

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

**ASSOCIAÇÃO DA ANSIEDADE COM INIBIÇÃO INTRACORTICAL E
MODULAÇÃO DESCENDENTE DA DOR NA SÍNDROME DOLOROSA
MIOFASCIAL**

LILIANE PINTO VIDOR

Orientador: Prof. Dr. Wolnei Caumo

Tese apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Medicina: Ciências Médicas,
UFRGS, como requisito para obtenção do
título de Doutor.

Porto Alegre, abril de 2014

CIP - Catalogação na Publicação

Pinto Vidor, Liliane

Associação da ansiedade com inibição intracortical e modulação descendente da dor na síndrome dolorosa miofascial / Liliane Pinto Vidor. -- 2014.
120 f.

Orientador: Wolnei Caumo.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. estimulação magnética transcraniana . 2. estimulação cerebral não invasiva. 3. ansiedade. 4. dor crônica . 5. síndrome dolorosa miofascial. I. Caumo, Wolnei, orient. II. Título.

Dedicatória

Aos meus amados pais, Newton Vidor (*in memoriam*) e Marlene Pinto Vidor. Seus ensinamentos são o alicerce da minha formação. Agradeço a minha Mãe todo o apoio, carinho, amizade, compreensão, incentivo e presença constante.

À minha amada dinda, Zélia de Paula, minha segunda Mãe, pelo carinho, incentivo, amizade e compreensão.

Aos meus amados irmãos, Viviane e Newton Júnior, pelo carinho, amizade, incentivo, apoio, compreensão e por nossa união.

Ao meu querido irmão de coração, Julio Carlos Pezzi, amigo de todas as horas, pelo incentivo, carinho e apoio constante.

Agradecimentos

Aos colegas do grupo de Dor e Neuromodulação, que colaboraram com a realização do meu doutorado, em especial as colegas Gabriela Laste e Monica Chassot, pelo apoio e amizade.

À Professora Dra. Maria Cristina Munerato, pelo apoio, carinho e amizade.

À Professora Dra. Roselene Jara Reis, exemplo de inspiração, pelo incentivo, carinho e amizade.

Ao Professor Dr. Felipe Fregni, orientador do exterior, pelo aprendizado constante e oportunidades oferecidas no início de minha jornada.

Aos amigos e colegas do Laboratório de Neuromodulação do *Spaulding Rehabilitation Hospital - Harvard Medical School e Principle Practice of Clinical Research* pelo companheirismo e coleguismo, durante realização do período de doutorado sanduíche. E, pela amizade, que apesar da distância permanece. Gostaria de agradecer em especial, a Ana Rita Martins, Maia Vergara Azoulay, Fiorella Miraval, Deniz Doruk, Rivail e Renata Brandão, pela amizade, carinho e companherismo.

Aos primos, Iara, Paulo e Ana Paula, e amigos fora do meio acadêmico, em especial à Fabiana Provenzi, pela amizade, carinho e compreensão de minha ausência, durante realização do doutorado.

Aos funcionários do PPGCM, pela simpatia e boa vontade nas informações e ajudas solicitadas.

À Engenharia Biomédica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo auxílio constante na manutenção da máquina de estimulação magnética transcraniana.

Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo financiamento do projeto e boa vontade nas informações e ajudas solicitadas.

À FAPERGS, pela aprovação do projeto, que possibilitou a compra dos equipamentos, realização da pesquisa e como consequência, esta tese de doutorado.

À CAPES – PROGRAMA GERAL DE COOPERAÇÃO INTERNACIONAL - pela oportunidade da realização do doutorado sanduíche, e, pelo aprendizado e crescimento profissional proporcionado.

À CAPES pela bolsa de doutorado.

À UFRGS e HCPA, pela oportunidade de aprendizado.

*É... é exatamente isso que a vida nos proporciona,
aprendizado constante e crescimento diário;
nestes não existe verdade absoluta, mas o que
acreditamos ser verdadeiro para nós.
Isto é a essência que nos impulsiona e faz crescer.
Na nossa jornada quase tudo é fugaz,
somente o que temos de verdadeiro permanece,
contudo o que julgamos ser a dificuldade
de hoje poderá refletir no sucesso de amanhã.
Nosso caráter, força interior, perseverança,
escolhas e atitudes ao longo da vida determinam
quem realmente somos e onde iremos chegar.
(Liliane Pinto Vidor - Fevereiro, 2014)*

Resumo

Introdução: Níveis elevados de ansiedade têm sido associados com intensidade e comportamento da dor em pacientes com dores aguda e crônica. Foi observado, em indivíduos com síndrome dolorosa miofascial (SDM), que o estresse e a ansiedade aumentam a predisposição para o desenvolvimento de pontos-gatilhos miofasciais. Adicionalmente a isto, existe a tendência do indivíduo experimentar emoções negativas em situações de estresse (neuroticismo), característica de personalidade associada ao traço de personalidade, que pode influenciar negativamente na experiência de dor. Indivíduos com alta ansiedade-traço são geralmente hipersensíveis a estímulos e psicologicamente mais reativos. É concebível supôr a coexistência de alteração na excitabilidade cortical, entre dor crônica e ansiedade nestes pacientes. Para melhorar a compreensão dos mecanismos centrais relacionados à ansiedade e à dor crônica, avaliou-se os parâmetros de excitabilidade cortical, usando estimulação magnética transcraniana (EMT), pulso único e pareado. Nossa hipótese é que a excitabilidade corticoespinal seja modulada pela ansiedade favorecendo a perda de influxo inibitório descendente.

Objetivos: O presente estudo teve como objetivo responder a três perguntas relacionadas à síndrome dolorosa miofascial (SDM): 1) A excitabilidade do córtex motor está relacionada com a ansiedade-traço? 2) A ansiedade-traço modula alterações da excitabilidade corticoespinal, após dor evocada pelo *Quantitative Sensory Testing* (QST)? 3) A ansiedade-traço prevê resposta à dor evocada pelo QST, se receber simultaneamente um estímulo heterotópico [*Conditioned Pain Modulation* (CPM)]?

Pacientes e métodos: Foram incluídas mulheres com SDM (n = 47) e controles saudáveis (n = 11), com idade entre 19 e 65 anos. A excitabilidade do córtex motor foi avaliada pela EMT, e a ansiedade foi avaliada com base no Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE). A incapacidade relacionada à dor foi avaliada pelo perfil da escala de dor crônica para a população brasileira (B:PCP:S), e as medidas psicofísicas da dor foram medidas pelo QST e CPM.

Resultados: Nas pacientes, a ansiedade-traço foi positivamente correlacionada com a facilitação intracortical (FIC) no *baseline* e após a dor evocada pelo QST ($\beta = 0,05$ e $\beta = 0,04$, respectivamente) e negativamente relacionada com o período de silêncio cortical (PSC) no *baseline* e após a dor evocada pelo QST ($\beta = -1,17$ e $\beta = -1,23$, respectivamente) ($P < 0,05$ para todas as comparações). Após dor evocada pelo QST, a incapacidade

relacionada à dor crônica foi positivamente correlacionada com a FIC ($\beta = 0,02$) ($P < 0,05$). Os escores de dor durante o CPM foram positivamente correlacionados com a ansiedade-traço, quando a incapacidade relacionada à dor crônica foi igualmente alta ($\beta = 0,39$, $P = 0,02$). A excitabilidade cortical das controles saudáveis permaneceu inalterada após o QST.

Conclusões: Estes resultados sugerem que, na SDM, o desequilíbrio entre os sistemas excitatórios e inibitórios descendentes do trato corticoespinal está associado concomitantemente a maiores níveis de ansiedade-traço e maiores níveis de incapacidade funcional ocasionados pela dor crônica.

Palavras-chave: estimulação magnética transcraniana, dor crônica, estimulação cerebral não invasiva, neuromodulação, ansiedade, síndrome dolorosa miofascial.

Abstract

Background: High levels of anxiety have been associated with the intensity and pain behavior in patients with acute and chronic pain. It was observed that in subjects with myofascial pain (SDM), stress and anxiety syndrome increase the predisposition for the development of myofascial trigger points. In addition to this, there is a tendency of individuals to experience negative emotions in stressful situations (neuroticism), personality characteristic associated with trait personality that may negatively influence in the experience of pain. Individuals with higher trait anxiety are usually hypersensitive to stimuli and more psychologically reactive. It is conceivable to assume the co-existence of change in cortical excitability, chronic pain and anxiety, in these patients. To improve the understanding of the central mechanisms related to anxiety and chronic pain, we assessed cortical excitability parameters by single and paired pulse transcranial magnetic stimulation (TMS). We hypothesize that corticospinal excitability is modulated by anxiety favoring loss of descendent inhibitory influx.

Objectives: This study aimed to answer three questions related to chronic myofascial pain syndrome (MPS): 1) Is the motor cortex excitability, as assessed by transcranial magnetic stimulation parameters (TMS), related to state-trait anxiety? 2) Does anxiety modulate corticospinal excitability changes after evoked pain by Quantitative Sensory Testing (QST)? 3) Does the state-trait anxiety predict the response to pain evoked by QST if simultaneously receiving a heterotopic stimulus [Conditional Pain Modulation (CPM)]?

Patient and methods: We included females with chronic MPS (n=47) and healthy controls (n=11), aged from 19 to 65 years. Motor cortex excitability was assessed by TMS, and anxiety was assessed based on the State-Trait Anxiety Inventory. The disability related to pain (DRP) was assessed by the Profile of Chronic Pain scale for the Brazilian population (B:PCP:S), and the psychophysical pain measurements were measured by the QST and CPM.

Results: In patients, trait-anxiety was positively correlated to intracortical facilitation (ICF) at baseline and after QST evoked pain ($\beta = 0.05$ and $\beta = 0.04$, respectively) and negatively correlated to the cortical silent period (CSP) ($\beta = -1.17$ and $\beta = -1.23$, respectively) ($P < 0.05$ for all comparisons). After QST evoked pain, the DRP was positively correlated to ICF ($\beta = 0.02$) ($P < 0.05$). Pain scores during CPM were positively correlated with trait-anxiety when it was concurrently with high DRP ($\beta = 0.39$; $P = 0.02$).

Controls' cortical excitability remained unchanged after QST.

Conclusions: These findings suggest that, in chronic MPS, the imbalance between excitatory and inhibitory descending systems of the corticospinal tract is associated with higher trait-anxiety concurrent with higher DRP.

Keywords: Transcranial magnetic stimulation, chronic pain, noninvasive brain stimulation, neuromodulation, anxiety, myofascial pain syndrome.

Lista de Tabelas

Artigo

Table 1. Sample characteristics. Data presented as Mean \pm SD or median (interquartile) or proportion (n=47)	75
Table 2. Measurements of motor cortex parameters using transcranial magnetic stimulation (n=47)	76
Table 3. Linear regression of the relationship between cortical excitability parameters and potential confounding factors (n=47)	79
Table 4A. Multivariate linear regression analysis of the relationship between trait anxiety and motor cortex excitability before QST evoked pain (n=47)	80
Table 4B. Multivariate linear regression analysis of the relationship between trait anxiety and motor cortex excitability after QST evoked pain (n=47)	81
Table 5. Relationship between CPM, trait-anxiety level and pain on the B-PCP:S (n=47)	85

Lista de Figuras

Revisão da Literatura

Figura 1. Fluxograma do cruzamento das palavras-chave nas principais bases de dados	18
Figura 2. Modelo de dor, medo e fuga (Leeuw <i>et al</i> , 2007)	27
Figura 3. EMT (Modelo Magstim); Laboratório de Neuromodulação, Spaulding Rehabilitation Hospital, Harvard Medical School, Prof. Dr. Felipe Fregni	33
Figura 4. Limiar Motor (Kabayashi & Pascual-Leone, 2003)	33
Figura 5. Exemplo de uma medida de de limiar motor. Dado obtido no Laboratório de Neuromodulação, Spaulding Rehabilitation Hospital, Harvard Medical School, Prof. Dr. Felipe Fregni	34
Figura 6. Exemplo de uma medida de de potencial evocado motor (130% do LM). Dado obtido no Laboratório de Neuromodulação, Spaulding Rehabilitation Hospital, Harvard Medical School, Prof. Dr. Felipe Fregni	35
Figura 7. Período de Silêncio Cortical (Kabayashi & Pascual-Leone, 2003)	36
Figura 8. Exemplo de uma medida de de período silente cortical (130% do LM). Dado obtido no Laboratório de Neuromodulação, Spaulding Rehabilitation Hospital, Harvard Medical School, Prof. Dr. Felipe Fregni	36
Figura 9A-B. Exemplo de uma medida de inibição intracortical curta e facilitação intracortical curta (EC:80%; ET:130% do LM). Dados obtidos no Laboratório de Neuromodulação, Spaulding Rehabilitation Hospital, Harvard Medical School, Prof. Dr. Felipe Fregni	37
Figura 10. Modelo conceitual, construído a partir da base teórica, que sustenta este estudo	43

Lista de Figuras

Artigo

- Figure 1. Flow of sequence of study steps 72
- Figure 2. Example of 10 averaged transcranial magnetic stimulus-induced MEPs at the First Dorsal Interosseus (FDI) before and after the Quantitative Sensory Testing (QST) 77
- Figure 3. (A) MEP before and after the QST in patients and controls. The MEP remains unchanged in controls before and after the QST ($P>0.05$) 78
- (B) Conditioned pain modulation (CPM). Reduction in pain intensity (conditioned pain modulation) between thermal pain measures (test stimulus) before and after the cold-pressor task (CPM-TASK, conditioning stimulus). Bars express the standard error of the mean (S.E.M.) before and during the heat pain threshold induced by QST (n=47) 82
- Figure 4. Relationship between the percentage of pain reduction during the cold-pressor task (CPM-TASK on the numerical pain scale (NPS₀₋₁₀) and the Disability related to pain (DRP) (A), and the trait-anxiety (B), (n=47) 84

Lista de Abreviaturas

B-PCS	<i>Brazilian Portuguese Catastrophizing Scale</i>
B-PCP:S	<i>Screen for a Brazilian Population</i>
COMT	<i>Catecol-O-metiltransferase</i>
CPM	<i>Conditioned Pain Modulation</i>
CSP	<i>Cortical Silent Period</i>
D	Mecanismo – Direto
DN4	<i>Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire</i>
DNIC	<i>Diffuse Noxious Inhibitory</i>
DRP	<i>Disability Related to Pain</i>
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EAV	Escala Analógica Visual
EMT	Estimulação Magnética Transcraniana
EC	Estímulo Condicionado ou Condicionante
ET	Estímulo Teste
FIC	Facilitação Intracortical Curta
GABA	<i>Gamma-AminoButyric Acid</i>
HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
HPT	<i>Heat Pain Threshold</i>
I	Mecanismo-Indireto
IIC	Inibição Intracortical Curta
IDATE	Inventário de Ansiedade Traço – Estado
ICF	<i>Intracortical Facilitation</i>
IIEs	Intervalo Inter-Estímulos
LDC	Limiar de Dor ao Calor
LM	Limiar Motor
LTP	<i>Long Term Potentiation</i>
MEP	<i>Motor-Evoked Potentials</i>
MPS	<i>Myofascial Pain Syndrome</i>
MTrPs	<i>Myofascial Trigger Points</i>

NMDA	<i>N-metil D-Aspartato</i>
OCD	<i>Obsessive-Compulsive Disorder</i>
PSC	Período de Silêncio Cortical
PEM	Potencial Evocado Motor
PSP	<i>Postsynaptic Potential</i>
PTSD	<i>Post-traumatic Stress Disorder</i>
QST	<i>Quantitative Sensory Testing</i>
MT	<i>Resting Motor Threshold</i>
SICI	<i>Short Intracortical Inhibition</i>
SDM	Síndrome Dolorosa Miofascial
SDM	<i>Standardizing Difference Mean</i>
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
STAI	<i>State-Trait Anxiety Inventory</i>
TMS	<i>Transcranial Magnetic Stimulation</i>
TEPT	Transtorno de Estresse Pós-traumático
TOC	Transtorno Obsessivo Compulsivo
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>

Sumário

1	Introdução	15
2	Revisão da literatura	17
2.1	Estratégias para localizar e selecionar informações	17
2.2	Dor crônica	19
2.2.1	Síndrome dolorosa miofascial	19
2.2.2	Pensamento catastrófico sobre a dor	21
2.2.3	Incapacidade relacionada à dor crônica	22
2.2.4	Processamento e modulação da dor	22
2.2.5	Ansiedade	25
2.2.6	Estimulação magnética transcraniana e excitabilidade cortical na dor crônica e transtornos de ansiedade	32
2.2.7	<i>Conditioned pain modulation</i>	39
2.2.8	Modelo conceitual	42
3	Objetivos	44
3.1	Objetivo principal	44
3.2	Objetivos secundários	44
4	Referências bibliográficas da revisão	45
5	Artigo em inglês	65
6	Considerações finais	99
6.1	Conclusões	99
6.2	Perspectivas	99
7	Anexos	100
7.1	Consentimento informado livre e esclarecido	100
7.2	Grupo Controle	104
7.3	Questionários	105
7.4	Artigo	119

1 Introdução

A dor é um problema comum que afeta pessoas de todas idades, grupos sócio-econômicos e etnias. É uma experiência complexa e subjetiva que não está linearmente relacionada ao nível de nocicepção. Estudos em animais e humanos constataram que o processamento da informação nociceptiva e a percepção da dor estão sujeitas a modulações pró- e anti-nociceptivas. Estas modulações podem ser iniciadas por reflexo ou por manipulações contextuais da experiência de dor, incluindo fatores cognitivos, emocionais (Bingel & Tracey, 2008), variáveis genéticas, culturais, sócio-econômicas e, também, pela personalidade do indivíduo (Holdcroft & Power, 2003).

Considerando o sofrimento psicossocial e relevância do problema, assim como a alta incidência de sintomas depressivos, de ansiedade, de pensamentos catastróficos e de incapacidade funcional para atividades de vida diária (*World Health Organization*, 2003), aos quais estes indivíduos estão expostos, têm crescido muito o número de estudos sobre a co-ocorrência de dor crônica e desordens de ansiedade (Asmundson & Katz, 2009) nas últimas décadas. Tem sido observado que níveis elevados de ansiedade estão associados com a intensidade e o comportamento da dor em pacientes com dores aguda e crônica (Kain *et al*, 2000; Van den Hout *et al*, 2001). Foi observado, por exemplo, que indivíduos com experiência de estresse e ansiedade têm maior predisposição para desenvolver pontos-gatilhos e, por isso, síndrome dolorosa miofascial (Schabrun & Hodges, 2005). Outros estudos mostraram que pessoas com elevados níveis de ansiedade são mais suscetíveis a interpretar sintomas somáticos como aversivos ou perigosos, além de possuírem crenças catastróficas sobre a dor, o que pode levar a um desfecho insatisfatório na presença de dor crônica (Asmundson & Norton, 1995). Adicionalmente ao supracitado, existe a tendência do indivíduo experimentar emoções negativas em situações de estresse (neuroticismo), característica de personalidade associada ao traço de personalidade, que influencia negativamente a experiência de dor (Wade *et al*, 1992).

Ao longo dos anos, técnicas de imagem funcional têm sido usadas para investigar as bases neurais da percepção da dor. Elas têm mostrado que estímulos nociceptivos atuam dentro de um leque muito variado de estruturas cerebrais corticais e subcorticais (Garcia-Larrea *et al*, 2003). Atualmente, a estimulação magnética transcraniana é uma ferramenta auxiliar de diagnóstico adicional para compreensão de processos neurofisiopatológicos.

Estudo realizado por Wassermann *et al* (2001) mostrou que o potencial evocado motor (PEM) está correlacionado ao neuroticismo, em indivíduos com níveis elevados de ansiedade-traço. Da mesma forma, estudo em indivíduos com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) mostrou que a inibição intracortical curta (IIC) está diminuída, quando comparada com a de indivíduos psiquiatricamente normais (Radhu *et al*, 2013).

Estudos experimentais, de modo semelhante, suportam a associação entre ansiedade e dor crônica (Keogh & Mansoor, 2001; Keogh & Cochrane, 2002), e o estímulo de *conditioned pain modulation* (CPM) tem sido utilizado para estudar os mecanismos inibitórios, que modulam o processamento de dor e ansiedade na medula espinhal (Le Bars *et al*, 1979a;b; Schouenborg & Dickenson, 1985).

Apesar da existência de estudos que mostrem a associação entre ansiedade e dor crônica, ainda existe necessidade de realização de estudos relacionados aos mecanismos neurofisiopatológicos a eles correlacionados. Sendo assim, idealizamos esse estudo para investigar a associação da ansiedade com inibição intracortical e modulação descendente da dor na síndrome dolorosa miofascial. Nossa hipótese é a de que a excitabilidade córtico-espinhal é modulada pela ansiedade, favorecendo a perda de influxo inibitório descendente, em pacientes com síndrome dolorosa miofascial cérvico-craniofacial.

A estrutura da apresentação deste trabalho segue as normas do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. A presente pesquisa originou um artigo que esta publicado na revista BioMed Central – Neuroscience, de 19 de março de 2014, volume 15, fascículo 1, página 42. [*Epub ahead of print*] (doi: 10.1186/1471-2202-15-42).

2 Revisão da literatura

2.1 Estratégias para localizar e selecionar informações

Na revisão da literatura, buscamos ressaltar os principais aspectos relacionados à *dor crônica, síndrome dolorosa miofascial, ansiedade, excitabilidade cortical (avaliada por estimulação magnética transcraniana) e conditioned pain modulation (CPM)*.

Os ensaios clínicos randomizados, cegos ou duplo-cegos, controlados, metanálises, artigos de revisão sistemática e artigos de revisão, em animais e humanos, foram pesquisados nas seguintes bases de dados MEDLINE (PubMed - MeSH), LILACS (BIREME) e ScIELO de 1990 a 2014. Foram ainda utilizados os bancos de tese da CAPES, livros-texto e monografias buscando identificar materiais relevantes. Além disso, os artigos selecionados serviram de base para localizar outros estudos não contemplados nesta busca. As palavras-chave empregadas foram: *anxiety disorders OR neuroticism OR personality trait, chronic pain, pain modulation, myofascial pain syndromes (theory, diagnostic, etiology), catastrophization OR pain catastrophizing, transcranial magnetic stimulation (TMS) OR cortical excitability and diffuse noxious inhibitory control (DNIC) OR conditioned pain modulation (CPM)* em diversas combinações buscando a descrição dos tópicos abordados nesta tese. Os artigos que não contemplaram os critérios do cruzamento das palavras-chave ou que não estavam especificamente relacionados com o tema abordado foram excluídos. No total, foram selecionados 234 artigos e 12 livros. Foram utilizados 154 artigos para descrição individual dos temas abordados, sendo alguns deles citados como referência em artigos previamente selecionados. Os outros 80 artigos refletem o cruzamento das palavras-chave. A **figura 1** mostra o fluxograma do cruzamento das palavras-chave nas principais bases de dados.

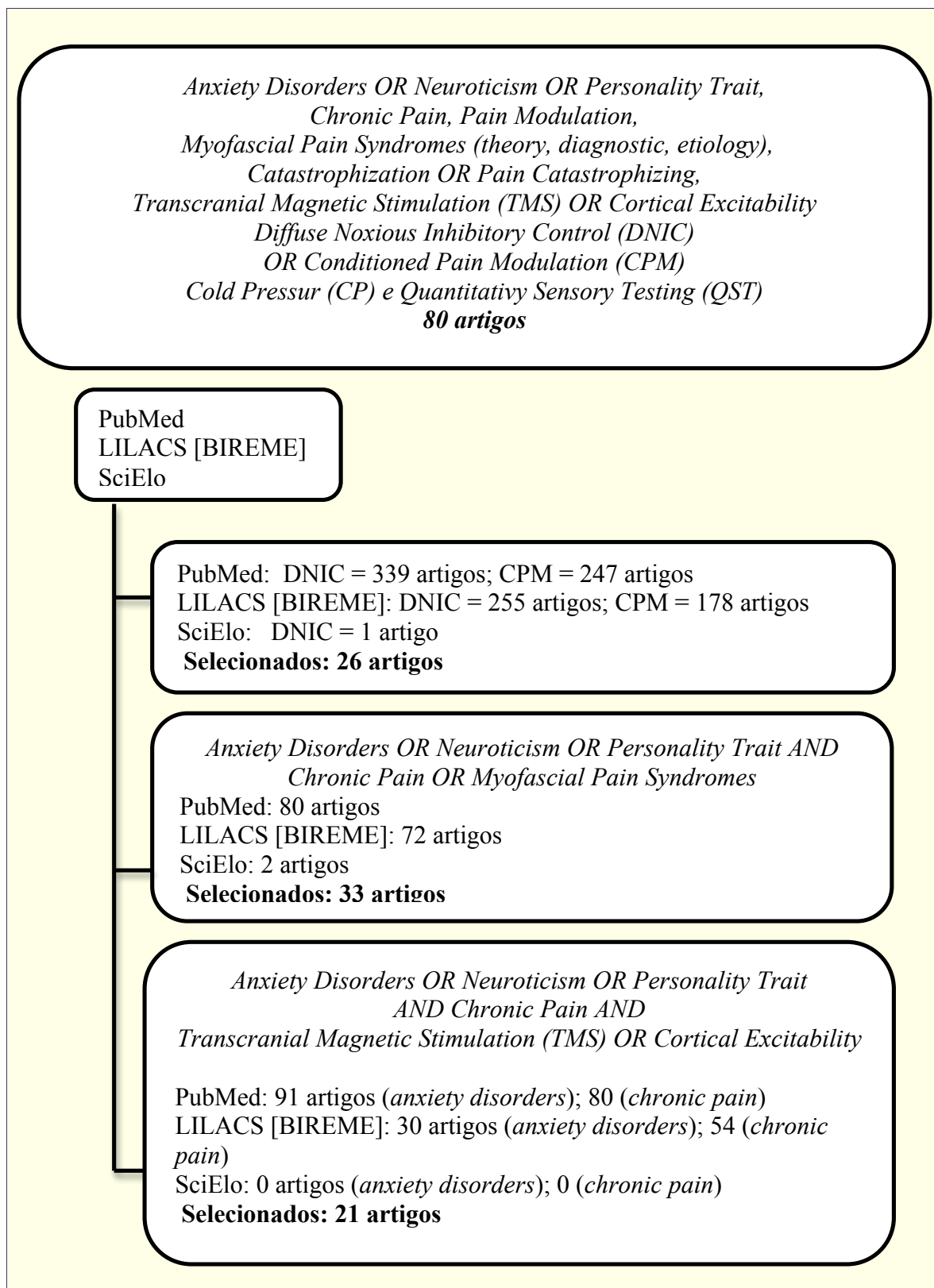


Figura 1. Fluxograma do cruzamento das palavras-chave nas principais bases de dados.

2.2 Dor crônica

2.2.1 Síndrome Dolorosa Miofascial

Dor musculoesquelética é uma forma comum de dor crônica, que acomete 15 a 47% da população (Cimmino *et al*, 2011). A síndrome dolorosa miofascial (SDM), causa comum de dor musculoesquelética, é identificada em mais de 85% dos pacientes encaminhados para clínicas especializadas em manejo da dor (Borg-Stein & Simons, 2002). Caracteriza-se por pontos-gatilhos miofasciais em bandas tensas do músculo esquelético, tendões e fâscias, dor referida, sensibilidade local, disfunção motora, fenômenos autonômicos, hiperexcitabilidade do sistema nervoso central e respostas contráteis breves, durante a estimulação mecânica dos pontos-gatilhos miofasciais (Simons *et al*, 1999). Apesar das diversas teorias, a natureza exata dos pontos-gatilhos miofasciais é desconhecida (Fricton *et al*, 1985). As teorias mais aceitas para explicação de sua formação são: *i*) a da crise energética (Hong, 1996; Simons *et al*, 1999); *ii*) a do ruído da placa motora (Simons, 2001); *iii*) a integrada (Simons *et al*, 1999); *iv*) a radiculopática (Gunn, 1997). Conceitos atuais de dor crônica, geralmente, incorporam uma interação complexa entre nocicepção periférica e sensibilização central, na SDM (Mense, 1997).

