

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

**EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA DE CORRENTE CONTINUA
COM A TAREFA NEUROCOGNITVA NA CAPACIDADE ATENCIONAL E NA
DOR DE PACIENTES COM FIBROMIALGIA**

ADRIANA FERREIRA SILVA

PORTO ALEGRE

2015

**EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA DE CORRENTE CONTINUA
COM A TAREFA NEUROCOGNITVA NA CAPACIDADE ATENCIONAL E NA
DOR DE PACIENTES COM FIBROMIALGIA**

ADRIANA FERREIRA SILVA

Tese apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor em Medicina:
Ciências Médicas, pela Universidade Federal
do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-
Graduação em Medicina: Ciências Médicas.
Orientador: Prof. Dr. Wolnei Caumo.

PORTO ALEGRE

2015

CIP - Catalogação na Publicação

SILVA, ADRIANA FERREIRA
EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA DE CORRENTE
CONTINUA COM A TAREFA NEUROCOGNITVA NA CAPACIDADE
ATENCIONAL E NA DOR DE PACIENTES COM FIBROMIALGIA /
ADRIANA FERREIRA SILVA. -- 2015.
110 f.

Orientador: WOLNEI CAUMO.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2015.

1. fibromialgia. 2. ANT. 3. ETCC. 4. capacidade
atencional. 5. dor. I. CAUMO, WOLNEI, orient. II.
Título.

Dedico esta tese a meus pais e a minha irmã por todo o apoio, incentivo e compreensão.

Minha família, minha base, minha razão, minha estrutura.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Wolnei Caumo, por aceitar me orientar e auxiliar no processo de consolidação do conhecimento. A ele serei eternamente grata, muito obrigada por acreditar em mim e na ideia do estudo.

Aos colegas do Grupo de Pesquisa em Dor e Neuromodulação do HCPA – UFRGS, por sua parceria, apoio e auxílio. Agradecimento especial a Alicia Deitos, Aline Brietzke, Jairo Alberto Dussán Sarria, Joanna Ripoll Rozisky, Leonardo Botelho e Luciana Antunes. A aluna bolsista de Iniciação Científica Vitória Brum, pela dedicação durante a coleta de dados do estudo.

A todas as pacientes fibromiálgicas que participaram do estudo, pela disponibilidade e confiança que depositaram em mim e nesta proposta de pesquisa.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas, por oportunizar meu aprimoramento profissional. Um agradecimento especial à equipe do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, pelo apoio e auxílio incondicionais, recebidos através da querida Vera Suzana Ribeiro.

RESUMO

Introdução: Fibromialgia (FM) é uma síndrome que acomete entre 1-6% da população, com maior frequência em mulheres. Costuma cursar com dor crônica, alterações de sono, sintomas depressivos e prejuízo de memória. Seu impacto na vida das pacientes está relacionado às limitações para atividades da vida diária, incluindo as funções executivas. A disfunção das redes neurais envolvidas no sistema de excitabilidade e de inibição tem repercussões cognitivas que comprometem a atenção e o desempenho de atividades laborais. A dor é o sintoma que governa esta síndrome e é capaz de afetar a capacidade atencional de pacientes com FM e prejudicar realizações cotidianas. No entanto, pouco se conhece sobre as vias e os processos envolvidos nesse conjunto de sintomas. Faz-se necessário, portanto, compreender esses processos e buscar estratégias terapêuticas com efeito nesses mecanismos. Dentre os tratamentos, pode-se citar a estimulação transcraniana de corrente contínua (ETCC), intervenção com efeito modulador da atividade neuronal, cujo potencial benefício tem sido demonstrado na FM. A integração do efeito excitatório da ETCC ao efeito inibitório das tarefas neurocognitivas em áreas envolvidas no processamento afetivo-motivacional, incluindo a dor crônica, não foi profundamente explorada. O objetivo do presente estudo foi comparar o efeito da ETCC-ativa (a) com ETCC-sham (s) combinada a tarefa neurocognitiva inibitória (*Go- noGo Task*) na dor e capacidade atencional de pacientes com FM.

Métodos: Foram selecionadas pacientes com diagnóstico de FM de acordo com o *American College of Rheumatology* (ACR) 2010. A amostra foi composta por 40 pacientes, subdivididas em dois grupos- ETCC-a ou ETCC-s- num ensaio clínico do tipo cruzado, duas sessões com intervalo de sete dias entre uma intervenção e outra. A estimulação ETCC foi anódica pré-frontal dorsolateral (DLPFC) de 1 mA por 20 minutos. As intervenções utilizadas foram *Go- noGo Task* (GNG), *Attention Network Task* (ANT) e ETCC.

Resultados: Houve significativa diferença entre os grupos ETCC-a e ETCC-s nos resultados

de ANT. ETCC-a combinada a tarefa GNG foi capaz de potencializar a rede de atenção executiva e amenizar a sensação de dor. Em ANT os dados relacionados à orientação foram -14,63 de diferença média, com 95% intervalo de confiança (IC) (de -18,89 a -0,37). Quanto à execução, foi verificada média de 21.00 com 95% de IC (4.11 a 37.89). Em relação ao alerta não houve diferença, apresentando a média de -3,17; com 95% de IC (-3,17 a 4,88). Pacientes com maior nível de catastrofização e dor apresentaram diminuição da atenção executiva em comparação com os demais pacientes do estudo.

Conclusão: Os efeitos sobre a rede neuronal induzida por uma tarefa inibitória combinada com ETCC-a apresentou maior desempenho na execução atencional e redução da dor.

Palavras-chave: fibromialgia, *Attention Network Task*, *Estimulação transcraniana de corrente contínua*, capacidade atencional, dor.

Registro do estudo: *clinical trials.gov* - NCT02454218.

ABSTRACT

Introduction: Fibromyalgia (FM) is a syndrome that affects 1-6% of the population, mostly women. It usually courses with chronic pain, sleep disturbance, symptoms of depression and memory loss. Its impact on the female patients' life is related to the limitations in everyday activities, including executive functions. The dysfunction of the neural networks involved in the excitability and inhibition systems has cognitive repercussions that compromise attention and the performance of work-related activities. Pain is the symptom that rules this syndrome and can affect the attentional capacity of patients with FM and impair daily achievements. However, little is known about the pathways and the processes involved in this set of symptoms. It is, therefore, necessary to understand these processes and look for therapeutic strategies that have an effect on these mechanisms. Among these treatments we can mention Transcranial direct current stimulation (tDCS) an intervention with a modulating effect of neuronal activity, whose potential benefit has been demonstrated in FM. The integration of the excitatory effect of tDCS on the inhibitory effect of neurocognitive tasks in areas involved in the affective-motivational processing, including chronic pain, has not been profoundly explored. The purpose of the present study was to compare the effect of active tDCS(a) with sham tDCS(s) combining the inhibitory neurocognitive task (*Go- noGo Task*) in pain and in the attentional capacity of patients with FM.

Methods: Patients with a diagnosis of FM according to the *American College of Rheumatology* (ACR) 2010 were selected. The sample was composed by 40 patients, subdivided into two groups - tDCS-a or tDCS-s - in a clinical assay of the cross-matched type, two sessions with a seven-day interval between one intervention and another. The tDCS stimulation was anodyne (DLPFC) of 1mA for 20 minutes. The interventions used were *Go-noGo Task* (GNG), *Attention Network Task* (ANT) and tDCS.

Results: There was a significant difference between the tDCS-a and tDCS-s groups in the ANT results. tDCS-a combined with the GNG task was able to potentiate the network of executive attention and attenuate the feeling of pain. In ANT the data related to orientation were -14.63 of mean difference, with a 95% confidence interval (CI) (from -18.89 to -0.37). As to execution, a mean of 21.00 was found with 95% CI (4.11 to 37.89). As to the alert, there was no difference, and the mean was -3.17; with 95% CI (-3.17 to 4.88). Patients with a higher level of catastrophization and pain presented reduced executive attention compared to the other patients in the study.

Conclusion: The effects on the neuronal network induced by an inhibitory task combined with tDCS-a presented a greater performance in attentional execution and pain reduction.

Keywords: Fibromyalgia, *Attention Network Task*, *Transcranial direct current stimulation*, attentional capacity, pain.

Registration: clinical trials.gov – NCT 02454218.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR: *American College of Rheumatology*

ACC: acurácia

ANT: *Attention Network Task*

CPM: *Conditioned Pain Modulation*

CS: sensibilização central

CSI: *Cognitive Stability Index*

DLPFC: pré-frontal dorsolateral

EEG: eletroencefalograma

ETCC: estimulação transcraniana de corrente contínua

ETCC-a: estimulação transcraniana de corrente contínua- ativa

ETCC-s: estimulação transcraniana de corrente contínua- *sham*

FIQ: questionário de impacto da fibromialgia

FM: fibromialgia

GNG: *Go- noGo* Task

HPT: limiar de dor ao calor

IC: intervalo de confiança

IGT: Iowa Gambling task

RCT: ensaio clínico randomizado

RT: tempo de resposta

TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

VAS: *Visual Analogal Scale*

WPI: índice de dor difusa

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estratégia de busca de referências bibliográficas	21
Tabela 2: Resultados de estudos com ANT	41
Tabela 3: resultados de estudos com ETCC na dor	46

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

Table 1. Epidemiological and clinical characteristics at baseline, according to the intervention group, values are given as the mean (SD) or frequency (n=40).....	98
Table 2. Effect of interventions (s-tDCS plus Go no Go test vs. a-tDCS plus Go no Go test) on ANT (alerting, orienting and executing). Median and interquartile (IQ) ₂₅₋₇₅ , mean \pm SD, mean difference change between s-tDCS vs. a-tDCS with the confidence interval (95% CI) and P value (n = 40).....	99
Table 3. Effect of interventions (s-tDCS plus Go no Go task vs. a-tDCS plus Go no Go task) on attention task (alerting, orienting and executing) considering the cue and phase effect (n=40)..	100
Table 4. Effect of interventions (s-tDCS plus Go no Go task vs. a-tDCS plus Go no Go task) on pain measures. Median and interquartile (IQ) ₂₅₋₇₅ , mean \pm SD, mean difference change between s-tDCS vs. a-tDCS with the confidence interval (95% CI) and P value (n = 40)..	101
Table 5. Effect of catastrophizing on ANT (orienting and executing) (n=40). ..	102

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Tender Points. Adaptação do quadro “As Três Graças” Hans von Aachen (1604). A figura aponta os tender points a partir dos critérios de classificação do American College of Rheumatology (ACR).....	23
Figura 2: Representação da prónocicepção e da antinocicepção. Fonte: Adaptado de (67). ..	26
Figura 3: baseada no experimento de Zaehle T, 2011.....	37
Figura 4: Delineamento experimental: tarefa ANT. Um esquema dos tipos de sinal (1) e o três tipos de flecha(2) que são usados na tarefa de atenção de rede. As setas que aparecem acima ou abaixo do suporte de montagem (3). O exemplo de como a tarefa aparece visível na tela do participante. O tempo (ms) do estímulo na tela conforme o tempo de reação e resposta.	39
Figura 5: Exemplo esquemático de aplicação de ETCC.	47
Figura 6.....	50

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

Figure 1.....	95
Figure 2.....	96
Figure 3.....	97

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES ...	20
2.2 EPIDEMIOLOGIA E ASPECTOS CONCEITUAIS	21
2.3 FSIOLOGIA DA DOR E DA NOCICEPÇÃO	25
2.4 PROCESSAMENTO FISIOPATOLÓGICO DA DOR NA FIBROMIALGIA	27
2.5 CAPACIDADE ATENCIONAL E DOR	28
2.6 CAPACIDADE ATENCIONAL NA FIBROMIALGIA	32
2.7 AVALIAÇÃO DOS PROCESSOS ATENCIONAIS	34
2.7.1 GO- noGO	35
2.7.2 ATENTTION NETWORK.....	37
2.8 ABORDAGEM TERAPÊUTICA NA FIBROMIALGIA	42
2.9 ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA: ABORDAGEM NÃO FARMACOLÓGICA	44
3. MAPA CONCEITUAL	49
4. OBJETIVOS	51
4.1. OBJETIVO GERAL	51
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	51
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA	52
6. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS	69
7. CONCLUSÕES	69

8. PESPECTIVAS FUTURAS.....	104
9. ANEXOS	106
ANEXO 1: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	107

1. INTRODUÇÃO

Fibromialgia (FM) é uma síndrome que cursa com dor crônica incapacitante (1), caracterizada por hipersensibilidade generalizada e persistente (2). A prevalência varia de 1,6% a 6,4% (3), sendo mais comum em mulheres, com uma proporção homem/mulher de 1:10 (4). O quadro clínico consiste num conjunto de sintomas que inclui dor difusa, fadiga incapacitante e limitadora, perturbações do sono, queixas gastrointestinais, sintomas depressivos e alterações da função cognitiva (1,5).

O modelo fisiopatológico mais aceito considera que na FM há um desequilíbrio entre os sistemas de inibição e excitação. A dor é resultante desse desbalanceamento que induz hiperativação de neurônios e disfunção do sistema modulador descendente da dor e/ou reforço do excitatório, o que leva a um quadro de sensibilização central (CS) (1,6). A dor persistente cursa com perda crescente da capacidade do sistema inibitório descendente e diminuição do limiar de dor (1,7). Estudos demonstram que esse estado de desinibição está correlacionado a elevados níveis de pensamento catastrófico sobre a dor (8). Dentre os sintomas correlatos existem alterações do sono que corroboram para sustentar um círculo vicioso de dor e sintomas psiquiátricos (9). A depressão é frequentemente associada à FM, a qual pode incrementar o conjunto de sintomas (10,11). Além dos sintomas já referidos, fazem parte dessa síndrome disfunções do processamento cognitivo comandadas pelo córtex pré-frontal e estruturas correlatas (12).

Estudo experimental com animais demonstrou que condições de estresse crônico estão associadas com a disfunção do hipocampo, estrutura que desempenha importante papel nos processos da memória e da cognição (13). Também ocorre diminuição da atividade no córtex pré-frontal, intimamente ligado à regulação comportamental, que inclui o estímulo à realização de atividades rotineiras e de planejamento (14,15). A área pré-frontal dorsolateral

está também envolvida nos processos de memória operacional, capacidade de solucionar problemas, autocontrole e flexibilidade cognitiva (12). Neste contexto, as pacientes com FM são colocadas à prova diariamente quando enfrentam os desafios do cotidiano, em maior ou menor grau, de acordo com sua disposição física e cognitiva, fadiga, sintomas depressivos, dor e alteração de memória (16,17). O impacto negativo da FM no contexto social e ocupacional tende a ser substancial. É frequente o relato de perturbações nas relações com a família e amigos, além do consequente isolamento social, redução das atividades de vida diária e de lazer, evasão de atividade física, perda do emprego ou incapacidade de avançar na carreira ou em sua formação educacional (18).

As queixas na esfera cognitiva podem afetar até 70% dos casos com FM (19). Dentre os sintomas relacionados à atenção, os portadores de FM apresentam déficit atencional em comparação a controles saudáveis (20). De acordo com evidências da literatura, em pacientes com dor crônica, verifica-se comprometimento da atenção e da memória de trabalho (21). Tais défices no desempenho de tarefas que envolvem processos cognitivos têm sido relatados entre indivíduos com FM. No entanto, poucos estudos têm investigado estratégias para manipular redes neurais envolvidas nos componentes do sistema atencional (17). Para uma melhor compreensão desse fenômeno, utilizam-se tarefas que envolvem componentes lógicos e abstratos relacionados à região pré-frontal dorsolateral (DLPFC). Citam-se como exemplos o planejamento e resolução de problemas, memória operacional, atenção e flexibilidade cognitiva e de julgamento (22). É nesse contexto que tarefas computadorizadas surgem como ferramenta auxiliar no campo da neurociência (23).

As tarefas cognitivas utilizadas neste estudo buscam não somente intervir como forma de tratamento mas avaliar processos e a nova terapêutica proposta. O *Go- noGo* Teste (GNG), por exemplo, foi desenvolvido para avaliar a inibição da resposta no âmbito do domínio cognitivo da linguagem e da função motora, em um formato de avaliação ágil.

Observa-se a habilidade de discriminar entre o *Go* e o *noGo*, pelo simples apertar de tecla para responder e escolher a opção correta como forma de julgamento. A frequência de estímulos *Go* em relação a *noGo* é de 80%, mantendo um viés e tendência para responder a cada julgamento (24). Variações de tempo de resposta (RT) refletem alterações significativas na eficiência dos processos cognitivos e neurais. O aumento de RT na tarefa reflete a redução de atenção (25–27), ou seja, está associado à diminuição da conectividade funcional entre a acurácia (ACC) e a área responsável do cérebro (DLPFC), para o controle da atenção (28–30).

Considerando que o processo fisiopatogênico da FM envolve um quadro de sensibilização central e perda da potência dos sistemas de inibição, processos de neuroplasticidade mal-adaptativas não facilmente alcançáveis com as terapêuticas de uso corrente, surge a necessidade de novas estratégias. Assim, a integração de técnicas não farmacológicas com potencial efeito nas disfunções neurais responsáveis pelos sintomas da FM parece atrativa. Nessa lacuna, insere-se a Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua (ETCC), a qual induz efeito neuromodulatório no nível da membrana axonal. No tratamento da dor, os estudos que demonstraram resultados com potencial de benefício usaram a técnica de estimulação anodal, cujo objetivo é reduzir a desinibição.

Embora o sítio de estimulação usado com maior frequência tenha sido o córtex motor primário (31,32), existem evidências de que em fibromiálgicas a estimulação DLPFC também induziu efeito benéfico (12,33). Então, tendo como alvo as redes neurais responsáveis pelos sintomas afetivo-motivacionais, intensos e usualmente negativos na FM, optou-se por estimular o DLPFC, o qual tem sido preferencial para o tratamento dos sintomas psiquiátricos (31,34–36). Adicionam-se a esse objetivo de modular as vias neurais responsáveis pelas manifestações afetivo-motivacionais da dor, as vias responsáveis pelo controle dos processos atencionais e afetivos da dor. Então, neste estudo, investigamos a resposta de intervenções com potencial para induzir neuromodulação, as quais podem modular o funcionamento das

redes neurais por diferentes meios, no caso, combinar-se-á a tarefa neurocognitiva GNG com a ETCC anódica, cujo objetivo é produzir efeito excitatório. Portanto, o objetivo desta tese é comparar o efeito da ETCC-ativa (a) e da ETCC-sham (s) combinadas à tarefa neurocognitiva inibitória (GNG) na dor para verificar a capacidade atencional de pacientes com FM. Hipotetiza-se que a técnica que combina ETCC-a com a tarefa cognitiva melhore o desempenho nas atividades atencionais e no limiar de dor.

A estrutura da apresentação da tese segue as normas do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Esta tese originou um artigo submetido ao Journal of Pain.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES

Na revisão literária, buscamos ressaltar os principais aspectos relacionados com o fator em estudo (ETCC combinada ao teste de inibição) e o desfecho de interesse (capacidade atencional e limiar de dor) utilizando-se as palavras-chave: *Fibromyalgia, Attention, Attention Network Task- ANT, Go- noGo Task, Transcranial Direct-current Stimulation — tDCS*.

A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: MEDLINE (site PubMed), LILACS, SciELO, COCHRANE, PsycINFO. Também foi consultado o banco de teses da CAPES, cujos termos, em alguns casos, foram traduzidos para o português: fibromialgia, atenção, estimulação transcraniana por corrente contínua- ETCC.

Em relação ao termo *fibromyalgia* foram encontrados 8.443 artigos no PUBMED, 1.471 no COCHRANE, 410 no LILACS, 237 no SciELO, 58 no PsycINFO e 2 no banco de teses da CAPES. Com relação à Atenção, utilizou-se o termo *attention* e foram localizados 306.244 artigos no PUBMED, 8.272 no LILACS, 10.350 no SciELO, 4.852 no PsycINFO e 21 no banco de teses da CAPES.

Cruzando as palavras-chave *fibromyalgia* e *attention*, foram localizados 242 artigos no PUBMED. Ao se cruzar *fibromyalgia, attention, Go- noGo Task, ANT Task, tDCS, CPM* e *DNIC*, não foram localizados artigos nos seis bancos de dados citados.

A tabela 1 sumariza a estratégia de busca das referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos do estudo.

Tabela 1: Estratégia de busca de referências bibliográficas

Palavras-chave	PUBMED	COCHRANE	LILACS	SciELO	PsycINFO	CAPES
“Fibromyalgia (FM)”	8443	1471	410	237	58	2
“Attention”	306244	16934	830	10350	4.874	21
“Go- noGo Task (GNG)”	1211	1741	1	2	41	0
“Attention Network Task (ANT)”	1653	335	7	9	27	0
“tDCS”	1898	410	15	11	1	3
“CPM”	275	365	153	5	6	0
“DNIC”	352	27	1	1	1	0
“Fibromyalgia” and “CPM”	6	5	0	0	0	0
“Fibromyalgia” and “DNIC”	14	4	0	0	0	0
“Fibromyalgia” and “Attention”	242	152	0	9	28	0
“Fibromyalgia” and “GNG”	3	18	0	0	0	0
“Fibromyalgia” and “ANT”	3	17	0	0	1	0
“Fibromyalgia” and “tDCS”	20	10	2	0	0	0
“Attention” and “tDCS”	152	38	0	0	1	2
“Attention” and “GNG”	431	235	3	3	2	0
“Attention” and “ANT”	1653	335	7	9	68	0
“Attention” and “CPM”	47	12	0	0	2	0
“Attention” and “DNIC”	12	2	0	0	1	0
“Fibromyalgia” and “tDCS” and “Attention” and “GNG” and “ANT” and “CPM” and “DNIC”	0	0	0	0	0	0

2.2 EPIDEMIOLOGIA E ASPECTOS CONCEITUAIS

FM é uma síndrome de etiologia complexa (1), caracterizada por hipersensibilidade generalizada e persistente (2), acompanhada de dor crônica e incapacitante. Também faz parte dos sintomas sono não restaurador, fadiga e dificuldade executiva (37). Embora as reações cognitivas e comportamentais à dor sejam subjetivas, elas podem comprometer a capacidade funcional e de adaptação ao meio (38). Tais reações são comumente estudadas e definidas como tentativas comportamentais e cognitivas para gerir ou tolerar a dor e suas consequências

(39).

Sua prevalência varia de 1,6% a 6,4% (3), com maior frequência em mulheres, numa proporção homem/mulher de 1:10 (4). A maior prevalência é usualmente na faixa entre 30 e 50 anos (40), aumentando com o envelhecimento (41). Em torno de 87% dos pacientes com FM apresentam comorbidades e procuram mais os serviços de saúde do que por outras patologias, sendo significativo o impacto econômico e social da síndrome (42). Cabe ressaltar que a maior prevalência ocorre em mulheres com pouca escolaridade e baixa renda familiar (38), manifestando-se em todos os grupos étnicos e em todas as classes socioeconômicas (43).

A FM caracteriza-se pela presença de dor com duração superior a três meses, concorrente com fadiga, depressão, ansiedade, cefaleia, dificuldade de atenção, memória e concentração, irritabilidade, alteração do apetite, problemas gastrointestinais e sono não reparador (2,5,44,45). As alterações do sono apresentam prevalência que oscila entre 70-90% (45–47), sendo de 20% em sujeitos sem critérios para FM (48).

Inicialmente a síndrome foi confundida com um tipo de reumatismo (2), e com fibrose (49), e somente na década de oitenta passou a ser denominada fibromialgia, com critérios diagnósticos melhor definidos e melhor orientação terapêutica (50). Em 1990, o *American College of Rheumatology* (ACR) publicou os critérios para classificação da FM (44), devendo haver, além da dor difusa, dor em 11 ou mais dos 18 pontos sensíveis (*tender points*) específicos e predeterminados.

