

Efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua e treino cognitivo da memória de trabalho em pacientes com fibromialgia.

Thomás Nunes Ribeiro

Monografia apresentada como exigência parcial do Curso de Especialização em
Neuropsicologia – sob orientação do
Prof. Dr. Maxciel Zortea

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Instituto de Psicologia
Porto Alegre, Janeiro/2017

Sumário

Resumo	4
Abstract	5
Capítulo 1	6
1. Apresentação	6
Capítulo 2	8
2. Introdução	8
2.1 Estimulação transcraniana como ferramenta terapêutica	8
2.2 Reabilitação e treino cognitivo e sua associação à estimulação transcraniana	10
2.3 Neuropsicologia da memória de trabalho	11
2.4 Fibromialgia e a relação com a memória de trabalho	13
Capítulo 3	15
3. Objetivos.....	15
3.1 Objetivo Geral	15
3.2 Objetivos específicos.....	15
Capítulo 4	16
4. Método.....	16
4.1 Delineamento e aspectos éticos	16
4.2 Amostra	16
4.3 Recrutamento, randomização e cegamento	16
4.4 Procedimentos gerais.....	17
4.5 Intervenção	17
4.6 Instrumentos e medidas	18
4.7 Análises estatísticas	19
Capítulo 5	20
5. Resultados.....	20
5.1 Diferenças entre grupos	20
5.2 Diferenças entre sessões de tratamento	21
5.3 Diferenças conforme o tipo de estímulo.....	23
5.4 Correlações	23
Capítulo 6	25
6. Discussão	25
Capítulo 7	29
7. Considerações finais	29

Capítulo 8	30
8. Referências	30

Resumo

A dor musculoesquelética crônica e generalizada é uma das principais queixas de pacientes com fibromialgia. Porém, outros sintomas como fadiga, distúrbios do sono, disfunção cognitiva, ansiedade ou episódios depressivos também estão presentes. Como forma de tratamento, são poucas evidências de que um procedimento único foi capaz de amenizar esta gama de sintomas. Nesse sentido a combinação entre estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) e um treino cognitivo pode alcançar maior efeito clínico. O objetivo deste estudo foi analisar o desempenho de pacientes com fibromialgia durante tratamento/intervenção combinada com tDCS e treino de memória de trabalho (MT). Foi realizado um estudo transversal com medidas repetidas, proveniente de um ensaio clínico randomizado duplo cego com controle-*sham*. Participaram 23 mulheres, com idades entre 24 e 69 anos ($M = 48,35$; $DP = 10,33$), de diversos níveis de escolaridade (fundamental incompleto até superior completo) com diagnóstico de FM. As pacientes participaram de um tratamento com tDCS combinado a um treino cognitivo, utilizando-se a tarefa computadorizada *Dual n-back*. Foram mensurados sintomas de depressão, ansiedade, bem como MT através de escores específicos. Encontrou-se que as pacientes tiveram melhora da acurácia de MT ao longo das oito sessões de tratamento, bem como melhor desempenho em estímulos visuais comparados a auditivos. Contudo, a estimulação ativa por tDCS não diferiu da estimulação simulada (*sham*). Limitações são apontadas. O estudo de pacientes com fibromialgia através de treino cognitivo pode representar avanços importantes, pois estes pacientes possuem queixas frequentes no que diz respeito a funções como atenção, MT e funções executivas.

Palavras-chave: treino cognitivo, estimulação transcraniana por corrente contínua, fibromialgia, memória de trabalho.

Abstract

Chronic and generalized musculoskeletal pain is one of the main complaints of patients with fibromyalgia. However, symptoms such as fatigue, sleep disturbs, cognitive dysfunction, anxiety and depressive episodes are also present. As a treatment approach, there is lack of evidence that a single procedure would be capable of minimize these symptoms. Therefore, a combination of transcranial direct current stimulation (tDCS) with a cognitive training may generate a stronger clinical effect. The objective of this study was to analyze the performance of patients with fibromyalgia during a combined treatment with tDCS and working memory training. A repeated-measures transactional study, from a double-blinded controlled-sham randomized clinical trial, was performed. Twenty-three women, aged 24 to 69 years-old ($M = 48.35$; $SD = 10.33$), with different schooling levels (from incomplete primary school to complete superior courses) diagnosed with fibromyalgia participated. They undertook a combined tDCS-cognitive training treatment, using a computerized Dual n-back task. Measures of depressive and anxiety symptoms, as well as working memory performance, were taken. We found that patients enhanced their working memory accuracy across the eight sessions of treatment and a better performance for visual than auditory stimuli. However, tDCS active stimulation did not differ from tDCS sham stimulation. Limitations are highlighted. The study with patients with fibromyalgia through cognitive training may have relevant advances, because these patients have constant complaints about their attention, memory and executive functions.

Keywords: cognitive training, transcranial direct current stimulation, fibromyalgia, working memory.

Capítulo 1

1. Apresentação

A dor musculoesquelética crônica e generalizada é uma das principais queixas de pacientes com fibromialgia. Porém outros sintomas também estão associados a estas queixas, sendo eles fadiga, distúrbios do sono, disfunção cognitiva, ansiedade ou episódios depressivos, podendo muitas vezes ser confundidos com diversas outras doenças (Helfenstein, Goldenfum & Siena, 2012; Wilcke-Schmidt & Clauw, 2011). Como forma de tratamento, ainda não se provou nenhum procedimento capaz de amenizar a gama completa de sintomas da fibromialgia (Marlow, Bonilha & Short, 2013).

Nesse sentido com o surgimento da estimulação cerebral não invasiva, mais precisamente a estimulação transcraniana por corrente contínua – (tDCS), esta pode ser uma opção terapêutica viável para estes casos, pois o uso desta técnica na prática clínica possui algumas vantagens, como baixo custo de operacionalização, poucos efeitos colaterais e uma comprovada função modulatória (Brunoni, Pinheiro & Boggio, 2012). Essas técnicas neuromodulatórias não invasivas, como a tDCS, possuem fins terapêuticos e são realizadas por meio da estimulação ou da inibição da atividade neuronal com processos físicos, e tem o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Moraes, Romano-Silva, Malloy-Diniz & Boggio, 2016).

A combinação entre tDCS e um treino de memória de trabalho (MT), como a tarefa *Dual n-back* utilizada neste estudo, sugere que quando a mesma é administrada durante uma tarefa de MT o seu efeito pode resultar em um melhor desempenho nesta função cognitiva. Esta hipótese será avaliada ao longo deste estudo, que consiste de dados preliminares de um ensaio clínico randomizado para pacientes com fibromialgia, realizado no Laboratório de Dor & Neuromodulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Nesta monografia, será relatado o estudo cujo objetivo geral foi analisar o desempenho de pacientes com fibromialgia durante tratamento/intervenção combinada com tDCS e treino de MT. Além deste, outros objetivos foram: a) comparar os grupos com tDCS ativo e tDCS *Sham* quanto as medidas de MT; b) verificar se há um aumento do *span* de MT ao longo do tratamento; c) comparar o desempenho dos participantes conforme o tipo de estímulo na tarefa *Dual n-back*; d) verificar se há relação entre o desempenho de MT e características sociodemográficas e de saúde mental.

O estudo de pacientes com fibromialgia através de treino combinado com a estimulação pode representar avanços importantes com seus possíveis resultados, pois estes pacientes possuem queixas frequentes no que diz respeito a funções como atenção,

MT e funções executivas, obtendo desempenhos rebaixados nestas funções. Este processo pode proporcionar melhores desempenhos além de melhorias na qualidade de vida desse público.

2. Introdução

2.1 Estimulação transcraniana como ferramenta terapêutica

O início dos estudos com estimulação elétrica controlada data dos séculos XVIII e XIX, onde o uso terapêutico desta técnica foi impulsionado pela descoberta de princípios básicos de eletromagnetismo tornando possível a criação de métodos capazes de manipular correntes elétricas através da primeira pilha voltaica, desenvolvida em 1800 por Alessandro Volta (Brunoni, Boggio & Fregni, 2012). Alguns experimentos com animais e cadáveres humanos foram conduzidos durante esse período, no qual era feito uso da pilha voltaica. Alessandro Volta, Luigi Galvani e Giovanni Aldini, contribuíram para que a estimulação elétrica como instrumento terapêutico se desenvolvesse, mas a falta de conhecimento especializado da neurofisiologia humana da época retardou o rápido avanço. Em meados do século XX a neuromodulação sofreu uma revolução através da eletroconvulsoterapia. Nessa época, também se dava início ao estudo de métodos como a estimulação cerebral transcraniana por corrente contínua e alternada, que logo foi ofuscada pela psicofarmacologia.

Entre os anos de 1970 e 2000 ocorreu o avanço mais importante dessa fase com o desenvolvimento da estimulação magnética transcraniana cerebral, onde experimentos foram feitos utilizando um aparelho que induzia pulsos eletromagnéticos fortes para excitar o córtex motor, ocasionando movimentos involuntários das regiões do corpo correspondente à região do córtex estimulada. As pesquisas sobre o tema iniciaram em 1980-1990, mas foi na última década que se observou o ressurgimento da técnica de aplicação de correntes elétricas diretas de baixa intensidade, através do crânio, utilizando protocolos bem estabelecidos, o que garantiu a atenção em pesquisa clínica (Brunoni et al., 2012).

