



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS**

**AKELINE SANTOS DE ALMEIDA PEREIRA**

**REDES FUNCIONAIS CEREBRAIS  
DE MULHERES COM FIBROMIALGIA:  
ESTUDO TRANSVERSAL CONTROLADO**

**SÃO CRISTOVÃO  
2022**

**AKELINE SANTOS DE ALMEIDA PEREIRA**

**REDES FUNCIONAIS CEREBRAIS DE  
MULHERES COM FIBROMIALGIA:  
ESTUDO TRANSVERSAL CONTROLADO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Doutora em Ciências Fisiológicas.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Josimari Melo de Santana

**Co-orientador:** Prof. Dr. Murilo Marchioro

**SÃO CRISTOVÃO  
2022**



**AKELINE SANTOS DE ALMEIDA PEREIRA**

**REDES FUNCIONAIS CEREBRAIS DE  
MULHERES COM FIBROMIALGIA:  
ESTUDO TRANSVERSAL CONTROLADO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Doutora em Ciências Fisiológicas.

---

**Presidente da banca: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Josimari Melo de Santana**

---

**1º Examinador: Prof. Dr. José Ronaldo dos Santos**

---

**2º Examinador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Larissa Resende Oliveira**

---

**3º Examinador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Lorena Raquel Dantas de Macedo Borges**

---

**4º Examinador: Prof. Dr. Abrahão Fontes Baptista**

Dedico este trabalho a minha amada mãe, **Maria José** e ao meu pai, **Ademário Carvalho** em memória, por todo amor, dedicação e carinho. Sem o apoio e ensinamentos de vocês não tinha chegado até aqui.

Aos meus irmãos **Antônio Alysson** e **José Arles**, assim como dedico a minha vizinha **Nair Carvalho**, em memória por sempre acreditarem no meu potencial.

Ao meu amado esposo, **Antônio Pereira** pela paciência, apoio, amor e incentivo.

Este trabalho é de todos nós, sem vocês eu não teria conseguido.

Amo vocês incondicionalmente!

## AGRADECIMENTOS

O sentimento de gratidão toma conta de mim.

Primeiramente gratidão a Deus por tudo que tem me proporcionado, pelas pessoas que colocou em minha vida e que são as mesmas que caminham junto comigo nessa linda jornada da vida.

Agradeço a minha querida orientadora, **Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Josimari Melo de Santana** por todos ensinamentos, compreensão e conselhos passados. Obrigada por ser essa pessoa leve e acolhedora, uma verdadeira líder. Você proporcionou algo difícil de acontecer em uma pós-graduação, que um doutorado fosse realizado de forma leve, eficiente e objetiva. Confesso que o tema não foi algo fácil de se trabalhar, foram grandes desafios, mas estes foram dosados e colocados no caminho de forma espontânea e leve, e assim, vencidos com seu apoio e orientação, sempre confiando no meu potencial, até mesmo quando achava que não conseguiria. Sem falar do período pandêmico que estamos passando e que alteraram todos os planos da pesquisa inicial, mas tudo foi conduzido da melhor forma possível por você.

Gratidão aos meus amigos (irmãos) de pesquisa científica, **Eline Cunha** e **Matheus Liniker** pelo companheirismo e irmandade em todas as fases da pesquisa. Pelas reuniões e discussões que tornaram essa pesquisa factível, e por tudo, meu muito obrigada. Agradeço ao meu coorientador, queridíssimo **Prof. Dr. Murilo Marchioro**, o qual é um poço de simplicidade e humanidade, sempre em busca de novos conhecimentos.

Não poderia deixar de agradecer à **Universidade Federal de Sergipe (UFS)**, minha segunda casa, na qual fui graduada e sou concursada como fisioterapeuta no departamento que me formou e tenho como colegas de departamento, professores que foram e que são inspiração como profissionais. Foi na **UFS** também que fiz meu mestrado e que agora estou finalizando o doutorado, ou seja, realizando mais um sonho.

Agradecer também ao **Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas** pela oportunidade e pelo acolhimento que me foi dado, assim como, quero agradecer aos professores que constituem esse programa, muito obrigada por todos ensinamentos que me proporcionaram em cada disciplina, estarão sempre na minha memória.

Agradeço aos membros do **Laboratório de Pesquisa em Neurociências (Lapene)**, o qual considero minha casa também, por todas reuniões, aprendizado e companheirismo, em especial a **Annanda Oliveira** por toda ajuda no início da minha coleta, mesmo não prosseguindo com ela, saiba que lembro com muito carinho e admiração de toda disponibilidade e ajuda.

Meu muito obrigada aos alunos que na época estavam desenvolvendo iniciação científica **Mylena, Rafael, Leonardo, Danielle, Isaac, Lais, Wilza, Eliana, Morgana** por toda ajuda e disponibilidade.

Quero agradecer aos queridos e sempre solícitos **José Garcia V. Miranda** e **Thaise Grazielle L. de O. Toutain** que colaboraram muito para concretização desse trabalho.

Gratidão as **pacientes da pesquisa** por toda confiança, participação e engajamento.

Agradeço as pessoas que constituem o **Departamento de fisioterapia** pelo incentivo e apoio, em especial a **Tainã Klinger** e a todos amigos que torceram e contribuíram para realização desse estudo.

### *Agradeço em especial...*

À minha mãe, **Maria José Santos de Almeida** por todo esforço dado para minha criação e de meus irmãos. Com a perda do meu pai, em memória “**Ademário Carvalho de Almeida**” a senhora juntamente com minha avó, em memória “**Nair Carvalho de Gois**”, conseguiu nos proporcionar ensinamentos e guiar pelos melhores caminhos da vida. Sempre foi um exemplo de integridade, bondade e garra. Aquela que não media esforços para concretização dos meus sonhos. Muito obrigada por todo amor, dedicação e incentivo. Te amo, incondicionalmente.

Aos meus irmãos **Antônio Alysson** e **José Arles** pelo incentivo e apoio para realização desse sonho.

Ao meu esposo e companheiro de todas as horas, **Antônio Pereira**, pelo incentivo, amor e compreensão. Ao seu lado meus dias são mais leves e felizes. Obrigada por ser meu porto seguro! Te amo muito!

*Grata à Deus por ter colocado cada um em minha vida!*

“No meio da confusão, encontre a simplicidade. A partir da discórdia, encontre a harmonia. No meio da dificuldade reside a oportunidade”.

**Albert Einstein**

“Seja você quem for, seja qual for a posição social que você tenha na vida, a mais alta ou a mais baixa, tenha sempre como meta muita força, muita determinação e sempre faça tudo com muito amor e com muita **fé em Deus**, que um dia você chega lá. De alguma maneira você chega lá”.

**Ayrton Senna**

## RESUMO

**Introdução:** A fibromialgia (FM) é definida como uma síndrome reumática, caracterizada por dor musculoesquelética difusa por mais de três meses, associada a diversos sintomas clínicos e emocionais, tais como dificuldades cognitivas, ansiedade, distúrbios do sono e depressão. Com etiologia e fisiopatologia ainda sem compreensão, é uma doença subdiagnosticada, pois o seu diagnóstico é realizado através de histórico, questionários e testes clínicos, não possuindo um exame ou biomarcador que faça seu diagnóstico confiavelmente. Os avanços tecnológicos têm proporcionado, por meio da neurociência, construir redes funcionais cerebrais para melhorar o entendimento de sistemas complexos como o cérebro humano e, assim, entender o funcionamento cerebral de pessoas com doenças, como a FM. **Objetivo:** Investigar a dinâmica cerebral de mulheres com FM e de mulheres sem dor crônica em repouso e durante atividade cognitiva. **Casística e Métodos:** Trata-se de estudo observacional transversal controlado. Participaram 45 mulheres, 25 com diagnóstico clínico de FM e 20 mulheres sem dor crônica. As integrantes de ambos os grupos, fibromialgia (GFM) e controle (GCO) foram avaliadas através de ficha de avaliação com dados sociodemográficos. Também foi avaliada a atividade elétrica encefálica (EEG de 32 canais), durante 5 minutos com olhos fechados e 5 minutos associado a realização da atividade cognitiva, a qual consistiu que os indivíduos contassem mentalmente os sons agudos (raros) em meio a sons graves (frequentes). Os dados do EEG foram filtrados e os artefatos removidos automaticamente no programa EEGLAB do MATLAB®. Em seguida, usamos o método de sincronização por *motifs* para construção das redes funcionais cerebrais e produção de índices para avaliar conectividade cerebral, estabilidade cortical e as conexões intra e inter-hemisféricas. Além das avaliações supracitadas, comum entre os grupos, o GFM foi submetido a avaliações clínicas como de intensidade de dor; limiar de dor por pressão; somação temporal e modulação condicionada da dor; e com questionários para avaliar o impacto da fibromialgia; estado percebido de depressão; ansiedade; catastrofização da dor; qualidade de vida e qualidade do sono. **Resultados:** Constatou-se que a conectividade cortical diminuiu durante o estímulo cognitivo comparado ao momento basal no GFM ( $F= 9,099$ ;  $p=0,004$ ) e no GCO ( $F= 5,634$ ;  $p=0,022$ ). Quando comparados os grupos, observou-se que não ocorreu diferença na conectividade cortical no momento basal ( $F= 0,987$ ;  $p=0,326$ ;  $d= 0,297$ ); no entanto, percebeu-se que a conectividade cortical durante o estímulo cognitivo foi menor no GFM em comparação ao GCO ( $F= 19,262$ ;  $p=0,001$ ;  $d= 1,304$ ). Notou-se aumento da homofilia durante o estímulo cognitivo em relação ao momento basal no hemisfério esquerdo ( $F= 7,477$ ;  $p=0,008$ ) e, no hemisfério direito, não ocorreu diferença significativa ( $F= 3,712$ ;  $p=0,057$ ). No entanto, no GCO, a homofilia aumentou durante o estímulo cognitivo em comparação ao momento basal no hemisfério esquerdo ( $F= 9,710$ ;  $p=0,002$ ) e direito ( $F= 10,081$ ;  $p=0,002$ ). Percebeu-se que o coeficiente de variação de aglomeração (CVAg) aumentou durante o estímulo cognitivo em comparação ao momento basal no GFM ( $F= 15,958$ ;  $p=0,001$ ), já no GCO ( $F= 0,358$ ;  $p=0,553$ ) não foram observadas alterações. Não ocorreu diferenças entre GCO e GFM, no momento basal ( $F= 0,530$ ;  $p=0,471$ ;  $d= 0,218$ ); no entanto, observou-se que o CVAg foi maior no GFM em comparação ao GCO durante o estímulo cognitivo ( $F= 11,957$ ;  $p=0,001$ ;  $d= 1,072$ ). **Conclusões:** Pacientes com FM apresentaram conectividade cortical reduzida, aumento das conexões intra-hemisférica (homofilia) no hemisfério esquerdo e menor estabilidade cerebral durante estímulo cognitivo.

**Descritores:** Fibromialgia; Dor crônica; Disfunção cognitiva; Eletroencefalografia; Rede nervosa; Conectoma.

## ABSTRACT

**Introduction:** Fibromyalgia (FM) is defined as a rheumatic syndrome, characterized by diffuse musculoskeletal pain for more than three months, associated with several clinical and psycho-emotional symptoms, such as cognitive difficulties, anxiety, sleep disorders and depression. With etiology and pathophysiology still not understood, it is an underdiagnosed disease, because its diagnosis is made through history, questionnaires and clinical tests, not having an exam or biomarker that makes its diagnosis reliably. Technological advances have provided, through neuroscience, to build functional brain networks to improve the understanding of complex systems such as the human brain and, thus, understand the brain functioning of people with diseases such as FM. **Objective:** To investigate the brain dynamics of women with FM and women without chronic pain at rest and during cognitive activity. **Material and Methods:** This is a cross-sectional case-control study. Forty-five women participated, 25 with a clinical diagnosis of FM and 20 women without chronic pain. The members of both groups, fibromyalgia (GFM) and control (GCO) were evaluated through an evaluation form with sociodemographic data. Brain electrical activity (32-channel EEG) was also evaluated for 5 minutes with eyes closed and 5 minutes associated with the performance of cognitive activity, which consisted of individuals mentally counting high (rare) sounds amid low sounds (frequent). EEG data were filtered and artifacts removed automatically in MATLAB®'s EEGLAB program. Then, we used the method of synchronization by motifs to construct functional brain networks and produce indices to assess brain connectivity, cortical stability and intra and inter-hemispheric connections. In addition to the aforementioned assessments, common among the groups, the GFM was submitted to clinical assessments such as pain intensity; pressure pain threshold; temporal summation and conditioned pain modulation; and with questionnaires to assess the impact of fibromyalgia; perceived state of depression; anxiety; pain catastrophizing; quality of life and quality of sleep. **Results:** It was found that cortical connectivity decreased during cognitive stimulation compared to baseline in GFM ( $F=9.099$ ;  $p=0.004$ ) and GCO ( $F=5.634$ ;  $p=0.022$ ). When comparing the groups, it was observed that there was no difference in cortical connectivity at baseline ( $F=0.987$ ;  $p=0.326$ ;  $d=0.297$ ); however, cortical connectivity during cognitive stimulation was found to be lower in the GFM compared to the GCO ( $F=19.262$ ;  $p=0.001$ ;  $d=1.304$ ). There was an increase in homophily during cognitive stimulation in relation to baseline in the left hemisphere ( $F=7.477$ ;  $p=0.008$ ) and, in the right hemisphere, there was no significant difference ( $F=3.712$ ;  $p=0.057$ ). However, in the OCG, homophily increased during cognitive stimulation compared to baseline in the left ( $F=9.710$ ;  $p=0.002$ ) and right ( $F=10.081$ ;  $p=0.002$ ) hemispheres. It was noticed that the coefficient of variation of agglomeration (CVAg) increased during the cognitive stimulus compared to the baseline moment in the GFM ( $F=15.958$ ;  $p=0.001$ ), whereas in the GCO ( $F=0.358$ ;  $p=0.553$ ) they were not observed changes. There were no differences between GCO and GFM at baseline ( $F=0.530$ ;  $p=0.471$ ;  $d=0.218$ ); however, it was observed that the CVAg was higher in the GFM compared to the OCG during the cognitive stimulus ( $F=11.957$ ;  $p=0.001$ ;  $d=1.072$ ). **Conclusions:** Patients with FM showed reduced cortical connectivity, increased intra-hemispheric connections (homophilia) in the left hemisphere, and lower brain stability during cognitive stimulation.

**Keywords:** Fibromyalgia; Chronic pain; Cognitive dysfunction; Electroencephalography; Nerve network; connectome.

## RESUMO VOLTADO PARA A SOCIEDADE

**Introdução:** A fibromialgia (FM) é uma doença que vem sendo estudada há muitos anos, caracterizada por dor que não passa e em todo o corpo, associada a diversos sintomas como dificuldades de memória, ansiedade, problemas com sono e depressão. Ainda sem compreensão de causa, é uma doença pouco identificada na população, pois sua identificação é realizada através da história e de avaliações pouco objetivas, não possuindo um exame padrão que faça sua identificação confiavelmente. Os avanços na tecnologia têm proporcionado a construção de emaranhados que representam as ligações de diversas regiões cerebrais. Isso pode melhorar a compreensão de sistemas complexos como o cérebro humano e o entendimento do funcionamento cerebral de pessoas com doenças como a FM. **Objetivo:** Investigar o funcionamento cerebral de mulheres com FM e de pessoas sem dor crônica em repouso e durante uma atividade de memória. **Materiais e Métodos:** Este trabalho foi desenvolvido na Universidade Federal de Sergipe. Participaram do estudo 45 mulheres sergipanas, sendo 25 com diagnóstico clínico de FM e 20 mulheres sem dor crônica. As participantes de ambos os grupos, fibromialgia (GFM) e controle (GCO), foram avaliadas através de ficha de avaliação com o objetivo de identificar características gerais. Foram avaliadas também quanto à atividade do cérebro com o eletroencefalograma (EEG). O EEG foi realizado em repouso (5 minutos de olhos fechados) e 5 minutos durante uma atividade de memória, na qual a pessoa contava na mente os sons finos (raros) em meio a sons abafados (mais frequentes). Esses dados foram analisados e trabalhados para construção dos emaranhados para análise e que representavam o funcionamento do cérebro. Por último, foram produzidos os índices para avaliar as ligações e a firmeza na atividade do cérebro, assim como as ligações dentro e fora de cada lado do cérebro. Além das avaliações citadas acima, comum entre os grupos, o GFM foi submetido a avaliações clínicas e com perguntas específicas. **Resultados e conclusões:** Observamos que as ligações do cérebro diminuíram durante a atividade de memória comparado ao momento de olhos fechados no GFM e no GCO. Quando comparamos os grupos, as ligações do cérebro estavam diminuídas no GFM em comparação ao GCO no momento da atividade de memória, no entanto não houve diferenças entre os grupos durante o momento de repouso. Essas diminuições das ligações cerebrais durante a atividade de memória, nos mostra a dificuldade que pacientes com FM possuem para memorizar e realizar atividades de memória. Notamos também aumento nas ligações no lado esquerdo do cérebro nas pacientes com FM durante a atividade de memória em comparação ao momento de repouso. Os dois lados do cérebro estão ligados em quase todas as utilidades. Observamos também menor firmeza na atividade do cérebro das pacientes do GFM em relação as pessoas sem dor crônica durante a atividade de memória. Esse resultado nos mostra que pessoas com FM possuem desorganização nas ligações cerebrais durante a atividade de memória, sendo que o esperado seria que a firmeza nas ligações aumentasse durante essa tarefa que exigiu atenção, concentração e capacidade de memorizar.

**Descritores:** Fibromialgia; Dor crônica; Disfunção cognitiva; Eletroencefalografia; Rede nervosa.

## ABSTRACT FOR THE SOCIETY

**Introduction:** Fibromyalgia (FM) is a disease that has been studied for many years, characterized by pain that does not go away and throughout the body, associated with several symptoms such as memory difficulties, anxiety, sleep problems and depression. Even without understanding the cause, it is a disease that is poorly identified in the population, as its identification is carried out through history and poorly objective assessments, not having a standard exam that makes its identification reliably. Advances in technology have enabled the construction of tangles that represent the connections of different brain regions. This can improve the understanding of complex systems like the human brain and the understanding of the brain functioning of people with diseases like FM. **Objective:** To investigate the brain functioning of women with FM and people without chronic pain at rest and during a memory activity. **Materials and Methods:** This work was developed at the Federal University of Sergipe. Forty five Sergipe women participated in the study, 25 with a clinical diagnosis of FM and 20 women without chronic pain. Participants in both groups, fibromyalgia (GFM) and control (GCO), were evaluated using an evaluation form in order to identify general characteristics. They were also evaluated for brain activity with the electroencephalogram (EEG). The EEG was performed at rest (5 minutes with eyes closed) and 5 minutes during a memory activity, in which the person counted fine sounds (rare) in the midst of muffled sounds (more frequent) in their minds. These data were analyzed and worked on to build the tangles for analysis that represented the functioning of the brain. Finally, indices were produced to assess connections and firmness in brain activity, as well as connections inside and outside of each side of the brain. In addition to the evaluations mentioned above, common among the groups, the GFM was submitted to clinical evaluations and with specific questions. **Results and Conclusions:** We observed that brain bindings decreased during memory activity compared to eyes closed in GFM and GCO. When comparing the groups, brain wiring was decreased in the GFM compared to the GCO at the time of memory activity, however there were no differences between the groups during the time of rest. These decreases in brain connections during memory activity, show us the difficulty that FM patients have to memorize and perform memory activities. We also noticed an increase in left-brain binding in FM patients during memory activity compared to resting time. The two sides of the brain are linked in almost every utility. We also observed less firmness in the brain activity of GFM patients compared to people without chronic pain during memory activity. This result shows us that people with FM have disorganized brain connections during memory activity, and it would be expected that the firmness of connections would increase during this task that required attention, concentration and the ability to memorize.