As causas mais comuns da SDM são sobrecarga muscular aguda, microtraumatismos musculares repetitivos (sobrecarga repetitiva crônica) e uso excessivo dos músculos (Borg-Stein & Simons, 2002). Contudo, outros fatores podem, igualmente, contribuir para o surgimento da SDM, entre eles: contusões, estiramentos, acidentes automobilísticos (chicote com comprometimento da região cervical ou lombar), postura inadequada, hábito não funcional, esforço muscular, imobilização, más condições ergonômicas (Fricton, 1994; Sakata & Issy 2008), insuficiências tireoidiana, estrogênica, de vitaminas e minerais e infecções virais ou parasitárias crônicas (Yap, 2007). Além disso, é relatado na literatura pontos comuns entre dor musculoesquelética e ansiedade, a saber: *i*) a tensão muscular está incluída como uma parte do critérios de diagnóstico de transtorno de ansiedade generalizada (Andrews *et al*, 2010); *ii*) a dor é um sintoma comum e um bom indicador de um transtorno de ansiedade (Means-Christensen *et al*, 2008); *iii*) a ansiedade eleva o potencial para cronificação da dor (Linton, 2000; Karakurum *et al*, 2004); *v*) fatores genéticos, com o envolvimento de haplótipos de genes catecol-O-

metiltransferase (COMT), têm sido implicados no desenvolvimento de dor muscular (Tchivileva *et al*, 2010). Associação entre COMT e desordens de ansiedade, também tem sido verificada. Por exemplo, existe relação entre o polimorfismo do COMT e ansiedade fóbica, vulnerabilidade à ansiedade generalizada, processamento de transtorno de ansiedade e medo (Montag *et al*, 2008); *vi*) mulheres parecem ser mais vulneráveis a dor musculoesquelética, medo e ansiedade (Stoyanova & Hope, 2012); *vii*) baixos níveis de serotonina e dopamina são encontradas, tanto na dor musculoesquelética como na ansiedade (Wolfe *et al*, 1997; Wood *et al*, 2007; Nikolaus *et al*, 2010).

Na SDM, estudos mostram que a ansiedade, também aumenta o tônus simpático e causa privação do sono, o que pode levar a fadiga, tensão muscular e diminuição do limiar de dor à pressão (Ge *et al*, 2006). Evidências sugerem que respostas anormais ao estresse, em pacientes com SDM, refletem a ativação do sistema nervoso simpático e sistema hipotálamo-pituitária-adrenal (Eixo HPA) (Yoshihara *et al*, 2005). O estresse pode contribuir tanto com o mecanismo periférico como central da SDM. No sistema periférico, períodos prolongados de estresse podem contribuir para a cronificação do ponto-gatilho miofascial através do persistente aumento do tônus muscular (Treaster *et al*, 2006). O sistema nervoso simpático causa constrição capilar, bem como participa na ativação de nociceptores sensibilizados (Maekawa *et al*, 2002). Além disso, este pode modular a liberação de acetilcolina na placa motora muscular (teoria do ruído da placa motora para formação de pontos-gatilhos miofasciais) (Maekawa *et al*, 2002). Centralmente, o estresse crônico tem um papel importante sobre a neurogênese e a neurotransmissão hipocampal (McEwen, 2007), podendo resultar em efeitos duradouros sobre o hipocampo, como evidenciado pela atrofia neuronal, em várias condições de dor crônica, incluindo a fibromialgia (Duric & McCarson, 2006; Lutz *et al*, 2008; Emad *et al*, 2008). Essa hipoatividade do hipocampo ao estresse disfuncional pode ter um papel importante na geração e na manutenção da hiperalgesia de pontos-gatilhos miofasciais.

Os mecanismos de *bottom-up* e *top-down* na SDM geram hipersensibilização e induzem alterações de excitabilidade, e estas alterações demonstram serem comuns tanto à dor crônica, como à ansiedade (Henriksson, 2003).

Diagnóstico da síndrome dolorosa miofascial

Para o diagnóstico são importantes a anamnese e o exame físico. A SDM é uma condição dolorosa muscular regional, caracterizada pela ocorrência de bandas musculares tensas palpáveis, nas quais se identificam pontos intensamente dolorosos, os pontos-gatilhos miofasciais (Simons *et al*,1999), os quais podem ser ativos ou latentes. Os ativos são focos de irritabilidade sintomático-muscular, situados em bandas musculares tensas, em regiões onde há dor. Quando pressionado, gera dor referida em áreas padronizadas, reproduzíveis para cada músculo. A dor é espontânea ou surge durante a movimentação, limita a amplitude de movimento e pode causar sensação de fraqueza muscular (Siqueira & Teixeira, 2001). Os latentes são pontos dolorosos com características similares às dos ativos, mas presentes em áreas assintomáticas e não se associam a dor durante atividades físicas normais. Podem ser menos dolorosos à palpação e produzir disfunção menor, que os pontos-gatilhos ativos (Siqueira &Teixeira, 2001). Diante de estressores físicos exógenos, endógenos ou emocionais tornam-se ativos, gerando síndromes dolorosas e/ou incapacidade funcional (Gal *et al*, 1991). Esses pontos podem permanecer assintomáticos, durante períodos prolongados e ocasionam sensibilização das fibras nervosas de baixa velocidade de condução em associação à vasoconstrição decorrente do aumento da atividade neurovegetativa simpática (Sola & Bonica, 2001). Ao exame clínico, é importante observar: i) banda tensa; ii) nódulo sensível; iii) reconhecimento da dor; iv) dor referida; v) resposta contrátil local; vi) amplitude de movimento limitada; vii) contração dolorosa; viii) fraqueza (Simons *et al*, 1999)

2.2.2 Pensamento catastrófico sobre a dor

Pensamento catastrófico é definido como uma impressão negativa exagerada dos estímulos dolorosos e da experiência de dor (Sullivan & Pivik, 1995). Estudos têm identificado relação entre catastrofização e ansiedade (Geisser *et al*, 1994a), incapacidade funcional (Martin *et al*, 1996), intensidade de dor (Lefebvre *et al*, 1995; Beneciuk *et al*, 2010), interferência com atividades de vida diária (Geisser *et al*, 1994b), disfunção psicossocial (Hill *et al*, 1995) e qualidade de vida (Lame *et al*, 2005). A catastrofização pode ser interpretada como uma causa ou uma consequência da dor crônica (Sullivan *et al*, 2001).

2.2.3 Incapacidade relacionada à dor

A dor é a principal causa de incapacidade. A dor crônica musculoesquelética representa uma importante causa de redução da funcionalidade, sendo mais marcante no gênero feminino (Mäkelä *et al*, 1993). Porém cerca de 30% da incapacidade funcional no homem é devido ao humor negativo (Hirsh *et al*, 2006). A incapacidade funcional parece ser um problema complexo e multidimensional, no qual variáveis psicossociais podem ser, igualmente, relevantes. Entre estas, encontramos depressão, ansiedade e humor negativo (Linton, 2000).

2.2.4 Processamento e modulação da dor

Dor é uma experiência individual e multidimensional complexa (Melzack & Wall, 1965), na qual uma grande rede neural é acessada, durante seu processamento no sistema nervoso periférico (SNP), sistema nervoso autônomo (SNA) e em muitas áreas do sistema nervoso central (SNC) (Kandel *et al*, 2013). Os sistemas neurobiológicos da nociceção e dor são plásticos, ou seja, quando submetidos à nociceção significativa, a função pode mudar. A cronificação da dor pode ocorrer por diversos meios, entre eles: por lesões físicas (por exemplo: traumatismos, esforços musculares) ou psicológicas (por exemplo: ansiedade, depressão). Sobretudo, independente do antecedente de sua instalação, a neuroplasticidade decorrente é não funcional, ou seja, maladaptada (Wall & Melzack, 1994; Saab, 2012). A dor crônica é um processo em que tanto o SNP como o SNC desenvolvem um aumento de sensibilidade para diferentes sinais sensoriais (sensibilização), e vários processos neurobiológicos estão envolvidos nessa sensibilização. No SNP, os nociceptores ficam mais sensíveis aos mediadores da dor e a modulação destes nociceptores leva a sensibilização periférica. Assim, há aumento da atividade espontânea neuronal, diminuição do limiar necessário para ativação dos nociceptores e aumento da resposta a estímulos (Sakata & Issy, 2008). Diferentes processos ocorrem para ocasionar a sensibilização central. Entre eles, citamos o mecanismo do *long term potentiation* (LTP), *wind-up* e sensibilização central heterossináptica. O LTP é uma atividade sincronizada de elementos pré- e pós-sinápticos, que promove um aumento da eficácia de sinapses excitatórias para o corno dorsal da medula, após estimulação de curta duração e alta frequência destas sinapses (Svendsen *et al*, 1997). O *wind-up* consiste em um aumento da resposta dos neurônios de variação dinâmica ampla na medula espinhal,

quando se aplica um estímulo repetitivo, porém de baixa frequência e com intensidade constante e suficiente para ativar as fibras C. Este fenômeno é importante e tem sido bem demonstrado no corno posterior da medula (Baranauskas & Nistri, 1998). Na sensibilização central heterossináptica, há abertura de sinapses silenciosas com aumento da excitabilidade dos neurônios do corno posterior da medula, decorrente da chegada de um grande número de estímulos nociceptivos de aferentes primários de baixo limiar, durante décimos de minuto. Como decorrência há propagação de hipersensibilidade a regiões além do tecido lesado e dor intensa (Ren & Dubner, 1999). Deste modo, na sensibilização central encontramos um aumento da atividade espontânea, diminuição do limiar à dor, despolarização prolongada após estímulos repetidos e expansão de campos receptivos periféricos (Ren & Dubner, 1999; Woolf & Salter, 2000; Albanese *et al*, 2007). Esta persistente entrada nociceptiva induz a uma plasticidade maladaptada cerebral, que, por conseguinte, ocasiona a manutenção da dor (Woolf & Salter, 2000; Albanese *et al*, 2007). Van wijk & Veldhuijzen (2010) demonstraram que a modulação endógena da dor, através de vias descendentes, pode inibir ou facilitar a transmissão da informação nociva. No entanto, apesar de algumas influências descendentes estarem tonicamente ativas, o equilíbrio entre inibição e facilitação é dinâmico e pode ser alterado em diferentes estados comportamentais, emocionais e patológicos (Heinricher *et al*, 2009). Estudos mostram que o estresse intenso e o medo estão associados à hipoalgesia (diminuição da resposta a estímulos nocivos). O que reflete um deslocamento em direção à inibição (Heinricher *et al*, 2009).

A teoria do portão, proposta por Melzack & Wall (1965), contribuiu enormemente para compreensão do mecanismo de modulação da dor. Segundo esta teoria, a dor é o resultado de uma interação entre três sistemas (dimensões), que atuam no processamento de estímulos nociceptivos: *i*) o sistema sensorial-discriminativo, que reflete o processamento de estímulos nociceptivos em circunstâncias normais, *ii*) o sistema afetivo-motivacional, que diz respeito à resposta afetiva, como reação direta ao estímulo, e *iii*) o sistema cognitivo-avaliativo, que diz respeito ao desconforto emocional, que é causado pela dor. Esta teoria postula um mecanismo de portão no corno dorsal da medula espinhal, o qual regula a passagem de sinais nociceptivos do SNP para o SNC. Atualmente, sabe-se que o portão regula o influxo de impulsos nociceptivos, mesmo antes de se criar percepção à dor. A variação na passagem dos potenciais de ação (nociceptivos), que o portão produz,

é determinada pela atividade de fibras $A\alpha$, $A\beta$, $A\delta$ e C, e, também, por influências cognitivas. Os impulsos aferentes conduzidos pelas fibras $A\alpha$ e $A\beta$ inibem, no corno posterior da medula espinal, a transmissão dos impulsos aferentes nociceptivos conduzidos pelas fibras $A\delta$ e C (Kandel *et al*, 2013).

A partir da teoria do portão, a medula espinal, que, tradicionalmente, foi considerada uma simples estação intermediária para os impulsos sensoriais, permite, agora, não somente a recepção e a transmissão dos impulsos sensoriais, como, também, um elevado grau de modulação central, envolvendo abstração local, integração, seleção e dispersão apropriada dos impulsos sensoriais. Esta complexa forma de processamento medular é ativada por meio de fenômenos centrais de convergência e somação, bem como por meio de influências excitatórias e inibitórias, envolvendo vias neuronais periféricas, interneurônios locais, vias neuronais do tronco encefálico, supraespinhais e do córtex cerebral (Basbaum & Fields, 1978; 1984; Wall & Melzack, 1994).

Em 1989, Melzack propôs a teoria da "neuromatriz", outra grande contribuição científica deste autor (Melzack, 1999). No entanto, esta teoria sofreu reformulações ao longo dos anos, sendo hoje conhecida como "matriz de dor", a qual possui um sentido muito diferente da concepção inicialmente sugerida por Melzack (Iannetti & Mouraux, 2010). A "matriz de dor" constitui uma *representação* (Treede *et al*, 1999) ou uma *assinatura* (Tracey & Mantyh, 2007) de dor no cérebro e é uma janela para estudar processos neurais subjacentes de função e disfunção de dor em humanos (Apkarian *et al*, 2005). Esta teoria não deve ser vista como uma entidade independente e estática, mas como um substrato, que é ativamente modulado por uma variedade de regiões cerebrais (Bingel & Tracey, 2008). As regiões cerebrais mais comumente referidas como "matriz de dor" incluem: córtex somatossensorial primário (S1) e secundário (S2), córtex insular, córtex cingulado anterior, córtex pré-frontal, hipocampo, tálamo, haste do cérebro, amígdalas, substância cinzenta periaquedutal, núcleos da base e cerebelo (Ploghaus *et al*, 1999; Apkarian *et al*, 2005; Bingel & Tracey, 2008). A ativação das áreas cerebrais são dependentes de fatores, que precisam interagir, para contribuir com a percepção individual de dor (por exemplo, cognição, humor, lesões, etc) (Bingel & Tracey, 2008). A matriz de dor parece ter papel crítico nos aspectos cognitivos (atenção), emocionais (medo e ansiedade) e comportamentais da resposta à dor, bem como no controle de seus aspectos sensoriais (Almeida *et al*, 2004; Tracey & Mantyh, 2007).

Embora a nocicepção seja a mais frequente causa de dor, sabemos que a experiência da dor não é simplesmente impulsionada pelo estímulo nocivo, já que diferentes áreas da matrix também podem ser ativadas por estímulos inócuos. Além disso, a dor nem sempre é proporcional ao dano (Derbyshire *et al*, 2004; Iannetti & Mouraux, 2010).

2.2.5 Ansiedade

Ansiedade é uma resposta a um estado emocional, que está ligado à sobrevivência e a adaptação dos organismos vivos ao meio (Clarck, 1999). Ao mesmo tempo que a ansiedade é uma emoção adaptativa e está ligada a estratégias de sobrevivência, também é considerada uma das sensações mais aversivas e desconfortáveis. O sentimento de apreensão, tensão, nervosismo e/ou medo, juntamente com as respostas fisiológicas de excitação cardiovascular, digestiva, sensorial, endócrina e no sistema musculoesquelético, dá à ansiedade uma característica bastante aversiva (Cloninger, 1988; Mogg & Bradley, 1998). No entanto, apesar da ansiedade ser um fenômeno universal, vivenciado por todo ser humano, inúmeras vezes ao longo da vida ainda não possui uma definição exata (Lader, 1972). Mesmo sem uma definição exata, a ansiedade pode ser facilmente notada. No homem, ela é percebida como uma emoção caracterizada por um alerta tenso e fisicamente exaustivo, sobre um perigo eminente mesmo que não seja objetivamente aparente (Martin, 1998).

Há situações em que essa emoção está presente de maneira exagerada e disfuncional, seja em nível cognitivo, afetivo, fisiológico ou comportamental, ou seja, é uma reação maladaptada. Nestes casos é caracterizada como um transtorno psiquiátrico. O *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) classifica os transtornos de ansiedade. Uma nova classificação foi proposta para os transtornos de ansiedade e está descrita no DSM-5 (APA, 2013). A nova proposta diagnóstica para este capítulo inclui transtorno de ansiedade de separação, transtorno de pânico, agoragobia, fobia específica, transtorno de ansiedade social, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade induzido por substâncias, transtorno de ansiedade associado a uma condição médica geral conhecida, outros transtornos de ansiedade especificados e o transtorno de ansiedade sem outra especificação. Também foram inseridas duas novas seções: obsessivo-compulsivo e transtornos relacionados, e os transtornos relacionados ao trauma

e estressores. O grau de desadaptação e disfuncionalidade causados pelas manifestações ansiosas é o que esses transtornos de ansiedade têm em comum (Baker *et al*, 2009).

Estudos epidemiológicos estimam uma prevalência de transtornos de ansiedade de 21% ao longo da vida, em indivíduos com idade entre 18 e 65 anos, ocorrendo com uma incidência 2,5 vezes maior em mulheres do que em homens (Wittchen *et al*, 2011). No Brasil, apesar da carência de dados epidemiológicos, estudos indicam que os transtornos de ansiedade estão entre os mais frequentes na população, com prevalência de 4 a 18%, dependendo da região em que os estudos foram realizados (Almeida-Filho *et al*, 1997; Andrade *et al*, 2002)

A ansiedade é considerada uma comorbidade da dor crônica, com taxas de incidência de 15 e 40% (Manchikanti *et al*, 2002). Estudo com 93 pacientes do Centro de Dor do Hospital Universitário da Bahia realizado entre, 2001 e 2002, observou que 65,6% dos pacientes estudados apresentavam sintomas de ansiedade (Castro *et al*, 2002). Outros estudos epidemiológicos observaram um aumento no número de casos de dor crônica em pacientes com transtorno do pânico, transtorno de estresse pós-traumático e fobia social (McWilliams *et al*, 2003; 2004; Kessler *et al*, 2005a; 2005b). Também foi sugerido por uma pesquisa transversal que a existência de dor na presença de ansiedade, somado a algum dos transtornos de ansiedade pré-existente, pode aumentar o risco para o desenvolvimento de dor crônica (Asmundson & Carleton, 2005).

A dor relacionada com a ansiedade inclui fatores fisiológicos, cognitivos, comportamentais e afetivos (McCracken *et al*, 1992). Alguns estudos têm encontrado condições de dor mais fortemente associadas com transtornos de ansiedade do que com a depressão (Breslau & Davis, 1993; McWilliams *et al*, 2004). Ademais, há clara evidência de que a ansiedade influencia a experiência de dor. Resultados de estudos clínicos e pré-clínicos demonstraram que a sensibilidade à ansiedade ou ao comportamento ansioso influenciam a experiência da dor (Asmundson & Norton, 1995; Keogh & Mansoor, 2001; Keogh *et al*, 2004; Thompson *et al*, 2008). Igualmente foi observado, em outros estudos, que os níveis de ansiedade estão relacionados com a intensidade e ao comportamento de dor em pacientes com dores aguda e crônica (Kain *et al*, 2000; van den Hout *et al*, 2001). A ansiedade pode modular o limiar da dor, diminuir a tolerância à dor e aumentar o autorelatado de dor (Kremer *et al*, 1981; Cornwall & Donderi, 1988); Foi demonstrado, também, que o uso de técnicas de redução de ansiedade e de ansiolíticos conseguiu

amenizar a dor associada a procedimentos médicos (Delleijn & Fields, 1994). Estudos experimentais corroboraram o efeito do aumento da ansiedade sobre a dor: *i*) no grau de intensidade da dor (Al Absi & Rokke, 1991), *ii*) no limiar de dor (Rhudy & Meagher, 2000) e *iii*) na discriminação da dor (Schumacher & Velden, 1984). E fármacos ansiolíticas reverteram o efeito da dor experimental (Janssen & Arntz, 1999).

Em 2007, Leeuw e colaboradores propuseram um modelo a respeito de dor, medo e fuga, considerando a complexidade e a multidimensionalidade da experiência de dor (**Figura 3**).



Figura 2. Modelo de Dor, Medo e Fuga (Leeuw et al, 2007)

Teoria da Ansiedade Traço e Estado

O enfrentamento da tensão e da ansiedade são pré-requisitos diários para o crescimento e o desenvolvimento humano normal. A ansiedade abrange tensão, nervosismo, medo e preocupação. Estas emoções desagradáveis têm influência difusa sobre a vida (Spielberger, 1981). A teoria de ansiedade traço e estado define dois diferentes aspectos da ansiedade (Spielberger *et al*, 1983): o componente genético, denominado traço, e o componente ambiental, denominado estado (Lau *et al*, 2006). A ansiedade-estado refere-se a um estado emocional transitório, caracterizado por sentimentos subjetivos de tensão, que podem variar em intensidade ao longo do tempo. Ansiedade-traço se refere a uma disposição pessoal, relativamente estável, a responder com ansiedade a situações estressantes, além de uma tendência a perceber um maior

número de situações como ameaçadoras (Spielberger, 1981). O Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) possui esta base teórica e torna possível descrever estados emocionais e relacioná-los com os traços de personalidade do indivíduo (Spielberger *et al*, 1983;2003).

Neuroticismo

A dor não é apenas uma experiência física, ela também é moderada por fatores psicossociais, cognitivos e culturais (Melzack & Wall, 1965). Um fator bastante importante é a personalidade do indivíduo, referida como neuroticismo. Neuroticismo é definido como a tendência de experimentar emoções negativas em situações de estresse (Costa & McCrae, 1980). É considerado um aspecto negativo, além de um traço ou tendência estável da personalidade (Oliveira, 2002). Estudos têm consistentemente relatado associações positivas entre neuroticismo e experiência de dor (Costa & McCrae, 1985; Wade *et al*, 1992). No entanto, diferentes e, por vezes, opostas explicações têm sido propostas para o mecanismo causal subjacente a esta associação (BenDebba *et al*, 1997; Johnson, 2003). Groth-Marnat & Fletcher (2000) sugeriram que pessoas com altos níveis de neuroticismo tendem a ser mais focada em seus estados corporais do que outros e, portanto, apresentam mais queixas físicas. De acordo com Costa & McCrae (1985), as queixas físicas de pessoas com neuroticismo são melhores vistas como exagero de preocupações corporais, ligando o neuroticismo à hipocondria. Em contraste, Johnson (2003) sugeriu que os indivíduos com níveis altos de neuroticismo são realmente mais vulneráveis a sintomas físicos, enquanto que Harkins & colaboradores (1989) propuseram que o neuroticismo promove um impacto negativo nas avaliações cognitivas associadas com o processamento dos estímulos dolorosos. Uma outra observação é que aqueles indivíduos com altos níveis de neuroticismo percebem a dor tanto experimental como crônica de maneira mais estressante do que os outros indivíduos (Harkins *et al*, 1989). Esta última observação sugere que o neuroticismo não modera a intensidade da dor percebida, mas, sim, que está relacionado com o desconforto imediato induzido pela dor (Harkins *et al*, 1989; Wade *et al*, 1992).

O neuroticismo representa um conjunto heterogêneo de traços de personalidade: ansiedade, impulsividade, depressão, autoconsciência, irritabilidade e vulnerabilidade. Existem relatos de que a dor crônica pode ser influenciada pela depressão e pela ansiedade

(Breslau & Davis, 1993; Asmundson & Norton, 1995; Kain *et al*, 2000; Keogh & Mansoor, 2001; van den Hout *et al*, 2001; Keogh *et al*, 2004; Feeney, 2004; McWilliams *et al*, 2004; Thompson *et al*, 2008).

Existe divergência na literatura sobre a relação do neuroticismo com a ansiedade traço e estado. Por um lado, a ansiedade-estado aumenta a sensibilidade à dor, e a ansiedade-traço tem o efeito de desviar a atenção e, assim, reduzir a sensibilidade à dor (Arnzt *et al*, 1993). Por outro lado, Tang *et al* (2005) demonstraram que, tanto a ansiedade-traço, como, a ansiedade-estado, aumentam a sensibilidade à dor .

Neuroanatomia da ansiedade

Achados de neuroimagem mostram hiperatividade de amígdala e ínsula nos transtornos de estresse pós-traumático (TEPT), ansiedade generalizada e fobia social, apesar destes transtornos evidenciarem diferentes níveis de gravidade e natureza de sintomas (Davis & Whalen, 2001; Paulus & Stein, 2006). Em indivíduos saudáveis, o mesmo padrão de hiperatividade de amígdala e ínsula foi observado no medo condicionado (LeDoux, 2000). A ínsula mostra um papel importante na interocepção e, por isso, no monitoramento da excitação do cérebro a estados aversivos, fundamentais na disfunção da ansiedade (Paulus & Stein, 2006). O monitoramento e a expressão da resposta ao medo (respostas autonômicas) pelo córtex cingulado dorsal anterior e córtex pré-frontal medial foi, igualmente, observado em estudos de neuroimagem sobre medo condicionado e extinção do medo (Etkin *et al*, 2012). O córtex cingulado dorsal anterior e o córtex pré-frontal medial rastreiam os efeitos perturbadores de conflito emocionais. O córtex cingulado ventral anterior e o córtex pré-frontal medial realizam seu regulamento (Etkin *et al*, 2006; 2010; 2011; Egner *et al*, 2008). Estes resultados são corroborados por estudos em animais, em que o córtex pré-límbico (homólogo ao córtex cingulado dorsal anterior e ao córtex pré-frontal medial, em humanos) está envolvido na expressão do medo condicionado, e o córtex infralímbico (homólogo ao córtex cingulado ventral anterior e ao córtex pré-frontal medial, em humanos) é necessário para a extinção do medo (Sotres-Bayon & Quirk, 2010).

A amígdala tem um papel importante na transmissão do medo e da ansiedade (Van de Kar, 1996; LeDoux, 2000). É controlada e regulada por regiões do córtex pré-frontal medial, incluindo córtex orbitofrontal, subgenual e córtex cingulado anterior (Rauch *et al*,

2006; Ressler & Mayberg, 2007), e possui conexões com áreas frontais do cérebro, hipotálamo e tronco cerebral, para regular o comportamento emocional (LeDoux, 2000). Evidências sugerem que a amígdala desempenha um papel importante no processamento de ansiedade, medo e modulação da dor. Através de extensões das vias de dor espino-hipotalâmica e espinotalâmica, o centro nociceptivo da amígdala recebe informações relacionadas com dor de tálamo, córtex cingulado anterior, córtex insular (Millan, 1999; Stefanacci & Amaral, 2000), formação reticular, tracto solitário e núcleo e medula ventrolateral (LeDoux, 2000).

Além das estruturas citadas, outras estruturas também estão envolvidas na regulação dos estados de medo e ansiedade. Gray & McNaughton (1982) baseados em estudos que investigaram as consequências comportamentais de lesões em estruturas ou inativação de estruturas, observaram que o sistema septo-hipocampal tem função primordial na regulação da ansiedade. Esse sistema é responsável por engatilhar respostas de ansiedade diante de situações de conflito (aproximar-se ou esquivar-se de um estímulo potencialmente aversivo), caracterizadas pela interrupção de um comportamento em curso e aumento dos níveis de atenção e alerta. Em consequência, este conflito promove a inibição imediata de programas motores que estão sendo executados. Dessa forma, o sistema septo-hipocampal se torna a base neuroanatômica desse “sistema de inibição comportamental”, sendo sensível à modulação de projeções noradrenérgicas, serotonérgicas e colinérgicas (Gray & McNaughton, 2000). O hipocampo recebe informações do septo medial sobre punições ou acontecimentos sem recompensa, ativando o sistema de inibição comportamental. Ao “avaliar” essa situação, o hipocampo ajusta suas eferências, sinalizando aos núcleos do septo lateral, que, por sua vez, alteram as eferências dos núcleos do septo medial ao hipocampo, atenuando a inibição normal do comportamento não recompensado (Gray & McNaughton, 2000; Pratt, 1992). Células piramidais glutamatérgicas (McDonald, 1996) e colinérgicas (Zhu *et al*, 2001) inervam ricamente regiões límbicas (amígdala, hipocampo, córtex cingulado anterior, pré-frontal medial e insular), que estão diretamente implicadas na modulação dos estados de medo e ansiedade, tanto em animais quanto em humanos (Adolphs, 2002; Graef *et al*, 2011).