A estimulação transcraniana por corrente contínua (*transcranial direct current stimulation* – tDCS) é uma das várias técnicas de estimulação cerebral não invasiva desenvolvida nos últimos anos, que permite a modulação da atividade e excitabilidade cortical, resultando em alterações de funções psicológicas e processos comportamentais (Shin, Foerster & Nitsche, 2015). O uso desta técnica na prática clínica possui algumas vantagens, pois além de ter sido comprovada sua função modulatória, possui um baixo custo, poucos efeitos colaterais, e possui potencial de eficácia em diversas especialidades médicas, como a neurologia, psiquiatria e reabilitação física (Brunoni, Pinheiro & Boggio, 2012).

Vários estudos, segundo Shin et al. (2015), tem mostrado que a tDCS sobre o córtex pré-frontal em pacientes com transtorno depressivo maior, é capaz de melhorar as funções cognitivas e o processamento de informações relacionadas com a emoção. Também, foi relatada por Bennabi, Pedron, Haffen, Monnin, Peterschmitt e Waes (2014), efeitos benéficos sobre a memória e atenção nesses pacientes deprimidos que foram submetidos a estimulação do córtex pré-frontal dorso lateral esquerdo. Nesse sentido, a melhoria do desequilíbrio da atividade cortical e subcortical e também da plasticidade, pode ser uma maneira de tratar a depressão (Shin et al., 2015).

Propriedades cognitivas que melhoram através de tDCS também têm sido exploradas numa série de doenças neurológicas, sendo assim também se hipotetizou que estas funções cognitivas poderiam ser melhoradas na doença de Alzheimer. Por exemplo, Bennabi et al. (2014), relataram que após o uso da tDCS anódica no córtex pré-frontal e temporal, houve efeitos de facilitação de curto prazo em memória de reconhecimento visual. Também tem sido demonstrado que uma única sessão seguida de tDCS tem sido associadas a melhoras em quadros de fibromialgia, Parkinson, epilepsia e problemas motores decorrentes de acidente vascular cerebral (Moraes et al., 2016).

Através da utilização de determinadas tarefas cognitivas, é possível associar o recrutamento de uma determinada estrutura do sistema nervoso central de interesse e a estimulação desta estrutura por meio da tDCS. Efeitos mais robustos têm sido relatados com a combinação da estimulação e uma tarefa cognitiva (Andrews, Enticott, Daskalakis & Fitzgerald, 2011). Um dos mecanismos que explica este efeito é o fortalecimento da potenciação de longa-duração (*long-term potentiation – LTP*). O efeito de aumento da excitabilidade local é fortalecido pela atividade focalizada em um sistema neuronal específico que, após diversas sessões, produz LTPs, que facilitam a transmissão de potenciais de ação futuramente em vias excitatórias. Nesse sentido a utilização da estimulação cerebral não invasiva, como uma ferramenta, permite que seja investigado aspectos importantes referentes a neurociência cognitiva, e também como forma de reabilitação de pacientes (Campanhã, Baptista, Giglio, di Siervi & Boggio, 2012).

A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua foi inserida recentemente no campo da pesquisa e aplicações terapêuticas em neuropsicologia. Porém, a tDCS tem demonstrado sucesso quando explica fundamentos fisiológicos de processos da cognição, afeto e comportamento em humanos saudáveis. Nesse sentido, a tDCS pode ser uma ferramenta importante para manejar sintomas clínicos em pacientes que sofrem de doenças neurológicas ou psiquiátricas (Shin et al., 2015).

2.2 Reabilitação e treino cognitivo e sua associação à estimulação transcraniana

O termo “Reabilitação Cognitiva” costuma ser utilizado para descrever tratamentos que são dirigidos a pessoas que apresentam algum tipo de lesão cerebral. No campo da reabilitação cognitiva existem diversas abordagens devido a diversidade de alterações associadas aos problemas cognitivos. A designação deste termo está vinculada ao desenvolvimento do raciocínio a partir dos modelos de reabilitação motora e física, e por abordar déficits do funcionamento cognitivo, intitulou-se “reabilitação cognitiva”, (Abrisqueta-Gomez & Silva, 2016).

Foi nas últimas décadas que, conforme Abrisqueta-Gomez (2012), alusões a modelos conceituais de Reabilitação Neuropsicológica começaram a ser mencionadas. As primeiras tentativas de reabilitação de pacientes têm sido documentadas desde meados do século XIX, começando com pacientes com afasia. O entendimento dessas lesões foi se intensificando com o regresso de soldados feridos de guerra, que comumente apresentavam traumatismo cranioencefálico (TCE), e também, posteriormente, vítimas de acidente de trânsito. Diante desses fatos, nos países desenvolvidos, observou-se a necessidade de fornecer além de programas de reabilitação física, programas onde houvesse tratamento alternativo para déficits cognitivos.

Diante de tantas abordagens em reabilitação cognitiva, a abordagem de reabilitação neuropsicológica holística tem sido destacada por, Abrisqueta-Gomez e Silva (2016), pois segundo os autores, essa abordagem proporciona um cenário amplificado no que se refere ao entendimento dos problemas que dizem respeito à execução das atividades da vida diária, relações interpessoais e qualidade de vida. Neste modelo o trabalho interdisciplinar se destaca, incluindo o paciente e os familiares no planejamento e participação nos programas. É um processo de duas vias, onde o paciente é ativo no processo. Esse tipo de intervenção possibilita o tratamento de déficits emocionais, comportamentais, de personalidade e da motricidade, bem como deficiências cognitivas do paciente (Uehara & Woodruff, 2016).

A reabilitação cognitiva pode ser considerada uma complementação da reabilitação neuropsicológica, sendo um de seus cinco componentes, que fazem parte a psicoterapia, o estabelecimento de um ambiente terapêutico, a psicoeducação e o trabalho com os familiares e o paciente. Assim, durante reabilitação cognitiva são usadas técnicas com o objetivo de capacitar pacientes e familiares para saberem conviver, contornar, reduzir ou superar as deficiências cognitivas resultantes de lesões neurológicas. Entre essas técnicas estão presentes a estimulação, treinos e exercícios cognitivos, visando minimizar os problemas enfrentados no dia a dia do paciente (Uehara & Woodruff, 2016).

A estimulação combinada ao treino cognitivo, foi relatado por Campanhã et al. (2012) em estudo que investigou o benefício da Estimulação Magnética Transcraniana por Corrente Contínua associada a uma tarefa de memória de trabalho (MT) chamada *n-back*. Como resultado do estudo obteve-se evidências de que quando a tDCS é administrada durante o desempenho de uma tarefa de MT o seu efeito pode resultar em um melhor desempenho em outra tarefa equivalente aplicada em um momento posterior. Estes estudos tem apontado para o uso dessas técnicas como forma de facilitar o aprendizado ou até mesmo auxiliar em reabilitação.

A Estimulação transcraniana por corrente contínua está surgindo como um meio seguro e relativamente de baixo custo de modular tanto processos psicológicos como fisiológicos através de aplicação não invasiva de correntes de baixa voltagem no cérebro. Vários estudos têm demonstrado efeitos benéficos da tDCS nas funções da memória em populações neuropsiquiátricas, bem como em indivíduos saudáveis. Porém, apesar dessas promissoras promessas, o nível de eficácia com que esta nova tecnologia pode modular a cognição, bem como os parâmetros necessários para alcançar estes resultados, ainda não foram totalmente elucidados (Hill, Fitzgerald & Hoy, 2015).

2.3 Neuropsicologia da memória de trabalho

O termo MT foi proposto por Alan Baddeley e Graham Hitch com o intuito de aprofundar o estudo da relação entre a memória de curto prazo e a memória de longo prazo, em que foi utilizado este termo no qual já era conhecido mas não estudado de forma mais complexa. O nome MT passou a ser utilizado como forma de diferenciar de modelos mais antigos referentes a memória de curta duração, sendo a MT um sistema que sustenta atividades cognitivas complexas como nossa capacidade de trabalho mental e pensamento coerente (Baddeley, 2011).

O modelo desenvolvido de MT, conforme Baddeley, (2011), foi chamado de modelo multicomponente. Este modelo divide-se em quatro componentes: a alça fonológica, o esboço visuoespacial, o buffer episódico e o executivo central. A alça fonológica é responsável pela gravação de sequencias acústicas ou itens baseados na fala. O esboço visuoespacial tem a função parecida com a da alça fonológica, porém arranja e codifica os itens de forma visual ou espacial. O buffer episódico é um sistema de armazenamento que é capaz de agir como uma conexão entre os vários subsistemas de MT, memória de longo prazo e percepção. Essas fontes de informações utilizam códigos diferentes, mas que podem ser combinadas dentro do sistema do buffer episódico. Já o executivo central, tem a função de controlar o sistema inteiro, selecionando e

manipulando todo o material em subsistemas, servindo de controlador. O executivo central é um sistema limitado em termos atencionais.