**Descriptors:** Fibromyalgia; Chronic pain; Cognitive dysfunction; Electroencephalography; Nervous network.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Localização dos tender points dos critérios diagnósticos do ACR. ....	7
Figura 2. Regiões corticais e subcorticais envolvidas no processamento da dor .....	12
Figura 3. Fatores que contribuem para os padrões de atividade gerados pela neuromatriz auto corporal, que compreende múltiplas influências sensoriais, afetivos e cognitivos.. ....	13
Figura 4. Representação de eletrodo no couro cabeludo .....	18
Figura 5. Colocação dos eletrodos no couro cabeludo e das medições do EEG de acordo com a padronização Internacional 10-20. ....	20
Figura 6. Exemplo de rede com oito vértices e dez arestas. ....	22
Figura 7. Problema das sete Pontes da cidade de Königsberg. ....	22
Figura 8. Representação de uma rede funcional cerebral com vértices (eletrodos) e arestas (conexões).....	26
Figura 9. Paciente posicionada para realização do EEG. ....	35
Figura 10. Ilustração retratando a colocação dos eletrodos e regiões cerebrais estudadas. ....	36
Figura 11. Representação do método de sincronização por motifs. ....	37
Figura 12. Esquema retratando a construção das RFC baseado nos dados do presente estudo	38
Figura 13. Descrição do número de participantes em cada etapa do estudo. ....	42
Figura 14. Diferença da média da conectividade cortical (grau ponderado), entre o momento basal e o estímulo cognitivo no grupo controle (GCO) e grupo fibromialgia (GFM).....	46
Figura 15. Médias estimadas e desvios-padrão da conectividade cortical (grau ponderado), durante o momento basal e durante estímulo cognitivo no grupo controle (GCO) e grupo fibromialgia (GFM). ....	47
Figura 16. Diferença da média da conectividade cortical (grau ponderado), entre o momento basal e o estímulo cognitivo no hemisfério esquerdo (Hem_E) e no hemisfério direito (Hem_D), no grupo controle (GCO) e grupo fibromialgia (GFM). ....	48
Figura 17. Médias estimadas e desvios-padrão da conectividade cortical (grau ponderado), durante o momento basal e durante estímulo cognitivo no hemisfério esquerdo (Hem_E) e hemisfério direito (Hem_D). ....	49
Figura 18. Diferença da média da conectividade cortical (grau ponderado), entre hemisfério esquerdo (Hem_E) e o hemisfério direito (Hem_D). ....	50
Figura 19. Diferença da média da conectividade cortical (grau ponderado), entre o momento basal e o estímulo cognitivo nas regiões cerebrais .....	51

Figura 20. Médias estimadas e desvios-padrão da conectividade cortical (grau ponderado), durante o momento basal e durante estímulo cognitivo nas regiões cerebrais.....	52
Figura 21. Diferença da média da relação homofílica (Eindex), entre o momento basal e o estímulo cognitivo, no hemisfério esquerdo (Hem_E) e no hemisfério direito (Hem_D) .....	53
Figura 22. Médias estimadas e desvios-padrão da relação homofílica (Eindex), durante momento basal e estímulo cognitivo, no hemisfério esquerdo (Hem_E) e no hemisfério direito (Hem_D).....	54
Figura 23. Diferença da média da relação homofílica (Eindex), entre hemisfério esquerdo (Hem_E) e hemisfério direito (Hem_D), durante momento basal e estímulo cognitivo.....	55
Figura 24. Diferença da média da relação homofílica (Eindex), entre o momento basal e o estímulo cognitivo nas regiões cerebrais. ....	56
Figura 25. Médias estimadas e desvios-padrão da relação homofílica (Eindex), durante momento basal e estímulo cognitivo, nas regiões cerebrais.....	57
Figura 26. Diferença da média da estabilidade cerebral através do coeficiente de variação da aresta (CVA), entre o momento basal e o estímulo cognitivo.....	58
Figura 27. Diferença da média da estabilidade cerebral através do coeficiente de variação de aglomeração (CVAg), entre o momento basal e o estímulo cognitivo no grupo controle (GCO) e grupo fibromialgia (GFM). ....	59
Figura 28. Médias estimadas e desvios-padrão da estabilidade cerebral através do coeficiente de variação da aresta (CVA), durante momento basal e estímulo cognitivo no grupo controle (GCO) e grupo fibromialgia (GFM). ....	60
Figura 29. Médias estimadas e desvios-padrão da estabilidade cerebral através do coeficiente de variação de aglomeração (CVAg), durante momento basal e estímulo cognitivo, comparando o grupo controle (GCO) com o grupo fibromialgia (GFM). ....	61

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica e clínica dos participantes do estudo. ....	43
Tabela 2. Dados descritivos da população da pesquisa. ....	44
Tabela 3. Representação das médias e desvio padrão da conectividade cortical ( $K_p$ total) ....	88
Tabela 4. Representação das médias e desvio padrão da conectividade cortical ( $K_p$ ) por regiões .....	88
Tabela 5. Representação das médias e desvio padrão da homofilia cortical (Eindex total).....	89
Tabela 6. Representação das médias e desvio padrão da homofilia (Eindex) por regiões .....	89
Tabela 7. Representação das médias e desvio padrão do coeficiente de variação da aresta (CVA) e coeficiente de variação de aglomeração (CVAg) .....	90

## LISTA DE ABREVIATURAS

AAPT	ACTTION-APS Pain Taxonomy
A1 e A2	Eletrodos pré-auriculares
ACR	Colégio Americano de Reumatologia (American College of Rheumatology)
ACROBAT	Cochrane Risk of Bias Assessment Tool for Non-Randomized Studies
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ACTTION	Analgesic, Anesthetic and Addiction Clinical Trial Translations Innovations Opportunities and Networks
APS	American Pain Society
AWMF	Association of Scientific Medical Societies in Germany
C	Central
CC	Córtex cingulado
CCA	Córtex cingulado anterior
CI	Córtex insular
CPF	Córtex pré-frontal
CEP	Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos
CID	Classificação Internacional da Doença
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COMT	Catecol O-metiltransferase
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
CRPS	Síndrome de dor regional complexa
dB	Decibel
ECD	Escala de catastrofização da dor

ECG	Eletrocardiograma
EEG	Eletroencefalograma
END	Escala numérica da dor
F	Frontal
QIF	Questionário de impacto da fibromialgia
FM	Fibromialgia
fMRI	Ressonância magnética funcional
Fp	Frontoposterior
GVT	Grafo variante no tempo
HPA	Hipotálamo-hipófise-adrenal
Hz	Hertz
IASP	Associação Internacional para o Estudo da Dor
IDATE – E	Inventário de ansiedade estado
IDATE – T	Inventário de ansiedade traço
IDB	Inventário de depressão de Beck
IL-1	Interleucina 1
IL1- $\beta$	Interleucina beta
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corporal
K	Grau
Kp	Grau ponderado
LAPENE	Laboratório de Pesquisa em Neurociência
LDP	Limiar de dor por pressão
LNFS	Laboratório de Neurofisiologia

MBI	Intervenção baseada em mindfulness
MCD	Modulação condicionada da dor
MEG	Magnetoencefalograma
NITRE	Núcleo de Inovação Tecnológica em Reabilitação
NMDA	N-metil-D-aspartato
O	Occipital
P	Parietal
PSQI	Índice de qualidade do sono de Pittsburgh
REA	Rede estática agregada
RFC	Rede funcional cerebral
SC	Sensibilização central
SF-36	Instrumento Short Form Health Survey 36
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
SNS	Sistema nervoso simpático
SP	Substância P
SS	Escala de gravidade dos sintomas
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
T	Temporal
TCC	Terapia cognitivo-comportamental
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
UFS	Universidade Federal de Sergipe
WPI	Índice de dor generalizada

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>6</b>
<b>2.1. Fibromialgia</b> .....	<b>6</b>
<b>2.2. Eletroencefalograma (EEG)</b> .....	<b>16</b>
<b>2.3. Redes funcionais cerebrais</b> .....	<b>21</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>30</b>
<b>3.1. Objetivo geral</b> .....	<b>30</b>
<b>3.2. Objetivos específicos</b> .....	<b>30</b>
<b>4. CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	<b>30</b>
<b>4.1. Aspectos éticos</b> .....	<b>30</b>
<b>4.2. Tipo de estudo</b> .....	<b>31</b>
<b>4.3. Participantes e grupos</b> .....	<b>31</b>
<b>4.4. Cálculo do n amostral</b> .....	<b>31</b>
<b>4.5. Tarefa experimental</b> .....	<b>32</b>
<b>4.6. Variáveis mensuradas</b> .....	<b>32</b>
<b>4.6.1. Impacto da Fibromialgia</b> .....	<b>33</b>
<b>4.6.2. Ansiedade</b> .....	<b>33</b>
<b>4.6.3. Depressão</b> .....	<b>34</b>
<b>4.6.4. Intensidade de dor</b> .....	<b>34</b>
<b>4.6.5. Atividade elétrica cortical</b> .....	<b>35</b>
<b>4.6.6. Geração das redes funcionais cerebrais</b> .....	<b>37</b>
<b>4.7. Análise estatística</b> .....	<b>40</b>
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>41</b>
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	<b>61</b>
<b>7. CONCLUSÕES</b> .....	<b>70</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>70</b>
<b>APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido</b> .....	<b>85</b>
<b>APÊNDICE B - Ficha de avaliação</b> .....	<b>86</b>
<b>APÊNDICE C – Tabelas com médias e desvios padrão dos índices das RFC</b> .....	<b>88</b>
<b>ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa</b> .....	<b>91</b>
<b>ANEXO B - Questionário de Impacto da Fibromialgia QIF</b> .....	<b>92</b>
<b>ANEXO C - Inventário de depressão de Beck</b> .....	<b>94</b>

<b>ANEXO D - Inventário de Ansiedade Traço-Estado .....</b>	<b>96</b>
<b>ANEXO E - Instruções para realização dos exames de EEG e ECG .....</b>	<b>98</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma síndrome reumática, caracterizada por dores musculoesqueléticas crônicas por mais de três meses, associada a fadiga, hipersensibilidade, distúrbios do sono e outros sintomas somáticos e cognitivos (BAIR; KREBS, 2020; WOLFE et al., 2010a). Atualmente, a FM acomete 2% a 3% da população mundial (SARZI-PUTTINI et al., 2020), sendo mais prevalente em mulheres na faixa etária de 40 a 60 anos (BILGE et al., 2018; WOLFE et al., 2011).

Tal síndrome possui etiologia e fisiopatologia pouco compreendidas. No entanto, alguns fatores estão sendo propostos para explicá-la, como predisposição genética, eventos de vida estressantes, mecanismos periféricos (inflamatórios) e centrais (cognitivo-emocionais), os quais podem ocasionar modificações neuromorfológicas e na percepção da dor (BARTKOWSKA; SAMBORSKI; MOJS, 2018; SARZI-PUTTINI et al., 2020).

A dor nociplástica, característica de indivíduos com FM, é definida por nocicepção alterada nas avaliações de aspectos clínicos e psicofísicos, embora não sejam observados eventos de dano tecidual concreto ou indícios que causem a ativação desses nociceptores. Assim como, não há evidências de lesão do sistema somatossensorial ou de doença que seja causadora da dor crônica (KOSEK et al., 2016). Essa dor ocorre na presença de modificações no sistema nervoso, as quais, por sua vez, aumentam a sensibilidade do sistema de controle, sendo este responsável por decidir os estímulos que devem ser interpretados como dolorosos ou não. Clinicamente, indivíduos com FM têm inúmeras características do mecanismo de sensibilização central, fenômeno conhecido como hiperativação do sistema nervoso central (SNC) (KOSEK et al., 2016; SARZI-PUTTINI et al., 2020).

A sensibilização central é considerada o principal mecanismo que explica a percepção aumentada de dor em pacientes com FM. Neste mecanismo, ocorre redução do limiar de dor, aumento de áreas receptivas e de respostas aos estímulos nociceptivos, fazendo com que o paciente perceba dor exagerada ou desproporcional ao estímulo nociceptivo empregado (BELLATO et al., 2012).

No mecanismo de processamento da dor, diversas áreas do SNC que são responsáveis pela modulação das vias ascendentes da dor na medula espinhal estão alteradas quanto a sua atividade (como exemplo, o locus ceruleus, sistema cortico-reticular, hipotálamo e tronco encefálico) por meio da atividade de neurotransmissores inibitórios, incluindo serotonina, norepinefrina, encefalina, ácido amino-gama-butírico) e adenosina. Indivíduos com FM apresentam deficiência de serotonina e norepinefrina no líquido cérebro-espinhal, além de

aumento de substância P, cujas funções são primordiais na nocicepção (ABLIN; NEUMANN; BUSKILA, 2008). Adicionalmente, a deficiência de serotonina pode estar relacionada a alterações de sono, ao déficit de modulação da dor e ao aumento de substância P, um neuropeptídeo do cérebro e da medula espinhal liberado nos terminais dos neurônios sensoriais, responsável pela sinalização, integração e modulação da dor, e o seu excesso tende a aumentar a sensibilidade à dor (ÖNCÜ, 2013).

Pacientes com FM apresentam várias manifestações clínicas associadas a dor crônica generalizada por mais de três meses, tais como esquecimento, falta de concentração, distúrbios de sono, parestesia, fadiga, rigidez matinal, dor de cabeça, síndrome do intestino irritável, urgência urinária, fenômeno de Raynaud, ansiedade e depressão (BENNETT, 2009).

Quanto aos critérios diagnósticos, em 1990, o *American College of Rheumatology* (ACR) publicou um estudo multicêntrico fornecendo critérios de classificação desta síndrome. Na época, para diagnosticar FM, era necessário presença de dor generalizada e múltiplos pontos dolorosos extremamente sensíveis ao toque chamados de *tender points* (11 de 18 locais sensíveis a palpação ou a força de 4 kg/cm<sup>2</sup>) (WOLFE et al., 1990). No entanto, uma série de objeções surgiu e percebeu-se a necessidade de avaliar sintomas clínicos e emocionais supracitados, essenciais para o diagnóstico da FM. (WOLFE et al., 2010a).

Assim, com o crescente reconhecimento dos sintomas somáticos e das manifestações cognitivas, Wolfe et al. (2010) adicionaram aos critérios já existentes duas escalas de avaliação resumidas (índice de dor generalizada e a escala de gravidade dos sintomas) para melhor diagnóstico da síndrome de FM. Assim, este diagnóstico, ainda clínico, é realizado através de histórico da doença, questionários e exame físico detalhado. Vale ressaltar que ainda não existe um biomarcador e exames específicos por meio dos quais seja possível realizar o diagnóstico desta síndrome (BAZZICHI et al., 2007).

Exames de neuroimagem, como eletroencefalograma (EEG), tomografia de emissão de pósitrons, ressonância magnética funcional (fMRI) e magnetoencefalograma (MEG) são utilizados para detectar modificações na atividade e na estrutura funcional de regiões cerebrais de indivíduos com dor crônica (ABLIN; NEUMANN; BUSKILA, 2008; CAGNIE et al., 2014). Alguns estudos relatam alterações macroscópicas do volume de massa cinzenta no córtex pré-frontal (PFC), córtex cingulado anterior (ACC), córtex somatossensorial primário e secundário (SI e SSII), córtex insular (IC), amígdala, tálamo e hipotálamo, áreas responsáveis pelo processamento da dor (APKARIAN et al., 2005; DEHGHAN et al., 2016).

Pesquisas com EEG quantitativo têm mostrado que a dor crônica está associada a aumentos e reduções da atividade elétrica do cérebro em locais de processamento e modulação da dor, visto que ainda ocorrem discordâncias quanto às frequências (ondas) que estão aumentadas ou diminuídas e as explicações desses eventos ainda não são claras (FALLON et al., 2018; GONZÁLEZ-ROLDÁN et al., 2016; HARGROVE et al., 2010; JENSEN et al., 2015; LEE et al., 2019; NICKEL et al., 2017; PLONER; MAY, 2018). Os registros do EEG quantitativo contêm grande quantidade de dados difíceis de analisar e interpretar, correspondendo a uma avaliação estática do cérebro humano.

Essa atividade cerebral alterada é também proposta para explicar os déficits cognitivos que pessoas com dor crônica apresentam. Estudos relatam que a dor crônica faz a captação da atenção do indivíduo. Sendo assim, estes indivíduos não conseguem se concentrar em outras atividades, prejudicando o funcionamento cognitivo e emocional (LANDRØ et al., 2013; TESIO et al., 2015). Pesquisas realizadas em pacientes com FM observaram ativação cerebral deficitária em áreas de percepção da dor e de função executiva quando esses indivíduos foram submetidos a processos cognitivos superiores, como a tarefa de memorizar (GLASS et al., 2011; GLASS; PARK, 2001).

Pesquisas na área de neurociência moderna têm mostrado que diferentes áreas cerebrais estão interligadas através de redes funcionais complexas e estas, por sua vez, formam uma rede denominada de “neuromatriz da dor”, a qual se encontra em constante interação entre diversas regiões corticais (CAGNIE et al., 2014; MELZACK, 1999). A ativação dessas regiões é modulada pelo ambiente e pelas emoções, ambiente este em que o sujeito está inserido, sofrendo influência de experiências pessoais e crenças (MELZACK, 2001; MORIARTY; MCGUIRE; FINN, 2011).

A teoria da neuromatriz da dor defende que a dor crônica é causada por fatores genéticos e mecanismos neuro-humorais do estresse em um nível de importância igual aos mecanismos neurais da transmissão sensorial (MELZACK, 2001). No entanto, esses achados ainda não são concludentes devido as diferentes metodologias utilizadas nas pesquisas e as várias regiões de interesse estudadas.

As redes funcionais cerebrais podem ser construídas por meio dos exames eletrofisiológicos (EEG) ou de imagem (fMRI) e ajudam a entender as interconexões regionais cerebrais, através da teoria dos grafos, a qual sugere que as redes são constituídas de nós (vértices) e de conexões (arestas). Esta teoria pode ser aplicada a uma matriz de associação de medidas de conectividade funcional, com o intuito de gerar grafos direcionados (BULLMORE;

SPORNS, 2009). A construção das redes funcionais cerebrais possibilita avaliar o cérebro de forma dinâmica e quantificar as associações entre as regiões cerebrais (LI et al., 2019).

Estudos que analisaram redes cerebrais estáticas em indivíduos com FM, construídas através de exames de fMRI relataram conectividade funcional alterada entre algumas regiões cerebrais durante o repouso quando comparados a pessoas sem dor crônica (CIFRE et al., 2012; FLODIN et al., 2014; JENSEN et al., 2012; VANNESTE et al., 2017). No entanto, a construção dessas redes foi realizada através de exames de fMRI que possuem boa resolução espacial (na ordem de milímetros), mas baixa resolução temporal. Este exame detecta mudanças nas regiões cerebrais através do fluxo sanguíneo e oxigenação do sangue. Ou seja, é um exame que mede a hemodinâmica relacionada à ativação em vez da atividade neuronal por si (BULLMORE; SPORNS, 2009).

Alguns pesquisadores perceberam a necessidade de analisar o funcionamento cerebral ao longo do tempo (ROSÁRIO et al., 2015; SILVA et al., 2012; TOUTAIN et al., 2021b), levando em consideração que o cérebro é um complexo e robusto sistema composto por bilhões de neurônios que se encontram interconectados funcionalmente e estruturalmente, formando uma rede (BULLMORE; SPORNS, 2009; MILO et al., 2002; SPORNS; HONEY, 2006). O estudo de Silva et al. (2012) foi um dos precursores na construção de RFC através da análise da atividade cerebral de ratos com EEG de 13 canais. Utilizaram o método de correlação de Pearson para gerar a matriz de adjacência e produzir vários grafos variantes no tempo (GVT), a soma de todos gera uma rede estática agregada (REA).

Em 2015 um novo método foi desenvolvido por Rosário et al. (2015) para construção das RFC levando em consideração a sincronização por *motifs* (padrões), ou seja os padrões de subida, descida e disposição do traçado do EEG. O grande diferencial do método de sincronização por *motifs* para os outros métodos é que conseguimos observar as direções das conexões entre os eletrodos e identificamos assim os eletrodos que desempenham função de entrada e saída das conexões (ROSÁRIO; MIRANDA, 2017).

Algumas redes funcionais já foram descritas na literatura, como a rede linguística baseada nas conexões entre as áreas corticais de Wernicke e Broca, uma rede de atenção dirigida que é baseada nos campos oculares frontais e região parietal posterior, uma rede de memória e aprendizagem representada pelas conexões entre hipocampo e córtex parietal inferior (MESULAM, 1990). Os estudos com as redes funcionais cerebrais têm como objetivo formar uma imagem renovada do processamento do cérebro humano (BULLMORE; SPORNS, 2009; SPORNS et al., 2004). Esta imagem representará processos cognitivos resultantes de

fenômenos coletivos e coordenados que se desenvolvem em uma rede complexa (BRESSLER; MENON, 2010; SPORNS, 2011).

Ainda assim, será necessário percorrer um longo caminho para compreender e descobrir a rede funcional da dor crônica, bem como a rede de processamento cognitivo em indivíduos sem comorbidades e em pessoas com síndromes dolorosas como é o caso da FM. Também é notória a necessidade da identificação de biomarcadores que possam tornar o diagnóstico da síndrome de FM mais confiável, favorecendo a redução do seu subdiagnóstico. E, assim, possibilitar a realização de tratamentos adequados e direcionados. Neste sentido, a construção de redes cerebrais complexas ou redes funcionais cerebrais através do EEG podem mostrar possíveis anormalidades na funcionalidade do cérebro, principalmente nas regiões em que ocorre o processamento da dor e da cognição. Outro fator muito importante é o pioneirismo do estudo com a população e o método de sincronização por *motifs*, que leva em consideração o fator tempo como primordial e conseguimos extrair índices que ainda não foram avaliados nessa população (BORCHERS; GERSHWIN, 2015).

Acredita-se que pacientes com FM possuem conectividade cortical maior e uma estabilidade cerebral menor que indivíduos saudáveis no momento basal, devido ao provável recrutamento das áreas de processamento da dor. Outra hipótese seria que pessoas com FM possuem conexão intra-hemisférica maior em comparação as pessoas sem dor crônica e, por fim, que pacientes com síndrome de FM apresentam conectividade e estabilidade cortical menor durante a atividade cognitiva em comparação aos indivíduos saudáveis, principalmente em regiões de percepção da dor, como região frontal e central-parietal.

