

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

**EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA
NOS SINTOMAS ASSOCIADOS AO TRATAMENTO COM INTERFERON
PEGULADO EM PORTADORES DE HEPATITE C CRÔNICA**

ALINE PATRÍCIA BRIETZKE

Porto Alegre

2013

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

**EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA
NOS SINTOMAS ASSOCIADOS AO TRATAMENTO COM INTERFERON
PEGULADO EM PORTADORES DE HEPATITE C CRÔNICA**

ALINE PATRÍCIA BRIETZKE

Orientador: Prof. Dr. Wolnei Caumo

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

Porto Alegre

2013

CIP - Catalogação na Publicação

Brietzke, Aline Patricia
EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA NOS SINTOMAS ASSOCIADOS AO TRATAMENTO COM
INTERFERON PEGUILADO EM PORTADORES DE HEPATITE C
CRÔNICA / Aline Patricia Brietzke. -- 2013.
102 f.

Orientador: Wolnei Caumo.

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

1. tDCS. 2. Hepatite C. 3. Dor. 4. Qualidade de
vida. I. Caumo, Wolnei, orient. II. Título.

*Ao meu namorado Alessandro,
pela paciência da espera, pelo carinho e compreensão.
Aos meus pais, Vítor e Márcia, por toda educação e sabedoria que recebi.
Ao meu irmão Alexandre pelo incentivo e confiança.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a meu orientador Prof. Dr. Wolnei Caumo, que me conduziu na construção deste estudo, incentivando-me desde o primeiro momento. Obrigada por ter acreditado na minha capacidade, pela paciência incansável e pelas pertinentes críticas apontando os caminhos e propiciando meu crescimento.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional, valores transmitidos, amor e amizade.

Ao meu irmão, por confiar em mim sempre.

Aos meus avós, por estarem sempre prontos para me acolher, com compreensão e disponibilidade, e pelos exemplos de vida.

Ao Alessandro, pela motivação, carinho e por acreditar em mim.

À Suzana Muller, pela disponibilidade da ajuda, principalmente no início do mestrado, me ensinando tudo sempre com muita paciência e carinho.

À Professora Maria do Horto, minha revisora, por uma experiência maravilhosa com nossa língua portuguesa.

À Joanna Roziski, pela ajuda incansável com as estatísticas e por toda colaboração na fase final deste trabalho.

À Alicia Deitos e Liciane Medeiros, pela ajuda com as dosagens laboratoriais e pela amizade.

Às colegas Gabriela Laste, Adriana Silva, Mônica Chassot e Liciane Medeiros, pela ajuda na coleta de dados e no desenvolvimento do projeto.

Aos alunos de iniciação científica.

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

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, por oportunizar meu crescimento científico.

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

A Deus agradeço a vida, a saúde e os momentos de paz e equilíbrio.

RESUMO

Introdução: O tratamento da hepatite C crônica com interferon dura de 48 a 72 semanas, dependendo do genótipo. Os efeitos adversos mais prevalentes são dores pelo corpo, sintomas depressivos e piora na qualidade de vida. O tratamento torna o paciente incapacitado para suas tarefas diárias e atrapalha a adesão ao tratamento. Dessa forma, faz-se necessário buscar novas alternativas para minimizar os danos tornando o tratamento menos agressivo ao paciente e diminuindo os sintomas. **Objetivo:** Foram testadas duas hipóteses. A primeira foi explorar se a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) seria mais eficaz em pacientes tratados com interferon peguilhado (PegINF) no tratamento da hepatite C crônica do que um placebo-*sham* para a redução dos sintomas dolorosos avaliados por meio dos níveis de dor e do limiar de dor a pressão. A segunda foi testar se os efeitos da ETCC nos sintomas relacionados ao uso de PegINF estariam relacionados ao processo de neuroplasticidade avaliado por meio dos níveis séricos de BDNF. **Métodos:** Foram recrutados 28 pacientes com hepatite C crônica, destros, com idades entre 40-74 anos, com escore de dor na escala numérica acima de 4 e com limitações funcionais para realizar atividades de rotina devido à dor. Estes pacientes foram randomizados para um dos grupos de tratamento – placebo-*sham* (n=14) ou ETCC ativo (n=14). O tratamento consistiu em uma sessão diária de ETCC durante cinco dias consecutivos com a estimulação de 2mA aplicada na área do córtex motor primário(M1) do lado dominante. Os instrumentos de avaliação utilizados foram questionário para avaliar nível socioeconômico e dados demográficos, Escala Analógica Visual de dor (VAS), Escala do perfil de dor crônica (B-PCP:S) e níveis séricos de BDNF. **Resultados:** Comparando ETCC ativo com placebo-*sham*, ETCC ativa apresentou escores de dor significativamente mais baixos de VAS ($P < 0,003$). A interação entre grupo e tratamento não foi significativa ($P = 0,07$). A ETCC ativa resultou em redução da média de dor em 56% em comparação com o placebo-*sham* ($P < 0,001$). Além disso, em comparação com placebo-*sham*, ETCC ativa resultou em melhora significativa no limiar de dor por pressão ($P = 0,007$) e no B-PCP: S ($P < 0,001$), bem como reduziu o número de doses analgésicas ($P < 0,03$). O grupo da ETCC ativa também teve aumento significativo do BDNF no soro a partir da linha de base que foi de 37,48% (ETCC ativo) em comparação com 1,48% (diminuição do placebo-*sham*), esta diferença foi significativa ($P < 0,01$). **Conclusão:** Concluimos que há grande potencial de utilização dessa técnica no tratamento de pacientes com hepatite c crônica, no que diz respeito ao alívio da dor, limiar de dor e diminuição dos níveis de BDNF.

Palavras-chave: dor em hepatite C crônica, depressão na hepatite C, qualidade de vida na hepatite C, efeito do interferon na hepatite C, efeito da ETCC na dor

ABSTRACT

Background: The treatment of chronic hepatitis C with interferon lasts 48-72 weeks depending on the genotype. The most prevalent adverse effects are body pain, depressive symptoms and poor quality of life. The treatment makes the patient incapacitated for their daily tasks and interfere with treatment adherence. Thus, it is necessary to seek new alternatives to minimize the damage becoming less aggressive treatment to the patient and decreasing symptoms. **Objective:** Two hypotheses were tested . The first was to test whether transcranial direct current stimulation (tDCS) would be more effective in patients treated with interferon pegylated (PegINF) in the treatment of chronic hepatitis C than placebo-sham to reduce painful symptoms assessed by levels of pain and pressure pain threshold. The second was to test whether the effect of the tDCS related to use of PegINF symptoms would be related to the neuroplasticity process evaluated by means of BDNF serum. **Methods:** We recruited 28 patients with chronic hepatitis C, right-handed, aged 40-74 years, with a pain score on a scale above 4 and with functional limitations to perform routine activities due to pain. These patients were randomized to one of the treatment groups - placebo-*sham* (n = 14) or active tDCS (n=14). The treatment consisted of a daily session of 2mA tDCS for five consecutive days, applied in the primary motor cortex (M1) of the dominant hand area. The assessment instruments were used questionnaire to assess socioeconomic and demographic data, visual analogue scale for pain (VAS), scale profile of chronic pain (B-PCP:S) and serum BDNF levels. **Results:** Compared active tDCS with placebo-*sham*, active tDCS scores showed significantly lower pain VAS ($P < 0.003$). The interaction between group and treatment was not significant ($P = 0.07$). The active tDCS resulted in a reduction in average pain by 56% compared with the placebo -*sham* ($P < 0.001$). Moreover, active tDCS compared with placebo-*sham*, active tDCS resulted in significant improvement in the pain pressure threshold ($P = 0.007$) and the B -PCP:S ($P < 0.001$) and reduced the number of analgesic doses ($P < 0.03$). The active tDCS group also had significantly increased BDNF in serum from the baseline that was 37.48 % (active tDCS) compared to 1.48% (reduced placebo-*sham*), this difference was significant ($P < 0.01$). **Conclusion:** We conclude that there is great potential for using this technique in the treatment of patients with chronic hepatitis C, with regard to pain relief, pain threshold and decreased levels of BDNF.

KEYWORDS: pain in chronic hepatitis C , depression in hepatitis C , hepatitis C quality of life, effect of interferon in hepatitis C, effect of tDCS in pain

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Estratégia de busca de referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos deste estudo.....	20
Figura 2.	Posição dos eletrodos ânodo (-) e cátodo (+) no escalpo do paciente.....	27
Figura 3.	Localização dos plexos celíaco e mesentérico superior, fibras sistema autonômico simpático e parassimpático que transmitem a dor ao cérebro.....	29
Figura 4.	Ilustração do estímulo nociceptivo da dor abdominal até o SNC.....	31
Figura 5.	Esquema do marco teórico.....	35

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO

Figure 1.	Flow diagram of participants through the phases of the trail.....	51
Figure 2.	Pain VAS scores at baseline and during the treatment, in the two experimental groups. The error bars indicate the SEM. Asterisks (*) positioned above the symbols indicate significant differences ($P<0.01$) at those time points between the placebo-sham and active-tDCS groups.....	60
Figure 3.	Mean serum BDNF at baseline and in the end of the interventions in the two experimental groups. The error bars indicate SEM. Asterisks (*) positioned above the symbols indicate significant differences ($P<0.01$) at the respective time point.....	61
Figure 4.	Mean pain pressure threshold at baseline and at the end of the interventions in the two experimental groups. The error bars indicate the SEM. Asterisks (*) positioned above the symbols indicate significant differences ($P<0.001$) at the respective time points.....	62

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Table 1.	Characteristics of the study sample. Values are given as the mean (\pm SD), median, interquartile range (Q_{25-75}) and as frequencies (percentage of cases) (n=28).....	58
Table 2.	Multivariate linear regression of the pain reported compared with the BDNF (<i>log</i>), treatment group and daily pain VAS (n=24).....	59

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

HCV	-	Vírus da hepatite C
PegINF	-	Interferon peguilado
IPs	-	Inibidores de protease
AINEs	-	Antiinflamatórios não esteróides
ETCC	-	Estimulação transcraniana por corrente contínua
BDNF	-	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
OMS	-	Organização mundial da saúde
ALT	-	<i>Alanina aminotransferase</i>
IL-1	-	Interleucina 1
IL-6	-	Interleucina 2
TNF-alfa	-	Fator de necrose tumoral alfa
SNC	-	Sistema nervoso central
SNA	-	Sistema nervoso autônomo
rTMS	-	Estimulação magnética transcraniana repetitiva
NMDA	-	N-metil-D-aspartado
VAS	-	Escala analógica visual
B-PCP:S	-	Escala do perfil de dor crônica
M1	-	Córtex motor primário
PCR	-	<i>Polymerase chain reaction</i>

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS DO ARTIGO

HCV	-	Hepatitis C vírus
PEG-IFN	-	Pegylated interferon
NRS	-	Numerical rating scale
PPT	-	Pain pressure test
tDCS	-	Transcranial direct current stimulation
BDNF	-	Brain-derived neurotrophic fator
STAI	-	State-trait anxiety inventory
AUDIT	-	Alcohol use disorder identification test
IMPACT	-	Initiative on methods, measurement, and pain assessment in clinical trials
ELISA	-	Enzyme-linked immune-absorbent assay
SMD	-	Standardized mean difference
ITT		Intention-to-treat
CNS	-	Central nervous system
VAS	-	Visual analog scale
B-PCP:S	-	Profile brazilian chronic pain: screen
M1	-	Primary motor córtex
HCPA	-	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	20
	2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES.....	20
	2.2 EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE C.....	22
	2.3 EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE C NO BRASIL.....	23
	2.4 EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO COM INTERFERON PEGUILADO E RIBAVIRINA.....	24
3	A ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA E SEU FUNCIONAMENTO.....	27
4	A ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NO TRATAMENTO DA DOR.....	29
5	MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS ASSOCIADOS AOS SINTOMAS DA HEPATITE C E AO EFEITO DA ETCC.....	30
	5.1 O FATOR NEUROTROFICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF).....	33
6	MARCO TEÓRICO.....	36
7	JUSTIFICATIVA.....	38
8	OBJETIVOS.....	40
	8.1 OBJETIVO PRIMÁRIO.....	40
	8.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	40
9	REFERENCIAS DA REVISÃO.....	42
10	ARTIGO.....	48
11	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	86
12	PERSPECTIVAS FUTURAS.....	88
13	ANEXOS.....	92
	ANEXO A Questionário demográfico.....	92
	ANEXO B Questionário demográfico (continuação)	93
	ANEXO C Escala analógico visual.....	94

	ANEXO D	Escala perfil de dor crônica.....	95
	ANEXO E	Escala perfil de dor crônica (continuação).....	96
	ANEXO F	Escala consumo de álcool – AUDIT.....	97
	ANEXO G	Escala sobre pensamento catastrófico	98
	ANEXO H	Escala sobre ansiedade – IDATE TRAÇO-ESTADO.....	99
	ANEXO I	Escala sobre ansiedade – IDATE TRAÇO-ESTADO (continuação).....	100
	ANEXO J	Escala sobre ansiedade – IDATE TRAÇO-ESTADO (continuação).....	101

1 INTRODUÇÃO

A hepatite viral crônica do tipo C acomete cerca de 180 milhões de pessoas em todo o mundo (*EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatitis C in virus infection, 2011*). No Brasil, o número de casos confirmados dessa patologia em 2012 chegou à 10.000, sendo as regiões Sul e Sudeste as com a maior taxa de prevalência - 8,5% e 7,4%, respectivamente. Dados epidemiológicos brasileiros mostram que a cada ano surgem esse número de novos casos, com 2.000 mortes por ano. (Brasil, Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais, 2012).

Na Europa o vírus da hepatite C (HCV) é responsável por cerca de 10% dos casos da infecção na sua forma aguda (*EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatitis C in virus infection, 2011*). Além disso, de acordo com informações do Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças, a estimativa de infecção pelo HCV tem taxa de 0,6% a 5,6%, sendo ainda considerada a principal causa de cirrose e carcinoma hepatocelular (*European Center for Disease Prevention and Control, 2010*). Além da infecção viral, a progressão para cirrose em infectados pelo vírus C também está relacionada a fatores como sexo, idade, uso de álcool ou coinfeção com outros vírus. Um aspecto importante no cenário dessa infecção é que a prevalência de hepatite C associada à cirrose e suas complicações continuam crescendo, com maior impacto em pessoas com idade acima de 60 anos (DAVIS et al., 2010). Seu impacto em longo prazo é altamente variável, promovendo desde alterações mínimas, tais como inchaço no abdômen, urina escura e náuseas, até fibrose extensa e cirrose hepática, com ou sem carcinoma hepatocelular (*EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatitis C in virus infection, 2011*).

O HCV é transmitido através de sangue contaminado ou de produtos contaminados como seringas e agulhas. O vírus também pode contaminar espelhos e canudos usados na inalação de drogas. Além disso, procedimentos médicos, odontológicos, acupuntura, tatuagem, *piercing*, alicates de manicure, lâminas de barbear ou mesmo escovas de dente são potenciais meios de transmissão. A transmissão pode ocorrer também por via sexual ou por via vertical durante o parto de bebês que nascem de mães contaminadas (BRASIL, Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções, 2011).

O HCV possui seis tipos de genótipos (1 a 6) e dois subtipos (SIMMONDS et al. 1993). O subtipo 1b é responsável pelas formas graves da infecção e, junto com o tipo 4, responde menos favoravelmente ao tratamento com interferon. Esta é a razão pela qual esses

dois genótipos devem ser tratados por um longo período (48 semanas). No Brasil prevalece o genótipo tipo 1, seguido pelo tipo 3 e, por último, o tipo 2 (BARONE, 2008).

O tratamento medicamentoso padrão da hepatite C adotado no mundo e também no Brasil inclui o uso de interferon alfa peguilado (PegINF) associado a ribavirina (*EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatitis C in virus infection, 2011*).

Entretanto Càmma et al. (2012) verificaram custo-benefício favorável da associação de inibidores de protease (IPs) com PegINF e ribavirina, um esquema terapêutico triplo, promissor aos pacientes com hepatite C crônica. Esse tratamento começou a ser implantado nos hospitais públicos do Brasil no ano de 2013, sendo boceprevir e telaprevir os primeiros IPs usados no tratamento do HCV (BRASIL, CONITEC, 2012).

Como referido anteriormente, o tempo e o tipo de tratamento dependem do genótipo viral, podendo durar de 48 a 72 semanas. O tratamento determina *clearance* em torno de 80% para os genótipos virais tipos 2 e 3 e de cerca de 40% para o genótipo tipo 1 (BRASIL, Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções, 2011; SHERPHERD et al 2004). No entanto, devido à complexidade de horários para a ingestão dos comprimidos e aos possíveis eventos adversos, o tratamento dos pacientes é acompanhado pelas equipes de saúde, visando melhora da adesão ao tratamento, cujos objetivos são eliminar o HCV circulante e aumentar a expectativa e a melhora na qualidade de vida. Além disso, o tratamento também diminui o risco de a doença evoluir para cirrose e insuficiência hepática.

Como a doença afeta o fígado, o uso de antiinflamatórios não esteroides (AINEs) para aliviar a dor e a inflamação é contraindicado (*EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatitis C in virus infection, 2011*). Os AINEs têm metabolização hepática e sua excreção é por via urinária, razões pelas quais esses medicamentos prejudicam o fígado quando usados por pacientes com HCV (KLIPPEL, 2001). De acordo com o *Guia de Prática Clínica da Associação Européia para Estudos do Fígado*, é possível usar paracetamol para aliviar os efeitos provocados pelo PegINF (*EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatitis C in virus infection, 2011*) desde que com acompanhamento médico.

Considerando o contexto clínico, a importância do tratamento e o impacto dos efeitos adversos, é premente a busca de alternativas que reduzam sintomas e talvez o curso da doença, sendo uma delas a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC). Trata-se de uma técnica não invasiva, indolor, que estimula áreas do córtex, com bom potencial para o controle da dor, da inflamação e dos sintomas depressivos.

Essa técnica é uma opção potencialmente viável, que tem se mostrado eficaz para o tratamento da dor e controle de sintomas depressivos. Sua eficácia tem sido demonstrada no

tratamento da dor crônica em fibromialgia, com um tempo de duração do efeito de até 60 dias (VALLE et al., 2009). Fregni et al. (2006a) avaliando a ETCC no tratamento da dor decorrente de traumatismo raquimedular, verificaram melhora significativa da dor após estimulação ativa, mas não após estimulação placebo. Esse mesmo protocolo foi utilizado em outro estudo com pacientes fibromiálgicas. Os autores observaram melhora da dor até três semanas após o término do tratamento (FREGNI et al., 2006b). Fenton et al. (2009) utilizaram ETCC em paciente com dor pélvica crônica refratária. Concluíram que dois dias de estimulação reduziram significativamente os escores de dor do grupo ativo comparado ao grupo *sham*.