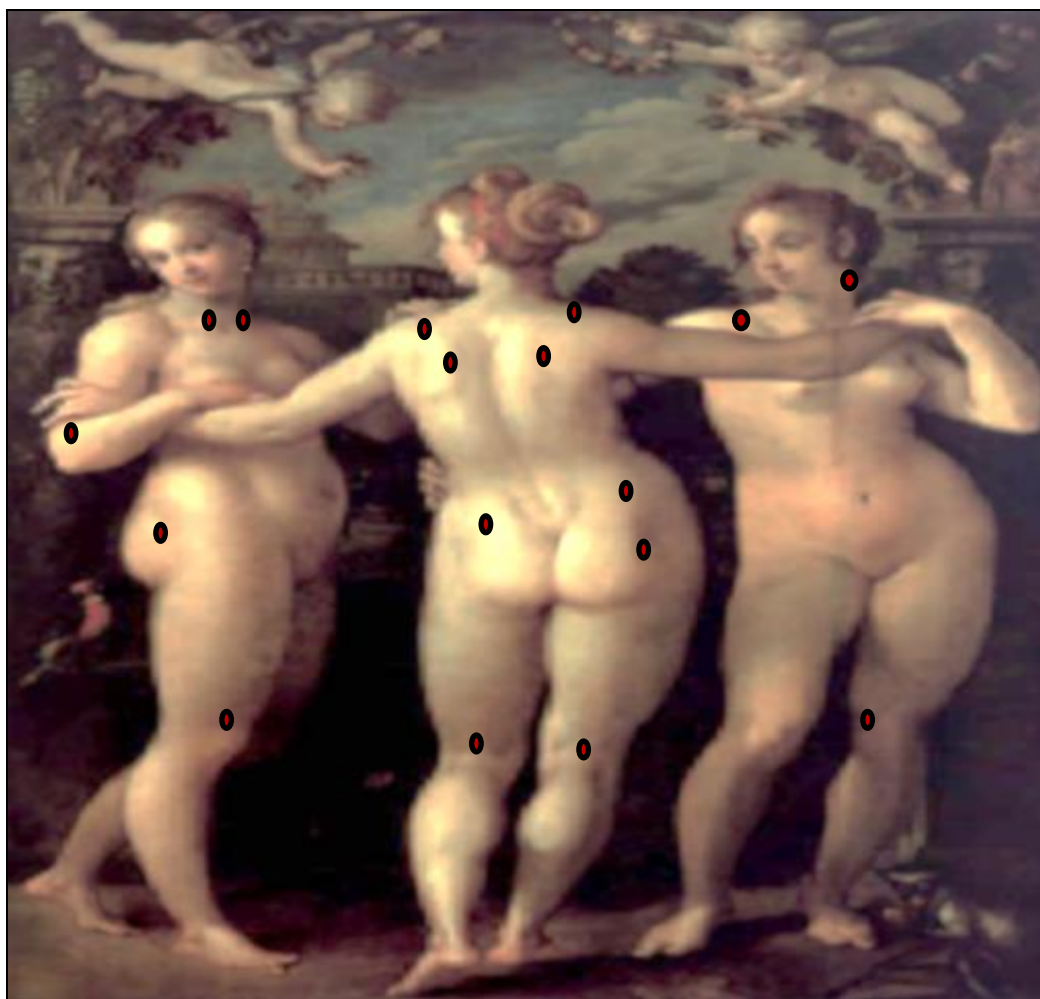


Figura 1: Tender Points. Adaptação do quadro “As Três Graças” Hans von Aachen (1604). A figura aponta os tender points a partir dos critérios de classificação do American College of Rheumatology (ACR).

Em 2010, a ACR propôs um novo conjunto de critérios diagnósticos, deixando de ser relevantes os pontos sensíveis e passando a enfatizar a dor generalizada, dificuldades cognitivas, problemas com o sono, presença de sintomas somáticos e psiquiátricos como diagnóstico para a síndrome (51). Então, a FM é diagnosticada se os pacientes apresentarem as três seguintes condições: 1) índice de dor difusa (WPI) igual ou superior a 6 e escore na escala de gravidade dos sintomas (SS) igual ou superior a 5; 2) presença dos sintomas há pelo menos 3 meses; 3) ausência de outra patologia capaz de explicar o quadro doloroso (44).

A dor afeta ambos os lados do corpo, manifestando-se nas regiões acima e abaixo da

cintura de forma axial; e para um diagnóstico apurado, utiliza-se a avaliação por palpação e escala de gravidade (52). Conforme a escala de gravidade, a paciente deve informar em quantas áreas apresentou dor nos últimos oito dias, a considerar: cintura escapular direita e esquerda, braço direito e esquerdo, antebraço direito e esquerdo, quadril (inclusive glúteos) direito e esquerdo, coxa direita e esquerda, perna direita e esquerda, mandíbula direita e esquerda, abdômen, tórax, regiões dorsal, lombar e cervical. Cada região equivale a um ponto no escore e a soma total dos escores varia de 0 a 19 (44).

Em termos práticos, questões psicológicas não devem ser ignoradas, por se tratar de uma desordem somática nada discreta, com dor predominante e prejuízo funcional (53). Pacientes com FM apresentam traços para estabelecer critérios para transtorno de sintomas somáticos (54), porém a postura poliqueixosa e de excessiva sensibilidade à dor mostra-se exacerbada e pode comprometer a confiabilidade para diagnóstico psiquiátrico (55). A narrativa de qualquer paciente com FM é repleta de significados e vivências traumáticas. Há uma tendência de os pacientes com FM compartilhar histórias de abuso físico ou sexual durante a vida (56), de agressão, negligência, pais alcoólatras, trauma físico e outras causas de estresse pós-traumático (57–60).

A prevalência de problemas psiquiátricos entre os pacientes com FM é maior do que entre os que se queixam de outras doenças reumáticas (10). Apesar de sua fisiopatologia não estar completamente elucidada, estudos sugerem que o quadro clínico seja multifatorial e, portanto, com abordagem e manejo multidisciplinares (61). O espectro da FM varia de sintomatologia leve, sem necessidade de atenção médica, a grave, com dor incapacitante generalizada e exaustão. A progressão de sintomas leves a graves não está bem esclarecida, mas envolve análise de aspectos fisiológicos e genéticos, causas ambientais, fatores psicossociais e tratamento farmacológico e não farmacológico (62).

Vários neurotransmissores parecem estar envolvidos na sensibilização central, e estão associados à perda da capacidade da via inibitória descendente da dor (63–65), responsável pela modulação de estímulos dolorosos (52).

2.3 FSIOLOGIA DA DOR E DA NOCICEPÇÃO

A função fisiológica da dor é proteger o organismo de danos. Quanto à classificação, a dor pode ser um sinal de alerta, categorizada em aguda ou crônica, segundo determinação temporal e mecanismo fisiopatogênico. A dor aguda é nociceptiva e compreende os processos de transdução, transmissão e modulação do estímulo em duas vias distintas: pró-nociceção como um processo de facilitação, e o de inibição chamado antinociceção (1). Os mecanismos desses processos podem ser visualizados na figura 2. A dor crônica é a que perdura por pelo menos três meses além do período esperado para a resolução de um processo ou doença e que usualmente apresenta como mecanismo principal uma disfunção nas vias de processamento da dor, tal como desbalanceamento nos sistemas de excitação e inibição (66).

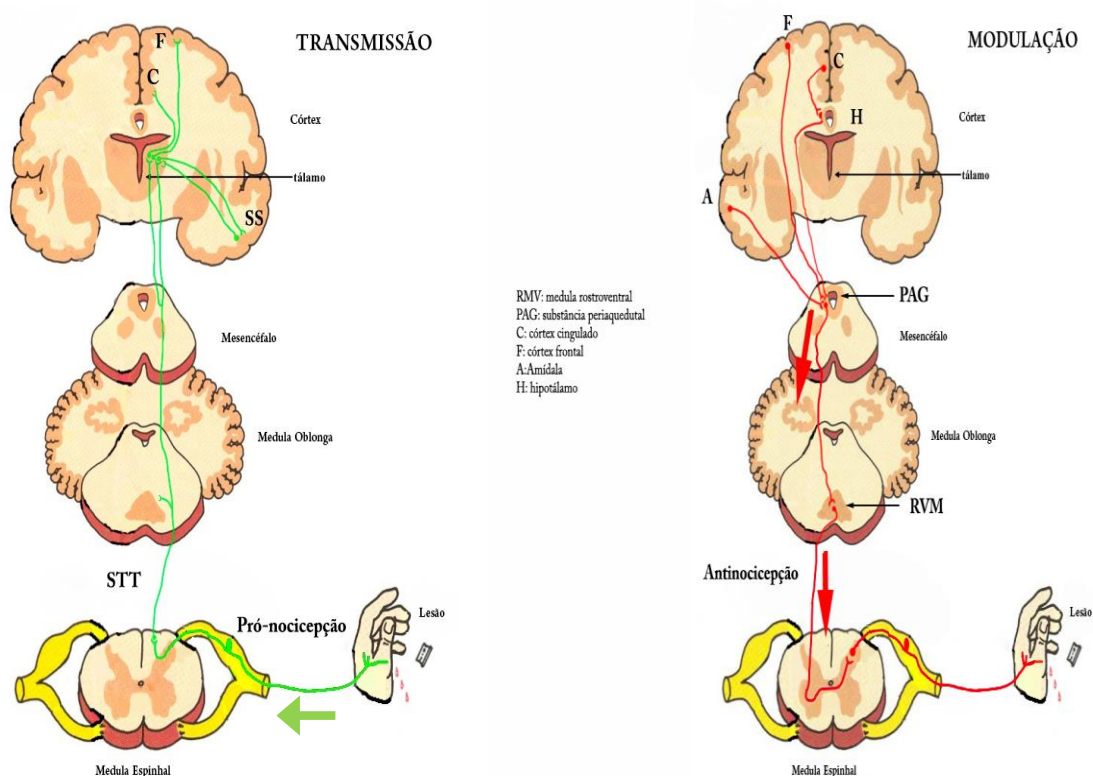


Figura 2: Representação da prónociceção e da antinociceção. Fonte: Adaptado de BonicaJJ (67).

Paralelamente ao processo de transmissão ascendente do sinal nociceptivo, vias modulatórias enviam sinais facilitatórios e inibitórios corticodescendentes, amplificando-os ou inibindo-os. Dessa forma, o sinal nociceptivo é modulado em neurônios de projeção do corno dorsal da medula espinhal (68).

Evidências de estudos sobre atenção e distração sugerem que é difícil desviar a atenção da dor, uma vez que as vias utilizadas são as mesmas e se sobrepõem, sendo portanto, compreensível que a dor comprometa capacidades executivas e vice-versa. A atenção é um conceito-chave em muitas teorias da percepção da dor (69,70). Uma vez que a percepção da dor é influenciada pelo estado de consciência e detectada como um sinal nocivo, o corpo reagirá em sinal de alerta. O processamento dessa informação envolve fatores da atenção, cognição, afetivos e sociais. A resposta afetiva, cognitiva e avaliativa da dor modula

e ativa comportamentos reflexos e de proteção, influenciando a percepção e interpretação do sinal doloroso (68). Para melhor compreender esse processo modulatório da dor, estudiosos optaram por verificar a redução da intensidade da dor percebida ao estímulo teste, quando na presença de um estímulo heterotópico doloroso condicionante (63) , ou seja, através da *Conditioned Pain Modulation* (CPM). Isso ocorre quando estímulos dolorosos competem entre si provocando distração, situação na qual o estímulo heterotópico algogênico intenso inibe a percepção de outro ponto doloroso, fenômeno conhecido como contrairritação (71).

A CPM nada mais é do que a mensuração da intensidade da dor percebida por um breve estímulo-teste, antes, durante e, às vezes, após a aplicação de um estímulo condicionante em outra área do corpo. A resposta da CPM é interpretada como uma resposta da potência do sistema descendente e, em parte, pelas vias serotoninérgicas e noradrenérgicas (72). Em pacientes com FM, a atividade do sistema analgésico descendente é frequentemente prejudicada ou ausente (73), o que reflete a redução da eficiência da CPM. A expressão perda da analgesia descendente sintetiza esse processo e é sinônimo de perda da CPM (63). A CPM apresenta baixa eficiência em pacientes fibromiálgicas, ou seja, o limiar doloroso encontra-se diminuído, apontando que pode haver comprometimento da supressão do estímulo-teste pelo estímulo heterotópico condicionante, principalmente quando comparados aos controles saudáveis. Esses achados representam uma falha no mecanismo de analgesia produzida pelo estímulo doloroso condicionante (74,75).

2.4 PROCESSAMENTO FISIOPATOLÓGICO DA DOR NA FIBROMIALGIA

Os mecanismos fisiopatológicos centrais contribuem ou são responsáveis pela dor na FM (Meeus, 2007), uma vez que os sistemas neurobiológicos que constituem as vias de processamento da sinalização nociceptiva encontram-se num estado hiperexcitável e

reverberante. Isto pode explicar a dor exagerada na presença de mínimos estímulos nociceptivos já que o sinal é amplificado em neurônios hiperexcitáveis (76). Esse estado de hiperexcitabilidade pode explicar semelhanças da FM com a dor neuropática crônica, tais como um estado de alodinia e hiperalgesia relativas (77).

A teoria mais aceita sobre o mecanismo fisiopatológico da FM é um desequilíbrio entre os sistemas pró-nociceptivo e antinociceptivo (78). O modelo propõe que a dor se deve ao desbalanceamento entre vias inibitórias e excitatórias, mecanismo determinante da sensibilização central (79). A sensibilização central é conhecida como um aumento da resposta neuronal central que pode explicar a hiperalgesia, alodinia e dor referida muitas vezes observada na FM (80). Fazem parte desse mecanismo, modificações nas vias de processamento em níveis subcorticais e corticais, estruturas envolvidas no processo afetivo e cognitivo da dor (81). Um aspecto que tem merecido atenção no estudo da FM é o processamento afetivo motivacional da dor; dentre aspectos relevantes tem sido alvo de interesse o viés atencional.

2.5 CAPACIDADE ATENCIONAL E DOR

Estudos têm produzido informações relevantes sobre os fenômenos relacionados à complexidade atencional, sua relevância científica e amplitude conceitual (29,82–84). A atenção revela-se como a capacidade de o indivíduo focar em um único estímulo e, dessa forma, suprimir deliberadamente aspectos distratores (85). O uso dessa aptidão permite transformar a capacidade do olhar e, assim, aprimorar o foco em elementos relevantes. Manter-se alerta por mais de alguns segundos é essencial para o domínio da vida cotidiana; funciona como uma resposta adaptativa, que envolve reflexo e cuidado como forma de melhor reagir a situações ameaçadoras e dolorosas do dia a dia (86). Refere-se a um conjunto de

funções cognitivas que permite ao cérebro priorizar estímulos para o processamento adequado de dados, uma vez que a atenção molda o nosso desenvolvimento (87).

Atenção é uma atividade mental seletiva que envolve o direcionamento do interesse, desde a percepção básica para a cognição, até a capacidade de compreender e interpretar emoções (88,89). Evidências comportamentais demonstram que existem dois sistemas de atenção que facilitam o processamento atencional e definem informações como "endógenas" e "exógenas". O sistema endógeno voluntário corresponde à nossa capacidade de sustentar e monitorar deliberadamente informações de um determinado local; já a exógena é um sistema involuntário que corresponde a uma resposta automática e reflexa, portanto, mais rápida e transitória, de orientação, a qual sofre interferência da dor (90).

A natureza temporal de cada tipo de atenção apresenta peculiaridades. A atenção exógena, portanto, se deteriora rapidamente, atingindo um máximo de 100-120 ms. Já a endógena mostra-se capaz de sustentar a atenção para um determinado objeto durante o tempo necessário para executar uma tarefa, levando cerca de 300 ms (91-93). O processo atencional envolve a competência de processar ativamente uma quantidade limitada de informações dentre todas as disponíveis através dos órgãos dos sentidos, das memórias armazenadas e de outros processos cognitivos envolvidos (83). Conquistar atenção em ofícios simples e monótonos requer esforço e, considerável tensão, provocando fadiga que se acumula ao longo do tempo (94). A nossa habilidade de manter o foco em uma tarefa particular, portanto, é limitada e resulta em decréscimo no desempenho e consequente aumento do tempo para execução (95). A diminuição no desempenho ocorre quando a tarefa é cognitivamente simples, monótona, pouco desafiadora e repetitiva (96,97). Atividades subjetivamente negativas e repetitivas têm sido interpretadas como uma experiência de tédio (98) e são associadas com o aumento da distração, provocando pensamentos vagos, erros ou acidentes (99).

A capacidade atencional é um tema central na investigação da neurociência cognitiva, reunindo cientistas da área da neuroimagem, psicofísica, psicologia, neurociência computacional, neurofisiologia e neuropsicologia. Estudos sobre a estrutura global de redes neurais permitiram a identificação de áreas corticais e subcorticais do cérebro envolvidas na atenção (89). A atenção é, no entanto, uma construção complexa que engloba múltiplas funcionalidades, as quais são divididas em três subsistemas (100). Dados de neuroimagem revelaram três redes relacionadas a diferentes aspectos de atenção (alerta, orientação, e atenção executiva) (101). Esses três subsistemas são chamados de redes de atenção, e assim definidos em termos anatômicos e funcionais, os quais encontram correspondência entre áreas de ativação no cérebro e no desempenho de tarefas (29).

Alerta é a habilidade de o organismo reagir com rapidez e urgência para manter um estado de proteção e de alta sensibilidade a estímulos (102). É um estado de vigília ou prontidão e refere-se à capacidade de manter a atenção durante um período de tempo, incluindo aptidão para reações rápidas (103). O estado de alerta envolve uma mudança no estado mental, bem como em estados fisiológicos, pois se trata da habilidade de se preparar de modo reativo e rápido em resposta a algo diferenciado ou inesperado (104). A rede de alerta, que compreende a área frontal direita, o córtex parietal e o tálamo, está relacionada com a excitação e vigilância, garantindo sensibilidade a estímulos de entrada e prontidão para reagir (102). O estado de alerta é fundamental para um ótimo desempenho em tarefas envolvendo funções cognitivas superiores, as quais podem estar comprometidas em pacientes com FM por serem constantemente acionadas (105).

A privação de sono leva ao aumento na atividade DLPFC e, portanto, a um estágio de vigilância e cansaço. A ETCC anódica do DLPFC, após cinco dias de intervenção, determinou melhora na qualidade do sono e humor de pacientes com dor crônica e depressão (106,107), o que sugere preliminarmente que intervenções com efeito nessa via podem

melhorar o estado atencional de pacientes com dor crônica (108).

A rede neural responsável pela orientação é motivada pela seleção de informações a partir de estímulos sensoriais, os quais permitem a escolha de informações através do deslocamento e retorno automático da atenção no espaço visual (101). Esses sinais são interpretados como um evento (109) em uma rede neural distribuída, que inclui os campos visuais frontais (110), a junção do lobo parietal superior e temporoparietal (30,111,112) e o núcleo do tálamo (113), os quais encontram-se envolvidos no momento de escolher e manter a atenção, principalmente na vigência de dor (114).

A atenção executiva é responsável pela resolução de conflitos e controle sobre a tomada de decisões, detecção de possíveis erros e inibição da resposta habitual (115). O controle executivo é também referido como a rede de administração de percepções, pois envolve a resolução de conflitos entre pensamentos, emoções e respostas abertas (116). As áreas pré-frontais e cíngulo anterior têm sido associadas à função executiva (100,117,118). O controle executivo é empregado em situações que envolvem planejamento, tomada de decisão e identificação de erros, condições julgadas difíceis ou perigosas na superação de ações habituais (119).

A atenção é um processo que revela limites sobre a nossa capacidade de processar informações (89). Esses limites são provavelmente impostos pela quantidade de energia disponível para o cérebro e pelo custo de energia que a atividade neuronal envolve, inclusive diante da dor constante (120). Essas limitações sobre o uso de energia permitem que apenas uma pequena fração de nossa aptidão cerebral seja utilizada e processe informações (121). Assim, os neurônios com campos receptivos nesse local permanecem ativos ou tornam-se mais ativos, enquanto outros são suprimidos (28,122).

A atenção nos permite otimizar o desempenho em tarefas visuais e, ao mesmo tempo,

superar a capacidade limitada do sistema visual quando reúne informações relevantes e orienta nosso comportamento baseando-se em experiências pregressas (89). A dor interfere no comportamento em curso, inclusive na qualidade da atenção (123). Assim sendo, a dor cumpre a função de advertência vital para sinalizar risco à ordem física (124). Os sintomas podem ainda incluir redução da concentração e memória com potencial diminuído, comprometendo a capacidade global e executiva (125).

2.6 CAPACIDADE ATENCIONAL NA FIBROMIALGIA

Pacientes com FM são mais vigilantes e apresentam tendência acentuada para pensamentos catastróficos, em comparação com indivíduos saudáveis. Mostram-se suscetíveis a interferências ambientais e relacionadas à dor sempre que a ameaça do estímulo doloroso é particularmente elevado (124). As pacientes com FM frequentemente preocupam-se com sua capacidade de produção e utilidade diante da sociedade, bem como em manter com organização e perfeccionismo sua vida, o que estimula o estresse, a dor e a sensação de desamparo (126–129). Manifestam ainda falta de motivação, disfunção na cognição (incapacidade de pensar, concentrar-se e ater-se), dificuldade no atender às necessidades da família, ou de se envolver em atividades sociais (130–133). Inclui-se comportamento emocional lábil, que varia de apatia a ira, e no aumento da utilização de sistemas de saúde (134,135).

A habilidade atencional é considerada como um mecanismo central de controle dos sistemas de processamento, cuja principal função é dirigir e orientar as atividades conscientes do organismo, de acordo com metas e objetivos (136). Atenção, quando constantemente dividida e com baixa capacidade de foco, pode apresentar alto custo para o controle e a manutenção da memória, uma vez que pacientes com FM tendem a distração. Verificou-se

que 95% das pacientes com FM se queixaram de problemas de concentração, de atenção e de memória (137). A atenção e a memória de trabalho estão intimamente relacionadas, já que permitem o processamento da informação. Sem a atenção, a memória não pode funcionar de maneira eficiente, o que denota problemas nos processos primários da memória em portadores da FM (138,139). Alguns estudos que incluem sujeitos controles constataram que o processamento da informação é mais lento em pacientes com FM, assim como há diminuição da qualidade da atenção (138,140,141). Foram aportadas evidências sobre a influência da distração na capacidade de reter informações a curto e longo prazo nesses pacientes, o que compromete a memória de trabalho e atividades executivas (114,131,139,142). Finalmente, a extensão da distração está relacionada com o efeito de alerta que a dor crônica provoca (143).

Estudos com o modelo de rede atencional de Posner (136) demonstram alterações na capacidade de atenção (alerta, orientação e controle executivo) em pacientes com FM. A FM demonstra déficit de funções no controle executivo (planejamento, prioridade, tomada de decisão, detecção de erros) e poucas evidências ou alterações no alerta e na orientação de seus portadores, em comparação com controles saudáveis. (138,142).

Em suma, pessoas com FM apresentam déficit em tarefas cognitivas que requerem maiores esforços atencionais, sem alterar habilidades básicas. Estudo com 2.569 pacientes com FM, em 2005, concluiu que os problemas de atenção eram o sexto sintoma de maior repercussão em seu cotidiano, após rigidez matinal, fadiga, sono não reparador, dor generalizada, depressão e ansiedade (144,145). Esse foco de atenção irregular prejudica a formação da memória uma vez que novos dados não são recolhidos com clareza ou armazenados realmente (146). A capacidade de manter a atenção para a tarefa é crítica e repercute em vários aspectos. O mau desempenho atencional compromete desde a disposição para aprendizagem até o desempenho de atividades executivas (147).

2.7 AVALIAÇÃO DOS PROCESSOS ATENCIONAIS

Baterias de testes neuropsicológicos tradicionais e validados permitem avaliar possíveis disfunções cerebrais (148–150). As tecnologias digitais oportunizaram avanços para a área de testes psicológicos, os quais são utilizados em pesquisas há 50 anos, o que permitiu que novas ferramentas computadorizadas tomassem o espaço dos testes de papel e lápis (151). Após a aprovação da Associação Americana de Psicologia- APA, soluções tecnológicas passaram a fornecer maior confidencialidade, precisão, padronização e organização para a aplicação e levantamento das informações obtidas através dos testes neuropsicológicos (152).

Testes cognitivos são organizados em blocos de estímulos compostos por subtestes capazes de averiguar habilidades executivas (153). A atenção, como uma das habilidades cognitivas, e foco deste estudo, pode ser observada conforme pesquisa em bancos de dados, através de diferentes ferramentas tais como: CNS Vital Signs, Computerized Neuropsychological Test Battery- CNTB, Cognitive Drug Research Computerized Assessment System- COGDRAS, CSI Cognitive Stability Index, Mindstreams- Neurotrax, MicroCog e Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (bateria amplamente publicada) (154). Essas baterias são estruturadas com sub-testes adaptados como Attention Network Test - ANT, Finger Tapping, GNG, Teste Stroop, Teste Wiscosin – WCST, Iowa Gambling Task- IGT, Teste de Desempenho Contínuo- CPT, ou podem ser utilizados individualmente (155).

Dentre as tarefas atencionais existentes, as mais estudadas são a CPT (para Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade- TDAH), tarefa ANT (156,157) e o GNG (24,158), sendo os dois últimos testes os escolhidos para este estudo, levando-se em consideração sua

praticidade, clareza e facilidade de compreensão, conforme quadro clínico das pacientes com FM (100,101,158).