Esta teoria tem sido suportada por muitos estudos em animais, que têm demonstrado um papel crítico do hipocampo, baseando-se nas semelhanças entre o efeitos de fármacos ansiolíticos e lesões hipocampais (McNaughton & Corr, 2004). Em humanos,

essa teoria é apoiada por vários estudos de ressonância magnética funcional. Esses estudos mostram que o hipocampo desempenha um papel crítico na modulação da percepção sensorial pela antecipação da dor (Fairhurst *et al*, 2007; Ploghaus *et al*, 2001; Ziv *et al*, 2010). Ploghaus *et al*. revelaram que a modulação da dor por antecipação visual ativa a formação hipocampal (Ploghaus *et al*, 2001). Ziv *et al* investigaram a atividade cerebral, durante expectativa à dor térmica. A atividade do hipocampo foi igualmente aumentada durante a expectativa e a experiência de dor, e estava correlacionada à sensibilidade do indivíduo a expectativa à dor (Ziv *et al*, 2010). De modo semelhante, o hipocampo desempenha um papel importante no mecanismo adaptativo com amplificação somática da dor. Estudo mostrou que, em indivíduos com somatização da dor, a ativação do hipocampo esquerdo é responsivo à ansiedade antecipatória promovida por sugestões anteriores. Indivíduos com menor resposta diferencial entre níveis alto e baixo de ansiedade relataram mais sintomas físicos diários. Além disso, indivíduos com respostas neurais hipocampais mais elevadas a uma baixa sugestão antecipatória, da mesma forma, relataram mais queixas físicas diárias (Gondo *et al*, 2012).

A resposta do hipocampo para evocar ansiedade parece ter influência de redes neurais associadas com: *i*) processamento cognitivo da dor, *ii*) amplificação somatossensorial da dor, *iii*) regiões associadas ao processamento cognitivo e emocional no tratamento de dor, tais como ínsula (Peyron *et al*, 2000), opérculo parietal (Benuzzi *et al*, 2008; Treede *et al*, 1999), córtex cingulado anterior (Medford & Critchley, 2010; Peyron *et al*, 2000), giro pré-frontal inferior (Salomons *et al*, 2007) e giro pré-frontal médio (Lorenz *et al*, 2003).

Além do citado anteriormente, o eixo HPA também exerce importante função sobre as respostas fisiológicas desencadeadas na presença de um estímulo estressor, sendo os sinais neurais associados ao estressor traduzidos no hipotálamo (Sapolsky, 2003). O hipocampo tem sido mencionado por exercer uma função inibitória sobre o eixo HPA, uma vez que sua estimulação diminui a secreção de glicocorticoides, tanto em animais como em humanos (Herman *et al*, 2003). O hipocampo, a amígdala e o córtex pré-frontal recebem densas projeções colinérgicas do prosencéfalo basal, em especial do septo medial e dos núcleos basais (Mesulam, 1995). Estudos em animais mostraram que os níveis de acetilcolina podem aumentar consideravelmente no hipocampo e córtex, após o estresse (Power & Sah, 2008). A forma pela qual a função colinérgica converge para regular as

aferências hipocampais em resposta ao estresse é desconhecida. No entanto, os efeitos da ativação de receptores muscarínicos e nicotínicos nas transmissões excitatórias e inibitórias são citados como reguladores da ritmicidade da atividade teta (Drever et al, 2011), fundamentais nos processos de memória, transtornos de humor e ansiedade (Femenía et al, 2012).

2.2.6 Estimulação magnética transcraniana e excitabilidade cortical na dor crônica e transtornos de ansiedade

Estimulação Magnética Transcraniana (EMT)

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

Outro ponto importante para obtenção de medidas de excitabilidade é a localização do *hot spot*. *Hot spot* é definido como a posição da bobina sobre o córtex motor (M1) em que a intensidade mais baixa do limiar motor (LM) é necessária para induzir uma resposta aceitável em, pelo menos, 50% dos potenciais evocados no músculo primeiro interósseo

dorsal em repouso (Rossini *et al*,1994; Rothwell *et al*,1999).

Pulsos únicos e pareados são utilizados como parâmetros para obter as medidas de excitabilidade cortical. Os principais parâmetros de excitabilidade cortical são: limiar motor(LM), potencial evocado motor (PEM), período silente cortical (PSC), inibição intracortical curta (IIC) e facilitação intracortical curta (FIC).



Figura 3. EMT (Modelo Magstim);
Laboratório de Neuromodulação,
Spaulding Rehabilitation Hospital, Harvard
Medical School, Prof. Dr. Felipe Fregni.

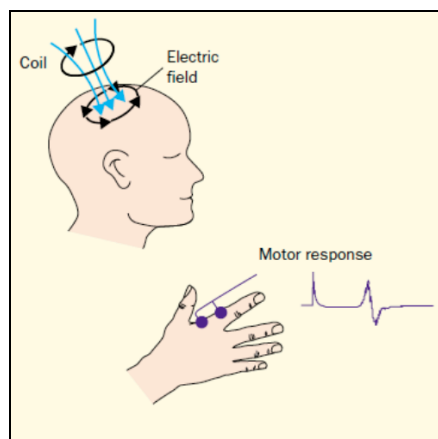


Figura 4. Limiar Motor (Kabayashi &
Pascual-Leone, 2003).

Medidas de projeção córtico-espinhal

1. Pulso único

a) Limiar motor

Refere-se à menor intensidade de estímulo capaz de gerar um PEM, com amplitude mínima de 50 μV , no músculo em repouso, ou 200 μV no músculo contraído, após pelo menos cinco dentre 10 pulsos magnéticos administrados (Rossini *et al*, 1994; Rothwell *et al*, 1999). Fornece informações sobre um núcleo central de neurônios da representação muscular no córtex motor. É menor para os músculos intrínsecos da mão, em relação ao braço proximal, membros inferiores e músculos tronculares (Chen *et al*, 2008), e, provavelmente, reflete a excitabilidade da membrana neuronal, porque é aumentado por agentes que bloqueiam canais de sódio (Ziemann *et al*, 1996a). O LM é diminuído por

agentes glutamatérgica não NMDA (Di Lazzaro *et al*, 2003), mas não é afetado por fármacos que alteram o GABA (Ziemann *et al*, 1996a) ou a transmissão NMDA de glutamato (Liepert *et al*, 1997; Ziemann *et al*, 1998).

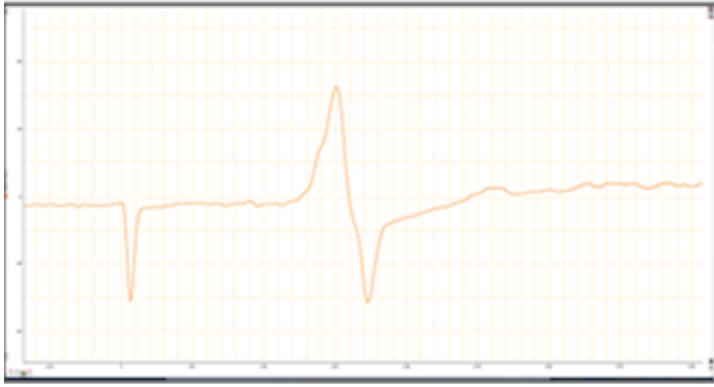


Figura 5. Exemplo de uma medida de limiar motor. Dado obtido no Laboratório de Neuromodulação, Spaulding Rehabilitation Hospital, Harvard Medical School, Prof. Dr. Felipe Fregni.

b) Potencial evocado motor (PEM)

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

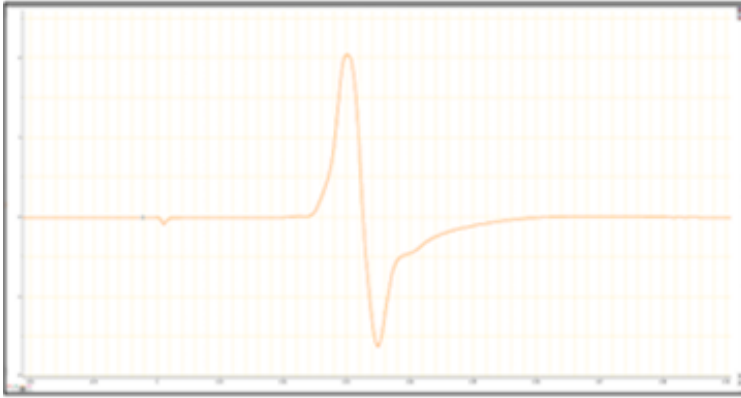


Figura 6. Exemplo de uma medida de potencial evocado motor (130% do LM). Dado obtido no Laboratório de Neuromodulação, Spaulding Rehabilitation Hospital, Harvard Medical School, Prof. Dr. Felipe Fregni.

c) Período silente cortical (PSC)

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

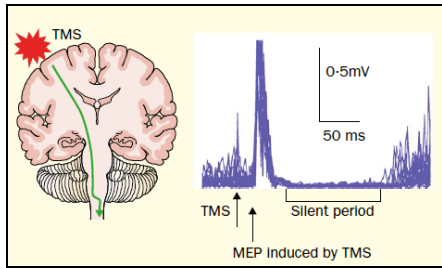


Figura 7. Período de Silêncio Cortical (Kabayashi & Pascual-Leone, 2003).



Figura 8. Exemplo de uma medida de período de silêncio cortical (130% do LM). Dado obtido no Laboratório de Neuromodulação, Spaulding Rehabilitation Hospital, Harvard Medical School, Prof. Dr. Felipe Fregni.

2. Pulso pareado

A saída cortical motora é o resultado da interação entre vários sistemas, que exercem influências excitatórias e inibitórias sobre os neurônios corticoespinhais. A EMT pode ser usada para investigar estes mecanismos inibitórios e facilitatórios, por meio de estímulos pareados, em que são aplicados um estímulo condicionante (EC) e um estímulo teste (ET). Os parâmetros de estimulação que determinam a interação entre o EC e ET são: intensidade do EC, intensidade do ET e tempo entre estes dois estímulos (intervalo inter-estímulos - IIEs). O IIEs entre 1-5ms é inibitório; e entre 8-30ms é facilitatório (Di Lazzaro *et al*, 1998). O pulso pareado é normalmente expresso como a razão entre a amplitude de PEM (80% do LM) para produzir inibição intracortical curta ou facilitação intracortical curta pela amplitude de PEM (130% do LM) produzida apenas como ET. Índices abaixo de 1 representam inibição e relações superiores a 1 representam facilitação (Kujirai *et al*, 1993; Sanger *et al*, 2001).

Em indivíduos saudáveis, a administração aguda da maioria dos medicamentos GABA_Aérgicos reforçam a inibição intracortical curta (IIC) (Ziemann *et al*, 1995, 1996a,b). O efeito facilitador do lorazepam na IIC e a diminuição da FIC foram igualmente documentados por Di Lazzaro *et al* (2000). Estes resultados corroboram

fortemente as evidências de que a IIC reflete a inibição GABA_A mediada no córtex motor (Ziemann *et al*, 1995, 1996a,b).

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

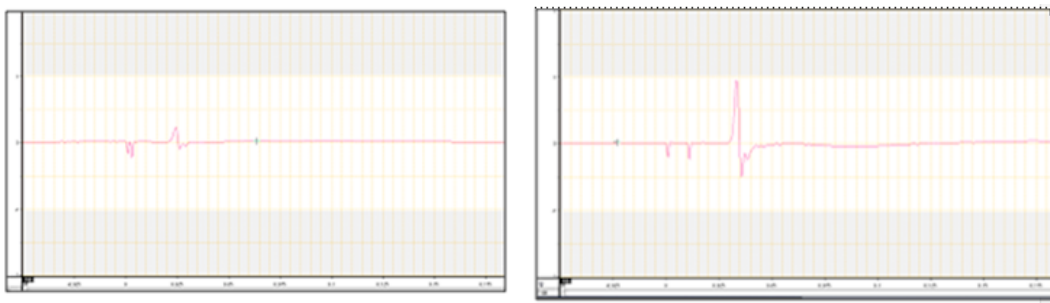


Figura 9A – Inibição intracortical curta **Figura 9B** – Facilitação intracortical curta

Figura 9A-B. Exemplo de uma medida de inibição intracortical curta e facilitação intracortical curta (EC:80%; ET:130% do LM). Dados obtidos no Laboratório de Neuromodulação, Spaulding Rehabilitation Hospital, Harvard Medical School, Prof. Dr. Felipe Fregni.

Excitabilidade cortical na dor crônica

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

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

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

Excitabilidade cortical na ansiedade

Estudo demonstrou que o equilíbrio entre IIC e FIC está relacionado com neuroticismo, que é considerado uma medida estável na ansiedade-traço (Wassermann *et al*, 2001). Além disso, déficits inibitórios mediados por receptores GABAérgicos estão associados com manifestações do comportamento ansioso (Wassermann *et al*, 2001; Levinson *et al*, 2007). Um aumento acentuado da FIC foi observado em indivíduos com transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) (Rossi *et al*, 2009). Por outro lado, em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo, foram encontradas diminuição do PSC (Radhu *et al*, 2013), redução do IIC (Ridding *et al*, 1995; Ziemann *et al*, 1997) e redução do LM, evidenciando um aumento da excitabilidade cortical. Isto pode ser devido a um aumento intrínseco da excitabilidade do córtex motor ou um aumento excitatório das projeções talâmico-corticais (Greenberg *et al*, 2000).

Medidas de neuroimagem têm evidenciado que existem alterações morfológicas no cérebro, devido à extinção da memória, após situações condicionadas ao medo. Nestas

imagens, encontrou-se um espessamento do córtex orbitofrontal medial direito, relacionado a situações de maior perda de memória. Foi, então, sugerido que a diminuição desta região do cérebro pode explicar diferenças individuais de modulação do medo, e isto pode ser um traço central de predisposição para desordens de ansiedade (Millad *et al*, 2005). Existem, também, evidências de espessamento da região do *locus* orbitofrontal medial, o qual é positivamente relacionada com a extroversão e negativamente relacionada ao neuroticismo (Rauch *et al*, 2005).

2.2.7 Conditioned pain modulation (CPM)

Uma vez que a dor é uma experiência subjetiva e complexa, os pesquisadores têm dificuldades substanciais em medi-la. Uma das abordagens comuns para contornar esta dificuldade é o uso de estímulos de dor experimental, dada de maneira padronizada, bem definida e quantitativa. Testes padronizados para avaliação da dor tem por objetivo: *i*) ativar diferentes nociceptores; *ii*) evocar dor em diferentes tecidos; *iii*) ativar vias específicas sensitivas de dor (Staahl & Drewes, 2004).

Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC) é um fenômeno fisiológico, descrito no final de 1970, em animais, em que estímulos dolorosos exerceram efeitos inibitórios sobre outros estímulos (Le Bars *et al*, 1979a) dolorosos (Le Bars *et al*, 1979b). O termo *Conditioned pain modulation* (CPM) aborda protocolos psicofísicos da dor, em humanos (Yarnitsky *et al*, 2010). Expressa o fenômeno do DNIC, o qual reflete a função da via descendente, que controla e modula a percepção de dor. Contudo, no CPM há envolvimento supraespinal. O DNIC envolve a via espinhal-medular-espinhal, com informação ascendente do quadrante ventrolateral da medula espinhal em direção ao centro supra-espinhal e projeções descendente do centro supra-espinhal, através do funículo dorsolateral da medula para neurônios do corno dorsal (Le Bars *et al*, 1979a;b). Seu efeito é desencadeado por neurônios de variação dinâmica ampla e neurônios específicos no corno dorsal da medula espinhal e no núcleo do tracto trigeminal, os quais são fortemente inibidos por estimulação de nociceptores A δ e C em animais e humanos (Van wijk & Veldhuijzen, 2010). Os neurônios de variação dinâmica ampla localizam-se, principalmente, na lâmina V do corno dorsal e podem ser ativados, tanto por estímulo inócuo como nocivo (Van wijk & Veldhuijzen, 2010; Kandle *et al*, 2013). Os neurônios de variação dinâmica ampla são importantes sítios de convergência para influências tanto

excitatórias quanto inibitórias, que saem de vários tipos de tecido, deste modo, fornecendo níveis de “atividade somestésica básica”. Isto resulta em um contínuo suplemento de sinais para os centros nervosos superiores, e pode ser difícil extrair um significado desta “atividade somestésica básica”. Foi sugerido que o DNIC funcionaria como um filtro, que ajudaria a extrair sinais nociceptivos dos demais sinais por meio da inibição da “atividade somestésica básica” de toda a população de neurônios nociceptivos não-específicos (Van wijk & Veldhuijzen, 2010). O processo de dor seria o resultado do contraste entre atividade e o relativo silêncio de todos os outros neurônios nociceptivos não-específicos ativados pelo estímulo inicial. O subnúcleo reticular dorsal localizado no bulbo caudal parece funcionar como uma estação de transmissão do DNIC. Este subnúcleo é principalmente ativado por estímulos nociceptivos que saem de qualquer parte do corpo e tem conexões recíprocas com o corno dorsal da medula espinhal (Van wijk & Veldhuijzen, 2010).

A inibição descendente da dor é a base da resposta do DNIC e envolve neurotransmissores serotoninérgicos e noradrenérgicos (Le Bars *et al*, 1979a;b; De Broucker *et al*, 1990; Chitour *et al*, 1982; Pertovaara, 2006). O aumento dos níveis sinápticos de noradrenalina e serotonina podem contribuir com o efeito da antinocicepção vista no DNIC (Chitour *et al*, 1982; Pertovaara, 2006).

O mecanismo do CPM pode ser importante na compreensão de síndromes de dor crônica, porque eles podem refletir a função alterada do sistema inibitório descendente, que está envolvido na dor crônica. A associação entre CPM e dor pode ser mediada pela catastrofização da dor (Goodin *et al*, 2009). Por isso, uma avaliação dos parâmetros de personalidade relacionados à dor podem revelar um papel importante na determinação da modulação da dor (Yarnitsky *et al*, 2014). Ele, também, é afetado por fatores como atenção e distração (Fernandez & Turk, 1989; Defrin *et al*, 2010), os quais podem reduzir a intensidade da dor (Fernandez & Turk, 1989).

Variação Intra e Inter-individual no CPM

Diferenças de idade e gênero podem afetar as respostas do CPM entre indivíduos (Washington *et al*, 2000; Ge *et al*, 2004). Além disso, a habituação é um importante fator a ser considerado como influência de variação intra-individual (Treister *et al*, 2010). Para minimizar o efeito da variação intra-individual é aconselhável a realização do teste no

mesmo indivíduo (Antonaci *et al*, 1998).

Parâmetros metodológicos do CPM

Conditioned pain modulation (CPM) é o fenômeno por meio do qual o estímulo condicionante (EC) afeta o estímulo teste (ET) (Yarnitsky *et al*, 2010). Os efeitos do CPM são conhecidos por variar, dependendo da dimensão e da natureza do EC e das fibras nervosas estimuladas (Willer *et al*, 1984). A intensidade do EC influencia na resposta do teste (Le Bars *et al*, 1992).

Estímulo teste (ET)

Para testar o CPM, várias abordagens de estímulos têm sido utilizadas (Pud *et al*, 2009), tais como respostas eletrofisiológicas (Valeriani *et al*, 2005), reflexo de piscar (Ellrich & Treede, 1998), limiares de dor à pressão (Lautenbacher *et al*, 2008) e estímulo térmico - *Quantitative sensory testing* (QST) (Schestatsky *et al*, 2011).

Quantitative sensory testing (QST) significa a determinação de limiares de percepção sensitiva frente a um estímulo de intensidade controlada (Chong & Cros, 2004). Embora esse método incorpore informações de fibras grossas avaliadas por estímulos tátil e vibratório, o QST é normalmente usado para avaliação do sistema nociceptivo, e das fibras finas, através de estímulo térmico controlado. Os resultados do QST representam a percepção subjetiva do estímulo termoalgésico (Arendt-Nielsen & Yarnitsky, 2009). Os instrumentos modernos automatizados para avaliar a dor produzida através do estímulo térmico incorporam um módulo termoelétrico, que utiliza o princípio de Peltier. Neste princípio, uma corrente passa através de uma placa metálica e ocasiona aquecimento ou resfriamento da placa, dependendo da direção da corrente.

No QST (Heat Pain Stimulator-1.1.10, Brazil), utilizado em nosso experimento, estímulos termoalgésicos são entregues através de uma termodo de Peltier com uma superfície de 30 x 30 mm², adaptado na parte ventral do meio do braço. A temperatura da linha de base é de 32 ° C e esta é aumentada a uma velocidade de 1°C/s para um máximo de 52°C. O paciente relata quando a temperatura começa a ser sentida (sensação de calor) e quando esta se torna dolorosa, sendo que esta última representa o limiar de dor ao calor.

Durante a realização do QST, o limiar de percepção ao calor reflete a função das fibras C polimodais - fibras amielinizadas (Campero *et al*, 1996). A dor provocada por estímulo de intensidade superior ao limiar é mediada por nociceptores C e A δ (Torebjork

& Hallin, 1973). A velocidade de aquecimento é que determina o tipo de fibra a ser ativada (Le Bars *et al*, 2001). Quando a velocidade de ascensão da temperatura é alta (6,5°C/s), ocorre ativação preferencial de fibras A δ sentida dentro de 0,4 segundos após o estímulo (Handwerker & Kobal, 1993); quando a velocidade de ascensão é mais lenta (1°C /seg), a ativação é de fibras C, preferencialmente (Handwerker & Kobal, 1993).

Estímulo condicionante (EC)

Existem diferentes modalidades de EC em humanos (Pud *et al*, 2009), tais como o estímulo térmico ao frio (Arendt-Nielsen & Gotliebsen, 1992), o estímulo elétrico (Motohashi & Umino, 2001) e o estímulo isquêmico (Fujii *et al*, 2006).

O teste ao frio é conhecido como *cold pressor test*, e representa o efeito de distração no teste do CPM. Existe relato de utilização do teste em estudos de avaliação da interação entre fatores psicológicos e fisiológicos sobre estresse (Hodes *et al*, 1990). Durante o *cold pressor test*, há participação de mais de um tipo de aferentes, incluindo: canais específicos ao frio (Mackenzie *et al*, 1975), receptores de limiar elevado ao frio (LaMotte *et al*, 1982), fibras A δ cutâneas (LaMotte *et al*, 1982; Simone *et al*, 1995), nociceptores vasculares (Arndt & Klement, 1991; Klement & Arndt, 1992), cutâneos (Bessou & Perl, 1969) e nociceptores C perivasculares (Campero *et al*, 1996). A imersão da mão em água fria tem sido descrita na literatura, e a temperatura da água pode variar de 0-4°C por 60-120 segundos (Greene *et al*, 1965). Este limite de temperatura foi determinado considerando: *i*) que pacientes relataram muita dor, quando o tempo do teste foi superior a 90-120 segundos (Greene *et al*, 1965); *ii*) que o máximo efeito do frio ocorreu ao redor de 60 segundos (Greene *et al*, 1965).

2.2.8 Modelo conceitual do estudo

A base teórica, desta tese, mostra a complexidade e a multidimensionalidade da dor crônica, já que muitos fatores participam na instalação e na perpetuação da dor. A ansiedade-traço é um dos fatores que apresenta papel relevante neste processo, pois influencia no desequilíbrio entre os sistemas excitatórios e inibitórios descendentes do trato corticoespinal, além de estar associada à incapacidade funcional relacionada à dor crônica.

A literatura mostra que estruturas cerebrais e vias neurais participam de maneira conexas e intrincada neste processo, as quais podem apresentar alterações morfofuncionais e neuroquímicas. Estudos de excitabilidade cortical mostram que pacientes com SDM apresentam aumento da excitabilidade cortical cerebral. O modelo conceitual construído a partir da base teórica que sustenta este estudo encontra-se na **figura 11** (Martin J, 2013; Bingel & Tracey, 2008).

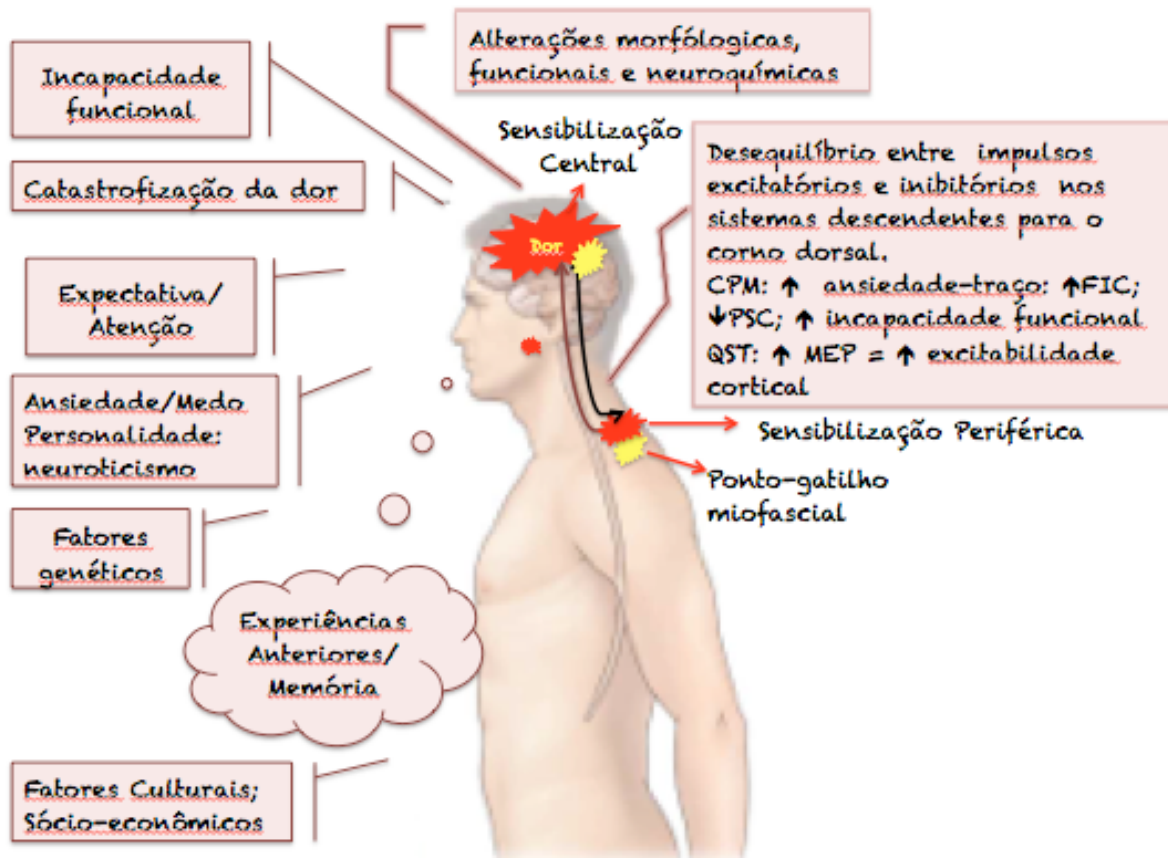


Figura 10. Modelo conceitual, construído a partir da base teórica, que sustenta este estudo.

3 Objetivos

3.1 Objetivo principal

Avaliar a associação da ansiedade com a inibição intracortical e modulação descendente em pacientes do gênero feminino com dor crônica musculoesquelética do tipo SDM.

3.2 Objetivos secundários

O presente estudo teve como objetivo responder a três perguntas relacionadas a inibição intracortical e a modulação descendente em pacientes do gênero feminino com dor crônica musculoesquelética do tipo SDM:

- 1) A excitabilidade do córtex motor está relacionada com a ansiedade-traço?
- 2) A ansiedade-traço modula alterações da excitabilidade corticoespinal após dor evocada pelo *Quantitative sensory testing* (QST)?
- 3) A ansiedade-traço prevê resposta à dor evocada pelo QST, se receber simultaneamente um estímulo heterotópico [*Conditioned Pain Modulation* (CPM)]?