Embora as evidências sejam incipientes, existem bons indícios da eficácia da ETCC que, além de apresentar potencial terapêutico, é uma técnica de baixo custo, fácil aplicação e poucos efeitos adversos. Assim sendo, é possível perceber que a ETCC pode ser uma alternativa adicional para o tratamento dos efeitos adversos induzidos pelo uso do PegINF. O racional teórico é favorável para indicá-la como opção para controlar sintomas neuropsiquiátricos e algícos de pacientes recebendo PegINF para o tratamento da hepatite C. Caso esta hipótese seja confirmada, a ETCC poderia ser aditiva à terapia com PegINF.

O presente estudo testou a hipótese de que a ETCC poderia ser mais eficaz que o placebo-*sham* na melhora dos sintomas algícos relacionados ao uso de PegINF para o tratamento da hepatite C crônica. Além disso, buscou avaliar o efeito da ETCC em marcadores de neuroplasticidade, indexado aos níveis séricos de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).

Este trabalho originou um artigo que está sendo elaborado de acordo com as normas técnicas da revista *Journal of Viral Hepatitis* ao qual será submetido para apreciação. A estrutura de apresentação desta dissertação segue as normas do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES

A revisão da literatura está focada nos aspectos relacionados aos principais efeitos adversos decorrentes do uso de PegINF – dor, sintomas depressivos e qualidade de vida – quando usado no tratamento da hepatite C viral. Também foi investigado a relação entre o uso do PegINF e BDNF. A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: LILACS, SciELO, PubMed e banco de teses da CAPES, no período de 1960 a 2013. Foram realizadas buscas através dos termos “*Interferon*”, “*Pegylated Interferon*”, “*Pain*”, “*depressive symptoms*”, “*Quality of life*”, “*BDNF*”, “*tDCS*” e suas combinações (figura 1).

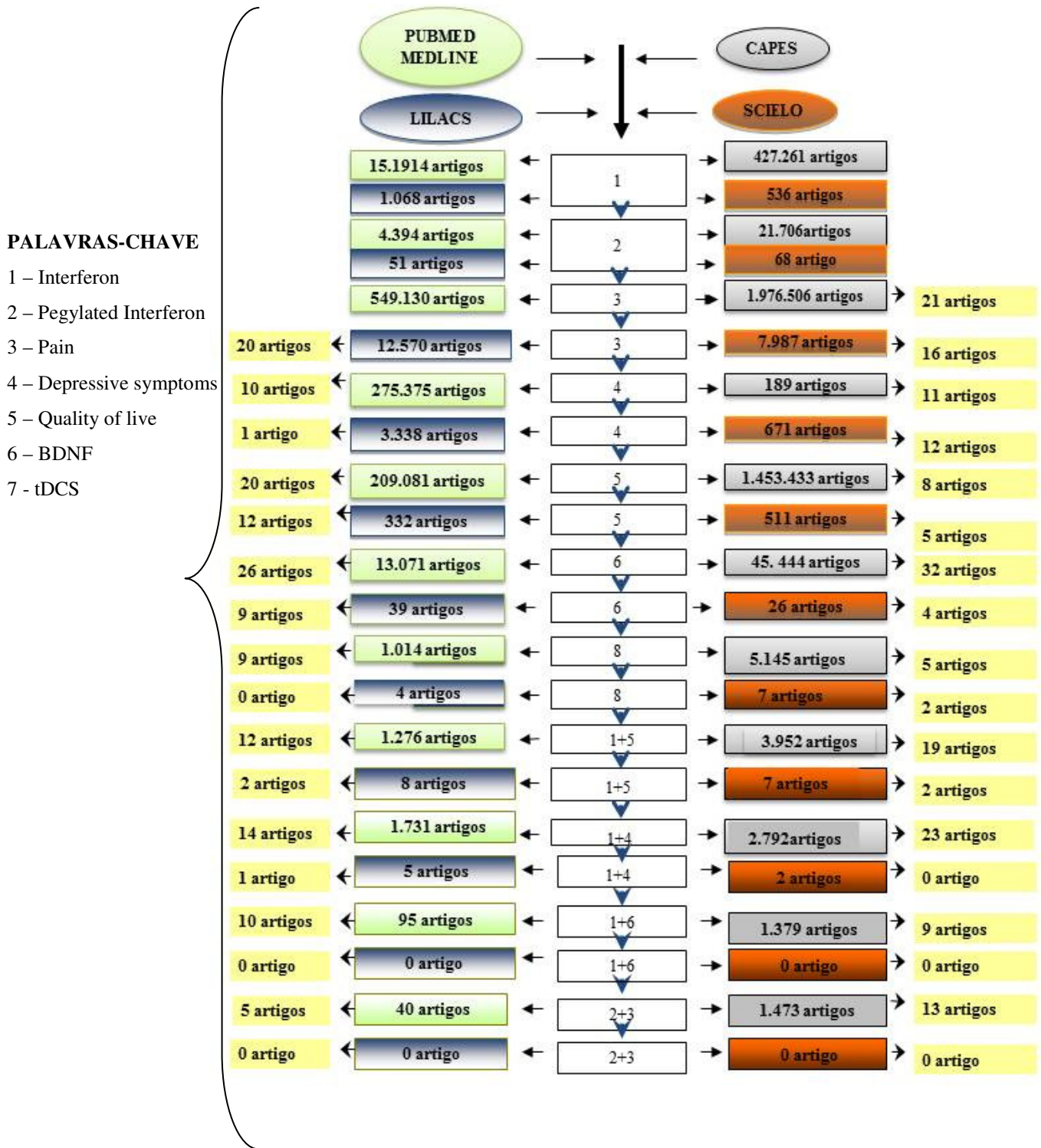


Figura 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos deste estudo. Caixas em amarelo indicam os artigos que foram incluídos na revisão de acordo com os critérios de inclusão, tendo Interferon como fator de estudo e sintomas depressivos e dor como desfechos.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

2.2 EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE C

A hepatite C é uma doença hepática inflamatória crônica provocada pelo HCV, cuja gravidade pode variar desde uma simples alteração laboratorial até doença fulminante e fatal. O HCV é um vírus RNA que pertence à família dos *flavivirus*, os quais atacam os hepatócitos e, possivelmente os linfócitos B. O HCV tem seis genótipos descritos (1 a 6) com patogenicidade semelhante. O genótipo tipo 1 é o mais prevalente na população mundial (SIMMONDS et al., 1993). Os genótipos tipos 3 e 4 são altamente prevalentes nos países europeus e em usuários de drogas injetáveis (ESTEBAN et al., 2008). O tipo 2 é encontrado na região do Mediterrâneo, enquanto que o 5 e o 6 são raros (ANTAKI et al., 2010). No Brasil prevalecem os genótipos 1, 2 e 3, sendo que o tipo 1 se subdivide em subtipos 1a e 1b. As prevalências dos genótipos no Brasil são congruentes com a prevalência genotípica em nível mundial, representada pelos subtipos mais frequentes, que são 1, 2 e 3 e representam 60% das infecções do mundo. A cronificação das infecções com HCV evolui em 85% dos casos e em 25% pode chegar à cirrose. A infecção crônica não é consequência da destruição dos hepatócitos pelo vírus, mas de uma resposta imunomediada que lesa os hepatócitos e induz fibrose (POYNARD, 2003).

A cirrose e suas complicações estão relacionadas à carga viral de HCV e, dessa forma, as intervenções terapêuticas visam à redução da carga viral. Portanto, é mandatório intervir para erradicar o vírus, uma vez que isto previne a cirrose (CAMMÀ et al., 2004) e suas complicações, como varizes esofágicas (BRUNO et al., 2010) e carcinoma hepatocelular (CAMMÀ et al., 2001).

O diagnóstico de hepatite C é feito pelo teste Elisa (do inglês *Enzyme Linked Immunono Sorbent Assay*), um teste simples, de baixo custo e sensível ao antígeno viral. Nos indivíduos considerados de baixo risco, como doadores de sangue, pode haver resultado falso-positivo. Nos casos de dúvida, recomenda-se o uso do PCR (*Polymerase Chain Reaction*), um exame mais específico para o diagnóstico do HCV (KENNETH et al., 2013)

2.3 EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE C NO BRASIL

No Brasil, 1% a 3% da população está infectada pelo HCV e a maioria desconhece a doença. De acordo com dados do *Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais*, entre 1999 e 2000 havia 60.908 casos confirmados de hepatite C. Os pacientes do sexo masculino (M) totalizavam 37.748 e os do sexo feminino (F) 23.748, com razão M:F de 2,2:1 em 1999 e de 1,5:1 em 2009 (BRASIL, Boletim Epidemiológico: hepatites virais, 2010).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) o Brasil tem endemicidade intermediária para hepatite C, com prevalência da infecção entre 2,5% e 10% (BRASIL, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e coinfeções, 2011). Entretanto, estudos de base populacional e com doadores de sangue revelam prevalências inferiores às estimadas, colocando o Brasil como de baixa endemicidade. Na última década, a hepatite C foi a principal causa de morte no Brasil entre as hepatites virais. Entre os anos de 2000 e 2010, aproximadamente 14.900 mortes foram atribuídas à infecção pelo HCV. Esse número quase duplica quando se considera o HCV como condição que contribuiu para a morte, perfazendo um total de 27.231 mortes no mesmo período de dez anos (BRASIL, CONITEC, 2012).

A hepatite C é uma epidemia crescente e, apesar da realização de exames específicos para doadores de sangue, estima-se que a prevalência atinja seu pico em 2040. Isso ocorre porque à medida que o tempo de infecção aumenta, também aumenta o número de pacientes com cirrose, sendo que as cifras poderão duplicar até o ano de 2020. Assim sendo, medidas adicionais de prevenção e tratamento precisam ser tomadas. Caso contrário, a epidemia de hepatite C poderá determinar complicações ainda maiores na saúde pública (MUNIR et al., 2010).

A evolução da doença hepática pode ser lenta em pacientes monoinfectados, levando de 20 a 30 anos para o desenvolvimento da cirrose. O hepatocarcinoma ocorre com incidência de 1-4% ao ano em cirróticos (BRASIL, CONITEC, 2012). De acordo com Campiotto et al., (2005), a distribuição dos genótipos em diferentes cidades brasileiras mostrou que aproximadamente 65% dos portadores crônicos do HCV eram do genótipo 1; 30% do genótipo 3; e menos de 5% apresentavam os genótipos 2, 4 e 5.

2.4 EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO COM INTERFERON PEGUILADO E RIBAVERINA

O tratamento da hepatite C crônica tem como objetivo a eliminação do HCV circulante. Os pacientes são avaliados quanto à gravidade da doença, que inclui uma avaliação para diagnosticar cirrose. Se detectada cirrose na avaliação clínica, a biópsia não é necessária para definir a existência de fibrose. Os níveis de alanina aminotransferase (ALT) também devem ser avaliados. A endoscopia digestiva alta deve ser realizada para excluir a presença de varizes esofágicas e de hipertensão portal (*EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatitis C in virus infection, 2011*). Em pacientes com genótipo tipo 1, deve-se avaliar a carga viral antes de iniciar o tratamento e 12 semanas após.

A infecção sustentada pelo HCV destrói os hepatócitos e gera um processo inflamatório contínuo, que é informado ao sistema nervoso central (SNC) através dos gânglios do plexo celíaco e do nervo vago. Com o tratamento usando PegINF, aumentam as concentrações de macrófagos que destroem as células tumorais, vírus e bactérias (BRASIL, Boletim epidemiológico: hepatites virais, 2012), diminuindo o processo de replicação do vírus e da inflamação. Como se trata de uma patologia hepática, o uso de medicamentos para aliviar a dor e para diminuir a inflamação deve ser judicioso, visando à redução de risco hepatocelular. Para o controle dos sintomas relacionados à dor e à inflamação comumente são utilizados os AINEs, fármacos com metabolização hepática que pode agravar o dano hepatocelular em curso (KLIPPEL, 2001). Embora o *Guia de Prática Clínica da Associação Europeia para Estudos do Fígado* oriente o uso de paracetamol para aliviar os efeitos provocados pelo PegINF, esse medicamento em doses acima de 4g ao dia pode induzir necrose hepática. Um aspecto a considerar é que esses analgésicos apresentam efeito teto e com potencial de eficácia para quadros de dor leve (*EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatitis C in virus infection, 2011*). Então, percebe-se que o arsenal terapêutico para atenuar os efeitos adversos que comprometem a qualidade de vida dos pacientes em uso de PegINF é escasso. Isto se aplica tanto ao controle da dor, que usualmente é difusa, quanto aos sintomas psiquiátricos. Para o controle de sintomas depressivos moderados a severos recomenda-se o uso de antidepressivos, que podem, porém, piorar o dano hepatocelular.

O PegINF tem atividade antiproliferativa e citotóxica ao sistema imunológico (LIU et al., 2012) e induz aumento dos antígenos na superfície de macrófagos, monócitos, células T, células *natural killer*, o que modula a diferenciação de células e a atividade

antiangiogênica (PESTKA, 2007). Os sintomas adversos variaram desde os semelhantes a um estado gripal, tais como cefaleia, febre, mialgia, dor lombar, náuseas e anorexia, até alopecia, anemia, depressão ou transtornos do humor e do sono e ou perda de peso. Sabe-se que altas doses de PegINF são eficazes no tratamento antiviral, mas são poucos os pacientes que os toleram devido à intensidade dos efeitos adversos. Como já observado, os pacientes com HCV em tratamento com PegINF enfrentam uma série de efeitos colaterais intrínsecos ao tratamento, ficando o uso de intervenções adicionais limitado. Portanto, o desenvolvimento de métodos para minimizar ou eliminar tais efeitos é de grande importância para melhora da eficácia do uso do interferon (PESTKA, 2007).

Em estudo de coorte retrospectivo, Louie et al., (2012) estimaram os efeitos adversos mais prevalentes em pacientes com hepatite C crônica associados ao tratamento com PegINF e ribavirina. No topo da lista estão as alterações dermatológicas relatadas por 37,5% dos pacientes. Em segundo lugar, dor abdominal em 36,1% e, a seguir, sintomas depressivos em 13,9%.

Em estudo transversal avaliando efeitos adversos e abandono do tratamento antiviral da hepatite C, pacientes apontaram alguns efeitos colaterais responsáveis pelo abandono do tratamento: cansaço (82,9%), artralgia e/ou mialgia (76,8%), emagrecimento (71,8%), cefaléia (67,6%), desânimo (65,9%), depressão e/ou irritabilidade (64,4%), entre outros. A taxa de abandono por efeitos adversos ficou em torno de 2% a 5% ao mês (Garcia et al., 2012). Os fatores mais relevantes para a baixa adesão foram a longa duração e a gravidade dos efeitos adversos.

Em relação aos efeitos do HCV e do PegINF no SNC, estudo que avaliou o metabolismo cerebral (BYRNES et al., 2012) mostrou que o vírus se replica em macrófagos e células da microglia. Isto possivelmente explica, pelo menos em parte as alterações do metabolismo cerebral em pacientes infectados pelo HCV. Os mesmos autores realizaram ressonância magnética em três momentos: (I) antes do início da administração do PegINF, (II) na 12ª semana de tratamento e (III) na 12ª semana após o término do uso do PegINF. Os pacientes foram submetidos a testes de memória e aprendizado nos três momentos. A redução na carga viral do HCV concorreu com a redução do edema cerebral e melhora nos níveis de memória e aprendizado. Outros estudos que avaliaram efeitos cerebrais em pacientes com HCV sem tratamento mostraram que a gravidade da doença se refletiu no nível de inflamação e proliferação pelo HCV em células gliais (WEISSENBORN et al., 2004; MCANDREWS et al., 2005).

Considerando a importância do tratamento da hepatite C com o PegINF e o impacto negativo dos efeitos adversos na qualidade de vida, a ponto de colocar em risco o seguimento do tratamento, é premente a busca de alternativas que auxiliem no controle de efeitos adversos sem agravar o dano hepático. Neste contexto, a **ETCC** é promissora, uma vez que é uma técnica não invasiva, de baixo custo e indolor. Na ETCC estimula-se o córtex e promove-se a modulação do potencial de membrana, responsável pelos potenciais efeitos clínicos relacionados a dor e sintomas depressivos.

3 A ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA E SEU FUNCIONAMENTO

Os primeiros registros do uso da ETCC são de 43-48 antes de Cristo. Os médicos daquela época descobriram que descargas elétricas de peixes elétricos colocados sobre a cabeça de pacientes aliviavam a dor de cabeça (LARGUS, 1529). No século 18, os pesquisadores Luigi Galvani e Alessandro Volta usaram a ETCC em células animais, reconheceram que o estímulo elétrico de durações variadas poderia evocar diferentes efeitos fisiológicos. Além disso, Volta desenvolveu a pilha voltaica, permitindo a geração de eletricidade e seu uso sistemático (BOGGIO, 2006). A partir dos estudos de Luigi Galvani, na Bolonha (1791-1797), que foram um marco nas pesquisas com eletricidade, foi criado o termo “correntes galvânicas” para a indução de corrente direta em tecidos. Após esses experimentos, as correntes galvânicas foram prontamente aplicadas em medicina clínica, particularmente em distúrbios mentais (PRIORI, 2003). Aldini, outro estudioso da eletricidade, realizou estudos preliminares também em cadáveres e na cabeça de humanos recentemente guilhotinados, obtendo contração muscular facial nos mesmos. Augustin e Grapengiesser também utilizaram correntes galvânicas como técnica de tratamento por estimulação ou sedação (PRIORI, 2003).

A história da eletrofisiologia tem início com a descoberta dos efeitos biológicos da estimulação transcraniana, sendo muito efetiva na modulação do disparo neuronal espontâneo (PRIORI, 2003). A renovação e a elaboração de novas técnicas têm propiciado um novo destaque à ETCC nos estudos atuais (BOGGIO, 2006). A ETCC possui vantagens importantes quando comparada a outras técnicas neuromodulatórias: é fácil de ser administrada, seu equipamento é portátil e pode ser facilmente transportado. É uma alternativa terapêutica relativamente barata, não invasiva, indolor e segura, e sua forma simulada (*sham*) pode ser utilizada eficientemente em estudos duplo-cegos. Além disso, o paciente permanece acordado e sentado em uma poltrona confortável durante as sessões. O aparelho possui dois eletrodos que devem ser colocados sobre o escalpo do paciente. Esses eletrodos são imergidos em uma esponja de 5-35 cm² (umedecidos em água ou em solução de NaCl) para conduzir corrente de aproximadamente 9 volts. A densidade da corrente varia de 1-2mA e os eletrodos são mantidos presos no escalpo por uma banda elástica (VANDERMEERNE et al., 2010).