2.7.1 GO- noGO

Um dos paradigmas mais empregados para analisar os processos inibitórios e de julgamento é a tarefa *Go- noGo* (159) O método é muito utilizado, inclusive em estudos sobre o comportamento animal (160). O GNG foi desenvolvido para averiguar a inibição de resposta no âmbito do domínio cognitivo da linguagem e da função motora, em um formato de avaliação computadorizada e rápida. Observa-se a habilidade de discriminar entre o *Go* e o *noGo* pelo apertar de tecla para responder e escolher a opção correta como forma de julgamento (161). A inibição tem sido sugerida como componente importante do controle cognitivo (162).

A tarefa avalia o desempenho em paradigmas que medem o tempo de resposta (RT) em um procedimento de escolha. O GNG clássico (163) fornece um meio de recrutamento e investigação dos processos de inibição de resposta. O processo de escolha no GNG tem por objetivo analisar a precisão e o RT como variáveis dependentes. É uma experiência típica onde o estímulo é apresentado e uma das duas opções é feita, a través do apertar ou não a tecla de resposta (158).

A frequência de estímulos "*Go*" em relação ao "*noGo*" é de 80%, e deve manter um viés e tendência para responder a cada julgamento conforme tarefa designada. Medidas dependentes incluem ambos os tempos de reação para todas as respostas "*Go*", e as frequências de erro, o mais importante dos quais são os erros de "alarme falso" (ou seja, uma resposta a um "*noGo*" estímulo). Tal processo envolve a capacidade de iniciar e manter

comportamentos, inclusive alterando seu curso (flexibilidade cognitiva) ou interrompendo seu sequenciamento (controle inibitório). Para tanto, analisa-se o envolvimento de componentes lógicos e abstratos relacionados à região DLPFC averiguando-se assim, a capacidade de planejamento e resolução de problemas, memória operacional, atenção, flexibilidade cognitiva, abstração e julgamento (22).

A tarefa pode apresentar qualquer tipo de imagem ou estímulo, com um intervalo de exposição variável de 900, 1000, 1100, 1200 ou 1300 ms (24). A imagem é programada a desaparecer da tela quando o botão é pressionado, assim, os sujeitos exercem influência no tempo de execução da tarefa (159). Os participantes devem receber instruções sobre como a atividade deve ser executada. O botão do teclado do computador deve ser pressionado o mais rápido possível quando o *Go* estímulo aparecer, e reter a sua resposta quando o *noGo* estímulo surgir (24).

A tarefa pode ser desenvolvida com qualquer imagem ou símbolo, desde que seja capaz de possibilitar a ideia de escolha (158). O estímulo GNG pareado é utilizado para controlar experimentalmente variantes da mesma tarefa estímulo. A ação de inibição é percebida através do *noGo*, no N2 e P3 para a área frontal do controle inibitório (159). Através de uma sequência aleatória de letras pretas (A, C, E F, H), dispostas na parte central sobre um fundo branco de tela, onde a paciente deve responder a estímulos conforme orientação prévia. A tarefa pode ser distribuída em blocos, geralmente em três blocos distintos com três estímulos *noGo* diferentes: “X”, “H” e o “K”, conforme figura “3”. Os participantes são convidados a responder a cada letra com rapidez e exatidão, instruídos a pressionar um botão do teclado do computador o mais rápido possível depois que os estímulos *Go* forem visualizados (164).

A variabilidade na atividade cerebral durante tarefas cognitivas reflete a capacidade de

alocar a atenção de forma funcional e em níveis neuroquímicos, o que leva à variação sutil do comportamento do indivíduo (117). Assim, tarefas cognitivas, quando realizadas durante a aplicação e o efeito da ETCC, parecem potencializar a eficácia da estimulação e conseqüentemente o desempenho atencional (165). Resultados demonstram que a tarefa associada à ETCC modula as alterações da atividade cerebral oscilatória subjacente de forma específica, capaz de promover o aumento no desempenho da tarefa após estímulo anódico do córtex pré-frontal dorsolateral (164). Optamos por esse delineamento no presente estudo.

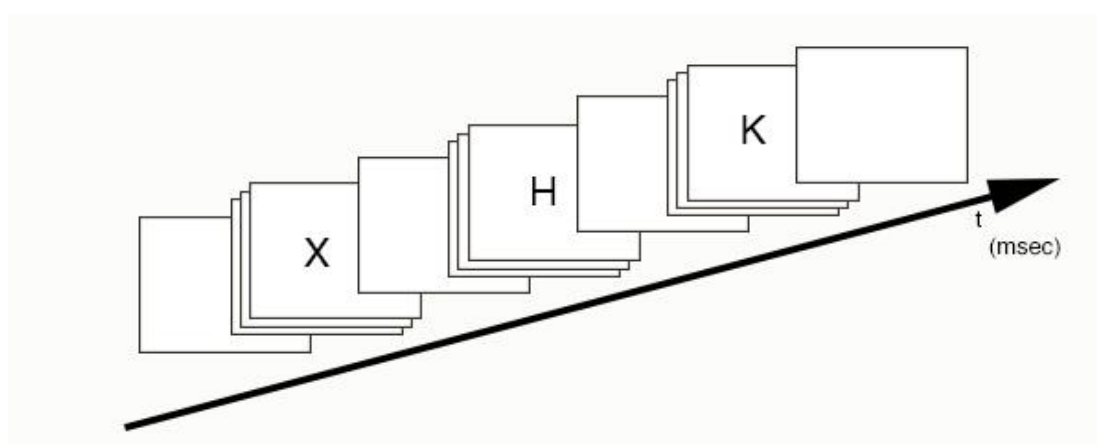


Figura 3: baseada no experimento de Zaehle T, 2011.

Para testar a eficácia atencional, desenvolveu-se um teste de rede de atenção (ANT). Na última década, esse teste tem sido amplamente utilizado para a compreensão de fenômenos da área do desenvolvimento e cognição, investigação genética e testagem das habilidades normais e anormais de atenção (166).

2.7.2 ATENTION NETWORK

O Attention Network Task (ANT) é uma tarefa de fácil compreensão e acessível, que

pode ser concluída em um curto período de tempo por indivíduos de praticamente qualquer capacidade intelectual (156). É uma ferramenta computadorizada simples, utilizada para fornecer evidências de déficits de rede de atenção específicos em populações especiais, bem como a qualidade atencional e de desempenho de indivíduos saudáveis ou não (100). Pode ser aplicado em crianças com idade acima dos 10 anos (167), em adultos jovens ou com idade próxima a 60 anos (101).

Tornou-se notória como uma ferramenta fidedigna desde a sua primeira descrição (101) e utilizada em muitos estudos e artigos. Observa-se a validade da rede de atenção através da prevalência do ANT na literatura científica, uma vez que essa tarefa computadorizada tem sido amplamente aceita como uma medida útil, precisa e confiável do funcionamento dos três subsistemas de atenção (168). O ANT simultaneamente avalia a capacidade de alerta, de orientação, e de atenção executiva, bem como suas possíveis interações (100,169,170). A tarefa de atenção requer o envolvimento de várias regiões do cérebro, pois compreende detecção, resolução de conflitos, bem como a produção de respostas precisas comportamentais (168).

Variações de RT refletem alterações significativas na eficiência dos processos cognitivos e neurais. O aumento de RT em nossa tarefa reflete a redução de atenção (25–27), ou seja, está associado à diminuição da conectividade funcional entre a acurácia (ACC) e a área responsável do cérebro (DLPFC) pela contribuição crucial para controle da atenção (171). Cabe ressaltar que existem diferenças individuais na eficiência e uso de redes de atenção cerebrais (101). Muitos estudos têm utilizado os resultados para alegar que a população clínica demonstra um déficit de atenção em um subsistema de atenção específica, em vez de um déficit de atenção geral. Por exemplo, os défices específicos de controle executivo foram relatados em indivíduos com transtorno de personalidade borderline (101), transtorno de estresse pós-traumático (172), TDAH (173), e obesidade severa (174).

A tarefa ANT consiste de uma fileira de cinco flechas pretas apresentadas horizontalmente, com setas apontando para a esquerda ou para a direita, contra um fundo branco. O alvo aparece ao centro. A tarefa dos participantes é identificar a direção da seta apresentada acima ou abaixo do ponto central. Conflito é introduzido por ter *flankers* que rodeiam o alvo, os quais aparecem tanto na mesma direção (congruente) como na direção oposta (incongruente) ao alvo central. Sugestões apresentadas antes do alvo fornecem informações sobre onde ou quando o alvo irá ocorrer. Os asteriscos, portanto, aparecem acima e abaixo do ponto fixo como pista espacial para indicar a localização do alvo subsequente, conforme figura “4”.

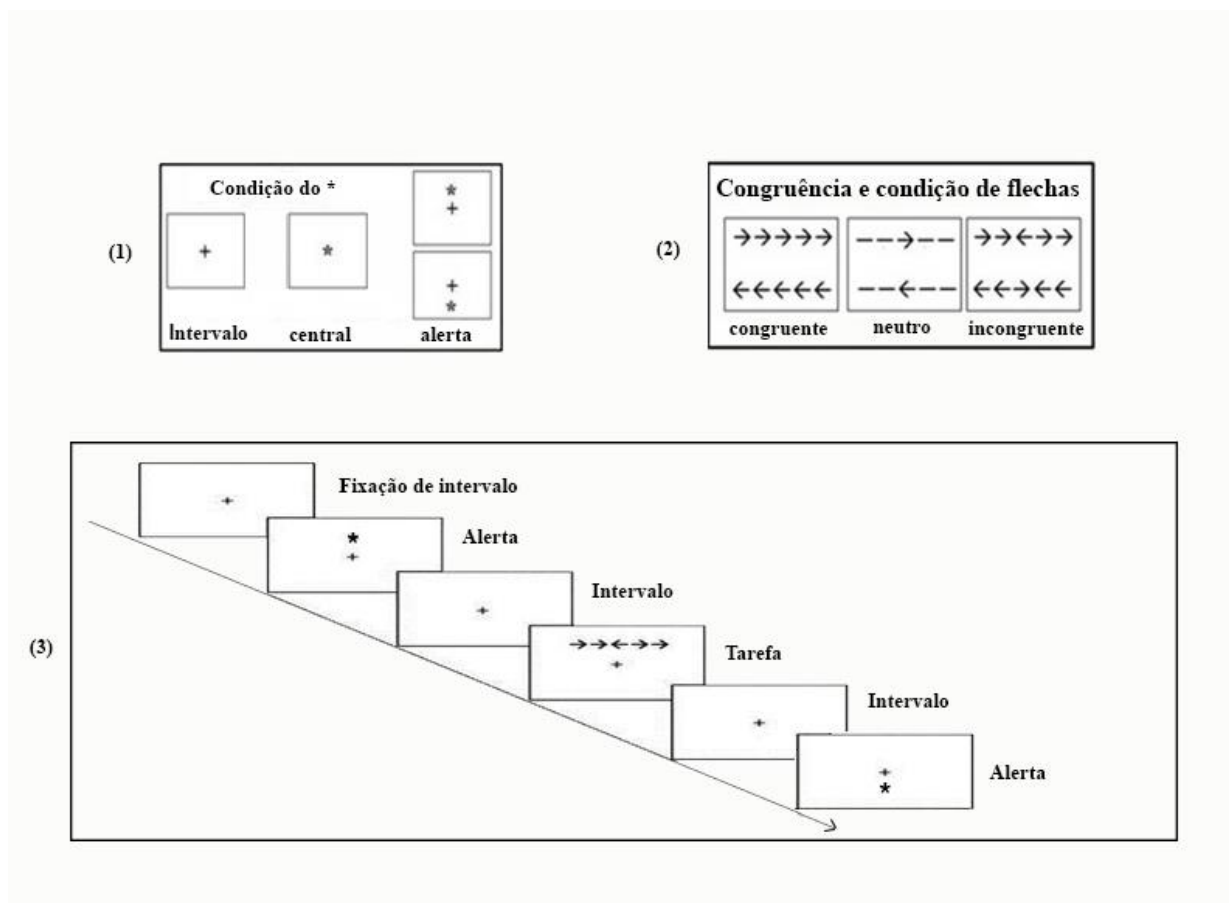


Figura 4: Delineamento experimental: tarefa ANT. Um esquema dos tipos de sinal (1) e os três tipos de flecha(2) que são usados na tarefa de atenção de rede. As setas que aparecem acima ou abaixo do suporte de montagem (3). O exemplo de como a tarefa aparece visível na tela do participante. O tempo (ms) do estímulo na tela conforme o tempo de reação e resposta.

Embora a validade da ANT seja confiável, os escores têm apresentado valores de baixo a moderado efeito nos estudos examinados em populações saudáveis. Conforme análise de resultados, percebe-se que a medida de controle executivo é a que manifesta medidas mais significativas (79,5%), seguida da orientação (30,8%), e sendo o alerta a que apresenta menores resultados (38,5%) (156). Os resultados de diferentes estudos podem ser observado na Tabela “2”.

Tabela 2: Resultados de estudos com ANT

Autor (ano)	Título	Experimento	n	Resultados
Nelson JT et al. (165)	Enhancing vigilance in operators with prefrontal cortex tDCS	Verificar se a ETCC (DLPFC), 1 mA, em dois pontos de tempo diferentes durante a tarefa ANT (antes e após o início) pode apresentar resultados na atenção.	19 sujeitos saudáveis e com formação militar divididos em dois grupos	Medidas mostraram uma melhora significativa no desempenho atencional com ETCC em comparação com <i>sham</i> .
Macleod JW et al. (156)	Appraising the ANT: Psychometric and theoretical considerations of the Attention Network Test	Analisar a propriedade psicométrica do ANT (redes de alerta, orientação e controle executivo) em 15 estudos originais.	n = 1.129 de indivíduos saudáveis	As redes do ANT não são independentes e devem ser analisadas de forma conjunta. A popularidade na literatura neuropsicológica reflete a confidencialidade dos dados como resposta. Propicia fácil análise e clareza de informações.
Miró E et al. (175)	Men and women with fibromyalgia: Relation between attentional function and clinical symptoms	Investigar o impacto do receptor neuropeptídeo S funcional (NPSR1) variação genética em padrões neurais atenção que aplicam uma abordagem genética de neuroimagem (fMRI).	2 grupo com FM (n = 58 mulheres e n = 20 homens) 2 grupos controle (n = 21 mulheres e n = 27 homens) Idade: 30-60 anos	Reduziu angústia e perturbação do sono, bem como a melhora da função cognitiva e aumento na vigilância executiva na tarefa ANT.
Jin Fan, et al. (176)	Testing the behavioral interaction and integration of attentional networks	Testar possível interação e integração comportamental, através do (ANT-R).	30 adultos jovens (15 mulheres e 15 homens). Idade média: 25,4 anos	Superior velocidade de resposta geral. A interação entre esses processos de atenção corroboram achados de neuroimagem.
Coffman, Brian et al. (177)	Enhancement of Object Detection with Transcranial Direct Current Stimulation Is Associated with Increased Attention	Entender qual a ação de ETCC 1mA em n= 10 e 2mA em n= 9. ETCC anódica direita do córtex frontal inferior, após treinamento e execução da tarefa ANT	n=19 (11 homens, 8 mulheres) Idade média: 23,4 anos	ETCC melhora a aprendizagem e o desempenho atencional em uma tarefa ANT.
Adólfssdóttir S. et al. (178)	The attention network test: a characteristic pattern of deficits in children with ADHD	Verificar se crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) apresentam alterações no ANT.	n= 157 Crianças ADHD (n= 45), crianças com outros diagnósticos (n = 55), grupo de crianças saudáveis (n= 57)	O grupo de crianças com TDAH apresentou baixos escores de precisão e um estilo de resposta desatento, em comparação aos demais grupos. Não foram encontradas diferenças entre os grupos no tempo de resposta e medidas de precisão do alerta, orientação e redes de conflito.
Chang Yu-Kai et al. (169)	Antecedent acute cycling exercise affects attention control: an ERP study using attention network test	Investigar as sequelas da intensidade moderada de atividade aeróbica sobre os índices neuroelétricos e comportamentais de eficiência nas 3 redes de atenção.	n=30 estudantes universitários	O exercício resultou em amplitude maior no P3 em alerta e controle executivo na área frontal. O exercício agudo se traduz em melhor desempenho atencional dependendo da complexidade da tarefa cognitiva.
Abundis-Gutiérrez A. et al. (2014)	Electrophysiological correlates of attention networks in childhood and early adulthood	Compreender os mecanismos neurais subjacentes ao desenvolvimento das funções de atenção durante a infância e início da vida adulta. ANT e EEG	n=46 crianças e 15 adultos saudáveis	As crianças pequenas apresentaram pobre processamento de sinais de alerta e orientação em comparação aos adultos, mostrado por um complexo de potencial evocado auditivo.

2.8 ABORDAGEM TERAPÊUTICA NA FIBROMIALGIA

No que tange à terapêutica da FM, têm sido observados graus de sucesso variados na combinação de terapia farmacológica com atividade física (179), mudança de hábito (180) e terapias complementares, como as técnicas de agulhamento (181).

Na FM os sintomas apresentam variados graus e o sucesso terapêutico envolve a combinação de terapia farmacológica (179), atividade física, mudança de hábito (180) e terapias complementares (181). O tratamento farmacológico da FM inclui antidepressivos, anticonvulsivantes, opióides, anti-inflamatórios não esteroides, relaxantes musculares e sedativos, com maior eficácia para os antidepressivos e anticonvulsivantes (182). Os medicamentos mais estudados para o tratamento da FM são amitriptilina, pregabalina, duloxetina e milnacipran (183).

O uso de antidepressivos melhora o humor, auxilia na regulação do sono e reduz os níveis de dor (184). Os antidepressivos tricíclicos, em particular amitriptilina, foi o esteio da farmacoterapia para FM na última década. Entre este grupo de fármacos, fluoxetina e paroxetina mostraram-se mais eficazes do que citalopram (184). Já os inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina, apresentam efeitos positivos semelhantes aos dos demais antidepressivos (41,185,186).

Outros fármacos com eficácia estabelecida no tratamento da FM são os anticonvulsivantes (ex.: pregabalina) e os antidepressivos duais (duloxetina e milnaciprano) (187).

Comparando-se amitriptilina, pregabalina, duloxetina e melatonina (MLN), todos os medicamentos foram superiores ao placebo na melhora de 50% ou mais da dor e no escore de melhora ou mudança na impressão global do paciente, o que demonstra a ação efetiva desses

fármacos na FM (188).

Estudos multidisciplinares com pacientes de até 60 anos de idade utilizaram terapia cognitivo-comportamental, atividade física e fármacos durante uma semana e por três meses em dois grupos e os resultados apontam que programas multidisciplinares têm eficácia clínica (130). A melatonina, por exemplo, quando sozinha ou associada a amitriptilina, reduziu significativamente a dor, ou seja, demonstrou melhores resultados em comparação com a amitriptilina; isoladamente tanto na escala análogo visual (VAS) como no questionário de fibromialgia (FIQ) (189).

A medicina complementar inclui uma série de modalidades de exercício, como *tai chi*, *qigong*, *yoga*, *meditação* e uma variedade de terapias de movimento menos conhecidos que auxiliaram inclusive nos distúrbios do sono (190). Uma metanálise relatou resultados significativos quanto ao efeito na redução da dor, inclusive pela falta de efeitos adversos mencionados (191). A acupuntura também é uma das formas de tratamento e consolidou-se como uma terapêutica que ameniza a dor e rigidez em pessoas com FM (192).

Nove ensaios aleatórios controlados envolvendo 404 pacientes mostraram que a massagem terapêutica com duração de 5 semanas ou mais melhorou significativamente a dor, ansiedade e depressão em pacientes com FM, mas não apresentaram resultados quanto às perturbações do sono (193). Observa-se a necessidade de um conjunto maior de ensaios clínicos com o perfil multidisciplinar para assim testar a eficácia clínica desse tipo de intervenção, uma vez que a FM requer terapêutica combinada (130).

Dentre as opções terapêuticas não farmacológicas, a ETCC tem se apresentado como alternativa promissora, uma vez que se mostra eficaz e complementar no tratamento da FM (194,195). Além de diminuir a dor, sabe-se de sua eficácia no contexto atencional (177,196,197).

2.9 ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA: ABORDAGEM NÃO FARMACOLÓGICA

A ETCC passou a ser muito utilizada na última década, razão que impulsionou grande número de pesquisas sobre o efeito dessa técnica em diferentes patologias neuropsiquiátricas e dor. Nesse contexto se apresenta como ferramenta útil no tratamento de disfunções neurocognitivas (198,199).

A neuromodulação transcraniana com ETCC caracteriza-se por ser uma técnica que tem como princípio produzir inibição ou excitação cortical, dependendo da montagem e do tipo de estímulo (199). O efeito modulatório no potencial de membrana dependente da polaridade e da estimulação (catódico inibe e anódico estimula)(195). O procedimento de estimulação consiste na colocação de um par de eletrodos embebidos em solução salina sobre o escalpo e num fluxo de corrente contínua de baixa intensidade que circula entre eles (198). O campo elétrico cria um gradiente elétrico que atinge os neurônios corticais. A técnica mostra-se promissora para o tratamento de disfunções neuropsiquiátricas e da dor, incluindo a FM (32).

A aplicação de ETCC é segura, com duração de até 30 minutos de estimulação (200). A seleção do tipo de estimulação depende do objetivo terapêutico (201). O princípio básico do processo de neuromodulação é a mudança da excitabilidade, a qual potencializa ou inibe a eficiência sináptica (202). Essa técnica possui vantagens importantes quando comparada a outras técnicas neuromodulatórias, por ser de fácil aplicação, baixo custo, indolor; o equipamento pode ser portátil e facilmente transportado (197). Sobretudo sua forma simulada (*sham*) pode ser utilizada eficientemente em estudos randomizados (203). Além da praticidade, há poucos e leves efeitos adversos, dentre os quais mencionam-se prurido e vermelhidão no local aplicado (32,33,204,205).

A ETCC tem demonstrado efeitos positivos na reabilitação motora (197,206), na reabilitação da função cognitiva (197), na depressão maior (207), na epilepsia (208,209), na doença de Parkinson (210), na dor crônica (211), e na FM (12,194). Resultados de diferentes estudos podem ser evidenciados na tabela “3”

Tabela 3: resultados de estudos com ETCC na dor

Autor (ano)	Título	Experimento	n	Resultado
Foerster, Bradley R. et al. (212)	Excitatory and Inhibitory Brain Metabolites as Targets and Predictors of Effective Motor Cortex tDCS Therapy in Fibromyalgia	5 sessões de tDCS M1, 2mA, ETCC-s e ETCC-a, com washout de 7 dias.	n=12 mulheres (idades entre 27-64 anos)	Resultados sugerem que o GABA, Glx NAA e desempenham um papel importante na fisiopatologia de FM e na modulação por ETCC.
Fagerlund AJ et al. (213)	Transcranial direct current stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial	5 sessões consecutivas de 20 minutos de 2-mA anodal ETCC. Dor e estresse foram medidos 30 dias antes do tratamento, e 30 dias após o tratamento, utilizando mensagens curtas (sms) via celular.	n=48 (45 mulheres fibromiálgicas +3 controles)	ETCC tem o potencial de induzir o alívio da dor em pacientes com fibromialgia bem como o estresse, sem efeitos adversos graves.
Valle, Angela et al. (33)	Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial	10 sessões de 2 mA, 20 min ETCC, M1 esquerdo ou córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC).	n=41 mulheres fibromiálgicas Idade média de 54,8 anos	Resultados: M1 e DLPFC apresentam melhorias nos escores de dor (VAS) e qualidade de vida (FIQ). 10 sessões diárias de ETCC apresenta período mais duradouro com diminuição dos sintomas.
Da Silva, Nádia Regina Jardim et al.(214)	Combined neuromodulatory interventions in acute experimental pain: assessment of melatonin and non-invasive brain stimulation	três grupos: a melatonina sublingual (0,25 mg / kg) + a-ETCC, melatonina (0,25 mg / kg) + ETCC-s, placebo (tDCS-s + sublingual- s).	n=20 homens saudáveis (18-40 anos de idade)	ETCC combinados com a melatonina: efeito modulador da dor. A melatonina efetivamente reduziu a dor; no entanto, sua associação com a-ETCC não apresentou um efeito modulador adicional sobre a dor aguda induzida.
Kim, Yon Joon et al. (215)	Randomized, Sham Controlled Trial of Transcranial Direct Current Stimulation for Painful Diabetic Polyneuropathy	5 dias consecutivos com ETCC-a e ETCC-s em pacientes com neuropatia diabética dolorosa. ETCC: M1-DLPFC, 2mA – 20 minutos.	n=60 adultos dividido em 3 grupos, com dor crônica por +15anos	Produziu alívio imediato da dor que perdura de 2 a 4 semanas.
Luedtke et al. (216)	No Effect of a Single Session of Transcranial Direct Current Stimulation on Experimentally Induced Pain in Patients with Chronic Low Back Pain – An Exploratory Study	1 sessão tDCS anodal, cathodal e estimulação sham (15 minutos / 1 mA) -M1. Estudo crossover.	n=15 pacientes com dor lombar crônica	Uma única sessão de 15 minutos ETCC de 1 mA pode não ser suficiente para alterar a percepção de dor experimental e em pacientes com dor crônica.

