



FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

## DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Bruno Schein Cavalheiro Corrêa

ORIENTADOR

Prof. Wolnei Caumo, M.D., PhD.

CO-ORIENTADOR

Prof. Gerardo Bertran Serrano

Porto Alegre – 2022

# DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA DE CORRENTE CONTÍNUA E  
SUGESTÃO HIPNÓTICA NA TOLERÂNCIA À DOR E EXCITABILIDADE  
CORTICAL NA FIBROMIALGIA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO  
CRUZADO

BRUNO SCHEIN CAVALHEIRO CORRÊA

Orientador: Prof. Dr. Wolnei Caumo

Coorientador: Prof. Dr. Gerardo Bertan Serrano

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

Porto Alegre, 2022

### CIP - Catalogação na Publicação

Corrêa, Bruno Schein Cavalheiro  
EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA DE CORRENTE  
CONTÍNUA E HIPNOTERAPIA NA TOLERÂNCIA A DOR E  
EXCITABILIDADE CORTICAL NA FIBROMIALGIA: UM ENSAIO  
CLÍNICO RANDOMIZADO CRUZADO / Bruno Schein Cavalheiro  
Corrêa. -- 2022.

133 f.

Orientador: Wolnei Caumo.

Coorientador: Gerardo Vinicio Beltran Serrano.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, , Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Fibromialgia. 2. Hipnose. 3. Estimulação  
transcraniana de corrente contínua. 4. Dor crônica. 5.  
Excitabilidade cortical. I. Caumo, Wolnei, orient.  
II. Beltran Serrano, Gerardo Vinicio, coorient. III.  
Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra Luciana da Conceição Antunes  
Professora Adjunta da Universidade Federal de Santa Catarina

Dr. Daniel Fernandes Martins  
Professor Adjunto do PPGCS - UNISUL

Dra. Luciana Paula Cadore Stefani  
Professora Adjunta da FAMED-UFRGS e do PPGCM- FAMED- UFRGS

Dr. Jonas Saute  
Prof. Adjunto da FAMED-UFRGS e do PPGCM- FAMED- UFRGS

*Efeitos da estimulação transcraniana de corrente contínua e  
sugestão da analgesia hipnótica na tolerância à dor e excitabilidade cortical...*

*Sempre que houver conflito entre a  
imaginação e a vontade,  
a imaginação vencerá sem exceção*

*Émile Coué*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha mãe, por sempre apoiar meus sonhos e não desistir de mim. Por acompanhar minha carreira de aprendiz. Por me dar energia para progredir, foco para saber o que fazer e aonde chegar.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Wolnei Caumo, agradeço em primeiro lugar pela confiança no meu trabalho. Por ser um grande cientista e me inspirar a buscar ser um também. Por suas qualidades como sabedoria, fruto de muito tempo de experiência em pesquisa. E empatia, sendo além de tudo humano. Por entender as pacientes de forma integral, na dimensão médica, psicológica e social.

Agradeço também ao meu co-orientador Prof. Dr. Gerardo Beltran Serrano. Por me oferecer a porta de entrada, o primeiro degrau no mundo da pesquisa. Sendo a base para meu desenvolvimento como cientista. Por ser meu professor de hipnose clínica para o tratamento da dor crônica e me acompanhar nesses dois anos de mestrado.

Deixo meus mais sinceros agradecimentos também à minha colega e amiga Bárbara Regina França. Por sua parceria nos momentos mais desafiadores, me apoiando através de todo o meu mestrado. Por ser além de uma profissional, uma amiga leal. Por me ajudar a enxergar meu potencial. E mais importante, ser exemplo de empatia e humanidade.

Aos meus colegas Daniel Arias Betancur, Paul Vicuña, Rael Lopes Alves. Sempre dispostos a acolher minhas dúvidas. Por ajudar no meu aprendizado sobre técnicas neuromodulatórias. Agradeço também a todos os colegas do Laboratório de Dor e Neuromodulação. Um time de pesquisadores de excelência e companheiros de confraternizações.

Por fim agradeço à Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas por me proporcionar uma formação de excelência. À Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível

*Efeitos da estimulação transcraniana de corrente contínua e  
sugestão da analgesia hipnótica na tolerância à dor e excitabilidade cortical...*

Superior- CAPES pela concessão da minha bolsa de mestrado. Ao Fundo de Incentivo à Pesquisa – FIPE HCPA pelo financiamento do projeto.

## RESUMO

**Base teórica:** Fibromialgia está associada a uma função deteriorada da inibição cortical. A estimulação transcraniana de corrente contínua anodal (a-ETCC) e a sugestão de analgesia hipnótica têm apresentado efeitos positivos na melhora dos escores de dor em pacientes com esta síndrome de dor crônica. Porém ainda existe uma lacuna na compreensão do impacto das técnicas no processamento cortical da dor e na excitabilidade cortical.

**Objetivos:** Comparar os efeitos da sugestão de analgesia hipnótica, da a-ETCC sobre o córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo (l-DLPFC) e de um teste de repouso nas medidas psicofísicas de dor [(Cold Pressor Test (CPT) (desfecho primário) e Limiar de Dor ao Calor (HPT<sub>h</sub>)]. Assim como seus efeitos nas medidas de excitabilidade cortical [potencial motor evocado (MEP) (desfecho primário), inibição intracortical curta (SICI), facilitação intracortical (ICF), e período silente cortical (CSP)].

**Métodos:** Este ensaio clínico randomizado cruzado cego incluiu 17 mulheres com fibromialgia, entre 18 e 65 anos de idade. Elas receberam aleatoriamente e de forma cruzada: a-ETCC sobre l-DLPFC, analgesia hipnótica, ou repouso. O ETCC foi aplicado com ânodo sobre o l-DLPFC e cátodo sobre o DLPFC direito, com estimulação em intensidade de 2mA. Ambas as intervenções foram aplicadas por 20 minutos. O efeito das intervenções foi avaliado pela mudança absoluta na porcentagem do pré- ao pós- intervenção.

**Resultados:** Um modelo MANOVA seguido por um ajuste post hoc para comparações múltiplas por Teste de Bonferroni revelou que as sugestões hipnóticas



mostraram uma mudança mais significativa no CPT do que a-tDCS e repouso. As médias (SD) na analgesia hipnótica comparada com a-ETCC foi 34.82 (40.89) vs. 6.14 (32.01), respectivamente. O tamanho de efeito (ES) foi moderado [Cohen's  $f=0.79$ ]. As médias (SD) da analgesia hipnótica comparada com a o repouso foram 34.82 (40.89) vs. 1.41 (24.36)], respectivamente. O ES foi grande [Cohen's  $f=0.99$ ]. a-ETCC mostrou um aumento significativo comparado com a analgesia hipnótica no MEP e SICI. As médias do MEP (SD) na a-ETCC e na sugestão hipnótica foram 42.84 (43.47) vs. -7.43 (40.94), respectivamente. O ES foi grande [Cohen's  $f=1$ ]. As médias (SD) do SICI na a-ETCC e na sugestão hipnótica foram 63.22 (67.50) vs. 0.59 (50.06), respectivamente. O tamanho do efeito foi grande [Cohen's  $f=1.06$ ].

**Conclusão:** Esse estudo confirmou efeitos distintos da hipnose e da a-ETCC sobre a tolerância à dor e seus efeitos na excitabilidade cortical na fibromialgia. Enquanto a hipnose afetou mecanismos contra-regulatórios envolvidos na tolerância à dor, a a-ETCC bifrontal com ânodo sobre o I-DLPFC aumentou a excitabilidade nas vias cortico-espinhais e a inibição intracortical.

**Palavras-chave:** ETCC; hipnose; fibromialgia; limiar de dor; cold pressor test; CPM-test.

## ABSTRACT

**Background:** Fibromyalgia has been linked with a deteriorated function of cortical inhibition. The anodal transcranial direct current stimulation (a-tDCS) and hypnotic analgesia suggestion have revealed beneficial effects to improve pain scores. However, persist a gap to comprehend their impact on cortical pain processing and cortico-spinal excitability.

**Objectives:** To compare the effects of hypnotic analgesia suggestion, a-tDCS on the left dorsolateral prefrontal cortex (l-DLPFC) and rest-testing on psychophysical pain measures [(Cold Pressor Test (CPT) (primary outcome) and Heat Pain Threshold (HPTh)]. As well as in the cortical excitability measures [motor evoked potential (MEP) (primary outcome), short intracortical inhibition (SICI), intracortical facilitation (ICF), and cortical silent period (CSP)].

**Methods:** This randomized, blind, crossover trial included 17 women with fibromyalgia, aged from 18 to 65 years old. They received a random and crossover order a-tDCS over the l-DLPFC, hypnotic analgesia, or a rest-testing. The tDCS was performed with anode over l-DLPFC and cathode over right DLPFC, with a current intensity of 2mA. All interventions lasted 20 minutes each. The effect of interventions was assessed by the absolute change variation in percentage (from pre- to post-intervention).

**Results:** A MANOVA model followed by post hoc adjustment for multiple comparisons by Bonferroni's test revealed that the hypnotic suggestions showed a more significant change on CPT than a-tDCS and rest-testing. The mean (SD) of hypnotic's analgesia compared to a-tDCS was 34.82 (40.89) vs. 6.14 (32.01),

respectively. The effect size (ES) was moderate [Cohen's  $f=0.79$ ]. The mean (SD) of hypnotic analgesia compared to the rest testing was 34.82 (40.89) vs. 1.41 (24.36), respectively. The ES was large [Cohen's  $f=0.99$ ]. a-tDCS showed a significant increase compared to hypnotic's analgesia in the MEP and SICl. The MEP means (SD) in a-tDCS and the hypnotic suggestion was 42.84 (43.47) vs. -7.43 (40.94), respectively. The effect size was large [Cohen's  $f=1$ ]. The means (SD) of SICl in the a-tDCS and the hypnotic suggestion was 63.22 (67.50) vs. 0.59 (50.06), respectively. The effect size was large [Cohen's  $f=1.06$ ].

**Conclusion:** This study confirms differences in the hypnosis and tDCS effects over pain tolerance and its effects on the corticospinal excitability in fibromyalgia. While hypnosis affects contra-regulating mechanisms involved in pain tolerance, the bifrontal a-tDCS with anode on the left DLPFC up-regulates the excitability of corticospinal pathways and intracortical inhibition.

**Keywords:** tDCS; hypnosis; fibromyalgia; pain threshold; cold pressor test; CPM-test.

## ÍNDICE

RESUMO	8
ABSTRACT	10
1. INTRODUÇÃO	18
2. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA	23
2.1. Estratégias de Busca	23
3. FIBROMIALGIA	25
3.1. Critérios diagnósticos	25
3.2. Mecanismos fisiopatológicos da fibromialgia	27
4. TÉCNICAS NEUROMODULATÓRIAS	33
4.1. Analgesia hipnótica	33
4.1.1. Mecanismos corticais e subcorticais	34
4.2. Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua – ETCC	34
4.3. EMT como instrumento diagnóstico	39
4.3.1 Medidas em condições fisiológicas	39
4.3.2 Medidas de projeção córtico-espinhal	41
4.3.3 <i>Medidas em condições patológicas - dor crônica</i>	45
5. JUSTIFICATIVA	47
6. MARCO CONCEITUAL	48
7. OBJETIVOS	50
7.1. Objetivos primários	50
7.2. Objetivos secundários	50
7.3. Objetivos específicos	50
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
9. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS	64
CONSIDERAÇÕES FINAIS	119

PERSPECTIVAS FUTURAS	121
ANEXO I – Descrição das técnicas de hipnose	123
ANEXO II – Termo de consentimento livre e esclarecido	127
ANEXO III – CONSORT Checklist	131

## LISTA DE TABELAS

### TABELA DA DISSERTAÇÃO

Tabela 1. Sugestões hipnóticas para o manejo da dor	32
---	----

### TABELAS DO ARTIGO

Table 1. Características clínicas e epidemiológicas	87
Table 2. Medidas de dor e excitabilidade cortical entre grupos	90
Table 3. Variação absoluta da média expressa em percentagem (TMS, CPT, HPT <sub>h</sub> )	93
Table 4. MANOVA para efeito das intervenções no MEP, SICI, e CPT	96
Table 5. Correlação de Spearman entre WSGC e MEP e CPT por grupo	100

## LISTA DE FIGURAS

### FIGURAS DA DISSERTAÇÃO

Figura 1. Resultado da busca por combinação de palavras-chave	24
Figura 2. Processamento da dor e sua modulação	29
Figura 3. Princípios da EMT	40
Figura 4. EMT	41
Figura 5. Exemplo de MEP e CSP	43
Figura 6. SICI e ICF	45
Figura 7. Marco teórico do estudo	49

### FIGURAS DO ARTIGO

Figura 1. Linha de tempo do estudo	75
Figura 2. Diagrama de fluxo do estudo	89
Figura 3. Comparação da variação absoluta das médias no CPT	97
Figura 4 A. Comparação da variação absoluta das médias no MEP	98
Figura 4 B. Comparação da variação absoluta das médias na SICI	99

## LISTA DE ABREVIATURAS

5-HIAA	Ácido 5-hidroxi-indolacético
ACR	American College of Rheumatology
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrópico
AH	Auto-hipnose
ATP	Trifosfato de adenosina
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
CAC	Córtex Anterior Cingulado
CBT	Terapia cognitivo-comportamental
CGRP	Peptídeo relacionado ao gene da Calcitonina
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trial
CPM-task	Conditioned Pain Modulation/ Tarefa - Modulação da dor condicionada
CRH	Hormônio Liberador da Corticotropina
DHSC	Corno Dorsal da Medula Espinhal
DLF	Funículo dorso-lateral
DLPFC	Córtex dorsolateral pré-frontal
DRG	Gânglio da Raiz Dorsal
EMG	Eletromiógrafo
ETCC	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
ETCCa	ETCC ativa
ETCCs	ETCC sham ou placebo
fibromialgia	Fibromialgia
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GCs	Glicocorticóides
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HPA	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
HPT	Limiar de dor ao calor

IASP	Associação Internacional do Estudo da Dor
ICA	Análise de componente independente
ICF	Facilitação intracortical
IDATE	Inventário de ansiedade traço-estado
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IL-1B	Interleucina 1 Beta
LTP	Potenciação de longa duração
LTD	Depressão de longa duração
M1	Córtex motor primário
MEP	Potencial motor evocado
NGF	Fator de Crescimento Neural
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
NPS	Escala numérica da dor
NPY	Neuropeptídeo Y
NRM	Núcleo magno da Rafe
PAG	Substância cinzenta Periaquedutal
PPGCM	Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas
PVN	Núcleo Paraventricular do Hipotálamo
RMT	Limiar motor em repouso
RVM	Medula ventromedial rostral
SICI	Inibição intracortical curta
SMDD	Sistema Modulatório Descendente da Dor
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SP	Período Silente
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSC	Síndrome da sensibilização central
tACS	Estimulação Transcraniana de Corrente Alternada
TENS	Estimulação elétrica nervosa transcutânea
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido



TDCS	Transcranial Direct-Current Stimulation
TLR4	Toll Like Receptor
TMS	Estimulação magnética transcraniana
TNF $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral Alfa
VAS	Escala analógica visual
WebGPP G	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação – Web
WPI	Índice de dor difusa
WSGC	Waterloo-Stanford Group C

## 1. INTRODUÇÃO

A fibromialgia é uma síndrome de dor crônica generalizada, definida como primária, que cursa com intensos sintomas psico-cognitivos, tais como depressivos, ansiosos, problemas de memória, sono de má qualidade, etc (Maffei, 2020). Sua resposta aos tratamentos farmacológicos costuma ser insatisfatória e muitas vezes de pequena magnitude. O sofrimento pela persistência dos sintomas leva ao uso de múltiplos medicamentos e a busca incessante por tratamentos produz elevados custos aos serviços de saúde (Rivera, 2016). Deve-se destacar que o uso de analgésicos de forma persistente, associado a automedicação e uso de opioides são fatores que corroboram para o enfraquecimento dos sistemas endógenos modulatórios da dor e com isso, aumenta a vulnerabilidade à dor crônica e ocorre a perpetuação de um ciclo de sintomas intensos e de reduzida resposta terapêutica (Malmberg & Yaksh, 1992).

Trata-se de uma doença complexa cuja etiologia ainda não está completamente compreendida. Dentre os mecanismos fisiopatológicos que têm sido propostos encontra-se a síndrome de sensibilização do sistema nervoso central (Sarzi-Puttini, 2020). Essa sensibilização caracteriza-se por excessiva excitabilidade central nas vias de processamento da dor mediada por desbalanceamentos nos mecanismos de excitabilidade e inibição, que podem ser mensurados de forma indireta por parâmetros da Estimulação Magnética Transcraniana (EMT). Sujeitos com fibromialgia apresentam maior desinibição cortical comparados com sujeitos saudáveis (Caumo, 2016; Deitos, 2018). Eles apresentam um aumento bilateral no Limiar Motor (MT) e uma redução bilateral em ambas, facilitação intracortical (ICF) e inibição intracortical curta (SICI) (Mhalla et al, 2010). A interpretação desses dados deve ser cautelosa e com uma perspectiva de que não são fenômenos de tudo ou nada, mas processos com níveis de gravidade que podem variar de acordo com a gravidade da doença. No caso de sujeitos com dor crônica com escassa lesão estrutural, como ocorre na fibromialgia, comparados aqueles com input

nociceptivo persistente, como por exemplo, na osteoartrite, as fibromiálgicas tendem a apresentar maior desinibição cortical (Caumo, 2016). Essas mudanças podem ser entendidas como o resultado do equilíbrio entre excitabilidade e inibição, mediada por “diminuição da atividade GABA” (Harris et al, 2009; Valdes et al, 2010), ou aumento na atividade glutamatérgica dependente de N-metil D-Aspartato (NMDA) (Nitsche et al, 2016; Caumo, 2019). O desequilíbrio dos processos de excitabilidade, tal como a desinibição intracortical, tem sido associado à redução da eficiência do sistema modulatório descendente da dor (SMDD) (Caumo, 2016). No caso da fibromialgia, evidências crescentes indicam que a eficiência do SMDD está prejudicada (Julien et al, 2005; Normand et al, 2011; Chaleye et al, 2014; Conti et al, 2016).

A partir do exposto sobre a limitada resposta à terapêutica farmacológica, e que os processos envolvidos na fisiopatologia da fibromialgia estão relacionados a perda da capacidade da modulação das respostas no nível cortical e nas vias descendentes da dor, buscam-se estratégias que possam ser agregadas ao tratamento farmacológico e comportamental, dentre essas a neuromodulação transcraniana, como ETCC e a EMT. Essas abordagens fazem parte dos métodos de estimulação não invasiva do cérebro. Seus efeitos relacionam-se ao restabelecimento, pelo menos até certo nível, da atividade dentro do circuito de processamento da dor, que se encontra anormal. Nas abordagens terapêuticas multimodais, a correção desses processos disfuncionais pode ser alcançada também usando outros métodos, tais como intervenções psicológicas, que podem melhorar os componentes cognitivos e afetivo-motivacionais da dor, como por exemplo a hipnose. No entanto, devemos esclarecer que estamos falando de métodos complementares, que podem ser combinados, e que os mecanismos pelos quais desencadeiam as respostas persistem ainda pouco conhecidos.

No contexto clínico o tratamento da dor demanda abordagens multimodais. Pois é um fenômeno complexo que compreende dimensões

cognitivo-avaliativas, afetivo-motivacionais, sensório-discriminativas e sociais (Melzack & Casey, 1968; Auvrfay, 2010). Seus mecanismos complexos incluem o processamento ao nível cortical e subcortical. No caso da dor, o cérebro é o responsável por permitir a experiência dolorosa; portanto, é crescente o interesse por técnicas que modulam as vias de processamento da dor, principalmente aquelas com potencial de modificar de forma positiva o remapeamento desses processamentos disfuncionais ao nível cortical e associadas a melhora da eficiência das vias que constituem o SMDD. Dentre estas técnicas a estimulação transcraniana de corrente contínua (ETCC) tem mostrado eficácia em diferentes condições de dor crônica, incluindo a fibromialgia (Baptista, 2019; Conde-Anton, 2020). Das áreas corticais envolvidas no processamento da dor, os principais alvos para uso da ETCC são o córtex motor primário (M1) e o córtex pré-frontal dorso-lateral esquerdo (l-DLPFC) (Zortea, 2019; Baptista, 2019; Conde-Anton, 2020). Segundo metanálise recente, a ETCC anodal (a-ETCC) sobre M1 aumentou a eficiência do SMDD na dor crônica (Hou et al, 2016), e reduziu a intensidade da dor da fibromialgia no curto e médio prazo, quando comparada ao placebo (Conde-Anton, 2020).

Embora o efeito do uso individual da ETCC tenha mostrado benefícios, evidências recentes sugerem que sua combinação com outras técnicas, como a sugestão hipnótica, exercícios ou com fármacos pode induzir uma resposta potencializada (Luedtke et al., 2015; Riberto, 2011). Em estudo realizado pelo nosso grupo com fibromialgia, o uso da a-ETCC sobre o DLPFC esquerdo combinada com uma tarefa com paradigma de inibição, Go-No-Go, observou-se aumento do controle inibitório relacionado a atenção, assim como aumento do limiar de dor ao calor (Silva et al, 2017, Conde-Anton, 2020). Em outro estudo que a-ETCC foi aplicada sobre o DLPFC esquerdo combinada com uma tarefa cognitiva, observou-se melhora no desempenho de tarefas de memória de trabalho comparado com o uso da tarefa isoladamente (Santos, 2018). Em estudos experimentais com mulheres saudáveis com alta sugestibilidade hipnótica, observou-se que a combinação da ETCC e

sugestão hipnótica produziu importante aumento na tolerância à dor durante o teste de pressão ao frio (CPT) (Serrano, 2019; 2020). Sob a perspectiva teórica, a a-ETCC no DLPFC esquerdo afeta aspectos cognitivos, emocionais e de atenção da dor (Paulo S. Boggio, Zaghi, & amp; Fregni, 2009; Nitsche et al, 2008; Rêgo et al, 2015). Enquanto estudos demonstraram que a estimulação anodal sobre M1 em pacientes com dor crônica reduziu o nível de inibição intracortical curta (SICI) (Antal, 2010) e em saudáveis aumentou o potencial evocado motor (MEP) (Nitsche, 2000).

A partir deste racional, tem sido sustentada a utilização de técnicas de neuromodulação do tipo descendente, como a ETCC, a EMT, e a analgesia hipnótica, dentre outras. No que concerne a analgesia hipnótica, ela tem sido utilizada em várias condições clínicas que cursam com dor, como queimaduras, leucemia, dor do parto, e câncer (Kilhstrom, 2016; Adachi, 2013). Estudos recentes têm mostrado que a analgesia hipnótica pode reduzir a intensidade da dor em pacientes com fibromialgia (Martinez-Valero et al, 2008; Castel et al, 2009; 2012; Almeida-Marques et al, 2018), e melhorar sintomas de disfunção cognitiva e emocional (Castel et al, 2008; 2012; Picard, 2013). De acordo com uma metanálise de 85 estudos em condições de dor experimental, a analgesia hipnótica produziu impacto de moderada magnitude para os desfechos relacionados à dor (Thompson, 2019).

Segundo estudos de neuroimagem, a hipnose pode reduzir a atividade em praticamente todas as áreas supra-espinhais identificadas como componentes da “neuromatriz da dor”, incluindo o tálamo, córtices sensoriais, ínsula, córtex anterior cingulado e o córtex frontal (Nitsche et al, 2008; Hou et al, 2016). A hipnose pode modular a atividade do córtex cingulado anterior, enquanto reduz o desconforto da dor ao calor (Rainville, 2002). No entanto, seu efeito no controle inibitório nocivo difuso (DNIC) apresentou uma atividade menos evidente em comparação com o grupo controle em estado de repouso (Sandrini, 2000). Isso sugere que a analgesia hipnótica apresenta efeito de pequeno impacto no sistema modulatório descendente de dor (SMDD).

Estudo com sujeitos saudáveis que incluiu homens e mulheres jovens, não randomizado, que avaliou o efeito da hipnoterapia no MEP demonstrou que a indução hipnótica combinada a uma tarefa de motivação aumentou o MEP, mas este efeito não foi observado após a hipnoterapia ou a tarefa de motivação isoladamente. No entanto, aspectos importantes sobre a metodologia e amostra precisam ser considerados na interpretação dos resultados de tal estudo, como o fato de não ser randomizado e não ter sido considerado a possível influência do sexo no MEP (Takarada, 2014). Dessa forma, o impacto da hipnoterapia na função do SMDD persiste sendo uma questão não respondida, especialmente o impacto do conteúdo das sugestões hipnóticas nesta via.

Estudo prévio em mulheres saudáveis com alta suscetibilidade hipnótica demonstrou que a sugestão da analgesia hipnótica comparada a a-ETCC sobre o DLPFC esquerdo aumentou a tolerância a dor, mas não teve efeito na função do sistema de modulação da dor descendente (Beltran Serrano et al., 2019). Por outro lado, a ETCC melhorou a função inibitória do sistema de modulação descendente da dor, sugerindo diferentes mecanismos neuronais para a analgesia hipnótica em comparação com a ETCC. Ao analisar esses dados, um novo estudo foi realizado com o objetivo de observar o efeito combinado da analgesia hipnótica e da a-ETCC na percepção da dor e no SMDD. Observou-se que a ETCC melhorou o SMDD da dor, enquanto a analgesia hipnótica diminuiu a percepção de dor em mulheres saudáveis. A combinação de ambas as técnicas aumentou os limiares de dor (Bertran, 2020). Frente às limitações das opções farmacológicas no tratamento da fibromialgia e que estudos em mulheres saudáveis sugerem que a analgesia hipnótica e a a-ETCC apresentam efeitos distintos no processamento da dor, novas pesquisas são necessárias para avaliar seus efeitos em pacientes com dor crônica. Principalmente, considerando-se o fato dos efeitos dessas intervenções neuromodulatórias agir de forma distinta aos fármacos, que são regulados pelas propriedades intrínsecas dos sistemas neurobiológicos. Dessa forma, os efeitos observados em saudáveis podem ser distintos em sujeitos com doença.

Por isso, planejamos um ensaio clínico randomizado cruzado para avaliar a resposta da sugestão de analgesia hipnótica e da ETCC sobre o DLPFC esquerdo na percepção da dor e da excitabilidade cortical de mulheres com Fibromialgia. Este estudo originou um artigo que está formatado de acordo com as normas da Frontiers Neuroscience.