A corrente elétrica gera excitação das fibras nervosas corticais. Um eletrodo é o ânodo (eletrodo negativo) e o outro é o cátodo (eletrodo positivo). O fluxo de corrente move-

se do ânodo para o cátodo passando pelo escalpo, provocando aumento ou diminuição da excitabilidade cortical que é dependente da polaridade da estimulação (NITSCHKE et al., 2008). A estimulação anódica aumenta a excitabilidade cortical e a estimulação catódica a diminui (ZAGHI et al., 2010). Ou seja, a estimulação catódica diminui o potencial de repouso da membrana e os neurônios são hiperpolarizados. Já o estímulo anódico causa despolarização pelo aumento do potencial de membrana. Geralmente o ânodo fica localizado sobre a área alvo do córtex motor primário (M1) quando o alvo é a melhora dos sintomas algícos (POREISZ et al., 2007). O outro eletrodo, o cátodo, é colocado sobre uma área extracefálica, como a supraorbital contralateral ou a área do ombro (NITSCHKE et al., 2008), conforme figura 2. Dessa forma, a ETCC modula a excitabilidade do cérebro, estimulando estruturas neuronais hipoativas ou inibindo estruturas neuronais hiperativas. Sendo assim, o local da estimulação dependerá da patologia do paciente. Adicionalmente, o método representa um meio de estimular o cérebro de forma eficaz, sendo capaz de modular a percepção e o comportamento (NITSCHKE, 2008). Estudos usando ETCC em pacientes com dor e doenças crônicas têm demonstrado potencial efeito terapêutico (FREGNI et al., 2006a; 2007).

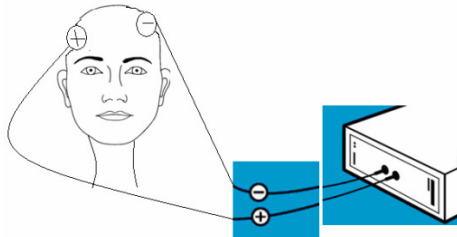


Figura 2 – Posição dos eletrodos ânodo (-) e cátodo (+) no escalpo do paciente. Fonte: elaborada pela autora. (2013)

A ETCC é considerada uma técnica segura, com poucos eventos adversos registrados. Os eventos relatados foram dor de cabeça, sensação de queimação, vermelhidão, formigamento e sonolência (FREGNI et al., 2006b; BOGGIO et al., 2009; FENTON et al., 2009; VALLE et al., 2009). Não há estudos com ETCC que relatam efeitos adversos graves ou duradouros.

Em relação ao protocolo de estímulo da ETCC, Alonzo et al., (2011) realizaram um estudo randomizado onde observaram que a ETCC aplicada diariamente levava a maiores alterações na excitabilidade cortical em comparação com estímulos em dias alternados. Os autores sugerem que o protocolo clínico do uso da ETCC seja a cada 24 horas (ALONZO et al., 2011)

4 ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIA POR CORRENTE CONTÍNUA NO TRATAMENTO DA DOR

Os pacientes infectados com HCV não só apresentem inflamação hepática intensa, como também enfrentam uma série de efeitos colaterais referentes ao uso dos medicamentos antivirais. Além disto, as possibilidades terapêuticas são limitadas tanto no que tange ao tratamento *per se* quanto a seus efeitos adversos. A ETCC é uma opção potencialmente viável no tratamento da dor crônica, conforme demonstrado em diversos estudos (FREGNI et al., 2006a; FENTON et al., 2009; VALLE et al., 2009).

Fregni et al. (2006a) avaliaram a ETCC no tratamento da dor decorrente de traumatismo raquimedular, utilizaram estimulação anódica sobre o M1 e catódica sobre a região supraorbital contralateral a 2mA, por 20 minutos, durante cinco dias consecutivos. Os autores verificaram melhora significativa da dor após estimulação ativa, mas não após estimulação placebo. Houve também efeito analgésico cumulativo durante a estimulação que perdurou por até duas semanas após término do tratamento. Esse mesmo protocolo foi adotado em outro estudo com pacientes fibromiálgicas divididas em três grupos: estimulação anódica em M1, estimulação no córtex pré-frontal dorsolateral (posicionando o eletrodo catódico na região supraorbital) e estimulação *sham*. Os autores observaram melhora da dor até três semanas após o término do tratamento (FREGNI et al., 2006b). Em 2009, Valle et al. realizaram estudo com ETCC a 2mA, por 20 minutos, durante 10 dias, em mulheres com fibromialgia, tendo observado importante efeito analgésico e melhora da qualidade de vida. Em pacientes com dor pélvica crônica refratária, o uso da ETCC numa intensidade de corrente a 1mA, por 20 minutos em dois dias consecutivos, reduziu significativamente os escores de dor em comparação com os do grupo *sham*. (FENTON et al., 2009).

5 MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS ASSOCIADOS AOS SINTOMAS DA HEPATITE C E AO EFEITO DA ETCC

A dor da hepatite C é do tipo visceral devido à estimulação das fibras nervosas do tipo C e A delta induzidas pelo processo inflamatório. A manifestação é difusa em razão da organização das vias nociceptivas viscerais que ascendem conjuntamente com as de origem somática. A dor é transmitida por fibras simpáticas e parassimpáticas ao plexo celíaco e ao plexo mesentérico superior (figura 3). O processo inflamatório induzido pela infecção de HCV excita as terminações nervosas pela liberação de bradicinina, serotonina, histamina, íons potássio, acetilcolina e enzimas proteolíticas e substância P (DURVAL et al., 2006). Além disso, a inflamação e o estresse cursam com a expressão de citocinas inflamatórias, dentre as quais as interleucinas 1 e 6 (IL-1, IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa).

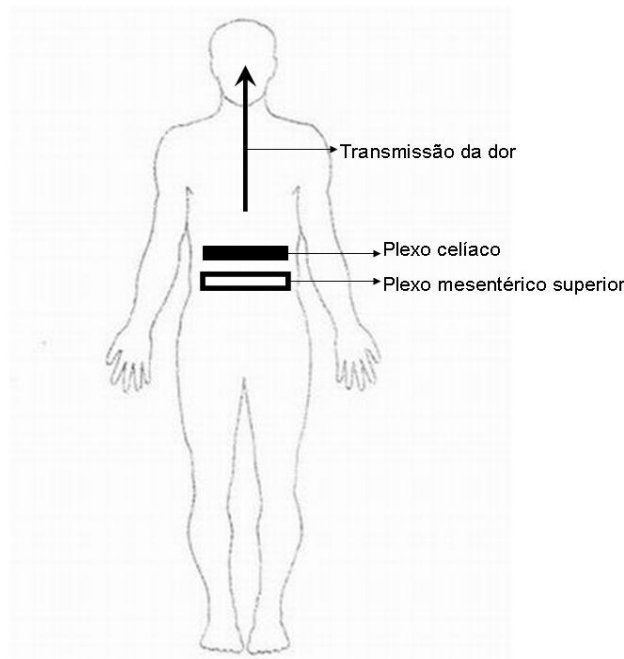


Figura 3. Localização dos plexos celíaco e mesentérico superior, fibras simpáticas e parassimpáticas que transmitem a dor ao cérebro. Fonte: elaborada pela autora. (2013)

O processo inflamatório sustentado desencadeia uma série de eventos em cascata que sensibilizam o sistema nervoso ao processo algogênico. Sendo assim, alterações da localização e da expressão de canais iônicos, de receptores e de sinapses nervosas e as mudanças da distribuição e da cinética de neurotransmissores e de neuromediadores permitem que os neurônios centrais ou periféricos atinjam o limiar para despolarização mais precocemente, gerando descargas ectópicas que se amplificam e ativam células vizinhas.

Pode-se inferir, então, que a dor crônica é um estado de constante facilitação da condução nervosa, quando estímulos outrora inócuos podem ser interpretados como dor (alodínia) ou quando a resposta ao estímulo doloroso não é proporcional à intensidade da agressão (hiperalgesia) (KRAYCHETE et al., 2006).

Esse processo envolve mecanismos de neuroplasticidade, como formação dendrítica, remodelação sináptica, *long term potentiation* (LTP), desenvolvimento axonal, extensão neurítica, sinaptogênese e neurogênese, pelos quais o cérebro se adapta e responde a uma variedade de estímulos internos e externos (MANJI et al., 2003). Neste contexto, o BDNF tem efeitos sinápticos importantes: aumenta a frequência espontânea de potenciais de ação nos neurônios, potencializa circuitos inibitórios e excitatórios, interfere na neuromodulação de inter-neurônios gabaérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos e noradrenérgicos. Além disso, o BDNF exerce os seus efeitos antidepressivos quer por si só quer pelo aumento da expressão de outros fatores, como a diminuição da morte dos neurônios e aumento da sobrevivência dos mesmos (SHIRAYAMA et al., 2002). Em pacientes com depressão, por exemplo, os níveis de BDNF estão reduzidos podendo a ETCC ser uma ferramenta útil para elevar os níveis de BDNF (FRITSCH et al., 2010).

A estimulação cerebral com a ETCC apresenta efeitos modulatórios sobre circuitos neurais associados a efeitos significativos e duradouros de neuroplasticidade de dor crônica por inflamação periférica, além da modulação das fibras C e A delta (GRUDMAN et al., 2011). Assim, a ETCC poderá ser uma alternativa para estimular o cérebro, modulando vias córtico-descendentes com efeito no sistema autonômico parassimpático mediado pelo nervo vago. Isso possivelmente envolve a liberação de acetilcolina e diminuição do processo inflamatório, da dor abdominal, da dor torácica, de mialgias, dentre outros, decorrentes dos medicamentos usados no tratamento da hepatite C. Como a inervação autonômica parassimpática da região do abdômen superior é inervada pelo nervo vago e este faz a comunicação da informação nociceptiva e anti-inflamatória do SNC para a medula espinal. Também, a comunicação visceral com o SNC acontece via sistema simpático, no caso do fígado mediado por neurônios localizados em nível de plexo celíaco, constituído por neurônios que correspondem a entrada na medula aos segmentos localizados em níveis de T5 a L2. Após a entrada na medula, os estímulos ascendem e atingem centros de regulação autonômica como o sistema límbico, que comanda e interfere positivamente ou negativamente no funcionamento visceral e na regulamentação metabólica de todo o organismo. O hipotálamo em particular, comanda um conjunto de funções internas denominadas funções vegetativas do encéfalo e constitui um dos principais componentes do Sistema Nervoso

Autônomo (SNA) (figura 4) (NETTER, 2008). O próprio sistema imunológico está sob influência direta do SNA e sistema límbico. Então, o final da resposta inflamatória é modulado via SNC pelas vias neuroimunoendócrinas (MACHADO A, 2005)

Sendo assim, não é demais repetir, a ETCC pode ser uma alternativa promissora para modular o processo inflamatório associado à hepatite C crônica e seu tratamento. Esta hipótese pauta-se no possível efeito sistêmico da ETCC no sistema neuroimunendócrino o que auxiliaria na diminuição dos efeitos adversos dos antivirais, promovendo alívio da dor e melhora dos sintomas depressivos. Além disso, a modulação do processo inflamatório tornaria a medicação mais eficaz, diminuindo a carga viral do paciente e melhorando seu estado geral.

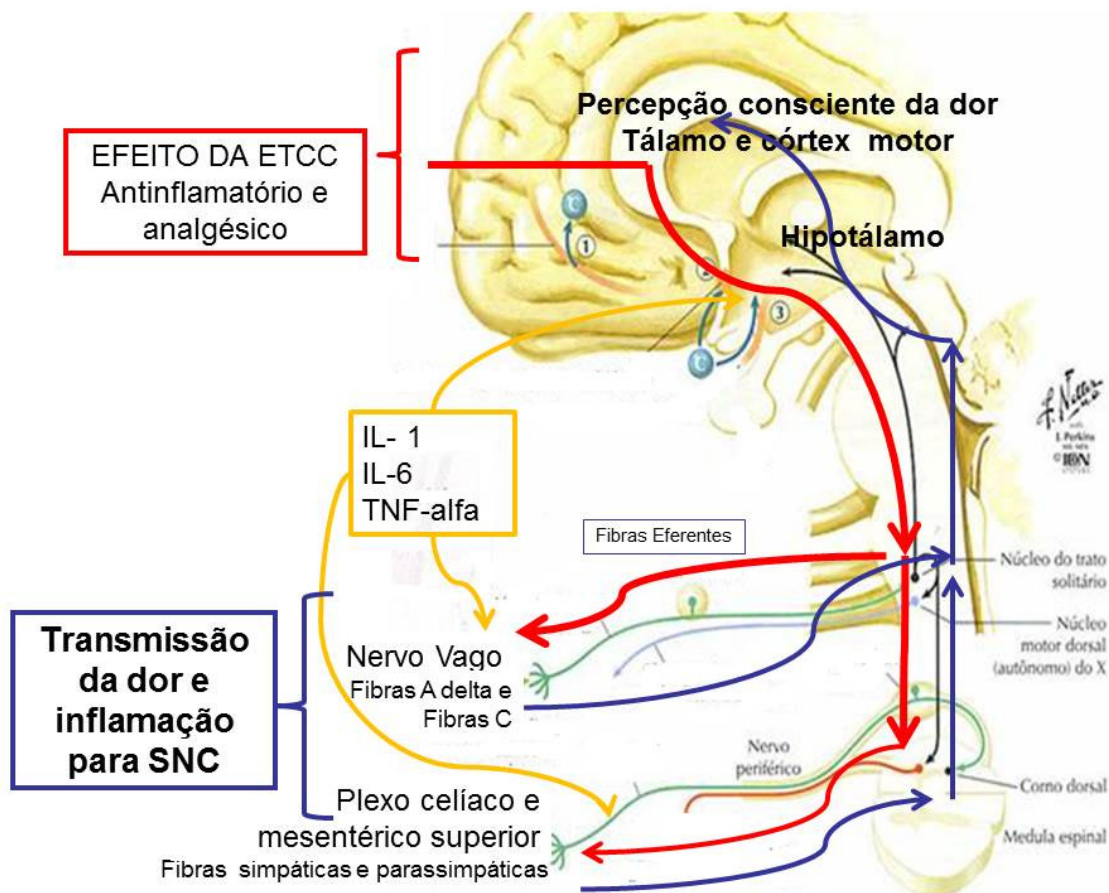


Figura 4. Ilustração do estímulo nociceptivo da dor abdominal até o SNC. Fonte: Adaptado pela autora. (2013) (NETTER, 2008)

5.1 O FATOR NEUOTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO

O BDNF é uma neurotrofina, proteína que regula diversos aspectos do desenvolvimento e funções neuronais, como a estruturação sináptica e a plasticidade sináptica dos sistemas periférico e central (APFEL, 1999). Além disso, o BDNF é a proteína mais abundante no cérebro, sendo responsável pelo desenvolvimento e manutenção do sistema neuronal. O BDNF também está associado com a sobrevivência neuronal (MERIGHI et al., 2008) e atua como neuromodulador endógeno nas vias nociceptivas (LEVER et al., 2001). Kaplan et al. (2000) sugerem que o BDNF seja liberado a partir de terminais aferentes primários na medula espinal de modo atividade-dependente, cuja finalidade é regular a transmissão nociceptiva no corno dorsal da medula.

A expressão do BDNF no SNC é modificada por acometimentos diversos, tais como estresse, isquemia, hipoglicemia, depressão, etc. O BDNF também pode funcionar em mecanismos adaptativos essenciais, exercendo papel crucial no processo de potenciação sináptica de longa duração, mecanismo de neuroplasticidade fundamental para desencadear e sustentar o processo de memória da dor. Seus níveis aumentados incrementam a *long term potentiation*, ao passo que sua redução atenua esse fenômeno. Com isso, observa-se que os quadros dolorosos crônicos dependem de um processo em cadeia de longo prazo (KOSSEL et al., 2001).

Com a dor provocada pelo PegINF, ocorre mudanças na arquitetura celular e na expressão gênica de células neuronais. Autores afirmam que modificações no SNC contribuem para a plasticidade e a transmissão sináptica do hipocampo, modulando os mecanismos de dor (DURIC, V.; MCCARSON, K.E. 2006; SCHUMACHER et al., 2005).

Karege et al. (2002) foram os primeiros a demonstrar que o nível de BDNF está diminuído em pacientes com depressão comparados a sujeitos saudáveis. Além disso, Aydemir et al. (2005) verificaram que os níveis de BDNF estão aumentados em pacientes com depressão após tratamento antidepressivo. Numa revisão sistemática e metanálise, Brunoni et al. (2008) avaliaram o nível de BDNF na depressão em vários estudos clínicos envolvendo depressão e níveis de BDNF. Os resultados mostram que o BDNF aumenta significativamente em pacientes deprimidos após tratamento (tamanho do efeito 0,62, 95% CI 0,36-0,88). Além disso, há uma significativa correlação entre mudanças no nível de BDNF e escore de depressão ($p=0,22$). Os autores concluíram que os níveis de BDNF estão associados a mudanças na depressão, apoiando a noção de que a melhora da depressão está relacionada com mudanças neuroplásticas. Resultados similares tem sido observado em estudos com dor

crônica usando técnicas neuromodulatórias com eletroacupuntura e estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) {DALL'AGNOL et al., 2013 (artigo submetido para publicação na *Pain*); CHASSOT et al., 2013 (manuscrito a ser submetido)}.

6. MARCO TEÓRICO

Os sintomas dos pacientes com hepatite C em tratamento com interferon e ribavirina, associado ou não aos inibidores de protease são diversos. Dentre eles, dor abdominal, mialgias, fadiga, sintomas depressivos, transtornos de humor e do sono. Além desses sintomas mais intensos, também ocorrem náuseas, falta de apetite e icterícia. O tratamento com PegINF estimula a liberação de interleucinas pró-inflamatórias que estimulam terminações nervosas. Essas informações nociceptivas são transmitidas ao SNC pelas fibras C, havendo processamento sensorial no corno dorsal da medula espinal. Além disso, há ativação de receptores N-metil-de-Aspartato (NMDA) junto ao SNC que ocorre em consequência do tráfego de impulsos nociceptivos aferentes. Quando há ativação de áreas localizadas no tálamo e no córtex cerebral, as projeções secundárias no nível do trato espinotalâmico, trato da coluna dorsal e outras vias nociceptoras levam à percepção consciente da dor. Portanto a dor e sintomas depressivos consequentes do tratamento com PegINF são um conjunto que integra mecanismos periféricos e centrais, já que a própria infecção pelo HCV determina inflamação do SNC pela produção de citocinas por via glial. Sendo assim, levanta-se a hipótese de que a ETCC possa ser uma alternativa viável para reduzir os sintomas adversos provocados pelo tratamento com o interferon e melhorar a qualidade vida de paciente em tratamento antiviral do HCV (figura 5).