O uso da ETCC no tratamento da dor tem como suporte teórico evidências recentes que sugerem reduzir a dor e modificar a experiência dolorosa (217). Evidenciou-se que a sua utilização em longo prazo na FM gera melhora da dor e ameniza sintomas (194,218). Embora o sítio de estimulação mais frequentemente utilizado no tratamento da dor tenha sido o córtex motor primário (M1), o uso dessa técnica no tratamento de transtornos psiquiátricos tem sido sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (219,220). Esse local de estimulação também tem mostrado efeitos benéficos no tratamento da FM (33,204,218).

Como é sabido, o lobo pré-frontal é responsável pela ação reguladora do comportamento, de atividades executivas como planejamento e solução de ações futuras, da memória operacional, e da flexibilidade cognitiva e atencional (15,197). Estudos mostraram que 20 minutos de estimulação ETCC (2mA) sobre a região DLPFC por 5 dias foi eficaz para diminuir a dor em pacientes com FM bem como para melhorar a performance o desempenho cognitivo em comparação com o *sham* (33,218).

A figura “5” ilustra o posicionamentodos eletrodos em ETCC

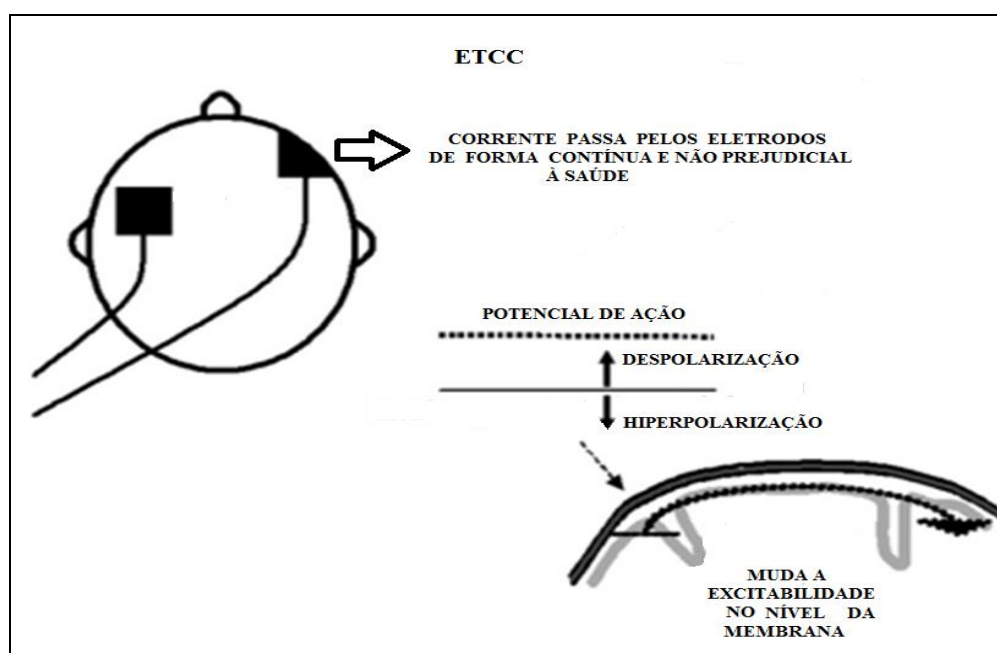


Figura 5: Exemplo esquemático de aplicação de ETCC.

A ETCC revela-se, pois, uma alternativa eficaz para a excitabilidade de áreas relacionadas à atenção e memória de trabalho (177,197,221). No estudo da FM, a técnica de estimulação é complementar à ação farmacológica e permite compreender a complexa integração das diversas estruturas que constituem a matriz da dor no que tange à atenção e modulação terapêutica. A ETCC tem proporcionado uma base crescente de evidências complementares à terapêutica medicamentosa que comprova a melhora da cognição através da corrente elétrica não invasiva e fraca (1-2 mA) (199).

A ETCC mostra-se eficaz no tratamento de distorções de atenção (196,199), incluindo ganhos cognitivos, quando associado a intervenções comportamentais capazes de estimular o melhor funcionamento e habilidades dos pacientes (194,198,218,222).

O efeito da ETCC juntamente com a tarefa GNG já foi evidenciado em sujeitos saudáveis (164,165) e neste estudo, utilizaremos a ANT para avaliar o efeito combinado da tarefa GNG com função inibitória combinada à ETCC anódica em FM, e assim, avaliar o desempenho atencional e a sensação de dor.

3. MAPA CONCEITUAL

A FM é resultante da hiperativação de neurônios, da perda crescente da capacidade do sistema inibitório descendente, bem como da diminuição do limiar de dor. Além da alteração fisiopatológica, surgem alterações do sono que corroboram para sustentar um círculo vicioso de fadiga, dor, ansiedade e depressão. Em consequência, ocorre a diminuição da atividade no nível do córtex pré-frontal, intimamente ligado à regulação do comportamento, estímulo e motivação à realização de atividades rotineiras e executivas.

O impacto negativo da FM no contexto social e ocupacional é substancial, uma vez que influencia na relação com a família e amigos, na redução das atividades de vida diária, no lazer, comprometendo a qualidade de vida. No entanto, poucos estudos têm investigado estratégias para manipular redes neurais envolvidas nos componentes do sistema atencional e principalmente em FM. A privação de sono leva ao aumento na atividade DLPFC e, portanto a um estágio de vigília e cansaço. Para uma melhor compreensão deste fenômeno utilizam-se tarefas que envolvem componentes lógicos e abstratos relacionados à região pré-frontal dorsolateral (DLPFC). Nesse aspecto insere-se a ETCC, a qual induz efeito neuromodulatório na membrana, uma forma de tratamento da dor com potencial benéfico, de estimulação anodal, cujo objetivo é reduzir a desinibição, atenuar a atenção e abrandar a sensação de dor. Desta forma, a questão de pesquisa deste estudo pode ser assim formulada: É possível com a intervenção da ETCC-a combinada à tarefa neurocognitiva (GNG) verificar efeito na sensação de dor e na capacidade atencional de pacientes com FM?

A figura nº6 demonstra esse processo.

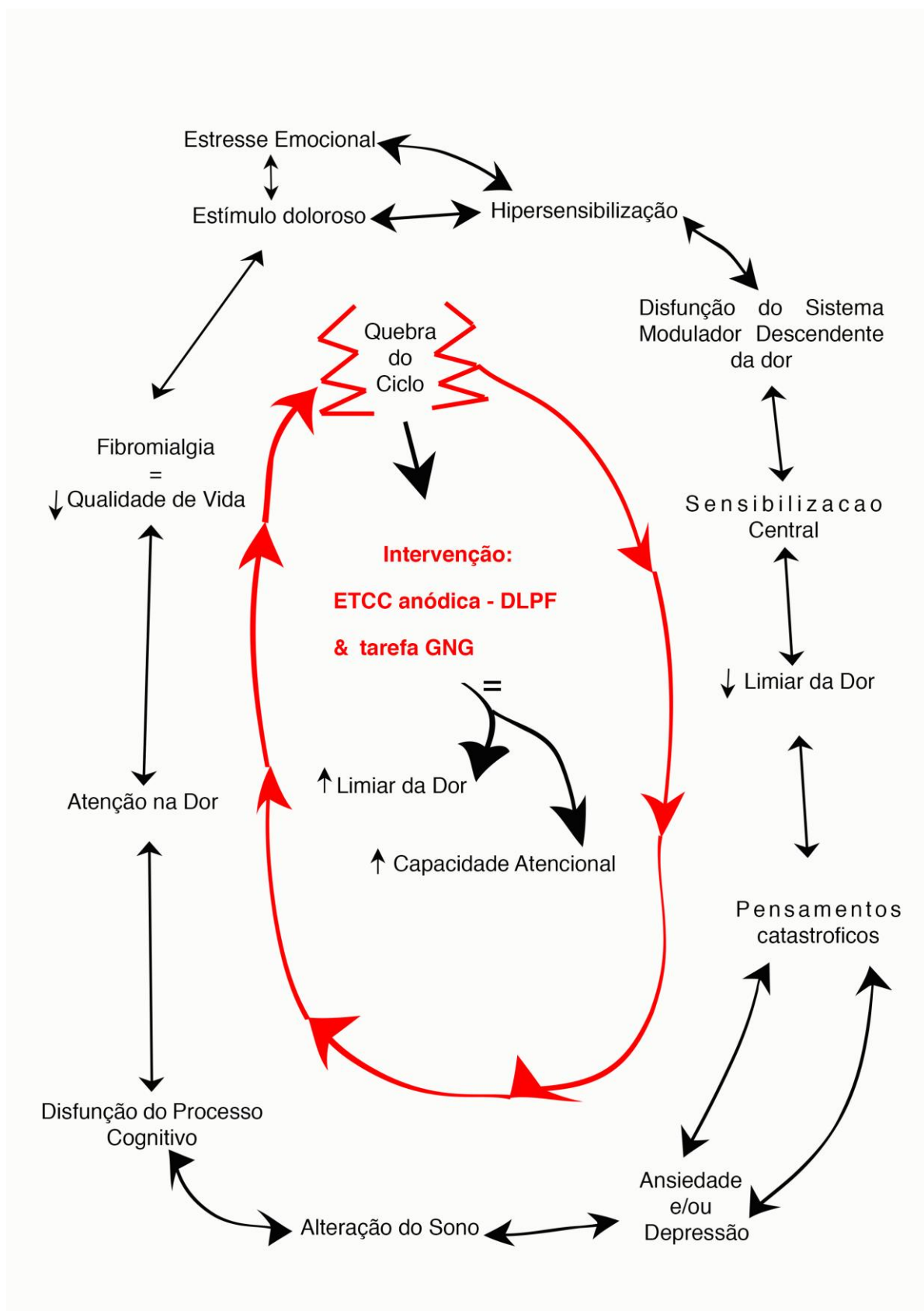


Figura 6: ciclo vicioso da FM na dor e na atenção.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL

- Avaliar a combinação do efeito da estimulação transcraniana de corrente contínua com a tarefa neurocognitiva na capacidade atencional e na dor de pacientes com fibromialgia

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar o efeito da estimulação transcraniana de corrente contínua ativa ou sham combinada à tarefa GNG na atenção e na sensação de dor nos seguintes desfechos:
 - capacidade atencional por meio da orientação, alerta e capacidade executiva,
 - limiar de dor ao estímulo térmico,
 - tolerância à dor.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Russell IJ, Larson AA. Neurophysiopathogenesis of Fibromyalgia Syndrome: A Unified Hypothesis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2009. p. 421–35.
2. Mease PJ, Clauw DJ, Arnold LM, Goldenberg DL, Witter J, Williams DA, et al. Fibromyalgia syndrome. *The Journal of rheumatology*. 2005. p. 2270–7.
3. Perrot S, Vicaut E, Servant D, Ravaud P. Prevalence of fibromyalgia in France: a multi-step study research combining national screening and clinical confirmation: The DEFI study (Determination of Epidemiology of Fibromyalgia). *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2011. p. 224.
4. Vincent A, Lahr BD, Wolfe F, Clauw DJ, Whipple MO, Oh TH, et al. Prevalence of fibromyalgia: A population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester epidemiology project. *Arthritis Care Res*. 2013;65(5):786–92.
5. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res*. 2010;62(5):600–10.
6. Latremoliere A, Woolf CJ. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *Journal of Pain*. 2009. p. 895–926.
7. Potvin S, Larouche A, Normand E, de Souza JB, Gaumond I, Grignon S, et al. DRD3 Ser9Gly Polymorphism Is Related to Thermal Pain Perception and Modulation in Chronic Widespread Pain Patients and Healthy Controls. *J Pain*. 2009;10(9):969–75.
8. Volz MS, Medeiros LF, Tarragô MDG, Vidor LP, Dall’Agnol L, Deitos A, et al. The relationship between cortical excitability and pain catastrophizing in myofascial pain. *J Pain*. 2013;14(10):1140–7.
9. Zurowski D, Nowak L, Machowska A, Wordliczek J, Thor PJ. Exogenous melatonin abolishes mechanical allodynia but not thermal hyperalgesia in neuropathic pain. The role of the opioid system and benzodiazepine-gabaergic mechanism. *J Physiol Pharmacol*. 2012;63(6):641–7.
10. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, et al. Subgrouping of Fibromyalgia Patients on the Basis of Pressure-Pain Thresholds and Psychological Factors. *Arthritis Rheum*. 2003;48(10):2916–22.
11. McBeth J, Morris S, Benjamin S, Silman AJ, Macfarlane GJ. Associations between adverse events in childhood and chronic widespread pain in adulthood: Are they explained by differential recall? *J Rheumatol*. 2001;28(10):2305–9.
12. Imamura M, Cassius DA, Fregni F. Fibromyalgia: From treatment to rehabilitation. *Eur J Pain Suppl [Internet]*. 2009 Nov;3(S2):117–22. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.eujps.2009.08.011>
13. Wood PB. Stress and dopamine: Implications for the pathophysiology of chronic

- widespread pain. *Medical Hypotheses*. 2004. p. 420–4.
14. Liston C, Miller MM, Goldwater DS, Radley JJ, Rocher AB, Hof PR, et al. Stress-Induced Alterations in Prefrontal Cortical Dendritic Morphology Predict Selective Impairments in Perceptual Attentional Set-Shifting. *J Neurosci* [Internet]. 2006 Jul 26;26(30):7870–4. Available from: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.1184-06.2006>
 15. Hervey AS, Epstein JN, Curry JF. Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neuropsychology*. 2004;18(3):485–503.
 16. Hawley KJ, Johnston WA. Long-term perceptual memory for briefly exposed words as a function of awareness and attention. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*. 1991;17(3):807–15.
 17. Miró E, Lupiáñez J, Hita E, Martínez MP, Sánchez AI, Buéla-Casal G. Attentional deficits in fibromyalgia and its relationships with pain, emotional distress and sleep dysfunction complaints. *Psychol Health*. 2011;26(6):765–80.
 18. Arnold LM, Crofford LJ, Mease PJ, Burgess SM, Palmer SC, Abetz L, et al. Patient perspectives on the impact of fibromyalgia. *Patient Educ Couns*. 2008;73(1):114–20.
 19. Katz RS, Heard AR, Mills M, Leavitt F. The prevalence and clinical impact of reported cognitive difficulties (fibrofog) in patients with rheumatic disease with and without fibromyalgia. *J Clin Rheumatol*. 2004;10(2):53–8.
 20. Cebolla A, Luciano J V, DeMarzo MP, Navarro-Gil M, Campayo JG. Psychometric properties of the Spanish version of the Mindful Attention Awareness Scale (MAAS) in patients with fibromyalgia. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2013;11:6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3554469&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 21. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol*. 2002;111(2):279–89.
 22. Huizinga M, Dolan C V., van der Molen MW. Age-related change in executive function: Developmental trends and a latent variable analysis. *Neuropsychologia*. 2006;44(11):2017–36.
 23. Groth-Marnat G. Visions of clinical assessment: then, now, and a brief history of the future. *J Clin Psychol*. 2000;56(3):349–65.
 24. Grossheinrich N, Reinl M, Pogarell O, Karch S, Mulert C, Brueckl M, et al. Effects of Low Frequency Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on the N2 Amplitude in a GoNogo Task. Langguth B, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jun 27;8(6):e67136. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0067136>
 25. Weissman DH, Roberts KC, Visscher KM, Woldorff MG. The neural bases of

- momentary lapses in attention. *Nat Neurosci*. 2006;9(7):971–8.
26. Chee MWL, Tan JC, Zheng H, Parimal S, Weissman DH, Zagorodnov V, et al. Lapsing during sleep deprivation is associated with distributed changes in brain activation. *J Neurosci*. 2008;28(21):5519–28.
 27. Weissman DH, Warner LM, Woldorff MG. Momentary reductions of attention permit greater processing of irrelevant stimuli. *Neuroimage*. 2009;48(3):609–15.
 28. Desimone R, Duncan J. Neural Mechanisms of Selective Visual Attention. *Annu Rev Neurosci* [Internet]. 1995 Mar;18(1):193–222. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.ne.18.030195.001205>
 29. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci*. 1990;13:25–42.
 30. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:167–202.
 31. Brunoni AR, Zanao TA, Ferrucci R, Priori A, Valiengo L, de Oliveira JF, et al. Bifrontal tDCS prevents implicit learning acquisition in antidepressant-free patients with major depressive disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2013;43:146–50.
 32. Medeiros LF, de Souza ICC, Vidor LP, de Souza A, Deitos A, Volz MS, et al. Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: A review. *Frontiers in Psychiatry*. 2012.
 33. Valle A, Roizenblatt S, Botte S, Zaghi S, Riberto M, Tufik S, et al. Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *J Pain Manag* [Internet]. 2009;2(3):353–61. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3002117&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 34. Hoy KE, Bailey NW, Arnold SL, Fitzgerald PB. The effect of transcranial Direct Current Stimulation on gamma activity and working memory in schizophrenia. *Psychiatry Res* [Internet]. 2015 Aug;228(2):191–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165178115002358>
 35. Moreno ML, Vanderhasselt M-A, Carvalho AF, Moffa AH, Lotufo PA, Benseñor IM, et al. Effects of acute transcranial direct current stimulation in hot and cold working memory tasks in healthy and depressed subjects. *Neurosci Lett* [Internet]. 2015;591:126–31. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394015001500>
 36. Brunoni AR, Boggio PS, De Raedt R, Benseñor IM, Lotufo PA, Namur V, et al. Cognitive control therapy and transcranial direct current stimulation for depression: A randomized, double-blinded, controlled trial. *J Affect Disord* [Internet]. 2014 Jun;162:43–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032714001372>

37. Buskila D, Cohen H. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *Current Pain and Headache Reports*. 2007. p. 333–8.
38. Mas AJ, Carmona L, Valverde M, Ribas B. Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(4):519–26.
39. Kraaimaat FW, Evers AWM. Pain-coping strategies in chronic pain patients: psychometric characteristics of the pain-coping inventory (PCI). *Int J Behav Med*. 2003;10(4):343–63.
40. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia topical collection on fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(8).
41. Branco JC, Bannwarth B, Failde I, Abello Carbonell J, Blotman F, Spaeth M, et al. Prevalence of fibromyalgia: A survey in five European countries. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2010. p. 448–53.
42. Lachaine J, Beauchemin C, Landry P-A. Clinical and economic characteristics of patients with fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain*. 2010;26(4):284–90.
43. Gelonch O, Garolera M, Rosselló L, Pifarré J. [Cognitive dysfunction in fibromyalgia]. *Rev Neurol [Internet]*. 2013 Jun 1 [cited 2015 May 22];56(11):573–88. Available from: <http://europepmc.org/abstract/med/23703060>
44. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33(2):160–72.
45. Moldofsky H. Management of sleep disorders in fibromyalgia. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2002. p. 353–65.
46. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ. Aspects of fibromyalgia in the general population: Sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *J Rheumatol*. 1995;22(1):151–6.
47. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum [Internet]*. 1995 Jan;38(1):19–28. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.1780380104>
48. Luyster FS, Strollo PJ, Zee PC, Walsh JK. Sleep: A Health Imperative. *SLEEP*. 2012.
49. Gowers WR. A Lecture ON THE PAINS OF TABES: Delivered at the National Hospital for the Paralysed and Epileptic, November 2nd, 1904. *Br Med J [Internet]*. 1905 Jan 7 [cited 2015 Jun 27];1(2297):1–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2318697&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
50. Inanici F, Yunus MB. History of fibromyalgia: past to present. *Curr Pain Headache Rep*. 2004;8(5):369–78.
51. Henningsen P, Zimmermann T, Sattel H. Medically unexplained physical symptoms,

- anxiety, and depression: a meta-analytic review. *Psychosom Med*. 2003;65(4):528–33.
52. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. Fibromyalgia syndrome: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Research and Treatment*. 2012.
 53. Kroenke K. Somatoform Disorders and Recent Diagnostic Controversies. *Psychiatric Clinics of North America*. 2007. p. 593–619.
 54. APA APA. Manual diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 5.ed.: DSM-5 [Internet]. Porto Alegre: Artmed; 2014 [cited 2015 Jun 27]. 992 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=wSb3AwAAQBAJ&pgis=1>
 55. Wolfe F, Walitt BT, Katz RS, Häuser W. Symptoms, the nature of fibromyalgia, and diagnostic and statistical manual 5 (DSM-5) defined mental illness in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *PLoS One*. 2014;9(2).
 56. Häuser W, Kosseva M, Üceyler N, Klose P, Sommer C. Emotional, physical, and sexual abuse in fibromyalgia syndrome: A systematic review with meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2011 Jun;63(6):808–20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.20328>
 57. Ablin JN, Buskila D, Van Houdenhove B, Luyten P, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Is fibromyalgia a discrete entity? *Autoimmun Rev* [Internet]. 2012 Jun;11(8):585–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997211002382>
 58. Katon W. Medical Symptoms without Identified Pathology: Relationship to Psychiatric Disorders, Childhood and Adult Trauma, and Personality Traits. *Ann Intern Med* [Internet]. 2001 May 1;134(9_Part_2):917. Available from: http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-134-9_Part_2-200105011-00017
 59. Cleary BS, Keniston A, Havranek EP, Albert RK. Intimate partner violence in women hospitalized on an internal medicine service: Prevalence and relationship to responses to the review of systems. *J Hosp Med* [Internet]. 2008 Jul;3(4):299–307. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jhm.340>
 60. Ashenberg Straussner, S.L Fewell CH. Children of Substance-Abusing Parents: Dynamics and Treatment [Internet]. New York: Springer Publishing Company; 2011 [cited 2015 Jun 24]. 304 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=zuqXTeEyAewC&pgis=1>
 61. Clauw DJ. Fibromyalgia: An Overview. *Am J Med*. 2009;122(12 SUPPL.).
 62. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):15–25.
 63. Yarnitsky D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23(5):611–5.
 64. Nebel MB, Gracely RH. Neuroimaging of Fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*

- [Internet]. 2009 May;35(2):313–27. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889857X09000441>
65. Crofford LJ, Clauw DJ. Editorial: Fibromyalgia: Where are we a decade after the American College of Rheumatology classification criteria were developed? *Arthritis and Rheumatism*. 2002;46(5):1136–8.
 66. Hoffman GA, Harrington A, Fields HL. Pain and the placebo: what we have learned. *Perspect Biol Med*. 2005;48(2):248–65.
 67. Bonica JJ. *Bonica's Management of Pain* [Internet]. Lippincott Williams & Wilkins; 2010 [cited 2015 Jun 24]. 1661 p. Available from:
<https://books.google.com/books?id=Pms0hxH8f-sC&pgis=1>
 68. Price DD, Staud R. Neurobiology of fibromyalgia syndrome. *Journal of Rheumatology*. 2005. p. 22–8.
 69. Quevedo AS, Coghill RC. Attentional modulation of spatial integration of pain: evidence for dynamic spatial tuning. *J Neurosci*. 2007;27(43):11635–40.
 70. Van Damme S, Legrain V, Vogt J, Crombez G. Keeping pain in mind: A motivational account of attention to pain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2010. p. 204–13.
 71. Schweinhardt P. The many faces of counter-irritation. *Pain*. 2011. p. 1445–6.
 72. Tambeli CH, Young A, Levine JD, Gear RW. Contribution of spinal glutamatergic mechanisms in heterosegmental antinociception induced by noxious stimulation. *Pain* [Internet]. 2003 Nov [cited 2015 Jun 26];106(1-2):173–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581125>
 73. Staud R. Evidence of involvement of central neural mechanisms in generating fibromyalgia pain. *Curr Rheumatol Rep*. 2002;4(4):299–305.
 74. Kosek E, Hansson P. Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain*. 1997;70(1):41–51.
 75. Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*. 2005;114(1-2):295–302.
 76. Banic B, Petersen-Felix S, Andersen OK, Radanov BP, Villiger PM, Arendt-Nielsen L, et al. Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia. *Pain*. 2004;107(1-2):7–15.
 77. Rhudy JL, DelVentura JL, Terry EL, Bartley EJ, Olech E, Palit S, et al. Emotional modulation of pain and spinal nociception in fibromyalgia. *Pain* [Internet]. 2013 Jul;154(7):1045–56. Available from:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-201307000-00013>
 78. Yunus MB. Fibromyalgia and Overlapping Disorders: The Unifying Concept of Central Sensitivity Syndromes. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36(6):339–56.