## 2. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

### 2.1 Estratégias de busca

Na revisão sistematizada da literatura, para apresentar o tema central deste projeto, que tem como alvo o uso de ETCC e da sugestão hipnótica na dor, buscou-se suporte em revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos cujas intervenções foram uma dessas técnicas e o desfecho relacionado à dor ou semelhante. Para localizá-los, foi adotada a estratégia de busca nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO. Artigos escritos em inglês, espanhol e português, de 1981 a 2022 foram selecionados. Os descritores utilizados para a busca foram: *Fibromyalgia*, *Hypnosis*, *Hypnotic analgesia*, *Hypnotic suggestion for analgesia*, *tDCS*, *TMS*, e *Descending pain modulating system*, *cold pressor test* e *CPM*, bem como as suas combinações. Para apresentar o tema, usou-se a revisão esquematizada na figura abaixo:

PubMed	SciELO	LILACS
--------	--------	--------

1. Fibromyalgia: 11026 2. Hypnosis: 14718 3. Hypnotic Analgesia: 133 4. Hypnotic suggestion for analgesia: 82 5. tDCS: 4435 6. TMS: 11405 7. Descending pain modulation system: 364 8. Cold Pressor Test: 1957	1. Fibromyalgia: 368 2. Hypnosis: 124 3. Hypnotic Analgesia: 1 4. Hypnotic suggestion for analgesia: 0 5. tDCS: 36 6. TMS: 242 7. Descending pain modulation system: 2 8. Cold Pressor Test: 14	1. Fibromyalgia: 593 2. Hypnosis: 228 3. Hypnotic Analgesia: 1 4. Hypnotic suggestion for analgesia: 0 5. tDCS: 39 6. TMS: 346 7. Descending pain modulating system: 2 8. Cold Pressor Test: 14
---	--	--

PubMed	SciELO	LILACS
1+2= 50	1+2= 1	1+2= 3
1+3= 2	1+3= 0	1+3= 0
1+4= 2	1+4= 0	1+4= 0
1+5= 40	1+5= 1	1+5= 2
1+6= 26	1+6= 0	1+6= 12
1+7= 2	1+7= 0	1+7= 0
1+8= 18	1+8= 0	1+8= 0
1+2+3+4+5+6+7= 0	1+2+3+4+5+6+7= 0	1+2+3+4+5+6+7= 0

Figura 1. Resultado da busca por combinação de palavras-chave.

Dos artigos buscados pelos termos *Fibromyalgia*, *Hypnosis*, *Hypnotic analgesia*, *Hypnotic suggestion for analgesia*, *tDCS*, *TMS*, e *Descending pain modulating system*, *Cold Pressor Test* e suas combinações, 18 artigos estão incluídos nesta dissertação.

### 3. FIBROMIALGIA

O termo "fibromialgia" foi usado pela primeira vez em 1976, sinalizando uma mudança de percepção da dor para além de uma condição inflamatória. De acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID)-XI a fibromialgia



passou a ser reconhecida como uma doença, classificada como condição de dor crônica primária, que não apresenta processo fisiopatológico bem conhecido e possui um importante componente emocional (Clauw, 2014). A fibromialgia é reconhecida como uma doença que cursa com dor crônica difusa, com maior prevalência em mulheres, presente em 3 a 10% da população adulta, com sintomas que aumentam com a idade. Na faixa de idade de 20 a 55 anos, constitui a maior causa de dor musculoesquelética generalizada em mulheres. Os sintomas cardinais dessa síndrome compreendem dor musculoesquelética crônica e generalizada, fadiga, disfunções cognitivas, sintomas depressivos e ansiosos e de ruptura do ciclo sono e vigília.

Os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) desenvolvidos em 1990, revisados em 2010 e atualizados em 2016 (Wolfe et al., 2010) incluem o índice de dor generalizada e uma escala de gravidade de sintomas

### ***3.1 Critérios diagnósticos da ACR revisados em 2016***

Os critérios diagnósticos da fibromialgia revisados em 2016 estabelecem que os sintomas devem persistir há pelo menos três meses e não ser explicados por outras condições, embora a fibromialgia possa co-existir com outras doenças. O conjunto de sintomas para que se estabeleça o diagnóstico de fibromialgia deve incluir três das seguintes condições:

1. Dor generalizada, em pelo menos quatro regiões a saber: cintura escapular direita e esquerda, braço direito e esquerdo, antebraço direito e esquerdo, quadril (glúteos, trocânter) direito e esquerdo, coxa direita e esquerda, perna direita e esquerda, mandíbula direita e esquerda, tórax, abdômen, regiões dorsal, lombar e cervical. O Índice de dor generalizada (IDG) é determinado pelo número de áreas do corpo acometidas, acima mencionadas, na semana anterior à da

avaliação. Cada região equivale a um ponto no escore, que varia de 0 a 19 (Wolfe et al., 2016).

2. O escore na escala de gravidade de sintomas (SS) inclui as seguintes questões (Q) sobre a gravidade dos sintomas:

(Q1) Na última semana, sobre a fadiga, cansaço ao despertar e prejuízo cognitivo o paciente deve atribuir o nível de gravidade que varia de (zero) assintomático; (1) leve; (2) moderado, (3) grave.

(Q2) Também são considerados a presença de sintomas somáticos nos últimos seis meses, que incluem cefaléia, dor ou cólicas no abdômen inferior e depressão. A resposta é dicotômica do tipo sim (1) ou não (0).

O escore da Q1 do SS varia de 0 a 9. Adiciona-se ao escore da Q1 as respostas da Q2 (depressão, dor de cabeça e dor ou cólicas na parte inferior do abdômen). O escore de gravidade global da SS varia de 0 a 12 (Wolfe et al., 2016).

CrITÉRIOS adicionais que não entram no escore da ACR:

(4) Os sintomas de WPI e da SS estão presentes há pelo menos três meses

(5) Existe alguma outra doença ou condição que poderia explicar a dor difusa

A definição dos critérios da fibromialgia inclui o IDG  $\geq 7$  e escore na escala de gravidade dos sintomas (SS)  $\geq 5$  ou IDG de 4-6 e escore na SS  $\geq 9$ .

Os critérios da ACR-2017 oferecem sensibilidade de 83%, especificidade de 67% e uma taxa de classificação correta de 74% (Wolfe et al., 2010).

### ***3.2 Mecanismos fisiopatológicos da fibromialgia***

Embora a fisiopatologia da fibromialgia não esteja totalmente elucidada, o modelo mais aceito tem sido da disfunção dos mecanismos centrais de modulação, que inclui a deterioração dos mecanismos da excitabilidade e inibição ao nível cortical e na via descendente. Estas alterações fazem parte da sensibilização central, que envolve o reforço sináptico de certas redes neurais em detrimento do enfraquecimento de outras. Estas alterações se associam com a sensibilização periférica (Häuser et al., 2015b). Em nível periférico, estudos com análise funcional demonstraram que pacientes fibromiálgicos comparados aos controles, apresentam maior limiar de detecção ao frio, calor e menor limiar de dor à pressão. Estes achados sugerem comprometimento das fibras nervosas finas periféricas. Dados de um estudo de coorte multicêntrico que comparou sintomas da fibromialgia com neuropatia diabética dolorosa e demonstraram que ambas as condições compartilham descritores semelhantes para caracterizar as percepções sensoriais (ou seja, a dor em queimação, sensação de formigamento e alodinia) (Koroschetz J, 2011). Embora existam sinais de neuropatia de fibras finas, a relação entre os achados de condução nervosa ou biópsia e a gravidade dos sintomas relacionados à dor são incongruentes. (Clauw DJ, 2014). Apesar dos achados inconclusivos do acometimento de fibras finas na fibromialgia, a sensibilização periférica envolve a estimulação excessiva e persistente do aferente primário. Esta estimulação leva a uma diminuição do limiar de geração de potenciais de ação. Também fazem parte da sensibilização periférica sintomas como alodínia (dor em estímulos que não provocariam a dor), hiperalgesia (aumento da dor a estímulos algogênicos) e somação temporal (diminuição cumulativa do limiar de despolarização de neurônios de fibras C) (Meeus & Nijs, 2007). Na compreensão desse processo de sensibilização é importante que se considere que a sensibilização periférica e central são fenômenos conexos e que os sintomas na sua maioria se devem a resposta da sensibilização como um fenômeno único.

Já a sensibilização central se caracteriza por uma resposta exacerbada do sistema nervoso central a estímulos variados, como por exemplo a pressão, temperatura e luz, etc (Nijs, Van Houdenhove, & Oostendorp, 2010; Staud, 2011). Outros sintomas da sensibilização central são a fadiga, distúrbios do sono e do humor, dificuldade de concentração e de memória (Yunus, 2007, 2008). Além da dor difusa e sintomas correlatos. Adicionalmente aos sintomas clínicos, estudos de neuroimagem funcional por meio da fMRI e fNIRS tem demonstrado aumento da conectividade entre redes neurais de áreas envolvidas no processamento da dor e diminuição da conectividade em redes neurais de áreas envolvidas nos mecanismos antinociceptivos (Clauw et al., 2018). Essas mudanças na conectividade têm sido associadas a alterações nos processos neuroquímicos que envolvem o sistema Gama-Amino-Butirico (GABAérgico), o principal sistema inibitório (Goudet et al., 2009), que na fibromialgia, estudos tem relatado estar diminuído na insula anterior direita, área cerebral importante no processamento da dor (Harris et al., 2009; Valdés et al., 2010). Outros mecanismos que também podem contribuir para a fisiopatologia da fibromialgia são fatores genéticos e familiares.

Estudos epidemiológicos e genéticos têm demonstrado uma correlação forte entre a predisposição familiar e a fibromialgia (J. N. Ablin, Cohen, & Buskila, 2006). Parentes de primeiro grau de pacientes com a síndrome apresentam um risco oito vezes maior de desenvolvê-la (Arnold et al., 2004). No entanto, a associação entre o polimorfismo genético e o aumento do risco de desenvolver fibromialgia ainda não está bem estabelecida. Além dos fatores mencionados, vários mecanismos foram descritos e incorporados ao conceito de dor com sensibilização central, incluindo mecanismos que atuam ao nível da medula espinhal, tais como a amplificação ativa da estimulação sensorial, que aumenta a resposta da dor a estímulos nocivos e o recrutamento de estímulos sensoriais subliminares. Uma das respostas a esses mecanismos é a somação temporal ou segunda dor, que resulta da estimulação repetitiva das

fibras C periféricas. Ela reflete um mecanismo de somação dos neurônios do corno dorsal (Win-dup) (Staud, 2011).

Outro mecanismo estreitamente relacionado à somação temporal é a redução da eficiência do SMDD. A eficiência desse sistema é avaliada pelo paradigma denominado *Conditioned pain modulation* (CPM), teste destinado para avaliar a eficiência do sistema inibitório descendente da dor, que se baseia no mecanismo que "dor-inibe-dor" (Schweinhart, 2011). Estudos em pacientes com fibromialgia demonstram uma redução da eficiência do SMDD comparados aos controles saudáveis (Chalaye, Lafrenaye, Goffaux, & Marchand, 2014; Hilgenberg-Sydney, Kowacs, & Conti, 2016; Normand et al., 2011).

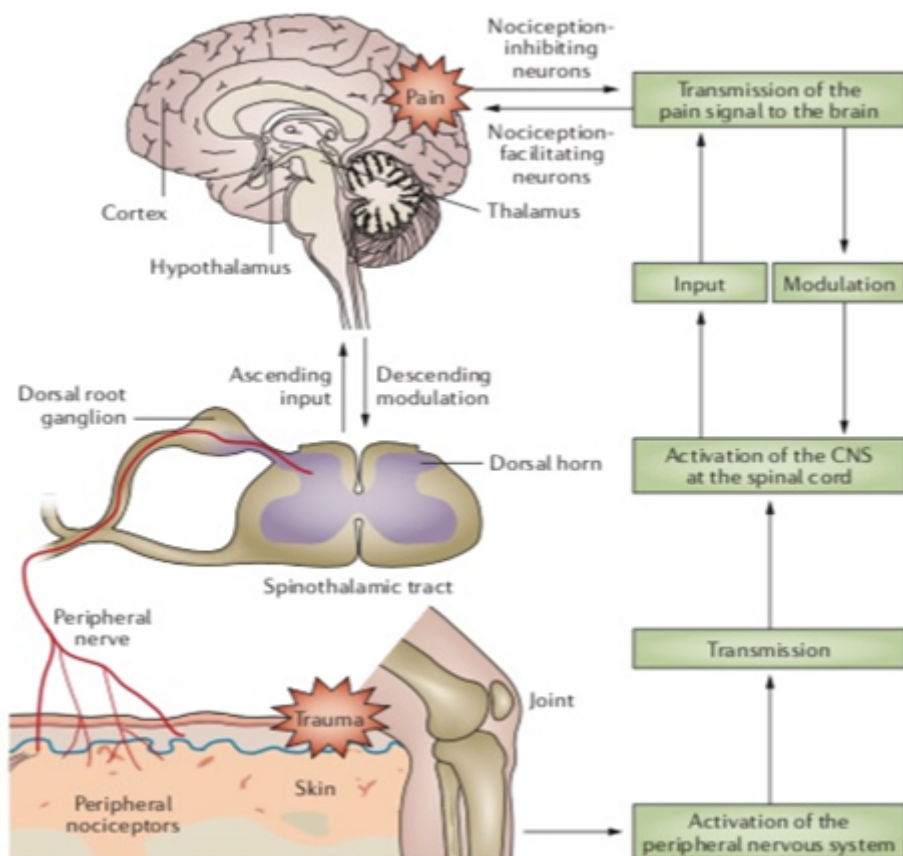


Figura 2. Processamento da dor e sua modulação (Bingham, 2009)

O CPM avalia a função das vias descendentes da dor. Fazem parte destas vias os sistemas opioidérgico, serotoninérgico e noradrenérgico. Na

fibromialgia a função desses sistemas está prejudicada conforme demonstrado pela dosagem no líquido cefalorraquidiano, os níveis dos principais metabólitos da noradrenalina (Russell, Vaeroy, Javors, & Nyberg, 1992) e os níveis séricos de serotonina, triptofano e ácido 5-hidroxi-indolacético estão diminuídos (5-HIAA) (J. Ablin, Neumann, & Buskila, 2008b) comparado a controles saudáveis. O envolvimento da função do sistema opioidérgico na fibromialgia deve-se ao potencial de ligação reduzida dos receptores  $\mu$ -opióide. Em repouso, os interneurônios GABAérgicos inibem tonicamente os neurônios antinociceptivos em regiões como o córtex cingulado anterior direito r-(CCA) liberando GABA. Em indivíduos normais, a liberação de opióides endógenos é produzida pelos estímulos nociceptivos para reduzir a dor, sendo uma resposta evocada por interneurônios inibitórios GABAérgicos. Isso leva à desinibição e subsequente ativação de neurônios antinociceptivos no córtex cingulado anterior direito r-(CCA). Em pacientes com fibromialgia, um potencial reduzido de ligação dos receptores opióides leva à inibição ineficaz dos interneurônios GABAérgicos, reduzindo a ativação de neurônios antinociceptivos no r-(CCA) (Schrep, 2016).

Outros indicadores de neuroplasticidade mal adaptativa podem ser observados em estudos com Estimulação Magnética Transcraniana (EMT), que também evidenciaram diferenças na excitabilidade cortical em pacientes com fibromialgia comparados com saudáveis. Estudo conduzido pelo nosso grupo encontrou que fibromiálgicas com doença grave apresentaram aumento da Inibição Intracortical Curta (SICI) em comparação com sujeitos saudáveis (Cardinal, 2019). No entanto, outros estudos mostram menores níveis de SICI e de facilitação intracortical (ICF) em comparação com pessoas saudáveis. (Passard, 2007, Lefaucheur et al., 2006, Deitos, 2018). Na dor crônica o Potencial Motor Evocado (MEP) também se encontra alterado, estando aumentado em relação a sujeitos saudáveis.

A amplitude do MEP é um reflexo da latência de despolarização dos neurônios motores vertebrais. Sua amplitude mostra a excitabilidade dessa via

motora, sendo que maiores amplitudes estão associadas a menor inibição e maior facilitação (Marchand-Pauvert et al 1999). Pacientes com dor crônica com sensibilização do sistema nervoso central, como a dor miofascial, apresentam maiores amplitudes do MEP em relação a sujeitos saudáveis (Botelho, 2016). De forma geral os resultados mostram um desequilíbrio entre excitabilidade e inibição em pacientes com dor crônica, embora essas alterações possam ser distintas de acordo com a fisiopatologia da condição de dor crônica.

Embora existam mecanismos fisiopatológicos plausíveis que expliquem o desencadeamento e a sustentação dos processos neurobiológicos disfuncionais da fibromialgia, ainda não existe um consenso pleno sobre os mecanismos fisiopatológicos dessa síndrome, nem sobre estratégias terapêuticas que permitam reverter ou conter os processos mal adaptativos e de neuroplasticidade disfuncional já instaurados.

Destarte, o principal alvo do nosso estudo é investigar o efeito da analgesia hipnótica e da ETCC como estratégias não farmacológicas no processamento da dor e excitabilidade cortical.

#### ***4. Analgesia hipnótica***

A hipnose é uma interação social em que uma pessoa (o sujeito) responde às sugestões dadas por outra pessoa (o hipnotizador) para produzir experiências criativas que envolvem alterações na percepção, memória e controle voluntário. No caso clássico, estas respostas estão associadas a um grau de convicção sobre a experiência (Kihlstrom, 2016). O tratamento hipnótico padrão geralmente começa com uma indução, fornecendo sugestões para os pacientes, a fim de se concentrar em um único estímulo (por exemplo, um ponto na parede, sensações associadas com a respiração) de modo a experimentar mudanças iniciais nas percepções do indivíduo (por exemplo, promovendo o relaxamento) (D. A. Oakley & Halligan, 2013). A

indução hipnótica aumenta a abertura ou a vontade do sujeito para responder a sugestões que se seguem (Derbyshire, Whalley, Stenger, & Oakley, 2004). A indução hipnótica é seguida pelas sugestões, as quais abordam as mudanças no problema apresentado. Para os indivíduos com dor, por exemplo, estas podem incluir sugestões para o conforto ou a capacidade de manter-se funcional na presença de dor. As sugestões são fornecidas após a indução hipnótica podendo ser de vários tipos, conforme a tabela abaixo (Jensen, Day, & Miró, 2014).

Tabela 1. Sugestões hipnóticas para o manejo da dor (Jensen, 2014)

#### ***Sugestões hipnóticas para o manejo da dor crônica***

##### ***Sugestão direta direcionada para o conforto***

*Você está percebendo onde no seu corpo sente o maior conforto e permitindo que essa sensação de conforto se espalhe...*

##### ***Sugestão indireta para os benefícios do tratamento***

*Me pergunto como você encontrará o maior benefício na sessão de hoje... talvez você vivencie uma sensação de relaxamento e uma maior habilidade de ignorar sensações desconfortáveis... mas eu sei que tu irá experimentar cada vez mais e mais conforto e controle...*

##### ***Utilização de metáforas***

*Você pode experimentar quaisquer sensações desagradáveis como uma imagem ou objeto, como fogo, ou uma corda com um nó bem apertado... isso mesmo... e agora perceba como esse objeto muda... ficando mais e mais confortável*

##### ***Sugestões pós-hipnóticas para manutenção dos ganhos***

*E o conforto, as percepções úteis, e outros benefícios que alcançaste por conta própria na sessão de hoje durarão até depois da sessão... automaticamente... pelo tempo que forem úteis pra ti... por minutos, por horas, dias, anos e décadas...*

A hipnose tem sido usada para fins médicos e psicoterapêuticos (Lynn, Kirsch, & Rhue, 2010). O mais bem sucedido e mais bem documentado deles é a analgesia hipnótica, que serve para o alívio da dor. Os estudos clínicos indicam que a hipnose pode ser aplicada com a finalidade de aliviar a dor em pacientes com queimaduras, oncológicos (leucemia, por exemplo, durante as aspirações da medula óssea), em parto e procedimentos odontológicos (Lynn, 2010; Kihlstrom, 2016). A hipnose pode ser particularmente útil em casos de dor crônica como a fibromialgia, em comparação a analgésicos como a morfina



que representam um risco de tolerância e dependência. Estudos clínicos mostram que o uso da hipnose reduz a necessidade de analgesia e demonstra grande eficácia na redução da dor experimental induzida e dor no contexto clínico (Kihlstrom, 2016).

## TÉCNICAS NEUROMODULATÓRIAS

### ***4.1. Efeito da sugestão de analgesia hipnótica***

Um número crescente de estudos tem examinado os efeitos da analgesia hipnótica sobre áreas do cérebro, bem como sobre os processos neurofisiológicos subjacentes à experiência de dor. De acordo com estudos por neuroimagem, a analgesia hipnótica diminui a atividade em áreas supra-espinhais identificadas como componentes da matriz da dor, incluindo o tálamo, córtices sensoriais, ínsula, córtex anterior cingulado (CAC) e área frontal (Hou, Wang, & Kang, 2016; Michael A. Nitsche et al., 2008a). Além disso, a analgesia hipnótica dissocia os componentes sensoriais e afetivos da experiência dolorosa de acordo com o conteúdo das sugestões (Jensen, 2011; P Rainville, 1997) e modula a atividade/ conectividade da matriz dolorosa (Merighi et al., 2008; Michael A. Nitsche & Paulus, 2011). A analgesia hipnótica reduziu o desconforto da percepção da dor térmica e modula a atividade neural no CAC de acordo com as mudanças na percepção da dor térmica avaliadas pela tomografia por emissão de pósitrons (PET) (Pierre Rainville, Hofbauer, Bushnell, Duncan, & Price, 2002).

De acordo com uma meta-análise, que incluiu estudos clínicos e laboratoriais, o tamanho do efeito (ES) da analgesia hipnótica foi moderado (ES = 0,71) (Jensen, 2008). As sugestões hipnóticas podem aumentar a atividade no córtex cingulado anterior, que é identificado como uma “parte importante da rede executiva, pois está envolvida na atenção seletiva, aprendizagem e resolução de conflitos” (Müller, Bacht, Schramm, & Seitz, 2012). Seu efeito no tálamo também está associado a uma modulação da

atividade motora através da imaginação durante a hipnose (Müller et al., 2012). Além disso, estudos mostraram que durante o Cold Pressor Test (CPT), a analgesia hipnótica aumentou a tolerância da dor em aproximadamente 62% (Sandrini et al., 2000).

As alterações corticais devido ao uso de técnicas neuromodulatórias podem ser refletidas nas mudanças da excitabilidade cortical medidas por meio da EMT. Em uma pesquisa foi avaliado o efeito da hipnose na excitabilidade do córtex motor com sugestões hipnóticas para aumentar a força de contração dos músculos da mão (Takarada & Nozaki, 2014). Os sujeitos foram dispostos em três grupos de intervenção: hipnose + sugestões de motivação; hipnose apenas; ou sugestões de motivação apenas. Apenas o uso de Hipnose com sugestões de motivação aumentou o MEP entre o período pré e pós-intervenção (Takarada & Nozaki, 2014).

Em um estudo recente em mulheres saudáveis com alta suscetibilidade hipnótica, demonstramos que a estimulação anódica sobre o DLPFC esquerdo e o DLPFC catódico sobre o direito melhorou a função inibitória do SMDD, enquanto a sugestão hipnótica alterou a percepção da dor. Estes resultados nos dão uma nova visão relacionada ao mecanismo envolvido na analgesia hipnótica, que provavelmente altera o processamento da dor cortical, enquanto a ETCC induziu uma regulação negativa das vias facilitadoras da dor ou aumento da função inibitória do SMDD (Beltran Serrano et al., 2019b).

## ***4.2 Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua – ETCC***

Na fibromialgia, sabe-se que os pacientes frequentemente apresentam uma pobre resposta ao tratamento farmacológico e unimodal. Por isso, o uso de recursos complementares ao tratamento clássico faz-se necessário. Nas últimas duas décadas evidências crescentes têm demonstrado como as técnicas de neuromodulação transcraniana podem modular redes neurais corticais e subcorticais para reduzir a dor. Dados cumulativos demonstram que

a ETCC modula a excitabilidade do potencial de membrana neuronal. O efeito persistente tem sido atribuído a indução de neuroplasticidade uso-dependente, que se relaciona ao “aprendizado sináptico” e mudanças de longo prazo, que se assemelham à potenciação de longa duração (long term potentiation, LTP), ou à depressão de longa duração (long term depression, LTD) das sinapses glutamatérgicas [Nitsche et al.,2003; Nitsche & Paulus, 2000; Nitsche & Paulus, 2001;]. Esses fenômenos podem ser explicados pelo incremento da eficiência sináptica e, também, por efeitos diretos sobre a atividade neuronal espontânea [Paulus et al.,2008; Lang et al.,2005;Nitsche et al.,2008]. Sabe-se que a escolha da técnica neuromoduladora, do sítio a ser estimulado e o tipo de estímulo depende do objetivo terapêutico. O tipo de resposta está vinculado à área estimulada e é aditivo à repetição à medida que são repetidas as sessões de estimulação. O efeito duradouro da ETCC deve-se ao aumento do *input* pré-sináptico e a *up-regulation* do tônus sináptico, mediado pelo receptor NMDA. Este efeito é dependente da síntese de proteína, das modificações na concentração de AMP cíclico intracelular e do influxo da corrente de cálcio intracelular. Esses processos fazem parte dos fenômenos já mencionados LTP e LTD (Ranieri, et al.,2012)

A ETCC é realizada pela aplicação de uma corrente elétrica direta fraca e indolor no escalpo através de eletrodos. Essa técnica não-invasiva baseia-se na modificação do potencial de repouso da membrana neuronal para induzir alterações da excitabilidade cortical, aumentando ou inibindo de acordo com a polaridade da corrente. Assim, a ETCC, induz alterações capazes de modular a atividade neuronal espontânea. A escolha do local de estimulação (área cortical) e o tipo de estímulo (anodal ou catodal) dependem do objetivo terapêutico (Brunoni et al., 2012).