A MT, conforme Shin et al. (2015), é responsável pelo armazenamento temporário e manipulação de informações necessárias para o funcionamento das funções cerebrais, como tarefas cognitivas, compreensão da linguagem e aprendizagem. O córtex pré-frontal é parte relevante no envolvimento da interconexão das redes de distribuição das áreas cerebrais envolvidas na MT, incluindo, além disso, áreas de associação corticais temporais e parietais, áreas límbicas e do cíngulo, áreas subcorticais como o tálamo médiodorsal e gânglios basais.

Além de estar envolvida em tarefas relacionadas ao cotidiano como, por exemplo, armazenar um número de telefone temporariamente para utilizar depois, a MT parece contribuir para aprendizado, principalmente durante a infância. Segundo Abreu e Matos (2010), estudos sobre aprendizagem na alfabetização, leitura e matemática fornecem evidências de que a MT tem um papel representativo no aprendizado.

São vários os testes que avaliam a MT segundo Abreu e Matos (2010). O mais comum é o *Span* de Dígitos das baterias Wechler, como por exemplo, o WAIS e o WISC. Outros testes como o *Span* de Letras e o subteste sequência de letras e números também tem o objetivo de avaliar o *Span* de armazenamento. Como forma de avaliação visuoespacial o Cubos de Corsi é um dos testes mais utilizados sendo bastante sensível para identificar lesões no lobo frontal e prejuízos no hemisfério direito.

Pacientes com danos no lobo frontal influenciaram na elaboração do conceito de executivo central, pois os seus processos estão propensos a se apoiarem nas áreas pré-frontais, segundo evidência da neuroimagem (Baddeley, 2011). Nesse sentido, a tarefa *n-back* é um meio de investigação que possui componentes visuais e auditivos, verbais e não verbais, que exigem do executivo central o monitoramento dos itens que ficam para trás e que necessitam ser apertados por um botão sempre que ocorre uma repetição. Quanto maior o número de itens maior a carga do executivo e maior a ativação frontal.

Com o intuito de investigar a relação do córtex pré-frontal, mais especificamente o córtex pré-frontal dorso lateral, com a MT, Campanhã et al. (2012) relatam estudo no qual foi investigado se uma lesão virtual do CPFDL poderia prejudicar o desempenho de pessoas saudáveis em uma tarefa de MT. Como resultado, houve um aumento do número de erros ao realizar a tarefa *n-back* sob estimulação magnética transcraniana do CPFDL esquerdo, o que indica que esta área é fundamental em pelo menos um aspecto da MT.

Várias desordens neuropsiquiátricas têm como característica prejuízos de MT como um dos déficits cognitivos que pesam sobre a doença, permanecendo em grande

parte refratária às terapias convencionais baseadas em fármacos (Hill et al., 2015). Nesse sentido, pacientes com fibromialgia, conforme citam Seo et al. (2012), apresentaram um desempenho diminuído em uma variedade de testes de MT em relação ao grupo controle, demonstrando que a MT pode estar prejudicada em pacientes com esse transtorno. A reabilitação por meio do treino cognitivo poderia melhorar esta habilidade. Contudo, há várias questões no que se refere à eficácia deste treino nesta população, bem como quais processos ou sistemas apresentariam uma melhora. A modalidade do estímulo é relevante, neste sentido, uma vez que a alça fonológica e o esboço visuoespacial são componentes relativamente independentes (Baddeley, 2011).

2.4 Fibromialgia e a relação com a memória de trabalho

A fibromialgia caracteriza-se por um quadro de dor musculoesquelética crônica, generalizada, possuindo associação com vários sintomas, como por exemplo, fadiga, distúrbios do sono, disfunção cognitiva, ansiedade ou episódios depressivos, podendo ser confundida com diversas outras doenças, entre elas, reumáticas e não reumáticas (Helfenstein et al., 2012; Schmidt-Wilke & Clauw, 2011).

Considerada como o segundo distúrbio reumatológico mais encontrado na prática clínica, a fibromialgia é muito mais comum em mulheres do que em homens, variando entre 35 e 44 anos de idade, porém pode ocorrer em qualquer idade. A prevalência na população é de 2,5% no Brasil, porém em outros países da Europa os índices podem chegar até 10,5% da população adulta (Helfenstein et al., 2012; Marlow et al., 2013).

Pacientes com esta condição dolorosa possuem um bom prognóstico, porém a patologia onera as áreas de saúde pública e particular em quantias significativas de recursos financeiros. Estes valores incluem tanto investigação diagnóstica quanto tratamento conforme citam Helfenstein et al. (2012). Um estudo americano publicado em 2007 encontrou um custo anual de 9.573 dólares por paciente, enquanto na Holanda, outra pesquisa identificou gastos de 7.813 euros ao ano com pacientes com fibromialgia. Esta dimensão do impacto econômico e financeiro representa gastos de três a cinco vezes maiores do que a população em geral.

Entre os sintomas e mecanismos fisiopatológicos da fibromialgia há uma sobreposição considerável em relação a outra dor central ou síndromes somáticas funcionais. A dor generalizada neste quadro, assim como os limiares baixos de dor e os sintomas concomitantes, sugere que o sistema nervoso central seja o sistema de órgão primário responsável pelas manifestações proteicas. Esses espectro de doenças

relacionadas à dor é melhor pensada como um contínuo biológico e não como uma série de síndromes desconectadas (Wilcke-Schmidt- & Clauw, 2011).

Ainda é difícil a definição da etiologia e a fisiopatologia da fibromialgia. Porém um modelo de fisiopatologia que sugere que o distúrbio primário na fibromialgia seria uma alteração em algum mecanismo central responsável pelo controle da dor e que resultaria em uma disfunção nos neurotransmissores tem sido aceito. Essas disfunções poderiam ser geneticamente predeterminadas ou poderiam ser desencadeadas por uma infecção viral, estresse psicológico ou trauma físico (Helfenstein et al., 2012).

Mesmo tendo uma etiologia ainda obscura, existem diversas formas de manejos dos sintomas através de estratégias de tratamentos multidisciplinares incluindo: fármacos (primeira e mais comum alternativa utilizada), intervenções comportamentais, terapia física, exercícios, medicina alternativa e complementar. Nenhum tratamento único provou ser eficaz para amenizar a gama completa de sintomas da fibromialgia. Por outro lado, uma opção terapêutica viável pode ser a estimulação cerebral não invasiva, incluindo a estimulação transcraniana por corrente contínua (Marlow et al., 2013).

Essas técnicas neuromodulatórias não invasivas, como a tDCS, possuem fins terapêuticos e são realizadas por meio da estimulação ou da inibição da atividade neuronal com processos físicos, e tem o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Estas técnicas têm sido utilizadas para o tratamento de distúrbios do movimento, dores crônicas, transtornos psiquiátricos, problemas cardíacos, problemas urológicos, e também em quadros de fibromialgia (Moraes et al., 2016).

Pacientes com fibromialgia além de apresentarem sintomas de dor física também comumente relatam queixas cognitivas incluindo memória e atenção (Seo et al., 2012). Estes problemas de memória e concentração são relatados através de deficiências em habilidades de organização e planejamento com antecedência, responder rápido uma questão e dirigir. Evidências sugerem que estes déficits cognitivos têm uma prevalência maior em pacientes com fibromialgia comparados com os controles.

Capítulo 3

3. Objetivos

3.1 Objetivo Geral:

Avaliar o desempenho de pacientes com fibromialgia durante (tratamento/intervenção) combinada com tDCS e treino de memória de trabalho;

3.2 Objetivos Específicos:

Comparar os grupos com tDCS ativo e tDCS *sham* quanto as medidas de linha de base e ao final do tratamento;

Verificar se os pacientes aumentam o *Span* de memória de trabalho ao longo do tratamento;

Comparar o desempenho das pacientes de acordo com a modalidade dos estímulos (visual ou auditivo);

Verificar se as medidas de memória de trabalho se relacionam com idade, anos de estudo e sintomas de ansiedade e depressão.

Capítulo 4

4. Método

4.1 Delineamento e aspectos éticos

Estudo transversal com medidas repetidas, proveniente de um ensaio clínico randomizado duplo cego com placebo-*sham*. Todos os pacientes responderam ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e, ao longo do estudo, receberam informações sobre a FM e formas alternativas de tratamento (alongamentos). Este estudo

foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (No. 14-0369) e possui registro no *ClinicalTrials.gov* (No. NCT02880917).

