \_\_\_\_\_



### QUESTIONARIO SOBRE CEFALEIA - *INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY* (IHS)

1. Existe alguém na sua família que tem dor de cabeça com frequência? ( ) Avó/ Avó ( ) Pai ( ) Mãe ( ) Irmão(ã)
2. Com que idade começou apresentar dor de cabeça? \_\_\_\_\_
3. Ao longo do tempo sua dor de cabeça: ( ) Aumentou ( ) Diminuiu ( ) Não se alterou
4. Se viveu alguma dessas situações, houve piora da sua dor de cabeça?  
 ( ) Casamento ( ) Separação ( ) Morte de algum familiar ( ) Quando começou trabalhar, escola ou universidade  
 ( ) Nascimento de filho ( ) Mudança de domicílio ou cidade ( ) Não de aplica
5. Quantas crises de dor de cabeça você teve, aproximadamente, após os 18 anos? \_\_\_\_\_
6. No último ano, por quantos dias você teve dor de cabeça?  
 (1) 0 dias (2) 1 a 7 dias (3) 8 a 14 dias (4) 15 a 30 dias (5) 31 a 180 dias (6) mais de 180 dias
7. Quanto tempo dura, usualmente, sua dor de cabeça, se você não toma medicamento ou se ele não funciona?  
 (1) menos de 30 min (2) de 30 min a 4 horas (3) Entre 4 h e 24 horas (4) Entre 24h e 72 horas (5) Entre 3 e 7 dias  
 (6) Mais de 7 dias (7) Varia de menos de 30 min a mais de 7 dias (8) Não se aplica (9) Ignorado

8. Qual a localização usual da dor de cabeça?		1. Sim	2. Não	8. Não Se Aplica	9. Ignorado
1.	Somente no lado direito da cabeça				
2.	Somente no lado esquerdo da cabeça				
3.	Sempre bilateral				
4.	Alternadamente bilateral e unilateral				
5.	Alternadamente no lado direito e esquerdo				
6.	Varia muito				
<b>Se cefaléia unilateral</b> (resposta positiva nas questões 1, 2 ou 5, da questão acima, responda as questões 9, 10 e 11.					
9.	1.No olho (orbital)				
	2.Acima do olho (supraorbital)				
	3. Supraorbital e/ou temporal				
A dor de cabeça é acompanhada de:					
1.	Olho vermelho				
2.	Suor no rosto, na testa				
3.	Lágrimas no olho				
4.	Nariz entupido				
5.	Inchaço na pálpebra				
6.	Nariz escorrendo				
7.	Pupila pequena				
8.	Olho caído				

**ANEXO I: Questionário sobre cefaleia da *International Headache Society*  
(continuação)**

10.	Qual dos seguintes tipos de dor descreve melhor a sua dor de cabeça?							
	1.	Dor pulsátil						
	2.	Pressão em aperto						
	3.	Dor em facada ou fincada						
			1. Sim	2. Não	8. Não Se Aplica	9. Ignorado		
	A sua dor de cabeça piora ao subir ou descer escadas?							
	A sua dor de cabeça é acompanhada por:							
	1.	Náuseas						
	2.	Vômito						
	3.	Perda de apetite						
	4.	A luz lhe incomoda						
	5.	O barulho lhe incomoda						
11.	Quando a sua dor de cabeça ocorre com maior frequência?							
	<input type="checkbox"/> Início da manhã <input type="checkbox"/> Final da manhã <input type="checkbox"/> Final da tarde <input type="checkbox"/> A noite							
12.	Sua dor de cabeça é desencadeada ou piora pelo: <b>(PODE HAVER MAIS DE UM FATOR)</b>							
	<input type="checkbox"/> Estresse <input type="checkbox"/> Alimentos <input type="checkbox"/> Consumo de cerveja, vinho, cachaça, vodka... <input type="checkbox"/> Menstruação <input type="checkbox"/> Não se aplica							
13.	Como é a sua dor de cabeça, usualmente, quando, não toma medicamentos ou se estes não funcionam?							
	(1) Dor leve, não interfere nas atividades diárias.							
	(2) Dor moderada, interfere, mas não impede as atividades diárias.							
	(3) Dor severa impede as atividades diárias.							
	(4) Não se Aplica							
	(5)							
	Sua dor de cabeça é precedida ou acompanhada por um dos seguintes sintomas abaixo, com duração entre 4min. e 60min. (1h)?							
	<b>[ATENÇÃO! SE MAIS DE UM SINTOMA DURAR MAIS DE 1HORA. PREENCHA SIM],</b>							
	<b>SOMENTE, SE OCORREU PELO MENOS EM DOIS EPISÓDIOS.]</b>							
			1. Sim	2. Não	8. Não se aplica	9. Ignorado		
	1.	Alterações visuais						
	2.	Alterações de sensibilidade						
	3.	Alterações motoras (força nos braços ou pernas)						