As áreas corticais envolvidas no processamento da dor, passíveis de modulação pela ETCC, são o córtex motor primário (M1), o córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) e o córtex somatossensorial (S1). O local da estimulação tem um efeito diferencial no alívio da dor. Alguns estudos de imagem indicam

que o S1 é responsável pelo componente sensorial discriminativo da dor (Foerster et al., 2015; Kwon et al., 2008). Independentemente da localização da dor, sabe-se que a estimulação do DLPFC afeta a cognição, atenção, antecipação, bem como os aspectos emocionais da dor (Paulo S. Boggio, Zaghi, & Fregni, 2009; Michael A. Nitsche et al., 2008b; Rêgo et al., 2015). Em estudos randomizados, a estimulação anodal sobre o M1 demonstra-se efetiva para a redução da dor em pacientes com fibromialgia com efeitos cumulativos e que permanecem significativos após semanas do tratamento (Fregni et al., 2006; Khedr et al., 2017). Da mesma forma, houve melhoras significativas nas Escala de Hamilton de Depressão após o tratamento em pacientes com fibromialgia que receberam a ETCC sobre M1 em comparação com o período pré intervenção e os resultados do grupo controle (Khedr et al., 2017).

Alinhadas com estas perspectivas está uma pesquisa recente em que houve a aplicação de ETCC anodal sobre M1 durante cinco sessões em pacientes com fibromialgia, e dor lombar, entre outras condições de dor crônica (Antal et al., 2010). Esta pesquisa demonstrou que o tratamento produziu alívio e duradouro na dor na fibromialgia. Da mesma forma, pacientes que receberam a ETCC ativa apresentaram diminuição de inibição intracortical curta (SICI) avaliada através da EMT, comparado ao grupo placebo. Os autores concluem que intervenções como a ETCC anodal sobre M1 podem modular a excitabilidade cortical, gerando efeitos sobre os sintomas de dor (Antal et al., 2010).

Uma opção bastante promissora para otimizar os efeitos da ETCC é o seu uso combinado a outras intervenções, as quais possam combinar seus particulares efeitos neuromodulatórios de forma a complementar seus efeitos na dor crônica. Por isso, acredita-se, e os estudos atuais comprovam que a estimulação, tanto em M1 quanto em DLPFC, combinada às mais variadas intervenções (não-farmacológicas e farmacológicas), potencialize a resposta analgésica promovida pela ETCC.

Um estudo clínico randomizado com mulheres com osteoartrite evidenciou que quando se associou ETCC com estimulação elétrica intramuscular (EIMS) por eletroacupuntura, houve uma maior redução da dor medida por escala análogo visual do que as intervenções separadas (da Graca-Tarragó et al., 2015).

Ainda, um estudo piloto randomizado realizado em indivíduos com comprometimento do membro superior após acidente vascular cerebral (AVC) mostrou que a ETCC associada à realidade virtual foi benéfica na reabilitação motora dos indivíduos e no manejo da dor crônica causada pelo AVC (Viana et al., 2014). Tal achado leva o presente autor à hipótese que a associação desta técnica neuromodulatória poderia também ser promissora quando associada à analgesia hipnótica, uma vez que a realidade virtual *per se* não deixa de ser uma maneira de trabalhar com a imaginação guiada, igualmente à hipnose.

De acordo com outro estudo, ficou evidente que a estimulação anódica sobre o DLPFC esquerdo e o DLPFC catódico sobre o direito em mulheres saudáveis melhorou a função inibitória do sistema modulador da dor descendente, enquanto a sugestão hipnótica alterou a tolerância a dor. Estes resultados oferecem uma nova visão relacionada ao mecanismo envolvido na analgesia hipnótica, que provavelmente altera o processamento cortical da dor, enquanto a ETCC induziu uma regulação das vias facilitadoras da dor ou aumento da função inibitória do SMDD (Beltran Serrano et al., 2019b).

Em outra pesquisa recente, com homens saudáveis, foram avaliados os efeitos do tratamento combinado de ETCC anodal ativa no córtex motor primário (M1) e uso de melatonina em medidas de dor, SMDD e excitabilidade cortical (da Silva et al, 2015). Análise através do TMS revelou que o tratamento combinado com a a-ETCC aumentou a amplitude do potencial motor evocado (MEP), isto é, aumentou a excitabilidade do córtex motor, em comparação com o grupo de ETCC sham + melatonina ou o grupo controle. Os resultados desta pesquisa indicam que a combinação de técnicas podem auxiliar na compreensão do efeito das intervenções neuromodulatórias na excitabilidade

cortical através de TMS e no sistema modulatório descendente da dor (da Silva et al, 2015).

Na fibromialgia também existem estudos com a combinação de ETCC com outras intervenções. Um ensaio clínico randomizado em mulheres com fibromialgia estudou a combinação de oito sessões de a-ETCC no DLPFC com treinamento de memória de trabalho (WMT) (Dos Santos, 2018). A combinação das intervenções mostrou uma melhora na capacidade de memória imediata e fluência verbal em comparação com ETCC placebo. Resultados semelhantes foram encontrados em outro estudo clínico que uma sessão de a-ETCC no l-DLPFC combinada com uma tarefa atencional melhorou o controle atencional das pacientes e aumentou HPT<sub>h</sub> e HPT<sub>o</sub> em comparação com estimulação simulada (Silva, 2017). No entanto, em ambos os estudos, o cátodo foi posicionado sobre a região supra-orbital direita.

Além de ensaios com tarefas cognitivas, algumas pesquisas estudaram a combinação de fisioterapia com a ETCC. Um ensaio clínico randomizado cruzado controlado com estimulação simulada em pacientes com fibromialgia avaliou o efeito da combinação de a-ETCC sobre M1 esquerdo com um programa de reabilitação multidisciplinar três vezes por semana, por quatro meses. A combinação reduziu os escores de dor no questionário de qualidade de vida em comparação com a combinação com ETCC simulada (Riberto, 2011). Outro ensaio clínico randomizado combinou a-ETCC sobre M1 esquerdo com exercício aeróbico três vezes por semana por um mês, comparando com grupos das intervenções individuais. Os resultados demonstraram que a combinação das técnicas promoveu efeito de maior magnitude na redução dos escores de dor e ansiedade em comparação com os tratamentos individuais no seguimento de um mês após o término do tratamento (Mendonca, 2016).

## **4.3 Estimulação Magnética Transcraniana como instrumento diagnóstico**

### **4.3.1 Medidas em condições fisiológicas**

A estimulação magnética transcraniana é uma técnica não-invasiva de neuromodulação e neuroestimulação cerebral, que tem sido amplamente utilizada para examinar a fisiologia do córtex motor em seres humanos. Este método é baseado no princípio eletromagnético de indução, descoberto por Michael Faraday em 1838 (Chen et al, 2008; Rossi et al, 2009). Uma bobina magnética, em forma de oito, conectada a um aparelho de estimulação magnética promove uma mudança constante da orientação da corrente elétrica dentro da bobina, gerando um campo magnético, usualmente de 2 tesla, o qual atravessa alguns materiais, relativamente, isolantes como a pele e os ossos. Esse campo magnético ocasiona uma corrente elétrica dentro do crânio, restrita a pequenas áreas dependendo da geometria e forma da bobina (Hallett, 2000). A corrente induzida despolariza neurônios, que estão em uma orientação apropriada ao campo magnético (Pascual-Leone, 2002). Dependendo da relação entre o campo elétrico induzido e a orientação dos elementos neuronais, os axônios piramidais podem ser ativados diretamente (mecanismo-D), na substância branca ou cinzenta, ou indiretamente (mecanismo-I) via interneurônios, na substância cinzenta (Terao & Ugawa, 2002; Di Lazzaro et al, 2004). Além da ótima orientação da bobina, o limiar entre os mecanismos D e I diferem, o que torna possível ajustar as contribuições relativas aos dois mecanismos.

A base teórica para diferença entre os mecanismos D e I provêm de i) estudos fisiológicos os quais mostram, que os axônios são maximamente ativados, quando estão, pelo menos, parcialmente paralelos ao campo elétrico; e se estes axônios são particularmente sensíveis ao hot spot (Kaneko et al, 1996); ii) tipos de estudos (Tranchina & Nicholson; 1986; Amassian et al 1992; Rotem & Moses, 2006). Hot spot é definido como a posição da bobina sobre o córtex motor (M1) em que a intensidade mais baixa do limiar motor

(MT) é necessária para induzir uma resposta aceitável, em pelo menos 50% dos potenciais evocados no músculo primeiro interósseo dorsal em repouso (Rossini et al,1994; Rothwell et al,1999).

Pulsos únicos e pareados são utilizados como parâmetros para obter as medidas de excitabilidade cortical. Os principais parâmetros de excitabilidade cortical são: limiar motor (MT), potencial evocado motor (MEP), período silente cortical (CSP), inibição intra-cortical curta (SICI) e facilitação intra-cortical curta (ICF).

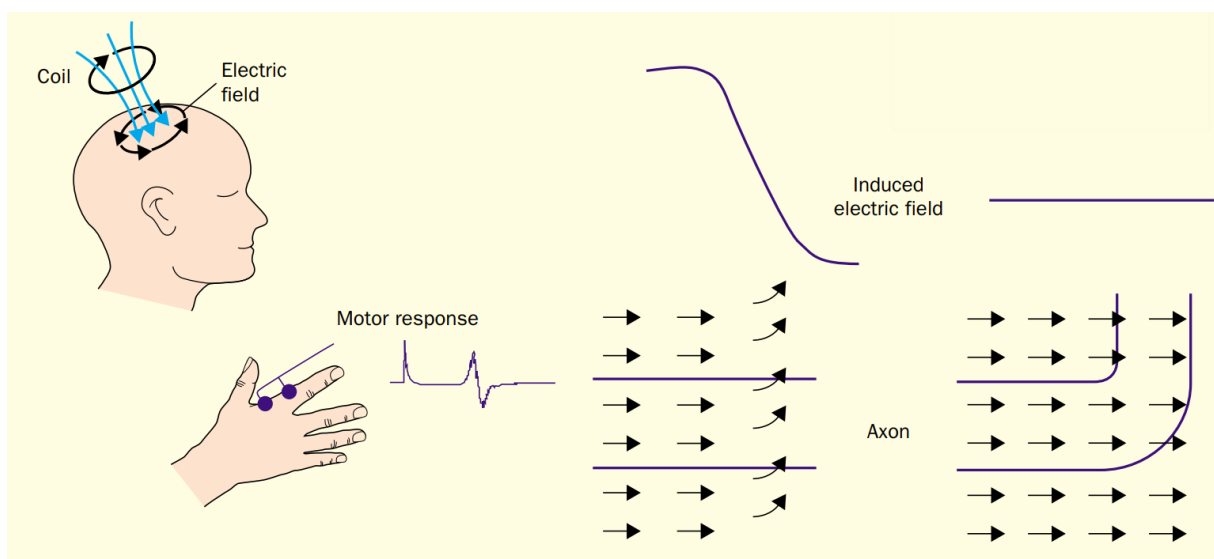


Figura 3. Princípios da EMT (Kobayashi & Pascual-Leone, 2003).





Figura 4. EMT (Modelo Neuro-MS/D); Empresa Neurosoft, Ivanovo, Rússia

### 4.3.2 Medidas de projeção córtico-espinhal

#### 1. Pulso único

##### a) Limiar motor (MT):

Refere-se a menor intensidade de estímulo capaz de gerar um MEP com amplitude mínima de 50  $\mu\text{V}$  no músculo em repouso ou 200  $\mu\text{V}$  no músculo contraído, após pelo menos cinco dentre 10 pulsos magnéticos administrados (Rossini et al, 1994; Rothwell et al, 1999). Fornece informações sobre um núcleo central de neurônios da representação muscular no córtex motor. É menor para os músculos intrínsecos da mão em relação ao braço proximal, membros inferiores e músculos tronculares (Chen et al, 2008), e, provavelmente, reflete a excitabilidade da membrana neuronal, porque é aumentado por agentes que bloqueiam canais de sódio (Ziemann et al, 1996a). O MT é diminuído por agentes glutamatérgica não NMDA (Di Lazzaro et al, 2003), mas não é afetado por drogas que alteram o GABA (Ziemann et

al, 1996a) ou a transmissão NMDA de glutamato (Liepert et al, 1997; Ziemann et al, 1998).

#### b) Potencial evocado motor (MEP)

Representa a ativação de fibras musculares das unidades motoras estimuladas no hemisfério contralateral. Vários fatores influenciam o tamanho do MEP, entre eles: intensidade do estímulo, número de neurônios motores recrutados no trato corticoespinal, número de neurônios que disparam mais de uma vez o estímulo, sincronização do estímulo da EMT e "disparo" neuronal e localização do campo magnético e direção da indução do campo elétrico (Hess et al, 1987; Ziemann et al, 2004; Rosler et al, 2008; Chen et al, 2008). A intensidade de estímulo do MEP apresenta-se com amplitude de 1 mV pico a pico (Rossini et al, 1994; Rothwell et al, 1999). De maneira semelhante ao MT, o MEP reflete a excitabilidade da membrana neuronal (Ziemann et al, 1996a).

#### c) Período silente cortical (CSP)

Reproduzido na aplicação do estímulo transcraniano, durante a contração voluntária do músculo efetor. Indica um silêncio transitório na atividade eletromiográfica isométrica voluntária do músculo efetor produzida pela EMT de pulso único no córtex motor contralateral. Apresenta-se logo após o MEP. A duração do CSP aumenta com a intensidade do estímulo. O mecanismo do CSP está relacionado à atividade de circuitos inibitórios à nível do córtex motor, resultando numa falha transiente da saída cortical motora (Cantello et al, 1992; Wassermann et al, 1993; Chen et al, 1999). A duração da inibição cortical avaliada pelo PSC é consistente com as medições intracelulares de potenciais pós-sinápticos inibitórios de longa duração (na ordem das centenas de milissegundos) dependentes dos receptores GABAB (Roick et al, 1993). Dados experimentais realizados por Siebner et al (1998) encontraram um alongamento do CSP dose-dependente depois de infusões

contínuas intratecal de baclofeno, agonista GABA-B, em um paciente com distonia generalizada.

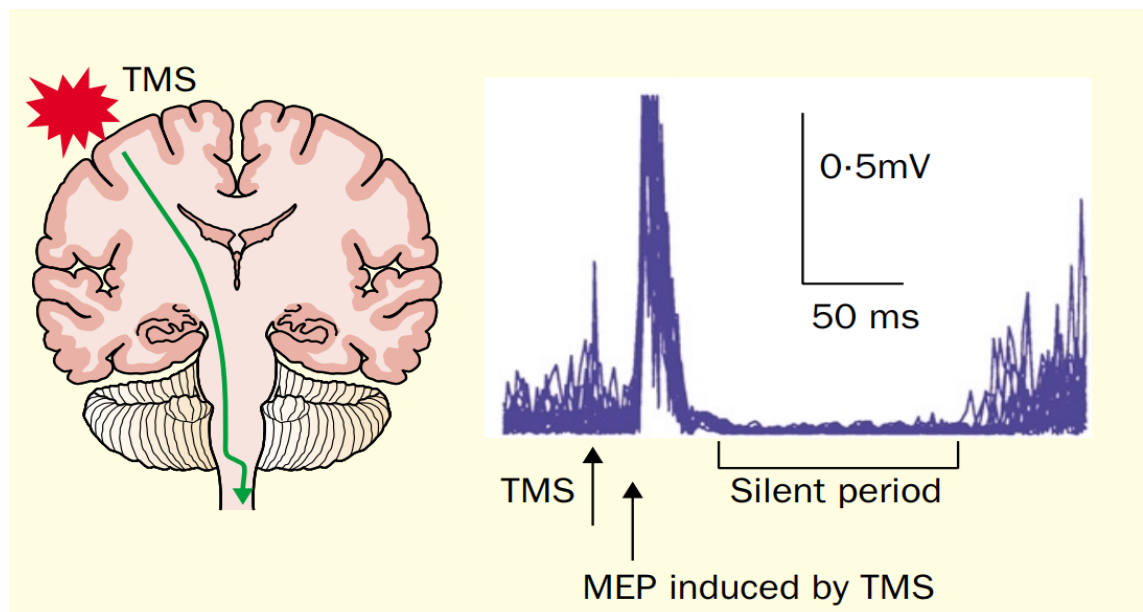


Figura 5. Exemplo de Potencial Motor Evocado seguido por Período de Silente Cortical (Kabayashi & Pascual-Leone, 2003).

## 2. Pulso pareado

A saída cortical motora é o resultado da interação entre vários sistemas, que exercem influências excitatórias e inibitórias sobre os neurônios corticoespinhais. A EMT pode ser usada para investigar estes mecanismos inibitórios e facilitatórios, através de estímulos pareados, onde são aplicados um estímulo condicionante (EC) e um estímulo teste (ET). Os parâmetros de estimulação, que determinam a interação entre o EC e ET são: intensidade do EC, intensidade do ET e tempo entre estes dois estímulos (intervalo inter-estímulos - IIEs). O IIEs entre 1-5ms é inibitório; e entre 8-30ms é facilitatório (Di Lazzaro et al, 1998). O pulso pareado é normalmente expresso como a razão entre a amplitude de PEM (80% do LM) para produzir inibição intracortical curta ou facilitação intracortical curta pela amplitude de PEM (130% do LM) produzida apenas como ET. Índices abaixo de 1 representam

inibição e relações superiores a 1 representam facilitação (Kujirai et al, 1993; Sanger et al, 2001).

Em indivíduos saudáveis, a administração aguda da maioria dos medicamentos GABAérgicos reforçam a inibição intracortical curta (IIC) (Ziemann et al, 1995, 1996a,b). O efeito facilitador do lorazepam na IIC e a diminuição da FIC foi, igualmente, documentado por Di Lazzaro et al (2000). Estes resultados corroboram fortemente com as evidências, que a IIC reflete a inibição GABAA mediada no córtex motor (Ziemann et al, 1995, 1996a,b).

Nos neurônios do córtex sensoriomotor do rato, a latência do potencial excitatório pós-sináptico, a qual é mediada por receptores glutamatérgicos NMDA, é na ordem de 10 ms (Hwa & Avoli, 1992). Esta latência é consistente com o curso do tempo da facilitação intra-cortical curta (ICF). Assim, a ICF pode refletir a transmissão glutamatérgica NMDA no córtex motor (Ziemann, 2004). Esta hipótese é apoiada por dados experimentais, que mostram que os antagonistas NMDA reduzem a ICF (Ziemann et al,1998; Schwenkreis et al, 1999). Tem sido sugerido que a ICF não é, exclusivamente, mediada por interneurônios excitatórios, mas sim por um equilíbrio entre o fenômeno inibitório e excitatório (Radhu et al, 2012).

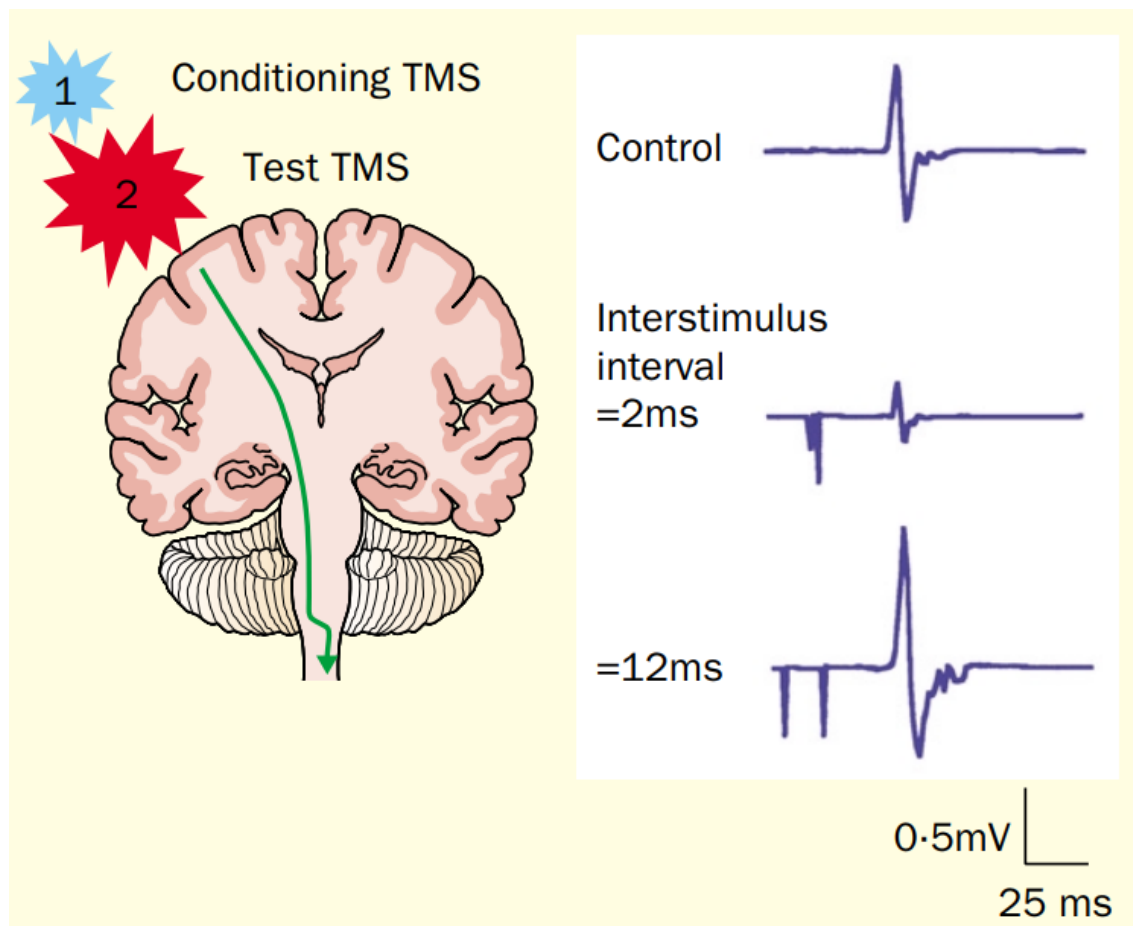


Figura 6 – Inibição intracortical curta por intervalo entre os estímulos pareados de 2ms/  
Facilitação intracortical curta por intervalos de 12ms (Kabayashi & Pascual-Leone, 2003).

#### 4.3.3. Medidas em condições patológicas - dor crônica

Estudos de neuroimagem sugerem que o desenvolvimento e manutenção da dor crônica pode ser, em parte, devido à atrofia cerebral, química cerebral alterada, e as funções cerebrais anormais. O efeito de tais modificações pode decorrer da alteração do delicado equilíbrio dos sistemas moduladores endógenos (Niddam, 2009). A cronificação da dor gera uma reorganização estrutural com alterações plásticas anatomofuncionais e modificações metabólicas. Morfologicamente, alterações anatomofuncionais em regiões envolvidas no processamento da dor, em diferentes condições dolorosas, são observadas em fibromialgia, dores lombares, dor facial, dores

neuropáticas e dor fantasma. Estas regiões apresentam diminuição da densidade da substância cinzenta no córtex cerebral, especificamente, no córtex cingulado, córtex insular, córtex pré-frontal, córtex pré-frontal dorsolateral, córtex somatossensorial, tálamo, córtex motor e tronco cerebral. O córtex cingulado é a região mais afetada (Strutton et al, 2005; Apkarian et al, 2004; Draganski et al, 2006; May, 2008; Schmidt-Wilcke et al, 2006; Younger et al, 2010). O processo de aprendizado que ocorre em processos dolorosos ocasiona alterações plásticas, no entanto o motivo destas alterações não está esclarecido. Neurodegeneração ou encolhimento tecidual podem estar relacionados com os quadros algícos mais severos (Lefaucheur et al, 2006; May, 2008).

Ainda são encontrados alterações de excitabilidade cortical, com aumento do potencial evocado motor, diminuição do período silente cortical e da inibição intracortical curta, sugerindo redução dos mecanismos inibitórios ou aumento da excitabilidade cortical (Thayer & Friedman, 2002; Strutton et al, 2005; Lefaucheur et al, 2006). A perda de processos inibitórios contribui para excitabilidade cortical aumentada (Lefaucheur et al, 2006). Processos inibitórios disfuncionais, com alteração tanto de mecanismos GABAérgicos como glutamatérgicos, também foram observados por Mhalla et al (2010).

## 5 JUSTIFICATIVA

A fibromialgia tem afetado com grande impacto a vida das pessoas, e apesar de avanços crescentes, não há uma compreensão completa sobre a fisiopatologia dessa doença, tampouco um tratamento eficaz para ela. Embora os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na fibromialgia não tenham sido elucidados precisamente, novos tratamentos são necessários para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Até o presente momento, existe uma lacuna no conhecimento quanto a diferença do efeito da ETCC e analgesia hipnótica na percepção de dor e excitabilidade cortical, que tende a apresentar-se alterada na fibromialgia. Sabe-se que, isoladas, tanto a ETCC sobre o DLPFC esquerdo quanto a hipnose têm demonstrado resultados promissores no aumento da tolerância à dor (Beltran, 2019). Além da excitabilidade cortical e dor, sabe-se que pacientes com fibromialgia tendem a apresentar diversos sintomas cognitivos e emocionais intensos, incluindo dificuldades de concentração, esquecimento, irritabilidade, ansiedade e sintomas depressivos (Häuser, 2007), sendo importante o seu tratamento para a melhoria de qualidade de vida desses pacientes. Pesquisas recentes com ETCC sobre o DLPFC esquerdo mostram que esta técnica pode melhorar a performance de orientação e atenção executiva (Silva, 2017), assim como melhorar sintomas depressivos, catastrofismo frente à dor e qualidade do sono (Brietzke, 2019; Caumo 2021). Dessa forma, o DLPFC pode estar envolvido na regulação dos estados emocionais, sendo uma via acessível ao tratamento da dor e seus sintomas cognitivos e emocionais (Paulo S. Boggio et al., 2009; Michael A. Nitsche et al., 2008b; Rêgo et al., 2015).

Diante desse conhecimento, são necessários novos protocolos que possam explorar a diferença entre ETCC anodal e hipnose e sua comparação com uma condição de observação para mimetizar o tratamento usual. Desta forma poderemos avaliar o efeito das intervenções sobre medidas de dor (Teste de Pressão a Frio (CPT), Limiar de dor ao calor (HPT<sub>h</sub>) e Tolerância

máxima a dor por calor (HPT<sub>o</sub>) quando comparadas com um grupo controle. Hipotetizamos que a analgesia hipnótica funcionaria melhor sobre os testes de tolerância à dor como o CPT, enquanto que o efeito da ETCC tem maior plausibilidade de alterar as medidas de excitabilidade cortical em comparação com a hipnose.