Diante do exposto, este estudo tem a proposta de analisar e comparar a dinâmica cerebral através das redes funcionais de mulheres com FM e de pessoas sem dor crônica no repouso e durante uma atividade cognitiva.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. Fibromialgia

A fibromialgia (FM) começou a ser conhecida e estudada no século XVI pelo médico francês Guillaume Baillou (1538-1616), reconhecido como fundador da epidemiologia moderna. Foi o primeiro a descrever, em seu livro “Liber de Rheumatismo” de 1592, sobre as características da doença e a denominou como “reumatismo muscular” (BAILLOU, 1642; PERROT, 2012). Em meados do século XVIII, os médicos iniciaram a descrição das diferenças entre o reumatismo articular com manifestações deformantes nas articulações e distinguiram do “reumatismo muscular”, que, por sua vez, apresenta como características as dores musculoesqueléticas (BLOCK, 1993; INANICI; YUNUS, 2004).

Em 1815, o médico e cirurgião William Balfour relatou a presença de nódulos nas pessoas com reumatismo muscular, sugerindo que estes nódulos e as dores eram causadas pela inflamação do tecido conjuntivo muscular. Balfour, em 1824, foi o precursor da nomenclatura sensibilidade focal, denominação dos pontos dolorosos (BALFOUR, 1815; INANICI; YUNUS, 2004).

Outro fato que marcou a história da FM foi a conceituação de ponto-gatilho por Valleix, na França em 1841, o qual descreveu esses pontos dolorosos em diversas regiões do corpo, que, quando serem palpados, desencadeavam dor referida em outras regiões. Ele também sugeriu que o reumatismo muscular seria uma forma de neuralgia, pois observou que esses pontos dolorosos estavam relacionados ao caminho percorrido por vários nervos (PERROT, 2012; VALLEIX, 1841).

Inman, em 1858, notou que a dor irradiada era independente do caminho dos nervos e descreveu que os nódulos eram devidos a hipertonia ou espasmo muscular, contrariando as indagações de Valleix (INANICI; YUNUS, 2004; INMAN, 1858). Outro que se opôs a Valleix foi Cornelius, quem relatou que os pontos dolorosos estavam relacionados a hiperativação de terminações nervosas, denominando-os como pontos nervosos. Ele sugeriu que a hiperatividade dos pontos nervosos é devido a influências externas como esforço físico, alterações climáticas e emocionais (CORNELIUS, 1903; PERROT, 2012).

Em 1876, Heltay criou o termo miosite e, em 1904, Gowers introduziu o termo “fibrosite” para descrever uma possível inflamação do tecido fibroso (PERROT, 2012). No mesmo ano, o médico patologista observou alterações inflamatórias nos septos fibrosos intramusculares em biópsias de pacientes em seus estudos (STOCKMAN, 1904). No entanto,

estudos posteriores de biópsias musculares não reproduziram os achados de Stockman, considerado assim o termo fibrosite inadequado (BENNETT, 1981).

Sendo assim, na ausência de achados físicos que fossem correspondentes com as manifestações clínicas, Boland sugeriu chamar a FM de “reumatismo psicogênico”, relatando ser uma doença de dores musculoesqueléticas, distúrbios funcionais e estados de estresse ou psiconeurose (BOLAND, 1947).

O termo fibromialgia só foi criado em 1976, por PK Hench, ganhador do Prêmio Nobel neste mesmo ano, o qual uniu a palavra latina “fibro”, que significa tecido fibroso, e as palavras gregas “mio” (músculo) e “algia” (dor), descrevendo um reumatismo não articular (GALVEZ-SÁNCHEZ; REYES DEL PASO, 2020). Em 1977, o trabalho de PK Hench continuou com HA Smythe e H Moldofsky, sendo os primeiros a proporem as medidas de avaliação da FM. Foram responsáveis por descrever a doença e sugeriram critérios diagnósticos embasados no que consideraram suas principais manifestações clínicas, como sono não revigorante, fadiga, rigidez matinal, sofrimento emocional e pontos dolorosos (sensibilidade a palpação) (SMYTHE; MOLDOFSKY, 1977; WANG et al., 2015).

Em 1990, a Organização Mundial da Saúde reconheceu a FM como doença e a integrou à Classificação Internacional de Doenças (CID-10) no capítulo sobre doenças reumáticas não articulares de etiologia desconhecida, com o código M79.0. Neste mesmo ano, os critérios de classificação da FM pelo *American College of Rheumatology* (ACR) também foram publicados, considerando apenas dois critérios para diagnosticá-la, os quais foram a dor generalizada por mais de três meses e a sensibilidade à palpação aumentada em 11 dos 18 pontos anatomicamente específicos à palpação (Figura 1) com pressão de, aproximadamente, 4 kgf/cm<sup>2</sup>, conhecidos como *tender points* (WOLFE et al., 1990).

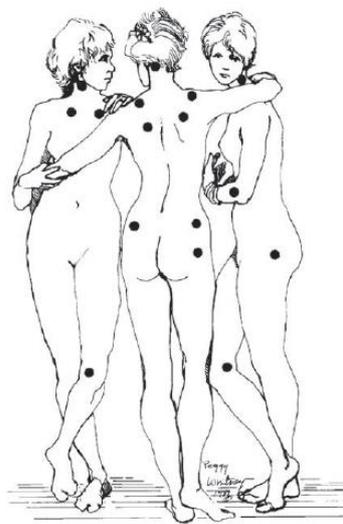


Figura 1. Localização dos *tender points* dos critérios diagnósticos do ACR de 1990. Fonte: WOLFE; HÄUSER, 2011.

No entanto, com o crescente reconhecimento das manifestações cognitivas e sintomas somáticos da FM, os pesquisadores da época perceberam a necessidade de realizar a avaliação dessas outras características dos pacientes com FM. Assim, Wolfe et al., (2010) realizaram um estudo multicêntrico com 829 pacientes com FM previamente diagnosticada e controles saudáveis, com o objetivo de representar um método alternativo de diagnóstico, além de integrar os sintomas baseados nas características da FM e desenvolver uma escala de gravidade dos sintomas da doença. Propuseram novos critérios de diagnóstico para FM, com a adição de duas escalas de avaliação resumidas que são o índice de dor generalizada (WPI, do inglês *Widespread Pain Index*) e a escala de gravidade dos sintomas (SS, do inglês *Symptom Severity*), a qual avalia fadiga, distúrbios do sono, sintomas cognitivos e somáticos (WOLFE et al., 2010a).

Em 2011, Wolfe e Häuser fizeram uma modificação dos critérios de avaliação da FM publicados no ano anterior, adicionando o questionário de autorrelato do paciente, com o objetivo de facilitar o diagnóstico (WOLFE et al., 2010a; WOLFE; HÄUSER, 2011).

Esses critérios de 2010 e 2011 foram revisados e publicados em 2016. Nesta revisão, ocorreu a adição da condição de dor generalizada em pelo menos 4 das 5 regiões para diminuir a denominação equivocada de distúrbios regionais de dor. Também sugeriram que o diagnóstico de FM deve ser confirmado independente da pessoa ter outros diagnósticos (WOLFE et al., 2016).

Recentemente, foi publicada nova proposta de critério para o diagnóstico da FM, pelo grupo de pesquisa patrocinado pela parceria público-privada entre (ACTION) e a *American Pain Society* (APS) iniciaram o grupo de pesquisa (AAPT). Tal iniciativa tinha como objetivo sugerir novos critérios diagnósticos para FM. Esta seria apenas uma parte de um projeto maior para desenvolver um sistema diagnóstico para doenças de dor crônica. O AAPT incluiu novos critérios para serem avaliados como a fadiga (mental/física) e problemas com o sono, além da dor já muito citada nos critérios anteriores. Este grupo desenvolveu cinco dimensões que precisarão ser estudadas, avaliadas e validadas por outros pesquisadores e clínicos (ARNOLD et al., 2019).

A história da descoberta da FM mostra o quanto foi desafiador defini-la como uma síndrome reumática, caracterizada por dor crônica musculoesquelética generalizada, associada a outros sintomas como fadiga, distúrbios do sono, sintomas de ansiedade e depressivos, síndrome do intestino irritável, problemas cognitivos e somáticos (WOLFE, 2009; WOLFE et al., 1990).

Por muitos anos, houve um consenso na literatura sobre a prevalência da FM ser de aproximadamente 2% a 3% da população mundial (SARZI-PUTTINI et al., 2020). No entanto, as estimativas mais recentes têm abordado que a prevalência da FM tem variado entre 2% e 6% em todo o mundo. Essa diversificação depende dos critérios diagnósticos usados para avaliação (JONES et al., 2015). A FM acomete todos os grupos étnicos, qualquer idade e sexo, no entanto é mais prevalente nas mulheres, representado uma frequência de 4 a 9 vezes mais mulheres do que homens (BILGE et al., 2018; WOLFE et al., 2011).

Alguns estudos mostraram que a prevalência da FM é maior na meia idade, de 30 a 50 anos e aumenta com o avançar da idade (COBANKARA et al., 2011; QUEIROZ, 2013). Com relação à escolaridade e ao nível socioeconômico, os trabalhos relataram que a prevalência da FM aumenta de acordo com o baixo nível de escolaridade e com a baixa renda familiar (COBANKARA et al., 2011; MAS et al., 2008; QUEIROZ, 2013).

No Brasil, a FM é a segunda doença reumática mais incidente, apresentando uma prevalência estimada de 2% a 2,5% da população, com a osteoartrite ficando em primeira colocação e artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico ficando em terceira e quarta posições, respectivamente (RODRIGUES SENNA et al., 2004; SOUZA; PERISSINOTTI, 2018).

Por décadas, ocorreram divergências entre médicos e pesquisadores sobre a etiologia da FM, com alguns a considerando como doença psicogênica. No entanto, pesquisas recentes contestaram e negaram essa visão, caracterizando-a como um distúrbio no processamento da dor e na sensibilização central (BAIR; KREBS, 2020).

Atualmente, as causas das modificações nociplásticas relacionadas a ela ainda são pouco compreendidas (KOSEK et al., 2016; SARZI-PUTTINI et al., 2020). Mas, os pesquisadores acreditam que ocorram interações entre diversos fatores, como predisposição genética, sexo feminino, eventos de vida estressantes (alterações neuroendócrinas e do sistema nervoso autônomo), mecanismos periféricos (inflamatórios) e centrais (cognitivo-emocionais), e estas interações podem ocasionar modificações neuromorfológicas e na percepção da dor (BAIR; KREBS, 2020; SARZI-PUTTINI et al., 2020).

A dor, de forma geral, pode ser dividida em três tipos, a dor nociceptiva, neuropática e o termo mais recente “dor nociplástica”. A dor nociceptiva é encontrada em indivíduos que possuem ativação perceptível de nociceptores, ou seja, a lesão é aparente no sistema somatossensorial. Já a dor neuropática é causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial (KOSEK et al., 2016; SARZI-PUTTINI et al., 2020).

Pesquisadores perceberam a necessidade do uso de um novo termo para descrever a dor crônica que acompanha pacientes FM, síndrome de dor regional complexa (CRPS), dor lombar crônica inespecífica e outros distúrbios de dor visceral funcional. Estes quadros dolorosos não são caracterizados por lesão estrutural específica, mas sim, encontramos alterações no processamento nociceptivo, através de testes sensoriais quantitativos, potenciais evocados sensoriais (EEG) e imagens de fMRI (DESANTANA et al., 2020; KOSEK et al., 2016; SARZI-PUTTINI et al., 2020).

Sendo assim, surgiu um terceiro termo, dor nociplástica, para descrever estados de dor, caracterizados por achados clínicos e psicofísicos que sugerem nocicepção alterada, mesmo não ocorrendo evidências claras de lesão tecidual real ou ameaça que causem ativação de nociceptores como no caso de dor nociceptiva (dor causada por uma lesão ou doença do tecido não neural) e dor neuropática (dor causada por dano real ou doença do sistema nervoso somatossensorial) (KOSEK et al., 2016; SARZI-PUTTINI et al., 2020).

Esses avanços na compreensão dos mecanismos da dor trouxeram à tona a necessidade de modificações na definição de dor. Assim, em 2018, a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP, do inglês *International Association for the Study of Pain*) convocou uma força tarefa, composta por profissionais e pesquisadores experientes no estudo da dor para analisar a definição vigente e decidirem em conjunto se esta deveria ser mantida ou modificada (DESANTANA et al., 2020). Após dois anos de várias discussões entre os membros da IASP e o público, no início de 2020, a força tarefa recomendou uma definição revisada de dor como “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial” (DESANTANA et al., 2020; RAJA et al., 2020).

No tocante à fisiopatologia, ainda não está claro quais são os mecanismos que acarretam o surgimento da FM. Até o momento, considera-se como principal fator patogênico as alterações no sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP) (ÜÇEYLER et al., 2017).

A sensibilização central (SC) é o mecanismo que melhor explica o aumento da resposta à estimulação mediada pela sinalização do SNC dessas pessoas com FM (BELLATO et al., 2012). É caracterizada por hiperalgesia (sensibilidade excessiva a um estímulo doloroso como pressão), alodinia (estímulos como toque e massagem causam dor), disparo eletrofisiológico prolongado e persistência do incômodo doloroso pós-estímulo (latejante, queimação, dormência ou formigamento) (YUNUS, 2008).

As fibras C, relacionadas com a dor crônica, característica marcante nos indivíduos com FM, transportam impulsos nociceptivos e chegam aos neurônios de segunda ordem na medula

espinal, que, por sua vez, contêm fibras nociceptivas e não nociceptivas (YUNUS, 2007). Quando ativadas, as fibras C podem expressar vários neurotransmissores e neuromoduladores (substância P, fator de crescimento neural-NGF, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, glutamato, aspartato e fator neurotrófico derivado do cérebro) em seus terminais nervosos (STAUD; RODRIGUEZ, 2006; YUNUS, 2007). Essas substâncias ocasionam elevada quantidade de estímulos na sinapse que excitam receptores pós-sinápticos, como, por exemplo, o N-metil-D-aspartato (NMDA), receptor metabotrópico de glutamato e proteína quinase gama. A ativação desses receptores causa uma hiperexcitabilidade dos neurônios de segunda ordem, originando a hipersensibilidade a diversos estímulos periféricos e centrais (YUNUS, 2007, 2008).

Em contrapartida, o sistema opioide endógeno é um mecanismo de modulação e inibição da dor que é composto por quantidade considerável de peptídeos opioides, como endorfinas, encefalinas e dinorfinas, que são derivados dos polipeptídeos precursores pró-opiomelanocortina, proencefalina e prodinorfina, respectivamente (DA SILVA SANTOS; GALDINO, 2018). Esses peptídeos se conectam a três tipos de receptores opioides primários, denominados de  $\mu$ ,  $\kappa$  e  $\delta$  que promovem analgesia (SNYDER; PASTERNAK, 2003). Esses receptores são encontrados em todas as áreas do SNC, principalmente em regiões conhecidas por participarem do processo de analgesia, como tronco cerebral, hipotálamo, tálamo medial, medula espinal e sistema límbico (DA SILVA SANTOS; GALDINO, 2018). Nos pacientes com FM esse sistema de modulação endógena da dor encontra-se desregulado, contribuindo também para a SC (SCHREPF et al., 2016; YUNUS, 2008).

Com o avanço da tecnologia, vários métodos de neuroimagem não invasivos estruturais e funcionais foram desenvolvidos, com o objetivo de compreender o processamento da dor no cérebro humano (CAGNIE et al., 2014). Exames como eletroencefalograma, tomografia de emissão de pósitrons, ressonância magnética funcional e magnetoencefalograma detectam alterações na atividade e na estrutura funcional de áreas como córtex pré-frontal (CPF), córtex cingulado anterior (CCA), córtex somatossensorial 1 e 2 (SI e SII), córtex insular (CI), tálamo, amígdala e hipotálamo. Tais áreas estão envolvidas com o processamento da dor e encontram-se alteradas em pacientes com FM (APKARIAN et al., 2005; DEHGHAN et al., 2016) (Figura 2).

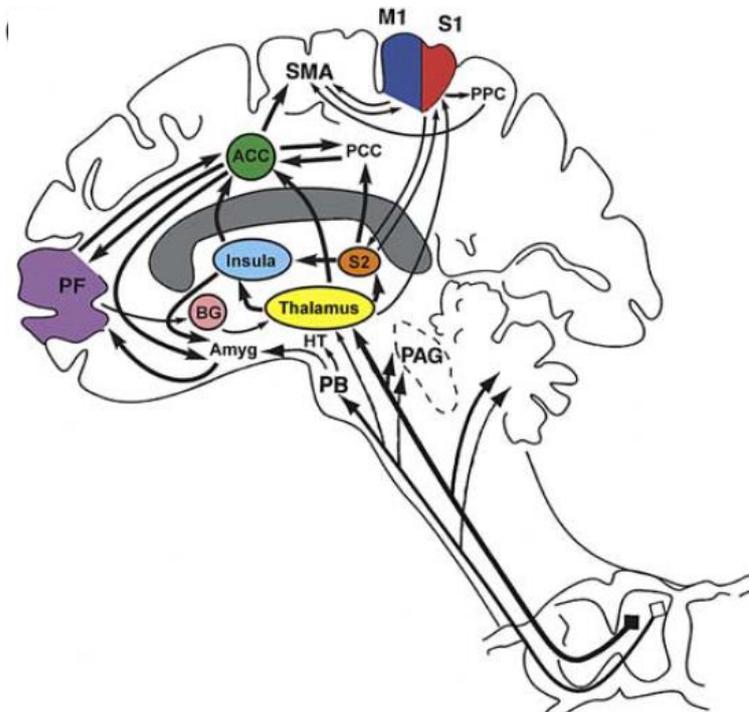


Figura 2. Localização das regiões corticais e subcorticais envolvidas no processamento da dor, as vias ascendentes e suas conexões. Fonte: APKARIAN et al., 2005.

Estudos recentes mostram que as diferentes áreas cerebrais estão interconectadas através de redes funcionais complexas e estas, por sua vez, formam uma rede denominada neuromatriz da dor (CAGNIE et al., 2014; MELZACK, 1999). A teoria da neuromatriz se afasta do conceito cartesiano de dor como uma sensação produzida por lesão, inflamação ou outra doença dos tecidos e conceitua dor como sendo uma experiência multidimensional produzida por múltiplas influências amplamente distribuídas (impulsos). Esses impulsos podem ser gerados por entradas sensoriais (ambiente), mas também por emoções e cognições, sofrendo influência de experiências pessoais e crenças (MELZACK, 1999, 2001) (Figura 3). Contudo, esses dados de mudanças estruturais e funcionais são inconclusivos devido às diferentes metodologias utilizadas e às várias áreas de interesse nos estudos (CAGNIE et al., 2014).

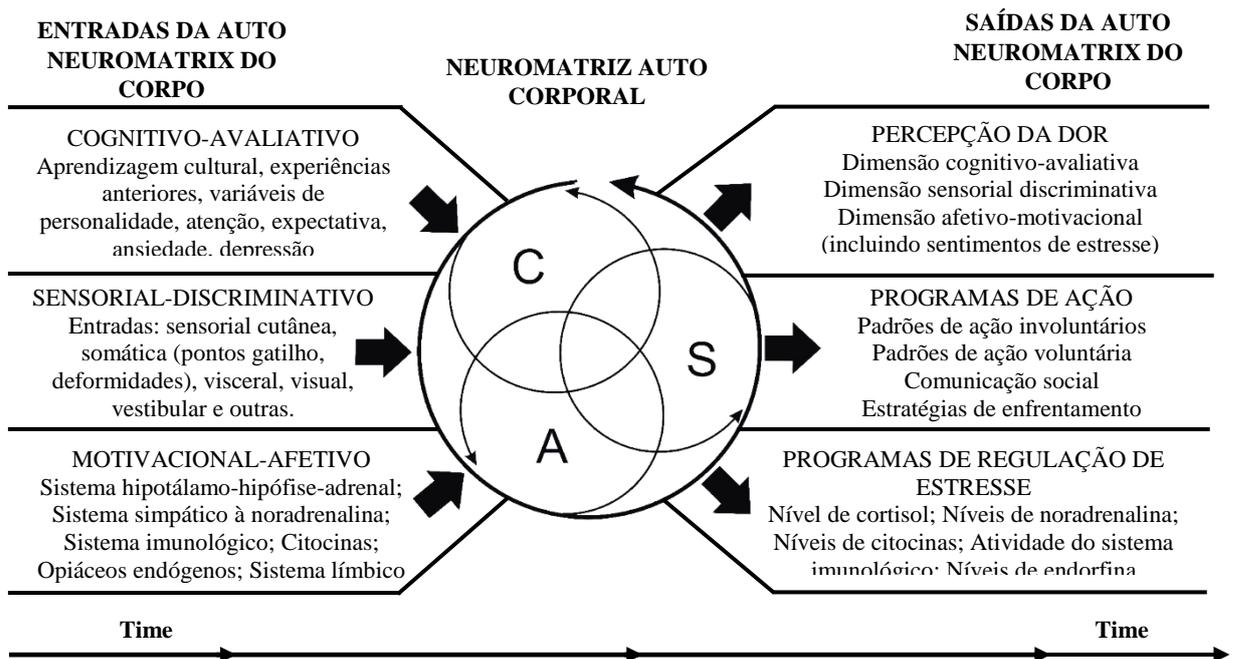


Figura 3. Fatores que contribuem para os padrões de atividade gerados pela neuromatriz auto corporal, que compreende múltiplas influências sensoriais, afetivos e cognitivos. Os padrões de saída da neuromatriz produzem as múltiplas dimensões da experiência dolorosa, bem como respostas homeostáticas e comportamentais simultâneas. Fonte: MELZACK, 2001.