4.2 Amostra

Participaram deste estudo 23 mulheres, com idades entre 24 e 69 anos ($M = 48,35$; $DP = 10,33$), de diversos níveis de escolaridade (fundamental incompleto até superior completo) que possuem diagnóstico de FM. Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de FM há 6 meses ou mais, com dor maior ou igual a 5 pontos em Escala Análogo Visual de dor (0 – 10 pontos) na maioria dos dias nos últimos 3 meses, ser mulher e com dominância manual destra. O diagnóstico foi realizado com base nos critérios do *American College of Rheumatology* (ACR; Wolfe et al., 2010). Foram critérios de exclusão: comorbidade com outros quadros de dor crônica, histórico de abuso de substâncias, gravidez, lactação, doenças neurológica, oncológica, doença isquêmica do coração ou insuficiência hepática ou renal. Foram aceitos histórico de transtornos de ansiedade e depressão, desde que decorrentes da FM. Os pacientes foram contatados a partir de uma lista de pacientes já atendidos no Serviço para Tratamento da Dor do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, bem como de indicações.

4.3 Recrutamento, randomização e cegamento

O recrutamento se deu via telefone, em que informações gerais como idade, dominância manual e percepção de dor nos últimos 3 meses foram obtidas. A randomização foi realizada pelo site *Randomization.com*, que alocou, a partir da geração simples de números aleatórios, os participantes para as duas condições do estudo: tDCS ativo e tDCS *sham*. O cegamento foi garantido utilizando-se envelopes fechados com informação sobre a condição a que o participante seria alocado. Antes do início do tratamento, um auxiliar abria o envelope e programava o equipamento, de modo que o pesquisador aplicador era cego a esta informação.

4.4 Procedimentos gerais

Os procedimentos do estudo clínico randomizado envolviam, após contato telefônico, dois encontros para avaliação de linha de base, oito sessões de tratamento e duas sessões de reavaliação, todos ocorridos em salas climatizadas para atendimento a pacientes. Inicialmente, era aplicado o TCLE e uma série de questionários, incluindo Questionário Sociodemográfico, Inventário Beck de Depressão (BDI-II) e Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) versão reduzida. O tratamento iniciava no dia posterior, ocorrendo em dias consecutivos, uma sessão por dia, exceto finais de semana.

4.5 Intervenção

As pacientes participaram de um tratamento com tDCS combinado a um treino cognitivo. Os pacientes poderiam receber o tratamento ativo ou *sham*. No ativo, a tDCS (Research Limited stimulator - TCT, Hong Kong, China) foi aplicada com corrente de 2mA, por 20 minutos (rampas ascendente e descendente de 30s cada). Os eletrodos foram revestidos por esponjas vegetais umedecidas com solução salina que ficavam em contato com o escalpo, sendo que o ânodo foi colocado na região F3 (conforme sistema 10-20 de referência de eletroencefalografia) e o cátodo na região supraorbital contralateral (Fp2). Dessa forma, o ânodo deveria estimular a região DLPFC esquerda. Após em torno de 1,5 minutos do início da estimulação, iniciava-se o treino cognitivo, que tinha duração média de 25 minutos (totalizando 26,5 minutos por sessão de tratamento). Na condição *sham*, o procedimento era o mesmo, contudo após a rampa ascendente, ocorria uma rampa descendente de 30s até 0 mA e o aparelho permanecia sem corrente até o final dos 20 minutos.

O treino foi feito através do *Dual n-back* (adaptado de Jaeggi et al., 2007), uma tarefa computadorizada programada no software E-Prime 2.0 (Psychology Software tools, Sharpsburg PA, US). Foi utilizado um notebook com tela de 15 polegadas para apresentação dos estímulos. O participante era sentado em uma cadeira e ficava a 60 cm da tela, com ambas as mãos sobre o teclado e com fones de ouvido externos. Em cada prova, era apresentada uma cruz de fixação central juntamente com estímulos visuais (quadrados) em diferentes posições simultaneamente com estímulos auditivos (consoantes), todos em ordem aleatória. O nível de dificuldade da tarefa era adaptativo. No nível 1-back, o participante deveria responder, em cada prova, pressionando a tecla “A”, se o estímulo visual se encontrava na mesma posição que da prova anterior, e pressionar a tecla “L” se o estímulo auditivo era o mesmo da prova anterior. Se ambos correspondessem à prova anterior, ambas teclas deveriam ser pressionadas. No nível 2-back, o participante deveria referir à posição e presença do estímulo a duas provas anteriores. E assim por diante. Foram apresentadas 20 provas por bloco, em 20 blocos. Após cada bloco, um *feedback* com o percentual de acertos visuais e auditivos era apresentado na tela. A tarefa iniciava com dificuldade 1-back, e o nível aumentava assim que o desempenho em um bloco fosse igual ou superior a 80%, reduzindo o nível caso o participante acerte menos de 70%. Nenhum treino foi realizado anteriormente, uma vez que a progressão na tarefa é uma variável de interesse. As três primeiras sessões iniciavam com um bloco de dificuldade 1-back; nas sessões subsequentes a tarefa iniciava com 2-back. O esquema da Figura 1 ilustra a tarefa.

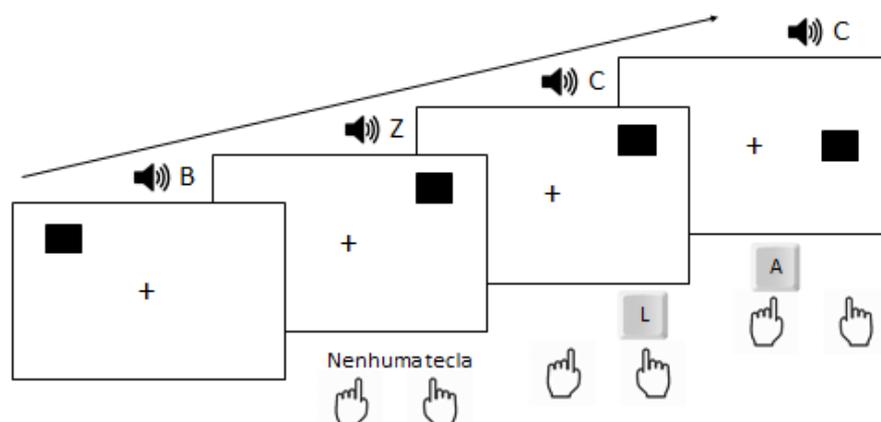


Figura 1. Esquema do treino cognitivo com tarefas *Dual n-back*, com exemplo de 1-back.

4.6 Instrumentos e medidas

Depressão: foi avaliada pelo Inventário Beck de Depressão (Beck Depression Inventory – BDI-II) (Gorenstein, Pang, Argimon & Werlang, 2011). Este é um inventário autoaplicável, utilizado mundialmente para a detecção de sintomas de depressão. Consiste em um conjunto de 21 afirmações sobre sintomas de depressão nos últimos 15 dias, sendo classificados de 0-3 em escala ordinal, podendo os escores variar entre 0 e 63. Os limiares de gravidades sugeridos são: 0-13 – Mínimo (sem depressão), 14-19 (depressão leve), 20-28 (depressão moderada), 29-63 (depressão grave).

Ansiedade: foi avaliada pelo Inventário de Ansiedade Traço-Estado versão reduzida (State-Trait Anxiety Inventory – Short Version) (Kaipper, Chachamovich, Hidalgo, da Silva Torres & Caumo, 2010): Compreende duas escalas paralelas, uma medindo a ansiedade traço (IDATE-T) e outra para medir a ansiedade estado (IDATE-E). Cada uma delas é constituída por 13 itens. Este é um inventário de autorrelato, tipo *likert*, com escores individuais que variam de 1 – 4, no qual 1 equivale a “quase nunca” e 4 “quase sempre”. O escore total varia de 13 – 52 para cada escala.

Memória de trabalho: foi avaliada a partir da tarefa *Dual n-back*. Com isto foram obtidas as seguintes medidas:

- Acertos visuais/auditivos: proporção de provas em que o participante pressionou corretamente a tecla “L” / “A” quando o estímulo visual ou auditivo correspondia ao apresentado n provas anteriores. Valores variam de 0 a 1.

- Falsos alarmes visuais/auditivos: proporção de provas em que o participante pressionou a tecla “L” / “A” quando o estímulo visual ou auditivo não correspondia ao apresentado n provas anteriores. Valores variam de 0 a 1.

- Índice de sensibilidade (d'): é baseado na teoria de detecção de sinais (Macmillan & Creelman, 2005), e considera a diferença entre os escores padronizados da proporção de acertos e da proporção de falsos alarmes. Valores variam de aproximadamente -3 até +3. Escores próximos a 0 representam baixa capacidade de discriminação de respostas. Escores próximos a +3 indicam alta capacidade de discriminação.

- Tempos de resposta (TRs): média do TR para as provas de acertos e alarmes falsos, para estímulos auditivos e visuais, em milissegundos.

- Nível de dificuldade: consiste na frequência de blocos em que a dificuldade aumentou de *1-back* para *2-back*. Quanto maior este nível, melhor o desempenho do participante.

4.7 Análises estatísticas

Foram empregadas análise de média e desvio padrão para descrição dos grupos. Análises de histograma e testes Shapiro-Wilk foram feitos para verificar a adequação aos pressupostos de normalidade dos dados. Como as variáveis de interesse se adequaram a estes pressupostos, foram realizadas análises de variância (ANOVAs) mistas 2 x 8, considerando-se os fatores grupo (tDCS ativo ou *sham*) e sessão de tratamento, bem como ANOVAs de medidas repetidas 2 x 8, considerando-se o tipo de estímulo (auditivo ou verbal) e as sessões. Correções de Bonferroni foram usadas para múltiplas comparações. Testes não-paramétricos *Mann-Whitney* foram usados para comparação dos grupos (tDCS ativo e *sham*), bem como teste geral W de Kendall e testes pareados *Wilcoxon* para sessões de tratamento, com relação ao nível de dificuldade.