## 6 MARCO CONCEITUAL

Fibromialgia é uma síndrome de etiologia pouco compreendida, no entanto o modelo utilizado na presente dissertação compreende a mesma como uma disfunção nos mecanismos inibitórios e facilitatórios do processamento da dor no sistema nervoso central e no sistema modulatório descendente da dor. Essas disfunções a nível cortical estão associadas ao modelo de dor crônica primária como um processo de sensibilização do sistema nervoso central e periférico.

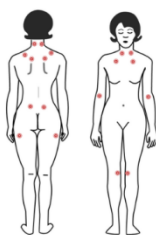
Essas alterações disfuncionais podem ser observadas a nível periférico por sintomas como hiperalgesia (aumento da dor a estímulos algogênicos), alodinia (dor a estímulos que não seriam dolorosos) e somação temporal (sequência de estímulos dolorosos vão progressivamente gerando mais dor). Essas alterações podem ser percebidas e estudadas em testes de percepção de dor como QST, envolvendo limiar de dor e tolerância máxima, ou através de Teste pressor a frio, medindo além dos níveis de dor do paciente, a tolerância máxima à mesma. Já a nível de sensibilização do sistema nervoso central, os pacientes tendem a apresentar sintomas como fadiga, distúrbios de sono, depressão, ansiedade, dificuldade de concentração e de memória. Esses sintomas refletem uma neuroplasticidade disfuncional que envolve, entre muitos fatores, mudanças na excitabilidade cortical, na conectividade funcional entre áreas do cérebro de processamento da dor, e uma redução na eficiência do sistema modulatório descendente da dor (SMDD).



As alterações na excitabilidade das membranas sinápticas corticais podem ser estudadas por eletroencefalografia e por parâmetros de estimulação magnética transcraniana (EMT): amplitudes do potencial motor evocado (MEP), inibição intracortical curta (SICI), facilitação intracortical (ICF) e período silente cortical (CSP). Já a função do SMDD pode ser avaliada pelo teste da modulação condicionada da dor (CPM-test) e teste da somação temporal da dor.

Técnicas neuromodulatórias como a ETCC e a analgesia hipnótica podem modular os mecanismos neurobiológicos da dor em modelos experimentais. Seus efeitos podem ser observados sobre os parâmetros de excitabilidade cortical através dos parâmetros da EMT, percepção da dor por QST, CPT, escores de dor, e inclusive sobre a eficácia do SMDD medido pelo paradigma do teste do CPM. Sabe-se também que estas técnicas podem melhorar sintomas da FM associados a sensibilização central e periférica, como fadiga, depressão, ansiedade e percepção da dor. No entanto existe uma lacuna no conhecimento sobre as potenciais diferenças entre os efeitos da a-ETCC sobre o DLPFC esquerdo e a sugestão de analgesia hipnótica.

## Fibromialgia



- Alterações a nível cortical (excitabilidade cortical)
- Alterações a nível subcortical (Sistema modulatório descendente de dor)
- Alterações a nível periférico (marcadores psicofísicos)

## Hipnose

- Aumenta tolerância a dor
- Reduz sintomas de ansiedade e depressão,
- Reduz distúrbios de sono

## a-ETCC I-DLPFC

- Melhora funções cognitivas
- Aumenta tolerância a dor
- Melhora a eficácia do sistema modulatório descendente de dor

## Tratamentos

- |                      |   |
|----------------------|---|
| Farmacológicos       | Não-farmacológicos                      |
| • Antidepressivos    | • ETCC                                  |
| • Anticonvulsivantes | • Hipnose                               |
|                      | • Exercícios                            |
|                      | • Psicoterapia cognitivo-comportamental |

## Diferenças na Fibromialgia



Figura 7. Marco conceitual do estudo.

## 7 OBJETIVOS

### ***7.1 Objetivo primário***

Avaliar os efeitos da ETCC, sugestão de analgesia hipnótica e repouso (controle) em pacientes com fibromialgia no processamento cortical da dor por medidas de percepção da dor e de excitabilidade cortical por parâmetros neurofisiológicos obtidos com a EMT.

### ***7.2 Objetivos específicos***

Comparar o efeito agudo da a-ETCC sobre o DLPFC esquerdo e o eletrodo catódico sobre o DLPFC direito com a sugestão de analgesia hipnótica e o estado de repouso em pacientes fibromiálgicas na tolerância máxima à dor ao frio e calor e limiares de dor e parâmetros de excitabilidade cortical como Potencial evocado motor (MEP), Período silente (SP), Facilitação intracortical (ICF) e Inibição intracortical curta (SICI).

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ablin, J. N., Cohen, H., & Buskila, D. (2006). Mechanisms of Disease: Genetics of fibromyalgia. *Nature Clinical Practice Rheumatology*.  
<https://doi.org/10.1038/ncprheum0349>
- Ablin, J., Neumann, L., & Buskila, D. (2008a). Pathogenesis of fibromyalgia – A review. *Joint Bone Spine, 75(3)*, 273–279.  
<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.09.010>
- Ablin, J., Neumann, L., & Buskila, D. (2008b). Pathogenesis of fibromyalgia – A review. *Joint Bone Spine, 75(3)*, 273–279.  
<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.09.010>
- Antal, A., Terney, D., Kühnl, S., & Paulus, W. (2010). Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex Ameliorates Chronic Pain and Reduces Short Intracortical Inhibition. *Journal of Pain and Symptom Management, 39(5)*, 890–903.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.09.023>
- Arnold, L. M., Hudson, J. I., Hess, E. V., Ware, A. E., Fritz, D. A., Auchenbach, M. B., ... Keck, P. E. (2004). Family Study of Fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*. <https://doi.org/10.1002/art.20042>
- Auvray, M., Myin, E., & Spence, C. (2010). The sensory-discriminative and affective-motivational aspects of pain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 34(2)*, 214-223.
- Beltran Serrano, G., Rodrigues, L. P., Schein, B., Souza, A., Torres, I. L. S., da Conceição Antunes, L., ... Caumo, W. (2019a). Comparison of Hypnotic

Suggestion and Transcranial Direct-Current Stimulation Effects on Pain Perception and the Descending Pain Modulating System: A Crossover Randomized Clinical Trial. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 662.

<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00662>

Beltran Serrano, G., Rodrigues, L. P., Schein, B., Souza, A., Torres, I. L. S., da Conceição Antunes, L., ... Caumo, W. (2019b). Comparison of Hypnotic Suggestion and Transcranial Direct-Current Stimulation Effects on Pain Perception and the Descending Pain Modulating System: A Crossover Randomized Clinical Trial. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 662.

<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00662>

Bingham, B., Ajit, S. K., Blake, D. R., & Samad, T. A. (2009). The molecular basis of pain and its clinical implications in rheumatology. *Nature clinical practice Rheumatology*, 5(1), 28-37.

Boggio, P. S., Zaghi, S., Lopes, M., & Fregni, F. (2008). Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers. *European Journal of Neurology*, 15(10), 1124–1130. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02270.x>

Boggio, Paulo S., Zaghi, S., & Fregni, F. (2009). Modulation of emotions associated with images of human pain using anodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychologia*, 47(1), 212–217.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.07.022>

Botelho, L. M., Morales-Quezada, L., Rozisky, J. R., Brietzke, A. P., Torres, I. L. S., Deitos, A., ... Caumo, W. (2016). A Framework for Understanding the Relationship between Descending Pain Modulation, Motor Corticospinal, and Neuroplasticity Regulation Systems in Chronic Myofascial Pain.

*Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 308.

<https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00308>

Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., ... Fregni, F. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimulation*, 5(3), 175–195. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.002>

Carvalho, C., Kirsch, I., Mazzoni, G., & Leal, I. (2008). Portuguese norms for the Waterloo-Stanford Group C (WSGC) scale of hypnotic susceptibility. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 56(3), 295–305. <https://doi.org/10.1080/00207144.2012.675299>

Caumo, W., Deitos, A., Carvalho, S., Leite, J., Carvalho, F., Dussán-Sarria, J. A., ... Fregni, F. (2016). Motor Cortex Excitability and BDNF Levels in Chronic Musculoskeletal Pain According to Structural Pathology. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 357. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00357>

Chalaye, P., Lafrenaye, S., Goffaux, P., & Marchand, S. (2014). The role of cardiovascular activity in fibromyalgia and conditioned pain modulation. *Pain*. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.12.023>

Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA* 2014;311:1547–55

Clauw, D. J., D'Arcy, Y., Gebke, K., Semel, D., Pauer, L., & Jones, K. D. (2018). Normalizing fibromyalgia as a chronic illness. *Postgraduate Medicine*, 130(1), 9–18. <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1411743>

da Graca-Tarragó, M., Deitos, A., Patrícia Brietzke, A., Torres, I. L. S., Cadore Stefani, L., Fregni, F., & Caumo, W. (2015). Electrical Intramuscular

Stimulation in Osteoarthritis Enhances the Inhibitory Systems in Pain Processing at Cortical and Cortical Spinal System. *Pain Medicine*, 3(1), n/a-n/a. <https://doi.org/10.1111/pme.12930>

Derbyshire, S. W. G., Whalley, M. G., Stenger, V. A., & Oakley, D. A. (2004). Cerebral activation during hypnotically induced and imagined pain. *NeuroImage*, 23(1), 392–401. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.04.033>

Faymonville, M. E., Laureys, S., Degueldre, C., Fiore, G. Del, Luxen, A., Franck, G., ... Maquet, P. (2000). Neural Mechanisms of Antinociceptive Effects of Hypnosis. *Anesthesiology*, 92(5), 1257–1267. <https://doi.org/10.1097/00003643-200000002-00578>

Foerster, B. R., Nascimento, T. D., DeBoer, M., Bender, M. A., Rice, I. C., Truong, D. Q., ... DaSilva, A. F. (2015). Brief Report: Excitatory and Inhibitory Brain Metabolites as Targets of Motor Cortex Transcranial Direct Current Stimulation Therapy and Predictors of Its Efficacy in Fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology*, 67(2), 576–581. <https://doi.org/10.1002/art.38945>

Fregni, F., Gimenes, R., Valle, A. C., Ferreira, M. J. L., Rocha, R. R., Natalle, L., ... Boggio, P. S. (2006). A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*. <https://doi.org/10.1002/art.22195>

Furubayashi, T., Terao, Y., Arai, N., Okabe, S., Mochizuki, H., Hanajima, R., ... Ugawa, Y. (2008). Short and long duration transcranial direct current stimulation (tDCS) over the human hand motor area. *Experimental Brain Research*, 185(2), 279–286. <https://doi.org/10.1007/s00221-007-1149-z>

Goudet, C., Magnaghi, V., Landry, M., Nagy, F., Gereau IV, R. W., & Pin, J. P. (2009). Metabotropic receptors for glutamate and GABA in pain. *Brain Research Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.12.007>

Harris, R. E., Sundgren, P. C., Craig, A. D., Kirshenbaum, E., Sen, A., Napadow, V., & Clauw, D. J. (2009). Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthritis and Rheumatism*. <https://doi.org/10.1002/art.24849>

Häuser, W., Ablin, J., Fitzcharles, M.-A., Littlejohn, G., Luciano, J. V, Usui, C., & Walitt, B. (2015a). Fibromyalgia. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15022. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.22>

Häuser, W., Ablin, J., Fitzcharles, M.-A., Littlejohn, G., Luciano, J. V, Usui, C., & Walitt, B. (2015b). Fibromyalgia. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15022.

Hilgenberg-Sydney, P. B., Kowacs, P. A., & Conti, P. C. R. (2016). Somatosensory evaluation in Dysfunctional Syndrome patients. *Journal of Oral Rehabilitation*, 43(2), 89–95. <https://doi.org/10.1111/joor.12344>

Hou, W.-H., Wang, T.-Y., & Kang, J.-H. (2016). The effects of add-on non-invasive brain stimulation in fibromyalgia: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Rheumatology*, 55(8), 1507–1517. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew205>

Jensen, M. P. (2008). The Neurophysiology of Pain Perception and Hypnotic Analgesia: Implications for Clinical Practice. *American Journal of Clinical*

*Hypnosis*, 51(2), 123–148.

<https://doi.org/10.1080/00029157.2008.10401654>

Jensen, M. P. (2011). Hypnosis for chronic pain management: Therapist guide.

In *Treatments that work*. Retrieved from

<http://search.proquest.com/docview/1324547979?accountid=14553%5Cn>

[http://sfx.carli.illinois.edu/sfxui?url\\_ver=Z39.88-2004&rft\\_val\\_fibromialgiat](http://sfx.carli.illinois.edu/sfxui?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fibromialgiat)

[=info:ofi/fibromialgiat:kev:mtx:book&genre=book&sid=ProQ:PsycINFO&a](http://sfx.carli.illinois.edu/sfxui?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fibromialgiat)

[title=&title=Hypnosis+for+chronic+pain+management:+Therapist+guide](http://sfx.carli.illinois.edu/sfxui?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fibromialgiat)

Jensen, M. P., Day, M. a, & Miró, J. (2014). Neuromodulatory treatments for chronic pain: efficacy and mechanisms. *Nature Reviews Neurology*, 10(3), 167–178. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.12>

Julien, N., Goffaux, P., Arsenault, P., & Marchand, S. (2005). Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.032>

Khedr, E. M., Omran, E. A. H., Ismail, N. M., El-Hammady, D. H., Goma, S. H., Kotb, H., ... Ahmed, G. A. (2017). Effects of transcranial direct current stimulation on pain, mood and serum endorphin level in the treatment of fibromyalgia: A double blinded, randomized clinical trial. *Brain Stimulation*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.06.006>

Kihlstrom, J. (2016). Hypnosis. *Elsevier*.

Kobayashi, M., & Pascual-Leone, A. (2003). Transcranial magnetic stimulation in neurology. *The Lancet Neurology*, 2(3), 145–156. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00321-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00321-1)



- Koltzenburg, M., Pokorny, R., Gasser, U. E., & Richarz, U. (2006). Differential sensitivity of three experimental pain models in detecting the analgesic effects of transdermal fentanyl and buprenorphine. *Pain*, *126*(1–3), 165–174. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.06.028>
- Kwon, Y. H., Ko, M.-H., Ahn, S. H., Kim, Y.-H., Song, J. C., Lee, C.-H., ... Jang, S. H. (2008). Primary motor cortex activation by transcranial direct current stimulation in the human brain. *Neuroscience Letters*, *435*(1), 56–59. [https://doi.org/S0304-3940\(08\)00180-8](https://doi.org/S0304-3940(08)00180-8) [pii]
- Luedtke, K., Rushton, A., Wright, C., Jurgens, T., Polzer, A., Mueller, G., & May, A. (2015). Effectiveness of transcranial direct current stimulation preceding cognitive behavioural management for chronic low back pain: sham controlled double blinded randomised controlled trial. *BMJ*, *350*(apr16 1), h1640–h1640. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1640>
- Lynn, S. J., Kirsch, I., & Rhue, J. W. (2010). An introduction to clinical hypnosis. In *Handbook of clinical hypnosis (2nd ed.)* (pp. 3–18).
- Malmberg, A. B., & Yaksh, T. L. (1992). Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science (New York, N.Y.)*, *257*(5074), 1276–1279. <https://doi.org/10.1126/science.1381521>
- Mariano, T. Y., van't Wout, M., Jacobson, B. L., Garnaat, S. L., Kirschner, J. L., Rasmussen, S. A., & Greenberg, B. D. (2015). Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Pain Distress Tolerance: A Preliminary Study. *Pain Medicine (United States)*. <https://doi.org/10.1111/pme.12798>

Meeus, M., & Nijs, J. (2007). Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clinical Rheumatology*, *26*(4), 465–473.  
<https://doi.org/10.1007/s10067-006-0433-9>

MERIGHI, A., SALIO, C., GHIRRI, A., LOSSI, L., FERRINI, F., BETELLI, C., & BARDONI, R. (2008). BDNF as a pain modulator. *Progress in Neurobiology*, *85*(3), 297–317.  
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.04.004>

Melzack, R., & Casey, K. L. (1968). Sensory, motivational, and central control determinants of pain: a new conceptual model. *The skin senses*, *1*, 423-43.

Mhalla, A., de Andrade, D. C., Baudic, S., Perrot, S., & Bouhassira, D. (2010). Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain*, *149*(3), 495–500. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.03.009>

Müller, K., Bacht, K., Schramm, S., & Seitz, R. J. (2012). The facilitating effect of clinical hypnosis on motor imagery: An fibromyalgiaRI study. *Behavioural Brain Research*, *231*(1), 164–169.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.03.013>

Nijs, J., Van Houdenhove, B., & Oostendorp, R. A. B. (2010). Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Manual Therapy*.  
<https://doi.org/10.1016/j.math.2009.12.001>

Nitsche, M A, & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human

motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527 Pt 3, 633–639. <https://doi.org/10.1109/ICC.1999.765531>

Nitsche, M A, & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), 1899–1901. <https://doi.org/10.1088/1751-8113/44/8/085201>

Nitsche, Michael A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., ... Pascual-Leone, A. (2008a). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1(3), 206–223. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>

Nitsche, Michael A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., ... Pascual-Leone, A. (2008b). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1(3), 206–223. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>

Nitsche, Michael A., Liebetanz, D., Schlitterlau, A., Henschke, U., Fricke, K., Frommann, K., ... Tergau, F. (2004). GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *European Journal of Neuroscience*, 19(10), 2720–2726. <https://doi.org/10.1111/j.0953-816X.2004.03398.x>

Nitsche, Michael A., & Paulus, W. (2011). Transcranial direct current stimulation--update 2011. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 29(6), 463–492. <https://doi.org/10.3233/RNN-2011-0618>

Normand, E., Potvin, S., Gaumond, I., Cloutier, G., Corbin, J.-F., & Marchand, S. (2011). Pain Inhibition Is Deficient in Chronic Widespread Pain but

Normal in Major Depressive Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(02), 219–224. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04969blu>

Oakley, D. A., & Halligan, P. W. (2013). Hypnotic suggestion: opportunities for cognitive neuroscience. *Nature Reviews. Neuroscience*, 14(8), 565–576. <https://doi.org/10.1038/nrn3538>

Oakley, D. a, Deeley, Q., & Halligan, P. W. (2007). Hypnotic depth and response to suggestion under standardized conditions and during fibromialgiaRI scanning. *The International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 55(1), 32–58. <https://doi.org/10.1080/00207140600995844>

Rainville, P. (1997). Pain Affect Encoded in Human Anterior Cingulate But Not Somatosensory Cortex. *Science*, 277(5328), 968–971. <https://doi.org/10.1126/science.277.5328.968>

Rainville, Pierre, Hofbauer, R. K., Bushnell, M. C., Duncan, G. H., & Price, D. D. (2002). Hypnosis modulates activity in brain structures involved in the regulation of consciousness. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(6), 887–901. <https://doi.org/10.1162/089892902760191117>

Rêgo, G. G., Lapenta, O. M., Marques, L. M., Costa, T. L., Leite, J., Carvalho, S., ... Boggio, P. S. (2015). Hemispheric dorsolateral prefrontal cortex lateralization in the regulation of empathy for pain. *Neuroscience Letters*, 594, 12–16. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.03.042>

Riberto, M. (2011). Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation Coupled with a Multidisciplinary Rehabilitation Program for the Treatment of

Fibromyalgia. *The Open Rheumatology Journal*, 5(1), 45–50.

<https://doi.org/10.2174/1874312901105010045>

Russell, I. J., Vaeroy, H., Javors, M., & Nyberg, F. (1992). Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*.

<https://doi.org/10.1002/art.1780350509>

Sandrini, G., Milanov, I., Malaguti, S., Nigrelli, M. ., Moglia, A., & Nappi, G. (2000). Effects of hypnosis on diffuse noxious inhibitory controls.

*Physiology & Behavior*, 69(3), 295–300.

[https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(00\)00210-9](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(00)00210-9)

Santarcangelo, E. L., Paoletti, G., Chiavacci, I., Palombo, C., Carli, G., & Varanini, M. (2013). Cognitive Modulation of Psychophysical, Respiratory and Autonomic Responses to Cold Pressor Test. *PLoS ONE*, 8(10), e75023.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075023>

Schweinhardt, P. (2011). The many faces of counter-irritation. *Pain*, 152(7),

1445–1446. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.02.036>

Silva, A. F., Zortea, M., Carvalho, S., Leite, J., Torres, I. L. da S., Fregni, F., & Caumo, W. (2017). Anodal transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex modulates attention and pain in

fibromyalgia: randomized clinical trial. *Scientific Reports*, 7(1), 135.

<https://doi.org/10.1038/s41598-017-00185-w>

Staud, R. (2011). Peripheral pain mechanisms in chronic widespread pain. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*.

<https://doi.org/10.1016/j.berh.2010.01.010>

Takarada, Y., & Nozaki, D. (2014). Hypnotic suggestion alters the state of the motor cortex. *Neuroscience Research*, *85*, 28–32.

<https://doi.org/10.1016/j.neures.2014.05.009>

Valdés, M., Collado, A., Bargalló, N., Vázquez, M., Rami, L., Gómez, E., & Salamero, M. (2010). Increased glutamate/glutamine compounds in the brains of patients with fibromyalgia: A magnetic resonance spectroscopy study. *Arthritis and Rheumatism*. <https://doi.org/10.1002/art.27430>

Varanini, M., Balocchi, R., Carli, G., Paoletti, G., & Santarcangelo, E. L. (2018). HYPNOTIZABILITY AND PAIN MODULATION: A Body–Mind Perspective. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*.

<https://doi.org/10.1080/00207144.2018.1460561>

Viana, R. T., Laurentino, G. E. C., Souza, R. J. P., Fonseca, J. B., Silva Filho, E. M., Dias, S. N., ... Monte-Silva, K. K. (2014). Effects of the addition of transcranial direct current stimulation to virtual reality therapy after stroke: A pilot randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation*, *34*(3), 437–446.

<https://doi.org/10.3233/NRE-141065>

Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. L., ... Walitt, B. (2016). 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*.

<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.012>

Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., ... Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology

preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care and Research*, 62(5), 600–610.  
<https://doi.org/10.1002/acr.20140>

Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., & Bennett, R. M. (1990). The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 33, 160–172.

Yunus, M. B. (2007). Fibromyalgia and Overlapping Disorders: The Unifying Concept of Central Sensitivity Syndromes. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 36(6), 339–356.  
<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.12.009>

Yunus, M. B. (2008). Central Sensitivity Syndromes: A New Paradigm and Group Nosology for Fibromyalgia and Overlapping Conditions, and the Related Issue of Disease versus Illness. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.09.003>

## 9 ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

*The distinct mechanisms of hypnotic analgesia and transcranial direct current stimulation on the pain tolerance and the corticospinal excitability pathways: A cross-over randomized clinical trial in fibromyalgia*

Bruno Schein,<sup>1,2</sup> Gerardo Beltran Serrano,<sup>1,2,8</sup> Barbara Barbara Regina França<sup>1,2</sup>  
Paulo R S Sanches,<sup>3</sup> Danton P Silva Jr,<sup>3</sup> Iraci Lucena da Silva Torres,<sup>5</sup> Felipe Fregni.<sup>4</sup> Wolnei Caumo,<sup>1,2,5,6</sup>

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



Short title: Effects of hypnotic analgesia and tDCS on pain measures.

CORRESPONDING AUTHOR: Wolnei Caumo MD, PhD; Laboratory of Pain and Neuromodulation; Institution: Hospital de Clínicas de Porto Alegre at UFRGS. Address: Ramiro Barcelos, 2350 - CEP 90035-003 Bairro Rio Branco - Porto Alegre – RS. Phone: (55) 51- 3359.8083. Fax: (55) 51- 3359.8083

EMAIL ADDRESSES OF CO-AUTHORS:

Bruno Schein ([schein.bruno@gmail.com](mailto:schein.bruno@gmail.com))

Gerardo Betran Serrano ([gerardo.beltran@ucacue.edu.ec](mailto:gerardo.beltran@ucacue.edu.ec))

Barbara Regina Franca ([barbarapsireginafranca@gmail.com](mailto:barbarapsireginafranca@gmail.com))

Paulo Roberto Stefani Sanches ([psanches@hcpa.edu.br](mailto:psanches@hcpa.edu.br))

Danton Pereira da Silva Jr ([dpsjunior@hcpa.edu.br](mailto:dpsjunior@hcpa.edu.br))

Iraci Lucena da Silva Torres ([iltorres@hcpa.edu.br](mailto:iltorres@hcpa.edu.br))

Felipe Fregni ([Fregni.Felipe@mgh.harvard.edu](mailto:Fregni.Felipe@mgh.harvard.edu))

Wolnei Caumo ([wcaumo@hcpa.edu.br](mailto:wcaumo@hcpa.edu.br))

Disclosures section

*The present research was supported by the following Brazilian funding agencies: (i) Committee for the Development of Higher Education Personnel—CAPES PROEX (grant to B.S. with master scholarship, Grant*

#2020). (ii) National Council for Scientific and Technological Development - CNPq (grant to W.C. number: 420826/2018-1). (iii) Foundation for the Support of Research at Rio Grande do Sul (FAPERGS) Ministry of Science and Technology. National Council for Scientific and Technological Development - (CNPq)/ Health Secretary of state of Rio Grande do Sul, Brazil (SEARS) n. 03/2017 (PPSUS) (number: 17/2551-0001). (iv) Brazilian Innovation Agency (FINEP [Financiadora de Estudos e Projetos]) (process number 1245/13. (v) Fundação de incentivo à Pesquisa (FIPE) at Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

#### Conflict of Interest Statement

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

#### Abstract

Background: Fibromyalgia has been linked with a deteriorated function of cortical inhibition. The anodal transcranial direct current stimulation (a-tDCS) and hypnotic analgesia suggestion have revealed beneficial effects to improve pain scores. However, persist a gap to comprehend their impact on cortical pain processing and cortico-spinal excitability.

**Objectives:** To compare the effects of hypnotic analgesia suggestion, a-tDCS on the left dorsolateral prefrontal cortex (l-DLPFC) and rest-testing on psychophysical pain measures [(Cold Pressor Test (CPT) (primary outcome) and Heat Pain Threshold (HPTh)]. As well as in the cortical excitability measures [motor evoked potential (MEP) (primary outcome), short intracortical inhibition (SICI), intracortical facilitation (ICF), and cortical silent period (CSP)].