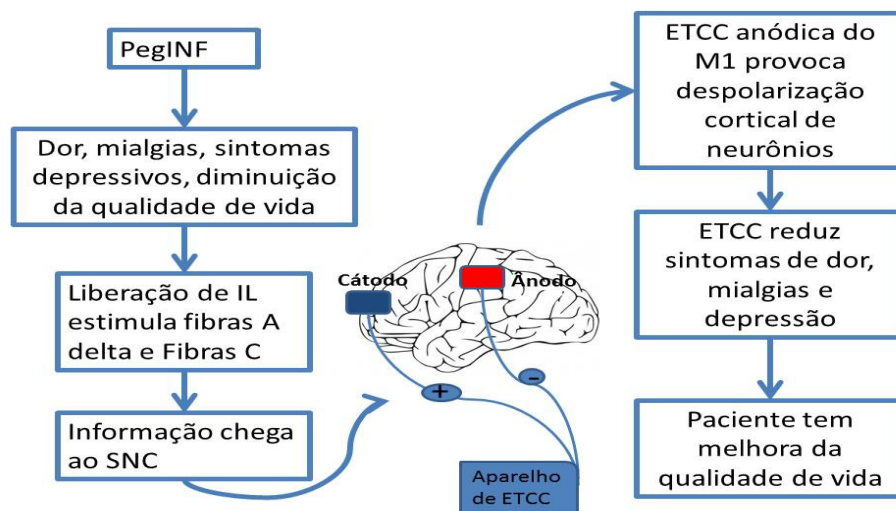


Figura 5. Esquema do marco teórico. Fonte: elaborada pela autora (2013)

JUSTIFICATIVA

7 JUSTIFICATIVA

Levando em consideração que o vírus da Hepatite C atinge 180 milhões de pessoas em todo mundo e que no Brasil surgem 10.000 novos casos a cada ano, resultando em 2.000 mortes, a busca por alternativas de tratamento para o HCV se faz necessário. O vírus promove inflamação do fígado, e o tratamento com PegINF, ribavirina e IP produz efeitos adversos, como dor abdominal, mialgias, depressão e piora da qualidade de vida, desde a primeira aplicação do PegINF. Sabendo-se que o tratamento dura de 48 a 72 semanas, o paciente, ao conviver com os efeitos adversos, apresenta desmotivação com o tratamento, e até mesmo dele desistindo. Para evitar tais situações, estudos com novas possibilidades terapêuticas que demonstrem eficácia, segurança, tolerabilidade e que avaliem seu impacto em desfechos clínicos em curto, médio e longo prazo, se fazem necessários. É nesta lacuna que se insere o presente trabalho, reforçada pela escassez de estudos com propriedades anti-inflamatórias e antidepressivas na hepatite C crônica, que constitui um modelo de inflamação visceral crônica. Portanto, a execução deste ensaio clínico é essencial para prosseguir-se na busca de melhores evidências quanto aos efeitos da neuromodulação central sobre os sintomas álgicos decorrentes da inflamação visceral crônica, também associada a alterações nos mecanismos de neuroplasticidade por via inflamatória decorrente da hepatite ou pelo uso do PegINF.

OBJETIVOS

8 OBJETIVOS

8.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar o efeito da ETCC no controle da dor e do processo de neuroplasticidade indexado pelo BDNF, em pacientes com hepatite C crônica tratados com Interferon Peguilado.

8.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Comparar a eficácia terapêutica da ETCC com o placebo-*sham* no controle dos sintomas colaterais associados ao tratamento da hepatite C crônica com interferon peguilado e inibidores de protease através dos seguintes desfechos:

- Escores de dor na escala analógica-visual
- Escore de dor na escala perfil de dor crônica
- Uso de analgésicos
- Uso de álcool
- Escala de pensamento catastrófico sobre a dor
- Limiar de dor por pressão
- Escala da ansiedade Traço-Estado IDATE
- Níveis séricos de BDNF

REFERÊNCIAS DA REVISÃO

9 REFERÊNCIAS

ALONZO A., BRASSIL J., TAYLOR J.L., MATIN D., et al. (2011). **Daily transcranial direct current stimulation (tDCS) leads to greater increase in cortical excitability than second daily transcranial direct current stimulation.** *BRAIN STIMULATION*

AYDEMIR O., DEVEC A., TANELI F. **The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study** *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29 (2) (2005), pp. 261–265

ANTAKI, N.; CRAXI, A.; KAMAL, S.; MOUCARI, R.; VAN DER MERWE, S.; HAFFAR, S.; et al. **The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report.** *Liver Int* 2010;30:342–355.

APFEL SC. **Neurotrophic factors in peripheral neuropathies: therapeutic implications.** *Brain Pathol.* 1999;9(2):393-413.

BARONE, A.A. **Hepatite por VHC – aspectos viróticos e suas implicações práticas.** In: Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI). I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Manuseio e Terapia da Hepatite C. São Paulo: Office Editora e Publicidade Ltda; 2008. p. 20-3.

BOGGIO, P.S.; ZAGHI, S.; FREGNI, F. **Modulation of emotions associated with images of human pain using anodal transcranial direct current stimulation (tDCS).** *Neuropsychologia* 2009; 47: 212-7.

BOGGIO, P. S., FERRUCCI, R., RIGONATTI, S. P., COVRE, P., NITSCHKE, M., PASCUAL-LEONE, A., et al. (2006). **Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease.** *J Neurol Sci*, 249(1), 31-38.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções.** Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2011. [Série A. Normas e manuais técnicos].

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim epidemiológico: hepatites virais.** Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim epidemiológico: hepatites virais – ano III nº 01.** Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Inibidores de Protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da Hepatite Crônica C.** Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 01. 2012.

BRUNO S, CROSIGNANI A, FACCIOTTO C, ROSSI S, ROFFI L, REDAELLI A, et al. **Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis.** A 12-year prospective follow-up study. *Hepatology* 2010;51:2069-76.

BRUNONI, A.R.; LOPES, M.; FREGNI, F. **A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression.** *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2008;11:1169-80.

BYRNES, V.; MILLER, A.; LOWRY, D.; et al. **Effects of anti-viral therapy and HCV clearance on cerebral metabolism and cognition.** *J Hepatol.* 2012;56(3):549–56.

CAMMÀ, C., PETTA, S. ENEA, M. et al. **Cost-Effectiveness of Boceprevir or Telaprevir for Untreated Patients with Genotype 1 Chronic Hepatitis C.** *Hepatology.* 2012 Mar 27.

CAMMÀ C, DI BONA D, SCHEPIS F, HEATHCOTE EJ, ZEUZEM S, POCKROS PJ et al. **Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data.** *Hepatology* 2004;39:333-42.

CAMMÀ C, GIUNTA M, ANDREONE P, CRAXÌ A. **Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach.** *J Hepatol* 2001;34:593-602.

CAMPIOTTO, S.; PINHO, J.R.R; CARRILHO, F.J.; DA SILVA, L.C.; et al. **Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil.** *Brazilian Journal of medical and biological research*, v. 38, p. 41-49, 2005.

CHASSOT M., DUSSAN-SARRIA J.A., SHEN F.C., DEITOS A., SOUZA A. VERCELINO R., et al. **Electroacupuncture analgesia is associated with increased serum BDNF in chronic tension-type headache: a randomized, blind, placebo-controlled, crossover trial.** 2013. Manuscrito a ser submetido para revista.

DALL'AGNOL L., MEDEIROS L.F., TORRES I.S., DEITOS A., BRIETZKE A., LASTE G., et al. **Neuroplastic changes induced by motor cortex (M1) excitability in myofascial pain syndrome (MPS): an explanatory randomized sham-controlled Trial.** 2013. Manuscrito submetido para revista *Pain*

DAVIS GL, ALTER MJ, EL-SERAG H, POYNARD T, JENNINGS LW. **Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression.** *Gastroenterology* 2010;138:513-21.

DURIC, V.; MCCARSON, K.E. **Effects of analgesic or antidepressant drugs on pain- or stress-evoked hippocampal and spinal neurokinin-1 receptor and brain-derived neurotrophic factor gene expression in the rat.** *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 319 (3):1235-43.

DURVAL, C.K.; CALASANS, M.T.A.; VALENTE, C.M.L.; et al. **Pro-inflammatory Cytokines and Pain.** *Rev Bras Reumatol*, v. 46, n.3, p. 199-206, mai/jun, 2006

EASL. **Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatitis C in virus infection.** European Association for the study of Liver. ELSEVIER *Journal of Hepatology* 2011, vol 55. 245-264.

ECDC, European Center for Disease Prevention and Control. **Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies.** Technical Report, Literature review. September 2010.

ESTEBAN, J.I.; SAULEDA ,S.; QUER, J. **The changing epidemiology of hepatitis C vírus infection in Europe.** *J Hepatol* 2008;48:148–162.

FENTON, B.W.; PALMIERI, P.A.; BOGGIO, P.; FANNING, J.; FREGNI, F. **A preliminary study of transcranial direct current stimulation for the treatment of refractory chronic pelvic pain.** *Brain Stimulation* 2009; Vol. 2, issue 2:103–7.

FREGNI, F., BOGGIO, P.S., et al. **A sham-controlled phase II Trial of transcranial dirrect current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal Cord injury.** *Pain* 2006a:122 (1-2):197-209.

FREGNI, F.; GIMENES, R.; VALLE, A.C.; FERREIRA, M.J.; et al. **A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia.** *Arthritis Rheum* **54**: 3988–3998. 2006b.

FREGNI F., LEONE A.P., STEVEN D.F. **Pain in Chronic Pancreatitis: A Salutogenic Mechanism or a Maladaptive Brain Response?** *Pancreatology* 2007;7:411-422.

FRITSCH B, REIS J, MARTINOWICH K, et al. **Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning.** *Neuron* 2010;66(2):198-204.

GARCIA, T.J; LARA, P.H.S.; MORIMOTO, T.P.; et al. **Efeitos colaterais do tratamento da hepatite C no polo aplicador do ABC.** *Rev Assoc Med Bras* 2012; 58(5):543-549

GRUNDMANN, L.; ROLKE, R.; NITSCHKE, M.A.; PAVLAKOVIC, G.; et al. **Effects of transcranial direct current stimulation of the primary sensory cortex on somatosensory perception.** *Brain Stimul.* 2011 Oct;4(4):253-60.

KAREGE F., PERRET G., BONDOLFI M.S., et al. **Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients.** *Psychiatry Res*, 109 (2002), pp. 143–148

KOSSEL, A.H.; CAMBRIDGE, S.B.; WAGNER, U.; BONHOEFFER, T. **A caged Ab reveals an immediate/instructive effect of BDNF during hippocampal synaptic potentiation.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2001;98(25):14702-7.

KAPLAN, D.R.; MILLER, F.D. **Neurotrophin signal transduction in the nervous system.** *Current opinion in neurobiology.* 2000;10(3):381-91.

KLIPPEL, J.H.; WEYAND, C.M.; WORTAMANN, R.L. **Primer in the rheumatic diseases.** Ed Arthritis Foudation, Georgia.2001 p. 583-91.

KENNETH, E.; PIERCE AND LAWRENCE J. WANGH. **Rapid detection and identification of hepatitis C virus (HCV) sequences using mismatch-tolerant hybridization probes: A general method for analysis of sequence variation.** BioTechniques, Vol. 55, No. 3, September 2013, pp. 125–132

KRAYCHETE, Durval Campos; CALASANS, Maria Thais de Andrade and VALENTE, Camila Motta Leal. **Citocinas pró-inflamatórias e dor.** *Rev. Bras. Reumatol.* [online]. 2006, vol.46, n.3, pp. 199-206. ISSN 0482-5004.

LARGUS S. (1529). *De compositionibus medicamentorum.* Paris

LEVER, I.J.; BRADBURY, E.J.; CUNNINGHAM, J.R.; et al. **Brain-derived neurotrophic factor is released in the dorsal horn by distinctive patterns of afferent fiber stimulation.** *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* 2001;21(12):4469-77.

LIU, X.; LU, J.; et al. **Antitumor Effects of Interferon-Alpha on Cell Growth and Metastasis in Human Nasopharyngeal Carcinoma.** *Current Cancer Drug Targets*, 2012, 12, 561-570

LOUIE, K.S.; LAURENTS, S. ST. ; FORSSEN, U.F. ; et al. **The high comorbidity burden of the hepatitis C virus infected population in the United States.** *BMC Infectious Diseases* 2012, 12:86

MACHADO, Ângelo B.M. *Neuroanatomia funcional.* 2. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2005

MANJI H.K., QUEIROZ J.A., SPORN J., PAYNE J.L., et al. **Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult to treat depression.** *Biological Psychiatry* 2003; 53:707-742

MCANDREWS, M.P.; FARCNIK, K.; CARLEN, P.; et al. **Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in the absence of correlated risk factors.** *Hepatology* 2005;41:801–808.

MCCARSON K.E., DURIC V., REISMAN S.A., WINTER M., ENNA S.J. **GABA_B receptor function and subunit expression in the rat spinal cord as indicators of stress and the antinociceptive response to antidepressants.** *Brain Res.*2006;1068:109–117.

MERIGHI, A.; SALIO, C.; GHIRRI, A.; LOSSI, L.; FERRINI, F.; BETELLI, C.; et al. **BDNF as a pain modulator.** *Progress in neurobiology.* 2008;85(3):297-317

MUNIR, S.; SALEEM, S.; IDREES, M.; TARIQ, A.; BUTT,S.; et al. **Hepatitis C Treatment: current and future perspectives.** *Virology Journal*, 2010; 7:296.

NETTER, Frank H . *Netter Atlas de anatomia humana.* 4. ed. Rio de Janeiro:Elsevier. 2008.

NETTER, F.H. *Atlas de Anatomia Humana.* Elsevier, 5° ed. 2011.

NITSCHKE, M.A.; COHEN, L.G.; WASSERMANN, E.M.; PRIORI, A.; et al. **Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008**. Elsevier. *Brain Stimul* 2008; 1: 206-23.

PESTKA, S. **The Interferons: 50 Years after Their Discovery, There Is Much More to Learn**. *The Journal Of Biological Chemistry* vol. 282, no. 28, pp. 20047–20051, July 13, 2007.

POYNARD, T.; YUEN, M.F.; RATZIU, V.; LAI, C.L. **Viral hepatitis C**. *Lancet* 2003;362:2095-2100.

POREISZ, C.; BOROS, K.; ANTAL, A.; PAULUS, W. **Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients**. *Brain Res Bull.* 2007; 72: 208-14.

PRIORI A. Brain Polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation on brain excitability. *Clin Neurophysiol.* 2003 Apr; 114(4):589-95.

WEISSENBORN, K.; KRAUSE, J.; BOKEMEYER, M.; et al. **Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy**. *J Hepatol* 2004;41:845–851

SCHUMACHER, J.; JAMRA, R.A.; BECKER, T.; OHLRAUN, S.; KLOPP, N.; BINDER, E.B.; et al. **Evidence for a relationship between genetic variants at the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) locus and major depression**. *Biol Psychiatry* 2005;58(4):307-14.

SHEPHERD, J.; BRODIN, H.; CAVE, C.; et al. **Pegylated IFN-2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation**. *Health Technol Assess.* 2004;8(39): iii-iv, 1-125.

SHIRAYAMA Y, CHEN ACH, NAKAGAWA S, RUSSELL DS, DUMAN RS: **Brain derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioural models of depression**. *J Neuroscience* 2002;22(8):3251-3261

SIMMONDS, P.; HOLMES, E. C.; CHA, T.-A. & 7 other authors(1993). **Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region**. *J Gen Virol*74, 2391–2399.

VALLE, A.; ROIZENBLATT, S.; BOTTE, S. ZAGHI, S. et al. **Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, shamcontrolled longitudinal clinical trial**. *J Pain Manag.* 2009 ; 2(3): 353–361.

VANDERMEERNE, Y.; JAMART,J.; OSSEMANN, M. **Effect of tDCS with an extracephalic reference electrode on cardio-respiratory and autonomic functions**. *BMC Neuroscience* 2010, 11:38

ZAGHI, S.; ACAR, M.; HULTGREN, B.; BOGGIO, P.S.; FREGNI, F. **Noninvasive brain stimulation with low-intensity electrical currents: putative mechanisms of action for direct and alternating current stimulation**. *Neuroscientist* 16:285–307. (2010)

10 ARTIGO

Transcranial direct current stimulation induces neuroplasticity and reduces painful symptoms related to pegylated-interferon in treating chronic C hepatitis: a phase II, randomized, blinded, sham-controlled trial

Short tile: tDCS analgesia for chronic HCV receiving PEG-IFN.

Aline Brietzke^{1,4}, Joanna Ripoll Rozisky^{4,5}, Alicia Deitos^{1,4}; Jairo Alberto Dussan-Sarria^{1,4}; Gabriela Laste^{1,4}, Adriana Ferreira Silva^{1,4}, Priscila Hoppe⁴, Suzana Muller⁶, Mário Alvares-Reis⁶, Felipe Fregni⁵, Iraci L.S. Torres^{1,2,3,4}, Wolnei Caumo^{1,2,3,4}.

Authors institutions/affiliations:

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

²Pharmacology Department, Institute of Basic Health Sciences, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

³Pain and Palliative Care Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

⁴Laboratory of Pain and Neuromodulation, HCPA, Porto Alegre, Brazil.

⁵Harvard Medical School, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Boston, Massachusetts, United States.

⁶Gastroenterology Service at HCPA, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding Author:

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

Email: caumo@cpovo.net

Number of pages: 25; Number of figures: 3; Number of tables: 2

ABSTRACT

Background: Pegylated Interferon Alpha (PEG-IFN) for chronic hepatitis C virus (HCV) infection is related to several adverse effects, including pain. We tested the hypothesis that transcranial direct current stimulation (tDCS) would be more effective than a placebo-sham to relieve painful symptoms related to PEG-IFN treatment for HCV and that its effect would be related to neuroplasticity as indexed by the brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Also, that the tDCS would be more effective than placebo-sham to improve the pain pressure threshold (PPT), the analgesic consumption and the pain assessed by Brazilian Profile of Chronic Pain: Screen (B-PCP:S).

Methods: Patients with chronic HCV taking PEG-IFN, with pain scores on the visual analog scale (VAS) ≥ 4 , were randomized to receive tDCS (n=14) or placebo-sham (n=14) during five consecutive days with anodal stimulation over the primary motor cortex (M1) area (2 mA, 20-minutes per day).. The assessments were VAS, PPT, B-PCP-S, analgesic consumption and BDNF. Both patients and research team (excepting interventions' providers) remained blinded to the allocation.