Outra hipótese é que a FM esteja associada a condições estressantes, como traumas e abuso físico e/ou emocional (HÄUSER et al., 2011). Sendo assim, os pacientes apresentam alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) (CROFFORD, 2002) e no sistema nervoso autônomo (SNA) como uma reação do corpo ao estresse a que foram submetidos (ABLIN; NEUMANN; BUSKILA, 2008; PETZKE; CLAUW, 2000).

Evidências mostram que pacientes com FM possuem ciclo circadiano desequilibrado, com níveis elevados de cortisol no final da tarde e noite, além de níveis elevados de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), tanto em repouso quanto durante o estresse. Acredita-se que seja devido a uma cronicidade da hiposecreção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) (BELLATO et al., 2012). Essas alterações podem estar relacionadas as baixas concentrações de serotonina 5-HT observadas em pacientes com fibromialgia (NEECK, 2000).

A respeito do SNA, as pesquisas relatam hiperativação do sistema nervoso simpático (SNS) em pacientes com FM, no entanto o mesmo se apresenta hiporreativo durante o estresse, fenômeno conhecido como disautonomia (BELLATO et al., 2012). Essas alterações podem explicar alguns sintomas clínicos da FM como fadiga, síndrome do intestino irritável, distúrbios do sono, ansiedade e fenômeno de Raynaud (STISI et al., 2011).

Estudos recentes indicam que fatores genéticos desempenham função na patogênese, ocorrendo aumento da incidência entre familiares de pacientes que são diagnosticados com FM (STISI et al., 2011). Dentre os vários genes analisados, os mais relevantes são os associados a neurotransmissores, sendo o gene transportador de serotonina o mais frequente em pacientes com FM e transtorno psicológico (D'AGNELLI et al., 2019). Outros genes possivelmente envolvidos são o gene catecol O-metiltransferase (COMT), gene dos receptores  $\mu$ -opioidérgicos, gene do receptor D4 da dopamina e proteínas de vias gabaérgicas (BELLATO et al., 2012; D'AGNELLI et al., 2019).

Embora não haja consenso na literatura quanto a FM ser uma doença autoimune, há alguns estudos que sugerem que o sistema imunológico associado a outros fatores pode desencadear a patogênese da síndrome de fibromialgia (ARNOLD et al., 2019). Foi observado que os níveis de anticorpo do receptor de interleucina-1 (IL-1) e IL-6 estão elevados em macrófagos de pacientes com FM (WALLACE et al., 2001). Outras citocinas pró-inflamatórias como IL1- $\beta$ , IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) foram identificadas em biópsias de pele de pacientes com FM, sugerindo inflamação neurogênica (ABLIN; NEUMANN; BUSKILA, 2008; SALEMI et al., 2003).

Há evidências propondo que a FM seja uma neuropatia de pequenas fibras, caracterizada por perda de fibras e diâmetro axonal reduzido (CHENG et al., 2018; ÜÇEYLER et al., 2013). Vale ressaltar que esses achados não são específicos para FM (CLAUW, 2015). Em um estudo de caso-controle, pacientes com FM apresentaram alterações na função das pequenas fibras em testes sensoriais quantitativos e de latências e amplitudes do potencial evocado (EEG,) em comparação com pacientes com depressão e controle saudáveis. Os pacientes também apresentaram redução nas inervações da pele e das fibras regenerativas nos exames de biópsias de pele (ÜÇEYLER et al., 2013).

Além da dor crônica generalizada já citada anteriormente, esses pacientes com FM apresentam várias manifestações clínicas associadas, como fadiga, déficit cognitivo, enxaqueca, rigidez muscular, síndrome do intestino irritável, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, parestesias e incapacidade funcional (BENNETT, 2009).

Pacientes com FM relatam aumento da intensidade de dor ao frio, e frequentemente ocorrerem crises quando esses pacientes permanecem prolongados períodos sem realizar atividade física e, a posteriori, se esforçam demasiada e inadequadamente. Assim como muitos pacientes descrevem sensação de inchaço nos tecidos moles, muito cansaço e sonolência (BENNETT et al., 2007). Os distúrbios do sono acontecem 100% dos casos, caracterizados por dificuldade para adormecer, muitos despertares durante a noite e um sono não restaurador. As

consequências desse distúrbio do sono são cansaço matinal, sonolência, déficits cognitivos e desencadeamento de transtornos psicológicos (HELFENSTEIN; GOLDENFUM; SIENA, 2012).

Em torno de 75% dos indivíduos com FM relatam problemas cognitivos relevantes com relação a atenção, concentração, memória e realização de multitarefas (BELL et al., 2018; LEAVITT et al., 2002). Ademais, o déficit cognitivo autorrelatado pelos pacientes com FM está fortemente associado a alta intensidade de dor, limiar de dor mais baixo, além de rigidez matinal, qualidade do sono ruim e sintomas de depressão e ansiedade (LEAVITT et al., 2002; WOLFE et al., 2010a). Estudos que abordam os comprometimentos cognitivos na FM e em outras condições de dor crônica têm como hipótese sistemas de atenção e concentração alterados devido ao compartilhamento dessas redes de atenção e concentração com a dor (BELL et al., 2018; GLASS et al., 2011).

Existe uma alta prevalência de ansiedade e depressão nos pacientes com FM, no entanto é difícil identificar qual condição é a precedente (BORCHERS; GERSHWIN, 2015). Esta associação que ocorre entre dor e depressão sugere uma condição bidirecional, sendo que a depressão crônica pode induzir a sensibilização central (redução do limiar de dor por pressão) e a dor crônica pode estar associada a alterações de humor que podem ocasionar estado ansioso e depressivo (SARZI-PUTTINI et al., 2020).

A maioria dos pacientes com FM apresentam um estilo de vida sedentário, tal fato pode levar a sérias limitações e comprometimentos funcionais para realização de suas atividades cotidianas, como varrer a casa, caminhar, levantar de uma cadeira e subir escadas (JONES; RUTLEDGE; AQUINO, 2010). Jones et al. (2008) realizaram um estudo no qual observaram que mulheres com FM com média de 47 anos de idade possuem menor capacidade funcional que mulheres saudáveis com média de idade de 80 anos. Observaram também que a maioria da amostra de pacientes com FM estavam acima do peso e possuíam baixa capacidade física, com dificuldades para realizar atividades rotineiras como carregar sacolas de compras, tomar banho, realizar as tarefas domésticas, subir e descer alguns lances de escada, caminhar alguns metros e levantar da cadeira (JONES et al., 2008).

Por ser uma síndrome complexa e com vários fatores desencadeantes, a abordagem terapêutica para pacientes com FM requer intervenções integradas e multidisciplinares (LEMSTRA; OLSZYNSKI, 2005; SARZI-PUTTINI et al., 2020). Alguns estudiosos propõem que o tratamento da FM deve ser baseado em quatro pilares, educação do paciente, condicionamento físico, tratamento farmacológico e psicoterapia (ABLIN et al., 2013).

As associações American Pain Society (APS) e a Association of Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) concederam o mais alto nível de recomendação para a realização de exercícios físicos aeróbicos, terapia cognitivo-comportamental (TCC), uso de amitriptilina e terapia multicomponente pelos indivíduos com síndrome da FM (BELLATO et al., 2012).

Segundo o Consenso Brasileiro do Tratamento da Fibromialgia, os profissionais da saúde que tratam a FM devem disponibilizar informações sobre a síndrome e as possibilidades de tratamento, assim como, orientar sobre programas para controle da dor (HEYMANN et al., 2010). Os exercícios aeróbicos também são recomendados pelo mesmo consenso com grau de recomendação A, com o intuito de reduzir dor e melhorar qualidade de vida desses pacientes. São orientados a realizarem de duas a três vezes por semana, com intensidade moderada (60% a 75% da frequência cardíaca máxima), atingindo ponto de resistência leve (HEYMANN et al., 2010).

Dentre os medicamentos antidepressivos, duloxetina, milnaciprano e moclobemida são recomendações grau A, pois foram eficazes para reduzir a dor e melhorar a qualidade de vida de indivíduos com FM. Outros medicamentos que podem ser considerados no tratamento são os analgésicos e os opiáceos leves, no entanto os opiáceos potentes não foram recomendados (grau de recomendação B) (CARVILLE et al., 2008).

Dependendo da necessidade de cada paciente, alguns se beneficiam com a terapia cognitivo comportamental (TCC), possuindo grau D de recomendação e nível de evidência IV. Já a intervenção psicoterapêutica também pode ser utilizada na melhora dos sintomas psicossomáticos dos pacientes com FM, com grau de recomendação C e nível de evidência IIb (CARVILLE et al., 2008). Método de tratamento que abrange várias intervenções, a TCC concede ao paciente identificar, compreender e mudar paradigmas psicológicos e comportamentais negativos (AMAN et al., 2018).

Outro tratamento comportamental promissor para essa população é a intervenção baseada em *mindfulness*, qual pode ser benéfica para concepção de uma consciência sem julgamentos e no desenvolvimento de pensamentos de enfrentamento das dificuldades impostas pela FM (ADLER-NEAL; ZEIDAN, 2017).

## **2.2. Eletroencefalograma (EEG)**

A existência de correntes elétricas no cérebro foi descoberta em 1875 pelo médico inglês Richard Caton, o qual registrou a atividade elétrica do cérebro de coelhos e macacos

(COLLURA, 1993). Em 1924, foram observados os primeiros sinais de EEG em humanos pelo neurologista Alemão Hans Berger, que utilizou seu equipamento de rádio para amplificar a atividade elétrica cerebral avaliada sobre o couro cabeludo humano (TEPLAN, 2002). No decorrer das análises, Berger divulgou que as correntes elétricas de baixo potencial geradas no cérebro poderiam ser avaliadas pelo couro cabeludo (procedimento não invasivo) e representadas graficamente em uma folha de papel (BRONZINO, 1995).

Berger ainda observou em suas análises que a atividade cerebral mudava continuamente de acordo com o estado funcional do cérebro, como vigília, sono, anestesia, falta de oxigênio, distúrbios neurológicos como na epilepsia (BRONZINO, 1995; TEPLAN, 2002). Ele foi o precursor das aplicações atuais da encefalografia na medicina e neurociência, sendo o EEG o primeiro equipamento que descreveu os potenciais elétricos do cérebro em humanos (BRONZINO, 1995).

O EEG faz a captação dos impulsos elétricos promovidos pela comunicação entre as células neuronais cerebrais, sendo que esses potenciais elétricos se propagam e suas diferenças de potenciais podem ser medidas através dos eletrodos metálicos e meios condutores na superfície do couro cabeludo (KAISER, 2005). Quando as células cerebrais (neurônios) são ativadas, ocorrem fluxos de correntes locais, sendo que as captações do EEG são principalmente durante as excitações sinápticas dos dendritos de neurônios piramidais no córtex cerebral (TEPLAN, 2002).

As diferenças de potenciais elétricos são causadas pela somação de potenciais graduados pós-sinápticos de células piramidais, as quais criam dipolos elétricos entre o soma (corpo do neurônio) e os dendritos apicais (ramos dos neurônios) (TEPLAN, 2002). Os neurônios piramidais corticais são fundamentais dipolos para desencadear os potenciais elétricos, pois possuem estrutura anatômica apropriada para tal, com um longo dendrito apical perpendicular à superfície do córtex (KIRSCHSTEIN; KÖHLING, 2009) (Figura 4). Os principais íons bombeados através de canais que participam da alteração do potencial de membrana, são  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$  e íons  $\text{Cl}^-$  e as modificações em suas concentrações resultam em corrente elétrica (KIRSCHSTEIN; KÖHLING, 2009; TEPLAN, 2002).

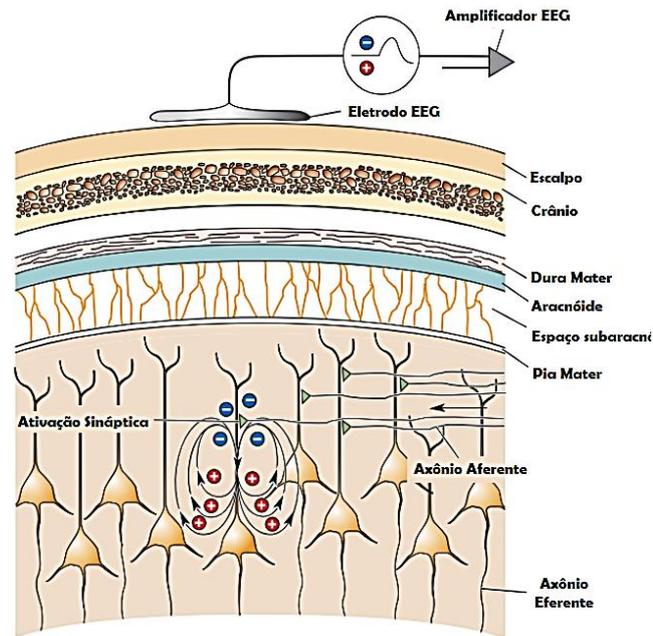


Figura 4. Representação de eletrodo no couro cabeludo realizando a captação dos potenciais elétricos gerados pelas células neuronais (piramidais). Fonte: BEAR; CONNORS; PARADISO, 2016.

Os registros temporais do EEG normalmente são ondas sinusoidais, medidas de pico a pico e que variam entre 10 a 100  $\mu\text{V}$  em amplitude e 0,5 a 100 Hz de frequência. Essas ondas são 100 vezes menores em amplitude do que os sinais de eletrocardiograma (ECG) (SUBHA et al., 2010). As ondas cerebrais são caracterizadas de acordo com suas atividades em diferentes bandas de frequência em cinco grupos básicos (delta 0,5-4 Hz, theta 4-8 Hz, alfa 8-13 Hz, beta 14-30 Hz e gama >30) (SANEI; CHAMBERS, 2007; TEPLAN, 2002).

As ondas delta são principalmente associadas ao sono profundo e raramente estão presentes no estado de vigília do indivíduo. Quando encontradas, pode ser indicativo de distúrbios cerebrais graves (MUNIAN et al., 2014). Como são ondas que se originam das profundezas do cérebro e podem ser atenuadas ao passar pelo crânio, essas ondas podem ser confundidas com artefatos provocados pela ativação de músculos da mandíbula e do pescoço. No entanto, com o avanço das técnicas e aplicativos para limpar artefatos nos registros de EEG, esse problema foi resolvido (SANEI; CHAMBERS, 2007).

As ondas theta se originam de regiões centrais, temporais e parietais do córtex, geralmente ocorre em indivíduos com patologias (MUNIAN et al., 2014). Tais ondas aparecem à medida que a consciência desliga em direção à sonolência e estão associadas ao acesso a memória inconsciente, meditação profunda e criatividade (SANEI; CHAMBERS, 2007).

A onda alfa é mais encontrada e estudada no cérebro humano, sendo melhor observada nas regiões posteriores e centrais corticais, contudo pode ser detectada em todas as outras

regiões corticais (SANEI; CHAMBERS, 2007; TEPLAN, 2002). Estas ondas representam que o indivíduo se encontra consciente e relaxado e são atenuadas ou eliminadas pela abertura dos olhos, audição de sons, ansiedade, atenção e concentração (AZEVEDO, 2005; SANEI; CHAMBERS, 2007).

As ondas beta se originam das regiões centrais e frontais do cérebro, as quais estão associadas a pensamento profundo, alto nível de concentração e ansiedade (MUNIAN et al., 2014). Também são associadas ao processamento cerebral durante pensamentos ativos, ao foco no mundo exterior, atenção ativa, resolução de problemas, sendo encontrada em adultos normais (SANEI; CHAMBERS, 2007). Devido a sua elevada variação de frequência, a onda beta é dividida em três categorias: beta 1 (13-19,5 Hz), beta 2 (20-25,5 Hz) e beta 3 (26-30 Hz) (ANGHINAH et al., 1998).

A faixa gama corresponde às frequências acima de 30 Hz e são conhecidas como onda beta rápida (MUNIAN et al., 2014; SANEI; CHAMBERS, 2007). Apesar de que a amplitude dessa onda seja muito baixa e sua incidência seja rara, a identificação pode ser usada para confirmação de algumas doenças cerebrais. Essas ondas são comumente encontradas nas regiões frontal e central, decorrente de níveis altos de fluxo sanguíneo (captação de oxigênio e glicose) (SANEI; CHAMBERS, 2007).

Em 1949, para melhor padronização da colocação dos eletrodos no couro cabeludo e das medições do EEG, a Federação Internacional de Eletroencefalografia e Neurofisiologia Clínica adotou um padrão internacional, conhecido como Sistema Internacional 10-20 de Localização de Eletrodos (KLEM et al., 1999). Neste sistema, as distâncias dos eletrodos são proporcionais entre os pontos anatômicos de referência que são os pré-auriculares, glabella e protuberância occipital (Figura 5). É assim denominado, 10-20, em virtude da distância que é respeitada entre os eletrodos, correspondente a 20% entre os eletrodos e 10% entre os eletrodos e os locais anatômicos (KLEM et al., 1999; SANEI; CHAMBERS, 2007).

O posicionamento dos eletrodos é classificado de acordo com a região do cérebro em que se encontra, sendo F (frontal), Fp (frontoposterior), C (central), P (parietal), T (temporal) e O (occipital). Essas letras são acompanhadas por números pares quando correspondem ao hemisfério direito e números ímpares correspondem ao hemisfério esquerdo (KLEM et al., 1999; TEPLAN, 2002). Se os eletrodos estiverem localizados na linha central do córtex, os números são substituídos pela letra “z” (KLEM et al., 1999) (Figura 5).



Jensen et al. (2015) realizaram um estudo no qual avaliaram 30 indivíduos com diagnóstico de lesão medular e dor crônica por meio do EEG e observaram assimetria entre hemisférios cerebrais, com maior atividade da onda alfa em região frontal no hemisfério direito (JENSEN et al., 2015). Um outro estudo avaliou 13 pessoas com síndrome da FM e 13 pessoas sem dor crônica através do EEG, constatando menor densidade de potência das ondas alfa, delta e theta e maior atividade de onda beta nas pessoas com FM em comparação ao grupo sem dor (LÓPEZ; DEL MORAL BERGÓS; MARIJUÁN, 2015).

Para a neurociência, os registros com EEG são de baixo custo e possuem alta resolução temporal, ou seja, o funcionamento do cérebro pode ser avaliado ao longo do tempo (BULLMORE; SPORNS, 2009). No entanto, quando avaliamos apenas com EEG quantitativo, perdemos esse fator temporal e estamos diante de uma avaliação estática do cérebro humano com muitos achados difíceis de analisar e interpretar (VAN STRAATEN; STAM, 2013). O cérebro humano é um sistema estrutural e funcional robusto que possui características de redes complexas, como topologia de mundo pequeno, modularidade e hubs altamente conectados, sendo composto por bilhões de neurônios que se encontram interligados estruturalmente e funcionalmente, formando uma rede (BULLMORE; SPORNS, 2009; MILO et al., 2002; SPORNS; HONEY, 2006).

### **2.3. Redes funcionais cerebrais**

O complexo e dinâmico sistema cerebral humano desempenha suas funções peculiares através da interação e compartilhamento de informações de diversas áreas cerebrais específicas (CHIALVO, 2004). Na última década, o campo da neurociência aumentou o interesse na identificação da conectividade funcional cerebral, a qual engloba diversas regiões do cérebro espacialmente diferentes que constituem uma rede funcional (FRIES, 2005; SINGER, 2008).

Esse sistema composto pela interação de vários elementos singulares pode ser reproduzido por uma rede, na qual os nós da rede (vértices) são representados por cada unidade elementar e as conexões entre as unidades retratam as arestas (NEWMAN, 2003) (Figura 6). Esses sistemas caracterizados como redes, também conhecidos como “grafos” na literatura matemática, são encontrados em diversos sistemas. Podemos exemplificar a internet, as redes sociais de conhecimento ou outras conexões de indivíduos, redes organizacionais, redes neurais, redes metabólicas, redes de vasos sanguíneos e muitos outros (HOLME; SARAMÄKI, 2013; NEWMAN, 2003).

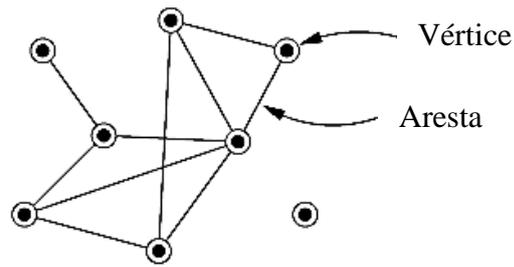


Figura 6. Exemplo de rede com oito vértices e dez arestas. Fonte: NEWMAN, 2003.