Capítulo 5

5. Resultados

Os pacientes foram alocados, de modo que 11 pessoas receberam tDCS ativo, e 12 pessoas tDCS *sham*. Dados a respeito das características destes grupos estão apresentados na Tabela 1. Os resultados serão apresentados conforme as análises de comparação de grupos, tipo de estímulo, sessões de tratamento, correlações e análises de regressão.

Tabela 1

Dados sociodemográficos e de saúde das pacientes com fibromialgia (n = 23)

	tDCS-ativo (n=11)				tDCS- <i>sham</i> (n=12)			
	M	DP	Min.	Max.	M	DP	Min.	Max.
Idade	49,0	8,1	27	57	47,8	12,4	24	69
Nível de escolaridade	3,5	2,1	1	6	4,1	1,4	2	6
BDI-II	26,3	11,6	10	43	26,5	13,9	3	48
IDATE-E	28,4	4,8	22	37	27,9	6,2	23	43
IDATE-T	24,7	3,1	19	30	24,0	2,8	22	32

Legenda. tDCS = estimulação transcraniana por corrente contínua; BDI-II = Escore no Inventário de Depressão de Beck 2; IDATE = Escore no Inventário de Ansiedade Traço (T) e Estado (E); M = média; DP = desvio padrão.

5.1 Diferenças entre grupos

Inicialmente, foram testadas diferenças entre os grupos (a-tDCS + *Dual n-back* vs. s-tDCS + *Dual n-back*) para as oito sessões de tratamento, a fim de compreender os efeitos da intervenção sobre as medidas AC, AF e d' (acurácia), bem como TR dos AC e AF (tempo de reação) de estímulos auditivos e visuais de MT, na tarefa *Dual n-back*. A ANOVA mostrou que não houve diferença significativa entre o grupo que recebeu tDCS ativo e o grupo *sham*, $F(6, 9)=0,57$; $p=0,746$, em nenhuma das medidas do treino com *Dual n-back*, em nenhuma das sessões de tratamento ($p>0,05$). No entanto, houve efeito geral das sessões de tratamento, $F(42, 588)=1,71$; $p=0,004$.

As diferenças conforme sessão serão pormenorizadas a seguir. Além destas medidas, foi analisado a frequência com que o nível de dificuldade da tarefa aumentou (de 1-back para 2-back) em função do desempenho da paciente. As frequências para esta análise não atenderam aos pressupostos de normalidade, principalmente pela alta frequência de blocos com dificuldade igual a 1-back. Desse modo, testes não paramétricos foram empregados. Não houve diferenças entre os grupos (tDCS-ativo e tDCS-*sham*) com relação à frequência de 2-backs para nenhuma das sessões ($p>0,05$). A Figura 2 expõem estes resultados.

5.2 Diferenças entre sessões de tratamento

Em função da equivalência entre os grupos (tDCS ativo e *sham*), foram feitas análises comparando-se a 1ª sessão com as demais, a fim de identificar mudanças com relação ao início do tratamento. Houve efeito das sessões para as medidas de estímulos

auditivos quanto a AF [F(2,91;43,71)= 3,72; p=0,019; $\eta^2=0,20$] e d' [F(3,43; 51,43)= 3,09; p=0,030; $\eta^2=0,17$], bem como para AC de estímulos visuais [F(2,77; 41,49)= 3,88; p=0,018; $\eta^2=0,21$], conforme correção de Greenhouse-Geisser. Em termos dos estímulos auditivos, na comparação entre as sessões, observou-se que o escore de AF apresentou uma queda significativa na 4ª sessão (M=0,17; EP=0,05) em relação à 1ª sessão (M=0,32; EP=0,05; $p<0,031$), o que se seguiu para as sessões subsequentes ($p<0,05$). O índice de sensibilidade (d') aumentou significativamente na 3ª sessão (M=1,57; EP=0,43) em comparação à 1ª sessão (M=0,34; EP=0,19; $p=0,010$). Esta diferença permaneceu nas sessões 6, 7 e 8 ($p<0,05$). Não houve diferenças para o número de acertos de estímulos auditivos entre as sessões. No que se refere aos estímulos visuais, houve aumento do número de acertos da 1ª sessão (M=0,63; EP=0,06) para a 4ª sessão (M=0,73; EP=0,06; $p=0,022$). Não foram observadas diferenças significativas para os escores de AF e sensibilidade de estímulos visuais entre as sessões. Os TRs dos acertos e dos alarmes falsos não se modificaram ao longo das sessões ($p > 0,05$), tanto para estímulos visuais quanto auditivos, conforme Figura 3.

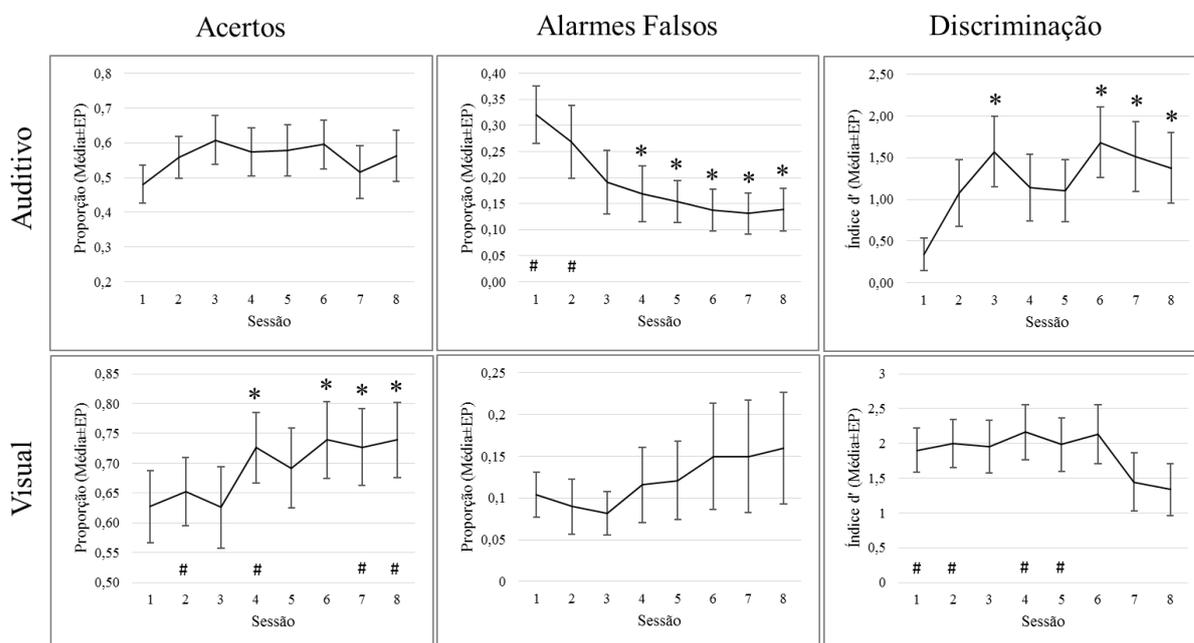


Figura 2. Desempenho dos pacientes conforme Tipo de estímulo e Sessão nas medidas de acurácia do treino *Dual n-back*. * Indica diferenças significativas ($p<0,05$) em comparação à primeira sessão.

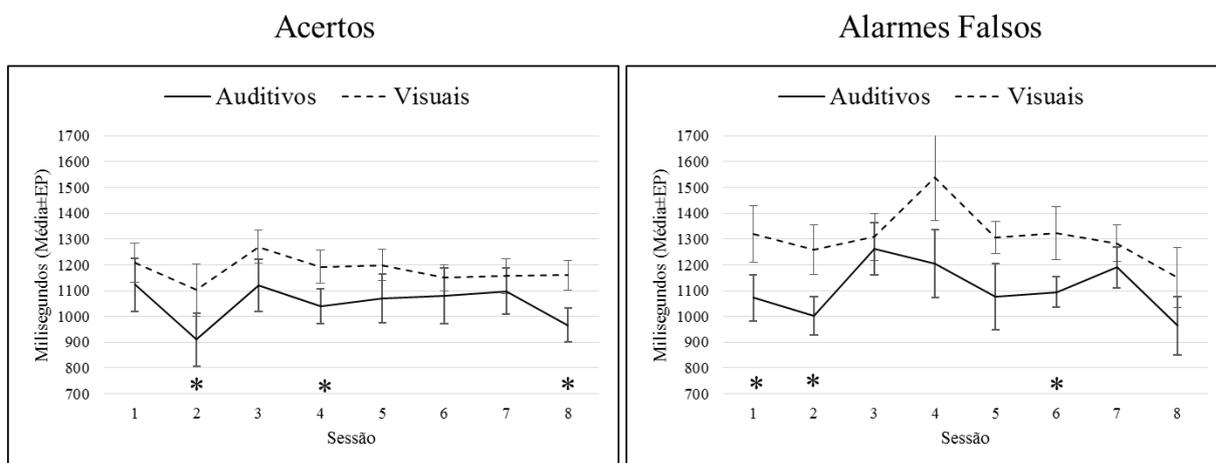


Figura 3. Desempenho dos pacientes conforme Tipo de estímulo e Sessão nas medidas de tempo de reação (TR) do treino *Dual n-back*. * Indica diferença significativa conforme Tipo de estímulo.