Results: tDCS was better than placebo to reduce the pain on the VAS ($P < 0.003$), decreasing it in 56% (Effect size Cohen's $d = 0.49$, $P < 0.001$). tDCS also increased in 37.48% the BDNF serum levels (compared to a 1.48% reduction by the placebo-sham, $P < 0.01$), increased the PPT ($P < 0.001$), while decreased the B-PCP:S score and the analgesic use ($P < 0.05$ for all comparisons).

Conclusion: Five sessions of tDCS were effective in reducing pain and analgesics use in chronic HCV patients receiving PEG-INF. tDCS also increased BDNF independently of its effect on pain.

Key words: HCV; tDCS; pain; Pegylated Interferon; clinical trial.

INTRODUCTION

Hepatitis C virus (HCV) is a major cause of chronic liver disease, with an estimated of 180 million people infected. It is characterized by progressive liver inflammation, which if not treated appropriately, can lead to hepatocellular carcinoma, cirrhosis and liver failure. Pegylated Interferon alpha (PEG-IFN) associated to Ribavirin and/or Protease Inhibitors is the current standard treatment for chronic HCV infection (Hadziyannis et al., 2004). Although this therapy results in more than 50% sustained viral response (Hadziyannis et al., 2004), chronic treatment with PEG-IFN has been associated to severe side effects, which reduces adherence to therapy due to detriment in the quality of life.

The PEG-IFN induces an immune-mediated reaction leading to painful symptoms associated sensory, autonomic and chronic inflammatory demyelinating neuropathy (CIDP) (Marzo et al., 1998; Meriggioli and Rowin, 2000; Russo and Fried, 2003; Lapinski et al., 2005). Forty to 50% of the patients can manifest pain as headaches, 20-30% as myalgia and arthralgias. Additionally, 60-90% of the patients show fatigue, together with psychomotor slowing. These symptoms develop rapidly after PEG-IFN initiation, and persist all over the treatment period (Manns et al., 2001; Fried et al., 2002; Louie et al., 2012). Although the main cause of painful symptoms is unclear, studies indicate that the PEG-IFN leads to activation of central nervous system (CNS) inflammatory pathways stimulating pro-inflammatory cytokines' expression and promoting their release in both peripheral and central levels (Taylor and Grossberg, 1998; Raison et al., 2009).

A recent observational study in humans found that the brain-derived neurotrophic factor (BDNF), which is related with neuronal growth and survival, decreases in HCV patients during Interferon-alpha treatment, and was inversely associated with depression symptoms suggesting that neuroplasticity processes can be involved in the adverse effects induced by the PEG-IFN (Kenis et al., 2011). Taking into account that the mechanisms

implied in the side effects induced by the PEG-IFN can involve neuro-inflammatory and neuroplasticity pathways, it is important to investigate new therapies that could counteract on these mechanisms in order to improve adherence, and safety outcomes in HCV patients. Additionally, most of the anti-inflammatory and analgesic drugs have the limitation of involving liver metabolism; thus, it is wise to limit the use of these drugs to prevent an increased liver damage. So, we sought to investigate if a non-pharmacological approach is able to improve the painful symptoms in HCV patients.

The transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive brain stimulation technique, which is safe (no serious adverse effects have been reported), cheap (Nitsche et al., 2003) and portable. It can be used to modulate cortical excitability by a weak electrical current applied to the brain through electrodes placed on the scalp (Nitsche and Paulus, 2000; Fregni et al., 2005), in which anodal and cathodal stimulation increase and decrease cortical excitability, respectively (Nitsche et al., 2003). This technique has been used to modulate the altered neuronal response in chronic pain (Borckardt et al., 2011), depression (Knotkova et al., 2012), stroke (Lindenberg et al., 2010) and Parkinson's disease (Boggio et al., 2006). Anodal current applied on primary motor cortex (M1) through five consecutive days have shown a significant decrease in pain after spinal cord injury (Fregni et al., 2006), chronic pelvic pain (Fenton et al., 2009) and pain of other origins (Antal et al., 2010; Knotkova et al., 2013). Additionally, in experimental studies our group showed an anti-inflammatory effect in an animal model of arthritis (Laste et al., 2012) and antinociceptive effects in an animal model of hyperalgesia induced by chronic stress (Adachi et al., 2012). Furthermore, the tDCS may enhance BDNF secretion, which is a marker of neuronal plasticity associated with pain processing (Stefani et al., 2012). Moreover, anodal stimulation over M1 leads to a long-lasting synaptic potentiation (Fritsch et al., 2010).

Striving to provide new insights into the neurobiology of the painful symptoms related to the PEG-IFN to treat chronic HCV and its neuroplasticity mechanisms we tested the hypothesis that tDCS would be more effective than a placebo-sham to relieve painful symptoms related to PEG-IFN treatment for HCV and that its effect would be related to neuroplasticity as indexed by the brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Also, that the tDCS would be more effective than placebo-sham to improve the pain pressure threshold (PPT), the analgesic consumption and the pain assessed by Brazilian Profile of Chronic Pain: Screen (B-PCP:S).

2. METHODS

The methods and results sections are reported according to the CONSORT guidelines (Schulz et al., 2010). See **Figure 1** for the participants' flow diagram during the trial stages.

----- Please insert table 1 here-----

----- Please insert Fig 1 here-----

2.1 Design overview, setting, and participants

This study was approved by the Research Ethics Committee at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) in accordance with the Declaration of Helsinki (Resolution 196/96 of the National Health Council). All patients provided written informed consent before participating in this trial. We recruited patients diagnosed with chronic C hepatitis under care of the Hepatology Ambulatory Service of the HCPA, aging 18 to 75 years, male and female who were right-handed. Inclusion criteria required at least three months (either intermittently or continuously) of receiving treatment with PEG-IFN, ribavirin and/or protease inhibitors; presence of body aches (headaches, muscle or joint pain) with intensity of

at least four on the visual analog scale (VAS), which goes from zero (absence of pain) to ten (worst pain); depression-like symptoms; routine activities limitations several times per week, evaluated using a questionnaire with six categorical questions (yes/no) inquiring regarding the interference with work, personal relationships, pleasure of activities, responsibilities at home, personal goals, and clear thinking (*i.e.*, problem solving, concentrating, and/or remembering). Only subjects with a positive answer in one or more items of the questionnaire were considered for inclusion. Participants were excluded from the trial if they met one or more of the following criteria: (i) liver transplant; (ii) any metal object or implant in brain, skull, scalp, or neck; (iii) implantable devices, including cardiac pacemakers and defibrillators; (iv) history of neurologic, oncologic or kidney disease; (v) pregnancy; (vi) morbidly obesity (Body Mass Index above 40 Kg/m²); (vii) HIV infected; (viii) history of alcohol or substance abuse in the past 6 months; (ix) ischemic heart disease. Information about these criteria was obtained using questionnaires.

2.2. Sample size justification

The number of patients required in each study arm was determined using previous clinical trials' effect sizes using tDCS for other condition, since there are not available data for HCV patients specifically (Valle et al., 2009). An *a priori* estimate indicated that a total sample size of 24 patients divided into two balanced intervention groups (n=12) was needed to detect a 1.5 cm reduction (average standard deviation 0.8 cm) in pain intensity associated with tDCS or placebo-sham, with a power and α levels of 0.8 and 0.05, respectively (Bullmore and Sporns, 2009). Such reduction would be clinically relevant and comparable to other pharmacological interventions (Schwertner et al., 2013; Vidor et al., 2013). To account for multiple outcomes and attrition, we increased the sample size to 14 patients per group.

2.3. Randomization and masking

We randomized using computer generated random numbers. Before enrollment, opaque envelopes containing the protocol materials were prepared. Each opaque envelope was sealed and numbered sequentially and contained an allocated intervention (sham-placebo or active-tDCS). After the subject agreed to participate in the trial and gave his written consent, the envelope in the sequence was opened by the study coordinator who was not involved with the interventions neither patients' treatment. During the entire protocol timeline, two investigators who were not involved in patient evaluations were responsible for the blinding and randomization procedures. Except for the investigators applying the interventions, all individuals involved in patients' care were unaware of the intervention allocation group which the patients belonged, except those that applied the treatment.

2.4. Interventions

The tDCS is a therapeutic tool relatively inexpensive, non-invasive, painless and safe, and its shape simulated (sham) can be used efficiently for double-blinded studies. During the stimulation session the patients remained awake and sit in a comfortable chair. The device (Transcranial Stimulation Kit) has two electrodes to be placed on the patients' scalp. One electrode is the anode (positive electrode) and the other is the cathode (negative electrode). Current flows from the cathode to the anode through the scalp, which leads to an increase or a decrease in cortical excitability dependent on the polarity of the stimulation (Nitsche et al. 2008). In this study, the anode is positioned over the left M1 area and the cathode on the right supraorbital right region. The electrodes are immersed in a 35 cm² sponge (wetted with NaCl) for conducting current of about 9 A. Current density used was 2 mA/m² and electrodes attached to the scalp were maintained by an elastic band (Vandermeerne et al., 2010). The

stimulation time was 20 minutes, in agreement with previous studies (Valle et al., 2009; Knotkova et al., 2012).

2.5. Supplementary analgesic use

All of the patients were permitted to use supplementary analgesic medication (acetaminophen, dipyron) to relieve their pain if necessary. Patients were allowed to take 500 mg or 750 mg of acetaminophen once a day and up to 40 drops (or a table of 1 g) of dipyron as a rescue analgesic. The patients were asked to record their analgesic intake during the treatment period in their pain diaries, and these diaries were reviewed during each treatment session. The total number of analgesic doses taken during treatment was considered for the analysis.

2.6. Instruments and assessments

All of the psychological tests used in this study had been validated for the Brazilian population (Warmenhoven et al., 2012). Two independent medical examiners blinded to the group assignments were trained to administer the pain scales and to conduct the psychological tests. The baseline depressive symptoms of the patients were assessed using the Beck Depression Inventory (Warmenhoven et al., 2012). Anxiety was measured using the refined version of the Rash analysis of the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Kaipper et al., 2010). The catastrophic thoughts were assessed using the Brazilian Portuguese version of the Pain Catastrophizing Scale score (Sehn et al., 2012). The screening test for alcohol misuse was the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), 10-item questionnaire was used to screen for all types of alcohol misuse, i.e., hazardous drinking, harmful drinking, and dependence (Babor, et al., 1989). Demographic data and medical comorbidities were assessed using a standardized questionnaire; patients were asked about any changes that occurred

during treatment, such as changes in mood, sleepiness, dizziness, headaches or allergic reactions.

2.7. Outcomes

The primary outcomes were pain on the Visual Analog Scale (VAS) and the change in the serum BDNF levels. Secondary outcomes were the analgesic consumption, the pain pressure threshold (PPT) and the change in the pain assessed by Brazilian Profile of Chronic Pain: Screen (B-PCP:S).

2.7.1. Assessment of outcomes

1. The intensity of pain was measured by the 10 cm visual analog scale (VAS). The VAS scores ranged from no pain (zero) to the worst possible pain (10). The time of the worst pain during the last 24 hours was recorded daily in the patients' diaries. They were asked to answer the following question "how intense was your worst body ache (headache, muscle, joint, bone or abdominal pain) during the last 24 hours?" To improve compliance, an evaluator checked their pain records daily.

2. The PPT was assessed using a digital algometer device (JTECHMedical Industries, Salt Lake City, UT). The algometer's 1-cm² rubber probe was pressed against the volar surface of the arm with increasing pressure, until the pressure became painful. Prior to the test trial, the patient was trained to differentiate the perception of pressure from the perception of the onset of pain. The patient was then instructed to verbally report the perception of pain onset. Patients were asked to say 'stop' immediately after a discernible sensation of pain (distinct from pressure or discomfort) was felt. At this point, the experimenter immediately retracted the algometer. The average value of three successive readings taken with intervals of 3–5

minutes was recorded as the pain pressure threshold (Volz et al., 2013). The PPT was assessed at baseline and at the end of the intervention session.

3. The Brazilian Profile of Chronic Pain: Screen (B-PCP:S) was used for quick identification of individuals' multidimensional pain experience. The B-PCP:S comprised a severity scale (four items; possible range 0–32), an interference scale (six items; possible range 0–36), and an emotional burden scale (five items; possible range 0–25) (Caumo et al., 2013). The importance of these three dimensions (severity, interference, and emotional burden) has recently been underscored by the Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT) (PLEASE REFERENCE). The B-PCP:S was applied on baseline and in the end of tDCS treatment.

4. The analgesic used during the treatment period was acetaminophen 750 mg up to four times per day. In case it was not effective as a rescue analgesic, patients were allowed to use dipyrone 500 mg a maximum of four times per day. If pain persisted, codeine 60 mg was also permitted. The analgesics used during the treatment period were monitored from diary entries recording analgesic intake, which were assessed in each treatment session. The total number of analgesic doses taken during the intervention period were considered for the analysis.

5. Laboratory outcomes included serum levels of BDNF. Blood samples were collected at two time points: at baseline and at the end of the interventions. The blood samples were centrifuged in plastic tubes for 10 min at $4500 \times g$ at 4°C , and serum was stored at -80°C for biochemical assay. Serum BDNF was determined using the Enzyme-Linked Immune-absorbent Assay (ELISA) using a ChemiKine BDNF Sandwich ELISA Kit, CYT306 (Chemicon/Millipore, Billerica, MA, USA). The lower detection limit of the kit is 7.8 pg/mL.

Statistical Analysis

Continuous and categorical variables were summarized using conventional descriptive statistics. *t*-test, chi-square or Fisher's exact tests were used to compare continuous and the categorical variables, respectively. For variables with non-parametric distributions, between groups comparisons were done using the Wilcoxon-Mann-Whitney test. We averaged the daily values recorded in the pain dairies to generate one value for each intervention week. Normality assumption for the VAS and the B-PCP:S was test using Skewness and Kurtosis test. To analyze the effect the intervention on the VAS we conducted a group analysis by running a mixed ANOVA model in which the independent variables were time (in weeks), experimental group (either tDCS or placebo-sham), the interaction between them, and the subject identification. If appropriate, we then performed *post-hoc* analyses considering Bonferroni's adjustment for multiple comparisons. We also calculated adjusted mean differences, which were defined as the relative changes in the tDCS group compared to the placebo-sham group. This measurement was used to describe the tDCS treatment efficacy, and was calculated as the mean difference divided by the mean placebo group outcome, which was further expressed as a percentage (%). The confidence intervals (95% CI) and associated *P*-values were also calculated. The standardized mean difference (SMD) was computed in terms of the ratio between the mean change and the placebo-sham standard deviation. The SMD (also known as effect size) was interpreted as follows: small if equal to or lower than 0.40; moderate if between 0.41–0.79; and large if larger than 0.80 (Kazis et al., 1989). Intention-to-treat (ITT) analysis was performed, with the last observation carried forward.

Serum BDNF was log transformed and used as dependent variable in a linear regression model including experimental group (placebo-sham and tDCS) and cumulative pain score on the VAS as independent variables. The data were analyzed using SPSS version 18.0 (SPSS, Chicago, IL).

RESULTS

3.1. Patients characteristics

The clinical and demographic characteristics of the patients are shown in **Table 1**. Fourteen patients were allocated to each group, and twenty-five of them completed the study. One patient in the tDCS group withdrew because of lack of will continuing commuting to the HCPA; another two withdrew due to dissatisfaction with the intervention (one from the tDCS and another from the placebo-sham arm). Baseline characteristics were comparable across the tDCS and placebo-sham groups (all *P* values >0.05). We did not observe serious or moderate side effects from the treatment.

3.2. Analysis of the main outcome: efficacy regarding pain and serum BDNF

The group receiving tDCS finished with significantly less pain ($P < 0.003$) than the group with the placebo-sham intervention. There was not interaction between time and intervention group ($P = 0.07$) (**Figure 2**). The cumulative mean \pm SD pain on the VAS was 1.68 ± 2.31 in the group receiving tDCS and 3.0 ± 2.74 in the placebo-sham. The tDCS group had a mean pain reduction of 56% ($P < 0.001$) compared with the reduction of the group with placebo-sham, representing a moderate size of the effect (Cohen's $d = 0.49$).

----- Please insert Fig 2 here-----

At the end of the experiment, the tDCS group had significantly higher serum BDNF ($P < 0.01$) than the placebo-sham group (**Figure 3**). The group receiving tDCS had a mean serum BDNF of 18.67 ± 8.51 pg/mL (median=17.00 pg/mL, $IQ_{25-75} = 13.92 - 23.93$) while the placebo-sham had 13.06 ± 6.44 pg/mL (median=13.02 pg/mL, $IQ_{25-75} = 8.96 - 18.20$). The mean increase from the baseline was 37.48% in the tDCS-active group, while the placebo-sham group presented a mean reduction of 1.48%. To address if the BDNF reduction was secondary

to pain improvement or a primary effect of the intervention we conducted an additional regression model in which we controlled BDNF for the cumulative pain scores during the treatment period. The adjusted mean difference on the BDNF level between tDCS and the placebo-sham group was of 4.64 (95% CI= 2.3 to 7.07, $P<0.001$). Pain was not a significant predictor in this model. However, the interaction between intervention group and pain on the VAS was significant ($P<0.01$), indicating that the variability on the serum BDNF is related to the pain and the intervention group. Additionally, when stratifying by intervention groups, the effect of pain turned significant for both groups (**Table 2**). The correlation was inversed in the placebo-sham group, which means that the increase of pain was correlated with lower serum BDNF (or vice-versa), while an opposite effect was observed in the tDCS group. This result suggests that the treatment effect on the BDNF level is not dependent on the pain level.

-----Please insert table 2 here-----

-----Please insert Fig 3 here-----

3.3. Secondary outcomes: PPT, analgesic use and B-PCP:S score

The PPT at the end of the intervention was higher in the group receiving active-tDCS, which presented 3.97 ± 1.34 (43.32% mean increase from baseline) than the placebo-sham group with 2.99 ± 1.11 (2.68% mean reduction from baseline) ($P=0.007$) (**Figure 4**). At the end of the interventions the pain pressure threshold was adjusted for the baseline threshold (r-squared= 0.46, standard β coefficient for the baseline PPT= 0.79, $t= 4.01$), standard β coefficient for the tDCS group was 1.15 (placebo-sham as reference group), $t=2.97$, both $P<0.001$.

-----Please insert Fig 4 here-----

At the end of the intervention the B-PCP:S was lower in the tDCS group, which had 29.07 ± 9.20 as compared with 50.58 ± 14.33 in the placebo-sham group ($P < 0.001$). The mean difference at the end of the interventions was 21.50 (confidence interval (CI) 95% = 12.02 to 30.99), indicating that the tDCS size effect on B-PCP:S was large (Cohen's $d = 1.50$).