**Methods:** This randomized, crossover trial included 17 women with fibromyalgia, aged from 18 to 65 years old. They received at random and crossover order a-tDCS over the l-DLPFC (2mA), hypnotic analgesia, or a rest-testing. The effect of interventions was assessed by the absolute change in percentage from pre- to post-intervention.

**Results:** A MANOVA model followed by post hoc adjustment for multiple comparisons by Bonferroni's test revealed that the hypnotic suggestions showed a more significant change on CPT than a-tDCS and rest-testing. The means (SD) of hypnotic's analgesia compared to a-tDCS was 34.82 (40.89) vs. 6.14 (32.01), respectively. The effect size (ES) was moderate [Cohen's  $f=0.79$ ]. The means (SD) of hypnotic analgesia compared to the rest testing was 34.82 (40.89) vs. 1.41 (24.36), respectively. The ES was large [Cohen's  $f=0.99$ ]. a-tDCS showed a significant increase compared to hypnotic's analgesia in the MEP and SICI. The MEP means (SD) in a-tDCS and the hypnotic suggestion was 42.84 (43.47) vs. -7.43 (40.94), respectively. The effect size was large

[Cohen's  $f=1$ ]. The means (SD) of SICl in the a-tDCS and the hypnotic suggestion was 63.22 (67.50) vs. 0.59 (50.06), respectively. The effect size was large [Cohen's  $f=1.06$ ].

**Conclusion:** This study confirms differences in the hypnosis and tDCS effects over pain processing at the cortical level and in the corticospinal excitability in fibromyalgia. While hypnosis affects contra-regulating mechanisms involved in perception and pain tolerance, the bifrontal a-tDCS with anode on the left DLPFC up-regulates the inhibition at the corticospinal pathways

**Keywords:** tDCS; hypnosis; fibromyalgia; pain threshold; cold pressor test; CPM-test.

**Clinical Trial Registration:** [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov), identifier - NCT05066568

## 1. Introduction

Fibromyalgia encompasses widespread musculoskeletal pain, fatigue, sleep disorders, cognitive dysfunctions involving memory and attention (Neumeister, 2020 Sarzi-Puttini, 2020). It is more prevalent in women, with an estimated global prevalence of 2.7% (Queiroz, 2013). Although the precise mechanisms underlying fibromyalgia remains incompletely understood, it is a nociplastic pain condition associated with central sensitization syndrome (CSS) (Sarzi-Puttini, 2020). The CSS encompasses the impaired functioning of neurons and circuits in nociceptive pathways with neuronal excitability,

increased synaptic efficacy, and reduced inhibition (Harte, 2018; Yunus, 2008). It involves activity in various networks in the central nervous system (CNS) (Seminowicz, 2017).

The dysfunction of pain processing pathways in fibromyalgia has been linked with a deteriorated function of cortical inhibition (Cardinal, 2019; Passard, 2007, Lefaucheur et al., 2006). In a previous study, by transcranial magnetic stimulation (TMS) measures, we found an increase in short intracortical inhibition (SICI) compared to healthy subjects (Cardinal, 2019). However, other studies found lower intracortical facilitation (ICF) and SICI than controls (Passard, 2007, Lefaucheur et al., 2006). Despite these mixed results, these data indicate that the motor cortex excitability might be an index to comprehend the cortical dysfunction related to pain. Whereas the motor evoked potentials (MEPs) might be a valuable tool to investigate the dysfunction on the corticospinal excitability (Di Lazzaro et al., 2010). In the therapeutic aspect, according to meta-analysis, anodal stimulation on the M1 effectively reduces the intensity of various pain conditions, including fibromyalgia (Baptista, 2019). This effect has been related to influences in the sensory-discriminative networks involved in pain sensitivity processing. On another side, the prefrontal cortex (PFC) has been associated with regulating top-down modulation and maintenance of pain inhibition (Seminowicz DA, 2017; Wei-Yi Ong 2019). The PFC has been responsible for driving appropriate behavioral responses involving cognitive processes, attention, value encoding, working memory, creativity, decision-making, and emotional regulation (Seminowicz DA, 2017; Wei-Yi Ong 2019).

In fibromyalgia, an earlier study found that the pattern of the left prefrontal cortex (PFC) activation indexed by oxy-hemoglobin concentration by near-infrared spectroscopy might differentiate fibromyalgia patients from controls and discriminate subjects with more severe CSS symptoms (Donadel, 2021). Hence, the differential cortical activation in chronic pain has been linked to an imbalance between excitability and disinhibition by GABA activity reduction (Harris et al., 2009; Valdes et al., 2010). In contrast with an increase in NMDA receptor activity by glutamate (Wurtman, 2010). Although the advance on dysfunctional processes in fibromyalgia is going on, conventional medical treatment in fibromyalgia has a limited impact on improving cognitive and emotional aspects related to chronic pain (Araya-Quintanilla, 2020). In addition, more than 70% of fibromyalgia use regular analgesic medications, and around 40% use self-medication (Clark, 2013). In this way, based on the multimodal concept of pain management, there is growing interest in interventions that can complement conventional medicine, such as hypnotic suggestions.

The hypnotic analgesia suggestion trains patients to manipulate focus and self-regulation to change pain experience, cognition, thought, and behavior (Jensen and Patterson, 2014). Its benefits on pain perception have been demonstrated in several clinical conditions, such as skin burns, leukemia, labor pain, and cancer (Kihlstrom, 2016), including in fibromyalgia (Martinez-Valero et al., 2008; Castel et al., 2009; 2012; Almeida-Marques et al., 2018). In addition, the hypnotic analgesia effect improved the emotional and cognitive symptoms in fibromyalgia (Castel et al., 2009;2012; Picard, 2013). In an earlier study with healthy women with high susceptibility to hypnosis, we found that it increased

heat pain threshold (HPT), heat pain tolerance (HPT<sub>o</sub>), and cold pressor test (CPT) tolerance. However, in healthy women, hypnotic suggestion paradoxically reduced the inhibition of the descending pain modulatory system (DPMS) by conditioned pain modulation (CPM)-task. In contrast, the same study showed that the anodal transcranial direct-current stimulation (a-tDCS) improved the efficiency of DPMS (Beltran, 2019). Additional studies proved that anodal tDCS improves fibromyalgia symptoms related to pain and disability due to pain (Brietzke, 2020; Baptista, 2019; Conde-Anton, 2020).

The main target for tDCS to treat pain is the primary motor cortex (M1), influencing the sensory-discriminative networks evolved in pain sensitivity processing (Baptista, 2019). Anodal stimulation over DLPFC, on the other hand, has revealed beneficial effects on mood regulation, cognitive functions (e.g., decision making), and mechanisms underlying adaptive and maladaptive emotional functioning (Brietzke et al, 2020; Dixon et al., 2017). Anodal (a)-tDCS over M1 enhances the strength of the descending pain modulating system in chronic pain (da Graça-Tarrago 2019; Hou et al., 2016). In fibromyalgia, the a-tDCS over DLPFC reduced pain sensations (Silva et al., 2017) improved either fatigue (Conde-Anton, 2020) or cognitive performance (Dos Santos, 2018). In addition, anodal stimulation on DLPFC led to increased orienting and executive attention networks (Silva et al., 2017). However, lack data to comprehend the difference between the effects of hypnotic analgesia suggestion and anodal (a)-tDCS on DLPFC in fibromyalgia. Hence, as a concept proof test of the merit of a-tDCS and hypnotic suggestion in clinical practice, it is reasonable to determine if their effects are superior to the

participants' behavior alteration due to being observed (Hawthorne effect) (Sedgwick, 2015). A strict controlled experimental paradigm is needed to control this possible bias and comprehend its therapeutic effect on pain processing. The way that the trigger evokes pain might be noninvasive, and one can characterize its duration, localization, intensity, and frequency (Olesen et al., 2012). In the context of the scientific progress in complementary therapy, the controls group design is among the crucial methodological issues in hypnotic suggestion research, likewise in the development of yoga, tai chi, and mind-body therapy research (Sherman, 2012).

Thus, we plan a randomized clinical trial to examine the effect of a-tDCS, a hypnotic analgesia suggestion, and a rest testing condition on pain processing through psychophysical pain measures and cortical excitability measures. From a pragmatic viewpoint, we compared the impact of a hypnotic suggestion on a-tDCS and rest-testing on psychophysical measures related to pain [(Cold Pressor Test (CPT) (primary outcome) and Heat Pain Threshold (HPT<sub>h</sub>)]. Also, we compared their effects on cortical excitability measures by transcranial magnetic stimulation [motor evoked potential (MEP) (primary outcome), short intracortical inhibition (SICI), intracortical facilitation (ICF), and cortical silent period (CSP)]. We hypothesize that the effects of the HAS could be better than a-TDCS and rest-testing in pain measures. In contrast, the a-tDCS would be better than the HAS and the rest testing condition on cortical excitability measures.



## 2. Materials and methods

### *Design Overview, Setting, and Participants*

The Research Ethics Committee at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil, approved the protocol of this randomized controlled trial - Institutional Review Board IRB (CAAE 20190688). All participants provided oral and written informed consent before participating, and they did not receive payment in exchange for their participation. Recruitment was undertaken in time from July 2020 to December 2021. We presented according to CONSORT CONSERVE-SPIRIT for trial protocols. According to the initial protocol plan, all assessments had been planned to occur face-to-face. However, in consequence of the Covid-19 pandemic, we changed some procedures to maintain social distance, such as: (i) we obtained formal online consent; (ii) sociodemographic and previous medical history questionnaire was answered online. (iii) We excluded patients who contracted a covid-19 infection that reported some sequel, or if they are in the first three months of grief. These changes occurred after the 12 months started the recruitment, and the time of modification is provided in the timeline. According to intervention and subject condition, anonymous data of the primary outcomes will be made available on request to WC (wcaumo@hcpa.edu.br), with no time restrictions. The timeline of this study is presented in Figure1.

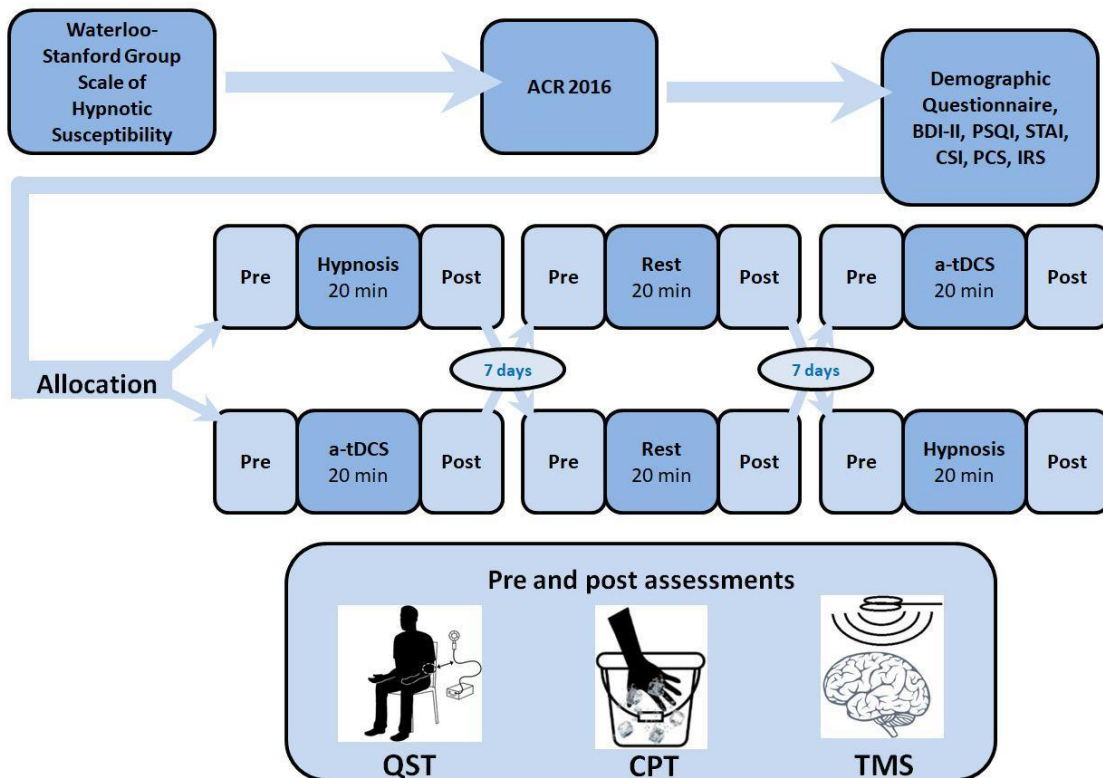


Figure 1. Timeline of the study. *American College of Rheumatology 2016 fibromyalgia diagnostic criteria (ACR); Beck Depression Inventory II (BDI-II); Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI); State-Trait Anxiety Inventory (STAI); Central Sensitization Inventory (CSI); Pain Catastrophizing Scale (PCS); Resilience Scale (IRS); Quantitative Sensory Testing (QST); Cold pressor Test (CPT);*

#### *Recruitment, inclusion, and exclusion criteria*

All patients were recruited by directly contacting them from the institutional chronic pain clinic and referrals from other Basic Health Units of the Public Health System at Porto Alegre, Brazil. We also call volunteers registered in the database of fibromyalgia at the Laboratory of Pain and Neuromodulation at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. They also could call the phone number

of the research project announced through advertisements in groups and associations with patients with Fibromyalgia at Porto Alegre, Brazil. Firstly, we contact volunteers by phone to answer a screening questionnaire. Inclusion criteria were fibromyalgia women between 18 and 65 years old, with fibromyalgia diagnosis according to the American College of Rheumatology revised criteria - 2016 (Wolfe, 2016). They needed to be literate, with the capacity to read and write in Brazilian Portuguese, right-handed, and have pain scores equal to or greater than six on NPS 0–10 on most days for the last three months. If they met the inclusion criteria, they were invited to answer the Waterloo-Stanford Group C Scale of Hypnotic Susceptibility (WSGC), validated in Portuguese (Carvalho, 2006). Volunteers should also present high hypnotic susceptibility, defined as a score  $\geq 8$  on the susceptibility scale. After this initial assessment by phone call, we invited them face-to-face to confirm the fibromyalgia diagnosis by a physician with pain specialization with Brazilian Board-Certified. At this assessment, we collect medical history detailed descriptions of their symptoms. Pain score needed to be equal to or greater than six on NPS 0–10 on most days for the last three months. We excluded volunteers if they presented some of the following conditions: Pregnancy; history of alcohol or drug abuse in the previous six months; history of decompensated systemic diseases (i.e., ischemic heart disease, renal disease, hepatic disease, etc.); history of chronic inflammatory disease (e.g., lupus, rheumatoid arthritis, and Reiter's syndrome); had COVID-19 infection or presence of similar symptoms in the last 14 days; suicide ideation with present risk and other decompensated psychiatric diseases that can interfere with the

study. Uncompensated hypothyroidism, decompensate psychiatric disease, history of cancer treatment in the last year. Contraindications to tDCS include a history of brain surgery, tumor, stroke, or implantation of intracranial metal (Russo, 2017).

### *Experimental Protocol*

After enrollment, patients were randomly allocated in a cross-over manner in three subsequent trials into three groups: hypnotic analgesia suggestion, a-tDCS, and rest testing. If they received a sequence with the hypnotic suggestion in the first trial, the second received a-tDCS and third rest testing or vice-versa. The sequence of allocation was random to avoid a bias of fixed sequence. To prevent carry-over effects, we established a washout time of a minimum of seven days between each trial.

### *Interventions*

Hypnotic analgesia session: The standardized hypnotic induction protocol follows the classic approach developed by Professor Mark P. Jensen (2011). This protocol consisted of a 10min long standard induction. It starts with induction with suggestions to subjects to focus their attention on their breath, guiding subjects to progressive relaxation. After these initial instructions, the professional gave suggestions for comfort, in which the patient had to imagine being in a quiet and peaceful place. In the ten final minutes of the induction, the hypnotic suggestions for analgesia target decreased the subject's pain and control over her sensations. According to the hypnotic analgesia suggestion, as

told to the patient, who no longer would feel pain. So, his mind would be able to control the sensations of his own body, preventing pain. The hypnotic analgesia sessions were performed by the same trained psychologist, using the protocol of hypnotic suggestion previously published by Patterson, D. R., and Jensen (2003), which follows standardized steps (see the hypnotic analgesia suggestion protocol in the Supplemental material (*Appendix I*)). The duration of experimental manipulation (induction + suggestions) is 20 min.

***Transcranial direct current stimulation:*** The scalp electrodes were positioned according to the 10–20 system for EEG (F3 anode, l-DLPFC) and the cathode at r-DLPFC (F4). The a-tDCS current applied was 2mA for 20 minutes (Brietzke et al., 2019). The 35cm<sup>2</sup> electrodes were coated in a vegetable sponge and placed inside a neoprene cap adjusted for the subject's head size. Before starting the intervention, moistened electrodes with a saline solution by two silicone cannulas coupled to them. The tDCS devices were programmed before the session by a medical engineer—procedures.

*To choose the size of the cap and electrodes' position (i).* The researcher measures the head circumference and the size of the cap accordingly. small (38 cm x 55 cm), medium (39 cm x 57.5 cm), and large (40 cm x 59 cm). The cap has a Velcro strap attached to adjust the contact of the cap, ensuring the cap. Volunteers put the cap and check if the size cap could maintain sponges' contact with the scalp. The cap is to be neither tight nor loose but comfortable.

(ii) The participants put the cap on their heads, and the researcher measured to

localize the positions of the electrodes according to the 10–20 system for EEG. (iii) The electrodes from 35cm<sup>2</sup> were inserted on the vegetable sponges to deliver the current to the scalp. The a-tDCS session was on the center under direct supervision.

**Rest-testing:** Volunteers sat in a comfortable chair in the same room used to apply the hypnotic suggestion or tDCS. The room's environment was the same as that used for other interventions. They needed to maintain their eyes open, for 20 minutes, without performing any other task. However, the same research team member that applied the hypnotic analgesia suggestion or tDCS was in the room as an observer mute.

### ***Instruments and Assessments***

Two independent evaluators that were blind to the group assignments were trained to administer pain scales, conduct the psychological tests, and perform the psychophysical measures. All instruments used in the assessments are validated for the Brazilian population.

### ***Outcomes***

The primary outcomes were the pain tolerance in seconds by CPT and the MEP. The secondary outcomes were HPT<sub>h</sub>, SICI, ICF, and CSP. The outcomes were evaluated by absolute variation in the means in percentage [(value pre-value post-intervention)/value pre-intervention] \*100.

## ***Outcome assessments***

### ***Psychophysical pain measures***

*i) Pain tolerance in CPT.* In the Cold pressor test, volunteers were asked to immerse their dominant hand in the cold water (0° to 1°C) for up to 2 minutes. Volunteers could withdraw their hand at any time when if the pain was intolerable (Koltzenburg et al., 2006; Serrano, 2019). The pain tolerance value was the total time in seconds that they maintained her hand submerged in the cold water.

*ii) HPT<sub>h</sub>* was assessed by quantitative sensory testing (QST) using a standardized protocol. The measure applies the method limits with a computer Peltier-based device thermode (30X30mm) attached to the skin on the mid-forearm ventral aspect. The temperature thermode was set at 32 degrees Celsius (°C), and it increased at a rate of 1oC/s to a maximum of 52oC. The HPT<sub>h</sub> was the temperature at which participants began to feel pain (score 1 on a Numerical Pain Scale ranging from 1 to 10). The mean of three HPT<sub>h</sub> assessments, performed with a interstimulus interval of 40 seconds, was defined as the outcome ( Schestatsky P, 2011).53

### ***Neuropsychological measures by transcranial magnetic stimulation parameters***

The measures of cortical excitability and integrity of the corticospinal tract were taken by magnetic stimulation parameters, using the machine Neuro-MS/D (2800V, peak 133 magnetic field – up to 4T, Neurosoft, Ivanovo - Russia). The stimulus for the assessment was applied to the scalp through a 100mm figure-of-eight coil overlying the primary motor cortex (M1) on the left side. The surface electromyography was recorded by the EMG Neuro-Mep (4-channel amplifier NCS, EMG, and Multi-modality EP System). A pair of Ag-AgCl surface electrodes were placed on the contralateral first dorsal interosseous (FDI) belly muscle, and in its corresponding tendon on the distal phalanx of the index finger. A neutral and circular electrode (Ground electrode with cable GE-2, adult, 400 mm) was placed in the forearm, ipsilateral to the other electrodes, and linked to an EMG. The stimuli were applied using single or paired pulses during the resting state or contraction of the target muscle. To ensure a relaxation of arms and correct positioning of the hand, subjects were sat in a comfortable reclining chair. They were informed about the TMS procedure and the possible sensation that they might experience.

To identify the motor “hot spot,” the coil was placed over the left M1 at 45°angle to the sagittal line tangential to the scalp. To ensure the proper placement of the coil during cortical excitability assessments, researchers marked the site with a soft-tipped pen. To reduce variability, the same researcher performed all TMS assessments (Cardinal, 2019). The measures of TMS, such as amplitudes of the single and paired-pulse, and the latency and



the measures of the cortical silent period (CSP) were recorded on a spreadsheet and later uploaded to an online database.

**Motor Threshold (MT)** – The M1 was scanned using the TMS synchronized with the electromyograph, applying fixed stimuli to localize the point with the most response from the right-hand dorsal interosseus muscle by the EMG. The MT was the lowest intensity required to elicit MEPs of more than 50  $\mu$ V peak-to-peak amplitude in at least 50% of successive trials applied to the hotspot (Kobayashi, 2003).

**Motor Evoked Potential (MEP)** – Assessed by 10 stimuli with the intensity of 130% of the MT. The MEP will be the mean value of the wave amplitudes registered by the EMG. Its amplitude reflects the excitability of the membrane potential of pyramidal neurons in M1 (Kobayashi, 2003).

**Silent Period (SP)** – The subject will be asked to maintain 20% of the maximum abduction strength with their thumb while 10 suprathreshold (120%) TMS pulses are applied to M1 (Kobayashi, 2003). The silent period will be the mean of these values registered by the EMG. The silent Period is believed to be due to inhibitory mechanisms at the motor cortex and is mostly mediated by GABAB receptors (Kobayashi, 2003).

**Short Intra-Cortical Inhibition (SICI) and Intra-Cortical Facilitation (ICF)** – Assessed by paired stimuli. The intensity of the conditioned stimulus is 80% MT and 120% for the test stimulus was 120% MT. The interstimulus intervals will be

respectively 2 ms (SICI) and 12 ms (ICF). Both outcomes will be the mean of 5 values registered by the EMG. These parameters could be used to study facilitatory and inhibitory interaction in the motor cortex (Kobayashi, 2003).

### ***Other Instruments and Assessments***

#### ***Clinical and psychological measurements: CSS symptoms, anxiety, depressive symptoms, pain score, and analgesic use***

All tests used in this study have been validated for the Brazilian population. The State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Kaipper, 2008) was used to assess anxiety. Beck Depression Inventory - Second Edition (BDI-II) was used to measure the severity of depressive symptoms (Gomes-Oliveira, 2012), and sleep quality was assessed by Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Bertolazi, 2010). The severity of symptoms related to central sensitization syndrome (CSS) was evaluated by the Central Sensitization Inventory (CSI) (Caumo, 2017). The Brazilian Portuguese Pain Catastrophizing Scale (BP-PCS) was used to assess catastrophizing related to pain (Sehn F, 2011).

We used a standardized query to assess demographic data and medical comorbidities. We evaluated demographic data and medical comorbidities using a standardized questionnaire. We requested to provide information about their age, years of education, and lifestyle habits. Patients also provided information about their health status, including clinical and psychiatric diagnoses. A specific questionnaire evaluates all medications used and their

daily doses (e.g., antidepressants, anticonvulsant, hypnotic, analgesics non-opioid and opioid, etc.).

### **Sample size**

The sample size was estimated by the G\*Power software, based on the previous studies conducted in our lab. Data of hypnotic suggestion was obtained in a trial in healthy women (Beltran Serrano, 2020), and data of MEP in a randomized clinical trial in fibromyalgia patients who received a-tDCS with a similar montage to the current study (data not published). The estimation based on the inetervention effect on the earlier studies considered change pre- to post-intervention, either in the CPT or MEP. For the measures of CPT for effect size ( $d$ ) equal to 0.4 and a standard deviation equal to 4.44 and the MEP for a ( $d$ ) equal to 0.5 by a standard deviation equal to 0.6, respectively. To obtain the effect sizes "f," the "d" values were transformed using the Plataforma [https://www.psychometrica.de/effect\\_size.html](https://www.psychometrica.de/effect_size.html). Thus, we estimate the sample size by a two-tailed hypothesis test considering three response variables, F tests – MANOVA by special effects and interactions and three groups for type I error of 5% and a type II error 20%. The initial sample size estimation was equal to 18. To account for differences of samples used for these estimations, including healthy females, long-term tDCS treatment, etc., possible dropouts, and the possibility that the outcome measures would not be normally distributed, the final calculations included an increase of 11%. Thus, the final sample size was estimated in 20 individuals allocated 1:1:1 in a

crossover manner into three groups (hypnotic suggestion, a-tDCS, and rest-testing).

### ***Randomization***

The randomization to allocate each participant has been generated by a computer program (Randomlogue) in a ratio 1:1:1 to receive the following interventions in incomplete crossover manner: a-tDCS; hypnotic suggestion or rest-testing condition. Before the recruitment phase, two investigators not involved in the patient's assessments made the randomization. They prepared the envelopes that contained the randomization number. These envelopes were sealed, numbered sequentially, and they were opened after the participant consented to participate in the trial according to the numerical order registered outside. The engineer who opened the envelopes and programmed the devices was not involved with the clinical measures, subjects, or evaluators.

### ***Blinding***

During the entire protocol, those who applied the scales were unaware of the treatment group. According to the randomization code, two biomedical engineers (PRS. and DPS) who were not involved in patients assessment

prepared the a-tDCS device to provide active stimulation. The following strategies were established to control possible biases: Two independent evaluators who were not aware of the intervention received were trained to do the assessments. They were opened after the participant had given her informed consent to participate in the study. The subject's name and number were immediately sent to those possible for controlling the randomization process.

### Statistical Analyses

The values are presented as the mean (standard deviation) or frequency for descriptive statistics. To test continuous variables for normality was used the Shapiro-Wilks test. Variance analysis (ANOVA) was used for parametric variables or the Kruskal-Wallis test for non-parametric distributions to compare intervention effects between groups. We used chi-square or Fisher's exact and Kruskal-Wallis tests to compare categorical variables.