79. Staud R, Rodriguez ME. Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(2):90–8.
80. Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2007 Feb 26;26(4):465–73. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-006-0433-9>
81. Burgmer M, Pogatzki-Zahn E, Gaubitz M, Wessoleck E, Heuft G, Pfliegerer B. Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia. *Neuroimage*. 2009;44(2):502–8.
82. Davies DR, Parasuraman R. *The psychology of vigilance* [Internet]. San Diego: Academic Press; 1982 [cited 2015 Jun 24]. 288 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=1Kh9AAAAMAAJ&pgis=1>
83. Pashler H, Johnston JC, Ruthruff E. Attention and performance. *Annu Rev Psychol*. 2001;52:629–51.
84. Fu S, Fedota JR, Greenwood PM, Parasuraman R. Dissociation of visual C1 and P1 components as a function of attentional load: An event-related potential study. *Biol Psychol*. 2010;85(1):171–8.
85. Carretié L. Exogenous (automatic) attention to emotional stimuli: a review. *Cogn Affect Behav Neurosci* [Internet]. 2014;1–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24683062>
86. Compton RJ. The interface between emotion and attention: a review of evidence from psychology and neuroscience. *Behav Cogn Neurosci Rev*. 2003;2(2):115–29.
87. LeDoux JE. Emotion Circuits in the Brain. *Annu Rev Neurosci* [Internet]. 2000 Mar;23(1):155–84. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.neuro.23.1.155>
88. Petersen SE, Posner MI. The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annual Review of Neuroscience*. 2012. p. 73–89.
89. Carrasco M. Visual attention: The past 25 years. *Vision Research*. 2011. p. 1484–525.
90. Busse L, Katzner S, Tillmann C, Treue S. Effects of attention on perceptual direction tuning curves in the human visual system. *J Vis*. 2008;8(9):2.1–13.
91. Hein E, Rolke B, Ulrich R. Visual attention and temporal discrimination: Differential effects of automatic and voluntary cueing. *Vis cogn* [Internet]. 2006 Jan;13(1):29–50. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13506280500143524>
92. Ling S, Carrasco M. When sustained attention impairs perception. *Nat Neurosci* [Internet]. 2006 Oct;9(10):1243–5. Available from: <http://www.nature.com/doi/abs/10.1038/nn1761>
93. Liu T, Stevens ST, Carrasco M. Comparing the time course and efficacy of spatial and feature-based attention. *Vision Res*. 2007;47(1):108–13.
94. Warm JS, Parasuraman R, Matthews G. Vigilance requires hard mental work and is

- stressful. *Hum Factors*. 2008;50(3):433–41.
95. Langner R, Eickhoff SB. Sustaining attention to simple tasks: a meta-analytic review of the neural mechanisms of vigilant attention. *Psychol Bull* [Internet]. 2013;139(4):870–900. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3627747&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 96. Robertson IH, O’Connell RG. Vigilant Attention. In: Nobre AC, Coull JT, editors. *Attention and Time*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2010. p. 79–88.
 97. Manly T, Owen AM, McAvinue L, Datta A, Lewis GH, Scott SK, et al. Enhancing the sensitivity of a sustained attention task to frontal damage: convergent clinical and functional imaging evidence. *Neurocase case Stud Neuropsychol neuropsychiatry, Behav Neurol*. 2003;9(4):340–9.
 98. Pattyn N, Neyt X, Henderickx D, Soetens E. Psychophysiological investigation of vigilance decrement: Boredom or cognitive fatigue? *Physiol Behav*. 2008;93(1-2):369–78.
 99. Allan Cheyne J, Solman GJF, Carriere JSA, Smilek D. Anatomy of an error: A bidirectional state model of task engagement/disengagement and attention-related errors. *Cognition* [Internet]. 2009 Apr;111(1):98–113. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001002770900002X>
 100. Posner MI, Rothbart MK. Research on attention networks as a model for the integration of psychological science. *Annu Rev Psychol*. 2007;58:1–23.
 101. Fan J, McCandliss BD, Sommer T, Raz A, Posner MI. Testing the efficiency and independence of attentional networks. *J Cogn Neurosci*. 2002;14(3):340–7.
 102. Marrocco RT, Davidson MC. Neurochemistry of attention. In: Parasuraman R, editor. *The Attentive Brain*. Cambridge: MIT Press; 1998. p. 35–50.
 103. Corbetta M, Kincade JM, Ollinger JM, McAvoy MP, Shulman GL. Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nat Neurosci*. 2000;3(3):292–7.
 104. Posner MI. *Chronometric Explorations of Mind: The Third Paul M. Fitts Lectures, Delivered at the University of Michigan, September 1976* [Internet]. Oxford University Press; 1986 [cited 2015 Jun 26]. 271 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=DtZtQgAACAAJ&pgis=1>
 105. Fan J, Raz A, M.I. P. Attentional Mechanism. In: Aminoff MJ, Daroff RB, editors. *Encyclopedia of Neurological Sciences Vol 1*. San Diego: Academic Press; 2003. p. 292–9.
 106. Eichhammer P, Kharraz A, Wiegand R, Langguth B, Frick U, Aigner JM, et al. Sleep deprivation in depression - Stabilizing antidepressant effects by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Life Sci*. 2002;70(15):1741–9.
 107. McWilliams LA, Cox BJ, Enns MW. Mood and anxiety disorders associated with

- chronic pain: An examination in a nationally representative sample. *Pain*. 2003;106(1-2):127–33.
108. Short B, Borckardt JJ, George M, Beam W, Reeves ST. Non-invasive brain stimulation approaches to fibromyalgia pain. *J Pain Manag* [Internet]. 2009;2(3):259–76. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3153879&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 109. Posner MI. Orienting of attention. *Q J Exp Psychol*. 1980;32(1):3–25.
 110. Wardak C. Contribution of the Monkey Frontal Eye Field to Covert Visual Attention. *J Neurosci* [Internet]. 2006 Apr 19;26(16):4228–35. Available from:
<http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.3336-05.2006>
 111. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(3):201–15.
 112. Fuentes LJ, Campoy G. The time course of alerting effect over orienting in the attention network test. *Exp Brain Res*. 2008;185(4):667–72.
 113. Shipp S. The brain circuitry of attention. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2004 May;8(5):223–30. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1364661304000750>
 114. Verdejo-García A, López-Torrecillas F, Calandre EP, Delgado-Rodríguez A, Bechara A. Executive function and decision-making in women with fibromyalgia. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009;24(1):113–22.
 115. Norman D, Shallice T. Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In: Davidson R., Schwartz G., Shapiro D, editors. *Consciousness and self regulation*. New York: Plenum Press; 1986. p. 1–18.
 116. Posner MI. Measuring alertness. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008. p. 193–9.
 117. MacDonald AW, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS. Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*. 2000;288(5472):1835–8.
 118. Casey BJ, Giedd JN, Thomas KM. Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biological Psychology*. 2000. p. 241–57.
 119. Matsumoto K, Tanaka K. Neuroscience. Conflict and cognitive control. *Science*. 2004;303(5660):969–70.
 120. Attwell D, Laughlin SB. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001;21(10):1133–45.
 121. Lennie P. The Cost of Cortical Computation. *Curr Biol* [Internet]. 2003 Mar;13(6):493–7. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960982203001350>

122. Deco G, Rolls ET. Neurodynamics of biased competition and cooperation for attention: a model with spiking neurons. *J Neurophysiol*. 2005;94(1):295–313.
123. Stahl SM. Fibromyalgia-pathways and neurotransmitters. *Hum Psychopharmacol*. 2009;24(SUPPL. 1).
124. Tiemann L, Schulz E, Winkelmann A, Ronel J, Henningsen P, Ploner M. Behavioral and neuronal investigations of hypervigilance in patients with fibromyalgia syndrome. *PLoS One*. 2012;7(4).
125. Zimmermann C, Del Piccolo L, Bensing J, Bergvik S, De Haes H, Eide H, et al. Coding patient emotional cues and concerns in medical consultations: The Verona coding definitions of emotional sequences (VR-CoDES). *Patient Educ Couns* [Internet]. 2011 Feb;82(2):141–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738399110001680>
126. Molnar DS, Flett GL, Sadava SW, Colautti J. Perfectionism and health functioning in women with fibromyalgia. *J Psychosom Res* [Internet]. 2012 Oct;73(4):295–300. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022399912002061>
127. Luyten P, Kempke S, Van Wambeke P, Claes S, Blatt SJ, Van Houdenhove B. Self-Critical Perfectionism, Stress Generation, and Stress Sensitivity in Patients with Chronic Fatigue Syndrome: Relationship with Severity of Depression. *Psychiatry Interpers Biol Process* [Internet]. 2011 Mar;74(1):21–30. Available from: <http://guilfordjournals.com/doi/abs/10.1521/psyc.2011.74.1.21>
128. Uguz F, Çiçek E, Salli A, Karahan AY, Albayrak İ, Kaya N, et al. Axis I and Axis II psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. *Gen Hosp Psychiatry* [Internet]. 2010 Jan;32(1):105–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163834309001364>
129. Hooley JM, Wilson-Murphy M. Adult Attachment to Transitional Objects and Borderline Personality Disorder. *J Pers Disord* [Internet]. 2012 Apr;26(2):179–91. Available from: <http://guilfordjournals.com/doi/abs/10.1521/pepi.2012.26.2.179>
130. Vincent A, Whipple MO, Oh TH, Guderian JA, Barton DL, Luedtke CA. Early experience with a brief, multimodal, multidisciplinary treatment program for fibromyalgia. *Pain Manag Nurs*. 2013;14(4):228–35.
131. Park DC, Glass JM, Minear M, Crofford LJ. Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2001 Sep;44(9):2125–33. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/1529-0131%28200109%2944%3A9%3C2125%3A%3AAID-ART365%3E3.0.CO%3B2-1>
132. Leavitt F, Katz RS, Mills M, Heard AR. Cognitive and Dissociative Manifestations in Fibromyalgia. *JCR J Clin Rheumatol* [Internet]. 2002 Apr;8(2):77–84. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00124743-200204000-00003>
133. Jones KD, King LA, Mist SD, Bennett RM, Horak FB. Postural control deficits in people with fibromyalgia: a pilot study. *Arthritis Research & Therapy*. 2011. p. R127.

134. Creed FH, Davies I, Jackson J, Littlewood A, Chew-Graham C, Tomenson B, et al. The epidemiology of multiple somatic symptoms. *J Psychosom Res* [Internet]. 2012 Apr;72(4):311–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022399912000256>
135. Morrison J. *The First Interview, Fourth Edition* [Internet]. Guilford Publications; 2014 [cited 2015 Jun 26]. 369 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=y7ZxAwAAQBAJ&pgis=1>
136. Posner MI. Attention: the mechanisms of consciousness. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1994 Aug 2 [cited 2015 Jun 19];91(16):7398–403. Available from: <http://www.pnas.org/content/91/16/7398.abstract>
137. Zachrisson O, Regland B, Jahreskog M, Jonsson M, Kron M, Gottfries CG. Treatment with staphylococcus toxoid in fibromyalgia/chronic fatigue syndrome - A randomised controlled trial. *Eur J Pain*. 2002;6(6):455–66.
138. Grace GM, Nielson WR, Hopkins M, Berg MA. Concentration and memory deficits in patients with fibromyalgia syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1999;21(4):477–87.
139. Awh E, Vogel EK, Oh S-H. Interactions between attention and working memory. *Neuroscience* [Internet]. 2006 Apr;139(1):201–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452205008985>
140. Hertzog C, Park DC, Morrell RW, Martin M. Ask and ye shall receive: behavioural specificity in the accuracy of subjective memory complaints. *Appl Cogn Psychol* [Internet]. 2000 May;14(3):257–75. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291099-0720%28200005/06%2914%3A3%3C257%3A%3AAID-ACP651%3E3.0.CO%3B2-O>
141. Leavitt F, Katz RS. Speed of mental operations in fibromyalgia: a selective naming speed deficit. *J Clin Rheumatol*. 2008;14(4):214–8.
142. Dick BD, Verrier MJ, Harker KT, Rashiq S. Disruption of cognitive function in Fibromyalgia Syndrome. *Pain*. 2008;139(3):610–6.
143. Buhle J, Wager TD. Performance-dependent inhibition of pain by an executive working memory task. *Pain*. 2010;149(1):19–26.
144. Glass JM, Park DC, Minear M, Crofford LJ. Memory beliefs and function in fibromyalgia patients. *J Psychosom Res*. 2005;58(3):263–9.
145. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2007;8(1):27. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/8/27>
146. Glass JM. Review of Cognitive Dysfunction in Fibromyalgia: A Convergence on Working Memory and Attentional Control Impairments. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2009 May;35(2):299–311. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889857X09000416>
147. Leavitt F, Katz RS. Distraction as a key determinant of impaired memory in patients

- with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2006;33(1):127–32.
148. Benton AL. Neuropsychological Assessment. *Annu Rev Psychol* [Internet]. 1994 Jan;45(1):1–23. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.ps.45.020194.000245>
 149. Posner MI, DiGirolamo GJ. Cognitive neuroscience: origins and promise. *Psychol Bull*. 2000;126(6):873–89.
 150. Irani F, Brensinger CM, Richard J, Calkins ME, Moberg PJ, Bilker W, et al. Computerized Neurocognitive Test Performance in Schizophrenia. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2012. p. 41–52.
 151. Schlegel RE, Gilliland K. Development and quality assurance of computer-based assessment batteries. *Arch Clin Neuropsychol*. 2007;22(SUPPL. 1):49–61.
 152. Schatz P, Browndyke J. Applications of computer-based neuropsychological assessment. *J Head Trauma Rehabil*. 2002;17(5):395–410.
 153. Johnson JA, Rust JO. Correlational analysis of MicroCog: Assessment of Cognitive Functioning with the Wechsler Adult Intelligence Scale-III for a clinical sample of veterans. *Psychol Rep*. 2003;93(3 Pt 2):1261–6.
 154. Erlanger DM, Kaushik T, Broshek D, Freeman J, Feldman D, Festa J. Development and validation of a web-based screening tool for monitoring cognitive status. *J Head Trauma Rehabil*. 2002;17(5):458–76.
 155. Gualtieri CT, Johnson LG. Reliability and validity of a computerized neurocognitive test battery, CNS Vital Signs. *Arch Clin Neuropsychol*. 2006;21(7):623–43.
 156. Macleod JW, Lawrence MA, McConnell MM, Eskes GA, Klein RM, Shore DI. Appraising the ANT: Psychometric and theoretical considerations of the Attention Network Test. *Neuropsychology*. 2010;24(5):637–51.
 157. Prado J, Carp J, Weissman DH. Variations of response time in a selective attention task are linked to variations of functional connectivity in the attentional network. *Neuroimage*. 2011;54(1):541–9.
 158. Gomez P, Ratcliff R, Perea M. A model of the go/no-go task. *J Exp Psychol Gen*. 2007;136(3):389–413.
 159. Bokura H, Yamaguchi S, Kobayashi S. Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/NoGo task. *Clin Neurophysiol*. 2001;112(12):2224–32.
 160. Sommer MA, Wurtz RH. Frontal eye field sends delay activity related to movement, memory, and vision to the superior colliculus. *J Neurophysiol*. 2001;85(4):1673–85.
 161. Pfefferbaum A, Ford JM, Weller BJ, Kopell BS. ERPs to response production and inhibition. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1985;60(5):423–34.
 162. Aron AR, Durston S, Eagle DM, Logan GD, Stinear CM, Stuphorn V. Converging evidence for a fronto-basal-ganglia network for inhibitory control of action and cognition. *J Neurosci*. 2007;27(44):11860–4.

163. Donders FC. On the speed of mental processes. *Acta Psychol (Amst)* [Internet]. 1969 Jan;30:412–31. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0001691869900651>
164. Zaehle T, Sandmann P, Thorne JD, Jäncke L, Herrmann CS. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence. *BMC Neurosci*. 2011;12:2.
165. Nelson JT, McKinley RA, Golob EJ, Warm JS, Parasuraman R. Enhancing vigilance in operators with prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS). *NeuroImage*. 2014. p. 909–17.
166. Wang Y-F, Cui Q, Liu F, Huo Y-J, Lu F-M, Chen H, et al. A New Method for Computing Attention Network Scores and Relationships between Attention Networks. Ben Hamed S, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Mar 3;9(3):e89733. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0089733>
167. Rueda MR, Fan J, McCandliss BD, Halparin JD, Gruber DB, Lercari LP, et al. Development of attentional networks in childhood. *Neuropsychologia*. 2004;42(8):1029–40.
168. Fan J, McCandliss BD, Fossella J, Flombaum JI, Posner MI. The activation of attentional networks. *Neuroimage*. 2005;26(2):471–9.
169. Chang Y-K, Pesce C, Chiang Y-T, Kuo C-Y, Fong D-Y. Antecedent acute cycling exercise affects attention control: an ERP study using attention network test. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2015 Apr 9;9. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2015.00156/abstract>
170. Raz A, Buhle J. Typologies of attentional networks. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(5):367–79.
171. Cohen MR, Maunsell JHR. When Attention Wanders: How Uncontrolled Fluctuations in Attention Affect Performance. *Journal of Neuroscience*. 2011. p. 15802–6.
172. Leskin LP, White PM. Attentional networks reveal executive function deficits in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychology*. 2007;21(3):275–84.
173. Loo SK, Humphrey LA, Tapio T, Moilanen IK, McGough JJ, McCracken JT, et al. Executive functioning among Finnish adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(12):1594–604.
174. Beutel ME, Klockenbrink P, Wiltink J, Dietrich S, Thiede R, Fan J, et al. Attention and executive functions in patients with severe obesity. A controlled study using the Attention Network Test. *Nervenarzt*. 2006;77(11):1323–4, 1326–31.
175. Miró E, Martínez MP, Sánchez AI, Prados G, Lupiáñez J. Men and women with fibromyalgia: Relation between attentional function and clinical symptoms. *Br J Health Psychol* [Internet]. 2014 Dec;n/a – n/a. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjhp.12128>
176. Fan J, Gu X, Guise KG, Liu X, Fossella J, Wang H, et al. Testing the behavioral

- interaction and integration of attentional networks. *Brain Cogn.* 2009;70(2):209–20.
177. Coffman BA, Trumbo MC, Clark VP. Enhancement of object detection with transcranial direct current stimulation is associated with increased attention. *BMC Neuroscience.* 2012. p. 108.
 178. Adólfssdóttir S, Sørensen L, Lundervold AJ. The attention network test: a characteristic pattern of deficits in children with ADHD. *Behav Brain Funct.* 2008;4:9.
 179. Mease PJ. Fibromyalgia: key clinical domains, comorbidities, assessment and treatment. *CNS Spectr.* 2009;14(12 Suppl 16):6–9; discussion 12–4.
 180. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(4):536–41.
 181. Hassett AL, Gevirtz RN. Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(2):393–407.
 182. Staud R. Pharmacological treatment of fibromyalgia syndrome: New developments. *Drugs.* 2010. p. 1–14.
 183. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Pereira JX. Fibromyalgia: Evolving concepts over the past 2 decades. *CMAJ.* 2013.
 184. Arnold LM. Biology and therapy of fibromyalgia. New therapies in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):212.
 185. Branco JC, Zachrisson O, Perrot S, Mainguy Y. A European multicenter randomized double-blind placebo-controlled monotherapy clinical trial of milnacipran in treatment of fibromyalgia. *The Journal of rheumatology.* 2010.
 186. Häuser W, Urrútia G, Tort S, Uçeyler N, Walitt B. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2013;1:CD010292. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440848>
 187. Häuser W, Walitt B, Fitzcharles M-A, Sommer C. Review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2014;16(1):201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24433463>
 188. Smith B, Peterson K, Fu R. Drug Class Review Drugs for Fibromyalgia. *Oregon Heal Sci Univ.* 2011;(April):1–86.
 189. De Zanello S, Vercelino R, Laste G, Rozisky J, Schwertner A, Machado C, et al. Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial. *BMC Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2014;15(1):40. Available from: <http://www.biomedcentral.com/2050-6511/15/40>
 190. Mist SD, Firestone KA, Jones KD. Complementary and alternative exercise for fibromyalgia: A meta-analysis. *Journal of Pain Research.* 2013. p. 247–60.

191. Langhorst J, Häuser W, Bernardy K, Lucius H, Settan M, Winkelmann A, et al. Complementary and alternative therapies for fibromyalgia syndrome. *Der Schmerz*. 2012. p. 311–7.
192. Deare JC, Zheng Z, Xue CC, Liu JP, Shang J, Scott SW, et al. Acupuncture for treating fibromyalgia. In: Zheng Z, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007070.pub2>
193. Li Y, Wang F, Feng C, Yang X, Sun Y. Massage therapy for fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(2):e89304. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3930706&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
194. Riberto M, Marcon Alfieri F, Monteiro de Benedetto Pacheco K, Dini Leite V, Nemoto Kaihama H, Fregni F, et al. Efficacy of transcranial direct current stimulation coupled with a multidisciplinary rehabilitation program for the treatment of fibromyalgia. *Open Rheumatol J* [Internet]. 2011;5:45–50. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3204430&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
195. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*. 2008. p. 206–23.
196. Clark VP, Parasuraman R. Neuroenhancement: Enhancing brain and mind in health and in disease. *Neuroimage* [Internet]. 2014 Jan;85:889–94. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811913009385>
197. Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Bermpohl F, Antal A, Feredoes E, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res*. 2005;166(1):23–30.
198. Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2003;56:255–76.
199. Coffman BA, Clark VP, Parasuraman R. Battery powered thought: Enhancement of attention, learning, and memory in healthy adults using transcranial direct current stimulation. *Neuroimage* [Internet]. 2014 Jan;85:895–908. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811913008550>
200. Bikson M, Datta A, Elwassif M. Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2009 Jun;120(6):1033–4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245709002958>
201. Shin Y-I, Foerster Á, Nitsche MA. Re: Transcranial direct current stimulation (tDCS) – Application in neuropsychology. *Neuropsychologia* [Internet]. 2015 Jun; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0028393215001888>

202. Boros K, Poreisz C, Münchau A, Paulus W, Nitsche MA. Premotor transcranial direct current stimulation (tDCS) affects primary motor excitability in humans. *Eur J Neurosci*. 2008;27(5):1292–300.
203. O’Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, DeSouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. In: O’Connell NE, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008208.pub3>
204. Marlow NM, Bonilha HS, Short EB. Efficacy of transcranial direct current stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation for treating fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Pain Pract* [Internet]. 2013;13(2):131–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22631436>
205. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(8):1133–45.
206. Hummel F, Cohen LG. Improvement of motor function with noninvasive cortical stimulation in a patient with chronic stroke. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2005. p. 14–9.
207. Boggio PS, Bermanpohl F, Vergara AO, Muniz ALCR, Nahas FH, Leme PB, et al. Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *J Affect Disord*. 2007;101(1-3):91–8.
208. Kamida T, Kong S, Eshima N, Abe T, Fujiki M, Kobayashi H. Transcranial direct current stimulation decreases convulsions and spatial memory deficits following pilocarpine-induced status epilepticus in immature rats. *Behav Brain Res* [Internet]. 2011 Feb;217(1):99–103. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166432810006224>
209. Yook S-W, Park S-H, Seo J-H, Kim S-J, Ko M-H. Suppression of Seizure by Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation in an Epileptic Patient - A Case Report -. *Annals of Rehabilitation Medicine*. 2011. p. 579.
210. Pereira JB, Junqué C, Bartrés-Faz D, Martí MJ, Sala-Llonch R, Compta Y, et al. Modulation of verbal fluency networks by transcranial direct current stimulation (tDCS) in Parkinson’s disease. *Brain Stimul* [Internet]. 2013 Jan;6(1):16–24. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1935861X12000149>
211. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJL, Wagner T, Rigonatti SP, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*. 2006;122(1-2):197–209.
212. Foerster BR, Nascimento TD, DeBoer M, Bender MA, Rice IC, Truong DQ, et al. 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 Rheumatol* [Internet]. 2015 Feb;67(2):576–81. Available from:

- <http://doi.wiley.com/10.1002/art.38945>
213. Fagerlund AJ, Bystad MK, Aslaksen PM. [Transcranial direct current stimulation for chronic pain]. *Tidsskr den Nor lægeforening Tidsskr Prakt Med ny række* [Internet]. 2013;133(21):2266–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24226334>
 214. Da Silva NR, Laste G, Deitos A, Stefani LC, Cambraia-Canto G, Torres IL, et al. Combined neuromodulatory interventions in acute experimental pain: assessment of melatonin and non-invasive brain stimulation. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2015;9:77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25873871>
 215. Kim YJ, Ku J, Kim HJ, Im DJ, Lee HS, Han KA, et al. Randomized, Sham Controlled Trial of Transcranial Direct Current Stimulation for Painful Diabetic Polyneuropathy. *Ann Rehabil Med* [Internet]. 2013;37(6):766. Available from: <http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.5535/arm.2013.37.6.766>
 216. Luedtke K, May A, Jürgens TP. No Effect of a Single Session of Transcranial Direct Current Stimulation on Experimentally Induced Pain in Patients with Chronic Low Back Pain – An Exploratory Study. Eldabe S, editor. *PLoS One* [Internet]. 2012 Nov 26;7(11):e48857. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0048857>
 217. Zaghi S, Thiele B, Pimentel D, Pimentel T, Fregni F. Assessment and treatment of pain with non-invasive cortical stimulation. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 2011. p. 439–51.
 218. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJL, Rocha RR, Natalle L, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2006;54(12):3988–98.
 219. Rêgo GG, Lapenta OM, Marques LM, Costa TL, Leite J, Carvalho S, et al. Hemispheric dorsolateral prefrontal cortex lateralization in the regulation of empathy for pain. *Neurosci Lett* [Internet]. 2015;594:12–6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394015002359>
 220. Wang J, Wang Y, Hu Z, Li X. Transcranial direct current stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex increased pain empathy. *Neuroscience* [Internet]. 2014 Dec;281:202–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452214007957>
 221. Coffman BA, Trumbo MC, Flores RA, Garcia CM, van der Merwe AJ, Wassermann EM, et al. Impact of tDCS on performance and learning of target detection: Interaction with stimulus characteristics and experimental design. *Neuropsychologia*. 2012;50(7):1594–602.
 222. Flöel A, Rössler N, Michka O, Knecht S, Breitenstein C. Noninvasive brain stimulation improves language learning. *J Cogn Neurosci*. 2008;20(8):1415–22.

6. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

Investigating a novel target for tDCS in fibromyalgia: dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) stimulation to modulate executive attention and pain

3Adriana Ferreira Silva, 6Sandra da Conceição Ribeiro de Carvalho, 6António Jorge Costa Leite, 2Iraci Lucena da Silva Torres, 6Felipe Fregni, 1,3,4,5Wolnei Caumo

1Pain and Palliative Care Service at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) and 2Pharmacology Department, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, UFRGS, Brazil; 3Post Graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), 4Laboratory of Pain & Neuromodulation at HCPA/UFRGS; 5Associate professor of Pain and Anesthesia in Surgery Department, School of Medicine HCPA/UFRGS; 6Spaulding Center of Neuromodulation, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA.

Short title: tDCS improves the executing attention and pain.

Corresponding Author:

Name: Wolnei Caumo MD, PhD

Department: Laboratory of Pain & Neuromodulation

Institution: Hospital de Clínicas de Porto Alegre at UFRGS

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

RS. Phone: (55) 51- 3359.8083; Fax: (55) 51- 3359.8083

Email: caumo@cpovo.net

Research founding

This research was supported by grants and material support from the following Brazilian agencies: Committee for the Development of Higher Education Personnel – CAPES; International Cooperation Program – CAPES (023/11); Special Visitant Researcher Professor (Nº 71/2013) and material support (Prof Wolnei Caumo); National Council for Scientific and Technological Development - CNPq (grants to Dr. I.L.S. Torres, Dr. W. Caumo); Postgraduate Program in Medical Sciences at the School of Medicine of the Federal University of Rio Grande do Sul (material support); Postgraduate Research Group at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (material support); Foundation for Support of Research at Rio Grande do Sul (FAPERGS). This research was supported by grants from the following Brazilian agencies: Brazilian Innovation Agency (FINEP) process number - 1245/13 (Caumo W);

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

ABSTRACT (200 words)

In a blinded, sham-controlled, crossover, clinical trial we studied 40 female with fibromyalgia, (aged 18 or older) randomized into two groups: active-transcranial direct current stimulation (tDCS) or sham-tDCS anodal stimulation (1 mA, 20 min) over the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) combined with a cued task response inhibition. We assessed the performance on Attention Network Test (ANT) to measures the response time and error rate in three network scores (alerting, orienting and executing); pain measurements [heat pain threshold (HPT) Celsius degree (OC), heat pain tolerance (HPTo) and conditioned pain modulated] and catastrophizing on pain. The active-tDCS, as compared to sham-tDCS decreased attention-orienting (mean difference: -14.63, 95% confidence interval [CI] -18.89 to -0.37) and increased attention-executing (mean: 21.00 (95%; CI 4.11. to 37.89). There was no difference in attention-alerting. Active-tDCS increased HPT (mean difference: 1.93; CI 95%, 0.7 to 2.5) and HPTo (1.52; CI 95%, 0.12 to 2.91) as compared to sham-tDCS. The decrease in catastrophizing on pain increased the executing time. These findings suggest that in fibromyalgia the effects of a task with inhibitory cue combined with active-tDCS on DLPFC effectively modulates the attention network and also it induces a significant modulatory effect on pain.

Trial registration: current controlled trial is registered at clinical trials.gov upon under number **NCT02454218**.

Perspective

These findings highlight that for fibromyalgia patients who are refractory to pharmacological treatment the tDCS over the DLPFC combined with a cued task response inhibition seem effectively modulates the attention network, and to induce a modulatory effect on pain in a top-down manner.

Key words: fibromyalgia; ANT; tDCS; clinical trial; heat pain threshold

1. BACKGROUND

Fibromyalgia (FM) is a chronic and widespread musculoskeletal pain disorder that commonly manifests as body stiffness, fatigue, sleep disorders, anxiety, depression, and commonly a high subjective catastrophizing of pain⁵⁷. An important mechanism involved in its pathophysiology is an excessive cortical facilitation (a lack of inhibition)⁴⁴. This maladaptive neuroplasticity process is associated with a lower pain threshold, a higher level of trait anxiety, disability related to pain^{13, 56}, and a temporal summation paradigm¹⁸. These changes in the brain sensory processing are part of the central sensitization phenomenon. This process involves regions defined as the pain neuromatrix, which consists of the frontal lobe, anterior cingulate cortex (ACC), insula, amygdala, hypothalamus, periaqueductal gray (PAG), nucleus cuneiformis (NCF), and rostral ventromedial medulla (RVM)¹⁶.

In fact, the perception of pain emerges from the flow and integration of information among specific brain areas; including areas of affective processing. The dorsolateral prefrontal cortex is an important brain region for emotional processing modulation; thus up or down regulating negative affective conditions^{4, 60}. Changes in attentional processing influence brainstem activity and therefore, nociceptive processing via cortical brainstem influences. In healthy subjects, the activity in the PAG across the group that pays attention with distracting conditions, it was correlated with a change in pain scores, and its engagement in the descending inhibitory system⁵³. Also, another study identified that cortical structures involved in brainstem modulation using a counting Stroop cognitive task led to changes in pain matrix activity⁶.

Stimulation of the prefrontal cortex may modulate a large neuronal network, such as dopaminergic and serotonergic circuits, which are associated with subcortical areas involved in attention control, working memory, impulsivity, decision-making and emotional processing³⁹. The neuromodulatory effect that modifies emotional pain appraisal is linked to clinical analgesic effects²⁵. Among attractive non-pharmacological approaches to modulating the pain neuromatrix, there is

the transcranial direct current stimulation (tDCS). Indeed, in healthy subjects the stimulation of the PFDLC using the tDCS increased pain thresholds³ and relieved chronic pain⁵⁴. These evidences suggest that the physiologic mechanisms involved in its analgesic effects might change both the emotional component of pain experience, as well as the perceptual processing of pain.

However, we need to expand the knowledge of the tDCS-analgesic mechanisms, as well as to investigate new approaches to improve its therapeutic effect. Thus, we test the hypothesis that the tDCS effects on the pain-processing network combined with a cued task response inhibition would have a greater effect on pain modulation to change aspects related to attention. The three main hypotheses in this study: (I) Active tDCS, as compared to sham, leads to significant changes in the attention, such as that it may favor executive performance rather than efficiency, indicating increased cortical processing; (II) The effects of active tDCS on attention are accompanied by a change in pain measurements and (III) catastrophizing pain mediates these effects.

2. METHODS

2.1 Design overview, setting, and participants

All patients provided written informed consent before participating in this randomized, cross-over blind, clinical trial, which was approved by the Research Ethics Committee at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) (Institutional Review Board IRB 140231). We included 40 adult female patients aged 18-years-old or older from among the pain clinical outpatients of the HCPA and via newspaper publicity. Patients with FM were enrolled according to American College of Rheumatology criteria⁵⁸. To be eligible, patients had to be refractory to their current treatment. Subjects were recruited solely for fibromyalgia pain. Patients were required to have a score of at least 50 mm on the 0-100 mm visual analogue scale (VAS, which 0 means “no pain” and 100 means “worst possible pain”) during the majority of each day for the last three months². Patients were allowed to remain on analgesic medications, including drugs for which they were refractory, and

these medications could not be adjusted during the study. Patients could enroll with or without a history of major depressive disorder; however, it could not be the main reason for their functional impairment or study enrollment. Patients were excluded if there was a history of substance abuse, or existing evidence of inflammatory rheumatic disease, autoimmune disease or other painful disorders that might confound the assessment of fibromyalgia pain. Patients who were pregnant, breast-feeding, or with a history of neurologic or oncologic disease, ischemic heart disease, kidney or hepatic insufficiency were also excluded.

-----Insert figure 1 - -----

2.2. Sample size justification

A priori estimate indicated that in a superiority test from cross-over design, a sample size of 35 patients divided into two groups with a 2:2 ratio, in two sessions, to test for differences between intervention groups revealed a mean of 20% (average SD =45) for the ANT (executing, orienting or alerting), superiority margin of 40% to achieve 80% power at a 5% significance. To account for the multiple outcomes and potential dropouts, we increased the sample size to 40 per group. The estimative was determined using the Power Analysis and Sample Size Software PASS version 13 (NCSSStatisticalSoftware,Kaysville,Utah).

2.3. Randomization and masking

The patients were randomized into the two groups (a-tDCS+ go no go or s-TDCS+ go no go). We used simple randomization to allocate the interventions using computer software. The simple randomization relies on independent and equal probabilities to receive each intervention for each subject. Although it is the most basic approach, it preserves unpredictability of the allocation. In our experiment, the computer software generated a random number of 5 digits for each subject, for which one of the interventions was randomly allocated. In this way, it is guaranteed that each subject had

the same chance of starting the experiment receiving one or the other intervention, irrespective of the intervention allocated to the other research subjects.

2.4. Blinding

To control for possible measurement bias, participants were instructed to discuss all aspects related to their tDCS treatment only with their treating physician (rather than the research personnel). During the sham stimulation, subjects underwent tDCS experiences that were comparable to the active stimulation. Individuals other than those responsible for administering the interventions were blinded to the allocated interventions. Further, to assess whether blinding was effective, at the end of the experiment we asked participants to guess whether they had received active or sham tDCS and to rate their confidence on the answer on a Likert scale with five categories (no confidence to completely confident). This scale was used to assess the blinding of both interventions (tDCS effect)

2.5. Interventions

Participants were seated in front of a 24-inch computer screen with a standard keyboard. Each participant received anodic continuous tDCS stimulation placed over the F3 region from the EEG 10-20 system 21 in the area contra lateral of the dominant hand and the cathode electrode was in the supra-orbital contra-lateral area. The size of the sponges were 35 cm², the voltage used was 1mA, and time of stimulation was 20 min. The sham condition was an active stimulation that was ceased after 30 seconds without the participants' knowledge. At the same time of transcranial stimulation all patients were instructed to complete a reaction-time task (go no go) ⁶⁰ At the beginning of each trial, the computer screen displayed a black arrow with varied directionality (up, down, left, or right) and participants were asked to press the corresponding arrow key on the keyboard as quickly as possible.

2.6. Instruments and assessments

All of the psychological tests used in this study have been validated for the Brazilian population^{28, 32}. Two independent medical examiners that were blind to the group assignments were trained to administer the pain scales and conduct the psychological tests. The baseline depressive symptoms of the patients were assessed using the Beck Depression Inventory II, *and* sleep quality was assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index⁵. Psychiatric disorders were evaluated with the Structured Clinical Interview for the Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)⁴⁸. To assess catastrophic thinking due to chronic pain, we used the B-PCS⁴⁶. Demographic data and medical comorbidities were assessed using a standardized questionnaire. To assess safety, we used the Systematic Assessment for Treatment with tDCS questionnaire based on previously reported adverse events⁴.

2.7. Outcomes

The primary outcomes were the Attention Network Test (ANT), which is a measure that allows independent assessment of the efficiency of the three attention networks – orientation an orienting network (spatial attention, “selection of information from sensory input”), alerting network (basic attention “achieving and maintaining the alert state”), executive attention network. The secondary outcomes were the temperature that they reported the HPT, heat pain tolerance and the CPM. The outcomes are described below.

The Attention Network Test (ANT)

The executive network is commonly associated with the dorsal anterior cingulate cortex along with other areas of the frontal cortex^{23, 34}. Spatial network involves a dorsal top down system, which is assumed to include intraparietal and superior frontal cortex. It is involved in selection and direction of stimuli and responses. The “bottom-up” system is assumed to include the

temporoparietal and inferior frontal cortex, it is supposed to act as a circuit breaker for the dorsal system in front a relevant an unexpected event outside the current focus of attention ⁸.

The Attention Network Test (ANT) is a measure that allows independent assessment of the efficiency of the three attention networks within the context of a quick and simple computerized task. Participants indicate the direction of a central arrow that is flanked by four arrows (two per side) pointing in the same direction as the central arrow (congruent condition) or in the opposite direction (incongruent condition); in the neutral condition, either straight lines flank the central arrow or the central arrow is presented alone, depending on the study. The markers are preceded by one of three types of cues (center cue, double cue, spatially informative cue; all of which are temporally informative) or no cue (a temporally uninformative condition). The center and double cues indicate that the arrow stimulus will occur soon, and the spatially informative cue is 100% predictive of target location.

The ANT provides two measures of performance, response time (RT) and error rate (ER), and the three network scores are calculable within each of these measures. To calculate the alerting network score, RT in the temporally informative double cue condition is subtracted from RT in the temporally uninformative no cue condition (averaging across all flanker conditions). For the orienting network score, RT in the spatially informative cue condition is subtracted from RT in the spatially uninformative subtractions can also be used to compute attention network scores based on ER data, by Fan, Fossella, Sommer, Wu, and Posner's (2003) ²¹ seminal paper [see also ^{9, 22, 24}].

-----Insert figure 2 -----

2.7.1. Assessment of the fibromyalgia impact, HPT and conditioned pain modulation

a) The quality of life of the patients in this study was evaluated using the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). It was validated for use in the Brazilian population by Marques et al. ⁴¹. This questionnaire is composed of 10 domains, the first consisting of 10 sub-items or questions, and

the other nine of only one question each. The data from the FIQ are arranged so that no more than 10 points can be scored for any single item. Items 2 and 3 are considered inversely proportional; therefore, the maximum possible score in this questionnaire will generally be 100.

b) The method of limits with a computer Peltier-based device thermode (30×30 mm) was used to assess the heat pain threshold (HPT)⁴⁵. The thermode was attached to the skin on the ventral aspect of the mid-forearm, and the temperature was increased at a rate of $1 \text{ }^\circ\text{C/s}$, from $32 \text{ }^\circ\text{C}$ to a maximum of $52 \text{ }^\circ\text{C}$, which primarily stimulates C-nociceptive afferents²⁶. Participants were asked to press a button as soon as the sensation of heat began (heat detection threshold) and as soon as the stimulation became painful (HPT). Three assessments were performed with an interstimuli interval of 40 s. Each subject's HPT was defined as the mean painful temperature of the three assessments. The position of the thermode was slightly altered between trials (although it remained on the left ventral forearm) to avoid either sensitization or response suppression of the cutaneous heat nociceptors. The same equipment was used to determine the maximally tolerated temperature on the ventral aspect of the mid forearm. Starting at a baseline temperature of 32°C , the thermode was heated at a rate of 1.0uC/s . The volunteer pressed a button when he/she did not want the temperature to be increased any further (pain tolerance is the maximal temperature that a person is able to tolerate; the cutoff limit was 52uC), which caused the thermode to cool to the baseline temperature. When the heat was raised up to a maximum of 52uC and the subject did not feel pain at that temperature, the real pain threshold was considered unknown.

c) The CPM-TASK activates the diffuse noxious inhibitory control-like effect (CPM), as it is a strong nociceptive stimulus that takes place over a lengthy span of time and is applied over a large body surface area⁴⁵. Thus, the CPM-TASK allows us to modify the endogenous pain-modulating system. To quantify CPM, we evaluated the pain intensity of three heat pain (HPT) test stimuli separated by a CPM-TASK. Even if the HPT may lead to both habituation and sensitization

according to the dual process theory, the cold water zero is a reliable stimulus to induce CPM ⁵².

CPM-Task: The cold-heat task was used as a conditioning stimulus to elicit a strong and prolonged pain sensation to trigger CPM. The CPM-TASK consisted of immersing the non-dominant hand cold water (zero to 1°C) for 1 minute. During the last 30 seconds of cold-water immersion, the HPT procedure was administered over the right forearm (dominant forearm). The temperature was held constant during the experiment for each subject. The mean temperature eliciting pain ratings of 0/10 on the Numerical Rating Pain Scale [(NRS) 0-10] (HPT) was used for the HPT. After a short break, the first HPT (Pain baseline, HPT0) was applied at the extensor carpi radialis longus muscle (forearm) of the dominant forearm. Following the first HPT (HPT0), the CPM-TASK was used to trigger CPM. One minute after the CPM-TASK, we applied the second HPT (HPT1). We quantified the amount of CPM by subtracting the mean pain rating of the second HPT after the CPM-TASK (HPT1) from the first HPT before the CPM-TASK (HPT0) ⁵¹.

2.8. Statistical Analysis

Variables were compared between the allocated sequence using independent samples t-tests for continuous variables and Chi-squared or Fisher's exact tests for the categorical variables. After first checking the assumptions of normality for the outcome measures (HPT, heat pain tolerance, CPM scores and ANT scores) using the Shapiro-Wilk test, we conducted a group analysis by running a mixed analysis of variance model in which the independent variables were phase, experimental group (s-tDCS and a-tDCS), the interaction between time and experimental group, and the subject identification. If appropriate, we then performed Bonferroni test for post hoc multiple comparisons to identify the differences between the groups at each time point and used a paired t-test to assess the effects of the variables on each experimental group.

Linear mixed models were used to compare outcomes within subjects during each intervention period (s-tDCS vs. a-tDCS period) and between subjects according to the allocated

phase (s-tDCS vs. a-tDCS first). A carryover effect was defined as a significant difference in the pain score on the HPT, heat pain tolerance and ANT scores between the two treatment sequences and was tested with the comparison provided by the linear mixed model.

The standardized mean difference (SMD) was computed in terms of the ratio between the mean change and the standard deviation in the s-tDCS. The SMD (also known as effect size) was interpreted as follows: small if lower than 0.20, moderate if between 0.50–0.60, and large if larger than 0.80⁴⁴. A two-sided alpha level (type I error rate) of less than 0.05 was considered to be the statistical significance threshold. The data were analyzed using SSPS version 22.0 (SPSS, Chicago, IL).

RESULTS

3.1. Patient characteristics

Forty patients were randomized (Figure 1). The clinical and demographic characteristics of the subjects according to the sequence allocation were comparable and are shown in Table 1. Twenty patients were allocated to the phase receiving s-tDCS first and twenty to the phase a-tDCS receiving first. Thirty-five patients completed the study, two participants were excluded because they not understand the procedures during the experiment and two other participants were excluded because their measures (pain measures and NRT task) presented extreme internal variability within their sequential assessments. In the phase receiving sham first, one patient dropped out who gave no justification. Regarding the side effects, in the sham tDCS) group, 33.33% (13/39) of patients presented minor side effects (MSE). In the active tDCS group, 27.5% (11/40) of patients presented MSE. No major side effects were observed in both groups. It was observed that 13.2% of patients in both groups active tDCS and sham tDCS) guess correctly the intervention received.

-----Insert table 1-----

3.2. Results testing the first hypothesis: analysis of the tDCS effect on ANT

The between-group changes in the ANT are shown in **Table 2**. The post hoc analysis indicated significant differences between the active tDCS and sham tDCS group in terms of ANT related to orienting and executing. No significant difference was observed between groups in the ANT alerting. It is interesting that the effect of active tDCS on orienting was reverse, that is reduced it. However, it was observed that the cue in the alerting ANT influenced the response, while it was not an effect of active tDCS. The sequences in which the treatments are applied did not influence the effect of tDCS (Table 3).

-----Insert tables 2 and 3-----

The active-tDCS was superior to sham-tDCS to increase the attention executive executing. During the active-tDCS period (irrespective of the phase), it improves on the attention executive executing (20% mean increase compared with during the sham-tDCS) ($P = 0.01$) (**Figure 3A**). The active-tDCS reduces the attention executive orienting (30.56% mean decrease compared with during the sham-tDCS) $P = 0.04$ (**Figure 3B**). No significant difference was observed on executive executing alerting between active-tDCS with sham-tDCS (**Figure 3C**).

-----Insert figures 3 A, B, C-----

3.2. Results testing the hypothesis II: effects of DLPFC tDCS on HPT, pain tolerance during the heat painful stimulus and conditioned pain modulation

The active-tDCS was superior to sham-tDCS to increase the HPT after active-tDCS period (irrespective of the phase), it improves on the HPT (4.95 % mean increase compared with during the sham period) ($P = 0.03$) and 3.6% on pain tolerance during sustained heat pain stimulus (**Table 4**). No significant difference was observed between groups in the CPM. The effect of active-tDCS

compared to sham-tDCS determined a large size effect on HPT (0.89) and moderate size effect on tolerance with a size effect of 0.53, respectively (**Table 4**).

-----Insert **table 4** -----

3.3. Results testing hypothesis III: Effect modification of catastrophizing on the tDCS effects on ANT

One important issue is whether the catastrophizing thinking related to pain assessed by the B-PCS is associated with changes in ANT executing and orienting. To address this important issue, we conducted a mixed model in which we controlled the change on ANT for parameters, catastrophizing and the impact of fibromyalgia (**Table 5**). This analysis showed that the increase of point in mean of B-PCS was associated with a decrement on the performance of attention executive - executing of 1.21% or vice-versa, independently of the treatment effect. The attention executive-orientating was not changed by the B-PCS score.

-----Insert **table 5** -----

DISCUSSION

These findings extend data in the literature about the active-tDCS ability to leads to significant changes in the attention, such as that it may favor executive performance rather than efficiency, indicating increased cortical processing. These findings confirmed our hypotheses that the active-tDCS leads to decreased attention orienting and increased attention-executing. However, there was no difference in attention-alerting. The active-tDCS increased pain heat threshold (HPT) and pain tolerance. Also, it was observed that a decrease in catastrophizing pain increased the executing time. It is possible that the active-tDCS was leading to greater performance to enhance the perception. Hence, it may have changed the process attention and at the cost of orienting – switching the balance to cortical processing. Accordingly, a continuous and heightened state of alertness

changed the ability to process a greater number of objects to the image before and end the response window. This effect is especially relevant because the activation of the DLPFC reflects the recruitment of endogenous mechanisms of pain control. Thus, the additive effect of a combined active-tDCS with a task with inhibitory cue may activate neural nets by the different stimulus may be a neuromodulatory approach with possible clinical impact. Thus, we can hypothesize that the stimulation DLPFC controls the pain perception in a top-down manner. These findings suggest that the network involved in pain and attention processing can be modulated combining excitatory stimulus by an anodic stimulus with a cognitive task. Accordingly, it has been proposed there is an overlap in executive control and orienting ⁷. Also, that orienting network, in studies using ANT neuroimaging showed activation of the parietal lobe and frontal eye fields ²³. While the ANT alerting has been associated with activity in the frontal and parietal regions ^{10, 23}, the executive control has been found to rely on the activation of the anterior cingulate cortex (ACC) and the lateral prefrontal cortex (LPFC). These structures are co-activated in a variety of executive functions involved in attention, decision-making, self-recognition, and time perception ³⁸. According demonstrated by human brain imaging studies both regions (ACC and LPFC) are involved in pain perception ³⁸. Overall, this finding suggests that the networks are not entirely anatomically independent.

With regards to the other attention networks, the a-tDCS reduced the attention orienting. This finding is congruent with a study showing that patients with FM have a reduction in the capacity to filter out distracting information ²⁷. This interference can impair the executive functioning and attention shifting in tasks containing a distraction as a competing source of information. Although the underlying mechanisms that contribute to cognitive dysfunctions in FM are not entirely explained, it is associated with changes in the brain induced by chronic stress. Among these are the hypocortisolism ⁴⁷, hippocampal dysfunction ⁵⁹ and alterations in prefrontal cortical morphology ³⁹. This maladaptive psychological mechanism of pain processing, as investigated in the present study, has been assumed to enhance vulnerability to developing or maintaining disability due to chronic

pain. According to a previous study, patients with FM who are given a source of distraction show interferences with memory tasks ³⁷.