Analgesics' use during the intervention period occurred in 63% of the patients in the placebo-sham group, and in 37% of the patients in the active-tDCS group. The relative risk for using analgesics during the five days of treatment was 1.43 (95%CI 1.04–1.96); that is, the placebo-sham group was 43% more likely to require additional analgesics. Of the analgesics used in the placebo group, acetaminophen was used by 75% of the patients and dypirone by 25% of them. In the tDCS group 28.6% of the patients used acetaminophen and 14.28% used dypirone. There was a significant reduction in the number of analgesic doses for patients receiving tDCS compared to those receiving placebo-sham ($P < 0.03$).

DISCUSSION

This study demonstrated that five days of tDCS reduces the painful symptoms induced by PEG-IFN used in patients with chronic HCV compared to placebo-sham (**Figure 2**). The effect was not only statistically significant but may also be clinically relevant. In addition, this study showed that tDCS treatment was associated with increased BDNF serum levels (**Figure 3**), while the PPT and analgesics use decreased.

Although the mechanisms underline the etiology of PEGINF painful symptoms is not clear. It leads to activation of central nervous system (CNS) inflammatory pathways stimulating. Hence, the tDCS effect on pain may be explained by an interruption in the response associated with the maladaptive neuroplasticity, which induced neuroimmune reactions that can amplify pain signals in the neural pain matrix (Xanthos and Sandkühler, 2014). It has been suggested that the macrophage-derived mediators, such as the TNF, IL-1 β ,

and IL-12, integrate this cascade of responses (Abbas and Pillai., 2012). Thus, these findings suggest that the tDCS can interrupt these processes, which seem to be initiated by the microglial activation observed in inflammatory diseases such as viral infections and the neuroinflammatory reactions induced by PEG-IFN (Scholz and Woolf, 2007; Par et al., 2013). Additionally, this process requires the activation of astrocytes which, together with neurons may promote consolidation and progression of the pain state.

The tDCS effects can involve the opioidergic system (DosSantos et al., 2013), that can interrupt the activation of various nociception signaling pathways in astrocytes, which in turn is activated by the TNF-alpha and interleukin (IL)-1b. This hypothesis is plausible considering that there is a subtype of opioid receptors located supra-spinally that can induce inflammation and pain (Buzas et al., 2002).

Our findings also suggest that tDCS induces neuroplastic changes on pain pathways, including changes on neurotransmitters that regulate pain (*i.e.* it increases the serum BDNF) and its relationship with the clinical complaint. Besides, it suggests that the tDCS could be a new approach able to safely modulate CNS in the control of painful symptoms related to the PEG-IFN in a clinical setting. Although the neurophysiological mechanisms underlying the tDCS-induced analgesia effects are not completely understood, evidence indicates that it could involve modulation of neuronal resting membrane potential resulting in a polarity-dependent induction of glutamatergic calcium-dependent neuroplasticity (Nitsche et al., 2003, 2008). These findings agree with the tDCS clinical effects demonstrated in the treatment of other types of chronic pain of different etiologies (Fregni 2006; Fenton et al., 2009; Antal et al., 2010).

The relationship between serum BDNF and pain indirectly speaks of the regulatory role of the PEG-IFN in the sensitization of the CNS areas associated with nociceptive sensory processing. This is plausible considering that the induction of BDNF expression is increased

in response to higher levels of neuronal activity, which may dampen cortical activity promoting strengthening of inhibitory synapses. The BDNF could serve as a molecular “sensor” of the global neuronal activity (Genoud et al., 2004; Rutherford et al., 1997). Thus, the rapid reversal of the symptoms of central sensitization induced by the PEG-IFN, and its association with the increase of the “sensor” after only five days of intervention suggest that: first, the CNS had been sensitized by the PEG-IFN; second, the sensitization was reversible, but not achieved by common analgesics; third, although both interventions induced neural activity (as inferred by BDNF and pain changes), the tDCS induced a status of greater plasticity, with significant clinical effects; and fourth, tDCS effects could reach systems further than the CNS, taking into account that the sensitization is orchestrated by neuronal, endocrinal, and immune mechanisms capable of amplifying sensory pain signals to the neural pain matrix (Garcia et al., , 2008).

Although the increased BDNF serum levels seen in this study support the hypothesis of synaptic plasticity as tDCS after-effects, the BDNF was not dependent of pain improvement alone, but only after considering the allocated intervention (**Table 2**). It is important to notice that the tDCS analgesia was consistently demonstrated by different measures, such as the reduction on pain scores on the VAS (**Figure 2**), the reduction of analgesic use, and the raise of the PPT (**Figure 4**). Therefore, other mechanisms different to synaptic plasticity alone may explain the tDCS effect on pain, such as the neuronal inactivation induced by stimulation of the M1 area, which has direct connection with the primary somatosensory cortex via cortico-cortical pathways. Hence, it is possible that stimulation of the motor cortex inhibits the activity in the somatosensory cortex and other structures related to pain facilitation such as the thalamus and the brainstem nuclei, that down regulate processing from sensitized neurons (Lefaucheur et al., 2006). Accordingly, in a recent study the anodal stimulation on M1 increased thalamic excitability, indicating that the

analgesic effects induced by M1 excitability may be also attributed to modulation of thalamic activity (Polania et al., 2011). In fact, this effect has been particularly observed for neurons responsive to nociceptive peripheral stimulation (Pagano et al., 2012).

Treatment of chronic HCV with PEG-IFN induces immune activation (Taylor and Grossberg, 1998; Raison et al., 2009) that decreases BDNF synthesis in the brain (Savli et al., 2004). This decrease in central BDNF synthesis compromises the neuroprotective brain microenvironment, which can lead to a maladaptive plasticity of brain circuits. Thus, the tDCS might be involved either in favoring the neuroprotective brain microenvironment modulating it, or by modulating the inflammation mediated by the PEG-IFN. Although usually the PEG-IFN is not able to freely pass through the blood-brain-barrier (BBB) due its relatively large molecular size (~15–25 kD) (Abbas and Pillai, 2012). Animals studies showed that the PEG-IFN can access the brain through several other routes, including 1) passage through leaky regions in the BBB, 2) transport of molecules via saturable active transporters 3) activation of endothelial cells (as well as other cells lining the cerebral vasculature) that release inflammatory mediators within the brain parenchyma and 4) binding to cytokine receptors associated with peripheral afferent nerve fibers (*e.g.* the vagus nerve) which in turn relay signals to relevant brain nuclei (Quan and Banks, 2007). Furthermore, it has been reported that PEG-IFN use in humans increases interferon-alpha, IL-6 and monocyte chemo-attractant protein (MCP)-1 concentration in cerebrospinal fluid (CSF)(Raison et al., 2009) while serum BDNF is decreased (Kenis et al., 2011). In overall, these findings support the hypothesis that tDCS effect on BDNF secretion could be explained by its bidirectional modulation of the interaction between immune system and brain (Yirmiya and Goshen; 2011), supporting its use as a therapeutic tool to reverse the neuropsychiatric symptoms induced by the PEG-IFN in chronic HCV.

The strengths of the study include the comparison between tDCS treatment and a placebo-sham intervention in a randomized, two-arm parallel design with blind evaluators, in which multiple efficacy outcomes simultaneously corroborate the effect of the intervention and enhances understanding of the hypothesized mechanisms of action. We conducted this trial according to the CONSORT guidelines and following the Delphi List (a list of criteria for the quality assessment of randomized clinical trials), which favors our trial to be considered of strong quality as it scores positively on all of the eight items in the scale (Tetzlaff et al., 2012). Although the homogeneity of the studied sample is methodologically advantageous, the issue of external validity arises. Thus, additional research with a larger number of patients and wider inclusion criteria is needed to assess the potential benefits of tDCS in patients with painful symptoms related to PEG-IFN; future studies are required before definitive conclusions regarding tDCS effects in these patients can be drawn. Some issues concerning the design of our study must be addressed, though. First, although the BDNF is secreted by both neurons and neuroglia in the CNS (Savli et al., 2004), it actively crosses the BBB contributing to 70-80% of its serum concentration (Schinder and Poo, 2000), which was the compartment assessed. Also, we did not assess the possible influence of BDNF polymorphisms on this sample, and it is known that they may have substantial influence in the neuronal plasticity. Second, even though several strategies were used to protect patients and the team of evaluators from unblinding, formal assessment for awareness of the allocation (either active or placebo) was not performed. However, the objective surrogates (which are less prone to bias) such as the analgesic requirements and the serum BDNF were consistent with the pain scores, making unblinding an unlikely factor to have influenced our conclusions. Finally, this study is the first to explore the effects of this neuromodulation technique to treat adverse effects of the PEG-IFN in HCV patients. Finally, another limitation of this study was the follow-up time, which was rather short.

In conclusion, we found clinical efficacy of five sessions of tDCS relieving pain, PPT and reducing analgesics use in chronic HCV infected patients receiving PEG-IFN. Additionally, we confirmed that the tDCS modulates the BDNF secretion independently of its effect on the painful symptoms related to the PEG-IFN. From a clinical standpoint, these findings support the use of tDCS as a therapeutic tool to improve the tolerance of the side effects related to use of PEG-IFN.

Acknowledgements

This research was supported by grants and material support from the following Brazilian agencies:

Committee for the Development of Higher Education Personnel – CAPES - CAPES (grants to Rozisky JR with Postdoctoral scholarship, Grant # 023/2011; Deitos A, Laste G) and material support;

National Council for Scientific and Technological Development - CNPq (grants to Dr. I.L.S. Torres, Dr. W. Caumo);

Postgraduate Program in Medical Sciences of Medical School 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).

Declaration of conflict of interests:

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

AB and **JRR** participated in the sequence alignment and drafted the manuscript.

AD, GL, AS and **PH** participated in the sequence alignment.

SM, ILST, MAR and **FF** participated in the design of the study

JAD helped to draft the manuscript.

WC conceived of the study, participated in its design and coordination and helped to draft the manuscript.

REFERENCES

1. Abbas AK, Pillai, S. Cellular and Molecular Immunology. 7. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.
2. Antal A, Brepohl N, Poreisz C, Boros K, Csifcsak G, Paulus W. Transcranial direct current stimulation over somatosensory cortex decreases experimentally induced acute pain perception. *Clin J Pain*. 2008, 24(1):56-63.
3. Antal A, Terney D, Kühnl S, Paulus W. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *J Pain Symptom Manage*. 2010, 39(5):890-903.
4. Babor TF, de la Fuente JR, Saunders J, & Grant M (1989). AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for use in primary health care. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
5. Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Covre P, Nitsche M, Pascual-Leone A, Fregni F. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006, 249(1):31-8.
6. Borckardt JJ, Romagnuolo J, Reeves ST, Madan A, Frohman H, Beam W, George MS. Feasibility, safety, and effectiveness of transcranial direct current stimulation for decreasing post-ERCP pain: a randomized, sham-controlled, pilot study. *Gastrointest Endosc*. 2011, 73(6):1158-64.
7. Bramham CR, Messaoudi E. BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. *Prog Neurobiol*. 2005, 76(2):99-125.
8. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*. 2009,10(3):186-198.
9. Buzas B. Regulation of nociceptin/orphanin FQ gene expression in astrocytes by

- ceramide. *Neuroreport* . 2002, 13:1707–1710.
10. DosSantos MF, Love TM, Martikainen IK, Nascimento TD, Fregni F, Cumminford C, Deboer MD, Zubieta JK, Dasilva AF. Immediate effects of tDCS on the μ -opioid system of a chronic pain patient. *Front Psychiatry*. 2012, 3:93.
 11. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP, Castro AW, Souza DR, Riberto M, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A. 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.
 12. Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Bermanpohl F, Antal A, Feredoes E, Marcolin MA, Rigonatti SP, Silva MT, Paulus W, and Pascual-Leone A. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res* 2005, 166 :23–30.
 13. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002, 26;347(13):975-82.
 14. Fritsch B, Reis J, Martinowich K, Schambra HM, Ji Y, Cohen LG, Lu B. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*. 2010, 66(2):198-204.
 15. Garcia RA, Afeche SC, Scialfa JH,Do Amaral FG,dos Santos SH,Lima FB,Young ME,Cipolla-Neto J. Insulin modulates norepinephrine-mediated melatonin synthesis in cultured rat pineal gland. *Life Sci* 2008;82:108–14.
 16. Garcia-Larrea L, Peyron R. Motor cortex stimulation for neuropathic pain: From phenomenology to mechanisms. *Neuroimage*. 2007;37 Suppl 1:S71-9.
 17. Genoud C, Knott GW,Sakata K,Lu B,Welker E.Altered synapse formation in the adult

- somatosensory cortex of brain-derived neurotrophic factor heterozygote mice. *J Neurosci* 2004; 24:2394–400.
18. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM; PEGASYS International Study Group. Peginterferon- alpha2a and Ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C : a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004,140(5):346-55.
 19. 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.* 2010, 68(3):223-33.
 20. Kazis LE, Anderson JJ, Meenan RF (1989) Effect sizes for interpreting changes in health status. *Med Care* 27: S178–189. Fenton BW, Palmieri PA, Boggio P, Fanning J, Fregni F. A preliminary study of transcranial direct current stimulation for the treatment of refractory chronic pelvic pain. *Brain Stimul.* 2009, 2(2):103-7.
 21. Kenis G, Prickaerts J, van Os J, Koek GH, Robaey G, Steinbusch HW, Wichers M. Depressive symptoms following interferon- α therapy: mediated by immune-induced reductions in brain-derived neurotrophic factor? *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011, 14(2):247-53
 22. Knotkova H, Rosedale M, Strauss SM, Horne J, Soto E, Cruciani RA, Malaspina D, Malamud D. Using Transcranial Direct Current Stimulation to Treat Depression in HIV-Infected Persons: The Outcomes of a Feasibility Study. *Front Psychiatry.* 2012, 3:59.
 23. Lapinski TW, Nowacka B, Michalewicz M. The peripheral polyneuropathy in patients with chronic HCV infection treated with peginterferon alfa with ribavirin. *Pol Merkur Lekarski* 2005, 18: 431-432.
 24. Laste G, Caumo W, Adachi LN, Rozisky JR, de Macedo IC, Filho PR, Partata WA,

- Fregni F, Torres IL. After-effects of consecutive sessions of transcranial direct current stimulation (tDCS) in a rat model of chronic inflammation. *Exp Brain Res*. 2012, 221(1):75-83
25. Lefaucheur JP, Hatem S, Nineb A, Ménard-Lefaucheur I, Wendling S, Keravel Y, Nguyen JP. Somatotopic organization of the analgesic effects of motor cortex rTMS in neuropathic pain. *Neurology*. 2006, 67(11):1998-2004.
26. Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Nair D, and Schlaug G. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology* 2010, 75:2176-2184.
27. Louie KS, Laurents SSt, Forssen UF, et al. The high comorbidity burden of the hepatitis C virus infected population in the United States. *BMC Infectious Diseases* 2012, 12:86
28. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001, 358(9286):958-65.
29. Marzo M, Tintore M, Fabregues O, Montalban X, Codina A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy during treatment with interferon-alpha. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998, 65: 604-615.
30. Meriggioli MN, Rowin J. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after treatment with interferon-alpha. *Muscle Nerve* 2000; 23: 433-435
31. Nitsche MA, and Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000, 527 633–639.
32. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, Paulus W, Hummel F, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul*. 2008, 1(3):206-23.

33. 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.
34. Pagano RL, Fonoff ET, Dale CS, Ballester G, Teixeira MJ, Britto LR. Motor cortex stimulation inhibits thalamic sensory neurons and enhances activity of PAG neurons: possible pathways for antinociception. *Pain.* 2012, 153(12):2359-69.
35. Par G, Szereday L, Berki T, Palinkas L, Halasz M, Miseta A, Hegedus G, Szekeres-Bartho J, Vincze A, Hunyady B, Par A. Increased baseline proinflammatory cytokine production in chronic hepatitis C patients with rapid virological response to peginterferon plus ribavirin. *PLoS One.* 2013, 8(7):e67770.
36. Polanía R, Nitsche MA, Paulus W. Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp.* 2011, 32(8):1236-49.
37. Quan N, Banks WA. Brain-immune communication pathways. *Brain Behav Immun.* 2007;21:727–735.
38. Raison CL, Borisov AS, Majer M, Drake DF, Pagnoni G, Woolwine BJ, Vogt GJ, Massung B, Miller AH. Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biol Psychiatry.* 2009, 65(4):296-303.
39. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003, 124: 1711-1719.
40. Rutherford LC, DeWan A, Lauer HM, Turrigiano GG. Brain-derived neurotrophic factor mediates the activity-dependent regulation of inhibition in neocortical cultures. *J Neurosci* 1997; 17:4527–35.

41. Savli H, Gulkac MD, Esen N. The effect of stimulated microglia conditioned media on BDNF gene expression of striatal astrocytes: quantification by real-time PCR. *Int J Neurosci* 2004; 114: 1601-1612.
42. Schinder AF, Poo M. The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 2000; 23: 639-645.
43. Schuhmann B, Dietrich A, Sel S, Hahn C, Klingenspor M, Lommatzsch M, Gudermann T, Braun A, Renz H, Nockher WA. A role for brain derived neurotrophic factor in B cell development. *J Neuroimmunol* 2005, 163:15–23
44. Schwertner A, Conceição Dos Santos CC, Costa GD, Deitos A, de Souza A, de Souza IC, Torres IL, da Cunha Filho JS, Caumo W. Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2013;154(6):874-81.
45. 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*. 2012, 13(11):1425-35.
46. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010, 340:c332.
47. Spezia Adachi LN, Caumo W, Laste G, Fernandes Medeiros L, Ripoll Rozisky J, de Souza A, Fregni F, Torres IL. Reversal of chronic stress-induced pain by transcranial direct current stimulation (tDCS) in an animal model. *Brain Res*. 2012,1489:17-26.
48. Stefani LC, Torres IL, de Souza IC, Rozisky JR, Fregni F, Caumo W. BDNF as an effect modifier for gender effects on pain thresholds in healthy subjects. *Neurosci Lett*. 2012, 514(1):62-6.