All outcomes were evaluated by absolute change variation in percentage  $[(\text{value pre-value} - \text{post-intervention}) / \text{value pre-intervention}] * 100$  of the following measures: the CPT assessed by time during the CPT, HPT, and cortical excitability measures (MEP, SICI, ICF, and CSP). ANOVA or Kruskal-Wallis tests were used according to the normality test to compare the interventions' effects on the outcomes. CPT, MEP, and SICI, variables that showed a statistically significant difference in the univariate analysis, were included in a multivariate variance analysis (MANOVA). Factors were the conditions (a-tDCS, hypnotic suggestion, and rest testing) and the order of the

interventions. We included in the model the order of states across the trial (a-tDCS; hypnotic suggestion or rest-condition) to assess a possible carryover effect by the three sequences of treatment to which all individuals were randomly assigned. We performed all analyses by two-tailed tests. All comparisons related to the effect of interventions were adjusted for multiple comparisons using the Bonferroni test. The standardized mean difference (SMD) within groups was computed by the ratio between the mean change and the baseline standard deviation (SD) pool. The SMD was interpreted as follows: small, 0.20–0.4; moderate, 0.50–0.70; and large, 0.80 or higher, with respective confidence interval (CI). We accepted a type I error of 5%. To perform the analyses, we used the software SPSS version 22.0 (SPSS, Chicago, IL, United States).

### 3. Results

#### ***3.1. Demographics and clinical characteristics***

A total of 49 subjects were recruited. Eighteen did not get the cutoff point (8/12) in the WSGC scores, which was used to define high susceptibility to hypnosis. Thirteen patients did not find inclusion criteria for the following reasons: contraindications to TMS, neurologic disorders, left hand, decompensated psychiatric disorders, covid-19 infection, or pandemic restrictions. In the end, we included 18 patients in the study. Socio-demographic and clinical characteristics are presented in Table 1

Table 1. Epidemiological and clinical characteristics of the sample at baseline, values are given as the mean (SD) or frequency (%) (n=18).

<b>Characteristics</b>	<b>%</b>	<b>Mean (SD)</b>	<b>Median</b>
Age (years)	-	48.82 (10.84)	54
Level of education (years)	-	12.94 (6.03)	12
Smoking (yes/no)	5%	-	-
Alcohol use (yes/no)	20%	-	-
History of chronic disease (yes/no)	25%	-	-
Diabetes Mellitus (yes/no)	5%	-	-
Hypertension (yes/no)	5%	-	-
Cardiac conditions (yes/no)	5%	-	-
Hypothyroidism	10%	-	-
Asthma (yes/no)	10%	-	-
Kidney disease (yes/no)	5%	-	-
Psychiatric disorder (yes/no)	65%	-	-
Anxiety Disorders (yes/no)	40%	-	-
Depression (yes/no)	60%	-	-
Bipolar Disorder	0%	-	-
Dysthymia	0%	-	-
Panic Syndrome	10%	-	-
Personality Disorders	0%	-	-
Schizophrenia	0%	-	-

Waterloo-Stanford Group C (WSGC) Hypnotic Susceptibility Scale	-	8.89 (.97)	9
Adapted Resilience Scale from Wagnild & Young	-	120.29 (20.64)	124
Central Sensitization inventory (CSI-BP) score	-	69.82 (11.90)	73
Pain Catastrophizing Scale (PCS)	-	40.88 (21.99)	41
Beck Depression Inventory	-	28.67 (11.30)	30.5
Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI-BR	-	12.06 (3.70)	12.5
State-Trait Anxiety Inventory – State	-	36.94 (6.57)	38
State-Trait Anxiety Inventory – Trait	-	25.78 (4.45)	26
ACR 2016 Fibromyalgia Diagnostic Criteria	-	25.42 (4.34)	26

---

The allocation was in a crossover manner. The flow of patients through each stage of the study is presented in Figure 2. This means that the allocation in a crossover manner in the first trial was hypnotic suggestion (n= 9) and a-tDCS (n=9), respectively. In the second trial, 16 received rest-testing. In the third trial (n=8) hypnotic suggestion and (n= 6) a-tDCS, respectively. The experimental design and interventions in each session are presented in Figure 2.



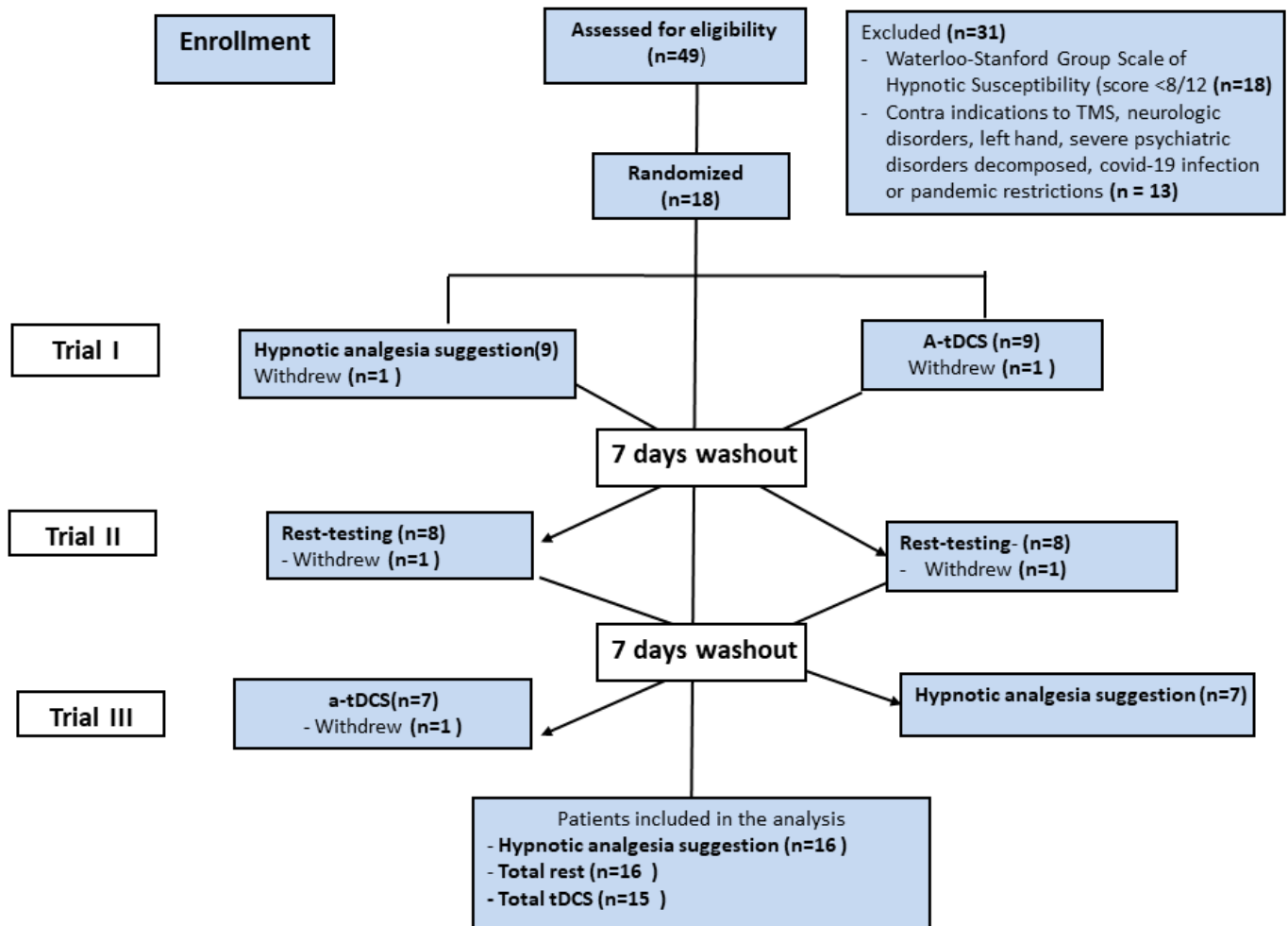


Figure 2. Flowchart showing recruitment and progress through the study.

### 3.2. Univariate analysis: Interventions Effects within groups on primary and secondary outcomes

The within-group comparisons (from pre- to post-interventions), in the psychophysical measures (HPT, CPT) and cortical excitability measures assessed by the TMS (MEP, SICI, ICF, and CSP), according to the intervention, are presented in Table 2. Comparisons revealed that hypnotic analgesia produced a significant increase in the pre- to post-intervention for CPT. The effect size

within the group based on the SDM was moderate [Cohen's  $f=0.47$ ; (mean difference  $-6.94 /14.93$  (pooled of SD)]. While the a-tDCS increased significantly, the SICl and MEP. The effect size within the group based on the SDM for SICl was moderate [Cohen's  $f=0.76$ ; (mean difference  $-0.29 /0.38$  (pooled of SD)] and for MEP [Cohen's  $f=0.49$ ; (mean difference  $-0.52 /1.06$  (pooled of SD)], respectively. The rest testing group showed a significant increase in the IFC. The effect size within the group based on the SDM for ICF was moderate [Cohen's  $f= 0.42$ ; (mean difference  $- 0.40/0.96$  (pooled of SD)].

Table 2. Psychophysical pain measures and cortical excitability parameters between Groups: Mean  $\pm$  SD, percentage on mean change before (B) to after (A) treatment, mean difference with the confidence interval (95% CI) (n = 18).

Treatment	Mean (SD) before (B) vs. Mean (SD) after (A) treatment	Mean difference confidence interval (CI, 95%)	Median and interquartile (IQ25-75)	<i>P-value</i>
<b>Primary outcomes</b>				
Cold Pressure Test (seconds) ¥				
Hypnotic suggestion (n=16)	28.29 (12.62) vs. 35.24 (17.25)	-6.94 (-13.16 to -0.72)	25 (16 , 47) ; 26 (18 , 39)	0.03
A-tDCS (n= 15)	31.60 (16.24) vs. 34.47 (20.88)	-2.86 (-11.87 to 6.23)	29 (16, 47) ; 26(18 , 43)	0.73
Rest-testing (n=16)	29.40 (13.29) vs. 29.73 (14.69)	-0.33 (4.28 to 3.61)	27 (20 , 40) ; 28 (20 , 40)	0.90
<b>Secondary outcomes</b>				
Heat Pain Threshold (HPTh) (°C) ¥				
Hypnotic suggestion(n=16)	37.25 (1.96) vs. 38.56 (3.43)	-1.3 (-2.79 to 0.18)	37 (36.05 , 37.6) ; 37.8 (36.05 , 40.56)	0.08
A-tDCS (n= 15)	36.89 (3.27) vs. 37.87 (2.52)	0.98 (-2.54 to -0.53)	36.10 (35.20 , 39.16) ; 36.90 (16 , 47)	0.21
Rest-testing (n=16)	37.69 (1.95) vs. 37.72 (1.67)	-0.03 (-01 to 0.76)	37.2 (36.3 , 39.6) ; 37.5 (36.2, 39.2)	0.97

Motor evoked-potential (MEP) Mv ¥				
Hypnotic suggestion (n=16)	0.90 (0.64.24) vs. 0.99.14 (0.93)	-0.10 (-0.5 to 0.29)	0.68 (0.36, 1.2) vs. 0.67 (0.40, 1.42)	0.94
A-tDCS (n= 15)	0.59 (0.38) vs. 1.14 (1.16)	- 0.52 (-1.20 to -0.05)	0.69 (0.22 ; 0.92) ; 0.89 (0.25 ; 1.14)	0.03
Rest-testing (n=16)	0.67 (0.67) vs. 0.70 (0.58)	-0.08 (-0.31 to 0.23)	0.42 (0.27, 0.86) ; 0.36 (0.25, 1.12)	1
Intracortical facilitation (ICF) (ms) ¥				
Hypnotic suggestion (n=16)	0.98 (0.55) vs. 1.30 (0.76)	-0.31 (-0.70 to 0.077)	0.88 (0.64, 1.20) ; 1.09 (0.74, 1.70)	0.16
A-tDCS (n= 15)	1.185 (0.74) vs. 1.60 (1.22)	-0.42 (-1.14 to 0.30)	1.16 (0.59, 1.62) ; 1.41 (0.74, 1.76)	0.15
Rest-testing (n=16)	1.07 (0.88) vs. 1.48 (0.97)	-0.40 (-0.74 to -0.08)	0.89 (0.41, 1.33); 1.06 (0.81, 2.0)6	0.02
Short Intracortical inhibition (SICI) (ms) ¥				
Hypnotic suggestion (n=16)	0.49 (0.59) vs. 0.51(0.55)	-0.02(-0.30 to 0.28)	0.23 (0.17, 0.74) ; 0.29 (0.17, 0.79)	0.49
A-tDCS (n= 15)	0.34 (0.38) vs. 0.69 (0.37)	-0.29 (-0.55 to -0.011)	0.19 (0.14, 0.38) ; 0.41 (0.15, 0.96)	0.01
Rest-testing (n=16)	0.36 (0.38) vs. 0.40 (0.37)	-0.04 (-0.19 to 0.15)	0.19 (0.12, 0.62); 0.29 (0.14, 0.44)	0.25
Cortical silent period (CSP) (ms) ¥				
Hypnotic suggestion (n=16)	113.59 (24.28) vs. 135.76 (54.23)	-24.55 (-55.17 to 7.07)	110 (96.5, 129) ; 141 (94.9, 149)	0.27
A-tDCS (n= 15)	111.39 (21.06) vs. 122.29(19.66)	-14.27 (-29.85 to 0.80)	109 (99.52, 124.75) ; 128 (105.5 to 134)	0.05
Rest-testing (n=16)	110.30 (27.78) vs. 134.86 (47.99)	-24.56 (-57.17 to 7.07)	97.97 (92.3, 125.25) ; 125 (104.5, 145.75)	0.18

Quantitative Sensory Testing (QST); Celsius degree (°C); ¥ Wilcoxon Signed Ranks Test used to compare change pre- to post-intervention;

\$ Mean difference in the on mean change before (B) to after (A) interventions.

### ***3.3. Univariate analysis: Interventions Effects between groups on the psychophysical pain measures (CPT, HPT, CPM-test) and cortical excitability parameters (MEP, SICl, ICF, CSP)***

The comparisons between groups in the absolute variation in mean (from pre- to post-interventions) on the outcome measures related to cortical excitability measured by TMS and psychophysical are presented in Table 3. Subjects receiving hypnotic suggestions showed a statistically significant change on CPT than (a-tDCS and rest testing). Means (SD) in the hypnotic suggestion and a-tDCS were 34.82 (40.89) vs. 6.14 (32.01), respectively. The effect size based on the SDM was moderate [Cohen's  $f=0.79$ ; (mean difference 28.68/36.45(pooled of SD))]. Based on the SDM, the effect size of hypnotic's analgesia [mean (SD) 34.82 (40.89)] compared to the rest testing [1.41 (24.36)] was statistically significant [Cohen's  $f=0.99$ ; (mean difference 33.86/33.94 (pooled of SD))].

Subjects receiving (a-tDCS) showed a statistically significant change in MEP and SICl than hypnotic's analgesia. The means (SD) of MEP in the a-tDCS was 42.84 (43.47) vs. -7.43 (40.94) in the hypnotic suggestion, respectively. The effect size based on the SDM was large [Cohen's  $f=1$ ; (mean difference 33.86/33.94 (pooled of SD))]. This change corresponds to an increase in the MEP amplitude equal to 42.84% in an a-tDCS group compared to a reduction of 7.43% in hypnotic suggestion. The means (SD) of SICl in the a-tDCS was 63.22 (67.50) vs. 0.59 (50.06) in the hypnotic suggestion, respectively. The effect size based on the SDM was large [Cohen's  $f=1.06$ ; (mean difference

62.63/58.78 (pooled of SD)]. This change corresponds to an increase in the SICI equal to 63.22% in the a-tDCS group compared to a reduction of 0.59% in hypnosis analgesia.

Table 3. Absolute variation in mean express in percentage (from pre- to post-interventions) on the cortical excitability measured by TMS, cold pressure test, and heat pain threshold are presented as mean (standard deviation), median and interquartile (IQ25-75) (n= 18)

	Median interquartile (IQ <sub>25-75</sub> )	Mean (SD)	SDM	P
<b><i>Psychophysical pain measures</i></b>				
<b><i>Primary outcome</i></b>				
Change on cold pressure test pre to after intervention			F= 4.40;	.018
Hypnotic suggestion (n=16) <sup>a</sup>	32.10 (-39.13 to 100)	34.82 (40.89)	----	
tDCS (n=15) <sup>b</sup>	10.52 (-44.68 to 70)	6.14 (32.01) <sup>a</sup>	---	
Rest stating (n=16) <sup>c</sup>	-4.54 (-30 to 44.12)	1.41 (24.36) <sup>a</sup>	----	
<b><i>Secondary outcomes</i></b>				
Change on heat pain threshold pre to after intervention			Wald $\chi^2=$ 2.00; (Df=2)	0.36
Hypnotic suggestion (n=16) <sup>a</sup>	-4.61 (-4.61 to 28.19)	3.76 (7.67)	----	

tDCS (n=15) <sup>b</sup>	1.87 (-8.88 to 19.74)	3.07 (7.83)	----
Rest stating (n=16) <sup>c</sup>	0.00 (-8.04 to 6.23)	.20 (3.69)	----
<b><i>Cortical excitability measures</i></b>			
Change on Motor evoked potential pre to after intervention		$F=5.00$	.011
Hypnotic suggestion (n=16) <sup>a</sup>	-17.30 (-66.42 to 56.43)	-7.43 (40.94)	----
tDCS (n=15) <sup>b</sup>	60.39 (-38.14 to 93.91)	42.84 (43.47) <sup>a</sup>	0.98
Rest stating (n=16) <sup>c</sup>	-15.07 (-71.24 to 83.56)	8.07 (49.51)	----
Change on Motor Cortical silent period pre to after intervention		Wald $\chi^2=0.05$ ; (Df=2)	0.98
Hypnotic suggestion (n=16) <sup>a</sup>	15.38 (-44.96 to 238.06)	26.94 (67.91)	----
tDCS (n=15) <sup>b</sup>	9.03 (-23.69 to 73.13)	15.51 (25.08)	----
Rest stating (n=16) <sup>c</sup>	6.56 (-34.50 to 218.82)	30.60 (63.79)	----
Change on short intracortical inhibition pre to after intervention		$F= 5.01$	.011
Hypnotic suggestion (n=16) <sup>a</sup>	-11.90 (-64.90 to 132.45)	.59 (50.06)	---
tDCS (n=15) <sup>b</sup>	61.37 (-75.16 to 170.23)	63.22 (67.50) <sup>a</sup>	0.94
Rest stating (n=16) <sup>c</sup>	32.77 (-63.16 to 111.79)	20.40 (48.58)	----
Change on intracortical facilitation pre to after intervention		Wald $\chi^2=$ 0.78; (Df=2)	0.67
Hypnotic suggestion (n=16) <sup>a</sup>	42.18 (-66.32 to 395.33)	55.83 (111.81)	----

tDCS (n=15) <sup>b</sup>	57.62 (-68.31 to 231.18)	62.55 (86.26)	----
Rest stating (n=16) <sup>c</sup>	76.24 (-54.85 to 105.72)	47.74 (52.77)	----
Change on cortical silent period pre to after change intervention		Wald $\chi^2=$ 0.05; (Df=2)	0.98
Hypnotic suggestion (n=16) <sup>a</sup>	15.38 (-44.96 to 238.06)	26.94 (67.91)	----
tDCS (n=15) <sup>b</sup>	9.03 (-23.69 to 73.13)	15.51 (35.08)	----
Rest stating (n=16) <sup>c</sup>	6.56 (-34.50 to 218.82)	30.60 (63.79)	----

*Kruskal-Wallis Test; ANOVA; Post hoc differences between groups are indicated via superscript letters. Standardized mean difference (SMD) [(post minus pre)/standard deviation of the difference]. The effect size was interpreted as follows: small, 0.20; moderate, 0.50–0.60 and large, 0.80.*

### ***3.4. Multivariate analysis: Interventions Effects on the pain tolerance by Cold pressure test, and motor evoked potential (primary outcomes) and short intracortical inhibition (secondary outcome)***

A MANOVA analysis revealed a statistically significant effect of intervention groups on the MEP, CPT, and with the SICI (Hotelling's Trace = .34,  $F(6) = 3.41$ ,  $P < 0.001$ ). The power of this analysis was 91%. The multivariate model is presented in Table 4. We did not observe a carryover effect detected by order of interventions administered on the outcomes (Table 4). The results of the MANOVA model revealed that hypnotic analgesia presented higher tolerance during the CPT compared to a-tDCS and rest testing. In contrast,

a-tDCS demonstrated a statistically significant increase in the MEP and SICI compared to hypnotic analgesia. These results are presented in Table 4.

Table 4. MANOVA model to assess the effect of interventions on the absolute variation of mean in percentage (from pre- to post-interventions) on the MEP, SICI, and CPT between Groups (n=18).

Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
<b>Corrected Model</b>						
<i>Motor evoked potential</i>	16479.158 <sup>a</sup>	3	5493.053	2.709	.048	.182
Intracortical inhibition	31549.175 <sup>b</sup>	3	10516.392	3.236	.032	.199
Change on cold pressure test	12950.774 <sup>c</sup>	3	4316.925	3.705	.019	.222
<b>Intervention group</b>						
Motor evoked potential	16014.258	2	8007.129	3.949	.027	.168
Intracortical inhibition	27510.273	2	13755.137	4.233	.022	.178
Change on cold pressure test	9623.704	2	4811.852	4.129	.024	.175
<b>Order of intervention</b>						
Motor evoked potential	515.808	1	515.808	.254	.617	.006
Intracortical inhibition	4317.651	1	4317.651	1.329	.256	.033
Change on cold pressure test	3982.551	1	3982.551	3.418	.072	.081

*R Squared = .182 (Adjusted R Squared = .119)<sup>a</sup>*

*R Squared = .199 (Adjusted R Squared = .138)<sup>b</sup>*

*R Squared = .222 (Adjusted R Squared = .162)<sup>c</sup>*



Figure 3. A presents the absolute variation in the means of CPT presented as a percentage change from pre- to post-interventions (primary outcomes) according to intervention groups. The means were compared using MANOVA, and post hoc adjusted for multiple comparisons using Bonferroni correction (the model is presented in Table 4)

-----Insert figure 3-----

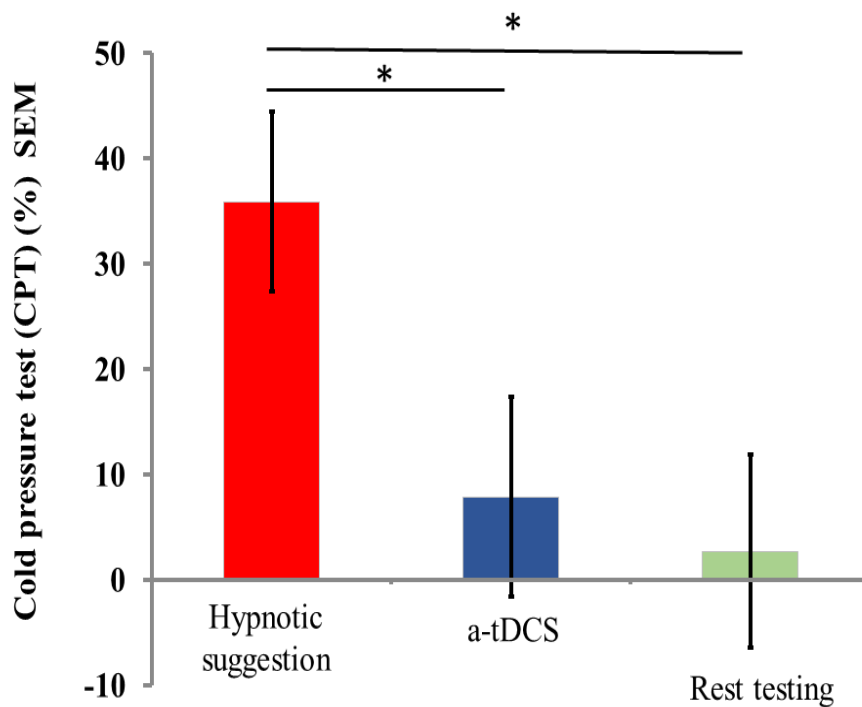


Figure 3. Absolute variation in the means presented in percentage (from pre- to post-interventions in the CPT according to three experimental groups (hypnotic suggestion, a-tDCS, and rest testing). The error bars indicate the standard error of the mean. The asterisk (\*) indicates differences between the hypnotic suggestion to a-tDCS or rest testing groups. All comparisons were performed by a MANOVA, followed by the Bonferroni test for post hoc multiple comparisons.

Figures 4 A, B present the absolute variation of means in MEP and SICI presented as percentage change from pre to post-intervention according to intervention groups. The means were compared using MANOVA and post hoc adjusted for multiple comparisons using Bonferroni correction (the model is presented in Table 4)

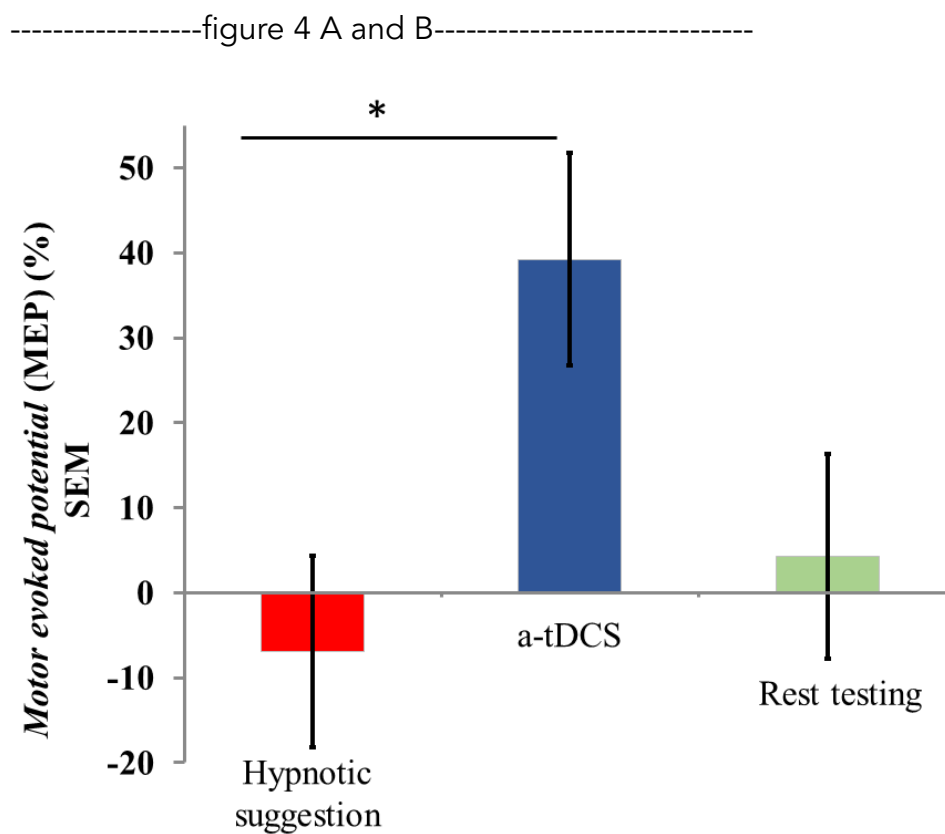


Figure 4 A.