4 Referências bibliográficas da revisão

1. Bingel U, Tracey I. Imaging CNS Modulation of Pain in Humans. *Physiology* 2008; 23:371-80.
2. Holdcraft A, Power I. Management of pain. *Br Med J.* 2003;326:635-39.
3. World Health Organization. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium: report of a WHO scientific group. Geneva, Switzerland; WHO 2003.
4. Asmundson GJ, Katz J. Understanding the co-occurrence of anxiety disorders and chronic pain: state-of-the-art. *Depress Anxiety* 2009;26:888-901.
5. Kain ZN, Sevarino F, Alexander GM, Pincus S, Mayes LC. Preoperative anxiety and postoperative pain in women undergoing hysterectomy. A repeated measures design. *J. Psychosom. Res.* 2000;49:417-22.
6. Van den Hout JH, Vlaeyen JW, Houben RM, Soeters AP, Peters ML. The effects of failure feedback and pain-related fear on pain report, pain tolerance, and pain avoidance in chronic low back pain patients. *Pain* 2001;92: 247-57.
7. Schabrun SM, Hodges PW. Muscle pain differentially modulates short interval intracortical inhibition and intracortical facilitation in primary motor cortex. *J Pain* 2005;13:187-94.
8. Asmundson GJG, Norton GR. Anxiety sensitivity in patients with physically unexplained chronic back pain: a preliminary report. *Behav Res Ther.* 1995;33:771-77.
9. Wade JB, Dougherty LM, Hart RP, Ruffalo A, Price DD. A canonical correlation analysis of the influence of neuroticism and extraversion on chronic pain, suffering, and pain behavior. *Pain* 1992;1:67-73.
10. Garcia-Larrea L, Frot M, Valeriani M. Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. *Neurophysiol Clin.* 2003;33:279-92.
11. Wassermann EM, Greenberg BD, Nguyen MB, Murphy DL. Motor cortex excitability correlates with an anxiety-related personality trait. *Biol Psychiatry* 2001;50:377-82.
12. Radhu N, de Jesus DR, Ravindran LN, Zanjani A, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Clin Neurophysiol.* 2013;124:1309-20.

13. Keogh E, Mansoor L. Investigating the effects of anxiety sensitivity and coping on the perception of cold pressor pain in healthy women. *Eur J Pain* 2001;5:11–22.
14. Keogh E, Cochrane M. Anxiety sensitivity, cognitive biases, and the experience of pain. *J Pain* 2002;3:320–29.
15. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurons in the rat. *Pain* 1979a; 6:283–304.
16. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain* 1979b;6:305–27.
17. Schouenborg J, Dickenson A. Effects of a distant noxious stimulation on A and C fibre-evoked flexion reflexes and neuronal activity in the dorsal horn of the rat. *Brain Res.* 1985; 25:23–32.
18. Cimmino MA, Ferrone C, Cutolo M. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25:173–83.
19. Borg-Stein J, Simons DG. Focused Review: Myofascial pain. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002; 83:S40-47.
20. Simons DG, Travell JG, Simons LS. *Travell & Simons' Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual, vol 1: Upper Half of Body, 2nd ed*, Baltimore: Williams & Wilkins; 1999.
21. Friction JR, Kroening R, Haley D, Siegert R. Myofascial pain syndrome of the head and neck: a review of clinical characteristics of 164 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;60:615-23.
22. Hong C-Z. Pathophysiology of myofascial trigger point. *Jornal of the Formosan Medical Association* 1996; 95:93-104.
23. Simons DG. Do endplate noise and spikes arise from normal motor endplates? *Am J Phys Med Rehabil.* 2001;80:134–40.
24. Gunn CC, *Radiculopathic Pain: Diagnosis and Treatment of Segmental Irritation or Sensitization.* *Journal of Musculoskeletal Pain* 1997; 5: 119-34.
25. Mense S. Pathophysiologic basis of muscle pain syndromes. *Phys Med Rehabil Clin North Am.* 1997;8:23-53.
26. Friction JR. Myofascial pain. *Bailliers Clin Rheumatol.* 1994; 8:857-80.
27. Sakata RK, Issy AM. Dor. 2ª edição. São Paulo: Manole; 2008.

28. Yap E-C, Myofascial Pain – A Overview. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36:43-8.
29. Andrews G, Hobbs MJ, Borkovec TD, Beesdo K, Craske MG, Heimberg RG, Rapee RM, Ruscio AM, Stanley MA. Generalized worry disorder: a review of DSM-IV generalized anxiety disorder and options for DSM-V. *Depress Anxiety*. 2010;27:134–47.
30. Means-Christensen AJ, Roy-Byrne PP, Sherbourne CD, Craske MG, Stein MB. Relationships among pain, anxiety, and depression in primary care. *Depress Anxiety*. 2008;25:593–600.
31. Linton SJ. A review of psychological risk factors in back and neck pain. *Spine* 2000; 25:1148-56.
32. Karakurum B, Soylu Ö, Karatas M, Giray S, Tan M, Arlier Z, et al. Personality, depression, and anxiety as risk factors for chronic migraine. *Int J Neurosci*. 2004;114:1391–9.
33. Tchivileva IE, Lim PF, Smith SB, Slade GD, Diatchenko L, McLean SA, Maixner W. Effect of catechol-O-methyltransferase polymorphism on response to propranolol therapy in chronic musculoskeletal pain: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover pilot study. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20:239–48.
34. Montag C, Buckholtz JW, Hartmann P, Merz M, Burk C, Hennig J, Reuter M. COMT genetic variation affects fear processing: psychophysiological evidence. *Behav Neurosci*. 2008;122:901–9.
35. Stoyanova M, Hope DA. Gender, gender roles, and anxiety: perceived confirmability of self report, behavioral avoidance, and physiological reactivity. *J Anxiety Disord*. 2012;26:206–14.
36. Wolfe F, Russell I, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol*. 1997;24:555–9.
37. Wood PB, Patterson JC, Sunderland JJ, Tainter KH, Glabus MF, Lilien DL. Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia syndrome demonstrated with positron emission tomography: a pilot study. *J Pain*. 2007;8:51–8.
38. Nikolaus S, Antke C, Beu M, Müller HW. Cortical GABA, striatal dopamine and midbrain serotonin as the key players in compulsive and anxiety disorders—results from in vivo imaging studies. *Rev Neurosci*. 2010;21:119–39.
39. Ge HY, Fernandez-de-Las-Penas C, Arendt-Nielsen L. Sympathetic facilitation of

- hyperalgesia evoked from myofascial tender and trigger points in patients with unilateral shoulder pain. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:1545-50.
40. Yoshihara T, Shigeta K, Hasegawa H, Ishitani N, Masumoto Y, Yamasaki Y. Neuroendocrine responses to psychological stress in patients with myofascial pain. *J Orofac Pain* 2005;19:202–208.
 41. Treaster D, Marras WS, Burr D, Sheedy JE, Hart D. Myofascial trigger point development from visual and postural stressors during computer work. *J Electromyogr Kinesiol* 2006; 16:115–124.
 42. Maekawa K, Clark GT, Kuboki T. Intramuscular hypoperfusion, adrenergic receptors, and chronic muscle pain. *J Pain* 2002; 3:251–260.
 43. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev.* 2007;87:873–904.
 44. Duric V, McCarson KE. Persistent pain produces stress-like alterations in hippocampal neurogenesis and gene expression. *J Pain* 2006; 7:544–5.
 45. Lutz J, Jager L, de Quervain D, Krauseneck T, Padberg F, Wichnalek M, Beyer A, Stahl R, Zirngibl B, Morhard D, Reiser M, Schelling G. White and gray matter abnormalities in the brain of patients with fibromyalgia: a diffusion-tensor and volumetric imaging study. *ArthritisRheum* 2008;58:3960–9.
 46. Emad Y, Ragab Y, Zeinhom F, El-Khouly G, Abou-Zeid A, Rasker JJ. Hippocampus dysfunction may explain symptoms of fibromyalgia syndrome. A study with single-voxel magnetic resonance spectroscopy. *J Rheumatol* 2008;35:1371–77.
 47. Henriksson KG. Hypersensitivity in muscle pain syndromes. *Curr Pain Headache Rep.* 2003;7:426-32.
 48. Siqueira JTT, Teixeira MJ. Dor orofacial – diagnóstico, terapêutica e qualidade de vida. Paraná:Maio; 2001.
 49. Gal PLM, Kaziama HHS, Lin TY, Teixeira MJ, Correa CF. Síndrome miofascial. Abordagem fisiátrica. *Arq Bras Neurocirurg.* 1991;10:181-87.
 50. Sola AE, Bonica JJ. Myofascial pain syndromes. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC. *Bonica's management of pain.* Philadelphia: Williams & Wilkins; 2001. p. 530-42.
 51. Sullivan MJL BS, Pivik J. The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychological Assessment* 1995;7:524-32.

52. Geisser ME, Robinson ME, Keefe FJ, Weiner ML. Catastrophizing, depression and the sensory, affective and evaluative aspects of chronic pain. *Pain* 1994a;59:79-83.
53. Martin MY, Bradley LA, Alexander RW, Alarcon GS, Triana-Alexander M, Aaron LA, Alberts KR. Coping strategies predict disability in patients with primary fibromyalgia. *Pain* 1996;68:45-53.
54. Lefebvre JC, Lester N, Keefe FJ. Pain in young adults. II: The use and perceived effectiveness of pain-coping strategies. *Clin J Pain* 1995;11:36-44.
55. Geisser ME, Robinson ME, Henson CD. The Coping Strategies Questionnaire and chronic pain adjustment: a conceptual and empirical reanalysis. *Clin J Pain* 1994b;10:98-106.
56. Hill A, Niven CA, Knussen C. The role of coping in adjustment to phantom limb pain. *Pain* 1995;62:79-86.
57. Lame IE, Peters ML, Vlaeyen JW, Kleef M, Patijn J. Quality of life in chronic pain is more associated with beliefs about pain, than with pain intensity. *Eur J Pain* 2005;9:15-24.
58. Sullivan MJ, Thorn B, Haythornthwaite JA, Keefe F, Martin M, Bradley LA, Lefebvre JC. Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *Clin J Pain* 2001;17:52-64.
59. Mäkelä M, Heliovaara M, Sievers K, Knekt P, Maatela J, Aromaa A. Musculoskeletal disorders as determinants of disability in Finns aged 30 years or more. *J Clin Epidemiol* 1993;46: 549-59.
60. Hirsh AT, Waxenberg LB, Atchison JW, Gremillion HA, Robinson ME. Evidence for sex differences in the relationships of pain, mood, and disability. *J Pain*. 2006;7:592-601.
61. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150:971-9.
62. Kandel E, Schwartz J, Jessell T, Siegelbaum S, Hudspeth AJ. *Principles of Neural Science*, Fifth Edition, New York: McGraw-Hill; 2013.
63. Wall Pd, Melzack R. *Textbook of pain*. 3ed. Edinburg: Churchill Livingstone; 1994.
64. Saab CY. Pain-related changes in the brain: diagnostic and therapeutic potentials. *Trends Neurosci*. 2012;35:629-37.
65. Svendsen F., Tjølsen A, Hole K. LTP of spinal A β and C-fiber evoked responses after electrical sciatic nerve stimulation. *Neuroreport* 1997;8:3427-30.

66. Baranauskas G, Nistri A. Sensitization of pain pathways in the spinal cord: cellular mechanisms. *Prog. Neurobiol.* 1998; 54:349-65.
67. Ren K, Dubner R. Central nervous system plasticity and persistent pain. *J Orofac Pain* 1999;13:155-63.
68. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000;288:1765-69.
69. Albanese MC, Duerden EG, Rainville P, Duncan GH. Memory traces of pain in human cortex. *J Neurosci.* 2007; 25:4612-20.
70. Van wijk G, Veldhuijzen D S. Perspective on diffuse noxious inhibitory controls as a model of endogenous pain modulation in clinical pain syndromes. *J Pain* 2010;11:408-19.
71. Heinricher M M, Tavares I, Leith J L, Lumb BM. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev.* 2009;60:214-25.
72. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control mechanisms: Review and hypothesis. *Ann Neurol.* 1978;4:451-54.
73. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems: Brain stem spinal pathways and endorphin circuitry. *Ann Rev Neurosci.* 1984;7:309-14.
74. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain* 1999;Suppl 6:S121-6.
75. Iannetti GD, Mouraux A. From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Exp Brain Res.* 2010; 205:1-12.
76. Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK. The cortical representation of pain. *Pain* 1999;79:105–11.
77. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 2007;55:377-91.
78. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005;9:463–84.
79. Ploghaus A, Tracey I, Gati JS, Clare S, Menon RS, Matthews PM, Rawlins JN. Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science* 1999;284:1979–81.
80. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Research* 2004;1000:40-56.
81. Derbyshire SW, Whalley MG, Stenger VA, Oakley DA. Cerebral activation during hypnotically induced and imagined pain. *Neuroimage* 2004;23:392-401.

82. Clark DM. Anxiety disorders: why they persist and how to treat them. *Behaviour Research and Therapy* 1999;37:5.
83. Cloninger C R. A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states: a reply to commentaries. *Psychiatry Development* 1988;6:83-120.
84. Mogg K, Bradley B P. A cognitive-motivational analysis of anxiety. *Behaviour Research and Therapy* 1998;36:809-48.
85. Lader M. The nature of anxiety. *Brit J Psychiatr.* 1972;121:481-91.
86. Martin P. Animal models sensitive to antianxiety agents. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1998;98:74-80.
87. Highlights of Changes from DSM-IV-TR to DSM-5. American Psychological Association (APA). 2013.
88. Baker T B, McFall R M, Shoham V. Current Status and Future Prospects of Clinical Psychology. *Psychological Science in the Public Interest* 2009;9:67-103.
89. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, Olesen J, Allgulander C, Alonso J, Faravelli C, Fratiglioni L, Jennum P, Lieb R, Maercker A, van Os J, Preisig M, Salvador-Carulla L, Simon R, Steinhausen HC. 2011. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21:655-79.
90. Almeida-Filho N, Mari J e J, Coutinho E, França, JF, Fernandes J, Andreoli SB, Busnello ED, 1997. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. *Br J Psychiatry* 1997;171:524-9.
91. Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R, 2002. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2002;37:316-25.
92. Manchikanti L, Fellows B, Pampati V, Beyer C, Damron K, Barnhill RC. Comparison of psychological status of chronic pain patients and the general population. *Pain Physician* 2002;5:40-8.
93. Castro M, Batista-Neves S, Castro-Silva S; Quarantini L, Daltro C, Kraychette D, Miranda-Scippa A. Sintomas ansiosos e depressivos em pacientes do Centro de Dor do Hospital Universitário da Bahia, Brasil. *J Bra Psiquiatr.* 2004;53:219-22.
94. McWilliams LA, Cox BJ, Enns M W. Mood and anxiety disorders associated with

- chronic pain: an examination in a nationally representative sample. *Pain* 2003; 106:127–33.
95. McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain* 2004;111:77-83.
 96. Kessler RC, Berglund R Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005a;62:5 93-602.
 97. Kessler R C, Chiu W T, Demler O, Merikangas KR, Walters E E. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry* 2005b; 62:617–27.
 98. Asmundson GJG, Carleton RN Fear of pain is elevated in adults with co-occurring trauma-related stress and social anxiety symptoms. *Cognitive Behaviour Therapy* 2005; 34:248–55.
 99. McCracken LM, Zayfert C, Gross RT. The Pain Anxiety Symptoms Scale: development and validation of a scale to measure fear of pain. *Pain* 1992;50:67-73.
 100. Breslau N, Davis GC. Migraine, physical health and psychiatric disorder: a prospective epidemiologic study in young adults. *J Psychiatr Res.* 1993;27:211-21.
 101. Keogh E, Hamid R, Hamid S and Ellery D. Investigating the effect of anxiety sensitivity, gender and negative interpretative bias on the perception of chest pain. *Pain* 2004;111:209-17.
 102. Thompson T, Keogh E, French CC and Davis R. Anxiety sensitivity and pain: generalizability across noxious stimuli. *Pain* 2008;134:187-96.
 103. Kremer E, Atkinson JH, Ignelzi RJ. Measurement of pain: patient preference does not confound pain measurement. *Pain* 1981;10: 241-48.
 104. Cornwall A, Donderi DC. The effect of experimentally induced anxiety on the experience of pressure pain. *Pain* 1988;35:105-13.
 105. DelleMijn PL, Fields HL. Do benzodiazepines have a role in chronic pain management? *Pain* 1994; 57:137–52.
 106. Al Absi M, Rokke PD. Can anxiety help us tolerate pain? *Pain* 1991;46:43–51.
 107. Rhudy JL, Meagher MW. Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain* 2000; 84:65–75.

108. Schumacher R, Velden M. Anxiety, pain experience, and pain report: a signal detection study. *Percept Mot Skills* 1984;58:339-49.
109. Janssen SA, Arntz A. No interactive effect of naltrexone and benzodiazepines on pain during phobic fear. *Behav Res Ther.* 1999; 37:77-86.
110. Leeuw M, Goossens MEJB, Linton SJ, Crombez G, Boersma K, Vlaeyen JWS. The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *J Behav Med.* 2007;30:77-94.
111. Spielberger C D. Tensão e ansiedade. A psicologia e você. São Paulo: Editora Harper & Row do Brasil Ltda; 1981.
112. Spielberger C D, Gorsuch RL, Lushene R E, Vagg P R, Jacobs G A. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y)(self-evaluation questionnaire). Palo Alto: Consulting Psychologists Press; 1983.
113. Lau JY, Eley TC, Stevenson J. Examining the state-trait anxiety relationship: a behavioural genetic approach. *J Abnorm Child Psychol.* 2006;34:19-27
114. Spielberger C D, Gorsuch R L, Lushene R E. IDATE: Manual do Inventário de Ansiedade traço-estado. Rio de Janeiro: CEPA; 2003.
115. Costa PT, McCrae RR. Somatic complaints in males as a function of age and neuroticism: A longitudinal analysis. *Journal of Behavioural Medicine* 1980;3:245-57.
116. Oliveira JHB. Neuroticismo: algumas variáveis diferenciais. *Análise Psicológica.* 2002; 4: 647-55.
117. Costa PT Jr, McCrae RR. Hypochondriasis, neuroticism, and aging. When are somatic complaints unfounded? *Am Psychol.* 1985;40:19-28.
118. BenDebba M, Torgerson WS, Long DM. Personality traits, pain duration and severity, functional impairment, and psychological distress in patients with persistent low back pain. *Pain* 1997; 72: 115-25.
119. Johnson M. The vulnerability status of neuroticism: over-reporting or genuine complaints? *Personality and Individual Differences,* 2003;35:877-87.
120. Groth-Marnat G, Fletcher A. Influence of Neuroticism, Catastrophizing, Pain Duration, and Receipt of Compensation on Short-Term Response to Nerve Block Treatment for Chronic Back Pain. *J Behav Med.* 2000; 23, 339-50.
121. Harkins SW, Price DD, Braith J. Effects of extraversion and neuroticism on experimental pain, clinical pain and illness behavior. *Pain* 1989;36:209-18.

122. Feeney SL. The relationship between pain and negative affect in older adults. *Journal of Anxiety Disorders* 2004;18:733-44.
123. Arnzt A, de Jong PF. Anxiety, attention and pain. *Journal of Psychosomatic Research* 1993;37:423-31.
124. Tang J, Gibson SJ. A Psychophysical Evaluation of the Relationship Between Trait Anxiety, Pain Perception, and Induced State Anxiety. *Journal of Pain* 2005; 6:612-19.
125. Davis M, Whalen PJ. The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry* 2001;6:13–34.
126. Paulus MP, Stein MB. An insular view of anxiety. *Biol Psychiatry* 2006;60:383–387.
127. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci.* 2000;23:155-84.
128. Etkin A, Egner T, Kalisch R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci.* 2012;15:85–93.
129. Egner T, et al. Dissociable neural systems resolve conflict from emotional versus nonemotional distracters. *Cereb Cortex* 2008;18:1475–1484.
130. Etkin A, Egner T, Peraza DM, Kandel ER, Hirsch J. Resolving emotional conflict: a role for the rostral anterior cingulate cortex in modulating activity in the amygdala. *Neuron* 2006;51:871–882.
131. Etkin A, Prater KE, Hoeft F, Menon V, Schatzberg AF. Failure of anterior cingulate activation and connectivity with the amygdala during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2010;167:545–554.
132. Etkin A, Schatzberg AF. Common abnormalities and disorder specific compensation during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety and major depressive disorders. *Am J Psychiatry* 2011;168:968–978.
133. Sotres-Bayon F, Quirk GJ. Prefrontal control of fear: more than just extinction. *Curr Opin Neurobiol.* 2010;20:231–235.
134. Van de Kar LD. Forebrain pathways mediating stress-induced renin secretion. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1996;23:166-70.
135. Rauch SL, Shin LM, Phelps EA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research--past, present, and future. *Biol Psychiatry* 2006;60:376-82.
136. Ressler KJ, Mayberg HS. Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. *Nat Neurosci.* 2007;10:1116-24.

137. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol.* 1999;57:1-164.
138. Stefanacci L, Amaral DG. Topographic organization of cortical inputs to the lateral nucleus of the macaque monkey amygdala: a retrograde tracing study. *J Comp Neurol.* 2000;421:52-79.
139. Gray JA, McNaughton N. Comparison between the behavioural effects of septal and hippocampal lesions: a review. *Neurosci Biobehav Rev.* 1983;7:119-88.
140. Gray JA, McNaughton N, *The Neuropsychology of Anxiety.* Oxford UP:Oxford;2000.
141. Pratt JA. The neuroanatomical basis of anxiety. *Pharmacol Ther.* 1992;55:149-81.
142. McDonald AJ. Glutamate and aspartate immunoreactive neurons of the rat basolateral amygdala: colocalization of excitatory amino acids and projections to the limbic circuit. *J Comp Neurol.* 1996;365:367-79.
143. Zhu W, Umegaki H, Suzuki Y, Miura H, Iguchi A. 2001. Involvement of the bed nucleus of the stria terminalis in hippocampal cholinergic system-mediated activation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in rats. *Brain Res.* 2001; 916:101-6.
144. Adolphs R. Neural systems for recognizing emotion. *Curr Opin Neurobiol.* 2002;12:169-77.
145. Graef S, Schönknecht P, Sabri O, Hegerl U. Cholinergic receptor subtypes and their role in cognition, emotion, and vigilance control: an overview of preclinical and clinical findings. *Psychopharmacology (Berl).* 2011;215:205-29.
146. McNaughton N, Corr PJ. A two-dimensional neuropsychology of defense: fear/anxiety and defensive distance. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2004;28:285-305.
147. Fairhurst M, Wiech K, Dunckley P, Tracey I. Anticipatory brainstem activity predicts neural processing of pain in humans. *Pain* 2007;128:101-110.
148. Ploghaus A, Narain C, Beckmann CF, Clare S, Bantick S, Wise R, Matthews PM, Rawlins JN, Tracey I. Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. *J. Neurosci.* 2001;21: 9896-9903.
149. Ziv M, Tomer R, Defrin R, Hendler T. Individual sensitivity to pain expectancy is related to differential activation of the hippocampus and amygdala. *Hum. Brain Mapp.* 2010;31: 326-38.

150. Gondo M, Moriguchi Y, Kodama N, Sato N, Sudo N, Kubo C, Komaki G. Daily physical complaints and hippocampal function: An fMRI study of pain modulation by anxiety. *Neuroimage* 2012;63:1011-9.
151. Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol. Clin.* 2000;30:263–88.
152. Benuzzi F, Lui F, Duzzi D, Nichelli PF, Porro CA. Does it look painful or disgusting? Ask your parietal and cingulate cortex. *J. Neurosci.* 2008;28: 923–31.
153. Medford N, Critchley HD. Conjoint activity of anterior insular and anterior cingulate cortex: awareness and response. *Brain Struct. Funct.* 2010; 214:535–49.
154. Salomons TV, Johnstone T, Backonja MM, Shackman AJ, Davidson RJ. Individual differences in the effects of perceived controllability on pain perception: critical role of the prefrontal cortex. *J. Cogn. Neurosci.* 2007;19: 993–1003.
155. Lorenz J, Minoshima S, Casey KL. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain* 2003;126:1079–91.
156. Sapolsky RM. Stress and plasticity in the limbic system. *Neurochem Res.* 2003; 28:1735-42.
157. Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, Cullinan WE. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol.* 2003;24:151-80.
158. Mesulam MM. Structure and function of cholinergic pathways in the cerebral cortex, limbic system, basal ganglia, and thalamus of the human brain. In *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, New York: Raven Press; 1995.
159. Power JM, Sah P. Competition between calcium-activated K⁺ channels determines cholinergic action on firing properties of basolateral amygdala projection neurons. *J Neurosci.* 2008;28:3209-20.
160. Drever BD, Riedel G, Platt B. The cholinergic system and hippocampal plasticity. *Behav Brain Res.* 2011;221:505-14.
161. Femenía T, Gómez-Galán M, Lindskog M, Magara S. Dysfunctional hippocampal activity affects emotion and cognition in mood disorders. *Brain Res.* 2012;1476: 58-70.

162. Chen R, Cros D, Curra A, et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.* 2008;119:504-32.
163. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of EMT Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009;120:2008-39.
164. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000;406:147-50.
165. Pascual-Leone A. - Handbook of transcranial magnetic stimulation. London - New York: Arnold – Oxford University Press;2002.
166. Terao Y, Ugawa Y. Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol.* 2002;19:322-43.
167. Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Mazzone P, Insola A, Tonali PA, Rothwell JC. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol.* 2004;115:255-66.
168. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijević MR, Hallett M, Katayama Y, Lücking CH, Maertens de Noordhout AL, Marsden CD, Murray NMF, Rothwell JC, Swash M, Tomberg C. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994; 91:79-92.
169. Rothwell JC, Hallett M, Berardelli A, Eisen A, Rossini P, Paulus W: Magnetic stimulation: motor evoked potentials. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroenceph clin Neurophysiol Suppl.* 1999;52:97–103.
170. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol.* 2003;2:145-56.
171. Ziemann, U, Lonnecker S, Steinhoff B J, Paulus, W. The effect of lorazepam on the motor cortex excitability in man. *Experimental Brain Research* 1996a;109:127–135.
172. Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Mazzone P, Insola A, Ranieri F, Tonali PA. Corticospinal volleys evoked by transcranial stimulation of the brain in conscious humans. *Neurol Res.* 2003;25:143-50.

173. Liepert J, Schwenkreis P, Tegenthoff M, Malin JP. The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation. *J Neural Transm.* 1997;104:1207-14.
174. Ziemann U, Tergau F, Wischer S, Hildebrandt J, Paulus W. Pharmacological control of facilitatory I-wave interaction in the human motor cortex. A paired transcranial magnetic stimulation study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998;109:321-30.
175. Hess CW, Mills KR, Murray NM. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol.* 1987;388:397-419.
176. Ziemann U, Ilić TV, Alle H, Meintzschel F. Cortico-motoneuronal excitation of three hand muscles determined by a novel penta-stimulation technique. *Brain.* 2004;127:1887-98.
177. Rösler KM, Roth DM, Magistris MR. Trial-to-trial size variability of motor-evoked potentials. A study using the triple stimulation technique. *Exp Brain Res.* 2008;187:51-9.
178. Cantello R, Gianelli M, Civardi C, Mutani R. Magnetic brain stimulation: The silent period after the motor evoked potential. *Neurology* 1992; 42:1951–9.
179. Wassermann EM, Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Toro C, Cohen LG, Hallett M. Topography of the inhibitory and excitatory responses to transcranial magnetic stimulation in a hand muscle. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1993;89:424–33.
180. Chen R, Lozano AM, Ashby P. Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings. *Experimental Brain Research* 1999 128:539–42.
181. Roick H, von Giesen H J, Benecke R. On the origin of the postexcitatory inhibition seen after transcranial magnetic brain stimulation in awake human subjects. *Experimental Brain Research* 1993;94:489–98.
182. Siebner H R, Dressnandt J, Auer C, Conrad B. Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle & Nerve* 1998;21:1209–15.
183. Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC. Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Experimental Brain Research* 1998; 119:265–68.

184. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD: Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol.* 1993; 471:501–19.
185. Sanger TD, Garg RR, Chen R. Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *J Physiol.* 2001;530: 307-17.
186. Ziemann U, Lonnecker S, Paulus W. Inhibition of human motor cortex by ethanol. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain* 1995;118:1437–46.
187. Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff B.J, Paulus,W.. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: A transcranial magnetic stimulation study. *Annals of Neurology* 1996b;40:367–78.
188. Di Lazzaro V, Oliviero A, Meglio M, Cioni B, Tamburrini G, Tonali P, Rothwell JC. Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology* 2000;111:794–99.
189. Hwa GG, Avoli M. 1992. Excitatory postsynaptic potentials recorded from regular spiking cells in layers II/III of rat sensorimotor cortex. *Journal of Neurophysiology* 1992;67:728–37.
190. Schwenkreis P, Witscher K, Janssen F, Addo A, Dertwinkel R, Zenz M, Malin JP, Tegenthoff M. Influence of the N-methyl-D-aspartate antagonist memantine on human motor cortex excitability. *Neuroscience Letters* 1999;270:137–40.
191. Radhu N, Ravindran LN, Levinson AJ, Daskalakis ZJ. Inhibition of the cortex using transcranial magnetic stimulation in psychiatric populations: current and future directions. *J Psychiatry Neurosci* 2012; 37:369-378.
192. Niddam D. Brain Manifestation and Modulation of Pain From Myofascial Trigger Points. *Curr Pain Headache Rep.* 2009;13:370-5.
193. Strutton PH, Theodorou S, Catley M, McGregor AH, Davey NJ. Corticospinal excitability in patients with chronic low back pain. *J Spinal Disord Tech.* 2005;18:420-24.
194. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Gitelman DR. J Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *Neurosci.* 2004;24:10410-5.

195. Draganski B, Moser T, Lummel N, Gänssbauer S, Bogdahn U, Haas F, May A. Decrease of thalamic gray matter following limb amputation. *Neuroimage*. 2006;31:951-7.
196. Younger JW, Shen YF, Goddard G, Mackey SC. Chronic myofascial temporomandibular pain is associated with neural abnormalities in the trigeminal and limbic systems. *Pain*. 2010;149:222-28.
197. May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain*. 2008;137:7-15.
198. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Gänssbauer S, Draganski B, Bogdahn U, Altmepfenner J, May A. Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients. *Pain*. 2006;125:89-97
199. Lefaucheur JP, Drouot X, Ménard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology*. 2006 14;67: 1568-1574.
200. Thayer JF, Friedman BH. Stop that! Inhibition, sensitization, and their neurovisceral concomitants. *Scand J Psychol*. 2002;43:123-30.
201. Mhalla A, de Andrade DC, Baudic S, Perrot S, Bouhassira D. Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain* 2010;149:495-500.
202. Wassermann EM, Greenberg BD, Nguyen MB, Murphy DL. Motor cortex excitability correlates with an anxiety-related personality trait. *Biol Psychiatry*. 2001, 50:377-382.
203. Levinson AJ, Young LT, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ: Cortical inhibitory dysfunction in bipolar disorder: a study using transcranial magnetic stimulation. *J Clin Psychopharmacol*. 2007, 27:493-497.
204. Rossi S, De Capua A, Tavanti M, Calossi S, Polizzotto NR, Mantovani A, Falzarano V, Bossini L, Passero S, Bartalini S, Ulivelli M: Dysfunctions of cortical excitability in drug-naïve posttraumatic stress disorder patients. *Biol Psychiatry* 2009, 66:54-61.
205. Ridding MC, Sheean G, Rothwell JC, Inzelberg R, Kujirai T. Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;59:493-8.
206. Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A. Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry*. 1997;154:1277-84.

207. Greenberg BD, Ziemann U, Corá-Locatelli G, Harmon A, Murphy DL, Keel JC, Wassermann EM. Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. *Neurology* 2000 11;54:142-7.
208. Milad MR, Quinn BT, Pitman RK, Orr SP, Fischl B, Rauch SL. Thickness of ventromedial prefrontal cortex in humans is correlated with extinction memory. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:10706-11.
209. Rauch SL, Milad MR, Orr SP, Quinn BT, Fischl B, Pitman RK. Orbitofrontal thickness, retention of fear extinction, and extraversion. *Neuroreport.* 2005;16:1909-12.
210. Staahl C, Drewes AM. Experimental human pain models: a review of standardised methods for preclinical testing of analgesics. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2004;95:97-111.
211. Yarnitsky D, Arendt-Nielsen L, Bouhassira D, Edwards RR, Fillingim RB, Granot M, Hansson P, Lautenbacher S, Marchand S, Wilder-Smith O. Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *Eur J Pain* 2010;14: 339.
212. De Broucker T, Cesaro P, Willer JC, Le Bars D. Diffuse noxious inhibitory controls in man. Involvement of the spinoreticular tract. *Brain* 1990;113:1223–34.
213. Chitour D, Dickenson AH, Le Bars D. Pharmacological evidence for the involvement of serotonergic mechanisms in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Brain Res.* 1982; 236:329–37.
214. Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol* 2006;80:53–83.
215. Goodin BR, McGuire L, Allshouse M, Stapleton L, Haythornthwaite JA, Burns N, Mayes LA, Edwards RR. Associations between catastrophizing and endogenous pain-inhibitory processes: sex differences. *J Pain* 2009;10:180–90.
216. Yarnitsky D, Granot M, Granovsky Y. Pain modulation profile and pain therapy: Between pro- and antinociception. *Pain* 2014;155:663-5.
217. Fernandez E, Turk DC. The utility of cognitive coping strategies for altering pain perception: a meta-analysis. *Pain* 1989;38:123-135.
218. Defrin R, Tsedek I, Lugasi I, Moriles I, Urca G. The interactions between spatial summation and DNIC: effect of the distance between two painful stimuli and attentional factors on pain perception. *Pain* 2010;151:489-95.
219. Washington LL, Gibson SJ, Helme RD. Age-related differences in the endogenous analgesic response to repeated cold-water immersion in human volunteers. *Pain*

- 2000;89:89-96.
220. Ge HY, Madeleine P, Arendt-Nielsen L. Sex differences in temporal characteristics of descending inhibitory control: an evaluation using repeated bilateral experimental induction of muscle pain. *Pain* 2004;110:72-8.
221. Treister R, Eisenberg E, Gershon E, Haddad M, Pud D. Factors affecting and relationships between different modes of endogenous pain modulation in healthy volunteers. *Eur J Pain* 2010;14:608-14.
222. Antonaci F, Sand T, Lucas GA. Pressure algometry in healthy subjects: inter-examiner variability. *Scand J Rehabil Med* 1998;30:3-8.
223. Willer JC, Roby A, Le Bars D. Psychophysical and electrophysiological approaches to the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli. *Brain* 1984;107:1095-112.
224. Le Bars D, Villanueva L, Bouhassira D, Willer JC. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in animals and in man. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 1992;4:55-65.
225. Pud D, Granovsky Y, Yarnitsky D. The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans. *Pain* 2009;144:16-19
226. Valeriani M, Tinazzi M, Le Pera D, Restuccia D, De Armas L, Maiese T, Tonali P, Arendt-Nielsen L. Inhibitory effect of capsaicin evoked trigeminal pain on warmth sensation and warmth evoked potentials. *Exp Brain Res.* 2005;160:29-37.
227. Ellrich J, Treede R. Characterization of blink reflex interneurons by activation of diffuse noxious inhibitory controls in man. *Brain Res* 1998;803:161-8.
228. Lautenbacher S, Kunz M, Burkhardt S. The effects of DNIC-type inhibition on temporal summation compared to single pulse processing: does sex matter? *Pain* 2008;140:429-35.
229. Schestatsky P, Stefani LC, Sanches PR, Silva Júnior DP, Torres IL, Dall-Agnol L, Balbinot LF, Caumo W. Validation of a Brazilian quantitative sensory testing (QST) device for the diagnosis of small fiber neuropathies. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011; 69:943-48.
230. Chong PS, Cros DP. Technology literature review: quantitative sensory testing. *Muscle Nerve* 2004;29:734-747.
231. Arendt-Nielsen L, Yarnitsky D. Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. *J Pain* 2009;10:556-572.

232. Campero M, Serra J, Ochoa JL. C-polymodal nociceptors activated by noxious low temperature in human skin. *J Physiol* 1996;497:565-572.
233. Torebjork HE, Hallin RG. Perceptual changes accompanying controlled preferential blocking of A and C fibre responses in intact human skin nerves. *Exp Brain Res*. 1973;16:321-32.
234. Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. Animal models of nociception. *Pharmacol Rev*. 2001;53:597-652.
235. Handwerker HO, Kobal G. Psychophysiology of experimentally induced pain. *Physiol Rev*. 1993;73:639-71.
236. Arendt-Nielsen L, Gotliebsen K. Segmental inhibition of laser-evoked brain potentials by ipsi- and contralaterally applied cold pressor pain. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1992;64:56-61.
237. Motohashi K, Umino M. Heterotopic painful stimulation decreases the late component of somatosensory evoked potentials induced by electrical tooth stimulation. *Cogn Brain Res* 2001;11:39-46.
238. Fujii K, Motohashi K, Umino M. Heterotopic ischemic pain attenuates somatosensory evoked potentials induced by electrical tooth stimulation: diffuse noxious inhibitory controls in the trigeminal nerve territory. *Eur J Pain* 2006;10:495-504.
239. Hodes RL, Howland EW, Lightfoot N, Cleeland CS. The effects of distraction on responses to cold pressor pain. *Pain* 1990;41:109.
240. Mackenzie RA, Burke D, Skuse NF, Lethlean AK. Fibre function and perception during cutaneous nerve block. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975;38:865-73.
241. Simone DA, Li J, Stevens ER, Allen B, Kajander KC. Psychophysical measures of cold pain sensations in humans: comparison with evoked responses of primary afferent nociceptors. *Society for Neuroscience Abstracts* 1995;21:1161.
242. Arndt JO, Klement W. Pain evoked by polymodal stimulation of hand veins in humans. *J Physiol*. 1991;440:467-478.
243. Klement W, Arndt JO. The role of nociceptors of cutaneous veins in the mediation of cold pain in man. *J Physiol*. 1992;449:78-83.
244. Bessou P, Perl ER. Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 1969;32:1025-1043.
245. Greene MA, Boltax AJ, Lustig GA, Rogow E. Circulatory dynamics during the cold

pressor test. *Am J Cardiol.* 1965;16:54-60.

246. Martin J. *Neuroanatomy – Text and atlas.* 4ed. New York: McGrawHill; 2013.

5 Artigo em inglês

5.1 Artigo publicado em: BMC Neuroscience 2014 Mar 19;15(1):42. [*Epub ahead of print*] (doi: 10.1186/1471-2202-15-42); fator de impacto:3, QUALIS A2.

Association of anxiety with intracortical inhibition and descending pain modulation in chronic myofascial pain syndrome

Liliane Pinto Vidor MsH^{1,4}; Iraci L.S. Torres, PhD^{1,2,3,4}; Liciane Fernandes Medeiros MsH^{1,2,4}; Jairo Alberto Dussán-Sarria MD^{1,4}; Letizzia Dall`Agnol MsH^{1,4}; Alicia Deitos MsH^{1,4}; Aline Brietzke MsH^{1,4}; Gabriela Laste PhD^{1,4}; Joanna R. Rozisky PhD⁴; Felipe Fregni MD, PhD⁵; Wolnei Caumo MD, PhD^{1,3,4}

Short title: Association of anxiety with descending pain modulation

Authors' institutions/affiliations:

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

²Post-Graduate Program in Biologic Sciences: Physiology, Institute of Basic Health Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

³Pharmacology Department, Institute of Basic Health Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Pain and Palliative Care Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

⁴Laboratory of Pain and Neuromodulation, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil

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

Corresponding author:

Iraci Lucena da Silva Torres

Departamento de Farmacologia - Instituto de Ciências Básicas da Saúde

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Endereço: Rua Sarmiento Leite, 500/202 – CEP. 90050-170.

Porto Alegre/RS Telephone: 51- 3308 3183

E-mail: iracitorres@gmail.com

ABSTRACT

Background: This study aimed to answer three questions related to chronic myofascial pain syndrome (MPS): 1) Is the motor cortex excitability, as assessed by transcranial magnetic stimulation parameters (TMS), related to state-trait anxiety? 2) Does anxiety modulate corticospinal excitability changes after evoked pain by Quantitative Sensory Testing (QST)? 3) Does the state-trait anxiety predict the response to pain evoked by QST if simultaneously receiving a heterotopic stimulus [Conditional Pain Modulation (CPM)]?

Patient and methods: We included females with chronic MPS (n=47) and healthy controls (n=11), aged 19 to 65 years. Motor cortex excitability was assessed by TMS, and anxiety was assessed based on the State-Trait Anxiety Inventory. The disability related to pain (DRP) was assessed by the Profile of Chronic Pain scale for the Brazilian population (B:PCP:S), and the psychophysical pain measurements were measured by the QST and CPM. **Results:** In patients, trait-anxiety was positively correlated to intracortical facilitation (ICF) at baseline and after QST evoked pain ($\beta= 0.05$ and $\beta= 0.04$, respectively) and negatively correlated to the cortical silent period (CSP) ($\beta= -1.17$ and $\beta= -1.23$, respectively) ($P < 0.05$ for all comparisons). After QST evoked pain, the DRP was positively correlated to ICF ($\beta= 0.02$) ($P < 0.05$). Pain scores during CPM were positively correlated with trait-anxiety when it was concurrently with high DRP ($\beta= 0.39$; $P= 0.02$). Controls' cortical excitability remained unchanged after QST. **Conclusions:** These findings suggest that, in chronic MPS, the imbalance between excitatory and inhibitory descending systems of the corticospinal tract is associated with higher trait-anxiety concurrent with higher DRP.

Keywords: Transcranial magnetic stimulation, chronic pain, noninvasive brain stimulation, neuromodulation, anxiety, myofascial pain syndrome.

BACKGROUND

Pain is not simply determined by the intensity of the nociceptive stimulus but also by orchestrated mechanisms that work together, including psychological factors [1]. As one of these psychological factors, anxiety involves both physiological and psychological aspects that affect the way sensory interpretation occurs [2]. Anxiety is considered adaptive because a threatening situation induces body changes that increase the state of arousal. Anxiety can be presented as a state-anxiety (i.e., referred to acute situation-driven episodes that fluctuate over time) or as a trait-anxiety (i.e., a lifelong pattern, in the form of a personality feature) [3]. Maladaptive anxiety can take over and have negative effects on people's lives [4].

These descriptions are consistent with the State-Trait Anxiety theory, which predicts that individuals with high trait-anxiety are generally hypersensitive to stimuli and are psychologically more reactive [3,4]. Anxious patients present signs of restlessness, sympathetic overactivity, and resistance to sedation [5]. Thus, similarly to pain mechanisms, it is conceivable that anxiety is associated with alterations in brain excitability [5]. Previous reports observed that the motor-evoked potentials (MEP) amplitude was correlated with neuroticism in subjects with anxiety-related personality traits [6] and that short intracortical inhibition (SICI) was decreased in those with obsessive-compulsive disorder (OCD) when compared to subjects who were screened as psychiatrically normal [7].

In the clinical setting, subjects who frequently experience stress and anxiety have higher predisposition to develop trigger points, which can lead to myofascial pain syndrome (MPS) [8]. According to epidemiologic studies, the myofascial trigger points (MTrPs) might be a source of nociceptive inputs in 30% to 85% of the patients seeking pain relief [9, 10]. A common sign of MPS is the referred pain to distant somatic structures with concomitant modifications of superficial and deep sensitivity in the painful areas [11 - 13]. It has been theorized that there are two main mechanisms for pain hypersensitivity in muscle pain syndromes: a "bottom-up mechanism" in which the process starts and is maintained by changes in deep peripheral tissues, and the "top-down mechanism" which claims that the origin lies in the stress- and pain- regulating systems in the brain [14]. Both these mechanisms would induce changes in the excitability of nociceptive neurons in the dorsal horn, descending and ascending corticospinal tracts and

cortical structures, leading to hypersensitization. To study the inhibitory mechanisms that modulate pain processing at the spinal cord, a “conditioned pain modulation (CPM) stimulus” [15] method has been used in which heterotopic noxious stimuli applied to a remote area of the body was shown to attenuate the activity of pain-signaling neurons in the spinal dorsal horn [16 - 18].

To improve the understanding of the central mechanisms related to anxiety and pain, we assessed cortical excitability parameters using single and paired pulse transcranial magnetic stimulation (TMS). We hypothesize that corticospinal excitability is modulated by anxiety favoring loss of descendent inhibitory influx. The study presented here aimed to answer three questions: 1) Is the motor cortex excitability, as assessed by transcranial magnetic stimulation parameters (TMS), related to state-trait anxiety? 2) Does anxiety modulate corticospinal excitability changes after evoked pain by Quantitative Sensory Testing (QST)? 3) Does the state-trait anxiety predict the response to pain evoked by QST if simultaneously receiving a heterotopic stimulus [Conditional Pain Modulation (CPM)]?

METHODS

Study design

The study protocol was reviewed and approved by the ethics committee at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) in Porto Alegre, Brazil (Protocol No. 10-0196), where the study was carried out. All the procedures were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All the subjects gave their written informed consent prior to participation.

Study sample

Patients were recruited from the general population using public postings in different health care units and referrals from physicians in the Chronic Pain Service at HCPA. Inclusion criteria included right-handed female subjects aged 19 to 65 years, with a confirmed diagnosis of MPS in the upper body segment for at least three months prior to enrollment, and limited routine activities due to MPS. The limitation in activities was evaluated by asking subjects specifically for the presence (i.e., yes or no) of symptoms that interfere with work, personal relationships, enjoyment of activities, responsibilities at home, personal goals, and clear thinking (i.e., problem solving, concentrating, and/or

remembering) during the past three months. Only subjects with the presence of interference in one or more of the activities assessed were included. The diagnosis of MPS was confirmed by a second independent examiner with more than 10 years of clinical experience related to chronic pain. MPS was defined by regional pain, normal neurological examination, decreased range of motion, stiffness in the target muscles, presence of trigger points, taut bands, tender points, palpable nodules, and pain characterized as *dull*, *hollow*, or *deep* that exacerbates during stress. To distinguish neuropathic pain from ongoing nociception, the Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire (DN4) was applied to all patients. Only those with a neuropathic component (score greater than or equal to 4) were included [19]. The exclusion criteria included the presence of any other pain disorder, such as rheumatoid arthritis, radiculopathy, and fibromyalgia; previous surgery on the affected areas; and the regular use of anti-inflammatory steroids (because it may interfere with TMS results). In addition, patients with contraindications for TMS were also excluded [20].

Healthy controls were recruited from the general population using public postings as well. They were asked to complete screening questionnaires, and were excluded if they were experiencing any painful condition (either acute or chronic); used analgesics or corticosteroids; had any rheumatologic, psychiatric, or neurological disorder; had abused of alcohol or psychotropic substances during the six months previous to the screening; for used medications with known effects on the central nervous system (CNS).

Considering type I and II errors of 0.05 and 0.20, respectively, and anticipating an effect size (f^2) of 0.25 for multiple regression analysis allowing for two predictors (Post-hoc Statistical Power Calculator for Hierarchical Multiple Regression: <http://www.danielsoper.com/statcalc3/calc.aspx?id=17> [21]), the sample size of 42 patients was estimated. A sample of 47 patients was determined as to account for unexpected factors that would decrease study power such as increased variability of our sample or missing data. In fact, a sample of 47 patients would detect an effect size for correlations of 0.25 with a power of 84% at a 0.05 alpha level.

Assessments

Demographic characteristics, depressive symptoms, pain-related catastrophic thinking and anxiety

Demographic information was gathered using a standardized questionnaire. All the psychological instruments used in this study have been validated for the Brazilian population and were applied by trained evaluators. The instruments have been validated by our group [22,23]. Pain-related catastrophic thinking was assessed using the Brazilian Portuguese Catastrophizing Scale (B-PCS) [22]. The disability related to pain (DRP) in terms of severity, interference with daily activities, and emotional burden was evaluated using the Profile of Chronic Pain: Screen for a Brazilian Population (B-PCP:S) [23]. An accepted criterion to define disability related to pain is a chronic or recurrent pain or discomfort causing restriction [23], thus we assumed that higher scores on the B-PCP:S indicated higher disability or functionality at work, at home, during social situations and/or a higher emotional burden. The Beck Depression Inventory was employed to assess depressive symptoms [24]. The sequence of assessments is presented in **Figure 1**. Healthy controls underwent the same sequence of assessments, excepting the questionnaires regarding pain and depression; the conditioned pain modulation test and the TMS paired pulse assessments.

a) Anxiety was measured with the State-Trait Anxiety Inventory (STAI), adapted to Brazilian Portuguese [25]. State-anxiety (a situation-driven transient anxiety) and trait-anxiety (stable personality disposition reflecting general level of fearfulness) were evaluated. When answering the S-Anxiety Scale, subjects chose the number that best describes the intensity of their feelings in a four-point Likert scale, as follows: (1) not at all, (2) somewhat, (3) moderately, (4) and very much so, for 20 different items. When answering the T-Anxiety Scale, subjects rate the frequency of their feelings through 20 different items using the following four-point Likert scale: (1) almost never, (2) sometimes, (3) often, (4) almost always. Item scores are added to obtain subtest total scores, taking into account that 19 out of 40 responses should be reversed for the anxiety-absent questions. Higher scores denote higher levels of anxiety.

b) The global intensity of pain was measured with the Visual Analogue Scale (VAS). The scores for pain range from 0 (no pain) to 10 (worst pain possible).

c) Quantitative Sensory Testing (QST) was used to assess heat pain thresholds using the method of limits with a computer Peltier-based device thermode (30 x 30 mm) [26] that was attached to the skin on the ventral aspect of the mid-forearm. The baseline temperature was set at 32°C and was increased at a rate of 1°C/s to a maximum of 52°C.

The patient had to report when she began to feel a warm sensation and when it became painful, with the latter representing the heat pain threshold (HPT). Three assessments were performed with an inter-stimuli interval of 40 seconds [26]. Each subject's HPT was defined as the mean painful temperature of the three assessments. The position of the thermode was slightly altered between trials (although it remained on the left ventral forearm) to avoid either sensitization or response suppression of the cutaneous heat nociceptors.

d) QST during cold water immersion (CPM-TASK): The temperature at which subjects felt 6/10 on the numerical pain scale (NPS) ranging from 0 (no pain) to 10 (the worst pain imaginable) was assessed. By measuring QST during cold-water immersion, we evaluated the degree to which pain perception is modulated following the presentation of an initial heterotopic noxious stimulus (Conditional Pain Modulation - CPM). Subjects immersed their non-dominant hands into cold-water (zero to one degree Celsius) for one minute. The QST procedure was administered after 30 seconds of the cold-water immersion. During this test, subjects were asked to rate the pain of the stimulated hand using the same NPS. The temperature was held constant during the experiment for each subject. Differences (presented in percentage) between the average pain rating before and after cold water immersion was defined as the CPM.

e) Analgesic use was defined as the self-reported average of analgesics used per week during the last three months. For data analysis, analgesic use was included as a dichotomous variable in which the use of analgesics less than four days per week was coded as zero (reference value) and their use on more than four days per week was coded as one. This strategy was chosen because subjects with chronic pain typically use rescue analgesics irregularly and their frequency of use changed each week according to their pain level.

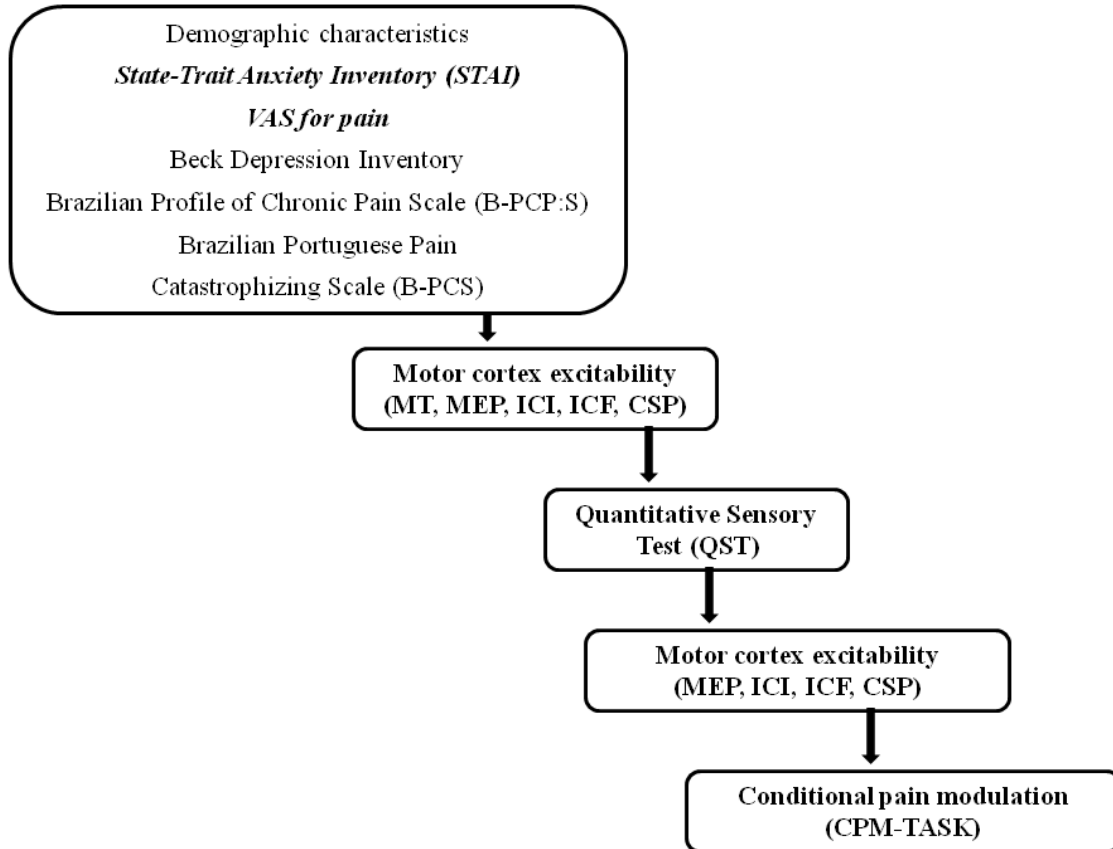


Figure 1. Flow of sequence of study steps.

Cortical Excitability

Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) of the left motor cortex (M1) was performed using a MagPro X100 stimulator (MagVenture Company, Lucernemarken, Denmark) through a figure-of-eight coil (MagVenture Company). It was assessed at baseline, at QST assessment and after the CPM intervention. Ag-AgCl electrodes were placed over the first dorsal interosseus (FDI) muscle belly and its corresponding tendon on the distal phalanx of the index finger. Responses to stimuli were recorded from the FDI muscle of the right hand by surface electromyography (EMG).

The subjects were seated in a comfortable chair and were informed about the TMS procedure, including all sensations that may be felt. The amplitudes of single and paired pulse TMS and the latency of cortical silent period were measured during the experiment and recorded on an excel spreadsheet. Data were analyzed offline on a personal computer.