49. Taylor JL, Grossberg SE. The effects of interferon-alpha on the production and action of other cytokines. *Semin Oncol.* 1998, 25(1 Suppl 1):23-9.
50. Tetzlaff JM, Moher D, Chan AW. Developing a guideline for clinical trial protocol content: Delphi consensus survey. *Trials* 2012;13:176.
51. 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.* 2009;2(3):353-361.
52. Vandermeeren Y, Jamart J, Ossemann M. Effect of tDCS with an extracephalic reference electrode on cardio-respiratory and autonomic functions. *BMC Neurosci.* 2010,11:38.
53. Vidor LP, Torres IL, Custódio 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.* 2013;46(3):422-32.
54. Volz MS, Medeiros LF, Tarragô 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.* 2013, 14(10):1140-7.
55. Xanthos DN, Sandkühler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. *Nat Rev Neurosci.* 2014, 15(1):43-53.
56. Wang HY, Crupi D, Liu J, Stucky A, Cruciata G, Di Rocco A, Friedman E, Quartarone A, Ghilardi MF. Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances BDNF–TrkB signaling in both brain and lymphocyte. *J Neurosci* 2011, 31(30):11044– 11054
57. Warmenhoven F, van Rijswijk E, Engels Y, Kan C, Prins J, van Weel C, Vissers K. The Beck Depression Inventory (BDI-II) and a single screening question as screening tools for depressive disorder in Dutch advanced cancer patients. *Support Care Cancer*

2012;20:319-324.

58. Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun* 2011, 25:181–213
59. Zhang J, Shi XQ, Echeverry S, Mogil JS, De Koninck Y, Rivest S (2007) Expression of CCR2 in both resident and bone marrow-derived microglia plays a critical role in neuropathic pain. *J Neurosci* 27:12396 –12406.
60. Zhou LJ, Yang T, Wei X, Liu Y, Xin WJ, Chen Y, Pang RP, Zang Y, Li YY, Liu XG. Brain-derived neurotrophic factor contributes to spinal long-term potentiation and mechanical hypersensitivity by activation of spinal microglia in rat. *Brain Behav Immun*. 2011, 25(2):322-34.

Table 1. Characteristics of the study sample. Values are given as the mean (\pm SD), median, interquartile range (Q₂₅₋₇₅) and as frequencies (percentage of cases) (n=28).

		Placebo-sham (n=14)	tDCS (n=14)	P	
Education (years) [£]		9.14±3.14	9.43 ± 3.55	0.86	
Age (years) [£]		56.57±8.52	53.86±5.76	0.33	
Gender M/F [€]		12/2	9/5	0.2	
Smoking (n / %) [€]	No/Yes	3/11	6/8	0.24	
Body region with higher pain				—	
	Low back, legs, arms and neck	4	3		
	Abdomen	7	8		
	Head	3	3		
Clinical chronic comorbidity [€]					
	Hypertension	No/Yes	7/7	9/5	0.35
	Hypothyroidism	No/Yes	13/1	14/0	0.5
	Asthma	No/Yes	12/2	12/2	0.5
	Diabetes	No/Yes	10/4	11/3	0.5
	Psychiatric disease	No/Yes	14/0	12/2	0.24
Severity of fibrosis in histological exam (grades)					
	Zero 1/ 2/ 3/ 4/ /	4/4/0/4/0	6/1/4/2/1	0.99	
Child-Pugh score					
	A 1/ 2/ 3/ 4	2/4/5/0	1/5/4/1	0.52	
	B	2	3	—	
Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT),					
	Beck Depression Inventory [£]	22.14±7.81	24.57±9.91	0.47	
	State-Anxiety on STAI [£]	26.29 ± 6.31	26.57±4.13	0.88	
	Trait-A anxiety on STAI [£]	30.79±5.31	29.57±4.15	0.50	

Profile of Chronic Pain: Screen for a Brazilian population (B-PCP:S) [£]	70.58±13.27	67.93±12.65	0.49
The Brazilian Portuguese Pain Catastrophizing Scale (BP)-PCS [£]	75 (62.25-83) 25.71±10.94	73 (51.75-78) 22.79±13.42	0.53
Serum brain- derived neurotrophic factor (BDNF) [¥]	27 (20-34)	26 (10.6-35.5)	
	13.00 (74.00)	13.83 (6.60)	0.36
	11.72(7.48-20.35)	12.03 (9.97- 20.29)	
Pain on visual analogue scale (VAS) [£]	7.38 (1.19)	6.81(1.81)	0.33
	7 (6-8)	7 (6-8)	
Pain pressure threshold (PPT) (kg/cm ² /second) [£]	4.42 (1.44)	2.77(1.04)	0.18
	3.08 (2.37-4.06)	2.68 (2.01-3.52)	

[€] Compared using Chi-Square or Fisher's Exact Test

[¥] Compared using Wilcoxon Mann-Whitney.

[£] Compared using t-test for independent samples.

Table 2. Multivariate linear regression of the pain reported compared with the BDNF (log), treatment group and daily pain VAS (n=24).

Parameter	B	t	P-value	95% CI
Dependent variable: serum BDNF (log) in the end of treatment				
Cumulative worst pain score on VAS diary (mean of 5 days)	-1.54	-2.87	0.005	(-2.59 to -0.48)
Placebo-sham *(Cumulative worst pain score on VAS) vs. Active-tDCS * (Cumulative worst pain score on VAS) vs. Interaction	-0.49	-0.32	0.74	(-3.43 to 2.46)
Interaction	1.05	2.98	0.003	(0.35 to 1.74)
Cumulative worst pain score on VAS dairy * (placebo-sham)	-0.49	-2.0	0.02	(-0.98 to -0.04)
Cumulative worst pain score on VAS dairy* (active-tDCS)	0.28	2.25	0.03	(0.03 to 0.52)

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF); Visual analogue scale (VAS), Confidence interval (CI). Linear regression model – Adjusted R²= 0.10.

Legends of Figures

Figure 1. CONSORT flow diagram of participants through the phases of the trial.

Figure 2. Pain VAS scores at baseline and during the treatment, in the two experimental groups. The error bars indicate the SEM. The mixed ANOVA model was used to compare mean difference groups

followed by the Bonferroni correction for *post hoc* multiple comparisons. Asterisks (*) positioned above the symbols indicate significant differences ($P < 0.01$) at those time points between the placebo-sham and active-tDCS groups.

Figure 3. Mean serum BDNF at baseline and in the end of the interventions in the two experimental groups. The error bars indicate SEM. Comparisons between means using the *t*-test for independent samples. Asterisks (*) positioned above the symbols indicate significant differences ($P < 0.01$)

Figure 4. Mean pain pressure threshold at baseline and at the end of the interventions in the two experimental groups. The error bars indicate the SEM. Comparisons between means using the *t*-test for independent samples. Asterisks (*) positioned above the symbols indicate significant differences ($P < 0.001$).

Fig 1

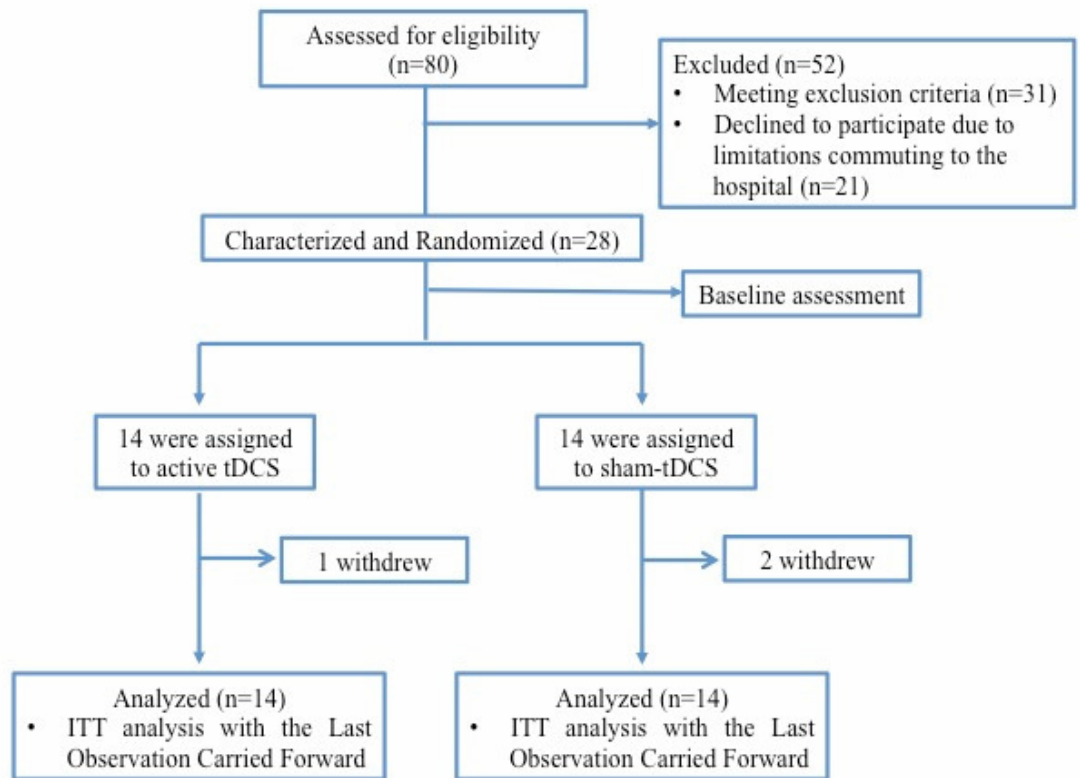


FIG 2

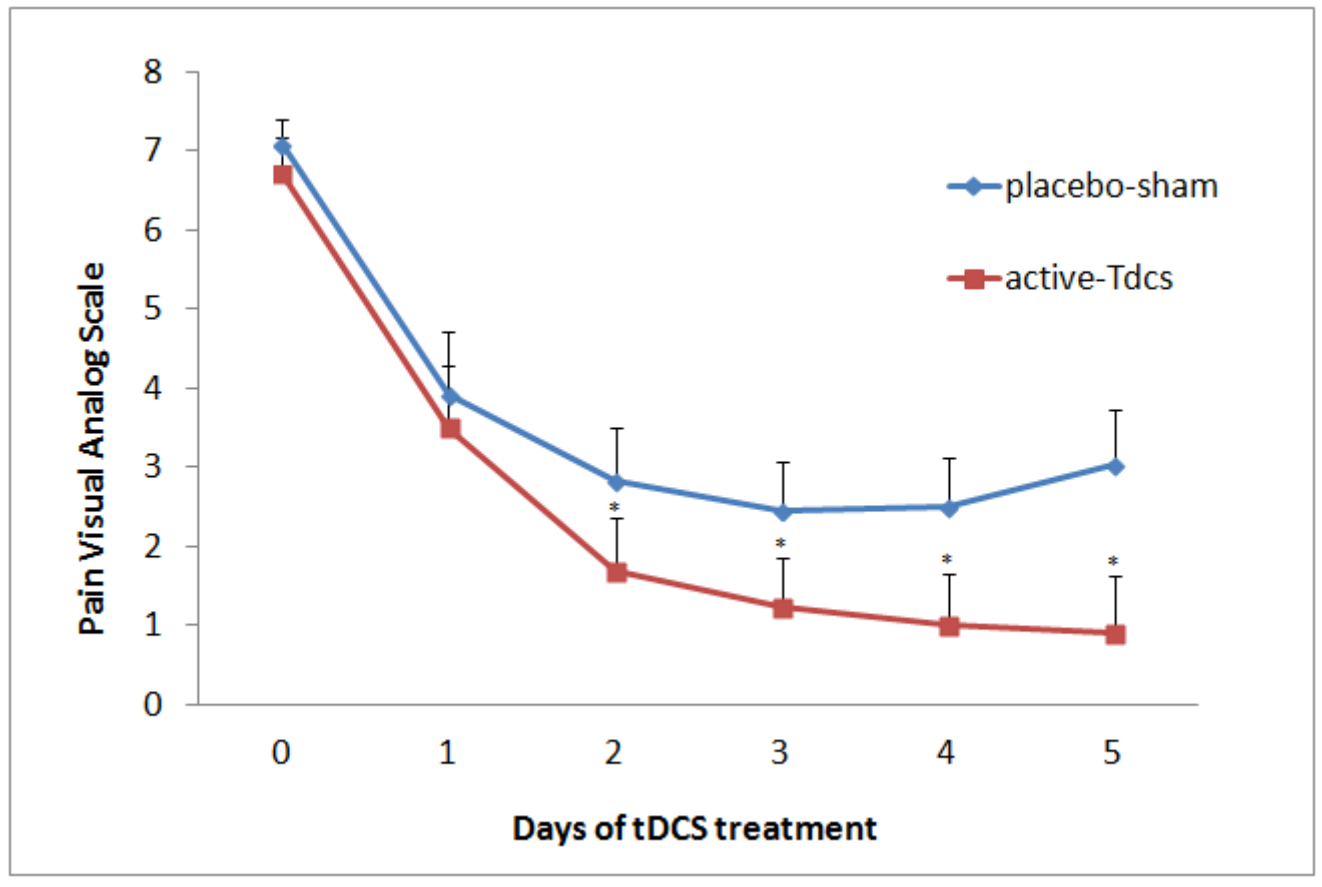


FIG. 3

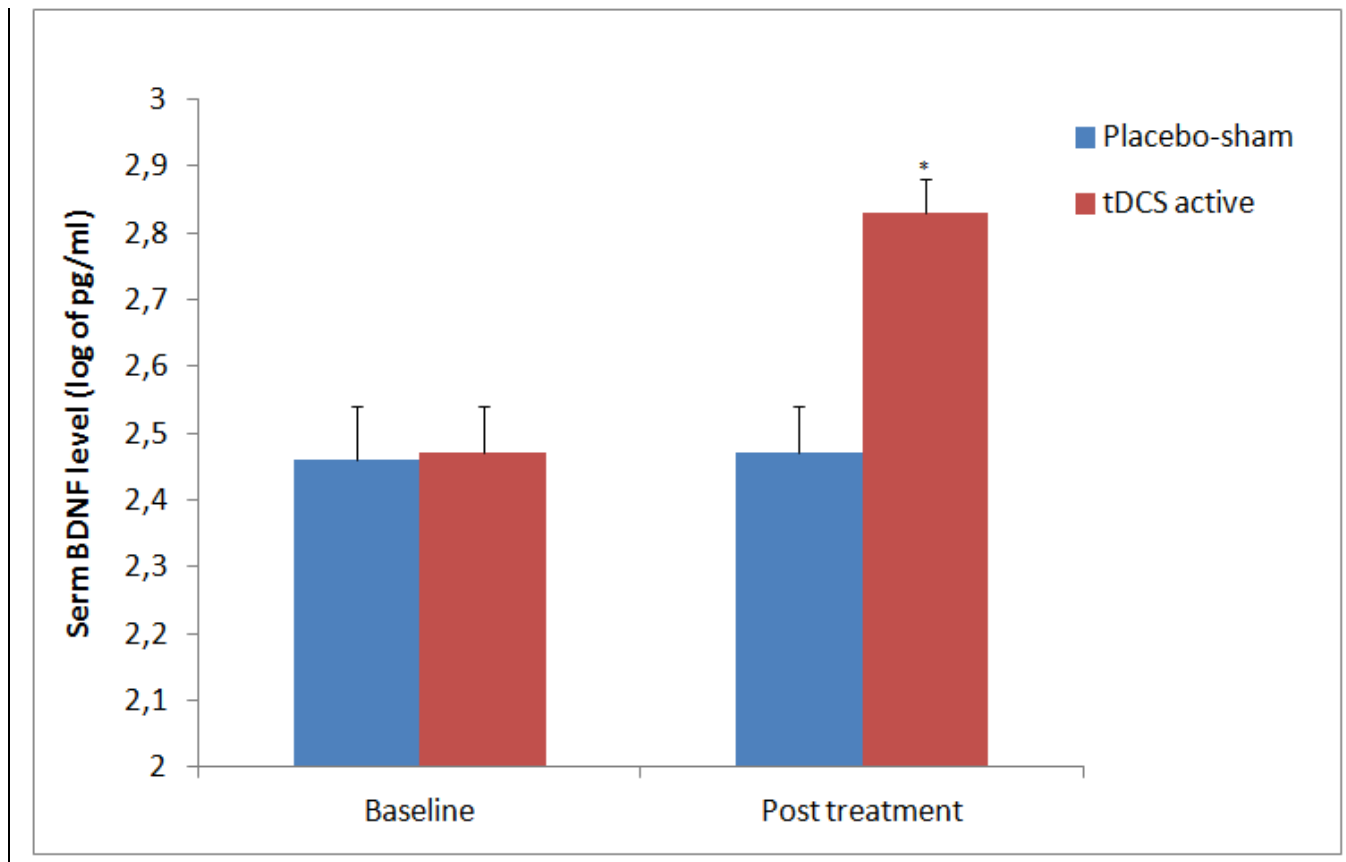
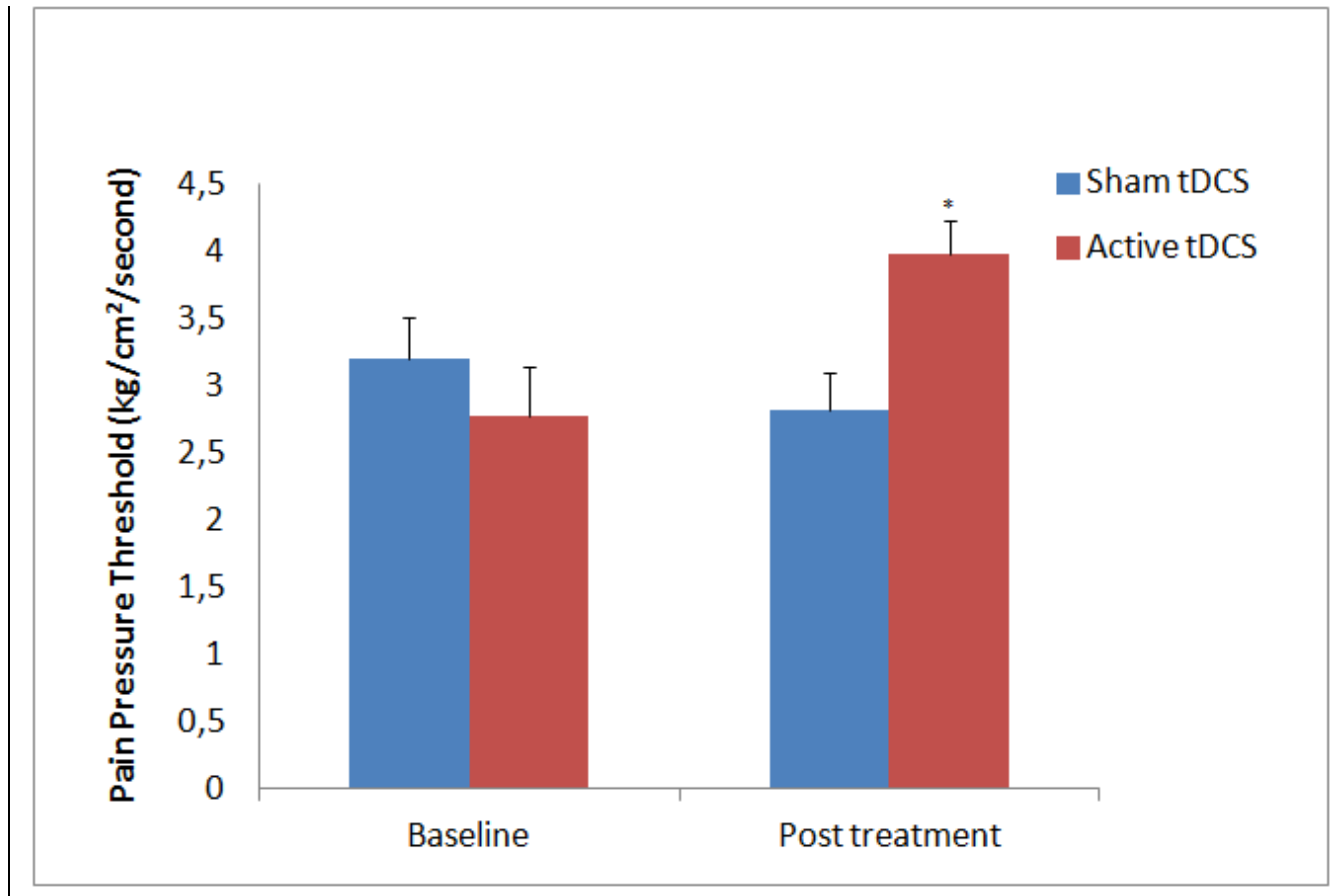


FIG 4.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Limitações no uso de analgésicos e antidepressivos por causa da hepatotoxicidade deixam os pacientes com hepatite C com escassas opções terapêuticas. O presente estudo sugere como alternativa o uso da ETCC no tratamento dos sintomas álgicos, técnica capaz de reduzir limiares de dor, uso de analgésicos e níveis séricos de BDNF dos pacientes com hepatite C crônica em tratamento com interferon peguilado.