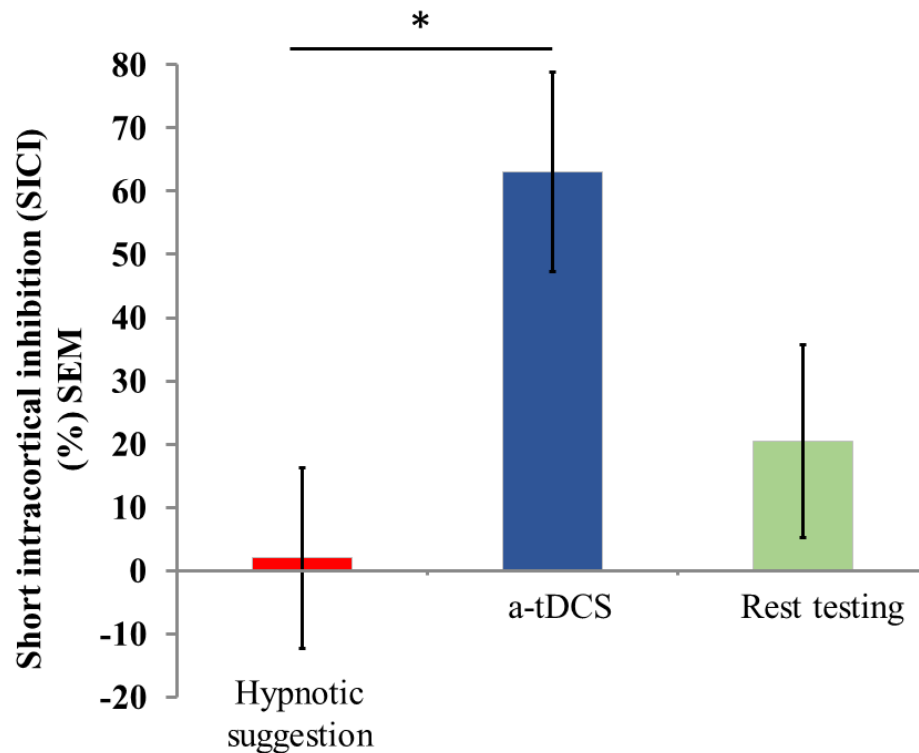


Figure 4 B.

Figure 4. (A) Absolute variation in mean in percentage (from pre- to post-interventions) in the MEP according to three experimental groups (hypnotic suggestion, a-tDCS, and rest testing). The error bars indicate the standard error of the mean. The asterisk (\*) indicates differences between the a-tDCS to hypnotic suggestion or rest testing groups. (B) Absolute variation means presented as percentage (from pre- to post-interventions) in the SICI according to three experimental groups (hypnotic suggestion, a-tDCS, and rest testing). The error bars indicate the standard error of the mean. The asterisk (\*) indicates differences between the a-tDCS to hypnotic suggestion or rest testing groups. All comparisons were performed by a MANOVA, followed by the Bonferroni test for post hoc multiple comparisons.

### 3.5. Secondary analysis: the relationship between hypnotic susceptibility and the corticospinal excitability pathways and pain tolerance

The hypnotic susceptibility score on WSGC showed a low positive correlation with the change on the CPT independently of the intervention. While the scores on WSGC showed a moderate positive non-parametric correlation with change on CPT and MEP (change from pre-to post-interventions). Such non-parametric correlation means that patients that presented higher hypnotic susceptibility that received a-tDCS showed a higher response in the measure of corticospinal excitability indexed on MEP. However, we did not find a statistically significant relationship between the hypnotic susceptibility and either effect of rest testing or hypnotic analgesia suggestion.

Table 5. Spearman correlation (Rho) between the hypnotic suggestion susceptibility assessed by the WSGC scale with MEP and CPT in the total sample and according to groups (hypnotic suggestion, a-tDCS, rest testing).

	Motor evoked potential (%)	Cold pressure test (CPT) (%)
Total sample (n=46)		
Score of Waterloo-Stanford group C hypnotic susceptibility scale (WSGC)	Rho=0.23	Rho=0.36*
Analgesic hypnotic suggestion (n=16)		
Score of Waterloo-Stanford group C hypnotic susceptibility scale (WSGC)	Rho=0.1	Rho=0.44

Anodal transcranial direct current stimulation (a-tDCS) (n=15)		
Score of Waterloo-Stanford group C hypnotic susceptibility scale (WSGC)	Rho=0.66*	Rho=0.7*
Rest testing (n=16)		
Score of Waterloo-Stanford group C hypnotic susceptibility scale (WSGC)	Rho=0.08	Rho=-0.13

**Table 5.** Correlations are 2 tailed. \* $< P, 0.05$ .

#### 4. Discussion

These findings give additional insights into the distinct mechanisms of hypnotic suggestion and a-tDCS at the corticospinal conduction and the disinhibition at the cortical level. The hypnotic suggestion increased the CPT, indicating higher tolerance to nociceptive stimulus than a-tDCS and rest-testing. In contrast, the a-TDCS with anodal over the left-DLPFC and cathodal over the right-DLPFC increased the MEP and SICI. The novelty of these results is to extend literature to distinguish the effect of a hypnotic suggestion from the a-tDCS in the neuroplasticity markers indexed by the cortical excitability measures. These results are relevant to comprehending how these therapeutic approaches might change the maladaptive neuroplasticity of neural networks involved in chronic pain. Also, they may be of clinical relevance to create a roadmap for customizing treatment in fibromyalgia based on an individual's characteristics, such as, for example, in the corticospinal excitability

measure. In addition, an exploratory analysis showed that patients with higher hypnotic susceptibility are prone to present a higher impact of a-tDCS on MEP and SICI.

The hypnotic suggestion increased pain tolerance. However, this effect on pain perception did not align with cortical measures changes. To date, we do not have a clear explanation for underpinning mechanisms, but this finding is congruent with previous studies on experimental pain in healthy subjects (Beltran, 2019; 2020; Thompson, 2019). Also, it agrees with the results of our group's earlier factorial clinical trial, which compared the effect between hypnosis and tDCS in healthy women, where hypnotic suggestion alone increased CPT compared to a-tDCS applied over left-DLPFC. It is plausible to hypothesize that the hypnotic suggestion shifted attention and altered the brain processing of pain. This hypothesis agrees with an earlier study, which observed that the hypnotic suggestion turned in the attentional focus (Jamieson, 2002). According to a neuroimaging study, this effect of hypnotic suggestion involves the anterior cingulate and insular cortex, which are areas that modulate pain perception at the supraspinal level (Valet, 2004).

Although the underlying mechanism is unclear, according to the aforementioned, the effect on CPT is congruent with findings from a meta-analysis of studies in experimental pain, which revealed that the technique could increase pain tolerance and overall pain intensity (Thompson, 2019). In fibromyalgia, another meta-analysis showed the effect of hypnosis/guided imagery in reducing pain levels and other symptoms such as

fatigue and sleep disturbances (Bernardy 2011; Zech, 2017). Thus, the impact of hypnosis on pain tolerance might be explained by its effect on the affective-motivational components of pain. Likewise, its benefits on other symptoms such as pain catastrophizing, sleep quality, depressive symptoms (Caumo, 2021), and beliefs about pain stability (Martinez-Valero, 2008). According to a metaanalysis of 85 experimental pain studies, hypnosis produced moderate to a significant effect on all pain outcomes (Thompson, 2019). Besides, neuroimaging studies found that hypnosis changed activity in supraspinal areas responsible for the processing of pain. Such sites included the thalamus, somatosensory cortex, insula, anterior cingulate cortex, and prefrontal area (Vanhaudenhuyse et al., 2014; Bicego et al, 2021). It can modulate the anterior cingulate cortex activity while reducing heat pain unpleasantness (Rainville, 2002).

The current study gives evidence that a-tDCS upon a critical role on the corticospinal pathway, as demonstrated by the increase in MEP amplitude of approximately 43% while increasing the SICI by 63.22%. The MEP is an indicator of the excitability of the motor cortex. Hence, our findings indicate that these results might be a contra-regulatory effect of dysfunctional processing on the corticospinal pathways, in the sense that a greater MEP amplitude can mean higher excitability on descending corticospinal pathway or less facilitation (Botelho, 2018). This enhanced activity suggests that the inhibitory capacity of the corticospinal modulatory system might be increased by a-tDCS. Although the relationship of MEP measure in the physiopathology of fibromyalgia is still not understood, the increase in MEP immediately after

anodal tDCS over M1 was already observed in various studies and reported on a recent systematic review (Biabani et al., 2017). In sum, the increase in the MEP amplitude is a surrogate outcome that reflects the latency of depolarization of the spinal motor neuron pool the integrity and function of conduction along the efferent pathway.

The a-tDCS effect on HPT<sub>h</sub> did not get a statistically significant difference. The literature related to a-tDCS on the HPT<sub>h</sub> threshold is mixed. In an earlier study conducted in our laboratory in patients with fibromyalgia, we found that the HPT<sub>h</sub> increased with a-tDCS on left DLPFC with the cathodal on area supra-orbiter contralateral combined with an inhibitory task (Silva et al., 2017). Likewise, another previous study showed that the DLPFC stimulation improved the pain threshold (Deldar, 2018). In contrast, another study in fibromyalgia with the same montage used in the current study with a-tDCS applied for three months (sixty sessions) did not increase the HPT<sub>h</sub> (Aline P Brietzke, 2020). The controversy related to the a-tDCS application on DLPFC on the analgesic effects has also been indicated in recent meta-analyses (Zortea, 2019, Conde-Anton, 2020). Indeed, this issue is in debate, and an argument to explain the discrepancy is that a-tDCS on DLPFC could be more prominent to reduce fatigue and improve emotional, cognitive symptoms, while pain relief of fibromyalgia and its effect on pain perception is more present with the application of tDCS in M1 (Baptista, 2019; Zortea, 2019; Conde-Anton, 2020). From a theoretical perspective, the DLPFC stimulation is mainly related to the modulation of the limbic system and the anterior cingulate cortex, which are responsible for the affective, motivational component of pain, including



beneficial effects of up-regulating mechanisms underlying maladaptive emotional involved in the regulation of mood and cognitive functions (e.g., decision making) (Dixon et al., 2017; Ihle, 2014; Conde-Anton, 2020). Although the mechanism to explain the effect of the DLPFC stimulation on pain is not clear, according to neuroimage with fibromyalgia, the a-tDCS on DLPFC effects activate downstream circuits, to the anterior insula, hypothalamus, periaqueductal gray substance, nucleus accumbens, and rostroventral medulla (Wager TD, 2015).

As for the interpretation of HPT results, we should realize that it is a measurement based on the subject's responses. This way, we need to consider the intrinsic properties of these measures, which in the case of QST identify the functional deficit of small nerve fibers. Hence, the variability among studies can be explained by a reduced sensibility of these fibers to detect the HPT, which might vary among patients with fibromyalgia. This argument is supported by a sizeable sample of a multicenter cohort study that compared sensory symptoms of fibromyalgia with painful diabetic neuropathy. The study found that both conditions share similar descriptors to characterize the sensorial perceptions (i.e., the pain of burning quality, a prickling sensation, and the existence of touch evoked) (Koroschetz, 2011). In addition, in an earlier study, we found that peripheral sensory dysfunction is associated with the disengagement of the DPMS in fibromyalgia (Brietzke, 2019). In addition, a previous study showed damage in small fibers by biopsy in fibromyalgia. Even though at the date we have a clear explanation for the incongruence among of studies' results about HPT in fibromyalgia and persist the debate about the

involved mechanisms, it is possible that at least part of this discrepancy involving the HPT assessed by the QST might be related to intrinsic properties of the test as mentioned. Additionally, we cannot discard an error type II that can explain this discrepancy between the pain threshold measures of the current study with the literature.

Some concerns about the design of our study must be addressed. First, although the effect of only one neuromodulatory therapy session was evaluated, it is essential to realize that this study aimed to understand the acute impact of one session of a-tDCS and hypnotic suggestion in the cortical processing. So, to understand how the effect of these neuromodulatory techniques could improve the excitatory/inhibitory balance at the corticospinal way. Hence, these findings might support the planning of further studies to treat fibromyalgia, such to comprehend what technique and if it is possible have additive effect when we combine strategies to induce top-down modulatory effects. Second, the crossover design in a small study population helped us to prevent overestimation of the benefits of the therapy being tested (Grizzle, 1965), making it likely that our results reflect a conservative assessment of the benefits to compare the effects of a-tDCS and the hypnotic suggestion on cortical excitability and pain processing. Third, the strength of this design is that the interventions under investigation were evaluated within the same patients and thus eliminated between-subject variability (Maclure, 1991). Given that patients act as their controls, the analyses could be based on paired data (using paired tests) (Cleophas, 1998; Brown, 1980]. The number of patients who completed the three trials provided sufficient power (80%) to reach

statistical significance ( $P < 0.05$ ), despite 17.64% (3/17) of patients dropping out after the first or second intervention and thus not receiving the subsequent intervention, mainly by the limitations due to the COVID-19 pandemic (fear and infections). Fourth, we know that these results are helpful for women with high hypnotic susceptibility. Despite this possible bias, these results found support in extensive literature related to this technique that involves own control of actions based on a change in the mental state to encourage them to adapt to environments. Fifth, we included only females, and we know that it is a limitation to extend them for other populations. We used this approach to reduce potential bias related to sex differences in the function of the DPMS and the motor cortex excitability according to sex. In the way that a higher amplitude in the MEP was positively correlated with higher efficiency of DPMS (Gasparin, 2020). In addition, we observed that the level of hypnotizability might be a valuable index to predict individual response to a-tDCS. Finally, these findings extend the literature to comprehend the distinct neurobiological processes related to hypnotic analgesia and a-tDCS. However, they do not support therapeutic decision-making in a clinical setting.

In conclusion, the most important findings of this study are to reveal distinct effects of hypnotic suggestion than a-tDCS in pain perception and cortical excitability in patients with chronic pain syndromes with CSS. While hypnosis affects contra-regulating mechanisms involved in pain perception and pain tolerance, the a-tDCS on bifrontal with anodal on the left DLPFC up-regulates the inhibition at the corticospinal pathways indexed by MEP.

## REFERENCES

1. Almeida-Marques, F. X. D., Sánchez-Blanco, J., & Cano-García, F. J. (2018). Hypnosis is more effective than clinical interviews: Occurrence of trauma in fibromyalgia. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, *66*(1), 3-18.
2. Araya-Quintanilla, F., Gutiérrez-Espinoza, H., Muñoz-Yáñez, M. J., Cavero-Redondo, I., Álvarez-Bueno, C., & Martínez-Vizcaíno, V. (2020). Effectiveness of a multicomponent treatment versus conventional treatment in patients with fibromyalgia: Study protocol. *Medicine*, *99*(4).
3. Auvray, M., Myin, E., & Spence, C. (2010). The sensory-discriminative and affective-motivational aspects of pain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *34*(2), 214-223.
4. Baptista, A. F., Fernandes, A. M. B., Sá, K. N., Okano, A. H., Brunoni, A. R., Lara-Solares, A., ... & De Andrade, D. C. (2019). Latin American and Caribbean consensus on noninvasive central nervous system neuromodulation for chronic pain management (LAC2-NIN-CP). *Pain reports*, *4*(1).
5. Beltran Serrano, G., Rodrigues, L. P., Schein, B., Souza, A., Torres, I. L., da Conceição Antunes, L., ... & Caumo, W. (2019). Comparison of hypnotic suggestion and transcranial direct-current stimulation effects on pain perception and the descending pain modulating system: A crossover randomized clinical trial. *Frontiers in neuroscience*, *13*, 662.
6. Beltran Serrano et al. , The Hypnotic Analgesia Suggestion Mitigated the Effect of the Transcranial Direct Current Stimulation on the Descending Pain Modulatory System: A Proof of Concept Study *Journal*

of Pain Research 2020:13 2297–2311 2297  
<http://doi.org/10.2147/JPR.S253747> DovePress © 2020

7. Bernardy, K., Füber, N., Klose, P., & Häuser, W. (2011). Efficacy of hypnosis/guided imagery in fibromyalgia syndrome-a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMC musculoskeletal disorders*, *12*(1), 1-11.
8. Bertolazi, A. N., Fagondes, S. C., Hoff, L. S., Dartora, E. G., da Silva Miozzo, I. C., de Barba, M. E. F., & Barreto, S. S. M. (2011). Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh sleep quality index. *Sleep medicine*, *12*(1), 70-75.
9. Biabani, M., Aminitehrani, M., Zoghi, M., Farrell, M., Egan, G., & Jaberzadeh, S. (2018). The effects of transcranial direct current stimulation on short-interval intracortical inhibition and intracortical facilitation: a systematic review and meta-analysis. *Reviews in the Neurosciences*, *29*(1), 99-114.
10. Bicego, A., Rousseaux, F., Faymonville, M. E., Nyssen, A. S., & Vanhauudenhuysse, A. (2021). Neurophysiology of hypnosis in chronic pain: A review of recent literature. *American Journal of Clinical Hypnosis*, *64*(1), 62-80.
11. Botelho, L., Angoleri, L., Zortea, M., Deitos, A., Brietzke, A., Torres, I. L., ... & Caumo, W. (2018). Insights about the neuroplasticity state on the effect of intramuscular electrical stimulation in pain and disability associated with chronic myofascial pain syndrome (MPS): a double-blind, randomized, sham-controlled trial. *Frontiers in human neuroscience*, *12*, 388.
12. Boutron, I., Moher, D., Altman, D. G., Schulz, K. F., & Ravaud, P. (2008). Extending the CONSORT statement to randomized trials of

nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Annals of internal medicine*, 148(4), 295-309.

13. Braulio, G., Passos, S. C., Leite, F., Schwertner, A., Stefani, L. C., Palmer, A., Torres, I., Fregni, F., & Caumo, W. (2018). Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Block Remifentanil-Induced Hyperalgesia: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Frontiers in pharmacology*, 9, 94. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00094>
14. Brietzke, A. P., Antunes, L. C., Carvalho, F., Elkifury, J., Gasparin, A., Sanches, P. R. S., ... & Caumo, W. (2019). Potency of descending pain modulatory system is linked with peripheral sensory dysfunction in fibromyalgia: An exploratory study. *Medicine*, 98(3).
15. Brietzke, A. P., Zortea, M., Carvalho, F., Sanches, P. R., Danton Jr, P., da Silva Torres, I. L., ... & Caumo, W. (2020). Large treatment effect with extended home-based transcranial direct current stimulation over dorsolateral prefrontal cortex in fibromyalgia: a proof of concept sham-randomized clinical study. *The Journal of Pain*, 21(1-2), 212-224.
16. Brown Jr, B. W. (1980). The crossover experiment for clinical trials. *Biometrics*, 69-79.
17. Cardinal TM, Antunes LC, Brietzke AP, Parizotti CS, Carvalho F, De Souza A, da Silva Torres IL, Fregni F and Caumo W (2019) Differential Neuroplastic Changes in Fibromyalgia and Depression Indexed by Up-Regulation of Motor Cortex Inhibition and Disinhibition of the Descending Pain System: An Exploratory Study. *Front. Hum. Neurosci.* 13:138. doi: 10.3389/fnhum.2019.00138
18. Carvalho, C., Mazzoni, G., Kirsch, I., & Leal, I. (2006). Apresentação da versão portuguesa de uma escala de avaliação da susceptibilidade hipnótica. *Psicologia, Saúde e Doenças*, 7(1), 3-11

19. Castel, A., Salvat, M., Sala, J., & Rull, M. (2009). Cognitive-behavioural group treatment with hypnosis: a randomized pilot trial in fibromyalgia. *Contemporary Hypnosis*, 26(1), 48-59.
20. Castel, A., Cascón, R., Padrol, A., Sala, J., & Rull, M. (2012). Multicomponent cognitive-behavioral group therapy with hypnosis for the treatment of fibromyalgia: long-term outcome. *The Journal of Pain*, 13(3), 255-265.
21. Caumo, W., Antunes, L. C., Elkfury, J. L., Herbstrith, E. G., Sipmann, R. B., Souza, A., ... & Neblett, R. (2017). The Central Sensitization Inventory validated and adapted for a Brazilian population: psychometric properties and its relationship with brain-derived neurotrophic factor. *Journal of pain research*, 10, 2109.
22. Caumo, W., Alves, R. L., Vicuña, P., da Silveira Alves, C. F., Ramalho, L., Sanches, P. R., ... & Fregni, F. (2021). Impact of bifrontal home-based transcranial direct current stimulation in pain catastrophizing and disability due to pain in fibromyalgia: a randomized, double-blind sham-controlled study. *The journal of pain*.
23. Clark P , Paiva ES, Ginovker A, Salomón PA. A patient and physician survey of fibromyalgia across Latin America and Europe. *BMC Musculoskelet Disord* 2013,14;14:188-198. doi: 10.1186/1471-2474-14-188.
24. Cleophas, T. J., & de Vogel, E. M. (1998). Crossover studies are a better format for comparing equivalent treatments than parallel-group studies. *Pharmacy World and Science*, 20(3), 113-117.
25. Conde-Antón, Á., Hernando-Garijo, I., Jiménez-del-Barrio, S., Mingo-Gómez, M. T., Medrano-de-la-Fuente, R., & Ceballos-Laita, L. (2020). Efectos de la estimulación transcraneal por corriente directa y de

la estimulación magnética transcraneal en pacientes con fibromialgia. Revisión sistemática. *Neurología*.

26. da Graca-Tarragó, M., Lech, M., Angoleri, L. D. M., Santos, D. S., Deitos, A., Brietzke, A. P., ... & Caumo, W. (2019). Intramuscular electrical stimulus potentiates motor cortex modulation effects on pain and descending inhibitory systems in knee osteoarthritis: a randomized, factorial, sham-controlled study. *Journal of pain research*, 12, 209.
27. Di Lazzaro, V., Profice, P., Pilato, F., Capone, F., Ranieri, F., Pasqualetti, P., ... & Dileone, M. (2010). Motor cortex plasticity predicts recovery in acute stroke. *Cerebral Cortex*, 20(7), 1523-1528.
28. Dixon, M. L., Thiruchselvam, R., Todd, R., & Christoff, K. (2017). Emotion and the prefrontal cortex: An integrative review. *Psychological bulletin*, 143(10), 1033.
29. Deldar, Z., Rustamov, N., Bois, S., Blanchette, I., & Piché, M. (2018). Enhancement of pain inhibition by working memory with anodal transcranial direct current stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex. *The Journal of Physiological Sciences*, 68(6), 825-836.
30. Donadel, D. G., Zortea, M., da Silva Torres, I. L., Fregni, F., & Caumo, W. (2021). The mapping of cortical activation by near-infrared spectroscopy might be a biomarker related to the severity of fibromyalgia's symptoms.
31. Dos Santos, V. S. D. S., Zortea, M., Alves, R. L., dos Santos Naziazeno, C. C., Saldanha, J. S., de Carvalho, S. D. C. R., ... & Caumo, W. (2018). Cognitive effects of transcranial direct current stimulation combined with working memory training in fibromyalgia: a randomized clinical trial. *Scientific reports*, 8(1), 1-11.
32. Gasparin, A., Zortea, M., Dos Santos, V. S., Carvalho, F., Torres, I. L., de Souza, A., ... & Caumo, W. (2020). Brain-derived neurotrophic factor



- modulates the effect of sex on the descending pain modulatory system in healthy volunteers. *Pain Medicine*, 21(10), 2271-2279.
33. Gomes-Oliveira, M. H., Gorenstein, C., Lotufo Neto, F., Andrade, L. H., & Wang, Y. P. (2012). Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 34, 389-394.
  34. Grizzle, J. E. (1965). The two-period change-over design and its use in clinical trials. *Biometrics*, 467-480.
  35. Harris, R. E., Sundgren, P. C., Craig, A. D., Kirshenbaum, E., Sen, A., Napadow, V., & Clauw, D. J. (2009). Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 60(10), 3146-3152.
  36. Harte, S. E., Harris, R. E., & Clauw, D. J. (2018). The neurobiology of central sensitization. *Journal of Applied Biobehavioral Research*, 23(2), e12137.
  37. Hou, W. H., Wang, T. Y., & Kang, J. H. (2016). The effects of add-on non-invasive brain stimulation in fibromyalgia: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Rheumatology*, 55(8), 1507-1517.
  38. Ihle, K., Rodriguez-Raecke, R., Luedtke, K., & May, A. (2014). tDCS modulates cortical nociceptive processing but has little to no impact on pain perception. *PAIN@*, 155(10), 2080-2087.
  39. Jamieson, G. A., & Sheehan, P. W. (2002). A critical evaluation of the relationship between sustained attentional abilities and hypnotic susceptibility. *Contemporary Hypnosis*, 19(2), 62-74.
  40. Jensen, M. P. (2011). *Hypnosis for chronic pain management: Therapist guide*. Oxford University Press.