It has been suggested that transcranial neuromodulatory stimulation and behavioral interventions may interfere in the disengagement of pathways involved in the affective, cognitive and evaluative aspects of the pain experience. An effect especially relevant to syndromes such as FM, in which the cognitive complaints affect up to 70% of individuals ³³. The relevance this kind of approach is supported by longitudinal studies, which demonstrated that the connectivity between the default-mode network (DMN) and insular cortex is correlated with the pain at the time of the scan ⁴². This hyper-connectivity of the insular cortex (IC) with regions involved in self-referential thought play a pivotal role in pain perception in fibromyalgia, accordingly demonstrated as fluctuations in blood oxygenation level dependent (BOLD) ⁴². In the same line, two independent studies demonstrated an association between the pain reduction following treatment with pregabalin with a decrease in the connectivity between the DMN and insular cortex ³⁰. Also, the DLPFC is responsible for controlling the brain region responsible for cognitive-executive control ⁴⁰ and to influence the descending pain modulation system ³⁵, as well as networks involved on anxiety due to increased pain ¹.

The a-tDCS increases the HPT and pain tolerance (Table 5). This finding is supported by an extensive number of studies using tDCS to treat pain ²⁰. Although the most common site of stimulation to treat pain has been anodal and cathodal motor cortex (M1) ⁵⁵, the left DLPFC anodal stimulation might affect sensory-discriminative pain processing. This effect on decrease pain perception is congruent with the tDCS effect on M1 observed in previous studies ⁵⁴. Likewise, an effect on pain was observed using anodal tDCS stimulation on left DLPFC ³. Also, increases were observed in the BOLD in pain network comparing the effect of anodal with cathodal ³¹. According to previous studies, the DLPFC is involved in placebo analgesia in downstream circuits to the anterior insula, ACC, hypothalamus and the PAG ¹⁹. Specifically, stimulation of the right DLPFC has been

related to conditioning learning, analgesia anticipation, pain perception and cognitive evaluation ³⁶. A structural-anatomical report suggested that right DLPFC is related to the anterior insula, whereas the left DLPFC is associated with the mid-brain and medial thalamic activity ³⁹. In another study the bilateral DLPFC is engaged in conditioning a placebo effect evoked by visual cues, while the right frontoparietal network (including the right DLPFC) may be more involved in producing conditioning effects ³⁶.

The a-tDCS is a powerful non-invasive neuromodulatory technique that could be used to study functional connectivity ^{54, 55}. Likewise, there is some evidence indicating that stimulation of M1 may increase the activity of insula and thalamus ¹⁴. Notably, anodal tDCS over M1 increased the functional coupling between ipsilateral M1 and thalamus ⁴³. Thus, likewise the analgesic effects observed after the DLPFC stimulation may be least partially attributable to modulation of thalamic activity. The effect alleviates the painful experience after stimulation of the DLPFC ³ via an indirect, inhibitory effect on the thalamus. Also, the decreased coupling between L-DLPFC and thalamus during anodal tDCS supports this role for the DLPFC ⁴⁹.

Our findings highlight that catastrophizing of pain is correlated with an executive executing. It is plausible according to studies with functional magnetic resonance imaging that the ACC ²³, is related to emotional processing ¹⁵. In patients with FM, it has been reported that pain catastrophizing leads to specific activation of the contralateral anterior cingulate gyrus ²⁹. Although several studies suggest that catastrophizing on pain is associated with enhanced attention to pain ^{11, 57}, the real mechanisms underline this association is not fully elucidated ⁵⁰. According to previous studies, the catastrophizing of pain is in correlation with a hyper intracortical facilitation assessed by transcranial magnetic stimulation ⁵⁷. Also, the catastrophizing commonly interferes with the social environment and maladaptive reinforcement ²⁶, as well an amplification of cerebral pain processing in a large neural network called the pain neuron matrix ¹⁷.

Several issues concerning the design of our study must be addressed: i) the awareness, about

allocation (either active or placebo), was systematically assessed and no difference was observed between active-tDCS and sham-tDCS. This finding reduces the possibility of co-interventions and assessment bias. ii) The carry-over effect was not observed, as well as the possible memory bias induced by the cue between the first to second phases. Overall, this suggests the absence of cognitive bias either could enhance or impair the recall of a memory. iii) The crossover design reduces the variability when assessing outcomes related to behavior ¹² and it is relevant because differences in head anatomy may affect the dispersion of the electric field in the brain . iv) We included only females because they are more prone to activation upon negative emotional responses (i.e., stress, fear, and anxiety). Thus in this context the gender may be an important confounding factor.

These findings suggest that in fibromyalgia the effects of a task with inhibitory cue combined with active-tDCS on DLPFC effectively modulates the attention network and also it induces a significant modulatory effect on pain. These effects on neural networks seem to be mediated by active control of pain perception in a top-down manner. Although the clinical impact needs to be evaluated in further clinical trials with longer follow up, they suggest that the DLPFC may be an important target for neurostimulation therapies in addition to or in combination with the primary motor cortex for patients who do not respond or are more refractory to neurostimulation therapies.

List of abbreviations

Heat Pain Threshold (HPT)

Fibromyalgia (FM)

Randomized Clinical Trial (RCT)

Pressure Pain Thresholds (PPT)

Diffuse Noxious Inhibitory Control (DNIC)

Conditional Pain Modulation (CPM)

Numerical Rating Pain Scale (NRS)

Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)

Minor Side Effects (MSE)

Major Side Effects (MJSE)

Confidence Interval (CI)

Pain Catastrophizing Scale For The Brazilian Population (B- PCS)

Visual Analog Scale (VAS)

Adriana Ferreira Silva <gerencia@maestrarh.com.br> MT, FG; ES

Sandra Carvalho <sandrarc@psi.uminho.pt> FG; ES

Jorge Leite <jleite@neuromodulationlab.org> FG; ES

Felipe Fregni <felipe.fregni@ppcr.hms.harvard.edu> FG; ES

Iraci LS Torres <iracitorres@gmail.com> FG

Wolnei Camo <caumo@cpovo.net> MT, FG; ES

REFERENCES

1. Benedetti F. No prefrontal control, no placebo response. *Pain*. 148:357-358, 2010 doi:10.1016/j.pain.2009.10.009
2. Bennett R. Fibromyalgia: present to future. *Curr Rheumatol Rep*. 7:371-376, 2005 doi: 10.1007/s11926-005-0022-y
3. Boggio PS, Rocha RR, da Silva MT, Fregni F. Differential modulatory effects of transcranial direct current stimulation on a facial expression go-no-go task in males and females. *Neurosci Lett*. 447:101-105, 2008 doi: 10.1016/j.neulet.2008.10.009
4. Brunoni AR, Fregni F. Clinical trial design in non-invasive brain stimulation psychiatric research. *Int J Methods Psychiatr Res*. 20:e19-30, 2011 doi: 10.1002/mpr.338
5. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep

- Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatr Res.* 28:193-213, 1989 doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4
6. Coppieters I, Ickmans K, Cagnie B, Nijs J, De Pauw R, Noten S, Meeus M. Cognitive Performance Is Related to Central Sensitization and Health-related Quality of Life in Patients with Chronic Whiplash-Associated Disorders and Fibromyalgia. *Pain Physician.* 18:E389-401, 2015
 7. Corbetta M, Kincade JM, Shulman GL. Neural systems for visual orienting and their relationships to spatial working memory. *J Cog Neurosci.* 14:508-523, 2002 doi:10.1162/089892902317362029
 8. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci.* 3:201-215, 2002 doi:10.1038/nrn755
 9. Costa A, Hernandez M, Sebastian-Galles N. Bilingualism aids conflict resolution: evidence from the ANT task. *Cognition.* 106:59-86, 2008 doi: 10.1016/j.cognition.2006.12.013
 10. Coull JT, Nobre AC, Frith CD. The noradrenergic alpha2 agonist clonidine modulates behavioural and neuroanatomical correlates of human attentional orienting and alerting. *Cereb Cortex.* 11:73-84, 2001 doi: <http://dx.doi.org/10.1037/bne0000030>
 11. Crombez G, Wiech K. You may (not always) experience what you expect: in search for the limits of the placebo and nocebo effect. *Pain.* 152:1449-1450, 2011 doi: 10.1016/j.pain.2011.02.028
 12. da Silva NR, Laste G, Deitos A, Stefani LC, Cambraia-Canto G, Torres IL, Brunoni AR, Fregni F, Caumo W. Combined neuromodulatory interventions in acute experimental pain: assessment of melatonin and non-invasive brain stimulation. *Front Behav Neurosci.* 9:77, 2015 doi: 10.3389/fnbeh.2015.00077
 13. Dall'Agnol L, Medeiros LF, Torres IL, Deitos A, Brietzke A, Laste G, de Souza A, Vieira JL, Fregni F, Caumo W. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the corticospinal inhibition and the brain-derived neurotrophic factor in chronic myofascial pain syndrome: an explanatory double-blinded, randomized, sham-controlled trial. *J Pain.* 15:845-855, 2014 doi: 10.1016/j.jpain.2014.05.001
 14. DaSilva AF, Volz MS, Bikson M, Fregni F. Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *J Vis Exp.* 2011 doi: 10.3791/2744
 15. Davis KD, Hutchison WD, Lozano AM, Tasker RR, Dostrovsky JO. Human anterior cingulate cortex neurons modulated by attention-demanding tasks. *J Neurophysiol.* 83:3575-3577, 2000

16. Derbyshire SW, Whalley MG, Oakley DA. Fibromyalgia pain and its modulation by hypnotic and non-hypnotic suggestion: an fMRI analysis. *Eur J Pain*. 13:542-550, 2009 doi: 10.1016/j.ejpain.2008.06.010
17. Edwards RR. Genetic predictors of acute and chronic pain. *Curr Rheumatol Rep*. 8:411-417, 2006 doi: 10.1007/s11926-006-0034-2
18. Edwards RR, Campbell CM, Fillingim RB. Catastrophizing and experimental pain sensitivity: only in vivo reports of catastrophic cognitions correlate with pain responses. *Jo Pain*. 6:338-339, 2005 doi: 10.1016/j.jpain.2005.02.013
19. Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U, Buchel C. Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science*. 326:404, 2009 doi: 10.1126/science.1180142
20. Fagerlund AJ, Bystad MK, Aslaksen PM. [Transcranial direct current stimulation for chronic pain]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 133:2266-2269, 2013 doi: 10.4045/tidsskr.13.0003
21. Fan J, Fossella J, Sommer T, Wu Y, Posner MI. Mapping the genetic variation of executive attention onto brain activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:7406-7411, 2003 doi: 10.1073/pnas.0732088100
22. Fan J, Gu X, Guise KG, Liu X, Fossella J, Wang H, Posner MI. Testing the behavioral interaction and integration of attentional networks. *Brain Cogn*. 70:209-220, 2009 doi: 10.1016/j.bandc.2009.02.002
23. Fan J, McCandliss BD, Fossella J, Flombaum JI, Posner MI. The activation of attentional networks. *NeuroImage*. 26:471-479, 2005 doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.004.
24. Fossella J, Green AE, Fan J. Evaluation of a structural polymorphism in the ankyrin repeat and kinase domain containing 1 (ANKK1) gene and the activation of executive attention networks. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 6:71-78, 2006 doi: 10.3758/CABN.6.1.71
25. Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire MC, Lavenne F, Le Bars D, Convers P, Mauguière F, Sindou M, Laurent B. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain*. 83:259-273, 1999 doi: 10.1016/S0304-3959(99)00114-1
26. Giardino ND, Jensen MP, Turner JA, Ehde DM, Cardenas DD. Social environment moderates the association between catastrophizing and pain among persons with a spinal cord injury. *Pain*. 106:19-25, 2003 doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959\(03\)00226-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959(03)00226-4)
27. Glass JM. Review of cognitive dysfunction in fibromyalgia: a convergence on working memory and attentional control impairments. *Rheum Dis Clin North Am*. 35:299-311, 2009 doi: 10.1016/j.rdc.2009.06.002

28. Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Lotufo Neto F, Andrade LH, Wang YP. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Rev Bras Psiquiatr.* 34:389-394, 2012 doi:10.1016/j.rbp.2012.03.005
29. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MAB, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* . 127:835-843, 2004 doi: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awh098>
30. Harris RE, Napadow V, Huggins JP, Pauer L, Kim J, Hampson J, Sundgren PC, Foerster B, Petrou M, Schmidt-Wilcke T, Clauw DJ. Pregabalin rectifies aberrant brain chemistry, connectivity, and functional response in chronic pain patients. *Anesthesiology.* 119:1453-1464, 2013 doi: 10.1097/ALN.0000000000000017
31. Ihle K, Rodriguez-Raecke R, Luedtke K, May A. tDCS modulates cortical nociceptive processing but has little to no impact on pain perception. *Pain.* 155:2080-2087, 2014 doi: 10.1016/j.pain.2014.07.018
32. Kaipper MB, Chachamovich E, Hidalgo MP, Torres IL, Caumo W. Evaluation of the structure of Brazilian State-Trait Anxiety Inventory using a Rasch psychometric approach. *J Psychosom Res.* 68:223-233, 2010 doi: 10.1016/j.jpsychores.2009.09.013
33. Katz RS, Heard AR, Mills M, Leavitt F. The prevalence and clinical impact of reported cognitive difficulties (fibrofog) in patients with rheumatic disease with and without fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 10:53-58, 2004 doi: 10.1097/01.rhu.0000120895.20623.9f
34. Kellermann T, Reske M, Jansen A, Satrapi P, Shah NJ, Schneider F, Habel U.. Latencies in BOLD response during visual attention processes. *Brain Res.* 1386:127-138, 2011 doi: 10.1016/j.brainres.2011.02.023
35. Kong J, Gollub RL, Rosman IS, Webb JM, Vangel MG, Kirsch I, Kaptchuk TJ. Brain activity associated with expectancy-enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci.* 26:381-388, 2006 doi: 10.1523/JNEUROSCI.3556-05.2006
36. Kong J, Jensen K, Loiotile R, Cheetham A, Wey HY, Tan Y, Rosen B, Smoller JW, Kaptchuk TJ, Gollub RL. Functional connectivity of the frontoparietal network predicts cognitive modulation of pain. *Pain.* 154:459-467, 2013 doi: 10.1016/j.pain.2012.12.004
37. Leavitt F, Katz RS. Distraction as a key determinant of impaired memory in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 33:127-132, 2006
38. Limongi R, Sutherland SC, Zhu J, Young ME, Habib R. Temporal prediction errors modulate cingulate-insular coupling. *NeuroImage.* 71:147-157, 2013 doi:

- 10.1016/j.neuroimage.2012.12.078
39. Liston C, Miller MM, Goldwater DS, Radley JJ, Rocher AB, Hof PR, Morrison JH, McEwen BS. Stress-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in perceptual attentional set-shifting. *JNeurosci* 26:7870-7874, 2006 doi: 10.1523/JNEUROSCI.1184-06.2006
 40. Mansouri FA, Tanaka K, Buckley MJ. Conflict-induced behavioural adjustment: a clue to the executive functions of the prefrontal cortex. *Nat Rev Neurosci*. 10:141-152, 2009 doi: 10.1038/nrn2538
 41. Marques A, Santos A, Assumpcao A, Matsutani L, Lage L, Pereira C. Validation of a Brazilian version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). *Ann Rheum Dis*. 65:557-557, 2006 doi: 10.1007/s10067-013-2259-6
 42. Napadow V, LaCount L, Park K, As-Sanie S, Clauw DJ, Harris RE. Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis Rheum*. 64:2398-2403, 2012 doi: 10.1002/art.34412
 43. Polania R, Paulus W, Antal A, Nitsche MA. Introducing graph theory to track for neuroplastic alterations in the resting human brain: a transcranial direct current stimulation study. *NeuroImage*. 54:2287-2296, 2011 doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.085
 44. Russell IJ. Fibromyalgia syndrome: case-based learning. *CNS Spectrums*. 14:4-7; discussion 17-18, 2009 doi: 10.1017/S1092852900003643
 45. Schestatsky P, Valls-Sole J, Costa J, Leon L, Veciana M, Chaves ML. Skin autonomic reactivity to thermoalgesic stimuli. *Clin Auton Res*. 17:349-355, 2007 doi: 10.1007/s10286-007-0446-8
 46. Sehn F, Chachamovich E, Vidor LP, Dall-Agnol L, de Souza IC, Torres IL, Fregni F, Caumo W. Cross-cultural adaptation and validation of the Brazilian Portuguese version of the pain catastrophizing scale. *Pain Med*. 13:1425-1435, 2012 doi: 10.1111/j.1526-4637.2012.01492.x
 47. Sephton SE, Studts JL, Hoover K, Weissbecker I, Lynch G, Ho I, McGuffin S, Salmon P. Biological and psychological factors associated with memory function in fibromyalgia syndrome. *Health Psychol*. 22:592-597, 2003 doi:10.1037/0278-6133.22.6.592
 48. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57, 1998
 49. Stagg CJ, Johansen-Berg H. Studying the effects of transcranial direct-current stimulation in

- stroke recovery using magnetic resonance imaging. *Front Hum Neurosc.* 7:857, 2013 doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2013.00857>
50. Sullivan MJ, Thorn B, Haythornthwaite JA, Keefe F, Martin M, Bradley LA, Lefebvre JC. Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *J Pain.* 17:52-64, 2001doi: 10.1097/00002508-200103000-00008
51. Tesarz J, Gerhardt A, Schommer K, Treede RD, Eich W. Alterations in endogenous pain modulation in endurance athletes: an experimental study using quantitative sensory testing and the cold-pressor task. *Pain.* 154:1022-1029, 2013 doi: 10.1016/j.pain.2013.03.014
52. Tousignant-Laflamme Y, Pagé S, Goffaux P, Marchand S. An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans. *Brain Res.* 1230:73-79, 2008 doi: 10.1016/j.brainres.2008.06.120
53. Tracey I, Ploghaus A, Gati JS, Clare S, Smith S, Menon RS, Matthews PM. Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *J Neurosci.* 22:2748-2752, 2002 doi: 10.1016/j.biopsycho.2008.01.007
54. Valle A, Roizenblatt S, Botte S, Zaghi S, Riberto M, Tufik S, Boggio PS, Fregni F. Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *J Pain Manag.* 2:353-361, 2009
55. Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S. Does anodal transcranial direct current stimulation modulate sensory perception and pain? A meta-analysis study. *Clin Neurophysiol.* 125:1847-1858, 2014 doi: 10.1016/j.clinph
56. Vidor LP, Torres IL, Custodio de Souza IC, Fregni F, Caumo W. Analgesic and sedative effects of melatonin in temporomandibular disorders: a double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. *J Pain Symptom Manage.* 46:422-432, 2013 doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.08.019
57. Volz MS, Medeiros LF, Tarrago Mda G, Vidor LP, Dall'Agnol L, Deitos A, Brietzke A, Rozisky JR, Rispolli B, Torres IL, Fregni F, Caumo W. . The relationship between cortical excitability and pain catastrophizing in myofascial pain. *J Pain.* 14:1140-1147, 2013 doi: 10.1016/j.jpain.2013.04.013
58. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.* 62:600-610, 2010 doi: 10.1002/acr.20140

59. Wood PB. Fibromyalgia syndrome: A central role for the hippocampus – A Theoretical construct. *J Musculoskelet Pain*. 12:19-26, 2004
60. Zaehle T, Sandmann P, Thorne JD, Jancke L, Herrmann CS. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence. *BMC Neurosci*. 12:2, 2011 doi: 10.1186/1471-2202-12-2

Legends

Figure 1: Flow chart showing recruitment and progress through the study.

Figure 2. (A) (A) Procedure of ANT .Left column: sequence of events per trial of the ANT; right column:possible stimuli associated with each event. Except for the spatial and invalid spatial cue (80%vs.20%probability, respectively), all cue and flanker constellations were equally probable and appeared left or right of the fixation cross. The target and flanker remained visible on the screen until the patients respond, but for no longer than 1700 ms. While trial duration was fixed to 4000ms, a temporal jitter was introduced by a variable delay of the cue onset (200, 300, and 400ms after trial onset) to reduce expectancies. **(B)** Transcranial direct current stimulation with anode stimuli on dorsolateral- prefrontal cortex. **(C)**. Brain structures involved in the ANT. Dorsomedial prefrontal cortex (dmPFC), dorsolateral PFC (DLPFC), anterior mid-cingulate cortex (aMCC) ; ventral striatum (VS); anterior insula (AI); amygdala (Amyg); ventral tegmental area (VTA); periaqueductal grey (PAG); spinothalamic tract (ST). **(D)** Effect of combined intervention on the ANT network assessed by the outcomes related to attention (orienting, attending and executing) and pain measurement: heat pain threshold (HPT); heat pain tolerance (HPT_o) and conditioned pain modulation (CPM)

Figure 3. Mean on ANT **(A)** alerting; **(B)** orientating and **(C)** executing after interventions (s-tDCS vs a-tDCS) in the two experimental groups (irrespective of the phase). The error bars indicate the standard error of the mean. An asterisk indicates a significant difference between the a-tDCS and s-tDCS group ($P < 0.05$). All comparisons were performed using a mixed analysis of variance (ANOVA) model, followed by the Bonferroni correction for post hoc multiple comparisons.