Com o avanço das pesquisas sobre a Teoria dos Grafos aplicados às redes complexas do cérebro, surgiu a necessidade de representar as interações entre os elementos da rede, pois raramente essas redes são contínuas ao longo do tempo, ou seja, sempre que trabalhamos com sistemas dinâmicos como o cérebro, necessitamos de uma nova definição do conceito de conexão funcional. Ao reconhecer a evolução temporal das conexões do cérebro, possibilitou-se criar uma recente definição “Redes Cerebrais Dinâmicas”, com o tempo sendo incluído e considerado outro aspecto do sistema (DING et al., 2011; FALLANI et al., 2011, 2010; STAM, 2010).

A teoria dos grafos teve origem em 1736, quando o matemático Leonard Euler se dedicou a explicar sobre o problema das pontes da cidade de Königsberg. Esta cidade foi erguida nas imediações do rio Pregel na antiga Prússia, sendo subdividida em quatro áreas de terra, unidas por sete pontes (Figura 7). Euler mostrou que era impossível passar pelas sete pontes da cidade apenas uma vez e retornar ao ponto de partida (BULLMORE; SPORNS, 2009; EULER, 1741).

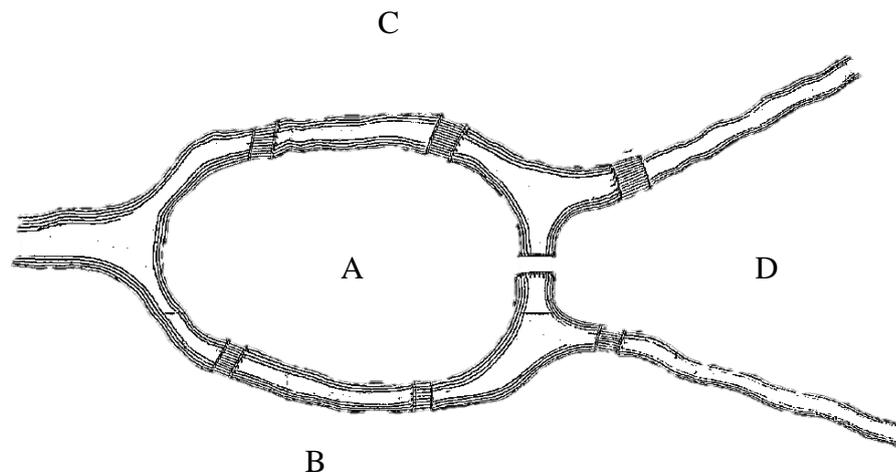


Figura 7. Problema das sete Pontes da cidade de Königsberg. Fonte: EULER, 1741.

Em 1950, os matemáticos Paul Erdős e Alfréd Rényi sugeriram um novo conceito “Grafos Aleatórios”, propondo que a formação dos grafos acontecia de forma aleatória. Esta teoria unifica a teoria dos grafos com algumas metodologias da teoria das probabilidades. Com este novo modelo de redes aleatórias, é possível analisar as propriedades dos grafos em função do crescimento das conexões desordenadas entre os vértices (ALBERT; BARABÁSI, 2002). Contudo, esse novo modelo de referência, pode ser utilizado para analisar vários fenômenos naturais e sociais, tais como as reações químicas, propagação de vírus na internet, transmissão de doenças e vários outros (SOUSA, 2016).

Após alguns anos, Stanley Milgram (1967), psicólogo social, descobriu o fenômeno do “mundo pequeno” através de um experimento (BASSETT; BULLMORE, 2017). Milgram distribuiu cartas às pessoas que moravam no meio-oeste dos Estados Unidos (Omaha e Nebraska) e pediu para encaminhá-las a alguém desconhecido residente em Boston, enviando-as para um amigo ou conhecido. Se o receptor da carta não conhecesse o destinatário, deveria entregá-la a algum conhecido seu que pudesse conhecer (BASSETT; BULLMORE, 2017; SOUSA, 2016). Assim, podemos fazer analogia deste modelo com a Teoria dos Grafos, sendo que os indivíduos que participaram da entrega das cartas ao seu destino representam os vértices e o caminho feito por cada carta, através desses sujeitos representam as arestas (SOUSA, 2016). Ao longo de todo o procedimento, foi descoberto que as cartas chegavam ao destinatário final em Boston após passarem em média por 6 postagens intermediárias, sendo considerado um valor menor do que era esperado, devido à distância geográfica entre os endereços de origem e destino (BASSETT; BULLMORE, 2017).

O fenômeno de mundo pequeno de forma generalizada foi estudado pelo físico Duncan J. Watts e pelo matemático Steven Strogatz, os quais construíram grafos por meio de algoritmos. Observaram que as redes que caracterizam as interações sociais exibiam padrões com alto grau de agrupamento, comprimento de caminho curto e poucas ligações entre componentes individuais (BASSETT; BULLMORE, 2017; WHATTS; STROGATZ, 1998). Esse modelo de mundo pequeno revelou que indivíduos se conectam a outros indivíduos mais próximos e a pessoas escolhidas aleatoriamente. Sendo assim, demonstraram que a distância média entre duas pessoas em qualquer lugar do mundo requer uma pequena quantidade de pessoas intermediárias, contanto que ocorram conexões aleatórias entre elas (SOUSA, 2016).

Em 1999, Reka Albert e Albert-László Barabási desenvolveram um modelo chamado redes livres de escala (*Scale-free Networks*), contrário a teoria dos grafos aleatórios, acreditavam na existência de uma dinâmica específica, propícia a formação dos grafos (ALBERT; BARABÁSI, 2002; SOUSA, 2016). Este modelo proposto por Albert e Barabási é

desenvolvido por dois mecanismos de construção, comum nas redes reais: crescimento, no qual sistemas abertos crescem pela adição contínua de novas arestas no decorrer do tempo, e conexão preferencial, a probabilidade de um vértice se conectar a outro depende do maior número de conexões deste (ALBERT; BARABÁSI, 2002; BARABÁSI; ALBERT; JEONG, 1999). Ou seja, vértices (nós) altamente conectados (*hubs*) são fáceis de realizarem outras ligações e também pode ocorrer a existência de muitos vértices com poucas conexões.

Imediatamente após as descobertas supracitadas, verificou-se que o sistema nervoso está entre as redes de mundo real que compartilham o padrão de mundo pequeno de organização topológica (BASSETT; BULLMORE, 2017). A descoberta que essas redes de mundo pequeno formam redes cerebrais estruturais e funcionais são apenas o primeiro passo para compreender a organização estrutural e funcional desse complexo e abrangente sistema cerebral (BULLMORE; SPORNS, 2009).

Os avanços metodológicos na neurociência das redes tem proporcionado aos pesquisadores mensurar outras características topológicas de sistemas complexos, como modularidade (SPORNS; BETZEL, 2016), hierarquia (ASHOURVAN et al., 2019; SHARMA et al., 2019), centralidade (RUBINOV; SPORNS, 2010) e distribuição de *hubs* de redes (GUIMERA; AMARAL, 2005), sendo que algumas dessas propriedades já foram medidas e mostram noções gerais de conectividade e organização do cérebro. No entanto, não está estabelecido quais medidas são mais adequadas para analisar as redes funcionais cerebrais (BULLMORE; SPORNS, 2009).

Os grafos podem ser classificados de acordo com as características das arestas (conexões), visto que podem ser não-direcionado (a conexão entre os vértices não possui direção), direcionado (a ligação entre os vértices possui direção), auto conectado (uma conexão liga o vértice a ele mesmo) e ponderado (são atribuídos pesos as conexões) (RUBINOV; SPORNS, 2010).

Além da apresentação visual, o grafo pode ser retratado matematicamente através da sua matriz de adjacência, chamada por Sporns et al. (2004) de “matriz de conexão”, sendo uma propriedade importante para definir a topologia do grafo, com as linhas da tabela (matriz) representando os vértices e as colunas representando as arestas, ou seja, as conexões (SPORNS et al., 2004).

Para uma rede não-direcionada, a matriz de adjacência é simétrica, contudo em redes direcionadas (dígrafos), a matriz de adjacência só será quantificada quando ocorrer ligação direcionada para o vértice receptor (ROSÁRIO; MIRANDA, 2017). A matriz de adjacência possui informações sobre a estrutura de conectividade do grafo (STAM; REIJNEVELD, 2007).

A soma de várias sequências de matrizes de adjacência ao longo do tempo permite a formação da rede estática agregada (REA), a qual é constituída pelo conjunto de grafos variantes (GVT), sendo que para cada matriz um GVT é criado (SILVA et al., 2019).

O grau ( $K$ ) do vértice é uma propriedade de rede fundamental, sendo que a maioria das outras medidas são associadas a esta. É definida como o número de conexões que ligam o vértice aos outros vértices da rede (BULLMORE; SPORNS, 2009; SPORNS et al., 2004). É dado pela seguinte equação:

$$K_i = \sum_{j=1}^N a_{ij}, \quad (\text{I})$$

Onde  $i$  é um vértice da rede e  $K_i$  é o número total de conexões adjacentes a  $i$ .  $a_{ij}$  é um elemento da matriz de adjacência que representa a existência da conexão entre vértices  $i$  e  $j$ .  $N$  é o número total de vértices da rede.

O grau ponderado ( $K_p$ ) de um vértice corresponde a soma dos pesos de cada aresta conectada a esse vértice (RUBINOV; SPORNS, 2010; SOUSA, 2016).

$$K_i^w = \sum_{j=1}^N W_{ij}, \quad (\text{II})$$

Onde  $W_{ij}$  é o peso da aresta  $a_{ij}$ .

Quanto a distribuição de grau, em redes aleatórias, todas as conexões são igualmente possíveis, resultando em uma distribuição gaussiana. No entanto, redes complexas normalmente possuem distribuições de grau não-gaussiana, geralmente com uma cauda longa em direção a altos graus (STAM; REIJNEVELD, 2007). Quando as redes com essa classe de distribuição assumem uma forma de lei de potência, denominamos de uma rede com propriedade livre de escala (BARABÁSI; ALBERT; JEONG, 1999; GUIMERÀ; AMARAL, 2005).

Denominamos hub ou polo de uma rede, o vértice no qual a quantidade de conexão é maior que o grau médio da rede (BULLMORE; SPORNS, 2009) (Figura 8). A centralidade de um vértice mede os caminhos mais curtos que passam por ele, vértices centrais atuam como importantes controladores de informação de fluxo e refere-se a comunicação eficiente da rede (RUBINOV; SPORNS, 2010). A importância de um vértice individual para a eficiência da rede

pode ser observada excluindo-o, assim, conseguimos estimar a eficiência da rede sem esse vértice, representando uma rede lesionada (BULLMORE; SPORNS, 2009).

Outra medida importante no estudo das redes é o coeficiente de aglomeração de um vértice, o qual mensura a quantidade de arestas (conexões) que ocorrem entre vértices vizinhos, sendo feita a divisão da quantidade dessas arestas pela quantidade máxima de arestas possíveis entre eles (WHATTS; STROGATZ, 1998). Se vértices que são vizinhos mais próximos estiverem ligados diretamente entre si, eles formarão um cluster. Redes aleatórias possuem cluster de baixo a médio, contudo as redes complexas possuem cluster alto (caracterizado pela alta eficiência local de transferência de informações) (BARABÁSI; OLTVAI, 2004).

A modularidade das redes complexas significa que elas são constituídas por módulos. Cada módulo contém vários vértices ligados densamente, sendo que são poucas as conexões entre vértices de diferentes módulos. Os hubs são fundamentais nesta estrutura em módulos, podem ser denominados hubs provinciais aqueles vértices ligados a outros no seu próprio módulo, enquanto os hubs conectores ligam vértices de módulos diferentes (BULLMORE; SPORNS, 2009; SPORNS; BETZEL, 2016) (Figura 8).

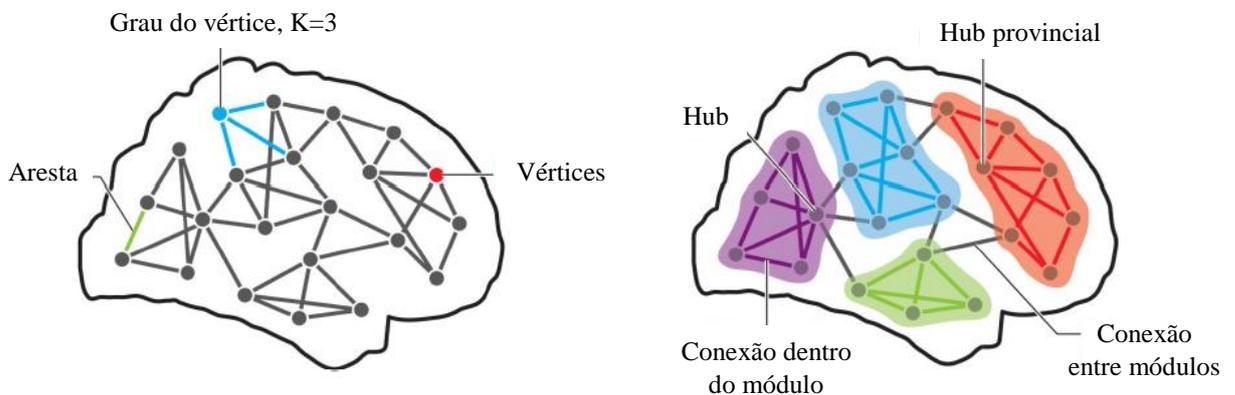


Figura 8. Representação de uma rede funcional cerebral com vértices (eletrodos) e arestas (conexões), assim como algumas propriedades das redes como grau do vértice, hub, hub provincial, modularidade e conexões entre módulos. Fonte: (SPORNS; BETZEL, 2016).

Krackhardt & Stern (1988) foram precursores da propriedade denominada de “modelo de gerenciamento de crise”, cujo objetivo foi avaliar a ligação entre indivíduos de uma organização. Observamos nesta propriedade conexões internas e externas entre as repartições da organização, na qual as conexões internas são ligações entre os indivíduos da mesma repartição e as conexões externas são ligações entre os sujeitos de repartições diferentes (KRACKHARDT; STERN, 1988). Podemos avaliar a interação inter-hemisférica e intra-hemisférica do cérebro através do E-I Índice, sendo que as unidades podem ser definidas por

hemisférios ou pelas regiões cerebrais, calculados pela média dos eletrodos correspondentes a estes locais (TOUTAIN; SENA; ROSÁRIO, 2019). O índice que avalia as interações internas e externas é dado por:

$$E - I \text{ índice}_i = \frac{EL_i - IL_i}{EL_i + IL_i} \quad (\text{III})$$

Onde  $EL_i$  representa o número de conexões (ligações) externas a região  $i$  e  $IL_i$  corresponde ao número de conexões internas (KRACKHARDT; STERN, 1988).

A propriedade  $E - I \text{ índice}$  pode variar entre -1 e +1. Quando a relação é negativa, o maior número de conexões está ocorrendo dentro do mesmo hemisfério (intra-hemisférica), e quando é positiva corresponde que a maioria das conexões estão acontecendo para fora do hemisfério (inter-hemisférica). Quando esse índice é zero, significa que as conexões estão divididas igualmente (KRACKHARDT; STERN, 1988; TOUTAIN et al., 2021b).

As redes funcionais cerebrais são produzidas por meio de exames que registram a atividade das regiões cerebrais como o EEG, MEG, fMRI, além de outros. Nestes exames, a atividade cerebral é registrada de modo temporal, reproduzindo a atividade dinâmica de cada vértice que compõe a rede (VAN STRAATEN; STAM, 2013). Quanto as conexões entre os vértices, são determinados através de análises de correlações entre as séries temporais, utilizando métodos de sincronização linear (se ocorre semelhança entre as formas das ondas de séries) ou não linear (o quanto a atividade de uma série influencia as outras temporalmente) (CANÁRIO et al., 2013; PEREDA; QUIROGA; BHATTACHARYA, 2005).

O EEG e a fMRI são os exames mais utilizados para reproduzir redes funcionais em pesquisas científicas. As duas técnicas diferem entre si em vários aspectos para gerar as redes, o EEG analisa atividade neuronal mais diretamente e tem melhor resolução temporal, com larguras de bandas de 1 a 100Hz, é mais barato e muito usado tanto na prática clínica quanto em pesquisas científicas, no entanto possui menor resolução espacial. Já a MRI possui boa resolução espacial (na ordem de milímetros), mas baixa resolução temporal (na ordem de segundos), mede a hemodinâmica relacionada à ativação em vez da atividade neuronal (BULLMORE; SPORNS, 2009).

Ao invés de investigar regiões ou tratos individuais, as redes funcionais cerebrais estão sendo utilizadas para analisar o cérebro como um todo, como uma rede robusta e complexa, conhecida pelos neurocientistas como “conectoma humano” (INGALHALIKAR et al., 2014; SPORNS, 2011). Os recentes estudos do conectoma têm como objetivo de expandir e melhorar

o conhecimento do processo de interconexão das diversas regiões do córtex humano, seja de indivíduos saudáveis, em desenvolvimento, durante processo de envelhecimento ou com doenças (SPORNS, 2011), assim como averiguar os efeitos de terapias (BULLMORE; SPORNS, 2009).

Alguns desses estudos tentaram descobrir a rede envolvida no processamento da dor e as interações entre as regiões do cérebro responsáveis pela identificação dos vários tipos de dor (CIFRE et al., 2012; MELZACK, 2001; ROSÁRIO et al., 2015; SEMINOWICZ; MOAYEDI, 2017; TOUTAIN; SENA; ROSÁRIO, 2019; ZAKI et al., 2007), assim como descobrir a rede de processamento cognitivo, a qual os estudos indicam que vai além da representação mapeada e simplista de formações cognitivas em regiões específicas do cérebro (BRESSLER; MENON, 2010; MESULAM, 1990; SEMINOWICZ; DAVIS, 2007).

Em estudo realizado com 40 indivíduos saudáveis que foram avaliados por meio do EEG e após construídas redes funcionais cerebrais através de GVT, observou-se aumento de conectividade cortical durante estímulo doloroso, assim como aumento da conectividade cerebral no hemisfério direito, provocando assimetria durante a visualização de imagens desagradáveis. Os pesquisadores perceberam também modificações nas interações intra e inter-hemisféricas durante o estímulo doloroso associado a visualização das imagens. Essa conexão entre os hemisférios alternava de acordo com as imagens que estavam sendo expostas (TOUTAIN; SENA; ROSÁRIO, 2019).

Cifre et al. (2012) analisaram o impacto da dor crônica na dinâmica cerebral em repouso de nove pessoas com FM e compararam com onze pessoas saudáveis. Constataram que indivíduos com FM apresentavam alterações importantes da conectividade funcional dentro da rede de dor, com conectividade aumentada em regiões do cérebro responsáveis no processamento da dor, assim como conectividade menor em locais responsáveis pela modulação e inibição da dor, mesmo sem estímulo doloroso (CIFRE et al., 2012).

Segundo Mesulam (1990), o cérebro humano possui algumas redes funcionais que foram descritas por ele. A primeira é a rede de distribuição de atenção dirigida baseada nos campos oculares frontais e região parietal posterior, uma rede linguística baseada nas conexões entre as áreas corticais de Wernicke e Broca, uma rede de memória e aprendizagem representada entre as conexões entre hipocampo, complexo entorrial e córtex parietal inferior. Uma rede de reconhecimento de face-objeto correspondente as interações entre córtex medial e temporopolar e a última rede corresponde as funções executivas de memória de trabalho baseada no córtex pré-frontal e parietal inferior. As propriedades dessas redes foram analisadas

através do fMRI no decorrer de atividades que correspondiam as funções cognitivas citadas (MESULAM, 1990).

Esse avanço nos estudos das redes funcionais cerebrais foi impulsionado por desenvolvimentos teóricos e tecnológicos, com o objetivo de formar uma imagem renovada do córtex humano (BULLMORE; SPORNS, 2009; SPORNS et al., 2004). Tal imagem simboliza processos cognitivos resultantes de fenômenos coletivos e coordenados que se desenvolvem em uma rede complexa (BRESSLER; MENON, 2010; SPORNS, 2011). No entanto, falta um longo caminho para se percorrer quanto a descoberta e compreensão da rede funcional da dor crônica, bem como a rede de processamento cognitivo em indivíduos sem comorbidades e em pessoas com síndromes dolorosas como é o caso da FM.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo geral**

- Analisar e comparar a dinâmica cerebral de mulheres com FM e de mulheres sem dor crônica em repouso e durante atividade cognitiva.

#### **3.2. Objetivos específicos**

- Analisar a conectividade cerebral em repouso e durante o processamento cognitivo de pacientes com FM e de mulheres sem dor crônica;
- Verificar a estabilidade cortical em repouso e durante estímulo cognitivo de mulheres com diagnóstico clínico de FM e de mulheres sem dor crônica;
- Investigar a interação intra e inter-hemisférica em repouso e durante o processamento cognitivo de pacientes com FM e de mulheres sem dor crônica.