41. Jensen MP, Day MA, Miró J. Neuromodulatory treatments for chronic pain: efficacy and mechanisms. *Nat Rev Neurol*. 2014;10 (3):167–178. doi:10.1038/nrneurol.2014.1250
42. Jensen MP, Patterson DR. Hypnotic approaches for chronic pain management clinical implications of recent research findings. *Am Psychol*. 2014;69(2):167–177. doi:10.1037/a003564439. Patterson DR, Jensen MP. Hypnosis and clinical pain.
43. Kaipper, M. B. (2008). Avaliação do inventário de ansiedade traço-estado (IDATE) através da análise de Rasch.
44. Kihlstrom, J. F. (2016). *Hypnosis: Applications*.
45. Kobayashi, M., & Pascual-Leone, A. (2003). Transcranial magnetic stimulation in neurology. *The Lancet Neurology*, 2(3), 145-156.
46. Koroschetz, J., Rehm, S. E., Gockel, U., Brosz, M., Freynhagen, R., Tölle, T. R., & Baron, R. (2011). Fibromyalgia and neuropathic pain-differences and similarities. A comparison of 3057 patients with diabetic painful neuropathy and fibromyalgia. *BMC neurology*, 11(1), 1-8.
47. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology* 2006;67:1568–74
48. Maclure, M. (1991). The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *American journal of epidemiology*, 133(2), 144-153.
49. Martínez-Valero, C., Castel, A., Capafons, A., Sala, J., Espejo, B., & Cardeña, E. (2008). Hypnotic treatment synergizes the psychological treatment of fibromyalgia: a pilot study. *American Journal of Clinical Hypnosis*, 50(4), 311-321.

50. Melzack, R., & Casey, K. L. (1968). Sensory, motivational, and central control determinants of pain: a new conceptual model. *The skin senses, 1*, 423-43.
51. Neumeister, M. W., & Neumeister, E. L. (2020). Fibromyalgia. *Clinics in plastic surgery, 47*(2), 203-213.
52. Oakley, D. & Halligan, P. W. Hypnotic suggestion and cognitive neuroscience. *Cell 20*, 264–270 (2009).
53. Olesen, A. E., Andresen, T., Staahl, C., and Drewes, A. M. (2012). Human experimental pain models 633 for assessing the therapeutic efficacy of analgesic drugs. *Pharmacol. Rev. 64*, 722–79. 634 doi:10.1124/pr.111.005447.
54. Ong, W. Y., Stohler, C. S., & Herr, D. R. (2019). Role of the prefrontal cortex in pain processing. *Molecular neurobiology, 56*(2), 1137-1166.
55. Passard A, Attal N, Benadhira R, Brasseur L, Saba G, Sichere P, Perrot S, Januel D, Bouhassira D. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain* 2007;130:2661–70.
56. Patterson, D. R., & Jensen, M. P. (2003). Hypnosis and clinical pain. *Psychological bulletin, 129*(4), 495.
57. Picard, P., Jusseaume, C., Boutet, M., Dualé, C., Mulliez, A., & Aublet-Cuvellier, B. (2013). Hypnosis for management of fibromyalgia. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis, 61*(1), 111-123.
58. Queiroz, L. P. (2013). Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Current pain and headache reports, 17*(8), 356.
59. Rainville, P., Hofbauer, R. K., Bushnell, M. C., Duncan, G. H., & Price, D. D. (2002). Hypnosis modulates activity in brain structures involved in the

- regulation of consciousness. *Journal of cognitive neuroscience*, 14(6), 887-901.
60. Russo, C., Souza Carneiro, M. I., Bolognini, N., & Fregni, F. (2017). Safety review of transcranial direct current stimulation in stroke. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 20(3), 215-222.
  61. Sarzi-Puttini, P., Giorgi, V., Marotto, D., & Atzeni, F. (2020). Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nature Reviews Rheumatology*, 16(11), 645-660.
  62. Schestatsky, P., Stefani, L. C., Sanches, P. R., Silva Júnior, D. P. D., Torres, I. L. S., Dall-Agnol, L., ... & Caumo, W. (2011). Validation of a Brazilian quantitative sensory testing (QST) device for the diagnosis of small fiber neuropathies. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 69, 943-948.
  63. Sedgwick, P., & Greenwood, N. (2015). Understanding the Hawthorne effect. *Bmj*, 351.
  64. Sehn, F., Chachamovich, E., Vidor, L. P., Dall-Agnol, L., Custodio de Souza, I. C., Torres, I. L., ... & Caumo, W. (2012). Cross-cultural adaptation and validation of the Brazilian Portuguese version of the pain catastrophizing scale. *Pain Medicine*, 13(11), 1425-1435.
  65. Sherman, K. J. (2012). Guidelines for developing yoga interventions for randomized trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012.
  66. Seminowicz, D. A., & Moayedi, M. (2017). The dorsolateral prefrontal cortex in acute and chronic pain. *The Journal of Pain*, 18(9), 1027-1035.
  67. Silva, A. F., Zortea, M., Carvalho, S., Leite, J., da Silva Torres, I. L., Fregni, F., & Caumo, W. (2017). Anodal transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex modulates

- attention and pain in fibromyalgia: randomized clinical trial. *Scientific reports*, 7(1), 1-11.
68. Thompson, T., Terhune, D. B., Oram, C., Sharangparni, J., Rouf, R., Solmi, M., ... & Stubbs, B. (2019). The effectiveness of hypnosis for pain relief: A systematic review and meta-analysis of 85 controlled experimental trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 99, 298-310.
69. Valdés, M., Collado, A., Bargalló, N., Vázquez, M., Rami, L., Gómez, E., & Salamero, M. (2010). Increased glutamate/glutamine compounds in the brains of patients with fibromyalgia: a magnetic resonance spectroscopy study. *Arthritis & Rheumatism*, 62(6), 1829-1836.
70. Valet M, Sprenger T, Boecker H, et al. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain – an fibromyalgiaRI analysis. *Pain*. 2004;109(3):399–408. doi:10.1016/j.pain.2004.02.033
71. Vanhaudenhuyse, A., Laureys, S. & Faymonville, M. E. Neurophysiology of hypnosis. *Neurophysiol. Clin.* 44(4), 343–353 (2014)
72. Wager TD, Atlas LY: The neuroscience of placebo effects: Connecting context, learning and health. *Nat Rev Neurosci* 16:403-418, 2015. <https://doi.org/10.1038/nrn3976>
73. Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. L., ... & Walitt, B. (2016, December). 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 46, No. 3, pp. 319-329). WB Saunders.
74. Wurtman, R. J. (2010). Fibromyalgia and the complex regional pain syndrome: similarities in pathophysiology and treatment. *Metabolism*, 59, S37-S40.

75. Yunus, M. B. (2008, June). Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 37, No. 6, pp. 339-352). WB Saunders.
76. Zech, N., Hansen, E., Bernardy, K., & Häuser, W. (2017). Efficacy, acceptability and safety of guided imagery/hypnosis in fibromyalgia—A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Pain*, 21(2), 217-227.
77. Zortea, M., Ramalho, L., Alves, R. L., Alves, C. F. D. S., Braulio, G., Torres, I. L. D. S., ... & Caumo, W. (2019). Transcranial direct current stimulation to improve the dysfunction of descending pain modulatory system related to opioids in chronic non-cancer pain: an integrative review of neurobiology and meta-analysis. *Frontiers in neuroscience*, 13, 1218.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo demonstrou que a analgesia hipnótica aumentou significativamente a tolerância à CPT em comparação com a ETCC e o repouso. Já a ETCC anodal sobre o córtex dorsolateral pré frontal esquerdo aumentou o SICl e o MEP, em comparação com as demais intervenções. Ainda, identificamos que pacientes com maior suscetibilidade hipnótica tendem a apresentar um efeito maior do tDCS sobre a excitabilidade cortical aferida por MEP e SICl.

Esses resultados são inovadores, uma vez que pudemos identificar diferenças expressivas entre os mecanismos neuromodulatórios da dor ativados na hipnose e no a-ETCC DLPFC.

A analgesia hipnótica aumentou a tolerância máxima à dor por frio, significando que as participantes hipnose conseguiam suportar níveis elevados de dor por mais tempo após a hipnose. Entendemos que a sugestão de analgesia hipnótica agiu principalmente sobre aspectos atencionais afetivo-motivacionais e cognitivos da dor. Seus mecanismos foram em grande partes corticais apenas, podendo ter envolvido redes neurais e regiões responsáveis processamento afetivo, controle atencional e funções cognitivas.

A a-ETCC anodal sobre o DLPFC esquerdo por outro lado teve um efeito sobre as vias motoras descendentes, identificado pelo aumento no potencial motor evocado, assim como aumentou a inibição intracortical curta. A elevação do MEP reflete a latência de despolarização dos neurônios espinhais e a integridade de condução de sinais por este caminho

descendente. As mudanças no SICI sugerem que a estimulação anodal sobre o DLPFC esquerdo aumentou a ação de mecanismos inibitórios no córtex motor. Sabemos que a estimulação no DLPFC é associada principalmente a modulação do sistema límbico e o córtex anterior cingulado que são responsáveis por componentes cognitivos e motivacionais da dor e além. No entanto observamos na nossa pesquisa que o seu efeito também se estende até vias motoras cortico-espinhais. Observamos também que esse efeito do tDCS na excitabilidade das vias motoras está positivamente associado com o nível de suscetibilidade hipnótica das participantes. Esse resultado pode sugerir uma relação entre os mecanismos corticais do tDCS e da hipnose.

Observar os efeitos de técnicas neuromodulatórias como hipnose e a-ETCC nessas medidas nos ajuda a compreender como essas técnicas podem alterar a neuroplasticidade disfuncional de redes neurais envolvidas na dor crônica. Resultados que podem servir de base para customizar o tratamento conforme especificidades de cada indivíduo com fibromialgia. Essa pesquisa também gera novas perguntas sobre a existência de mecanismos comuns no efeitos da analgesia hipnótica e tDCS nas redes corticais, e qual seria o efeito combinado de ambas as técnicas na dor crônica.



## PERSPECTIVAS FUTURAS

O presente estudo representa um marco na compreensão sobre os efeitos da hipnose e da estimulação transcraniana de corrente contínua sobre a dor crônica. Pudemos observar que o efeito da analgesia hipnótica envolve diferentes mecanismos neuromodulatórios do que a a-ETCC sobre DLPFC na fibromialgia. Porém esses efeitos ainda não são completamente compreendidos, o que leva a novas dúvidas sobre os efeitos das técnicas no sistema nervoso central. Com base nos nossos resultados, pesquisas futuras podem ser desenvolvidas com o objetivo de complementar o entendimento das funções da hipnose e ETCC em: mudanças de excitabilidade cortical, ativação de redes neurais, participação no sistema modulatório descendente de dor e marcadores de neuroplasticidade.

Nossa pesquisa anterior com sujeitos saudáveis mostrou que o efeito de ambas as técnicas no processamento da dor e no sistema modulatório descendente da dor era dependente do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). As diferenças entre as intervenções no sistema modulatório descendente da dor (SMDD) avaliadas através do teste de modulação condicionada da dor só se fizeram evidentes em análise multivariada controlando para os níveis de BDNF sérico. O BDNF está diretamente associado com as disfunções encontradas na Fibromialgia e em outras síndromes de dor crônica. Esses resultados reforçam a importância de realizar novos estudos com hipnose e tDCS em pessoas com fibromialgia que se controle os níveis de BDNF. Polimorfismos do gene do BDNF Val66Met, polimorfismos dos genes COMT, níveis de interleucinas e beta-endorfinas também possuem um papel importante da patofisiologia da fibromialgia e nos efeitos de técnicas neuromodulatórias, e podem ser estudadas em novos ensaios clínicos com hipnose e ETCC.

Outra pergunta importante que levantamos no estudo foi se há uma possível semelhança entre o efeito da analgesia hipnótica e da ETCC. Pois houve uma associação positiva entre o grau de suscetibilidade à hipnose com o efeito do ETCC sobre MEP e SICl. De fato, em nosso estudo anterior com pacientes saudáveis, combinamos as duas técnicas neuromodulatórias. Observamos que essa combinação potencializa o efeito das técnicas sobre a percepção da dor em comparação com as intervenções individuais, no entanto a combinação teve menor efeito sobre a modulação da dor condicionada com comparação com tDCS apenas. O que também pode sugerir um efeito da combinação de mecanismos neuromodulatórios diferentes. Logo, um alvo interessante seria observar qual é o efeito combinado das duas técnicas em pacientes com fibromialgia. Notamos também no presente estudo uma correlação entre a suscetibilidade hipnótica e mudanças na excitabilidade cortical por ETCC, o que leva a necessidade de uma melhor compreensão sobre a interação entre hipnose, hipnotizabilidade e ETCC.

Com base nessa problematização planejamos um ensaio clínico futuro randomizado cruzado e controlado por sham. Nesse estudo as pacientes serão alocadas em 5 intervenções: Hipnose apenas, Repouso, a-ETCC I-DLPFC, Hipnose combinada com a-ETCC I-DLPFC ativo e Hipnose combinada com a-ETCC I-DLPFC placebo. Planejamos também observar a interação que marcadores biológicos como níveis séricos de BDNF, polimorfismos genéticos do BDNF e da COMT, beta endorfinas e marcadores inflamatórios se relacionam com o efeito das técnicas no processamento da dor. A suscetibilidade hipnótica também será levada em conta, assim como sua correlação com os demais parâmetros de excitabilidade cortical, percepção da dor e marcadores biológicos.

Por fim, essa dissertação abre portas para novas perguntas sobre a patofisiologia da fibromialgia e o papel de técnicas neuromodulatórias na mesma. E com novas perguntas surgem novos estudos, em um fluxo constante de descobertas e ciência que vai nos permitir desenvolver novos tratamentos efetivos para dor crônica e a compreensão de fenômenos complexos corticoespinhais.

## ANEXO I

### DESCRIÇÃO DAS TÉCNICAS DE HIPNOSE

#### *Indução*

Por favor, fique à vontade... Feche os seus olhos e permita-se relaxar... Faça algumas respirações profundas... e perceba que conforme o ar sai, você pode se sentir ficando mais e mais relaxada. Você pode continuar a relaxar, conforme eu falo com você... e cada vez que solta o ar, pode se sentir ficando mais e mais relaxada... Mais e mais relaxada. Mas por mais relaxada que fique, vai continuar podendo ouvir a minha voz, e poderá responder às minhas sugestões. Se por acaso precisar, poderá mudar a posição do seu corpo para ficar ainda mais relaxada, e isso não ficará no caminho da sua experiência com a hipnose. Se quiser falar algo para mim, também conseguirá fazer facilmente, sem interromper a sua experiência hipnótica.

Agora, você pode querer relaxar ainda mais, e conforme relaxa, pode sentir uma leve sensação de formigamento nos seus dedos das mãos... Ou dos pés... E se sentir, pode confortá-la, porque vais saber que é uma sensação de relaxamento que algumas pessoas têm quando começam a experimentar a hipnose. Deixe o seu corpo relaxar. Apenas comece a sentir uma sensação de calma se espalhar... E de paz... Deixando ir todas as suas preocupações... Deixe que flutuem pra longe, como nuvens no vento... Dissipando... Desvanecendo... Apenas relaxe mais e mais... Se sentindo cada vez mais e mais em paz, mais calma... Mais confortável e segura... Nada pra te

perturbar... Nada para incomodar... Mais e mais profundamente relaxada, conforme tu entra em um confortável e prazeroso estado de hipnose... Ficando tão profundamente envolvida na hipnose que pode ter todas as experiências que desejar ter... Profundo o suficiente para viver o que quer que queira viver... Mas apenas as vivências que você quiser... Apenas as suas próprias vivências.

E você pode focar sua atenção na ponta dos seus pés... Seu dedão direito... E seu dedão esquerdo... Deixando os dedões relaxarem... Mais e mais... Mais e mais relaxados. E deixe o relaxamento se espalhar dos seus dedões para os seus pés, e deixe seus pés relaxarem. Deixe que se tornem mais e mais relaxados... Você vai se sentindo mais calmo e relaxado. E agora prestando atenção nos seus tornozelos e panturrilhas... Me pergunto se tu consegue deixar ir... Soltar e relaxar conforme talvez tu sinta uma sensação confortável de calor nos seus tornozelos ou panturrilhas... Talvez seja uma sensação legal e confortável... Na sua perna direita ou na sua perna esquerda. Apenas deixe que as pernas relaxem... Mais e mais relaxadas... Mais e mais completamente relaxadas.

E o relaxamento se espalha pelas suas coxas... Suas coxas relaxam mais e mais... Apenas deixando ir. E pode permitir que a cintura relaxe. Apenas deixe que fique solta... relaxando mais e mais. Relaxe o seu estômago. Permita que o seu estômago se torne completamente relaxado. Note como ele se sente, pode deixar se sentir completamente relaxado... E deixe o relaxamento se espalhar subindo para o seu peito. Permita que todos os nervos e músculos do seu peito relaxem completamente... Relaxados... Soltos... Sinta a paz se espalhar conforme se sente tão à vontade... Tão seguro..... Seu corpo e mente estão relaxados e em paz. E agora, suas costas podem relaxar, e os seus ombros. Permita-se sentir o relaxamento nas suas costas e ombros... Mais e mais relaxada... Solta e completamente relaxada.

Deixe que o relaxamento se espalhe através dos seus braços, descendo até suas mãos e dedos. Relaxe mais e mais... Preste atenção nas sensações nos

seus braços e mãos. Seus dedos se sentem mais pesados do que leves ou mais leves do que mais pesados? Foque em seu braço direito em cima... No antebraço... Sua mão direita... E dedos... Relaxando completamente, tão relaxado... Completamente relaxado. E agora seu braço esquerdo... Relaxando completamente, tão relaxado... Completamente relaxado. Me pergunto se tu pode ir ainda mais fundo agora. Mais e mais profundamente... Assim como tu deseja... Tão confortável e profundo como gostaria de estar.

Tu pode querer imaginar estar em algum lugar pacífico e relaxante. Eu gosto de imaginar que estou deitado em uma praia quieta em um dia ensolarado e morno, com um lindo céu azul com algumas nuvens crespas flutuando... Eu posso imaginar a sensação de uma brisa leve... Cheiro de sal do ar da praia... Mas você pode imaginar estar em qualquer lugar que queira. Pode ser algum lugar em que já tenha estado... Ou um lugar em que gostaria de estar. Ou apenas um lugar na sua imaginação. Não importa... Tudo o que importa é o seu conforto... Sua paz.

Seja o que for, é tão pacífico e calmo... Algum lugar onde você pode apenas permitir ser você mesmo... onde você pode se sentir completamente a vontade e contente. E pode se imaginar realmente estando lá... Vendo, através do olho da sua mente, as coisas que veria caso realmente estivesse lá agora... Sentindo as coisas que você sentiria... ouvindo os sons que iria ouvir... Sentindo os cheiros. E enquanto você está em seu lugar perfeito, eu vou contar de um até dez. E a cada número você vai mergulhar mais e mais profundamente na hipnose... Mais e mais... Capaz de viver o que quiser experimentar. Um... Indo mais e mais profundo... Dois, mais e mais concentrado e equilibrado... Três... Quatro... Mais profundo e mais profundo... Cinco... Seis... Sete... Ainda mais profundo que antes... Tão profundo que você pode ter a vivência de qualquer experiência que desejar... Oito... Nove... Dez... Muito profundo agora... Muito profundo... Completamente bem consigo mesmo... Completamente absorto.

Baseada na indução de Kirsch, I., Lynn, S.J., & Rhue, J.W. (1993). Introduction to clinical hypnosis. In J.W.Rhue, S.J. Lynn, & Kirsch (Eds), Handbook of clinical hypnosis (pp.12-14).Washington, D. C.: American Psychological Association.

### ***Sugestão para a analgesia hipnótica***

A cada respiração, respire conforto para dentro, e tudo aquilo que é ruim é solto pra fora. Você pode se sentir satisfeita, é claro, mas também pode estar surpresa que é muito mais fácil agora apenas deixar de lado sentimentos desagradáveis, de simplesmente não prestar atenção em nada que não seja o seu conforto... Tão mais fácil de aproveitar o relaxante, pacífico conforto em cada respiração. Tão simples, tão natural, prestar atenção na sua respiração.

E você também pode perceber o quão satisfeito e surpreso pode estar ao notar como sua mente é cada vez mais e mais capaz de eliminar ou reduzir qualquer dor. Sua mente é agora capaz de identificá-la e reduzi-la. E a partir de agora, você não vai sentir mais dor... você não sentirá nenhuma dor depois de acordar. Sua mente vai ser capaz de controlar as sensações de todo o seu corpo... Sua mente controla as sensações do seu corpo, e depois que despertar, você não vai sentir mais nenhum tipo de dor... A partir de agora... E depois que despertar, não vai sentir nenhum tipo de dor... Eu vou contar de um até dez e você não vai sentir dor... Sua mente vai controlar todas as sensações do seu corpo e você não vai sentir dor depois de acordar. Um ... Você vai se sentindo ainda mais relaxada e confortável... Dois... Vai ficando ainda mais relaxada e se sentindo bem... Três... Sentindo cada vez melhor, não vai sentir dor depois que estiver desperta... Quatro ainda mais relaxada... Depois de acordar, um algômetro vai ser posto em seu braço... A mão no gelo ... E você não vai sentir nenhum tipo de dor... Cinco... Vai estar relaxada e sem dor... Seis... Sua mente vai controlar todas as sensações do seu corpo... Vai controlar e você não vai sentir dor depois que acordar... Sete... Você relaxa ainda mais... Se sentindo muito bem... Relaxa e tem sensações boas... Oito...

Muito profundo, não será capaz de sentir qualquer tipo de dor na periferia do seu corpo quando estiver acordada... Nove... Não vai sentir dor... Seu cérebro controla todas as sensações da periferia do teu corpo... Não vai sentir nenhuma dor... Dez... Seu cérebro agora controla todas as suas sensações do seu corpo.. E você não vai sentir dor depois de acordar... Se sente ainda mais relaxado e confortável... Quando acordar não vai sentir nenhum tipo de dor.

Baseada nas sugestões de: Jensen, M. P. (2011, p 158). *Hypnosis for chronic pain management: Therapist guide*. Oxford University Press.

## ANEXO II

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº CAAE\_63863816.0.0000.5327

Título do Projeto: EFEITO DA HIPNOSE COMBINADA A ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA DE CORRENTE CONTÍNUA NA DOR E NA EXCITABILIDADE CORTICAL NA FIBROMIALGIA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO.

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar se a hipnose associada à estimulação transcraniana de corrente contínua pode influenciar na percepção de dor e na excitabilidade cortical em pacientes com fibromialgia. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Laboratório de Dor & Neuromodulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

A hipnose é uma técnica que a pessoa responde a informações oferecidas por um instrutor sobre um determinado assunto. Após isto, a pessoa experimentará relaxamento.

A estimulação transcraniana de corrente contínua é uma técnica em que se aplica uma corrente elétrica fraca contínua por 20 minutos, na qual iremos utilizar eletrodos (dispositivos circulares metálicos) que serão colocadas na sua cabeça e pelos quais passarão a corrente elétrica que não causa dor. Esta técnica já é aplicada como tratamento da dor e outras condições.

Se você aceitar participar da pesquisa você terá que comparecer ao Centro de Pesquisa Clínica (CPC) do HCPA em cinco dias, semanalmente, para realizar os seguintes procedimentos:



1. Responder algumas perguntas (questionários) sobre dor, a capacidade de ser hipnotizado e perguntas gerais sobre seu estado de ansiedade e de ânimo, sentimentos que você tem em relação à sua rotina.

2. Avaliação da dor: Será colado no seu antebraço um instrumento (aparelho) que aquece a temperaturas seguras (não queima a pele, em torno de 35°C). Durante um dos momentos de aquecimento do aparelho você colocará sua mão em um recipiente com água gelada por até um minuto e atribuirá uma nota à sensibilidade ao calor do braço com o aparelho. Também será pedido que coloque sua mão em um balde com gelo a uma temperatura aproximada de 0 C°.

3. TMS: Um pesquisador irá colocar um aparato sobre a sua cabeça que produzirá estímulos magnéticos que desencadeiam contrações musculares fracas. Ao mesmo tempo, serão colocados eletrodos na superfície da sua mão direita com o objetivos de detectar os estímulos elétricos gerados pela estimulação magnética.

4. Estimulação transcraniana de corrente contínua: Será colocada uma touca com eletrodos molhados com soro fisiológico sobre sua cabeça. A corrente dos eletrodos será ligada em uma corrente ascendente e mantida por vinte minutos a 2mA.

5. Sessão de hipnose: O pesquisador falará frases que o induzem estado profundo de concentração e relaxamento, com sugestões para a redução da dor futura. Esta etapa irá durar em torno de 20 minutos.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são: primeiramente sensação de calor e frio durante os testes de avaliação de dor. Na aplicação da estimulação transcraniana de corrente contínua, você terá o desconforto de colocar uma touca com eletrodos que podem causar sensações de coceira no seu couro cabeludo acionado pela estimulação elétrica. Na aplicação do TMS, é possível que sinta certo desconforto no couro cabeludo durante a estimulação, assim como

formigamento ou espasmos nos músculos faciais. Não são esperados riscos ou desconfortos relacionados à hipnose, contudo, você poderá experimentar um processo de relaxamento profundo e perder a noção de tempo após o processo, por exemplo: após à técnica, ter a percepção de ter permanecido sob este estado de relaxamento profundo durante três horas, enquanto, de fato, permaneceu apenas 20 minutos. Caso você tenha algum desconforto maior durante a aplicação dos procedimentos, poderá desistir de participar a qualquer momento.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa não são diretamente relacionados a você. Caso tenha interesse, receberá os resultados das aplicações realizadas. A pesquisa contribuirá para uma melhor compreensão dos estudos com dor.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, porém, poderá ser ressarcido por despesas decorrentes de sua participação, cujos custos serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

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

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Prof. Dr. Wolnei Caumo, pelo telefone (33596377), com o pesquisador Gerardo Beltran, pelo telefone (33596377) ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

\_\_\_\_\_  
Nome do participante da pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador que aplicou o Termo

\_\_\_\_\_  
Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_



## ANEXO III - CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomized trial\*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page ART 1
<b>Title and abstract</b>			
	1a	Identification as a randomized trial in the title	64
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	66
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	68-72
	2b	Specific objectives or hypotheses	72
<b>Methods</b>			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	72-74
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	73
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	74
	4b	Settings and locations where the data were collected	75
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	76-77
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	78
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	-
Sample size	7a	How sample size was determined	83
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	-

Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	84
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	84
Allocation Concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	84
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	84
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	84-85
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	84-85
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	85-86
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	85-86
<b>Results</b>			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analyzed for the primary outcome	87
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	86
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	73
	14b	Why the trial ended or was stopped	-
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	87-88

Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	89
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	90-91
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	90-91
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	101
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	-
<b>Discussion</b>			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	107-108
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	102-104
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	103-106
<b>Other information</b>			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	68
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	68
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	65-66

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