The coil was placed tangentially to the scalp over the left M1, with an angle of 45° to the sagittal line to identify the motor “hot spot”, which was defined as the coil position over the left M1 in which the lowest Motor Threshold (MT) intensity was required to elicit an acceptable response in at least 50% of the evoked potentials of the resting FDI [27, 28]. This site was marked with a soft-tipped pen to ensure a constant placement of the coil throughout the TMS assessments. First, the motor threshold (MT) was determined, which was defined as the lowest stimulus intensity sufficient to elicit a response of at least 5 of 10 evoked potentials (at least 50% of successive trials) with minimum amplitude of 50 μ V peak-to-peak in the resting FDI [27, 28]. Then, single-pulse measures including the Motor Evoked Potential (MEP) and Cortical Silent Period (CSP) were recorded at an intensity of 130% of the MT. The MEP value was the one that elicited the evoked potential with 1mV peak-to-peak amplitude. The means of ten consecutive trials were recorded. For the CSP the patients were instructed to perform isometric voluntary contraction with approximately 10% of maximal contraction of the FDI. The transient silence in isometric voluntary EMG activity was elicited in the tonically contracting FDI muscle with about 10% of the maximal voluntary contraction; the CSP was preceded by the MEP [29]. Also, ten consecutive trials were recorded. Paired-pulse measures including the Short Intracortical Inhibition (SICI) with interstimuli interval of 2 ms and Intracortical Facilitation (ICF) with interstimuli interval of 12 ms. The first sub-threshold stimulus was set at 80% of the individual MT, and the second supra-threshold stimulus was set at 130% of the MT. The intensity of supra-threshold test stimuli was adjusted to elicit test stimuli with peak-to-peak amplitude of about 1 mV. The reduction of the test MEP elicited by TMS is considered to reflect inhibition at the primary motor cortex [30], and increments of the test MEP elicited by TMS are considered to reflect facilitation at the primary motor cortex [31]. Thirty recordings (ten for each SICI, ICF, and test stimuli) were made in random order having an interval of approximately 8 seconds between each pulse. Paired-pulse measures were analyzed calculating their individual index (Mean SICI/Mean of test stimuli; Mean ICF/ Mean of test stimulus) [30, 32]. The same MT value was used to elicit MEP, CSP, SICI and ICF at baseline, at QST assessments and after the intervention.

Three QST assessments were performed with an inter-stimuli interval of 40 seconds and the MEP was assessed shortly after these measurements. The same researcher

performed the TMS assessments for each patient intending to reduce potential between-evaluators variability.

Statistical Analyses

Descriptive statistics were used to summarize the main features of the sample. Continuous data were evaluated for normality using Skewness/Kurtosis tests. After verifying the corresponding assumptions, linear regression analysis with forward selection controlling for collinearity [33] was used to identify potential confounding factors in the association between the main independent variables of interest, state-trait anxiety, and the dependent variables MT, MEP, ICF, SICI and CSP. The covariates included in the models were age, depressive symptoms, and catastrophizing thinking due to chronic pain. Only covariates retained in each one these models (**Table 3**) were included in a final multivariate linear regression model with cortical excitability parameters as dependent variables (i.e., MT, MEP, CSP, SICI and ICF) and age, pain on the B:PCP:S and trait-anxiety as independent variables. The B:PCS was excluded after collinearity with the B:PCP:S was identified. The change in MEP was calculated as the standardized mean difference (SDM) expressed as a percentage (%) following the formula [(MEP before QST evoked pain minus MEP after)/(Standard deviation of the MEP before QST evoked pain)] multiplied by 100. The percentage of the MEP change was defined as a dependent variable. Thus, a multiple regression analysis was run to assess the association between the percentage of MEP change and trait-anxiety, adjusting for B-PCP:S and age. The changes in MEP before and after QST evoked were compared using a paired t-test. Additionally, the relationships between CPM, trait-anxiety, DRP and number of days analgesics used per week in the last three months (< 4 times / ≥4 times) were assessed using multiple linear regression models. The data was analyzed using SPSS version 18.0 (SPSS, Chicago, IL).

RESULTS

We screened 62 potential participants with a diagnosis of MPS, and forty-seven of them were included in the study. The reasons for exclusion were not fulfilling diagnostic criteria for MPS, lack of disability as defined in the protocol, inability to demonstrate a neuropathic component as assessed by DN4 (Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire)

or the presence of another diagnosis (fibromyalgia). All subjects who enrolled also concluded the study and were included in all the analyses (**Table 1**). Motor cortical excitability parameters are presented in (**Table 2**).

Table 1. Sample characteristics. Data presented as Mean (SD) or median (interquartile) or proportion (n=47).

Variables	Mean (SD) or Percentage	Median (Q25, Q75)
Age (years)	47.28 (11.51)	48 (39, 56)
Marital Status (married/unmarried)	15/47 (yes: 31.91%)	---
Weight (kg)	65.69 (11.59)	65 (56.5, 75)
Height (m)	1.62 (0.17)	1.6 (1.56, 1.64)
Education (years)	13.19 (4.20)	13(11, 16)
Trait-anxiety	23.89 (6.90)	22.5(19, 29)
State-anxiety	28.22 (7.80)	26(22, 34)
Beck Depression Inventory	15.02 (9.27)	13.5(9, 19)
Brazilian Portuguese Catastrophizing Scale (B-PCS)	29.36 (12.59)	33(20, 39)
Pain lasting longer than one year (yes/no)	40/48 (yes: 83.33%)	---
Total score on the Profile of Chronic Pain: Screen for Brazilian population (B-PCP:S)	59.70 (15.75)	62 (49, 71)
Score on B-PCP:S domains		
Intensity	24.6 (3.3)	25 (23, 27)
Interference in daily activity	21.98 (9.35)	24 (18, 30)
Emotional burden	13.11 (6.24)	13 (9, 18)
Number of days analgesics were used per week in the last three months (< 4 times / ≥ 4 times) ^a	22/47 (< 4 times: 46.81%)	---
Smoking (yes/no)	26/47 (yes: 55.32%)	---
Alcohol consumption (yes/no)	26/47 (yes: 55.32%)	---
Presence of other chronic diseases before appearance of pain (yes/no) ^b	21/47 (yes: 44.68%)	---
Diagnosis of psychiatric disorders (yes/no)	18/47 (yes: 38.30%)	---
Active use of central nervous system medication (yes/no) ^c	4/47 (yes: 8.51%)	---

^a The same patient may have used more than one medication

^bChronic diseases other than pain: hypertension (n= 12); ischemic heart disease (n= 1); heart attack (n=1); diabetes mellitus (n=5); thyroid diseases (n=2); other chronic diseases listed (n=0)

^cCentral nervous medication: tricyclic antidepressant (n=2); topiromate (n= 1) tylex (n=1)

Table 2. Measurements of motor cortex parameters using transcranial magnetic stimulation (n=47).

Cortical Excitability Measures				
	Before QST evoked pain		After QST evoked pain	
	Mean±SD	Median (Q25, Q75)	Mean±SD	Median (Q25, Q75)
Motor Threshold (MT)	42.65 (7.39)	41(37.5, 46)	----	-----
Motor evoked potential (mV)	1.74 (0.71)	1.53(1.27, 2.20)	2.13 (0.93)	1.93 (1.58 , 2.58)
Intracortical Facilitation (ratio: ICF/ test stimulus)	1.16 (0.42)	1.11(1, 1.23)	1.25 (0.59)	1.15 (0.92 , 1.44)
Short Interval Intracortical Inhibition (ratio: SICI/ test stimulus)	0.32 (0.14)	0.28 (0.22, 0.35)	0.34 (0.19)	0.29 (0.21, 0.43)
Cortical Silent Period (CSP)	65.42 (19.64)	66.25(47.9, 79.31)	66.16 (20.16)	68.30 (50.59, 81.71)

(Motor evoked potential: MEP); Interquartile interval (Q); Intra-cortical inhibition (ICI) expresses the relationship between the amplitude of wave and motor evoked potentials (relative amplitude, express in %), at inter-stimuli intervals (ISIs) of 2 ms with paired-pulse. The first is a sub-threshold stimulus [80% of the rest motor threshold (rMT)] followed by the second one which is a suprathreshold stimulus (130% rMT). (B) Cortical silent period (CSP) expressed in milliseconds (ms); (C) Motor-evoked potentials (MEP) expressed in mV, evoked by a stimulus of 130% the intensity of the rMT, and should have peak-to-peak MEP amplitude of at least 1 mV.

In **figure 2** are presented the MEP amplitude in mV, before and after QST of a representative patient. This data presented is an average of 10 trials before and after QST. Patients presented higher MEPs amplitudes after QST in relation to the amplitudes before.

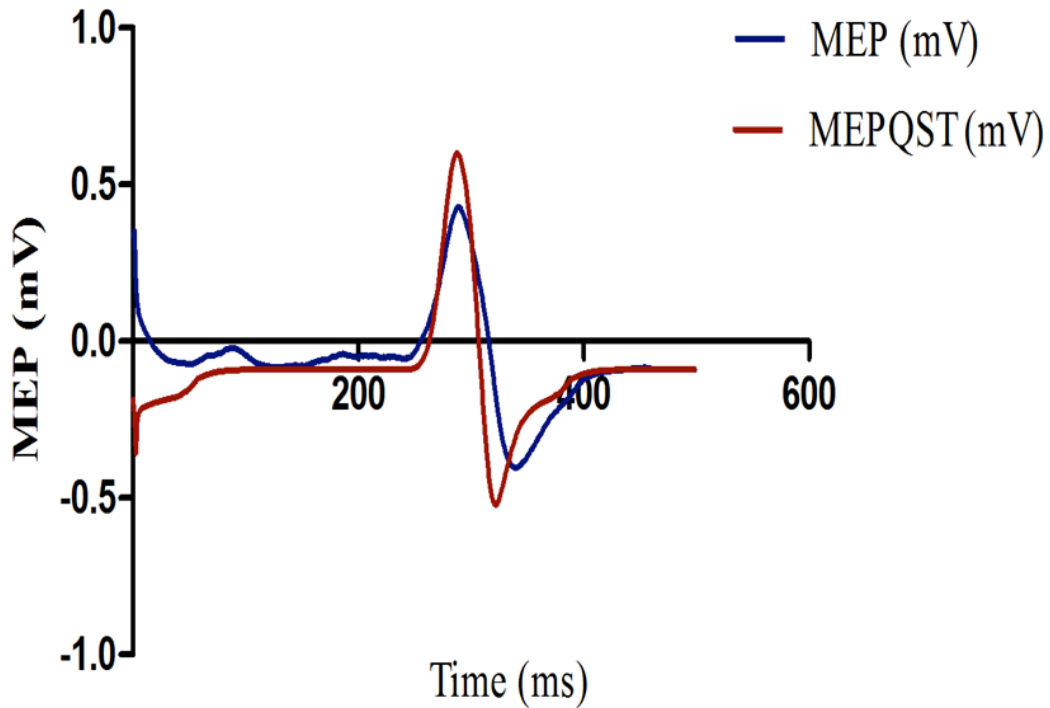


Figure 2. Example of 10 averaged transcranial magnetic stimulus-induced MEPs at the First Dorsal Interosseus (FDI) before and after the Quantitative Sensory Testing (QST).

Eleven healthy controls with mean (standard deviation) age of 26.27 (6.31) were recruited. Their mean trait-anxiety score was 17.18 (3.43), and state-anxiety score 21.55 (4.72). Their MEP remains unchanged before and after the QST ($P > 0.05$) (**Figure 3A**).

A

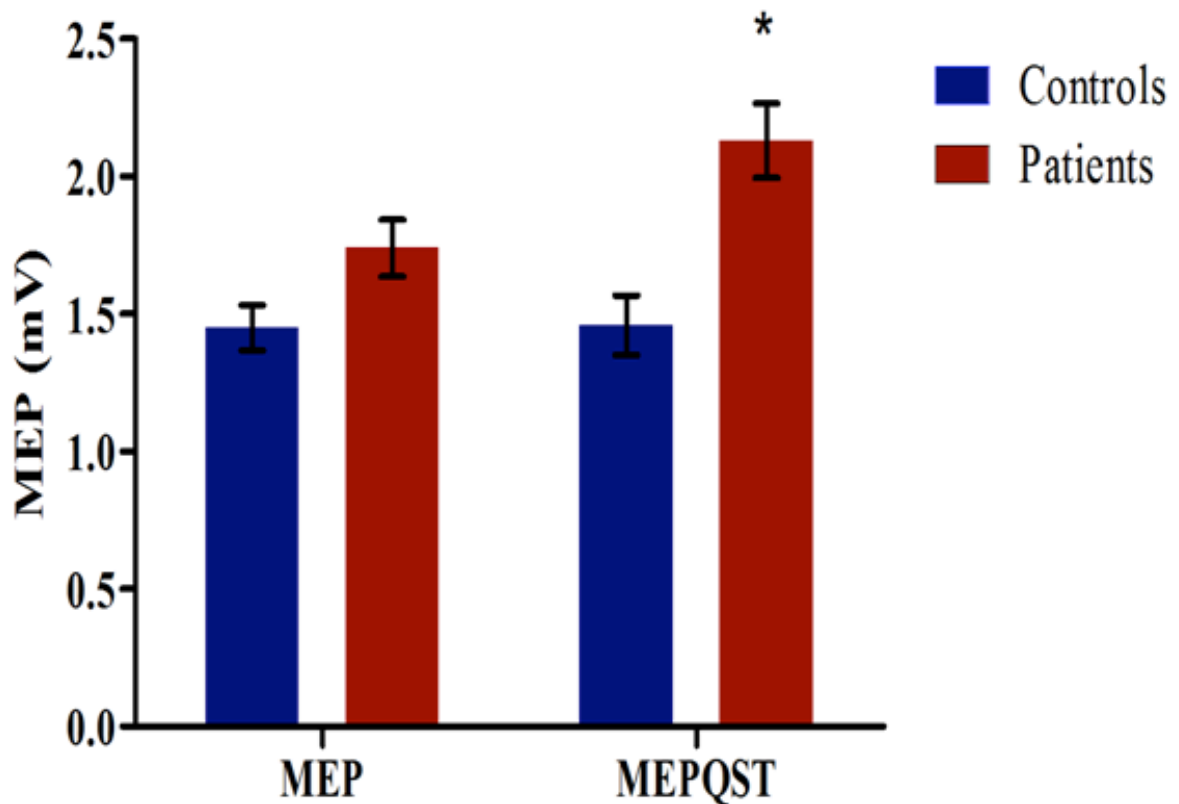


Figure 3A. MEP before and after the QST in patients and controls. The MEP remains unchanged in controls before and after the QST ($P>0.05$).

Relationship between motor cortex excitability and state-trait anxiety level

As described in the statistical analysis section, potential confounding factors in the relationship between the independent variables of major interest (state-trait anxiety) and the cortical excitability parameters [MT (resting motor threshold), MEP, ICF, ICI and CSP] were identified using linear regression model analysis (**Table 3**). When the outcome variable was the MEP, no other variables were retained in the model.

Table 3. Linear regression of the relationship between cortical excitability parameters and potential confounding factors (n=47).

Parameter	SEM	β^a	t	P
Motor Threshold				
Age (years)	0.09	0.31	2.15	0.03
Short Intracortical inhibition (ratio: SICI/test stimulus)				
Brazilian Portuguese Catastrophizing Scale (B-PCS)	-0.005	-0.44	-3.24	0.002
Intracortical facilitation (ratio: ICF/ test stimulus)				
Trait-anxiety	0.011	0.56	4.48	0.001
Cortical silent period				
Trait-anxiety	0.39	-0.41	-2.95	0.005

^a Value adjusted by multiple regression analysis with a stepwise forward method controlling for collinearity. The covariates included in each model were: state-trait anxiety, pain-related catastrophic thinking, depressive symptoms and age.

The multivariate linear regression model with the cortical excitability parameters obtained at baseline (before QST evoked pain) as dependent variables (MT, MEP, ICF, SICI, CSP) using age, trait-anxiety and pain on B:PCP:S as independent variables (**Table 4A**). This analysis revealed a significant relationship between trait-anxiety and cortical excitability measurements (Wilks' $\lambda = 0.84$, $F(34) = 34.7$, $P < 0.0001$). The power of this analysis was 0.84. **Table 4B** presents the results of the multivariate regression model between cortical excitability parameters (MEP, ICF, SICI, CSP) after QST evoked pain using age, trait anxiety and score on B:PCP:S as independent variables. In both conditions, at baseline (before QST evoked pain) and after QST evoked pain, the trait-anxiety was associated with motor cortex disinhibition, as indicated by a positive correlation with ICF and a negative correlation with CSP (**Tables 4A and B**). Also, the ICF was positively correlated with DRP after the QST evoked pain (**Table 4B**). This analysis revealed a significant relationship between trait-anxiety and cortical excitability (Wilks' $\lambda = 0.80$, $F(4) = 38$, $P < 0.0001$). The power of this analysis was 0.80.

Table 4A. Multivariate linear regression analysis of the relationship between trait anxiety and motor cortex excitability before QST evoked pain (n=47).

Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square Error	F	P	Partial Eta Squared
Motor threshold	256.75	4	64.19	1.12	0.36	0.10
Motor Evoked Potential	1.93	4	0.48	0.87	0.48	0.08
Intracortical Facilitation	6.25	4	1.56	5.69	0.001*	0.37
Short Intracortical Inhibition	0.228	4	0.057	3.61	0.01*	0.28
Cortical Silent Period	5466.5	4	1366	5.67	0.001*	0.37

	β	SEM	t	P	Partial Eta Squared
Motor threshold					
Trait-anxiety	-0.06	0.17	-0.38	0.70	0.004
Age (years)	0.17	0.09	1.84	0.07	0.08
<i>B-PCP:S</i>	0.09	0.07	1.36	0.18	0.04
Motor Evoked Potential					
Trait-anxiety	-0.02	0.02	-0.78	0.44	0.02
Age (years)	-0.01	0.009	-1.37	0.17	0.04
<i>B-PCP:S</i>	-0.007	0.007	-1.05	0.29	0.03
Intracortical Facilitation^c					
Trait-anxiety	0.05	0.012	4.06	0.00*	0.29
Age (years)	-0.008	0.007	-1.19	0.23	0.03
<i>B-PCP:S</i>	-0.004	0.005	-0.77	0.45	0.01
Short Intracortical Inhibition^c					
Trait-anxiety	0.001	0.003	0.32	0.75	0.003
Age (years)	0.00	0.002	0.21	0.83	0.001
<i>B-PCP:S</i>	-0.002	0.001	-1.21	0.23	0.04
Cortical Silent Period					
Trait-anxiety	-1.17	0.39	-2.99	0.01*	0.18
Age (years)	-0.13	0.22	-0.06	0.95	0.00
<i>B-PCP:S</i>	-0.163	0.16	-1.02	0.31	0.03

^b Profile of Chronic Pain: Screen for a Brazilian population (*B-PCP:S*); ^c(ratio: ICF/ test stimulus; ratio: SICI/ test stimulus). * $P < 0.05$

Table 4B. Multivariate linear regression analysis of the relationship between trait anxiety and motor cortex excitability after QST evoked pain (n=47).

Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square Error	F	P	Partial Eta Squared
Motor evoked potential	10.48	3	3.49	4.93	0.13	0.12
Intracortical facilitation	4.27	3	1.42	5.08	0.004*	0.27
Short intracortical inhibition	0.04	3	0.012	0.31	0.81	0.02
Cortical silent period	2979.0	3	993.01	2.62	0.06	0.16

	β	SEM	t	P	Partial Eta Squared
Motor Evoked Potential					
Trait-anxiety	-0.04	0.02	-2.01	0.05	0.09
Age (years)	-0.006	0.01	-0.53	0.59	0.01
<i>B-PCP:S</i>	-0.04	0.08	-0.28	0.78	0.01
Intracortical Facilitation^c					
Trait-anxiety	0.04	0.01	3.09	0.01*	0.19
Age (years)	0.002	0.007	0.32	0.75	0.01
<i>B-PCP:S</i>	0.02	0.005	3.16	0.01*	0.19
Short Intracortical Inhibition^c					
Trait-anxiety	0.003	0.005	0.57	0.57	0.008
Age (years)	0.00	0.003	-0.07	0.95	0.001
<i>B-PCP:S</i>	-0.002	0.002	-0.88	0.38	0.01
Cortical Silent Period					
Trait-anxiety	-1.23	0.45	-2.72	0.01*	0.15
Age (years)	-0.08	0.26	-0.31	0.75	0.002
<i>B-PCP:S</i>	0.05	0.18	0.25	0.80	0.001

^b Profile of Chronic Pain: Screen for a Brazilian population (*B-PCP:S*); ^c(ratio: ICF/ test stimulus; ratio: SICI/ test stimulus). * $P < 0.05$

Relationship between anxiety and the corticospinal modulatory system

The relationship between trait-anxiety and the change in MEP (pre to after QST evoked pain) was analyzed in the regression model using the latter as the dependent variable. The independent variables were age and pain as reported on the *B-PCP:S* (Screen for a Brazilian Population). The MEP amplitudes was significantly associated with trait-anxiety: $F(48,1) = 5.86$, $\beta = 0.36$; $t = 2.42$, $P = 0.02$. The independent variable retained in the model was the trait-anxiety. The positive correlation between trait-anxiety and the

MEP indicates that higher trait-anxiety scores are associated with a greater change on the MEP amplitudes after QST evoked pain. The trait-anxiety explained 36% of the variance in the MEP amplitude induced by QST evoked pain.

The effect of the QST evoked pain on the corticospinal modulatory system was evaluated by comparing data before and after the QST evoked pain (**Figure 2**). There was an increase in MEP amplitudes after the QST evoked pain ($P < 0.05$), indicating the higher excitability of the motor cortex. The increased intracortical inhibition induced by CPM was demonstrated by a higher pain threshold during the CPM-TASK, as shown by lower pain scores on the NPS when compared to the NPS evoked by the QST alone ($P < 0.001$) (**Figure 3B**).

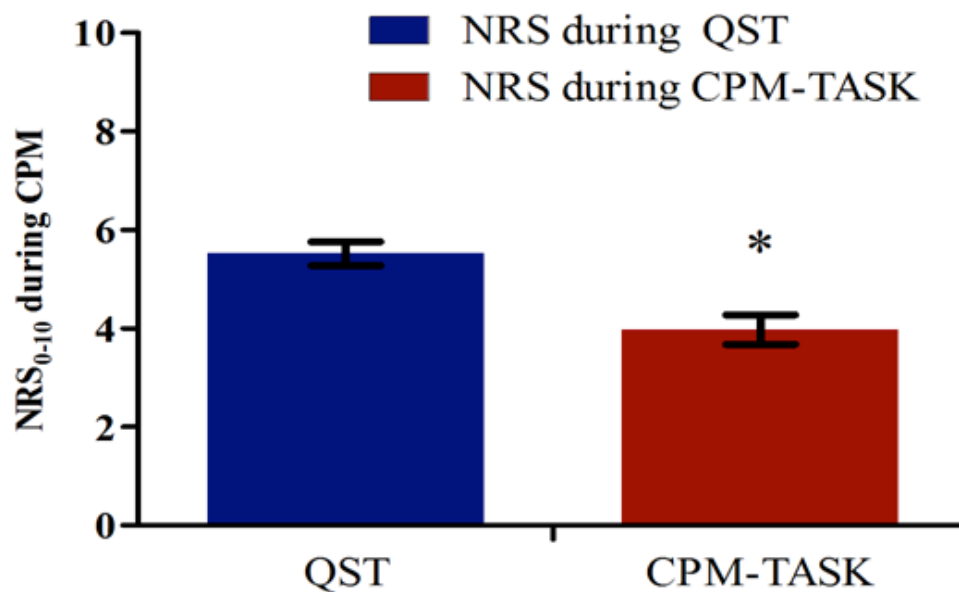


Figure 3B. Conditioned pain modulation (CPM). Reduction in pain intensity (conditioned pain modulation) between thermal pain measures (test stimulus) before and after the cold-pressor task (CPM-TASK, conditioning stimulus). Bars express the standard error of the mean (S.E.M.) before and during the heat pain threshold induced by QST ($n=47$).

Effects of analgesics on the relationship between anxiety and the corticospinal modulatory system.

The relationship between the percentage in pain reduction in NPS with trait-anxiety and DRP is presented in **figure 4**. It was observed an inverse correlation between

NPS during CPM-TASK in both DRP and trait-anxiety. This association between CPM, trait-anxiety and DRP observed in this univariate analysis was confirmed using multiple linear regressions (**Table 5**). This multivariate analysis confirmed that there is that a significant inverse correlation between NPS during CPM-TASK and DRP, whereas the trait-anxiety was marginally significant ($P=0.05$, see Table 5). A significant interaction between trait-anxiety and DRP was detected, when adjusting for this interaction one unit increment on this product (trait-anxiety vs. DRP) was associated with 39% increment on the NRS ($P=0.02$) (**Table 5**). That is, the efficiency of the corticospinal system was reduced for modulating the pain evoked by QST. Also, this model showed that analgesics use did not change the relationship between anxiety levels and corticospinal excitability ($P>0.05$).

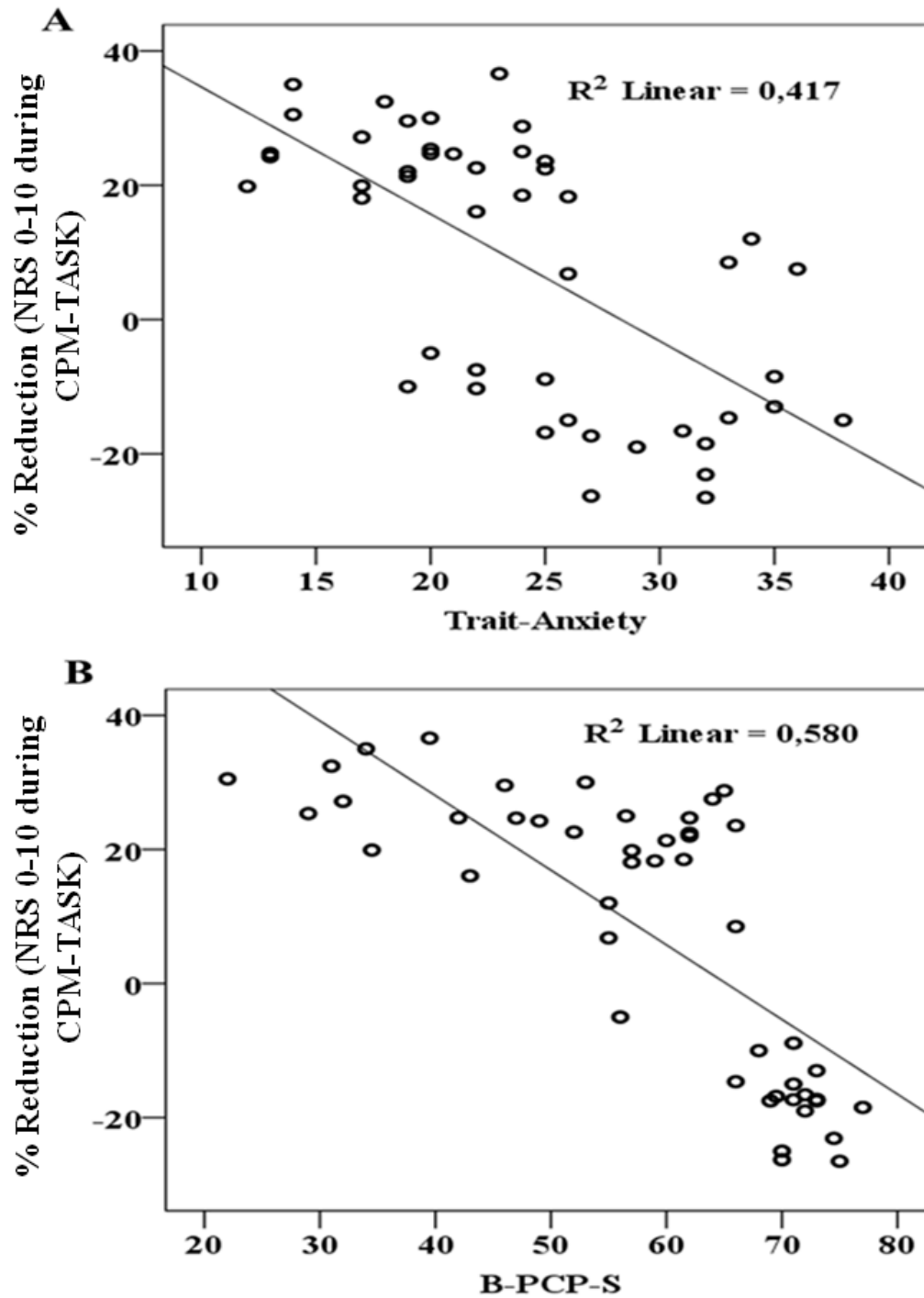


Figure 4. Relationship between the percentage of pain reduction during the cold-pressor task (CPM-TASK) on the numerical pain scale (NPS₀₋₁₀) and the Disability related to pain (DRP) (A), and the trait-anxiety (B), (n=47).