### **4. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

#### **4.1. Aspectos éticos**

Este estudo é braço de uma pesquisa mais ampla sobre “Os efeitos neurofisiológicos e clínicos promovidos pela realidade virtual em pacientes com síndrome de fibromialgia: ensaio clínico randomizado”, o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe (CEP/UFS), com número do parecer 3.144.429 e protocolado com o número CAAE: 03303518.8.0000.5546 (ANEXO A).

Foi realizado respeitando as normas de conduta experimental com seres humanos, sob as orientações da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). As participantes foram informadas sobre todos os procedimentos de avaliação e experimentações agudas realizadas durante o estudo e, em seguida, se estivessem de acordo assinavam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (Apêndice A).

## 4.2. Tipo de estudo

Esta pesquisa trata-se de um estudo observacional com delineamento transversal controlado. O estudo seguiu as recomendações internacionais conforme *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement* (MALTA et al., 2010). Também foi utilizada a ferramenta da Colaboração Cochrane o ACROBAT-NRSI (*A Cochrane Risk of Bias Assessment Tool for Non-Randomized Studies*) (STERNE JAC, HIGGINS JPT et al., 2014), para analisar o risco de viés da presente pesquisa, sendo observado baixo risco de viés, considerando os aspectos seleção, comparabilidade e exposição.

## 4.3. Participantes e grupos

Participaram do presente estudo, mulheres diagnosticadas clinicamente com FM (CID 10-M79.7), de acordo com os critérios de classificação do ACR e mulheres sem dor crônica, com idade pareada entre os grupos, na faixa de 22 e 61 anos. As participantes que cumprissem os critérios foram incluídas em dois grupos: Grupo FM (mulheres com diagnóstico clínico de FM); 2. Grupo controle (mulheres sem dor crônica).

As mulheres que possuíssem marcapasso cardíaco, histórico de traumatismo cerebral, implante coclear, prótese metálica encefálica, estivessem grávidas, apresentassem distúrbios neurológicos como episódios de convulsão e epilepsia e registros de EEG insuficientes foram excluídas da pesquisa.

As participantes foram recrutadas de listas existentes no Laboratório de Pesquisa em Neurociência (Lapene) e no ambulatório do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Sergipe (UFS), que chegaram aos setores por encaminhamento, assim como, por meio de busca ativa em redes sociais.

## 4.4. Cálculo do n amostral

O tamanho amostral foi calculado considerando nível de confiança de 95%, poder do teste de 90%, razão de controles por casos de 1:1. Foi adotada prevalência do desfecho entre os controles de 4% (BUSSE et al., 2013), um risco relativo de 24 e percentual de casos nos indivíduos expostos de 50%. Ao considerar o método de Kelsey et al. (1996) foi necessário um n de 20 pacientes com diagnóstico clínico de FM e 20 pessoas sem dor crônica, totalizando 40

participantes na amostra. Para realização desse cálculo, foi utilizado o *software Epi Info 7.2.5.0* (epiinfo™, Department of Health & Human Services, USA.gov).

#### **4.5. Tarefa experimental**

A atividade experimental realizada no estudo foi o estímulo cognitivo ou denominada como atividade cognitiva. Os indivíduos foram orientados a irem descansados para realizarem o exame. Estes foram posicionados em decúbito dorsal na maca, em ambiente confortável e escuro. Após, foram colocados os eletrodos e realizado o EEG com os indivíduos de olhos fechados e sem estímulos (basal) durante cinco minutos. Este teste será relatado com mais detalhes nas variáveis mensuráveis na parte de atividade elétrica cortical.

Ainda com os eletrodos posicionados no couro cabeludo e avaliando a atividade elétrica cerebral, concomitantemente o examinador realizou o teste para avaliação do processamento cognitivo, os indivíduos avaliados permaneceram com os olhos fechados. Foi solicitado que os indivíduos realizassem a contagem mentalmente de sons agudos (raros) em meio a sons graves (mais frequentes) durante cinco minutos. Esses estímulos sonoros eram emitidos através do estimulador sonoro 300P (EMSA®, Equipamentos médicos, RJ, Brasil) e apresentados para as pacientes através de fones de ouvido de inserção (ER-3A), com intensidade de 86 decibéis de ganho.

#### **4.6. Variáveis mensuradas**

Todas as mulheres foram avaliadas quanto as características sociodemográficas e informações clínicas, tais como peso, altura e índice de massa corporal. Algumas avaliações foram realizadas de acordo com o grupo de estudo:

Grupo caso/FM (GFM): Foram investigadas a época de início do quadro, tempo de diagnóstico e tempo que demorou para fechar o diagnóstico, assim como uso de medicamentos. Além disso, investigou-se se as participantes estavam realizando tratamento psicoterapêutico e/ou atividade física. Adicionalmente, foram utilizados questionários (Questionário de Impacto da Fibromialgia, Inventário de Ansiedade Traço-estado, Inventário de Depressão de Beck) (APÊNDICE B), avaliada a intensidade de dor em repouso e movimento, assim como registros do eletroencefalógrafo.

Grupo controle (GCO): Foram coletadas informações sobre o uso de medicamentos e se possuíam alguma doença associada, dentre outras questões (APÊNDICE C). Além de serem

avaliadas com o eletroencefalógrafo. Todos os exames citados em ambos os grupos são descritos abaixo.

#### **4.6.1. Impacto da Fibromialgia**

O Questionário de Impacto da Fibromialgia (QIF) foi utilizado para avaliar o impacto dos principais sintomas da fibromialgia na qualidade de vida das participantes. É específico para FM e foi desenvolvido na década de 1980 e validado por Burckhardt, Clark and Bennett (1991); a versão brasileira foi validada por Marques et al. (2006). Este questionário tem sido amplamente utilizado, mostrando boa validade, sensibilidade e confiabilidade. Compreende 10 domínios, os quais são função física; dificuldades profissionais; faltas no trabalho; sentir-se bem; dor; fadiga; rigidez matinal; distúrbios do sono; ansiedade e depressão.

A versão brasileira do QIF possui 20 perguntas distribuídas em 10 questões, sendo a primeira questão composta por 10 itens, pontuados de 0 a 3, correspondendo a frequência com que o paciente consegue realizar algumas atividades da vida diária, tais como fazer compras e lavar roupas e louças. A segunda e a terceira questões se referem ao número de dias que o paciente se sentiu bem ou faltou ao trabalho na última semana, pontuados de 0 a 7. Quanto às questões de 4 a 10, compreendem escalas lineares horizontais que quantificam a intensidade de alguns sintomas presentes nesta síndrome, como dor, fadiga matinal, rigidez, ansiedade e depressão. O escore total deste questionário varia de 0 a 100, sendo que valores maiores do escore indicam maior impacto da fibromialgia na vida do paciente e valores acima de 60 indicam grave acometimento (ANEXO B) (BENNETT, 2005; BURCKHARDT; CLARK; BENNETT, 1991; MARQUES et al., 2006).

#### **4.6.2. Ansiedade**

A percepção de ansiedade das participantes foi avaliada através do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE T-E), o qual é um instrumento aplicável a qualquer população e possui adaptação, tradução e validação para o português (BIAGGIO, 1999). Este questionário é constituído de duas escalas distintas, com 20 itens cada e consiste em um autorrelato para mensurar dois conceitos distintos de ansiedade: estado de ansiedade (A-estado) e traço de ansiedade (A-traço) (BIAGGIO; NATALÍCIO; SPIELBERGER, 1977).

A escala de ansiedade estado (IDATE-E) é utilizada para mensurar o estado de ansiedade no exato momento da aplicação do teste, caracterizando a ansiedade como um estado

emocional transitório, modificando-se ao longo do tempo. Já a escala de ansiedade traço (IDATE-T) é utilizada para mensurar a ansiedade traço, uma característica da personalidade, relacionada a como o paciente se sente geralmente. A pontuação de cada item varia de 1 a 4, sendo que alguns itens que não expressam estados ansiosos têm sua pontuação invertida. O escore total varia de 20 a 80 em cada escala, sendo que, quanto maior o escore, maior o nível de ansiedade (ANEXO D) (ANDRADE et al., 2001; BIAGGIO; NATALÍCIO; SPIELBERGER, 1977; SPIELBERGER; GORSUCH; LUSHENE, 1970).

#### **4.6.3. Depressão**

O Inventário de Depressão de Beck (IDB) foi utilizado para avaliar o estado percebido de depressão das mulheres com FM. É um instrumento estruturado e de autorrelato, bastante utilizado para diagnosticar episódios de depressão, assim como a sua gravidade em diversas populações com distúrbios psicológicos ou não (BECK et al., 1961; VISSER et al., 2006).

Este inventário é constituído por 21 questões, as quais correspondem a 21 dos sintomas e atitudes rotineiramente encontrados em pessoas com distúrbios psiquiátricos e deprimidos (BECK et al., 1961). Esses sintomas e atitudes refletem: desânimo, pessimismo, sensação de fracasso, descontentamento, culpabilidade, condenação, autoaversão, autoacusação, ideias suicidas, ato de chorar, irritabilidade, isolamento social, indecisão, mudanças na autoimagem, baixa produtividade no trabalho, distúrbio do sono, cansaço, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática e perda de libido (BECK, 1987; BECK; STEER; GARBIN, 1988).

Cada questão possui quatro itens, que variam de 0 a 3 e correspondem aos níveis de gravidade dos sintomas depressivos. Sendo assim, o escore total é obtido pela soma dos valores de todas as questões, o qual pode variar de 0 a 63. Escore menor que 10 indica que não há depressão, escore de 11 a 18 se refere a depressão leve, de 19 a 29 sinaliza depressão moderada e de 30 a 63 sugere que o paciente se apresenta com depressão grave (ANEXO C) (BECK et al., 1961). No Brasil, o IDB foi validado por Gorenstein e Andrade (1996) para avaliar a gravidade da depressão em pacientes com diversas doenças.

#### **4.6.4. Intensidade de dor**

A intensidade de dor foi avaliada por meio da escala numérica de dor de 11 pontos (END), no repouso e logo após deambular por 3 metros. Os pacientes foram orientados a relatarem um número, de 0 a 10, que representasse a intensidade de dor sentida, sendo que 0 é

considerado “sem dor” e 10, “dor insuportável” (KATZ; MELZACK, 1999). Esta escala é validada, sensível, de fácil administração e registro, sendo bastante utilizada na prática clínica e em pesquisas científicas (JENSEN; KAROLY; BRAVER, 1986; KREMER; ATKINSON; IGNELZI, 1981; WILLIAMSON; HOGGART, 2005).

#### 4.6.5. Atividade elétrica cortical

O eletroencefalograma (EEG) é um exame de monitoramento não invasivo que registra graficamente a atividade elétrica temporal gerada pelo encéfalo (SARNTHEIN et al., 2006; WEBSTER, 1998). É um procedimento simples, rápido e indolor, no qual os impulsos elétricos neurais são captados, amplificados e registrados em sinal digital e enviado para a entrada de dados do computador ou impressos em folha de papel para posterior análise (BANG et al., 2008; DAVIDSON et al., 2003).

Com o objetivo de obter melhor aproveitamento do EEG, solicitamos para as participantes que seguissem o protocolo de preparação para o exame, o qual foi adaptado do estudo de Fregonezi et al. (2012) e foi entregue com antecedência (ANEXO E).

Para avaliar a atividade elétrica cerebral das participantes, foi utilizado um eletroencefalógrafo com amplificador TiEEG1 de 32 canais (EMSA®, Equipamentos Médicos, RJ, Brasil). Foram usados 22 eletrodos posicionados de acordo com a *American EEG Society*, conhecido como sistema 10/20 (JASPER, 1958). Cada eletrodo foi embebido com pasta de cloreto de potássio e colocado no couro cabeludo dos indivíduos. O procedimento foi realizado com o indivíduo em ambiente fechado, tranquilo e silencioso, em posição confortável de decúbito dorsal conforme imagem (Figura 9).



Figura 9. Paciente posicionada para realização do EEG.

Foi utilizada taxa de amostragem de 200 Hz para aquisição do sinal do EEG. Os eletrodos foram posicionados da seguinte forma: 1. hemisfério direito= Fp2, F4, F8, T4, T6, C4, P4 e O2; 2. hemisfério esquerdo= Fp1, F3, F7, T3, T5, C3, P3 e O1; 3. linha Z= Fz, Cz, Pz e Oz. Também foram feitas divisões quanto às regiões cerebrais para posteriores análises e estão representadas na figura 13 de acordo com as cores: Vermelho. frontal= Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8 e Fz; azul. central-parietal= C3, Cz, C4, P3, Pz e P4; amarelo. occipital= O1, Oz e O2; roxo. temporal direito= T4 e T6 e temporal esquerdo= T5 e T3 (Figura 10).

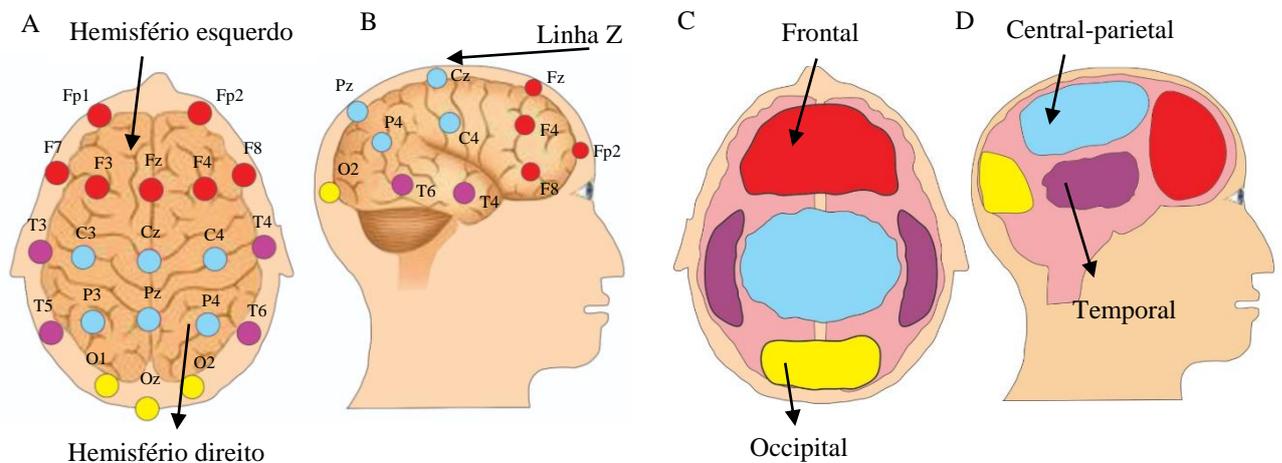


Figura 10. Ilustração retratando a colocação dos eletrodos e regiões cerebrais estudadas, baseada e inspirada no estudo de (SANEI; CHAMBERS, 2007). Vista superior (A) e lateral (B) simbolizando o posicionamento dos eletrodos e seus respectivos hemisférios, vista superior (C) e lateral (D) representando as regiões cerebrais e suas respectivas cores. Frontal= vermelho; central-parietal= azul; occipital= amarelo; temporal direito e esquerdo= roxo.

Ao finalizar a coleta, foi realizado o tratamento dos dados, retirando os eletrodos referenciais auriculares (A1 e A2), restando, assim, 20 eletrodos. A filtragem dos dados coletados foi realizada por meio do EEGLAB do MATLAB® (San Diego, Califórnia, EUA), com filtro passa alta de 0,5 Hz, passa-baixa de 40 Hz. Então, os dados foram segmentados em épocas de 100 ms de duração e obtiveram-se 300 épocas para cada tarefa realizada. Os artefatos foram removidos automaticamente, excluindo as épocas com amplitudes superiores ou inferiores a  $\pm 750\mu\text{V}$  e, logo após, foi realizada inspeção visual para uma última análise de artefatos. Posteriormente ao tratamento dos dados eletrofisiológicos, todos os registros ficaram com tamanhos de 142 épocas, equivalente a 03 minutos para construir as redes.

#### 4.6.6. Geração das redes funcionais cerebrais

Para construção das redes funcionais cerebrais, utilizamos o método de sincronização por *motifs* (ROSÁRIO et al., 2015). Este método constrói redes através dos grafos variantes no tempo (GVT), sendo o mais indicado, pois considera a dinâmica do cérebro no decorrer do tempo. Além de permitir mensurar a sincronicidade entre os eletrodos, comparados em pares em cada janela de tempo (ROSÁRIO et al., 2015; TOUTAIN et al., 2021a).

Cada janela corresponde a um grafo construído com todas as conexões significativas entre as similaridades dos padrões de subida e descida, os *motifs* (Figura 11). Foi possível estimar o valor do limiar de sincronização entre os padrões de *motifs* para os pares de eletrodos utilizando o método de aleatorização. O limiar encontrado foi de 80%, esse método garantiu que apenas 5% das conexões e sincronicidade tenham ocorrido como fruto do acaso (ROSÁRIO et al., 2015). Quando a sincronicidade entre pares de eletrodos dentro da janela for de 80%, indica-se que ocorreu ligação entre os eletrodos comparados e que essa conexão entre os eletrodos tem 95% de chance de não serem ao acaso (ROSÁRIO et al., 2015).

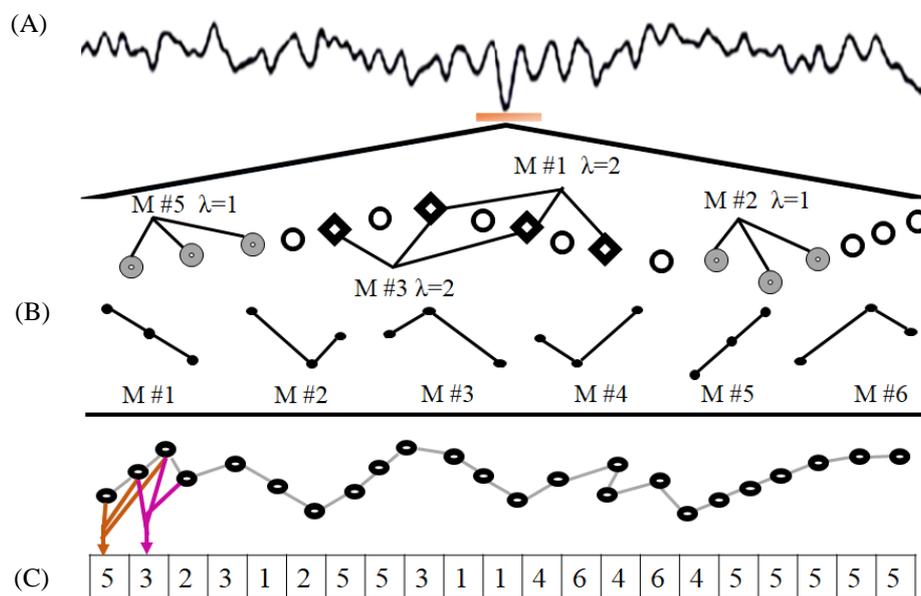


Figura 11. Representação do método de sincronização por *motifs*. Fonte: (ROSÁRIO et al., 2015). (A) Traçado do EEG; (B) Possíveis *motifs* de grau 3; Os círculos em preto simbolizam os pontos da série temporal, os círculos em cinza retratam os *motifs* de lag  $\lambda = 1$  e os losangos em preto os *motifs* de lag  $\lambda = 2$ ; (C) Conversão da série temporal em série de *motifs* de grau 3.

Ao final, obtivemos vários grafos (GVT) com vértices (eletrodos) e arestas (conexões) correspondendo uma rede para cada instante no tempo, as quais são sobrepostas e formam rede estática agregada (REA) (Figura 12) (ROSÁRIO et al., 2015).