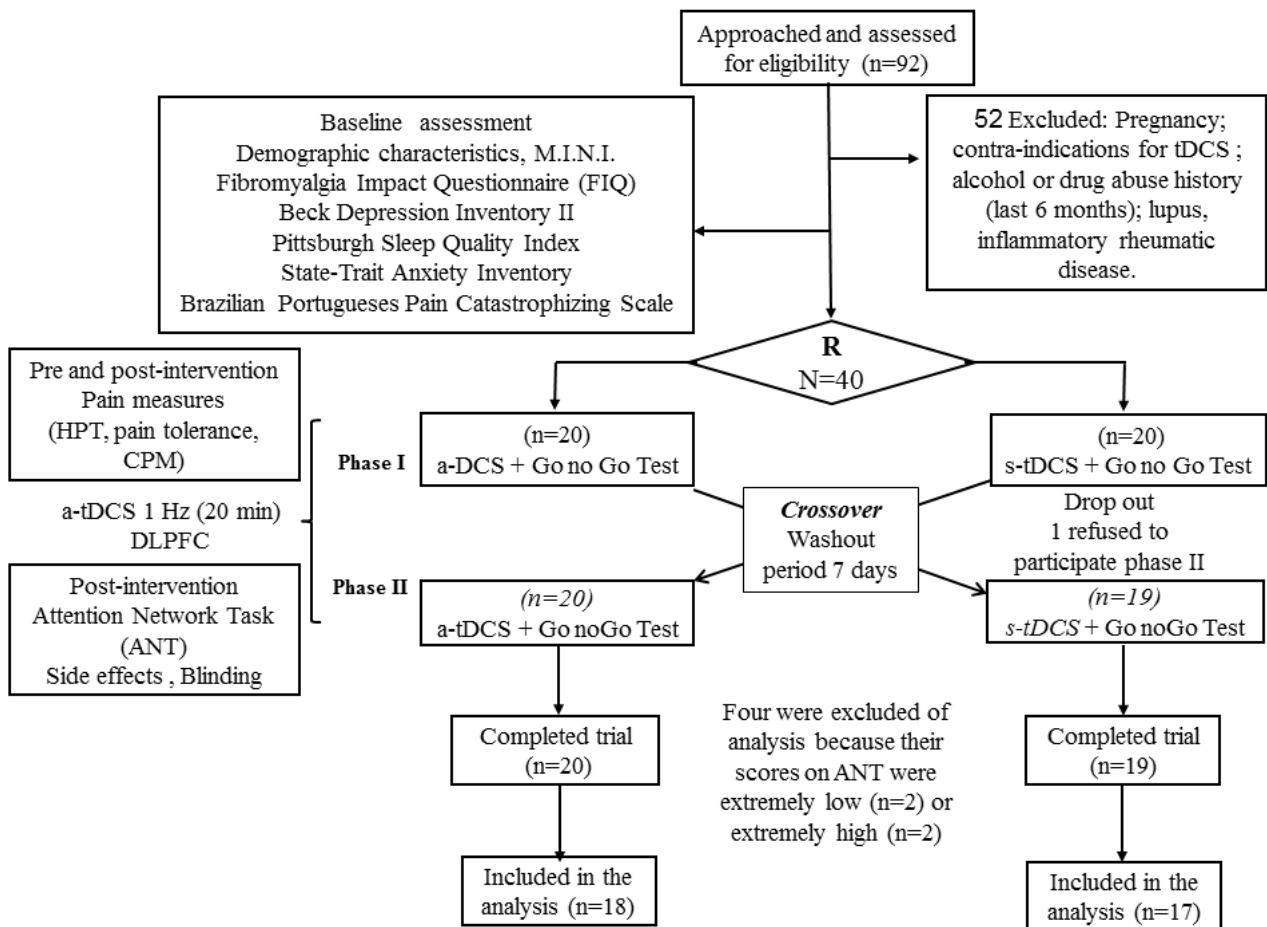


Figure 1

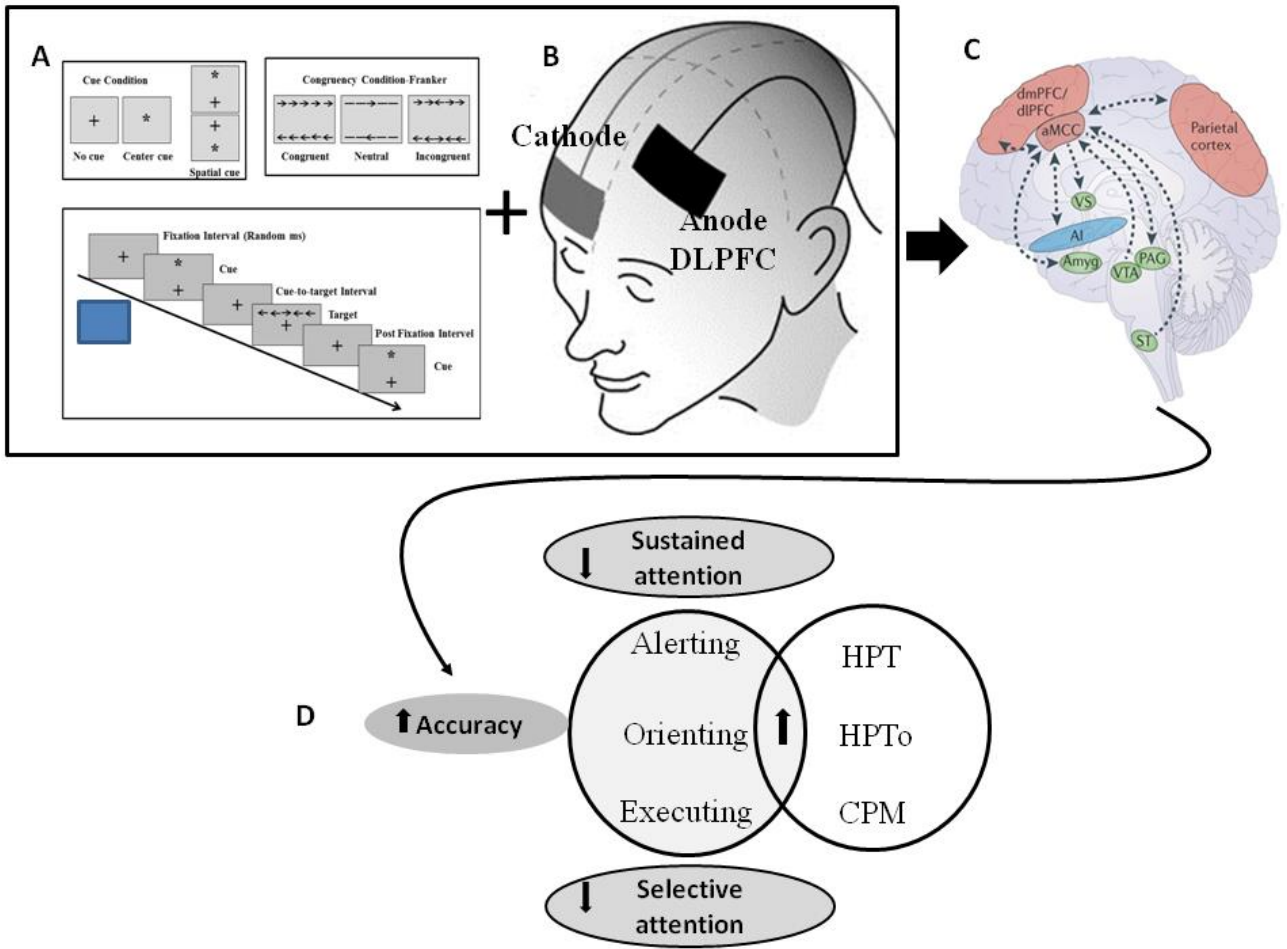


Figure 2

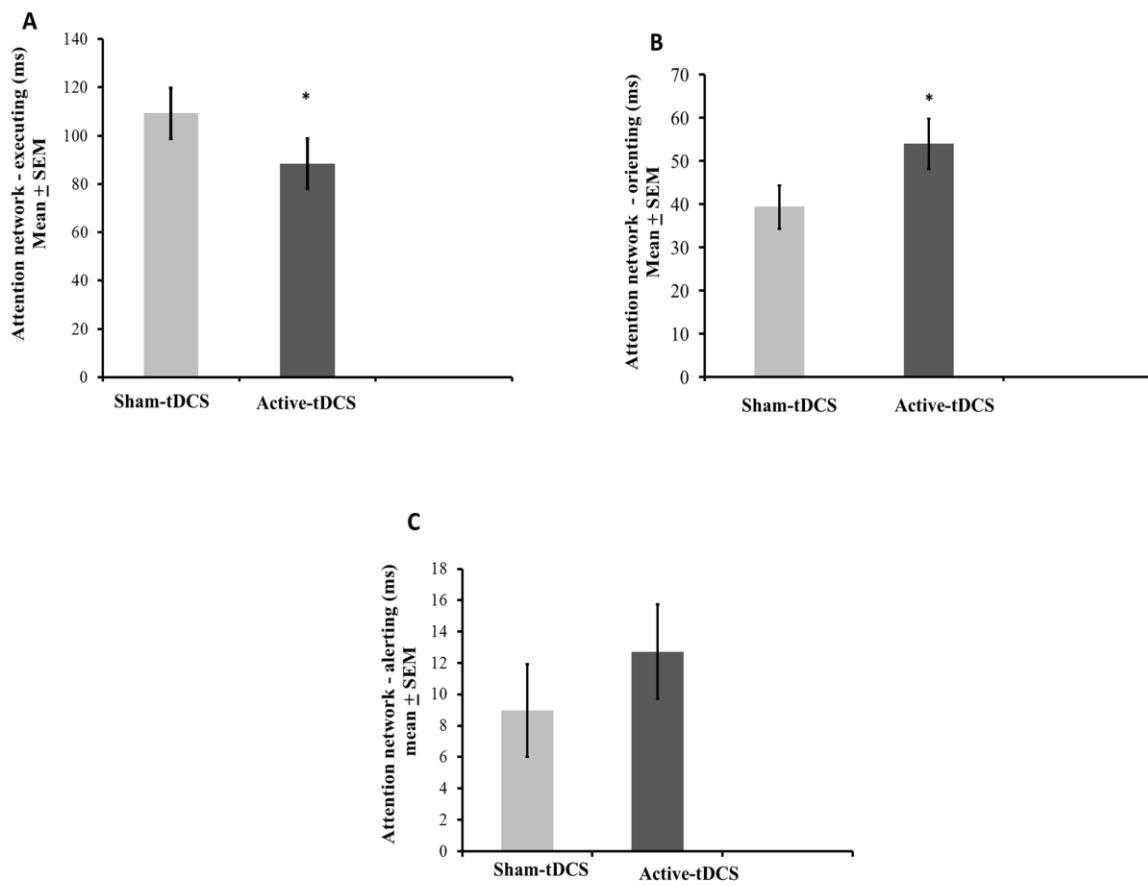


Figure 3

Table 1. Epidemiological and clinical characteristics at baseline, according to the intervention group, values are given as the mean (SD) or frequency (n=40)

Variable	Sequence phase		P value
	s-TDCS+go no go first (n=20)	a-TDCS+go no go first (n=20)	
Age	51.35 (9.18)	48.75 (9.92)	0.53
Bdoy index Weight (kg)	28.39 (4.29)	29.57 (7.44)	0.55
Education (years)	8.85 (3.70)	10.75 (3.99)	0.08
Smoking yes/no (%)	5 (20%)	3(15%)	0.31
Alcohol consumption yes/no (%)	5 (25%)	1(5%)	0.08
Clinical comorbidity	10 (50%)	8 (40%)	0.52
Hypertension yes/no (%)	5	7	----
Other chronic diseases then pain	2	0	----
Heart attack yes/no	1	0	----
Diabetes mellitus yes/no (%)	2	1	----
Diagnosis of psychiatric disorders yes (%)	12 (60%)	14 (70%)	0.45
Major depressive episode (current)	16	5	----
Major depressive episode with dysthymia	6	8	----
Hypo-maniac episode	5	4	----
Panic disorder	4	3	----
Agoraphobia	5	6	----
Social phobia	2	3	----
Obsessive compulsive disorder	5	6	----
Generalized anxiety disorder	18	16	----
Depressive symptoms on BDI-II	25.05 (6.99)	24.05 (8.26)	0.61
Pain on visual analogue scale (0 to100) mm	7.315 (2.39)	7.66 (2.13)	
Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)	64.80 (12.85)	66.835 (13.80)	0.80
Pittsburgh Sleep Questionnaire	13.35 (4.28)	11.9 (4.67)	0.32
Pain catastrophizing Scale	30.7 (11.77)	32.2 (14.65)	0.66
State Anxiety Inventory	29.95 (7.77)	27.30 (8.38)	0.31
Trait Anxiety Inventory	27.89 (5.40)	27.05 (7.18)	0.68
Heat pain threshold (°C)	40.81 (2.90)	39.88 (3.25)	0.31
Conditioned pain modulation (CPM)	1.38 (1.73)	-1.65 (1.95)	0.64
Heat pain tolerance	45.54 (2.81)	45.60 (3.10)	0.96
Central nervous system active medication yes/no (%)	13 (65%)	9 (45%)	0.2
Antidepressant	10	8	
Anticonvulsant	3	1	

Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I). † Chi-Square or Fisher's test, ‡t-test for independent samples.

**Patients could have none or more than one psychiatric disorder.*

Table 2. Effect of interventions (s-tDCS plus Go no Go test vs. a-tDCS plus Go no Go test) on ANT (alerting, orienting and executing). Median and interquartile (IQ)₂₅₋₇₅, mean \pm SD, mean difference change between s-tDCS vs. a-tDCS with the confidence interval (95% CI) and P value (n = 40).

Primary outcomes: Outcomes related to ANT				
Treatment	Median (Q25 ; 75)	Mean (SD)	Mean Difference (MD) 95% CI	P†
Attention executive -- Alerting (ms)				
s-tDCS	4.55 (-16.53 ; 37.20)	8.98 (29.53)	-3.17 (-11.22 to 4.88)	0.4
a-tDCS	10.13 (-9.68 ; 34.51)	12.16 (32.30)		
Cue (s-tDCS vs. a-t-DCS)		12.21 (33.71) vs. 5.44 (31.70)		0.37
Attention executive -- Orientating (ms)				
s-tDCS	47.87 (18.63 ; 78.04)	39.36 (39.51)	-14.63 (-18.89 to - 0.37)	0.04*
a-tDCS	51.37 (22.46 ; 82.38)	53.99 (38.80)		
Cue (s-tDCS vs. a-t-DCS)		48.62 (38.84) vs. 44.92 (39.77)		0.77
Attention executive -- Executing (ms)				
s-tDCS	101.25 (84.74 ; 128.04)	109.69 (36.49)	21.00 (4.11 to 37.89)	0.01*
a-tDCS	91.76 (73.88 ; 109.66)	88.68 (29.25)		
Cue (s-tDCS vs. a-t-DCS)		102.36 (39.79) vs. 100.2 (46.28)		0.83

* $P < 0.05$. † Mixed ANOVA model. Mean difference groups.

Table 3. Effect of interventions (s-tDCS plus Go no Go task vs. a-tDCS plus Go no Go task) on attention task (alerting, orienting and executing) considering the cue and phase effect (n=40).

Parameter	Estimate	SEM	t	CI 95%	P†
Attention executive – Alerting (ms)					
s-tDCS plus vs. a-tDCS	-7.33	4.20	-1.74	(-15.75 to 1.09)	0.08
Cue mean	0.62	0.08	6.98	(0.44 to 0.80)	0.001*
Phase I vs. Phase II	3.12	4.38	0.71	(-5.66 to 11.90)	0.48
s-tDCS * Cue vs a-tDCS *Cue	0.40	0.12	3.31	(0.15 to 0.65)	0.00*
Attention executive – Orienting (ms)					
s-tDCS plus vs. a-tDCS	-58.42	11.00	-5.30	(-80.44 to -36.39)	0.00*
Cue mean	10.17	7.37	1.38	(-4.54 to 24.89)	0.17
Phase I vs. Phase II	-0.05	0.13	-0.37	(-0.32 to 0.21)	0.70
s-tDCS * Cue vs a-tDCS *Cue	0.93	0.18	5.09	(0.56 to 1.30)	0.00*
Attention executive – Executing (ms)					
s-tDCS plus vs. a-tDCS	-77.81	15.02	-5.18	(-108.25 to -47.51)	0.00*
Cue mean	-0.19	7.43	-0.02	(-15.14 to 14.75)	0.98
Phase I vs. Phase II	0.04	0.08	0.45	(-0.13 to 0.20)	0.65
s-tDCS * Cue vs a-tDCS *Cue	0.89	0.12	7.17	(0.64 to 1.14)	0.00*

* $P < 0.05$. † Mixed ANOVA model. Mean difference groups.

Table 4. Effect of interventions (s-tDCS plus Go no Go task vs. a-tDCS plus Go no Go task) on pain measures. Median and interquartile (IQ)₂₅₋₇₅, mean \pm SD, mean difference change between s-tDCS vs. a-tDCS with the confidence interval (95% CI) and P value (n = 40).

Secondary outcomes: Pain measures					
Treatment	Median (Q25 ; 75)	Mean (SD)	Mean Difference (MD)	SDM	P†
			95% CI		
Pain threshold (°C)					
s-tDCS	39 (35;42)	38.88 (2.16)	-1.93 (-2.5 to -0.7)	0.89	0.03*
a-tDCS	40 (36; 48)	40.81 (2.86)			
Pain tolerance (°C)					
s-tDCS	42.18 (37;47)	42.26 (2.86)	-1.52 (-2.91 to -0.12)	0.53	0.03*
a-tDCS	43.18 (39; 49)	43.78 (2.21)			
Score on Numerical scale (0-10) during Conditioned pain modulate (CPM)-task					
s-tDCS	-1.14 (-4; 2)	-1.16 (1.51)	0.05	-----	0.90
a-tDCS	-1.18 (-4 ; 2)	-1.21 (1.67)			

† Mixed ANOVA model. Mean difference groups. Standardized difference mean (SDM).

Table 5. Effect of catastrophizing on ANT (orienting and executing) (n=40).

Parameter	Estimate	SEM	t	CI 95%	P†
Attention executive -- Orientating (ms)					
s-tDCS plus vs. a-tDCS	-22.54	10.00	-2,253	-42.58 to -2.50	0.02*
Pain Catastrophizing Scale	-0.01	0.53	-,020	-1.08 to 1.06	0.98
Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)	0.65	0.48	1,349	-0.31 to 1.63	0.18
Attention executive -- Executing (ms)					
s-tDCS plus vs. a-tDCS	28.72	9.10	3.15	10,46 to 46.97	0.00*
Pain Catastrophizing Scale	-1.21	0.51	-2.34	-2.25 to -0.18	0.02*
Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)	0.73	0.45	1.60	-0.18 to 1.65	0.11

* $P < 0.05$. † Mixed ANOVA model. Mean difference groups

7. CONCLUSÕES

Os efeitos da ETCC combinada à tarefa cognitiva sobre as redes neurais envolvidas na FM mostraram maior desempenho da atenção executiva, na orientação e na redução da sensação de dor. Com relação ao alerta, a intervenção com ETCC-a não apresentou efeito.

O estudo elucidou que a capacidade da ETCC-a combinada à tarefa GNG pode ser uma abordagem terapêutica capaz de potencializar a rede de atenção executiva. Além do aspecto atencional, as pacientes demonstraram melhora no limiar de tolerância a dor durante o estímulo de calor sustentado.

Estes resultados são particularmente relevantes, pois a ativação da DLPFC reflete a forma como as pacientes se comportam diante da dor, mas também como os recrutamentos dos mecanismos endógenos de controle da dor se manifestam. Assim, o efeito combinado de ETCC-a com uma tarefa cognitiva sugere que a ativação de redes neurais por estímulo pode ser um neuromodulador com possível impacto no tratamento clínico. A rede envolvida na dor e no processamento da atenção pode ser modulada combinando estímulo excitatório anódico com uma tarefa cognitiva. Desse modo, pode-se supor que a estimulação DLPFC controla a percepção da dor de uma forma *top-down*.

Outro achado do estudo foi que pacientes com maior nível de catastrofização sobre dor apresentaram diminuição da atenção executiva em comparação com as demais pacientes. Esse mecanismo psicológico mal-adaptativo de processamento da dor foi identificado como vulnerabilidade ao desenvolvimento ou à manutenção de incapacidade devido à dor crônica, característica na FM.

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

Muitos estudos têm contribuído para o conhecimento da FM, manejo e fisiopatologia, mas ainda requer maior clareza sobre mecanismos e formas de tratamento que possam disponibilizar maior qualidade de vida aos pacientes. Os mecanismos subjacentes que contribuem para disfunções cognitivas em FM não são totalmente explicados, mas estão associados com alterações nas redes neurais induzidas pelo estresse crônico. Demonstram também ser uma possibilidade de melhorar o tratamento da dor se a ETCC for combinada com outras intervenções capazes de potencializar sua ação e diminuir a sensação de dor.

Este estudo se propôs a verificar uma nova forma de intervenção capaz de amenizar a sensação de dor e melhorar o desempenho atencional de pacientes com FM. Após o reconhecimento e a segurança neste tipo de intervenção proposto, surge uma nova tentativa no tratamento atencional de pacientes FM. Este estudo almejou contribuir para a possível terapêutica e sinalizar que a intervenção proposta pode e deve se tornar uma forma de tratamento a ser investigado em futuros ensaios clínico.

Esta tese está inserida na temática de uma das linhas de pesquisa do Grupo de Pesquisa em Dor e neuromodulação sobre estratégias neuromodulatórias não farmacológicas para o tratamento da dor, linha de investigação coordenada pelo Professor Dr. Wolnei Caumo, responsável pelo Laboratório de Dor e Neuromodulação do HCPA- UFRGS. Este estudo permitiu compreender e avaliar o potencial terapêutico a terapias combinadas no estudo da FM. Estes achados fundamentam a elaboração de protocolos terapêuticos para serem aplicados em longo prazo.

Torna-se relevante mencionar que a nossa área de pesquisa está vinculada à assistência, educação e saúde pública, o que permite priorizar a busca de novas técnicas, protocolos clínicos, diagnósticos e tratamentos para FM. Desta forma, busca-se auxiliar no

avanço da saúde e no fortalecimento da pesquisa brasileira no âmbito nacional e internacional.

9. ANEXOS

ANEXO 1: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO ESTUDO:

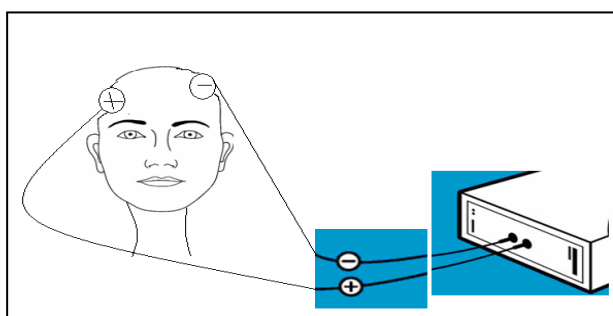
EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA DE CORRENTE CONTINUA COM A TAREFA NEUROCOGNITVA NA CAPACIDADE ATENCIONAL E NA DOR DE PACIENTES COM FIBROMIALGIA

Número do protocolo: _____

Você está sendo convidada a participar de um estudo cujo objetivo é avaliar o efeito de uma técnica de estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) na capacidade de atenção de pacientes com fibromialgia. A ETCC é uma intervenção realizada no cérebro, porém de forma não invasiva.

1. EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

Se você aceitar participar do estudo, serão realizadas duas sessões de ETCC . A figura abaixo demonstra como este procedimento é feito. Você virá ao HCPA duas vezes, uma nesta semana e a outra na semana seguinte, com um intervalo de sete dias entre as sessões.



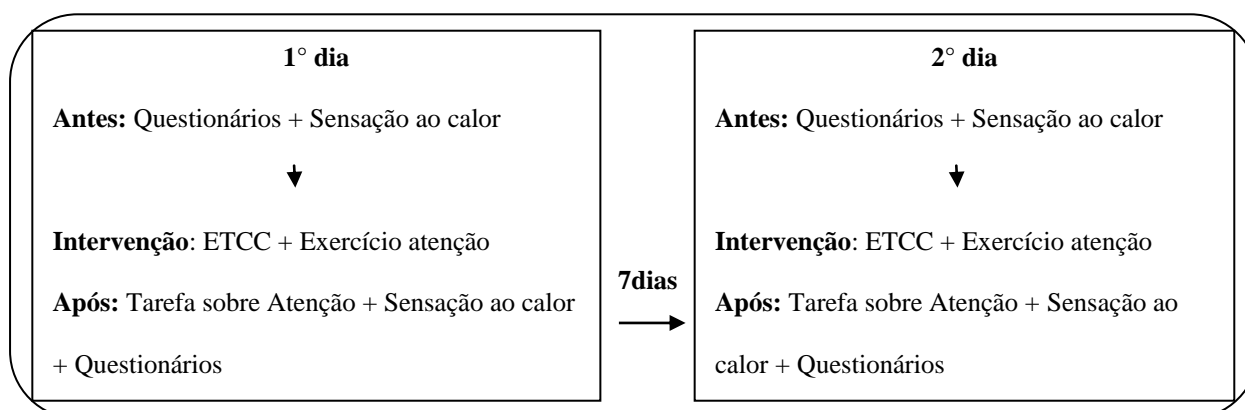
A sessão de intervenção com ETCC utiliza eletrodos de borracha que ficam dentro de esponjas que são umedecidas com soro fisiológico. Os eletrodos serão posicionados sobre a

sua cabeça. Através deles irá passar uma corrente elétrica fraca que poderá, no máximo, causar uma leve coceira no local em que estiverem posicionados. O tipo de estimulação transcraniana utilizada é de baixa corrente, de 1mA (miliAmperes). Para você entender melhor, miliAmper é uma medida de corrente elétrica. A corrente elétrica gerada equivale a uma bateria comum pequena que usamos para o funcionamento de brinquedos ou rádios. O procedimento não necessita que a paciente seja submetida a choques, cortes ou cirurgias.

Antes e após as sessões de ETCC, você será convidada a responder alguns questionários para verificar a qualidade do sono, características depressivas, nível de dor e os pensamentos que lhe surgem a cabeça sobre a dor que vem sentindo.

Você poderá receber a estimulação com ETCC ativo ou com o placebo, mas receberá os dois tipos de intervenção durante a realização das sessões. O procedimento completo terá a duração de 3 horas em cada um dos dois dias.

Recomendações: Você deverá continuar com todos os tratamentos para a dor que já utiliza (medicamentos, fisioterapia) continue normalmente com todo tipo de tratamento que realiza. Nos dias em que participar deste estudo, evite usar gel ou cremes para o cabelo. O quadro abaixo descreve os procedimentos envolvidos no estudo.



2. POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

O tratamento pode produzir algum desconforto durante a aplicação. Poderá ocorrer vermelhidão, sensações de coceira, leve formigamento no local onde serão colocados os

eletrodos. Você também poderá sentir sonolência, porém não necessita de acompanhantes.

3. POSSÍVEIS BENEFÍCIO DESTE ESTUDO

Você poderá ou não beneficiar-se da participação neste estudo. Os resultados poderão fornecer informações quanto ao uso deste procedimento na capacidade de atenção de pacientes com quadros clínicos semelhantes ao seu.

4. EXCLUSÃO DO ESTUDO

O investigador responsável poderá, ao longo do estudo, considerar o seu afastamento caso você não esteja se beneficiando da participação.

5. DIREITO DE DESISTÊNCIA

Você pode desistir de participar a qualquer momento da pesquisa, sinta-se à vontade. Sua decisão de não participar ou de deixar a pesquisa depois de iniciada não prejudicará a atenção recebida no HCPA.

6. PRIVACIDADE

Todas as informações obtidas neste estudo poderão ser publicadas com finalidade científica, preservando os dados de identificação dos participantes.

7. CONTATO DOS PESQUISADORES

Caso você tenha alguma dúvida, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável por este estudo: Prof^o Dr. **Wolnei Caumo**, através do telefone 3359-8083, no 2º andar do HCPA, Laboratório de Dor & Neuromodulação - sala 2201E. Ou poderá contatar o Comitê de

Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que está localizado no 2º andar do HCPA sala 2227, com funcionamento de segunda a sexta-feira, das 8h às 17h – telefone 3359-7640.

8. RESSARCIMENTO DE DESPESAS

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

9. CONSENTIMENTO

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

Nome do paciente:

Assinatura do paciente:

Nome do pesquisador:

Assinatura do pesquisador:

Porto Alegre, de de 2014.