Esta é a primeira investigação que fornece evidências científicas com o uso de um tratamento de ETCC para pacientes com hepatite C, mostrando melhora dos sintomas adversos ao tratamento com interferon peguilado. Os efeitos nos sintomas dolorosos são observados de maneira consistente pela redução dos níveis de dor e consumo de analgésicos, e elevação do limiar de dor à pressão. Consequentemente, o efeito de um tratamento por via distinta da farmacológica pode favorecer a adesão terapêutica, já que os efeitos adversos são citados como importantes determinantes do seguimento do tratamento. Adiciona-se a isto a ausência de risco de hepatotoxicidade adicional induzida pelo uso de analgésicos. Outro achado relevante desta pesquisa foi a redução dos níveis séricos de BDNF com o uso da ETCC. Este resultado sugere que a ETCC pode reduzir o risco de morte neuronal, já que essa neurotrofina é um marcador de neuroplasticidade, envolvendo a neurogênese e a redução da apoptose. Por tais razões, poder-se-ia propor que seu efeito aumenta a sobrevivência de neurônios e a sua proliferação. No global, estes achados sugerem que a ETCC pode reduzir os sintomas dolorosos por efeito na sinalização química que modula as vias da condução nociceptiva. Além disso, também sugerem que o BDNF pode ser um marcador para o efeito da ETCC no SNC.

Finalmente, conclui-se que há grande potencial de utilização dessa técnica no tratamento de pacientes com hepatite C crônica, no que diz respeito ao alívio da dor e limiar de dor e à diminuição dos níveis de BDNF.

12 PERSPECTIVAS FUTURAS

Ainda há necessidade de maior entendimento sobre os mecanismos de ação analgésica da ETCC na hepatite C crônica para que, então, seja possível determinar com maior precisão os parâmetros de estimulação mais efetivos, incluindo locais de estimulação mais adequados para potencializar os resultados. Os dados aqui registrados poderão auxiliar na compreensão dos efeitos analgésicos obtidos por meio da ETCC, sem causar dano ainda maior ao fígado com o uso de os analgésicos. Além disso, o desenvolvimento de ensaios clínicos de grande porte, com maior número de participantes envolvidos, poderia aumentar a evidência de eficácia clínica e a generalização dos resultados.

Este projeto faz parte da linha de pesquisa multidisciplinar que vem sendo desenvolvida pelo Grupo de Dor & Neuromodulação, voltada à pesquisa de mecanismos de neuroplasticidade, com ênfase no estudo da dor. Inserem-se nos estudos temas cujos **alvos de investigações** são **mecanismos neurobiológicos, diagnósticos e terapêuticos** usando técnicas de neuromodulação não farmacológicas. A propósito, esta dissertação faz parte de um projeto temático de cooperação internacional, que conta com a participação de um centro mundial de excelência no estudo da neuromodulação, qual seja, *Laboratory of Neuromodulation of Harvard Medical School*.

O presente trabalho assim como os estudos em desenvolvimento em nosso laboratório focam os **aspectos fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos que visam gerar conhecimento** para alicerçar novas políticas de assistência e treinamento no manejo das dores aguda e crônica, assim como integrar diferentes saberes para a investigação diagnóstica e terapêutica no **campo da neuropsiquiatria e neuropsicofarmacologia**. Esta abordagem, que integra a pesquisa à assistência envolvendo uma equipe de saúde multidisciplinar, permite estabelecer as interfaces da assistência ao paciente com dor com a educação da equipe de saúde, tendo como prioridade o diagnóstico e o tratamento aplicados. Busca-se colaborar assim para a concretização da aplicação do conhecimento aos pacientes, criando uma estrutura funcional para que o conhecimento gerado seja transferido ao paciente e à sociedade. Podendo, sobretudo, auxiliar na elaboração de protocolos clínicos de diagnóstico e de tratamento. Este conjunto de ações visa qualificar o sistema de saúde com terapêuticas eficazes, baseadas no processo fisiopatológico e suportadas por desfechos clínicos relevantes. Desta forma, pretende-se contribuir com o desenvolvimento dos grupos de pesquisa envolvidos, colaborando tanto qualitativa quanto quantitativamente para o desempenho

científico e tecnológico mais qualificado, contribuindo, com isso, para o fortalecimento da pesquisa brasileira no cenário nacional e internacional.

13 ANEXOS

ANEXO A - Questionário demográfico

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



Nome: _____ No banco: _____
 Data: _____ Entrevistador: _____ Testagem: _____

QUESTIONÁRIO DEMOGRÁFICO

Fone Residencial: _____ Celular: _____ CEP: _____

Email: _____

Profissão: _____ Situação funcional: Ativa Desempregada Em benefício

End.Comercial: _____

Fone Comercial: _____

End. Parente _____ Fone: _____

Caso não possa ser encontrado falar com (recado):

Nome: _____ Relacionamento: _____

Residência: _____

1. Idade: _____ 2. Peso (Kg): _____

3. Altura (cm): _____

4. Estado civil: (1) vive sozinho(a) (2) casado(a)/amigado(a)/vive com companheiro(a)

5. Sexo: (1) Masculino (2) Feminino

6. Escolaridade (anos de estudo): _____

7. Turno de atividade: (1) M (2) T (3) N

8. Fuma? (1) Sim (2) Não

Se sim, Quantos cigarros por dia? _____ (NÚMERO DE CIGARROS, NÃO CARTEIRAS)

(4) Ex-fumante - Há quanto tempo? _____

9. Você já usou alguma destas substâncias?

SE RESPOSTA POSITIVA, PROSSEGUE AS PERGUNTAS ABAIXO:

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

ANEXO B - Questionário demográfico (continuação)

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

ANEXO C – Escala analógico visual

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

Nome: _____ No banco: _____



Data: _____ **Dia acompanhamento pesquisa:** _____

DIÁRIO DE SONO E DOR

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

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
.5	1.5	2.5	3.5	4.5	5.5	6.5	7.5	8.5	9.5	
SEM DOR/ CONFORTÁVEL					MUITÍSSIMA DOR/ MUITÍSSIMO DESCONFORTÁVEL					

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

2. Tomou medicação para dor?
 Sim Não, A que horas? _____ Medicação: _____
 Dosagem? _____

ANEXO D - Escala Perfil de dor crônica

GRUPO DE PESQUISA EM DOR & NEUROMODULAÇÃO



Nome: _____
 Data da entrevista: ___/___/___
 Entrevistador: _____

ETCC – Hepatite C
 Nº Banco: _____

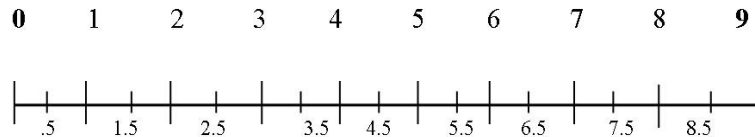
Estas perguntas avaliam as conseqüências da dor que vem sentindo, para respondê-las considere o que ocorre NOS ÚLTIMOS DIAS.

FREQUÊNCIA E INTENSIDADE DA DOR (range 0 a 30)

1. A frequência que sentiu algum tipo de dor

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que uma vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente

2. A média da intensidade da dor



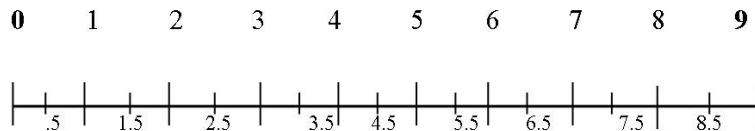
nenhuma dor

dor insuportável

3. Com que frequência sentiu dor intensa que durou de 1 hora ou mais

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que uma vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente

4. Quantifique a dor deste período



nenhuma dor

dor insuportável

INTERFERÊNCIA DA DOR NAS ATIVIDADES (range 0 a 36)

5. A dor interfere nas atividades de lazer

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que uma vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente

6. A dor interfere nas atividades do lar

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que uma vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente

7. A dor interfere nos relacionamentos

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que uma vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente

ANEXO E - Escala Perfil de dor crônica (continuação)

GRUPO DE PESQUISA EM DOR & NEUROMODULAÇÃO



Nome: _____
 Data da entrevista: ____/____/____
 Entrevistador: _____

ETCC – Hepatite C
 Nº Banco: _____

8. A dor interfere nos objetivos pessoais

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que uma vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente

9. A dor interfere no auto-cuidado

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que uma vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente

10. A dor interfere na organização do pensamento, resolução de problemas, concentração ou memória.

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que uma vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente

EFEITO DA DOR NAS EMOÇÕES (range 0 a 25)

11. A dor faz você se sentir triste ou deprimido (a)

0	1	2	3	4	5
Nunca	Quase nunca	Às vezes	Quase sempre	Freqüentemente	Extremamente freqüente

12. A dor faz você se sentir tenso (a), ansioso (a) ou nervoso (a)

0	1	2	3	4	5
Nunca	Quase nunca	Às vezes	Quase sempre	Freqüentemente	Extremamente freqüente

13. A dor faz você se sentir irritado (a) [bravo(a)]

0	1	2	3	4	5
Nunca	Quase nunca	Às vezes	Quase sempre	Freqüentemente	Extremamente freqüente

14. A dor faz você se sentir isolado (a) e sozinho (a)

0	1	2	3	4	5
Nunca	Quase nunca	Às vezes	Quase sempre	Freqüentemente	Extremamente freqüente

15. A dor tem diminuído sua vontade de aproveitar a vida

0	1	2	3	4	5
Nunca	Quase nunca	Às vezes	Quase sempre	Freqüentemente	Extremamente freqüente

ANEXO F – Escala consumo de álcool – AUDIT



GRUPO DE PESQUISA EM DOR & NEUROMODULAÇÃO

Nome: _____
 Data da entrevista: ___/___/___
 Entrevistador: _____

ETCC – Hepatite C
 NºBanco: _____

ANEXO H - TESTE AUDIT – Identificação do uso de álcool

<p>1. Qual a frequência do seu consumo de bebidas alcoólicas?</p> <p>(0) Nenhuma (1) Uma ou menos de uma vez por mês (2) 4 vezes por mês (3) 3 vezes por semana (4) 4 ou mais vezes por semana</p> <p>2. Quantas doses contendo álcool você consome num dia típico quando você está bebendo?</p> <p>(0) Nenhuma (1) 2 (2) 4 (3) 6 (4) 9 (5) 10 ou mais</p> <p>3. Qual a frequência que você consome 6 ou mais doses de bebida alcoólica em uma ocasião?</p> <p>(0) Nunca (1) Menos que mensalmente (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Diariamente ou quase diariamente</p> <p>4. Com que frequência durante os últimos doze meses você percebeu que não conseguia parar de beber uma vez que havia começado?</p> <p>(0) Nunca (1) Menos que mensalmente (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Diariamente ou quase diariamente</p> <p>5. Quantas vezes durante o ano passado você deixou de fazer o que era esperado devido ao uso de bebidas alcoólicas?</p> <p>(0) Nunca (1) Menos que mensalmente (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Diariamente ou quase diariamente</p>	<p>6. Quantas vezes durante os últimos doze meses você precisou de uma primeira dose pela manhã para sentir-se melhor depois de uma bebida?</p> <p>(0) Nunca (1) Menos que mensalmente (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Diariamente ou quase diariamente</p> <p>7. Quantas vezes durante o ano passado você se sentiu culpado ou com remorso depois de beber?</p> <p>(0) Nunca (1) Menos que mensalmente (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Diariamente ou quase diariamente</p> <p>8. Quantas vezes durante o ano passado você não conseguiu lembrar o que aconteceu na noite anterior porque você estava bebendo?</p> <p>(0) Nunca (1) Menos que mensalmente (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Diariamente ou quase diariamente</p> <p>9. Você foi criticado pelo resultado das suas bebidas?</p> <p>(0) Nunca (1) Menos que mensalmente (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Diariamente ou quase diariamente</p> <p>10. Algum parente, amigo, médico ou qualquer outro profissional da área da saúde referiu-se as suas bebidas ou sugeriu a você parar de beber?</p> <p>(0) Nunca (1) Menos que mensalmente (2) Mensalmente (3) Semanalmente (4) Diariamente ou quase diariamente</p>
--	---

ANEXO G – Escala sobre pensamento catastrófico

GRUPO DE PESQUISA EM DOR & NEUROMODULAÇÃO



Nome: _____
 Data da entrevista: ___/___/___
 Entrevistador: _____

ETCC – Hepatite C
 N°Banco: _____

Escala de Pensamento Catastrófico sobre a Dor

Instruções:

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

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

ANEXO H – Escala sobre ansiedade – IDATE TRAÇO-ESTADO

GRUPO DE PESQUISA EM DOR & NEUROMODULAÇÃO



Nome: _____
 Data da entrevista: ___/___/___
 Entrevistador: _____

ETCC – Hepatite C
 N°Banco: _____

ANEXO E - IDATE – TESTE DE ANSIEDADE TRAÇO-ESTADO
QUESTIONÁRIO DE AUTO-AVALIAÇÃO

Idade: ___ a ___ m	Data de nascimento: ___/___/___	Naturalidade: _____
Sexo: _____	Estado Civil: _____	Nível de instrução: _____
Profissão: _____	Ocupação atual: _____	

IDATE (PARTES I E II)
INSTRUÇÕES

Nas páginas seguintes há dois questionários para você responder. Trata-se de algumas afirmações que têm sido usadas para descrever sentimentos pessoais. Não há respostas certas ou erradas. Leia com toda atenção cada uma das perguntas da Parte I e assinale com um círculo um dos números (1, 2, 3 ou 4), à direita de cada pergunta, de acordo com a instrução do alto da página.

NÃO VIRE A PÁGINA ANTES DE RECEBER ORDEM.
TRABALHE RÁPIDO, PORÉM SEM PRECIPITAÇÕES.

Direitos reservados – Reprodução proibida CEPA – CENTRO EDITOR DE PSICOLOGIA APLICADA

PARTE I – IDATE ESTADO

Leia cada pergunta e faça um círculo ao redor do número à direita da afirmação que melhor indicar como você se sente agora, neste momento. Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar uma resposta que mais se aproxime de como você se sente neste momento.

AVALIAÇÃO

ANEXO I – Escala sobre ansiedade – IDATE TRAÇO-ESTADO (continuação)

	Muitíssimo -----4	Um pouco-----2
	Bastante-----3	Absolutamente não-----1
1 – Sinto-me calmo.....	1 2 3 4	
2 – Sinto-me seguro.....	1 2 3 4	
5 – Sinto-me à vontade.....	1 2 3 4	
6 – Sinto-me perturbado.....	1 2 3 4	
7 – Estou preocupado com possíveis infortúnios.....	1 2 3 4	
8 – Sinto-me descansado.....	1 2 3 4	
11 – Sinto-me confiante.....	1 2 3 4	
13 – Estou agitado.....	1 2 3 4	
14 – Sinto-me uma pilha de nervos.....	1 2 3 4	
16 – sinto-me satisfeito.....	1 2 3 4	
17 – Estou preocupado.....	1 2 3 4	
18 – Sinto-me confuso.....	1 2 3 4	
19 – Sinto-me alegre.....	1 2 3 4	

* Os itens demarcados em vermelhos são as perguntas de caráter positivo do IDATE – estado

OBS: Questões 6, 7 e 18 tem apenas 3 respostas possíveis. 1=1, 2 e 3=2, 4=4. Demais perguntas: 4 categorias de resposta.

ANEXO J – Escala sobre ansiedade – IDATE TRAÇO-ESTADO (continuação)

PARTE II – IDATE TRAÇO

Leia cada pergunta e faça um círculo em redor do número à direita que melhor indicar como você geralmente se sente.

Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar a resposta que mais se aproximar de como você se sente geralmente.

AVALIAÇÃO

	Quase sempre-----4	Às vezes-----2		
	Freqüentemente-----3	Quase nunca-----1		
1 – Sinto-me bem.....	1	2	3	4
2 – Canso-me facilmente.....	1	2	3	4
5 – Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rapidamente.....	1	2	3	4
7 – Sou calmo, ponderado e senhor de mim mesmo.....	1	2	3	4
8 – Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não as Consigo resolver	1	2	3	4
9 –Preocupo-me demais com as coisas sem importância.....	1	2	3	4
10 – Sou feliz.....	1	2	3	4
12 – Não tenho muita confiança em mim mesmo.....	1	2	3	4
16 – Estou satisfeito.....	1	2	3	4
17 – Idéias sem importância me entram na cabeça e ficam me preocupando.....	1	2	3	4
18 – Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça.....	1	2	3	4
20 – Fico tenso e perturbado quando penso em meus problemas do momento.....	1	2	3	4

* Os itens demarcados em vermelhos são as perguntas de caráter positivo do IDATE – estado

OBS: TODOS ITENS ESCORIADOS EM 3 RESPOSTAS, 2 E 3=2