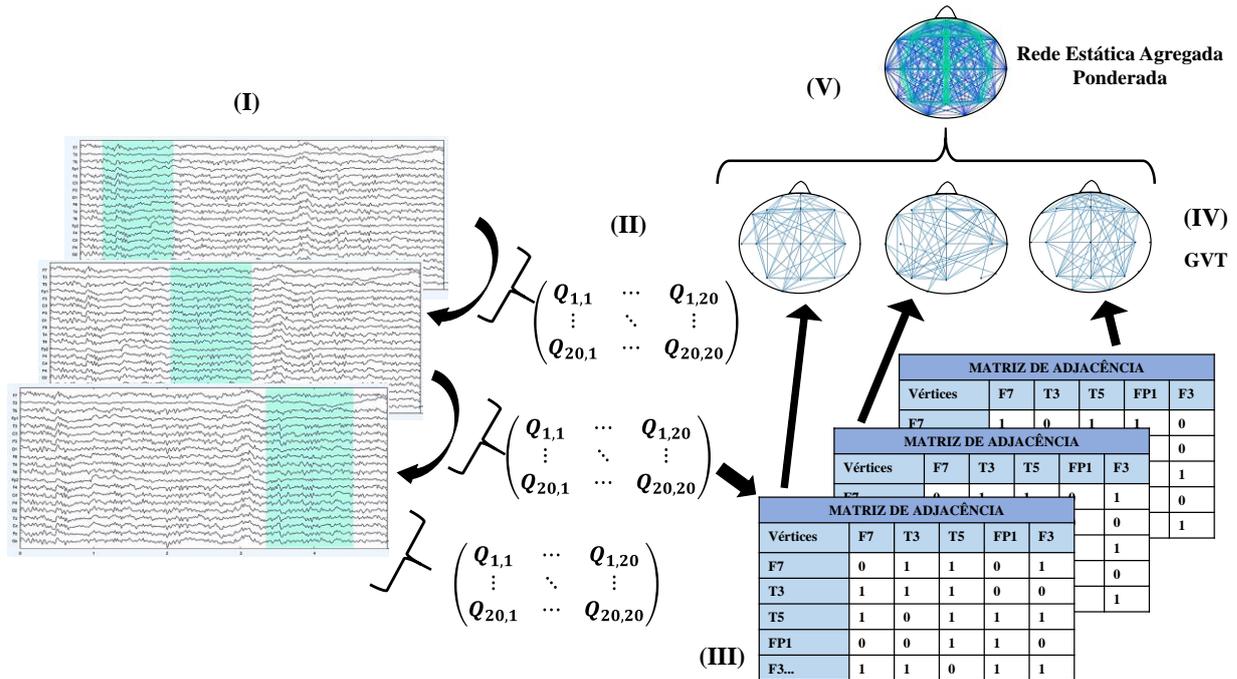


Figura 12. Esquema retratando a construção das RFC baseado nos dados do presente estudo e inspirado no estudo de (ROSÁRIO et al., 2015; TOUTAIN; SENA; ROSÁRIO, 2019). (I) Correspondem as janelas delimitadas no traçado do EEG ao longo do tempo. Na (II), corresponde a matriz de associação e na (III), a matriz de adjacência, a qual nos mostra as sincronias entre os canais (construídas através da sincronização por *motifs*). Em (IV), observamos os GVT criados para cada janela e apresentando todas as conexões. Por fim, (V), representa a rede estática agregada ponderada que é a adição dos grafos gerados para cada janela de tempo, no traçado do EEG.

Vários índices e propriedades das redes podem ser avaliados. No entanto, utilizamos na presente pesquisa o grau ponderado, com o objetivo de avaliar a conectividade cortical, o coeficiente de aglomeração para investigar a estabilidade cerebral, e o *E-I Index*, para mensurar interação intra e inter-hemisférica (simetria) (TOUTAIN; SENA; ROSÁRIO, 2019).

O grau ponderado ( $K_p$ ) corresponde ao número de conexões (arestas) que uma região (vértices ou nós) faz com as outras regiões ao longo do tempo. Sendo seu cálculo realizado com a soma dos pesos de cada aresta ligada a esse vértice (RUBINOV; SPORNS, 2010; SOUSA, 2016).

$$K_i = \sum_{t=1}^T + \sum_{j=1}^N A_{i,j,t} \quad (\text{IV})$$

Onde  $N$  é a quantidade total de eletrodos,  $T$  é o tempo total avaliado, e  $A_{i,j,t}$  é o elemento da matriz de adjacência, o qual indica presença ou não de conexão entre os eletrodos  $i$  e  $j$  no instante de tempo  $t$ . O  $i$  é um vértice (eletrodo) da rede e  $K_i$  é o número total de conexões adjacentes a  $i$  (TOUTAIN et al., 2021b).

A estabilidade cortical foi avaliada através dos coeficientes de variação das séries temporais do número de arestas e do coeficiente de aglomeração, que retratam as flutuações da estrutura topológica da rede ao longo do tempo (TOUTAIN et al., 2021a). A topologia da rede nos permite compreender as interações entre os componentes da mesma (DAVIDSON, 2008), sendo que esta topologia não é obtida a partir de propriedades métricas, como a distância entre os nós de uma rede, no entanto envolve índices que são capazes de abordar propriedades que descrevem como os nós da rede estão dispostos na rede e suas interconexões (MARKOSOVÁ; FRANZ; BENUSKOVÁ, 2009).

$$C_i = \frac{2E_i}{K_i(K_i - 1)} \quad (\text{V})$$

Onde se lê que o  $E_i$  é o número de conexões entre os vértices adjacentes ao vértice  $i$  e a expressão  $K_i(K_i - 1)$  remete a quantidade máxima de conexões entre os vizinhos de um nó com grau  $K_i$  (TOUTAIN; SENA; ROSÁRIO, 2019).

Para o presente estudo, utilizamos o coeficiente de variação da aglomeração (CVAg), que é calculado através da topologia da rede, e também utilizamos o coeficiente de variação das arestas (CVA), sendo calculado por meio das sincronizações do número de arestas ao longo do tempo (TOUTAIN et al., 2021a). O CVAg e CVA é dado por:

$$CV = \frac{S}{\bar{X}} * 100 \quad (\text{VI})$$

Onde o  $S$  é o desvio padrão e o  $\bar{X}$  representa a média do índice ao longo do tempo, seja da quantidade de arestas ou seja do coeficiente de aglomeração. Altas flutuações da estrutura topológica ao longo do tempo representam menor estabilidade cerebral, enquanto baixas flutuações simbolizam mais estabilidade (TOUTAIN et al., 2021a).

Avaliamos a homofilia e a heterofilia de hemisférios e regiões cerebrais através da propriedade E-I Index. O hemisfério (região) é homofílico quando as conexões entre os eletrodos da mesma região são mais frequentes do que as conexões com eletrodos para outras regiões. Já quando as conexões forem mais frequentes entre os eletrodos de hemisférios (regiões) opostas, denominamos que a região é heterofílica (TOUTAIN; SENA; ROSÁRIO, 2019). O índice que avalia as interações internas e externas é dado por:

(VII)

$$E - I \text{ index}_i = \frac{EL_i - IL_i}{EL_i + IL_i}$$

Onde  $EL_i$  representa o número de conexões (ligações) em que o vértice  $i$  foi sincronizado com vértices do hemisfério oposto e  $IL_i$  corresponde ao número de conexões em que o vértice  $i$  realizou dentro do mesmo hemisfério (KRACKHARDT; STERN, 1988).

A propriedade  $E - I \text{ index}$  pode variar entre -1 e +1. A região é intra-hemisférica ou homofílica quando o valor do índice é negativo, isto significa que o maior número de conexões está ocorrendo dentro do hemisfério. Já denominamos que a região é inter-hemisférica ou heterofílica quando o valor do índice é positivo, retratando que maioria das conexões estão acontecendo fora do hemisfério. Esse índice será igual a zero quando as conexões forem divididas igualmente (KRACKHARDT; STERN, 1988; TOUTAIN et al., 2021b).

Utilizamos o *software* denominado de MoSyn/Matlab®, desenvolvido pelo Núcleo de Inovação Tecnológica em Reabilitação (NITRE) da Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brasil, com a finalidade de construir as redes funcionais cerebrais e reproduzir os índices para serem analisados.

Os parâmetros usados na elaboração das redes funcionais cerebrais foram de acordo com a taxa amostral de 200 Hz. Foi utilizado Tau máximo de 4 ms, com este parâmetro é possível observar a direção das conexões. Tal parâmetro corresponde ao tempo de atraso em que as sincronizações entre os vértices (eletrodos) podem ocorrer. Outro parâmetro utilizado foi o limiar que foi de 0,80 (80%), este parâmetro corresponde a 95% de chance de sincronização entre conexões de vértices não terem sido fruto do acaso. Foi utilizado um Lag de 1, este parâmetro é considerado o intervalo entre os pontos dos *motifs*. A determinação de 100 ms para janela foi devida a aspectos fisiológicos, já que o menor elemento de resposta cerebral está em torno de 100 milissegundos, que equivale ao estímulo visual. O tempo final definido foi de 36000 pontos (142 épocas - equivalente a 3 minutos) (ROSÁRIO et al., 2015).

#### 4.7. Análise estatística

Os dados foram analisados com o *software SPSS Statistics 22* (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). A normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de *Shapiro Wilk* e o pressuposto de homogeneidade de variância foi averiguado através do teste de Levene. Após verificada a distribuição normal e homogeneidade das variáveis dependentes, foi realizada

análise de variância de duas vias (*ANOVA-Two Way*) com o objetivo de verificar a ocorrência de diferenças na conectividade cerebral, na estabilidade cortical e na interação intra/ inter-hemisférios entre diferentes momentos (basal e durante estímulo cognitivo) e entre os grupos controle e FM.

Foi utilizado também *ANOVA* mista para medidas repetidas com o objetivo de analisar diferenças nos hemisférios direito e esquerdo, assim como nas regiões cerebrais (frontal, central-parietal, occipital, temporal direito e temporal esquerdo) entre os momentos e entre os grupos. Durante a mesma análise, realizou-se o teste complementar de *post hoc* de *Bonferroni* para identificar as diferenças entre as regiões cerebrais analisadas em função do momento e do grupo. A significância estatística foi considerada quando o valor de  $p \leq 0,05$  e também foi calculado o tamanho do efeito “d” de Cohen com o objetivo de avaliar o efeito do estímulo cognitivo entre os grupos (FM e controle) (COHEN, 1988, 1992). Os valores de referência para classificação do tamanho do efeito estão de acordo com o proposto inicialmente por Cohen (1988) e complementado por Rosenthal (1996), que adicionou à classificação “muito grande” ao tamanho do efeito. A classificação do tamanho do efeito ficou da seguinte forma, pequeno (0,20 – 0,49), médio (0,50 – 0,79), grande (0,80 – 1,29) e muito grande ( $>1,30$ ) (COHEN, 1988; ROSENTHAL, 1996).

## 5. RESULTADOS

Foram elegíveis 47 pacientes com diagnóstico clínico de FM e 24 pessoas sem dor crônica. Inicialmente essas pacientes com FM foram contactadas da lista de projetos do Lapene e através dos serviços de fisioterapia do departamento de fisioterapia da UFS, assim como através de divulgações em redes sociais. Após elegibilidade, foram excluídas da análise dos dados 15 pacientes do GFM, pois não atenderam a faixa etária estipulada para deixar os grupos pareados por idade (22 a 61 anos). Em seguida, foram excluídos 7 pacientes do GFM e 4 pessoas do GCO após filtragem e limpeza dos dados. Sendo assim, foram incluídos um total de 45 indivíduos na pesquisa, 25 pacientes no GFM e 20 pessoas no GCO (Figura 13).

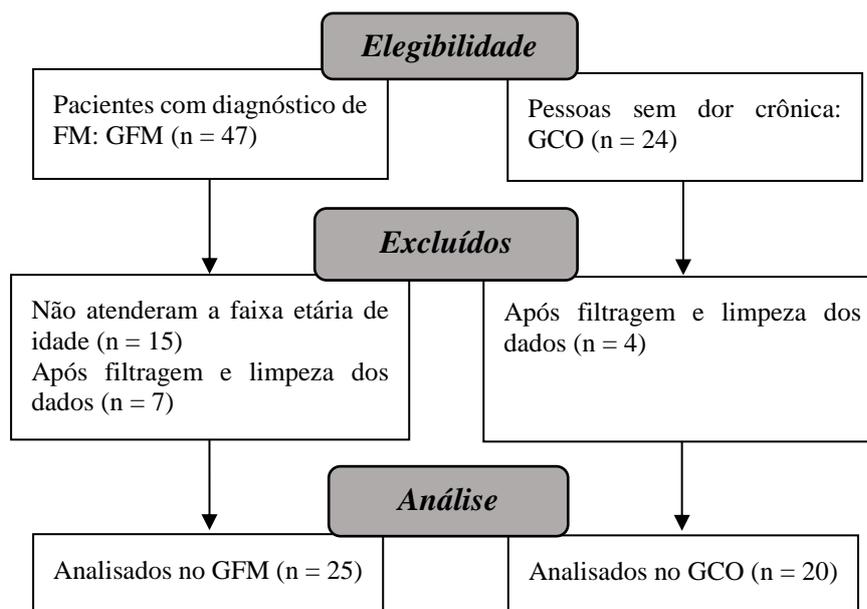


Figura 13. Descrição do número de participantes em cada etapa do estudo.

Na tabela 1, estão representadas as características biológicas, emocionais e clínicas dos participantes da pesquisa, assim como a quantidade de participantes alocados em cada grupo. Foi identificada distribuição normal e homogeneidade da amostra após realização do teste de normalidade de *Shapiro Wilk* e de homogeneidade de Levene.

A amostra foi constituída por 45 participantes, alocados em grupo fibromialgia (GFM) e grupo controle (GCO), sendo 20 participantes sem dor crônica e 25 com diagnóstico clínico de fibromialgia. Todos os participantes foram do sexo feminino, a média de idade entre os grupos foi semelhante, no entanto o GFM apresentou massa corporal elevada em comparação ao GCO. As participantes com FM apresentaram em média 16,9 ( $\pm 8,6$ ) anos de início do quadro (sintomas) e tempo de diagnóstico da doença em média de 10,8 ( $\pm 5,9$ ) anos, ou seja, demorou em média 6 anos do início do quadro até fechar o diagnóstico, tempo este considerado elevado para concluir o diagnóstico da doença e, assim, tratá-la de forma adequada.

A intensidade de dor em repouso foi de 6,0 ( $\pm 2,3$ ) e em movimento 6,7 ( $\pm 2,4$ ) foi considerada moderada e observamos que não ocorreu aumento da intensidade de dor durante o movimento. O impacto da FM na qualidade de vida foi elevado 70,6 ( $\pm 13,3$ ). A ansiedade estado (momento da avaliação) se mostrou elevada 40,5 ( $\pm 9,5$ ), assim como a ansiedade traço 52,1 ( $\pm 10,8$ ). Foi observado perfil depressivo 19,1 ( $\pm 10,3$ ) nas participantes com diagnóstico clínico de FM.

Tabela 1. Dados descritivos das participantes do estudo.

Variáveis	GCO n = 20	GFM n = 25
Idade (anos)	42,0 ± 10,3	44,6 ± 12,0
Massa corporal (kg)	66,7 ± 17,1	71,3 ± 13,2
Estatura (m)	1,6 ± 0,08	1,6 ± 0,07
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,9 ± 6,6	27,7 ± 4,5
Início do quadro (anos)	-	16,9 ± 8,6
Tempo diagnóstico (anos)	-	10,8 ± 5,9
Tempo demorou para diagnosticar (anos)	-	6,1 ± 6,5
Dor em repouso	-	6,0 ± 2,3
Dor em movimento	-	6,7 ± 2,4
Impacto da FM	-	70,6 ± 13,3
Ansiedade estado	-	40,5 ± 9,5
Ansiedade traço	-	52,1 ± 10,8
Depressão	-	19,1 ± 10,3

Médias, desvio padrão da média, n= Quantidade de participantes; IMC= Índice de massa corporal; Dor em repouso e Dor em movimento= avaliada a intensidade de dor através da escala numérica da dor de 11 pontos; Impacto da FM= Questionário de impacto da fibromialgia; Ansiedade estado/traço= (IDATE-Inventário de Ansiedade-Traço/Estado); Depressão= Inventário de Depressão de Beck.

Na tabela 2, observamos os dados sociodemográficos, fatores que melhoram e pioram a dor, assim como os medicamentos mais utilizados pelas populações da pesquisa. Algumas avaliações foram específicas para o grupo de pacientes com FM devido ao quadro multifatorial e policlínico que as mesmas apresentam. Constatamos que mais de 70% de ambos os grupos são de etnia negra e/ou parda. Foi observado que 40% das participantes do Grupo FM estão afastadas do emprego, remetendo a questão do fator limitante da doença. Verificamos quais os fatores que agravam e que melhoram o quadro das pacientes com FM, 40% das pacientes com FM responderam que os emocionais, 24% indicaram os fatores físicos e 36% responderam que ambos. Quanto aos fatores que reduzem o quadro das pacientes com FM, 40% responderam atividade física, 20% indicaram medicamentos, lazer e descansar somou-se 32%.

Os medicamentos utilizados pelas participantes de ambos os grupos são bastante diferentes, sendo que 75% dos participantes sem dor crônica não utilizam nenhum medicamento e os que utilizam são anti-hipertensivos, medicamentos para dislipidemia e outros problemas de saúde rotineiros na população em geral. Já 38% das pacientes com FM relataram fazer uso de antidepressivos, 8% analgésicos, 9% ansiolíticos e 8% de relaxantes musculares. Muito mais da metade (84%) das pacientes com diagnóstico de FM incluídas na pesquisa relataram fazer uso de medicamentos SOS (medicamentos para o alívio rápido de uma crise de dor).

Apenas 28% das pacientes com FM relataram realizar psicoterapia e 52% relataram realizar algum tipo de atividade física.

Tabela 2. Dados descritivos sociodemográficos, fatores que melhoram e pioram a dor, assim como os medicamentos mais utilizados pelas populações da pesquisa.

Variáveis	GCO n = 20	GFM n = 25
<b>Etnia</b>		
Branca	5%	24%
Parda	45%	32%
Negra	50%	44%
<b>Ocupação</b>		
Desempregada	10%	4%
Dona de casa	5%	12%
Emprego formal	30%	40%
Autônoma	15%	20%
Aposentada	10%	12%
Estudante	30%	12%
<b>Afastada do emprego</b>		
Não	90%	48%
Sim	0%	40%
Não respondeu	10%	12%
<b>Estado civil</b>		
Solteira	60%	44%
Casada	15%	44%
Divorciada	15%	12%
Viúva	10%	0%
<b>Escolaridade</b>		
E. fundamental	15%	16%
E. médio incompleto	0%	8%
E. médio completo	10%	40%
E. superior incompleto	15%	12%
E. superior completo	60%	24%
<b>Fatores que agravam o quadro</b>		
Emocionais	-	40%
Físicos	-	24%
Ambos	-	36%
<b>Fatores que reduzem o quadro</b>		
Atividade física	-	40%
Lazer	-	8%
Medicação	-	20%
Descansar	-	24%
Outros	-	8%
<b>Medicações</b>		
Relaxantes musculares	-	8%
Antidepressivos	-	38%
Ansiolíticos	-	9%
Fitoterápicos	-	5%
Analgésicos	-	8%
Outros	25%	16%
Nenhum	75%	16%
<b>Efeitos colaterais dos medicamentos</b>		
Nenhum	-	37%

Sonolência	-	21%
Vertigem	-	12%
Sintomas gástricos e intestinais	-	15%
Outros	-	15%
Medicamentos SOS	-	
Não	-	12%
Sim	-	84%
Não respondeu	-	4%
Psicoterapia		
Não	-	72%
Sim	-	28%
Realiza atividade física		
Não	50%	48%
Sim	50%	52%
Tabagismo		
Não	-	96%
Sim	-	4%
Etilismo		
Não	-	84%
Sim	-	16%
Total	20	25

Frequências da amostra em valores relativos (%).

Na figura 14, estão demonstradas as diferenças das médias da conectividade cortical entre o momento basal e o estímulo cognitivo do GFM e do grupo controle (GCO). Observou-se que a conectividade cortical reduziu durante o estímulo cognitivo comparado ao momento basal no GFM [ $F(1; 43) = 9,099$ ;  $p = 0,004$ ;  $\eta^2 = 0,175$ ], assim como também no GCO [ $F(1; 43) = 5,634$ ;  $p = 0,022$ ;  $\eta^2 = 0,116$ ].

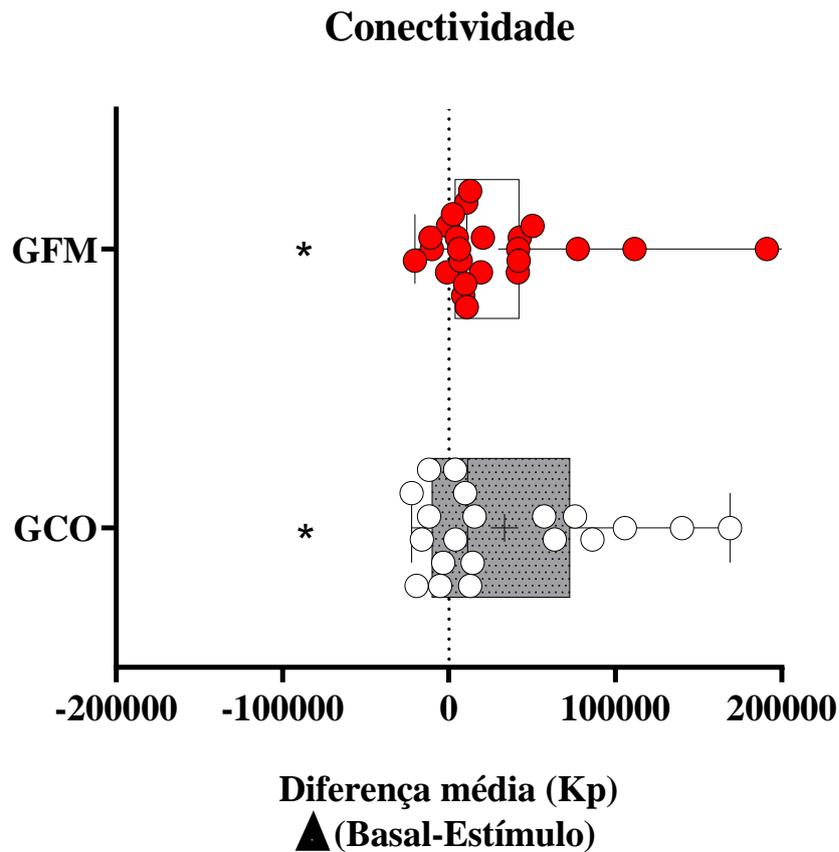


Figura 14. Diferença da média da conectividade cortical (grau ponderado), entre o momento basal e o estímulo cognitivo no grupo controle (GCO) e grupo fibromialgia (GFM). Anova Two Way, \*=  $p < 0,05$  no  $\Delta$  (Basal-Estímulo).