Além destas medidas, foi analisado a frequência com que o nível de dificuldade da tarefa aumentou (de 1-back para 2-back) em função do desempenho do paciente. O teste estatístico mostrou efeitos das sessões ao longo dos oito dias ($Chi\text{-}quadrado=21,330$; $gl=7$; $p=0,003$). Testes pareados mostraram que os participantes, independente do grupo, aumentaram o número de vezes, em comparação à primeira sessão, em que realizaram a tarefa em um nível de dificuldade 2-back, indicando melhora no desempenho após esta sessão. A Figura 4 apresenta este aumento.

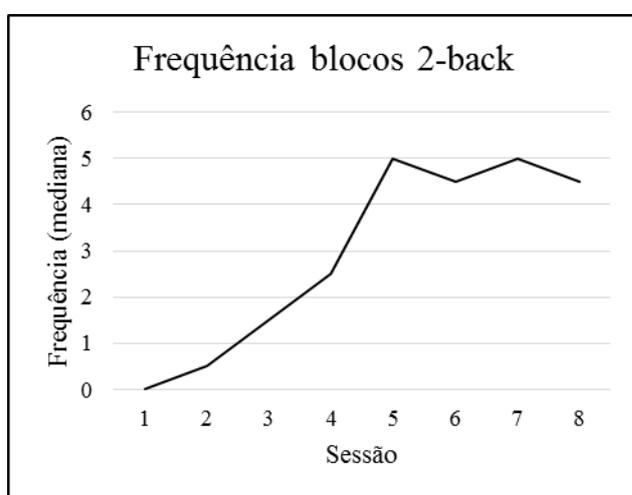


Figura 4. Frequência de blocos 2-back. Sessão 2 a 8 são significativamente diferentes da Sessão 1 ($p<0,05$).

5.3 Diferenças conforme o tipo de estímulo

Independente do grupo, as análises demonstraram uma tendência para o efeito do tipo de estímulo (auditivo e verbal) ao longo das sessões para as medidas de MT, $F(3, 13)=3,05$; $p=0,067$). Este efeito foi significativo para AC, $F(1, 15)=7,97$; $p=0,013$ e d' , $F(1, 15)=7,64$; $p=0,014$, havendo uma tendência para AF, $F(1, 15)=3,61$; $p=0,077$. Foram feitas comparações entre os estímulos para cada sessão, e a Figura 2 apresenta, por meio do símbolo #, quais sessões houve diferença. De modo geral, os pacientes foram mais precisos, acertando mais e cometendo menos alarmes falsos, para estímulos visuais do que verbais. Com relação aos TRs, houve efeito significativo do tipo de estímulo para o tempo de AC, $F(1, 9)=10,22$; $p=0,011$; $\eta^2 = 0,53$, e AF $F(1, 9)=13,31$; $p=0,005$; $\eta^2 = 0,60$. Análises posteriores indicaram que os pacientes foram mais rápidos nas respostas para estímulos auditivos, nos AC das sessões 2, 4 e 8 e nos AF das sessões 1, 2 e 6 ($p < 0,05$), conforme a Figura 3.

5.4 Correlações

A análise de correlação foi feita conforme a Sessão 1 e Sessão 8. No primeiro caso, foram vistas correlações significativas com escores específicos da tarefa *Dual n-Back* e idade e ansiedade traço (Tabela 2). Ansiedade estado mostrou relação com acertos e sensibilidade para estímulos visuais. Foram encontradas correlações significativas entre o nível de ansiedade estado e diversos índices da tarefa cognitiva (Tabela 3). Também escolaridade e idade se correlacionaram com algumas medidas da tarefa. Não foram encontradas relações consistentes de sintomas de depressão com as medidas da tarefa *Dual n-Back* em nenhuma das duas sessões.

Tabela 2

Correlações Entre Idade, Escolaridade, Depressão e Ansiedade e as Medidas da Tarefa Dual N-Back na Sessão 1 (n = 21)

	AC audit	FA audit	d' audit	AC visual	FA visual	d' visual
Idade	-0,176	0,232	-0,153	-0,230	0,424	-0,285
Nível de escolaridade	0,344	-0,371	0,340	0,318	-0,497*	0,431
BDI-II	-0,098	0,088	-0,185	-0,223	-0,030	-0,153
IDATE-E (vr)	-0,149	-0,013	-0,148	-0,616**	0,270	-0,511*
IDATE-T (vr)	-0,179	-0,060	-0,435*	-0,020	-0,203	0,079

Legenda. BDI-II = Escore no Inventário de Depressão de Beck 2; IDATE = Escore no Inventário de Ansiedade Traço (T) e Estado (E) versão reduzida (vr); AC = Acertos; FA = falsos alarmes; d' = índice de sensibilidade; audit = auditivo.

* Teste de correlação de *Spearman* ($p < 0,05$)

Tabela 3

Correlações Entre Idade, Escolaridade, Depressão e Ansiedade e as Medidas da Tarefa Dual N-Back na Sessão 8 (n = 21)

	AC audit	FA audit	d' audit	AC		
				visual	FA visual	d' visual
Idade	-0,107	0,451*	-0,257	0,089	-0,014	-0,289
Nível de escolaridade	0,600**	-0,496*	0,306	0,358	-0,612**	0,023
BDI-II	-0,379	-0,247	-0,174	-0,100	0,316	0,090
IDATE-E (vr)	-0,455*	0,465*	-0,661**	-0,495*	0,263	0,132
IDATE-T (vr)	-0,137	-0,184	-0,035	-0,163	0,145	0,156

Legenda. BDI-II = Escore no Inventário de Depressão de Beck 2; IDATE = Escore no Inventário de Ansiedade Traço (T) e Estado (E) versão reduzida (vr); AC = Acertos; FA = falsos alarmes; d' = índice de sensibilidade; audit = auditivo.

* Teste de correlação de *Spearman* ($p < 0,05$)

Capítulo 6

6. Discussão

A partir deste estudo buscou-se avaliar o desempenho de pacientes com fibromialgia durante tratamento com intervenção combinada de tDCS e treino de MT. Nesse sentido os testes realizados indicaram que quando comparado as diferenças entre as sessões, houve efeito para as medidas de estímulos auditivos quanto a AF e d', bem como para AC de estímulos visuais. Em termos dos estímulos auditivos, na comparação entre as sessões, observou-se que o escore de AF apresentou uma queda significativa na 4ª sessão em relação à 1ª sessão, o que se seguiu para as sessões subsequentes. O índice de sensibilidade aumentou significativamente na 3ª sessão em comparação à 1ª sessão. Esta diferença permaneceu nas sessões 6, 7 e 8. No que se refere aos estímulos visuais,

houve aumento do número de acertos da 1ª sessão para a 4ª sessão. Ao realizar a comparação entre grupos não houve diferença significativa entre o grupo que recebeu tDCS ativo e o grupo *sham* em nenhuma das medidas do treino com *Dual n-back*, em nenhuma das sessões de tratamento.

Referente às correlações a ansiedade-estado, avaliada no início do tratamento, mostrou relação com acertos e sensibilidade para estímulos visuais. Também escolaridade e idade se correlacionaram com algumas medidas da tarefa. Não foram encontradas relações consistentes de sintomas de depressão com as medidas da tarefa *Dual n-back* em nenhuma das duas sessões.

Os resultados encontrados aqui são apoiados por outros da literatura. No estudo de Lawlor-Savage (2016), os autores encontraram, em um grupo de 81 adultos saudáveis de 30 a 60 anos, melhora nos acertos e no nível de dificuldade alcançado ao final do treinamento em comparação ao início. Contudo, referem não ter encontrado efeito do treino para outras medidas de MT, em testes que avaliaram fluência verbal, inteligência fluida, entre outros. Em outro estudo (Salminen, Frensch, Strobach & Schubert, 2016), que comparou adultos jovens e idosos quanto ao efeito do treino com *Dual n-back*, também foram encontradas diferenças bastante salientes (tamanho de efeito de *d* de Cohen de 0.98) para acertos na tarefa antes e depois do treino em adultos saudáveis.