Table 5. Relationship between CPM, trait-anxiety level and pain on the B-PCP:S (n= 47).

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square Error	F	P
Corrected Model	24327.85	4	26219.170	2.05	0.10
Dependent variable: Pain score on Numerical Pain Scale during CPM-TASK ^a					
Parameter	β	SEM	T	P	Partial Eta Squared
Intercept	458.80	221.72	2.07	0.04	0.02
B-PCP:S ^b	-10.56	3.82	-2.76	0.01	0.15
Trait-anxiety	-21.55	10.72	-2.01	0.05	0.09
B-PCP:S * Trait-anxiety	0.39	0.17	2.38	0.02	0.12
Analgesic dose used weekly ^c	-0.03	0.05	-0.07	0.94	0.00

^a Conditional pain modulation (CPM).

^b Profile of Chronic Pain: Screen for a Brazilian population (B-PCP:S).

^c Number of days analgesics were used per week in the last three months (< 4 times / \geq 4 times).

DISCUSSION

This study suggests that there is a relationship between motor cortex excitability and trait-anxiety. We found a positive correlation between trait-anxiety, the DRP and the ICF. Trait-anxiety was inversely correlated with the CSP. Additionally, we observed that when high trait-anxiety concurs with DRP, the effect of the heterotopic noxious stimulus on the pain induced during the QST was reduced (**Table 5**). High trait-anxiety is positively correlated with increased cortical excitability and decreased intracortical inhibition as assessed by ICF and CSP (**Table 4 A and B**).

According to previous reports, the inhibitory deficits mediated by GABAergic receptors associated with manifestations of anxious behavior are coherent with our findings [34, 35]. A marked increase in ICF has been demonstrated in drug-naïve subjects suffering post-traumatic stress disorder (PTSD) [36], as well as a short CSP in patients with obsessive-compulsive disorder [7]. Although the underlying mechanism is not clear, several neurobiological processes may explain these findings, as follows. The ICF originates from excitatory postsynaptic potentials (PSPs) mainly mediated by glutamatergic NMDA receptors [37]. Their latency is about 10ms, consistent with the time course of intracortical facilitation [38]. Pharmacological studies support such observation, as NMDA receptor antagonists (i.e. dextromethorphan) decrease ICF [38]. Likewise,

GABA-A agonists like benzodiazepines (e.g. Lorazepam) and barbiturates decrease the SICF. This supports the hypothesis that the first pulse elicits the GABA-A receptor-mediated short latency inhibitory postsynaptic potential (PSPs) in corticospinal and/or first order excitatory interneurons that inhibits the facilitatory interactions with the second pulse [39]. On the other hand, GABA-B agonists (e.g. Baclofen) increase ICF [40]. It has also been suggested that ICF is not exclusively mediated by excitatory interneurons, but rather by a balance between inhibition and excitation [38].

Finally, the duration of the cortical inhibition assessed by CSP is consistent with intracellular measurements of the inhibitory PSPs from the stimulation of the GABA-A receptor [41, 42]. Also, a short-lasting CSP shortening after diazepam injection has been reported [43]. It has been hypothesized that, just after diazepam injection, a GABA-A mediated inhibition could transiently reduce facilitatory thalamo-cortical influences on inhibitory interneurons of the motor cortex [43]. Overall, the changes in the balance between cortical inhibitory and facilitation observed in the present study may be explained by impairments in neurotransmission mediated by GABA-B and NMDA receptors [44].

We found that trait-anxiety explained about 36% of the variance of the MEP amplitude induced by QST evoked pain. Patients with high trait-anxiety might have less corticospinal modulation of the pain response during QST, which also made them present higher motor cortex excitability. Furthermore, it is unlikely that time or other non-specific effects of the QST intervention might have influenced the cortical excitability parameters, because healthy controls MEPs remained unchanged after the QST intervention. This finding is in agreement with previous reports that showed a short latency during a stimulus on peripheral sensory nerves induced by QST in anxious subjects [45]. Previous reports had consistently described increments on MEP after painful experiences [46 - 48] and under experimental pain [48 - 51]. To the best of our knowledge, the present study is the first assessment of the association between anxiety and MEP changes in patients with chronic pain submitted to standardized nociceptive stimuli. Thereby this finding suggests that the inhibitory capacity of the corticospinal modulator system is reduced. In fact, this effect in chronic pain patients underscores dysfunctional cortical processing in these subjects, because the motor reactions to pain in healthy controls result in the suppression of MEP amplitude from all distal hand muscles [48 - 51]. Another potential explanation to be considered is the potential protective effect of emotional amplification on pain

consistent with the Gray–McNaughton theory, which proposes that during anxiety the hippocampal formation increases the valence of aversive events to prime behavioral responses adaptive to the worst possible outcome. It has been described that the hippocampal formation is responsible for increased pain by amplifying signals to the neural representation of the painful stimulus [52]. In fact this response may change overall processing of pain on the inhibitory system as compared to experimental pain (or acute pain) in healthy subjects. Overall, our observations help to interpret the electrophysiological evidence for the relationship between psychological symptoms and pain modulation.

Furthermore, it was also observed that the interaction between pain and anxiety reduced the CPM during the QST evoked pain. Considering that the CPM evaluates the function of the corticospinal system, a lower pain threshold was observed when the high trait-anxiety was concurrently with high DRP, this suggest that the function of the descending modulatory system was reduced. Such a finding is in agreement with previous reports in other chronic pain conditions, such as temporomandibular disorder [53]; fibromyalgia [54, 55]; tension-type headache [56]; migraine [57] and also in healthy subjects with significant pain history [58]. Overall, these findings indicate that the impact of trait-anxiety on pain is linked with the central sensitization of nociceptive neurons, which contribute to the worsening of chronic pain symptoms. Nevertheless, when assessing the association between trait-anxiety and Diffuse Noxious Inhibitory Control (DNIC) induced by the immersion of one's hand at 12 °C [58, 59]. Edwards *et al* did not find an association between the extent of endogenous analgesia (tested by DNIC) and psychological parameters, including the profile of mood states, locus of control, level of vigilance, and stress. Such divergence between our findings and those of Edwards *et al*. [58, 59] could be explained by differences in the samples (such as the inclusion of healthy male subjects), the intensity of the stimuli used (12°C vs. 0°C) and type of assessment conducted.

We observed not only evidence of increased central sensitization in chronic pain associated with anxiety but also a negative impact of trait-anxiety on the endogenous modulatory system in patients with long-term pain associated with higher levels of disability. Thus, a potential mechanism to explain such effects may be related to a change in the neural response from amygdala. Healthy subjects' pain modulation is attributed to

endogenous opioid activity activated by the amygdala [60]. The amygdala is directly connected to brainstem structures responsible for the descending modulation, which is at the same time regulated by endogenous opioid activity [60]. Thus, in patients with chronic pain, although greater activation of the amygdala might occur, a reduced opioid activity is expected because of the central sensitization induced by the chronic condition, leading to an attenuated endogenous analgesic response [61]. Such hypothesized explanatory mechanisms for our observations presented here might make us consider the endogenous modulation system as a potential target for specific approaches in chronic pain control in the context of higher anxiety levels.

This study has some limitations. First, the use of TMS for neurophysiological assessments involved the evaluation of neurotransmitter system activity in an indirect manner, and it has been shown to have relatively low specificity. However, TMS provides a useful tool for neurophysiological assessment because it induces activity and evaluates a subject's response. Second, we included only female subjects, although an enhanced pain response in females has been attributed to physiological and psychological variables, including mechanisms of endogenous inhibition, the capability to endure pain, genetic factors, pain expectation and personality traits [62, 63]. In this context, the gender may be an important confounding factor because the amygdala is more prone to activation upon negative emotional responses (i.e., stress, fear, and anxiety) in females [64]. Another factor to consider is the hormonal variation throughout the menstrual cycle. Although this factor is a possible confounder, the effect of estrogen levels on the MEP after QST evoked pain can be minimized because each patient served as her own control. Third, another limitation to be considered is the way our team evaluated the use of analgesics because it is always possible to face a memory bias when inquiring patients about past events. It is possible that those experiencing more pain, or those with higher anxiety traits, would report a higher requirement of analgesics than those who were less anxious or experiencing less pain. Fourth, although we recruited healthy volunteers to assess the potential effect of time during the experiment, it is worth noting that our control sample was younger on average. Nevertheless, as age only showed an effect on the motor threshold in the regression models, but not in the other cortical excitability parameters. Thus, it is unlikely that controls' age would modify the present findings. Finally, it would be worthwhile to design similar studies to investigate anxiety's effect on other chronic

pain syndromes to confirm the findings revealed in the present study because our conclusions can only be claimed as valid in similar severe chronic MPS samples. Fifth, chronic pain is strongly associated with anxiety symptoms; this potential confounding factor cannot be fully controlled, as it is part of chronic pain syndromes [65, 66]. It is important to emphasize that in the single-subject design the patients serve as own control. This design that is sensitive to individual organism's differences permits to assess causal relations between the independent and dependent variables [67, 68]. Whereas it reduces the potential of comparing with healthy subjects, it is an ideal strategy to validate results because in real life a scenario is complex to find controls that match with the profile of the chronic pain patients.

CONCLUSIONS

In conclusion, we showed that when the chronic MPS concurs with high trait-anxiety and higher DRP pain, an imbalance occurs between excitatory and inhibitory impulses in the descending systems to the dorsal horn (as indexed by ICF, CSP and MEP change upon pain); thus providing further support to the effects of the emotional system on central sensitization and also to the potential mechanisms of decreased pain modulation in chronic pain.

REFERENCES

- [1] Atlas LY, Wager TD: How expectations shape pain. *Neurosci Lett.* 2012, 520:140-148.
- [2] Clarke E, Davidson JW, Windsor WL, Pitts S: *Distance learning Module: The Psychology of Performance.* Sheffield: University of Sheffield; 2000.
- [3] Spielberger CD: *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI: Form Y).* Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1983.
- [4] Bucky SF, Spielberger CD: State and trait anxiety in voluntary withdrawal of student naval aviators from flight training. *Psychol Rep.* 1973, 33:351-354.
- [5] Jeans RF, Toman JE: Anxiety and cerebral excitability; prolongation of seizure latency by anxiety and other factors in patients undergoing electroshock therapy. *Arch Neurol Psychiatry* 1956, 75:534-547.
- [6] Wassermann EM, Greenberg BD, Nguyen MB, Murphy DL: Motor cortex excitability correlates with an anxiety-related personality trait. *Biol Psychiatry* 2001, 50:377-382.

- [7] Radhu N, de Jesus DR, Ravindran LN, Zanjani A, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ: A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Clin Neurophysiol.* 2013, 124:1309-1320.
- [8] Schabrun SM, Hodges PW: Muscle pain differentially modulates short interval intracortical inhibition and intracortical facilitation in primary motor cortex. *J Pain* 2005, 13:187-194.
- [9] Fishbain DA, Goldberg M, Meagher BR, Steele R, Rosomoff H: Male and female chronic pain patients categorized by DSM-III psychiatric diagnostic criteria. *Pain* 1986, 26:181-197.
- [10] Skootsky SA, Jaeger B, Oye RK: Prevalence of myofascial pain in general internal medicine practice. *West J Med* 1989, 151:157-160.
- [11] Travell JC, Simons DG: *Myofascial Pain and Dysfunction. The Trigger Point Manual.* Baltimore:Williams & Wilkins; 1992.
- [12] Arendt-Nielsen L, Svensson P: Referred muscle pain: basic and clinical findings. *Clin J Pain* 2001, 17:11-19.
- [13] Svensson P, Graven-Nielsen T: Craniofacial muscle pain: review of mechanisms and clinical manifestations. *J Orofac Pain* 2001, 15:117-145.
- [14] Henriksson KG: Hypersensitivity in muscle pain syndromes. *Curr Pain Headache Rep.* 2003,7:426-432.
- [15] Van Laarhoven AI, Kraaimaat FW, Wilder-Smith OH, van de Kerkhof PC, Evers AW: Heterotopic pruritic conditioning and itch--analogous to DNIC in pain? *Pain* 2010, 149:332-337.
- [16] Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM: Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). Effects on dorsal horn convergent neurons in the rat. *Pain* 1979, 6:283-304.
- [17] Schouenborg J, Dickenson A: Effects of a distant noxious stimulation on A and C fibre-evoked flexion reflexes and neuronal activity in the dorsal horn of the rat. *Brain Res* 1985, 25:23-32.
- [18] Le Bars D, Willer JC: Pain modulation triggered by high-intensity stimulation: implication for acupuncture analgesia. In *International Congress series.* Edited by Satoh A, Amsterdam: Elsevier; 2002.
- [19] Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lantéri-Minet M,

- Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E: Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005, 114:29–36.
- [20] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A: Safety of TMS Consensus Group Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009, 120:2008-2039.
- [21] Preacher KJ, Kelley K: Effect size measures for mediation models: quantitative strategies for communicating indirect effects. *Psychol Methods* 2011, 16:93-115.
- [22] 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, 13:1425-1435.
- [23] Caumo W, Ruehlman LS, Karoly P, Sehn F, Vidor LP, Dall-Ágnol L, Chassot M, Torres IL: Crosscultural adaptation and validation of the profile of chronic pain: screen for a Brazilian population. *Pain Med*. 2013, 14:52-61.
- [24] Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Lotufo Neto F, Andrade LH, Wang YP. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Rev Bras Psiquiatr*. 2012, 34:389-394.
- [25] 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, 68:223-233.
- [26] Schestatsky P, Stefani LC, Sanches PR, Silva Júnior DP, Torres IL, Dall-Agnol L, Balbinot LF, Caumo W: Validation of a Brazilian quantitative sensory testing (QST) device for the diagnosis of small fiber neuropathies. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011, 69:943-948.
- [27] Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijević MR, Hallett M, Katayama Y, Lücking CH, Maertens de Noordhout AL, Marsden CD, Murray NMF, Rothwell JC, Swash M, Tomberg C: Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994, 91:79-92.

- [28] Rothwell JC, Hallett M, Berardelli A, Eisen A, Rossini P, Paulus W: Magnetic stimulation: motor evoked potentials. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroenceph clin Neurophysiol Suppl* 1999, 52:97–103.
- [29] Fuhr P, Agostino R, Hallett M: Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991, 81:257-262.
- [30] Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD: Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*. 1993, 471:501–519.
- [31] Tokimura H, Ridding MC, Tokimura Y, Amassian VE, Rothwell JC: Short latency facilitation between pairs of threshold magnetic stimuli applied to human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996, 101:263-272.
- [32] Sanger TD, Garg RR, Chen R. Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *J Physiol*. 2001, 530: 307-317.
- [33] Katz MH: *Multivariable Analysis: a practical guide for clinicians*. New York: Cambridge University press; 1999.
- [34] Wassermann EM, Greenberg BD, Nguyen MB, Murphy DL: Motor cortex excitability correlates with an anxiety-related personality trait. *Biol Psychiatry*. 2001, 50:377-382.
- [35] Levinson AJ, Young LT, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ: Cortical inhibitory dysfunction in bipolar disorder: a study using transcranial magnetic stimulation. *J Clin Psychopharmacol*. 2007, 27:493-497.
- [36] Rossi S, De Capua A, Tavanti M, Calossi S, Polizzotto NR, Mantovani A, Falzarano V, Bossini L, Passero S, Bartalini S, Ulivelli M: Dysfunctions of cortical excitability in drug-naïve posttraumatic stress disorder patients. *Biol Psychiatry* 2009, 66:54-61.
- [37] Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H: Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol* 1997, 498:817-823.

- [38] Radhu N, Ravindran LN, Levinson AJ, Daskalakis ZJ: Inhibition of the cortex using transcranial magnetic stimulation in psychiatric populations: current and future directions. *J Psychiatry Neurosci* 2012, 37:369-378.
- [39] Ziemann U, Tergau F, Wischer S, Hildebrandt J, Paulus W: Pharmacological control of facilitatory I-wave interaction in the human motor cortex. A paired transcranial magnetic stimulation study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998, 109:321-330.
- [40] Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W: Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 1996, 40:367-378.
- [41] Matsunaga K, Akamatsu N, Uozumi T, Urasaki E, Tsuji S: Early and late inhibition in the human motor cortex studied by paired stimulation through subdural electrodes. *Clin Neurophysiol*. 2002, 113:1099-1109.
- [42] McCormick DA. GABA as an inhibitory neurotransmitter in human cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1989, 62:1018-1027.
- [43] Inghilleri M, Berardelli A, Marchetti P, Manfredi M: Effects of diazepam, baclofen, and thiopental on the silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in humans. *Experimental Brain Research*. 1996, 109:467-472.
- [44] Richter MA, de Jesus DR, Hoppenbrouwers S, Daigle M, Deluce J, Ravindran LN, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ: Evidence for cortical inhibitory and excitatory dysfunction in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2012, 37:1144-1151.
- [45] Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Ranieri F, Ricci V, Bria P, Tonali PA, Ziemann U: Segregating two inhibitory circuits in human motor cortex at the level of GABAA receptor subtypes: a TMS study. *Clin Neurophysiol*. 2007, 118:2207-2214.
- [46] Siobhan M. Schabrun and Paul W: Hodges Muscle Pain Differentially Modulates Short Interval Intracortical Inhibition and Intracortical Facilitation in Primary Motor Cortex. *The Journal of Pain* 2012, 13:187-194.
- [47] Martin PG, Butler JE, Gandevia SC, Taylor JL: Noninvasive stimulation of human corticospinal axons innervating leg muscles. *J Neurophysiol*. 2008, 100:1080-1086.

- [48] Le Pera D, Graven-Nielsen T, Valeriani M, Oliviero A, Di Lazzaro V, Tonali PA, Arendt-Nielsen L: Inhibition of motor system excitability at cortical and spinal level by tonic muscle pain. *Clin Neurophysiol.* 2001, 112:1633-1641.
- [49] Farina S, Valeriani M, Rosso T, Aglioti S, Tamburin S, Fiaschi A, Tinazzi M: Transient inhibition of the human motor cortex by capsaicin-induced pain. A study with transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett.* 2001, 314:97-101.
- [50] Svensson P, Bak J, Troest T: Spread and referral of experimental pain in different jaw muscles. *J Orofac Pain* 2003, 17:214-223.
- [51] Urban PP, Solinski M, Best C, Rolke R, Hopf HC, Dieterich M: Different short-term modulation of cortical motor output to distal and proximal upper-limb muscles during painful sensory nerve stimulation. *Muscle Nerve* 2004, 29:663-669.
- [52] Howard MA, Sanders D, Krause K, O'Muircheartaigh J, Fotopoulou A, Zelaya F, Thacker M, Massat N, Huggins JP, Vennart W, Choy E, Daniels M, Williams SC: Alterations in resting-state regional cerebral blood flow demonstrate ongoing pain in osteoarthritis: An arterial spin-labeled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2012, 64:3936-3946.
- [53] Maixner W, Fillingim R, Booker D, Sigurdsson A: Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain. *Pain* 1995, 63:341-351.
- [54] Kosek E, Hansson P: Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain* 1997, 70:41-51.
- [55] Lautenbacher S, Rollman GB: Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain* 1997, 13:189-196.
- [56] Pielsticker A, Haag G, Zaudig M, Lautenbacher S: Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. *Pain* 2005, 118:215-223.
- [57] Sandrini G, Rossi P, Milanov I, Serrao M, Cecchini AP, Nappi G: Abnormal modulatory influence of diffuse noxious inhibitory controls in migraine and chronic tension-type headache patients. *Cephalalgia* 2006, 26:782-789.
- [58] Edwards RR, Ness TJ, Weigent DA, Fillingim RB: Individual differences in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): association with clinical variables. *Pain* 2003a, 106:427-437.

- [59] Edwards RR, Fillingim RB, Ness TJ: Age-related differences in endogenous pain modulation: a comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults. *Pain* 2003b, 101:155-165.
- [60] Le Bars D, Villanueva L, Bouhassira D, Willer JC: Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in animals and in man. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 1992, 4:55–65.
- [61] Zhao ZQ: Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog Neurobiol.* 2008, 85:355-375.
- [62] Keefe FJ, Lefebvre JC, Egert JR, Affleck G, Sullivan MJ, Caldwell DS: The relationship of gender to pain, pain behavior, and disability in osteoarthritis patients: the role of catastrophizing. *Pain* 2000, 87:325-334.
- [63] Wiesenfeld-Hallin Z: Sex differences in pain perception. *Gend Med.* 2005, 2:137-145.
- [64] Radua J, Sarró S, Vigo T, Alonso-Lana S, Bonnín CM, Ortiz-Gil J, Canales-Rodríguez EJ, Maristany T, Vieta E, McKenna PJ, Salvador R, Pomarol-Clotet E: Common and specific brain responses to scenic emotional stimuli. *Brain Struct Funct,* *in press.*
- [65] Staud R: The important role of CNS facilitation and inhibition for chronic pain. *Int J Clin Rheumtol.* 2013, 8:639-646.
- [66] Tang, J, Gibson SJ: A psychophysical evaluation of the relationship between trait anxiety, pain perception, and induced state anxiety. *J Pain* 2005, 6: 612-619.
- [67] Dallery J, Cassidy RN, Raiff BR: Single-Case Experimental Designs to Evaluate Novel Technology-Based Health Interventions. *J Med Internet Res.* 2013, 15:e22.
- [68] Xeniditis K, Russell A, Murphy D: Management of people with challenging behaviour. *Advances in Psychiatric Treatment.* 2001, 7: 109–116.

List of abbreviations

Motor-evoked potentials (MEP)
Short intracortical inhibition (SICI)
Obsessive-compulsive disorder (OCD)
Myofascial pain syndrome (MPS)
Myofascial trigger points (MTrPs)
Conditioned pain modulation (CPM)
Transcranial magnetic stimulation (TMS)
Quantitative Sensory Testing (QST)
Post-traumatic stress disorder (PTSD)
Postsynaptic potential (PSP)
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)
Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire (DN4)
Brazilian Portuguese Catastrophizing Scale (B-PCS)
Disability related to pain (DRP)
Screen for a Brazilian Population (B-PCP:S)
State-Trait Anxiety Inventory (STAI)
Visual Analogue Scale (VAS)
Heat pain threshold (HPT)
Standardizing difference mean (SDM)
Resting motor threshold (MT)
Cortical silent period (CSP)
Intracortical facilitation (ICF)

Authors' contributions

MT participated in the sequence alignment. ES participated in the design of the study and performed the statistical analysis. FG conceived of the study, and participated in its design and coordination and helped to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Liliane Pinto Vidor <lilianevidor@gmail.com> FG

Iraci Torres <iracitorres@gmail.com> FG

Alicia Deitos <aliciadeitos@gmail.com> MT

Jairo Alberto Dussán-Sarria <jadussans@gmail.com> ES; FG

Letizzia Dall'agnol <fisioterapiador@gmail.com> MT

Aline Brietzke <aline_brietzke@yahoo.com.br> MT

Joanna Ripoll Rozisky <joannarozisky@gmail.com> MT

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

Gabriela Laste <gabrielalaste@gmail.com> MT

Liciane Medeiros <licimedeiros@gmail.com> MT

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

Acknowledgements

Authors institutions/affiliations:

Liliane Pinto Vidor MsH^{1,4}; Iraci L.S. Torres, PhD^{1,2,3,4}; Liciane Fernandes Medeiros MsH^{1,2,4}; Jairo Alberto Dussán-Sarria MD^{1,4}, Letizzia Dall' Agnol MsH^{1,4}, Alicia Deitos MsH^{1,4}, Aline Brietzke MsH^{1,4}, Gabriela Laste1,, Joanna R. Rozisky PhD⁴, Felipe Fregni MD, PhD⁵, Wolnei Caumo MD, PhD^{1,3,4}.

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

²Post-Graduate Program in Biologic Sciences: Physiology, Institute of Basic Health Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

³Pharmacology Department, Institute of Basic Health Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Pain and Palliative Care Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) ²

⁴Laboratory of Pain and Neuromodulation, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil

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

Disclosure

The authors report no conflicts of interest with the collection or reporting of the results presented in this manuscript.

This research was supported by the following Brazilian funding agencies: National Council for Scientific and Technological Development - CNPq (Dr. I.L.S. Torres, W. Caumo.), Graduate Research Group (GPPG) of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Dr W. Caumo – Grant # 100196 and Dr. I.L.S.Torres #100276), Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel - CAPES (L.F. Medeiros; J.R. Rozisky; A. Souza; A. Deitos), and the International Cooperation Program – CAPES (023/11).

6 Considerações finais

6.1 Conclusões

Considerando-se que a SDM é uma desordem musculoesquelética muito prevalente em nível de atenção primária, tornam-se relevantes estudos que auxiliem na compreensão de seu processo neurofisiopatológico.

Este é o primeiro estudo que avalia a associação entre ansiedade-traço e alteração do MEP em pacientes com dor crônica submetidos a estímulos nociceptivos padronizados. Nossos resultados indicam que o impacto da ansiedade-traço sobre a dor está relacionado com a sensibilização central de neurônios nociceptivos, que contribuem para o agravamento dos sintomas de dor crônica. Além disso, nossas observações podem auxiliar na interpretação de evidências eletrofisiológicas da relação entre sintomas psicológicos e modulação da dor na SDM. Este resultado é promissor. No entanto a realização de estudos em outros tipos de amostras poderão colaborar para a melhor compreensão do funcionamento dos sistemas que modulam o processamento da dor e da ansiedade no sistema nervoso central.

6.2 Perspectivas

Este estudo evidenciou os efeitos da ansiedade-traço sobre a sensibilização central, bem como a interferência desta na diminuição da modulação da dor em pacientes do sexo feminino com SDM. No entanto, estudos futuros deverão explorar o efeito da ansiedade-traço na excitabilidade cortical e modulação córtico-espinhal: *i*) em outros tipos de dores crônicas, nos gêneros masculino e feminino; *ii*) em pacientes do sexo masculino com SDM; *iii*) em estudos clínicos randomizados controlados, com o uso de técnicas de estimulação não-invasiva e avaliações da excitabilidade cortical: no *baseline*, término do estudo e *follow-up*; *iv*) avaliação de medidas de parâmetros laboratoriais, como, por exemplo, cortisol, melatonina, interleucinas – IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF α ; com o objetivo de engrandecer a compreensão do processamento da modulação da ansiedade e dor crônica no sistema nervoso central.

7 Anexos

7.1 Consentimento informado

Esse estudo foi parte de um projeto maior desenvolvido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) intitulado “*Efeito da Estimulação Magnética Transcraniana na Reabilitação de Pacientes com Dor Crônica Miofascial*”. Os dados apresentados, nesta tese, correspondem ao *baseline* das pacientes estudadas. O projeto foi aprovado pelo GPPG-HCPA sob o número 10-0196.

ANEXO I
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

NOME DO ESTUDO: Efeito da estimulação magnética transcraniana na reabilitação de pacientes com dor crônica miofascial

Número do protocolo: _____

Instituição: Hospital de Clínicas de Porto Alegre- HCPA

Pesquisador Responsável: Dr. Wolnei Caumo – 9981-3977

Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA: (51) 3359-8304

O Sr(a) está sendo convidado(a) a participar do estudo: **“Efeito da estimulação magnética transcraniana na reabilitação de pacientes com dor crônica miofascial”**. Este estudo pretende avaliar o alívio de sua dor, comparando dois tratamentos. Um é realizado através de uma estimulação aplicada no crânio e o outro através da estimulação feita por agulhas de acupuntura.

1. OBJETIVOS DO ESTUDO

Os objetivos do presente estudo é comparar o efeito de um tipo de estímulo realizado na cabeça, que se chama estimulação magnética transcraniana (EMTr), comparado, com efeito da estimulação feita por agulhas de acupuntura colocadas nos pontos de dor. O estímulo feito nas agulhas será por meio de um aparelho que se chama eletroacupuntura. O efeito destes tratamentos será avaliado por exames de sangue, funções dos nervos avaliados por estímulos leves que produzem as sensações de calor e de pressão. Também a função do sistema nervoso será avaliada pela quantidade de suor na mão. Haverá perguntas sobre os seus sentimentos, nível de dor e os pensamentos que lhe aparecem na cabeça sobre a dor que vem sentindo.

2. EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

Para participar da pesquisa, será necessário que o Sr(a) responda várias perguntas antes do exame e durante o exame. Também existem perguntas que deverão ser respondidas em casa durante o período de tratamento.

Será necessário coletar duas amostras de sangue que avaliam a produção de hormônios e marcadores da função dos mecanismos de defesa do organismo para evitar que o Sr(a) sinta dor. O sangue será coletado sempre às 10hs. O volume de sangue será de 10 ml a cada coleta, o equivalente a duas colheres de sopa. As amostras de sangue serão coletadas antes de iniciar o tratamento e ao final do mesmo.

3. TRATAMENTOS

Neste estudo o Sr(a) poderá ser sorteado para um grupo para receber um dos tratamentos para aliviar sua dor, conforme segue:

a) **Eletroacupuntura:** neste tratamento serão colocadas pequenas agulhas de acupuntura na área em que o Sr(a) sente dor ou próximas a ela e após é realizado um estímulo que produz vibração nas agulhas. Este tratamento levará o tempo de 20 minutos.

b) **Estimulação Magnética Transcraniana:**

A estimulação magnética transcraniana, abreviada como EMTr, é um método já utilizado em todo o Brasil no tratamento da dor crônica e tem o seu uso aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Este procedimento é realizado encostando-se na sua cabeça um aparelho em formato de oito, revestido de plástico, que é chamado de bobina magnética. Este aparelho produz “ondas magnéticas” (como um ímã), sem choques, cortes ou cirurgias. Estas “ondas magnéticas” causam uma vibração e ativam o cérebro, provocando alívio da dor. Durante o procedimento o Sr(a) não sentirá nenhuma dor. Quando o Sr(a) ouvir o som de um “click”, significa que uma corrente elétrica está passando pela bobina e gerando ondas magnéticas. O procedimento terá duração de 20 minutos. O tipo de estimulação magnética será de baixa frequência, de 10 Hertz. Para você entender melhor, Hertz é uma medida de frequência de ondas eletromagnéticas. São as

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA

VERSÃO APROVADA

22 / 08 / 2011

103-0196



mesmas ondas que fazem funcionar o seu aparelho celular, rádio, telefones e Internet sem fio.

Recentes estudos demonstraram que a EMTr aplicada em pacientes com dor crônica tem bons resultados, diminuindo a intensidade da dor. O procedimento será realizado em sala apropriada e tranqüila, onde o Sr(a) permanecerá acordado e sentado em uma poltrona confortável. O procedimento será realizado por um médico da equipe e o Sr(a) também será acompanhado por uma enfermeira.

- c) **Grupo Placebo:** este grupo receberá um tratamento chamado placebo em que os equipamentos não emitirão nenhum estímulo.

O Sr(a) poderá ser sorteado para um dos 4 grupos:

Grupo 1: receberá Estimulação Magnética Transcraniana + Acupuntura

Grupo 2: receberá Placebo de acupuntura e placebo de EMTr

Grupo 3. Receberá EMTr e placebo de acupuntura

Grupo 4. Receberá Acupuntura e placebo de EMTr

Nem o Sr(a) nem a Enfermeira que lhe aplicará os questionários saberão qual tratamento o Sr(a) recebeu.

4. POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

A coleta de sangue poderá causar uma mancha escura no local da picada da agulha em seu braço ou um dolorimento local, desaparecendo após alguns dias.

Durante o tratamento com acupuntura o Sr(a) poderá sentir leve dor ao introduzir a agulha.

Durante o tratamento com EMTr, o desconforto relatado por pacientes de outros estudos foi o som de um "click" durante a aplicação. Para evitar este desconforto, o Sr(a) receberá um protetor de ouvidos para usar durante a aplicação. Você também poderá apresentar leve dor de cabeça, sono, enjôo, tontura leve ou dor na nuca após o procedimento.

No caso de sentir estes sintomas, avise a enfermeira que está lhe acompanhando. No nosso estudo, utilizaremos a estimulação magnética de baixa frequência (10hz). Não há relatos de outras alterações no uso desta frequência, além das descritas acima. O risco de convulsões é muito baixo e raramente pode vir a ocorrer na frequência utilizada. É mais provável em altas frequências, acima de 20HZ, e o risco de ocorrer convulsões nesta frequência é um caso a cada mil pacientes.

5. POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DESTES ESTUDOS

O tratamento que será avaliado visa diminuir a dor e melhorar a qualidade de vida. Sendo essa hipótese verdadeira, a EMTr poderá ser uma alternativa para o tratamento desse tipo de dor crônica miofascial. Com os resultados deste estudo poderemos obter informações importantes, sobre o quanto estes tratamentos poderão beneficiar outros pacientes com quadros de dor semelhantes ao seu.

6. EXCLUSÃO DO ESTUDO

O médico do estudo ou autoridades regulatórias têm o direito de interromper sua participação no estudo em qualquer ocasião, com ou sem seu consentimento, pelos motivos listados a seguir: se o Sr(a) tiver uma reação grave ao procedimento, se o Sr(a) não aceitar realizar mais algum procedimento do estudo, ou se as autoridades regulatórias cancelarem o estudo.

7. DIREITO DE DESISTÊNCIA

O Sr(a) pode desistir de participar a qualquer momento da pesquisa. Sua decisão de não participar ou de deixar a pesquisa depois de iniciada não prejudicará o seu tratamento.

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA

VERSÃO APROVADA

22/08/2011

10.0196

8. PRIVACIDADE

O Sr(a) não será identificado. Todas as informações obtidas no estudo serão mantidas em sigilo e o seu anonimato será preservado. Os resultados deste estudo poderão ser publicados com finalidade científica de forma anônima.

9. CONTATO DOS PESQUISADORES

Caso o Sr(a) tenha alguma dúvida poderá entrar em contato com os pesquisadores através dos telefones: Prof^o Dr. **Wolnei Caumo** 9981-3977 (2º andar do HCPA Laboratório de Cronobiologia - sala 2201E – telefone 3359-8083) e Dr. **Cláudio Luiz Mendes Couto** (51) 99869651 ou ainda com o Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas. Este é um órgão composto por profissionais de diferentes áreas de conhecimento e por representantes da comunidade, são responsáveis pela avaliação ética e metodológica dos projetos de pesquisa que envolvam seres humanos - telefone 3359-8304.

10. RESSARCIMENTO DE DESPESAS

O Sr(a) não terá despesas com a sua participação na pesquisa. Caso surja despesas adicionais não previstas durante sua participação no estudo com alimentação, transporte e outras necessidades básicas não haverá nenhum custo de sua parte.

11. ASSISTÊNCIA INTEGRAL- Será garantido ao Sr(a) acompanhamento, tratamento ou orientação, assistência integral e indenização durante sua participação na pesquisa. Em caso de dúvidas ou necessidade o Sr(a) poderá telefonar para os responsáveis pela pesquisa. Os números e nomes se encontram no item 8. contato com os pesquisadores.

12. ARMAZENAMENTO DE MATERIAIS BIOLÓGICOS

O sangue coletado será avaliado no Laboratório de Pesquisa Experimental do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Este material não será armazenado nem utilizado em pesquisas futuras. Caso o Sr(a) tenha interesse em saber informação como, por exemplo, resultados de exames para acompanhamento clínico estes lhes serão fornecidos.

13. CONSENTIMENTO

Este termo de Consentimento Livre e Esclarecido será fornecido uma via para o Sr(a) e uma via será arquivada pelo pesquisador, sendo as duas vias assinadas e rubricadas todas as páginas por ambos.

Declaro ter lido – ou me foi lido – as informações acima antes de assinar este formulário. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo plenamente minhas dúvidas. Por este instrumento, torno-me parte, voluntariamente, do presente estudo.

Telefones para contato: _____

Nome do paciente: _____

Assinatura do paciente: _____

Local e Data: _____

Nome do pesquisador : _____

Assinatura do pesquisador : _____

Local e Data: _____

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA
VERSÃO APROVADA

22 / 08 / 2011
10-0196

7.2 Grupo Controle

Conforme solicitação dos *referees* da revista *BMC Neuroscience*, foi acrescentado ao estudo um grupo controle de onze mulheres saudáveis destros com idade média de $26,26 \pm 6,31$ (M \pm DP). Foram excluídas mulheres que apresentaram dor aguda ou crônica, usavam AINE ou corticosteroides, apresentavam doença reumatológica, psiquiátrica ou neurológica, abuso de álcool ou substâncias psicotrópicos até seis meses prévios ao *screening* do estudo, contra-indicações ao uso da EMT.

7.3 Questionários



Data: _____ Entrevistador: _____ Testagem: _____

Questionário rTMS

1. Você tem epilepsia ou teve convulsão? ()1. Sim ()2. Não
2. Você teve desmaio ou síncope? ()1. Sim ()2. Não
Se sim, descrever a ocasião
3. Teve trauma de crânio grave (seguido de perda de consciência)? ()1. Sim ()2. Não
4. Tem problema de audição ou zumbido nos ouvidos? ()1. Sim ()2. Não
5. Está grávida ou tem a chance de estar? ()1. Sim ()2. Não
6. Tem algo metálico no cérebro/crânio (exceto titânio)? (Ex.: clips, placas, etc.) ()1. Sim ()2. Não
7. Tem implante coclear? ()1. Sim ()2. Não
8. Tem neuroestimulador implantável (Ex.: epidural, subdural) ()1. Sim ()2. Não
9. Tem marca passo cardíaco ou outro metal no corpo? ()1. Sim ()2. Não
10. Tem algum dispositivo de infusão no corpo? ()1. Sim ()2. Não
11. Está tomando algum remédio? (Por favor liste) ()1. Sim ()2. Não
Se sim, por favor, liste:
12. Teve alguma cirurgia na medula? ()1. Sim ()2. Não
13. Válvula de derivação ventrículo-peritoneal? ()1. Sim ()2. Não
14. Já realizou rTMSw ()1. Sim ()2. Não
15. Nunca foi submetido (a) à rTMS? ()1. Sim ()2. Não



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? _____

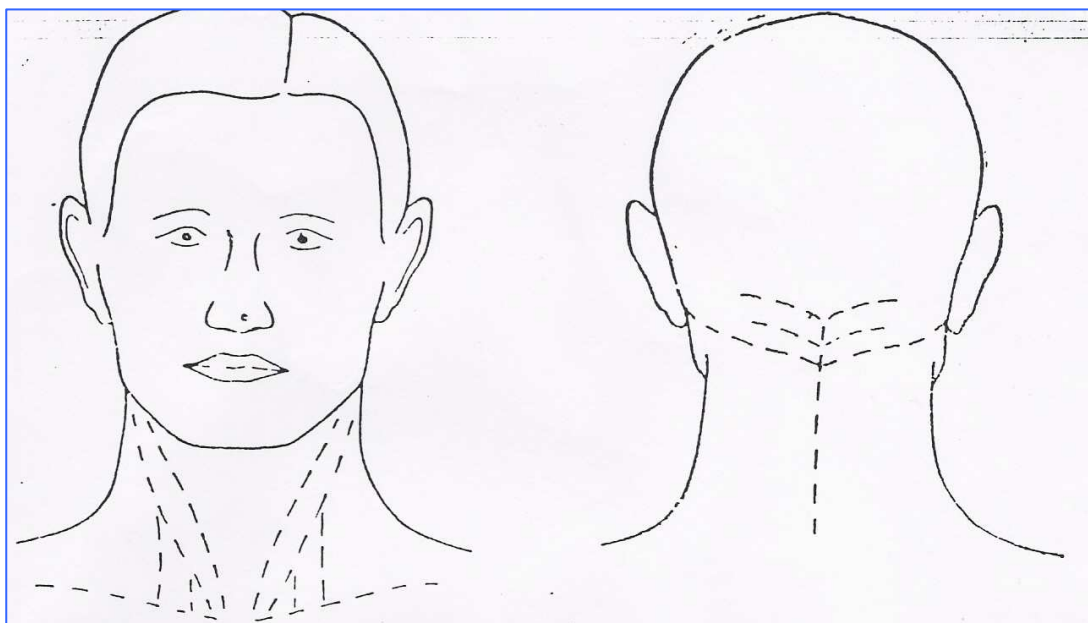
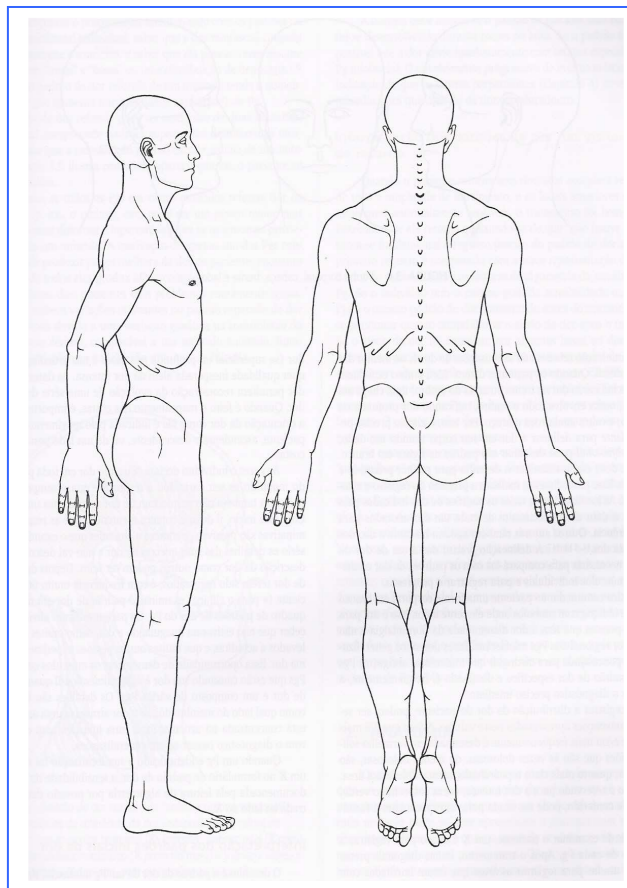
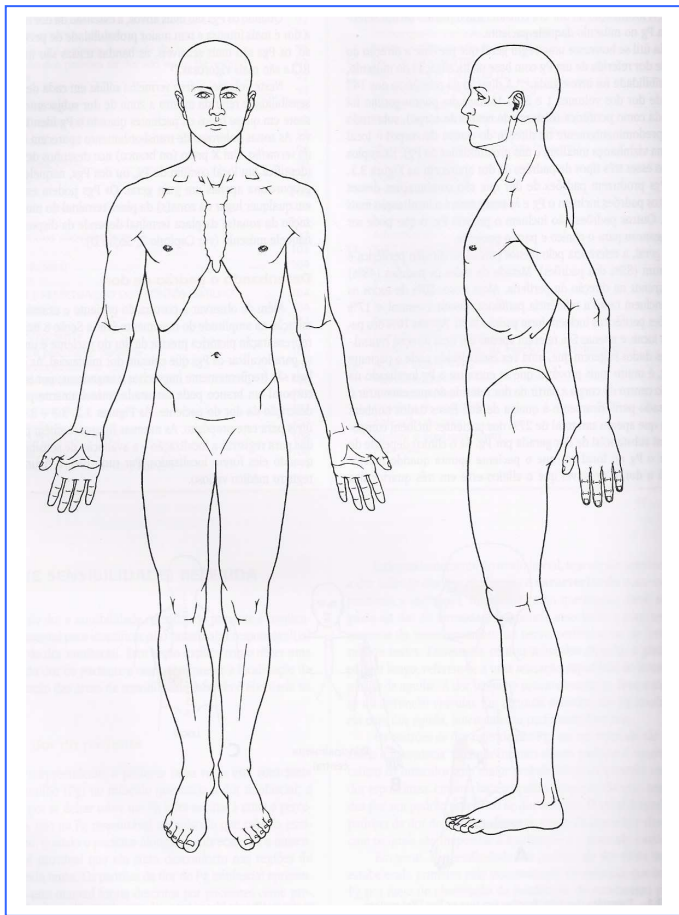
9. Você já usou alguma destas substâncias?

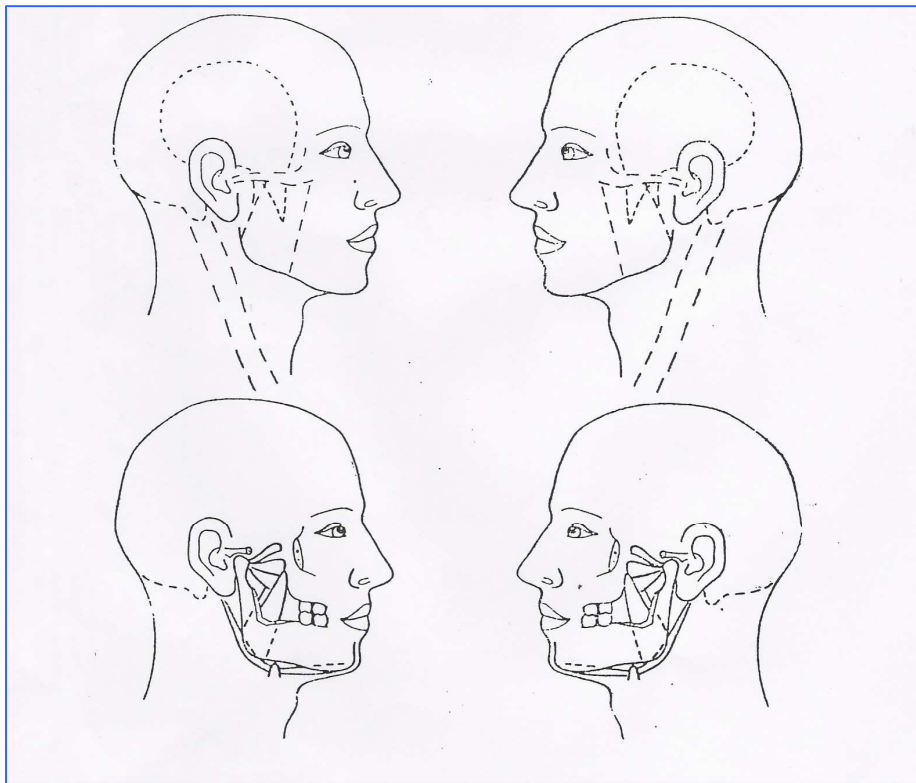
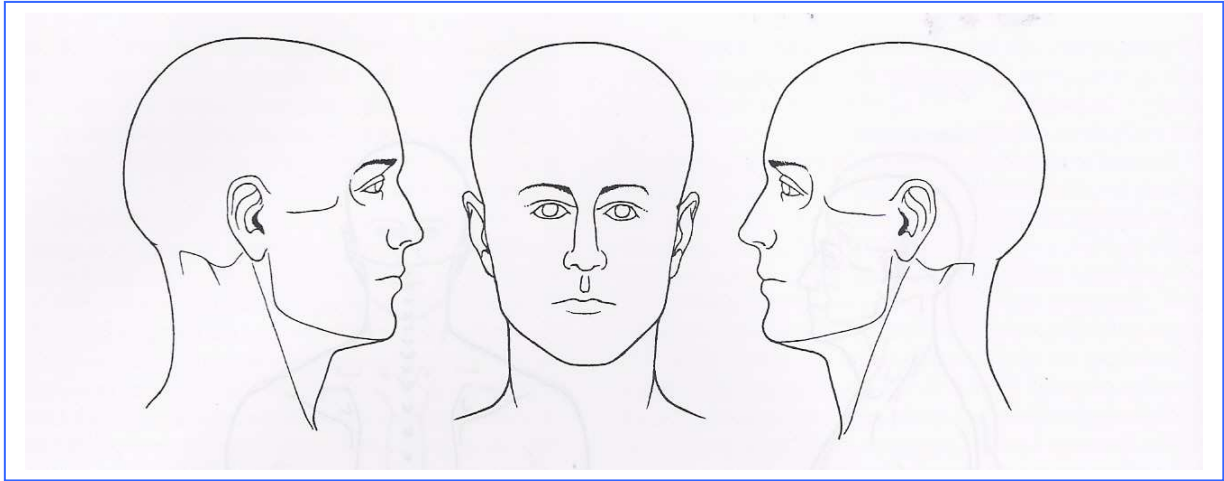
SE RESPOSTA POSITIVA, PROSSEGUE AS PERGUNTAS ABAIXO:

	DROGA	Sim	Não	Freqüência 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)				
9.8	Anfetaminas (Hipofagin, Inibex, Ecstasy, Ritalina,				
9.9	Outras (especificar):				

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 valpróico
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
		Freqüência	%Alívio da dor
18	Você já procurou um serviço de emergência devido a essa dor?	(1) Sim	(2) Não
20	Você já foi hospitalizado devido à essa dor?	(1) Sim	(2) Não
21	Em que hora do dia a sua dor é pior?	(1) Início da manhã (2) Final da manhã (3) Início da tarde (4) Final da tarde	(5) À noite (6) Durante o sono (7) Não varia (8) Varia, mas não tem hora
22	A dor lhe atrapalha para iniciar o sono?	(1) todas as 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

Localização da Dor





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

Nome: _____ No banco: _____

Data: _____ Entrevistador: _____ Testagem: _____



DOR NEUROPÁTICA – DN4

Por favor, responda as questões abaixo:

Perguntas ao paciente:

1. A dor se apresenta como:
1. queimadura () sim () não
2. sensação de frio doloroso () sim () não
3. choques elétricos () sim () não
2. Na mesma região da dor, sente também alguns dos seguintes sintomas?
4. formigamento () sim () não
5. picadas () sim () não
6. dormência () sim () não
7. coceira () sim () não

Exame do paciente:

3. A dor esta localizada em uma região onde o exame físico evidencia:
8. hipostesia ao tato () sim () não
9. hipostesia a picada () sim () não
4. A dor é provocada ou aumentada por:
10. fricção leve (<i>brushing</i>) () sim () não

**IDATE – INENTÁRIO DE ANSIEDADE TRAÇO-ESTADO
QUESTIONÁRIO DE AUTO-AVALIAÇÃO**

IDATE (PARTES I e II)

Idade: ____ a ____ m Data do nascimento: ____/____/____	
Naturalidade: _____	Sexo _____
Estado civil: _____	Nível de instrução: _____
Profissão _____	Ocupação atual _____

INSTRUÇÕES

Dois questionários com afirmações para descrever sentimentos pessoais. Não há resposta certa ou errada.

Leia com atenção cada uma das perguntas da Parte I e assinale com um círculo um dos números (1, 2, 3 ou 4), à direita.

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

	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 (desgraças)	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.

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-----3	Às vezes-----2
Quase nunca-----1	

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

* Os itens marcados em vermelhos são as perguntas de caráter positivo do IDATE-traço.



BDI – Inventário de Depressão de Beck

Instruções: Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido. Tome o cuidado de ler todas as afirmações antes de fazer a sua escolha.

1.
 - 0 Não me sinto triste.
 - 1 Eu me sinto triste.
 - 2 Estou sempre triste e não consigo sair disso.
 - 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.
2.
 - 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
 - 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
 - 2 Acho que nada tenho a esperar.
 - 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.
3.
 - 0 Não me sinto um fracasso.
 - 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
 - 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
 - 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso
4.
 - 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.
 - 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
 - 2 Não encontro um prazer real em mais nada.
 - 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.
5.
 - 0 Não me sinto especialmente culpado.
 - 1 Eu me sinto culpado às vezes.
 - 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
 - 3 Eu me sinto sempre culpado.
6.
 - 0 Não acho que esteja sendo punido.
 - 1 Acho que posso ser punido.
 - 2 Creio que vou ser punido.
 - 3 Acho que estou sendo punido.
7.
 - 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
 - 1 Estou decepcionado comigo mesmo.
 - 2 Estou enojado de mim.
 - 3 Eu me odeio.

8.
 - 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
 - 1 Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros.
 - 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.
 - 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.
9.
 - 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar.
 - 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
 - 2 Gostaria de me matar.
 - 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.
10.
 - 0 Não choro mais que o habitual.
 - 1 Choro mais agora do que costumava.
 - 2 Agora, choro o tempo todo.
 - 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.
11.
 - 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.
 - 1 Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.
 - 2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
 - 3 Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.
12.
 - 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.
 - 1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
 - 2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
 - 3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
13.
 - 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.
 - 1 Adio minhas decisões mais do que costumava.



- 2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
3 Não consigo mais tomar decisões.
- 14.**
- 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
3 Considero-me feio.
- 15.**
- 0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
2 Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.
3 Não consigo fazer nenhum trabalho.
- 16.**
- 0 Durmo tão bem quanto de hábito.
1 Não durmo tão bem quanto costumava.
2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.
3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.
- 17.**
- 0 Não fico mais cansado que de hábito.
1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.
3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
- 18.**
- 0 Meu apetite não está pior do que de hábito.
1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
2 Meu apetite está muito pior agora.
3 Não tenho mais nenhum apetite.
- 19.**
- 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.
1 Perdi mais de 2,5 Kg.
2 Perdi mais de 5,0 Kg.
3 Perdi mais de 7,5 Kg.
- 20.**
- 0 Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.
1 Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no

- estômago ou prisão de ventre.
- 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.
3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.
- 21.**
- 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.
1 Estou menos interessado por sexo que costumava.
2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.
3 Perdi completamente o interesse por sexo



Nome: _____ No banco: _____

Data: _____ Entrevistador: _____ Testagem: _____

Escala para Avaliar a Capacidade Funcional de Pacientes com Dor Crônica

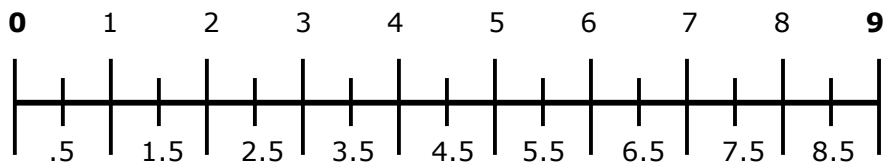
Estas perguntas avaliam as conseqüências da dor que vem sentindo, para respondê-las considere o que ocorre NA MAIOR PARTE DO TEMPO DOS ULTIMOS 6 MESES.

FREQÜÊNCIA E INTENSIDADE DA DOR (0 a 30)

1. A freqüência 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 ao mês	Uma vez na semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente

2. A média da intensidade da dor



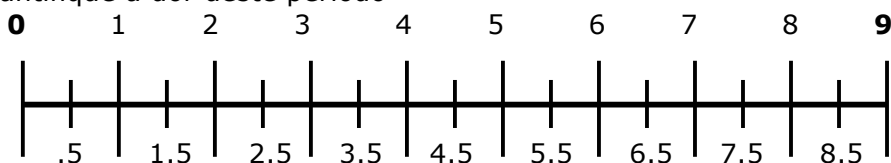
nenhuma dor

dor insuportável

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

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

4. Quantifique a dor deste período



nenhuma dor

dor insuportável

INTERFERÊNCIA DA DOR NAS ATIVIDADES (0 a 36)

5. A dor interfere nas atividades de lazer

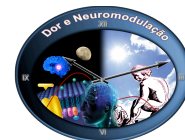
0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1 vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes ao mês	Uma vez na semana	Várias vezes na semana	Diariamente

6. A dor interfere nas atividades do lar

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1 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 1 vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes ao mês	Uma vez na semana	Várias vezes na semana	Diariamente



Nome: _____ No banco: _____

Data: _____ Entrevistador: _____ Testagem: _____

8. A dor interfere nos objetivos pessoais

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1 vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes aor mês	Uma vez na semana	Várias vezes na semana	Diariamente

9. A dor interfere no auto-cuidado

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

EFEITO DA DOR NAS EMOÇÕES (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)]

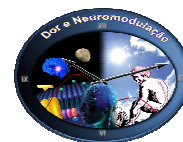
0	1	2	3	4	5
Nunca	Quase nunca	Às vezes	Quase sempre	Freqüentemente	Extremamente freqüente

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



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

Escala de Pensamento Catastrófico sobre a Dor

Instruções:

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

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

7.4 Artigo