Desse modo, o presente estudo representa um avanço destes achados, uma vez que o grupo em questão é de pacientes com fibromialgia. Desse modo, pode-se recomendar que o treino de *Dual n-back* seja utilizado também nestes pacientes, e que eles podem ter benefícios com a tarefa, assim como participantes saudáveis. No caso de pacientes com fibromialgia, o funcionamento do DLPFC tem sido considerado disfuncional, uma vez que estes pacientes queixam-se e apresentam desempenhos rebaixados em testes de atenção, MT, funções executivas e, no que tange a nocicepção, parecem ter maior dificuldade de inibir um estímulo doloroso ou mesmo de apresentar percepção de dor na ausência de estímulo nociceptivo (endógeno ou exógeno). O resultado positivo deste estudo sugere que mesmo em um sistema disfuncional (como seria o caso dos circuitos pré-frontais de pacientes com fibromialgia), o treino *Dual n-back* pode atuar, minimizando falsos alarmes e aumentando acertos na memória de curto-prazo.

Ao comparar as diferenças entre seções o efeito encontrado sobre as medidas de estímulos auditivos quanto a AF e *d'* podem ser explicadas através da perspectiva de Lilienhtal et. al (2013), no qual um estudo realizado com 52 alunos de graduação divididos em três grupos, realizaram a tarefa *Dual n-back* em níveis diferentes, durante

30 minutos ao longo de 8 sessões, sendo avaliados através de uma perspectiva de cinco possíveis componentes da tarefa *Dual n-back* potencialmente responsáveis pela MT. Destes cinco componentes avaliados a melhora na capacidade de foco atencional foi o único aspecto que apresentou diferença significativa. Nesse sentido a melhora encontrada através deste estudo na capacidade do foco atencional pode estar relacionada com a diminuição dos AF nas medidas de estímulos auditivos bem como nas medidas de d' e AC dos estímulos visuais. Isso corresponde a uma melhora da MT em apenas alguns aspectos, e não no geral. Além disso, o presente estudo reporta aumento nas vezes em que as participantes realizaram blocos em que a tarefa tinha um nível maior (2-back). Isso aponta para um aumento, ao longo do tratamento, da capacidade de memória de curto prazo (*span*), através do aumento na acurácia em provas em que a informação precisava ser armazenada por mais tempo.

Ressalta-se que aspectos clínicos e sociodemográficos tiveram relação com o desempenho na tarefa, como ansiedade, anos de idade e de estudo, o que sinaliza para a modulação do efeito do tratamento em pacientes fibromiálgicas. Estes aspectos são cruciais, uma vez que comorbidades como transtornos de humor e ansiedade são comuns nesta população (Kurtze, Gundersen, & Svebak, 1999). A influência dos anos de idade e de estudo na MT já foi discutida em outros trabalhos, como Shikhman (2007). Estes autores encontraram que o aumento da idade correlacionou-se negativamente com vários escores de MT, incluindo na tarefa *n-back* e que a escolaridade só teve influência após controlados idade, sexo e nível de inteligência dos adultos e apenas na tarefa *n-back* ($\beta = 0.099$, $p = 0.038$).

O treino utilizado aqui também levou a melhoras em outras medidas, conforme estudos anteriores. O estudo de Andrews et al. (2011) mostrou que o treino com o *Dual n-back* levou a uma melhora na tarefa de *span* de dígitos direto em adultos jovens saudáveis. Contudo, não encontraram efeito nos escores do *span* de dígitos inverso, o que, segundo os autores, foi um resultado inesperado, considerando-se a associação desta tarefa com o funcionamento do DLPFC. O estudo de Salminen et al. (2016) também mostra melhoras em uma tarefa não treinada de atualização (componente de funções executivas), Miyake et al., (2000) do grupo de idosos. Seria importante avaliar outras funções cognitivas para entender se em pacientes com fibromialgia é possível encontrar efeito de transferência.

As diferenças com relação ao tipo de estímulos podem ser discutidas com base na teoria de Baddeley (2012). Segundo este modelo, a MT é um sistema complexo que processa estímulos ambientais e mnemônicos para os quais o sujeito precisa dar uma

resposta em um curto espaço de tempo. Segundo Baddeley, este sistema processa de modo paralelo estímulos visuais e auditivos, através dos componentes de rascunho visuoespacial e alça fonológica, respectivamente. Ocasionalmente, o indivíduo utiliza um terceiro componente, o *buffer* episódico, para processar informações integradas visuais e auditivas. Contudo, dada a natureza da tarefa *Dual n-back*, é plausível que cada estímulo tenha sido processado separadamente. As atualizações e controles inibitórios (quanto a estímulos que seriam irrelevantes em dado momento da tarefa) são manipulados pelo executivo central, um componente de capacidade limitada, enquanto processo atencional. No presente estudo, como não houve grupo controle saudável para fins de comparação do treinamento, pouco se pode dizer sobre a presença ou não de déficits ou dificuldades nos pacientes com fibromialgia. Contudo, o fato de os pacientes terem melhorado sua capacidade de sensibilidade apenas para estímulos auditivos merece atenção. Apesar de o número de acertos ter aumentado nas últimas sessões para estímulos visuais, isso não foi suficiente para mudar a capacidade de discriminação (acurácia). Duas hipóteses podem ser apresentadas: a) pacientes com fibromialgia apresentam maior dificuldade no processamento de estímulos visuais, bem como uso de estratégias visuais (o que é corroborado pelo TR mais longo para estes estímulos); b) estímulos visuais foram melhor processados desde o início do tratamento, o que gerou efeito de teto para seu processamento; por outro lado, estímulos auditivos eram mais difíceis, e o treino em si permitiu o participante adaptar-se e aumentar seu desempenho nesta modalidade. De qualquer modo, é necessária a comparação com uma amostra de controles emparelhados para que se possa avançar nesta investigação.

O resultado negativo com relação à estimulação transcraniana foi inesperado. Com base em estudos prévios (Andrews et al., 2011; Zaehle et al., 2011), a tDCS produz um efeito positivo nos escores de tarefas do tipo *n-back*. Dentre as hipóteses, está a mudança na oscilação de ondas e mecanismos eletrofisiológicos dos circuitos corticais relacionados ao desempenho na tarefa e como reforço na transmissão sináptica e na potenciação de longa duração. No entanto, os dados preliminares apresentados aqui não indicaram efeito desta técnica. Há alguns estudos que apontam nesta mesma direção. Por exemplo, Nilsson, Lebedev e Lovdén (2015) não encontraram efeito do tDCS em idosos nesta tarefa. Uma das possibilidades é que os efeitos da tDCS somente apareçam muito tempo após a estimulação, como encontrado por Jones et al. (2015). No entanto, salvo para o estudo de Andrews et al. (2011), é difícil comparar estes estudos com nossos dados, uma vez que apenas tDCS foi aplicada. Neste sentido, levanta-se as seguintes hipóteses: a) o treino com *Dual n-back* pode ter levado a uma interferência negativa na estimulação,

anulando qualquer efeito modulatório da mesma; esta hipótese, entretanto, pode não se sustentar uma vez que diversos estudos mostram que a intervenção combinada é melhor que intervenção isolada (Elmasry, Loo & Martin, 2015); b) os escores do treino em si podem ter mascarado os efeitos da tDCS, ao passo que os efeitos da técnica seriam observados em outras medidas de MT; c) pacientes com FM processam de maneira diferente os estímulos, de modo que a capacidade atingiu seu limite com a tarefa cognitiva, impedindo que a estimulação inserisse um efeito aditivo durante o tratamento. Estas hipóteses precisam ser testadas futuramente.

É possível levantar algumas limitações deste estudo. Como trata-se de um ensaio clínico em andamento, não foram analisados os 40 casos que participarão do tratamento. Nesse sentido, não foram realizadas análises de covariância, que poderiam testar se as diferenças entre sessões e tipo de estímulos se manteriam, caso a idade, escolaridade e nível de ansiedade-estado fossem controlados entre os participantes. Futuramente, com o tamanho amostral maior, será possível incluir estas variáveis em um modelo estatístico mais completo.

Este estudo demonstrou melhora no processamento de MT durante a tarefa *Dual n-back*. Contudo, não é possível inferir que esta melhora seja transferida para outros testes e tarefas que avaliam esta função, uma vez que não houve medidas independentes do treino. No entanto, ressalta-se que outros estudos também utilizaram estas medidas, demonstrando efeito do treino de MT em saudáveis (Salminen et al., 2016). Além disso, as medidas de AC, FA e d' foram obtidas durante a estimulação, e podem ser mais condizentes com o efeito online da tDCS do que medidas obtidas depois da estimulação.

Capítulo 7

7. Considerações finais

A combinação entre treino cognitivo de MT através da tarefa *Dual n-back* e tDCS em pacientes com fibromialgia sugere, através dos achados deste estudo, um efeito para as medidas de estímulos auditivos bem como visuais, sendo eles AF, d' e AC. Ao longo das sessões, quando realizada comparação, ocorreu uma diminuição significativa dos AF e um aumento do índice de discriminação, no que se refere a estímulos auditivos. Em relação aos estímulos visuais houve aumento do número de acertos. Estes achados são relevantes para a área da Reabilitação Cognitiva, uma vez que demonstram melhora no desempenho destes pacientes após tratamento. A tarefa *Dual n-back* pode ser uma ferramenta importante no treino cognitivo de MT, havendo a indicação para outras síndromes neuropsiquiátricas em que a atenção e a memória estejam prejudicadas.

Contudo, ao realizar a comparação entre grupos que receberam tDCS ativa e tDCS *Sham* não foi encontrado diferenças significativas em nenhuma das medidas do treino com *Dual n-back*, em nenhuma das sessões de tratamento. Neste sentido, a tDCS parece não ter tido papel fundamental, para as medidas de MT avaliadas aqui, nesta amostra. Ressalta-se que houve limitações do estudo, e que pode ser equivocada uma conclusão definitiva sobre a ação da tDCS.

Mesmo apresentando algumas limitações o presente estudo pode representar um avanço com seus achados, uma vez que o grupo em questão é de pacientes com fibromialgia, no qual pode ser recomendado que o treino de *Dual n-back* seja utilizado nestes pacientes, como também em pacientes saudáveis, pois este treino pode atuar melhorando o desempenho em alguns aspectos da MT, que no caso de pacientes com fibromialgia, há uma queixa relacionada a desempenhos rebaixados em testes de atenção, MT e funções executivas.

Os achados deste estudo cumpriram com os objetivos iniciais, pois através deles foi possível realizar uma avaliação do desempenho de pacientes com e sem fibromialgia através de um tratamento combinado entre treino cognitivo de MT e tDCS. Através das comparações entre sessões os testes realizados indicaram efeitos tanto para estímulos auditivos quanto para os visuais conforme resultados apresentados, corroborando com os achados prévios através do referencial bibliográfico utilizado.

Capítulo 8

8. Referências

Abreu, N., Mattos, P. (2010). Memória. In Malloy-Diniz, L. F., Fuentes, D., Mattos, P. & Abreu, N. (2010). *Avaliação Neuropsicológica*. (pp. 76-85). Porto Alegre: Artmed.

Abrisqueta-Gomez, J. (2012). Fundamentos teóricos e modelos conceituais para a prática da reabilitação neuropsicológica interdisciplinar. In Abrisqueta-Gomez, J. (2012) *Reabilitação Neuropsicológica Abordagem Interdisciplinar e Modelos Conceituais na Prática Clínica* (pp. 35-55). Porto Alegre: Artmed

Abrisqueta-Gomez, J., Silva, K. K. M. (2016). Fundamentos da reabilitação cognitiva. In Malloy-Diniz, L. F., Mattos, P., Abreu, N. & Fuentes, D. *Neuropsicologia Aplicações Clínicas* (pp. 323-341). Porto Alegre: Artmed

Andrews, S. C., Hoy, K. E., Enticott, P. G., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2011). Improving working memory: the effect of combining cognitive activity and anodal transcranial direct current stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimulation*, 4(2), 84–89. <http://doi.org/10.1016/j.brs.2010.06.004>

Baddeley, A. (2011). Memória de Trabalho. In Baddeley, A., Eysenck, M. W. & Anderson, M. C. *Memória*. (pp. 54-82). Porto Alegre: Artmed

Baddeley, A. (2012). Working Memory: Theories, Models, and Controversies. *Annu. Rev. Psychol.* 63:1-29.

Bennabi, D., Pedron, S., Haffen, E., Monnin, J., Peterschmitt, Y. & Waes, V. V. (2014). Transcranial direct current stimulation for memory enhancement: from clinical research to animal models. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 8, 159.

Brunoni, A. R., Boggio, P. S., Fregni, F (2012). Estimulação Elétrica no Sistema Nervoso Central: Uma breve revisão histórica. In F. Fregni, P.S. Boggio, & A. R. Brunoni. *Neuromodulação terapêutica* (pp. 3-20). São Paulo: Sarvier

Brunoni, A. R., Pinheiro, F. S., Boggio, P. S. (2012). Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua. In F. Fregni, P.S. Boggio, & A. R. Brunoni, *Neuromodulação terapêutica* (pp. 65-75). São Paulo: Sarvier

Campanhã, C., Baptista, N. I., Giglio, A. C. A., di Siervi, K. T. C., & Boggio, P. S. (2012). Neuromodulação na Neuropsicologia – Estudos sobre Memória, Linguagem e Funções Executivas. In F. Fregni, P. S. Boggio & A. R. Brunoni, *Neuromodulação terapêutica: Princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia* (pp. 440 – 455). São Paulo: Sarvier.

Elmasry, J., Loo, C., Martin, D. (2015). A systematic review of transcranial electrical stimulation combined with cognitive training. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 33 263–278 DOI 10.3233/RNN-140473

Gorenstein, C., Pang, W., Argimon, I., & Werlang, B. (2011). *Manual do Inventário de depressão de Beck - BDI-II*. (B. G. Beck AT, Steer RA, Ed.). São Paulo: Casa do Psicólogo.

Helfenstein, M. J., Goldenfum, M. A. & Siena, C. A. F. (2012). Fibromialgia: aspectos clínicos e ocupacionais. *Ver. Assoc. Med. Bras.* 58, 358-365.

Hill, A. T., Fitzgerald, P. B. & Hoy, K. E. (2015). Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Working Memory: A Systematic Review and Meta-Analysis of Findings From Healthy and Neuropsychiatric Populations. *Brain Stimulation*.

Jaeggi, S. M., Buschkuhl, M., Etienne, A., Ozdoba, C., Perrig, W. J., & NirKKo, A. C. (2007). On how high performers keep cool brains. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 7(2), 75–89.

Jones, K. T., Stephens, J. A., Alam, M., Bikson, M., and Berryhill, M. E. (2015). Longitudinal neurostimulation in older adults improves working memory. *PLoS One* 10:e0121904. doi: 10.1371/journal.pone.0121904

Kaipper, M. B., Chachamovich, E., Hidalgo, M. P. L., da Silva Torres, I. L., & Caumo, W. (2010). Evaluation of the structure of Brazilian State-Trait Anxiety Inventory using a Rasch psychometric approach. *Journal of Psychosomatic Research*, 68(3), 223–233. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.09.013>

Kurtze, N., Gundersen, K. T., Svebak, S. (1999). Quality of life, functional disability and lifestyle among subgroups of Fibromyalgia patients: The significance of anxiety and depression. *British Journal of Medical Psychology*. 72, 471–484.

Lawlor-Savage, L. Goghari. V. M. (2016). Dual N-Back Working Training in Healthy Adults: A Randomized Comparison to Processing Speed Training. *PLOS One* DOI:10.1371/journal.pone.0151817

Lilienthal, L., Tamez, E., Shelton, J. T., Myerson, J., Hale, S. (2013). Dual *n*-Back training increases the capacity of the focus of attention. *Psychon Bull Rev* 20:135-141 DOI: 10.3758/s13423-012-0335-6

Marlow, N. M., Bonilha, H. S., Short, E. B. (2013). Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treating Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review. *Pain Practice*. 13, 131-145

Macmillan, N. A., & Creelman, C. D. (2005). *Detection theory: A user's guide*. BOOK, Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.

Miyake, A., Friedman, N.P., Emerson, M.J., Witzki, A.H., Howerter, A., Wager, T. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41, 49–100.

Moraes, P. H. P, Romano-Silva, M. A., Malloy-Diniz, L. F. & Boggio, P. S. (2016). Neuromodulação e neuropsicologia. In Malloy-Diniz, L. F., Mattos, P., Abreu, N. & Fuentes, D. *Neuropsicologia Aplicações Clínicas* (pp. 365-379). Porto Alegre: Artmed

Nilsson, J., Lebedev, A. V., Lövdén. M. (2015). No Significant Effect of Prefrontal tDCS on Working Memory Performance in Older Adults. *Front. Aging Neurosci.* <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00230>

Salminen, T., Frensch, P., Strobach, T., Schubert, T. (2016). Age-specific differences of dual *n*-back Training. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*. 23(1):18-39. doi: 10.1080/13825585.2015.1031723

Seo, J. Kim, S-H, Kim, Y-T, Song, H-J, Lee, J-J, et al. (2012). Working Memory Impairment in Fibromyalgia Patients Associated With Altered Frontoparietal Memory Network. *PLoS ONE*, 7.

Shikhman. M. (2007). Age, Gender, General Intelligence and Educational Level Influences on Working Memory (Dissertation). Graduate Faculty in Psychology, University of New York, USA.

Shin, Y., Foerster, A. & Nitsche, M. A. (2015). Transcranial direct current stimulation (tDCS) – Application in neuropsychology. *Neuropsychologia*, 69, 154-175

Wilcke-Schmidt, T., Clauw, D. J. (2011). Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy. *Nat. Rev. Rheumatol.* 7, 518-527.

Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 62(5):600-10.

Uehara, E. & Woodruff, E. (2016). Treino Cognitivo Informatizado. In Malloy-Diniz, L. F., Mattos, P., Abreu, N. & Fuentes, D. *Neuropsicologia Aplicações Clínicas* (pp. 380-391). Porto Alegre: Artmed

Zaehle, T., Sandmann, P., Thorne, J. D., Jäncke, L., Herrmann, C. S. (2011). Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence. *BMC Neuroscience*. 12:2. DOI: 10.1186/1471-2202-12-2