Na figura 15, estão demonstradas as médias estimadas e desvios-padrão da conectividade cortical do GFM e do GCO, nos momentos basal e durante o estímulo cognitivo. Constatou-se que não ocorreu diferença na conectividade cortical no momento basal entre GFM e GCO [ $F(1; 43) = 0,987$ ;  $p = 0,326$ ;  $\eta^2 = 0,022$ ;  $d = 0,297$ ]; no entanto, percebeu-se que a conectividade cortical durante o estímulo cognitivo foi menor no GFM em relação ao GCO [ $F(1; 43) = 19,262$ ;  $p = 0,001$ ;  $\eta^2 = 0,309$ ;  $d = 1,304$ ].

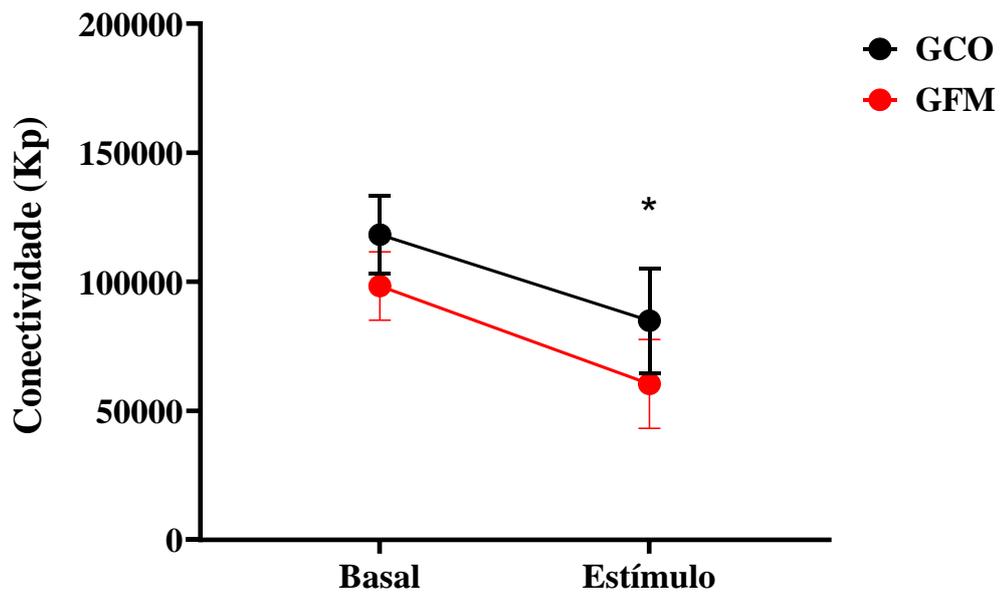


Figura 15. Médias estimadas e desvios-padrão da conectividade cortical (grau ponderado), durante o momento basal e durante estímulo cognitivo no grupo controle (GCO) e grupo fibromialgia (GFM). Anova Two Way, \*=  $p < 0,05$  (GCO x GFM) no momento do estímulo cognitivo.

Constatou-se que a conectividade cortical no hemisfério esquerdo [ $F(1; 86) = 8,599$ ;  $p = 0,004$ ;  $\eta^2 = 0,091$ ] e no hemisfério direito [ $F(1; 86) = 10,125$ ;  $p = 0,002$ ;  $\eta^2 = 0,105$ ] reduziu durante o estímulo cognitivo em comparação ao momento basal no GFM. Também observou-se diminuição da conectividade cortical no hemisfério esquerdo [ $F(1; 86) = 5,174$ ;  $p = 0,025$ ;  $\eta^2 = 0,057$ ] e direito [ $F(1; 86) = 5,503$ ;  $p = 0,021$ ;  $\eta^2 = 0,060$ ] durante o estímulo cognitivo em relação ao momento basal no GCO (Figura 16).

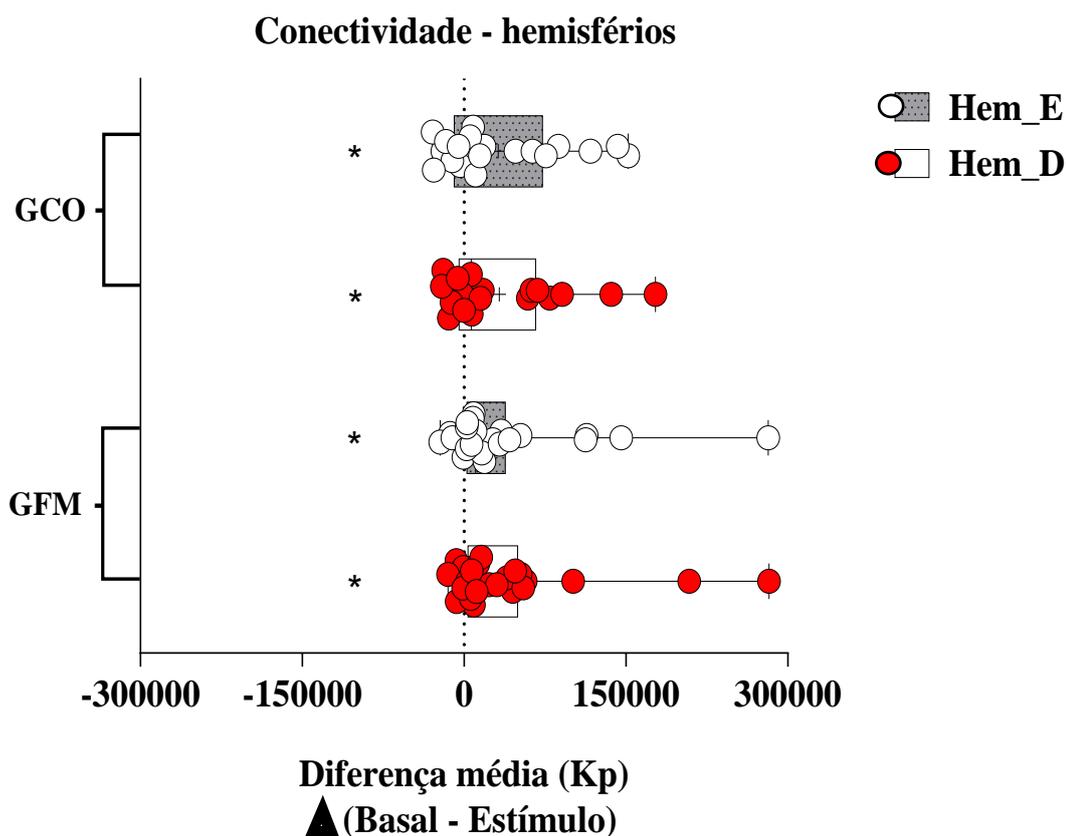


Figura 16. Diferença da média da conectividade cortical (grau ponderado), entre o momento basal e o estímulo cognitivo no hemisfério esquerdo (Hem\_E) e no hemisfério direito (Hem\_D), no grupo controle (GCO) e grupo fibromialgia (GFM). Anova Two Way, \*=  $p < 0,05$  no  $\Delta$  (Basal-Estímulo).

Percebeu-se que a conectividade cortical não foi diferente entre GFM e GCO no hemisfério esquerdo [ $F(1; 86) = 0,954$ ;  $p = 0,331$ ;  $\eta^2 = 0,011$ ;  $d = 0,304$ ] e direito [ $F(1; 86) = 0,562$ ;  $p = 0,455$ ;  $\eta^2 = 0,006$ ;  $d = 0,216$ ] no momento basal. No entanto, notou-se que a conectividade cortical foi significativamente menor no GFM em comparação ao GCO durante o estímulo cognitivo no hemisfério esquerdo [ $F(1; 86) = 20,157$ ;  $p = 0,001$ ;  $\eta^2 = 0,190$ ;  $d = 1,326$ ] e direito [ $F(1; 86) = 16,387$ ;  $p = 0,001$ ;  $\eta^2 = 0,160$ ;  $d = 1,203$ ] (Figura 17).

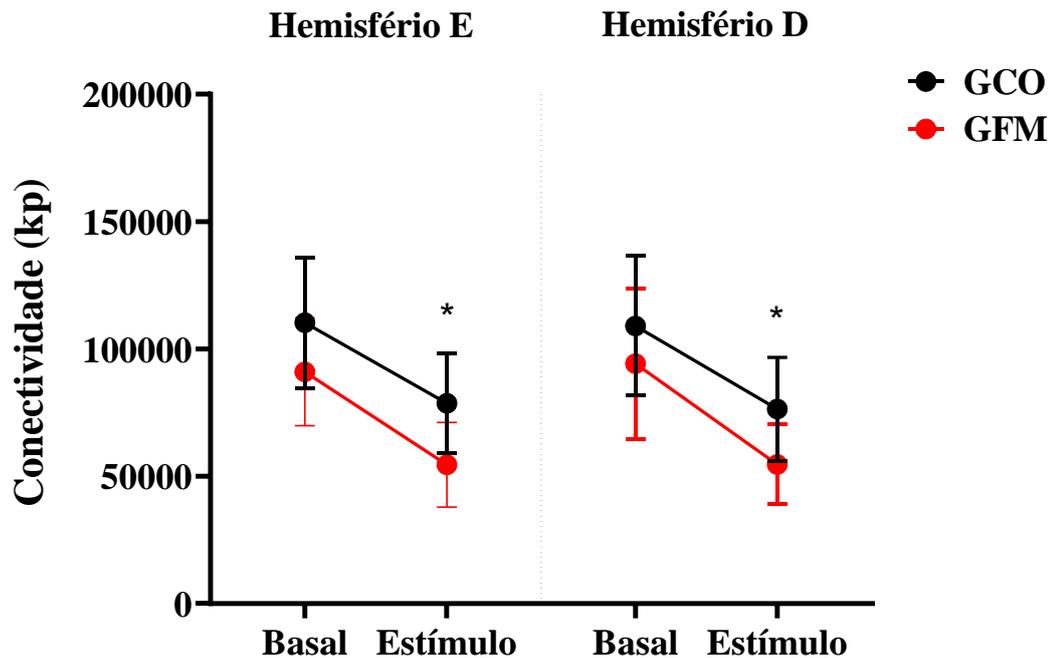


Figura 17. Médias estimadas e desvios-padrão da conectividade cortical (grau ponderado), durante o momento basal e durante estímulo cognitivo no hemisfério esquerdo (Hem\_E) e hemisfério direito (Hem\_D), no grupo controle (GCO) e grupo fibromialgia (GFM). Anova Two Way, \*=  $p < 0,05$  (GCO x GFM).

Na figura 18, estão representadas as diferenças das médias da conectividade cortical entre o hemisfério esquerdo e direito, do GFM e GCO. Não foram encontradas diferenças significativas entre os hemisférios no GFM no momento basal [ $F(1; 86) = 0,029$ ;  $p = 0,864$ ;  $\eta^2 = 0,001$ ] e também durante o estímulo cognitivo [ $F(1; 86) = 0,001$ ;  $p = 0,986$ ;  $\eta^2 = 0,001$ ]. Assim como não observamos diferenças entre os hemisférios no GCO, nos momentos basal [ $F(1; 86) = 0,004$ ;  $p = 0,951$ ;  $\eta^2 = 0,001$ ] e durante o estímulo cognitivo [ $F(1; 86) = 0,162$ ;  $p = 0,688$ ;  $\eta^2 = 0,002$ ].

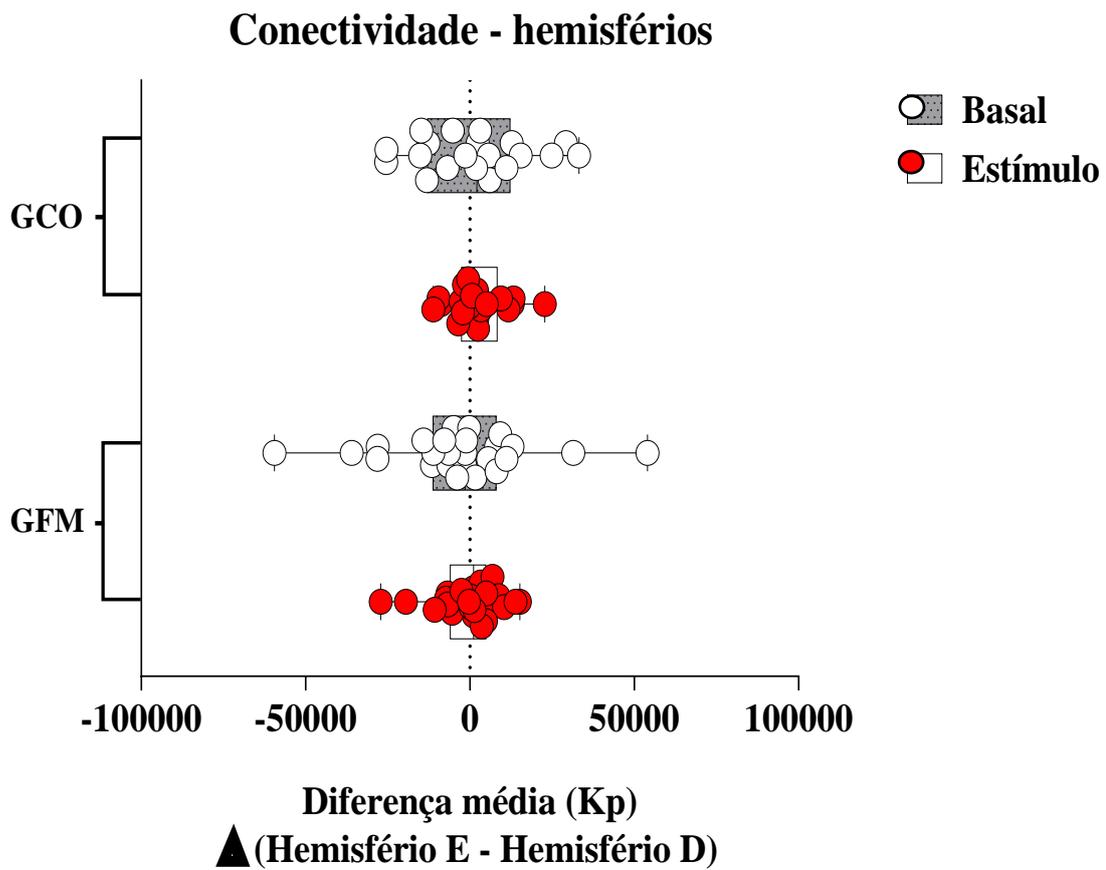


Figura 18. Diferença da média da conectividade cortical (grau ponderado), entre hemisfério esquerdo (Hem\_E) e o hemisfério direito (Hem\_D), no momento basal e durante estímulo cognitivo, no grupo controle (GCO) e grupo fibromialgia (GFM).

Na figura 19, estão representadas as diferenças das médias da conectividade cortical entre o momento basal (olhos fechados) e o estímulo cognitivo nas regiões: frontal, central-parietal, occipital, temporal direito e temporal esquerdo, do GFM e do GCO. Notou-se que a conectividade cortical da região frontal reduziu durante o estímulo cognitivo comparado ao momento basal [ $F(1; 215) = 6,635$ ;  $p = 0,011$ ;  $\eta^2 = 0,030$ ] no GFM, já no GCO não alterou [ $F(1; 215) = 1,154$ ;  $p = 0,284$ ;  $\eta^2 = 0,005$ ]. Observou-se que a conectividade cortical na região central-parietal diminuiu durante o estímulo cognitivo em relação ao momento basal no GFM [ $F(1; 215) = 10,154$ ;  $p = 0,002$ ;  $\eta^2 = 0,045$ ] e no GCO [ $F(1; 215) = 7,865$ ;  $p = 0,006$ ;  $\eta^2 = 0,035$ ]. Com relação à conectividade cortical na região occipital, observou-se que ocorreu redução durante o estímulo cognitivo em relação ao momento basal tanto no GFM [ $F(1; 215) = 8,402$ ;  $p = 0,004$ ;  $\eta^2 = 0,038$ ] quanto no GCO [ $F(1; 215) = 8,986$ ;  $p = 0,003$ ;  $\eta^2 = 0,040$ ]. Também observamos reduções na conectividade cortical durante o estímulo cognitivo em comparação ao momento basal tanto na região temporal direita do GFM [ $F(1; 215) = 10,310$ ;  $p = 0,002$ ;  $\eta^2 =$

0,046] e do GCO [F(1; 215)= 8,719; p= 0,003;  $\eta^2= 0,039$ ], quanto na região temporal esquerda do GFM [F(1; 215)= 7,910; p= 0,005;  $\eta^2= 0,035$ ] e do GCO [F(1; 215)= 8,409; p= 0,004;  $\eta^2= 0,038$ ].

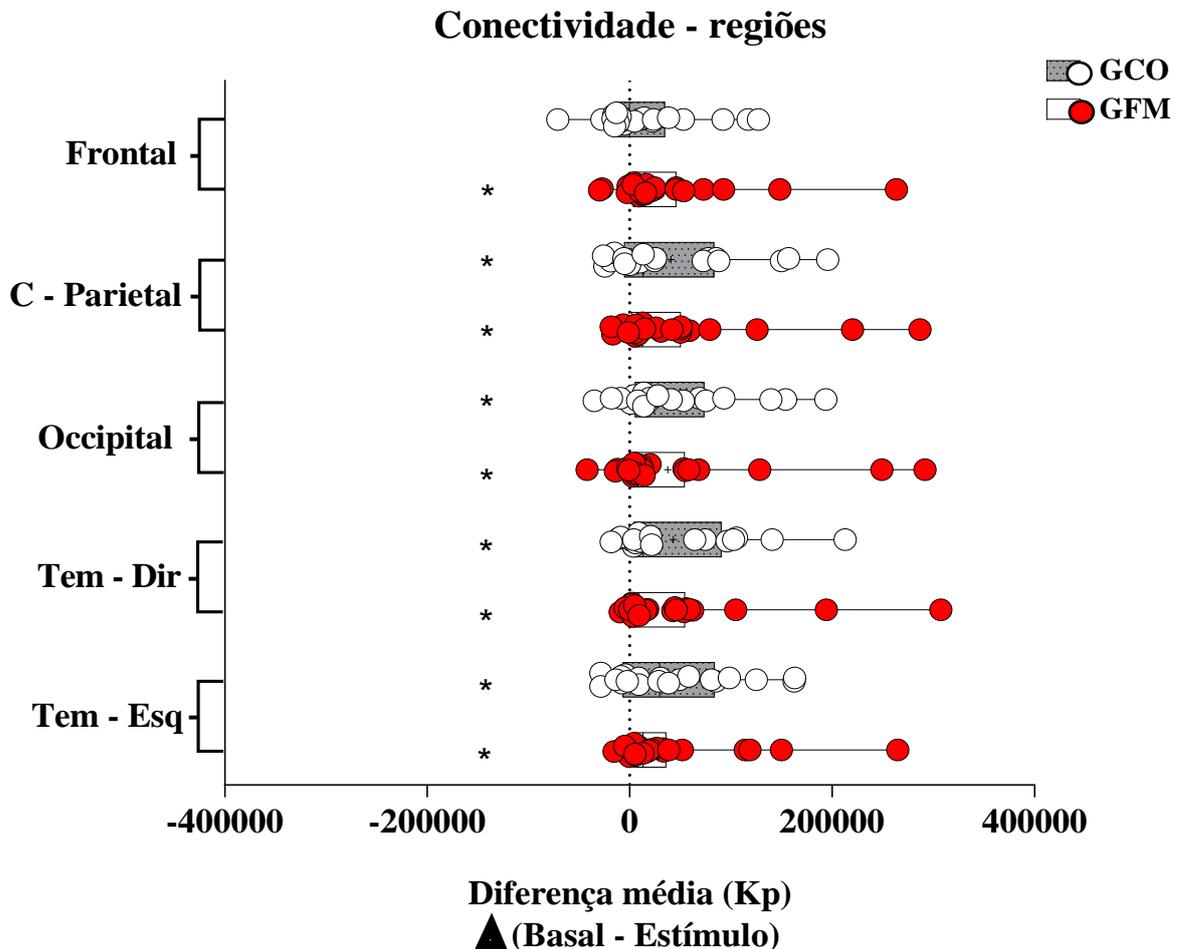


Figura 19. Diferença da média da conectividade cortical (grau ponderado), entre o momento basal e o estímulo cognitivo nas regiões cerebrais Frontal, C-Parietal (central-parietal), Occipital, Tem-Dir (temporal direito) e Temp-E (temporal esquerdo) Occipital no grupo controle (GCO) e grupo fibromialgia (GFM). Anova Two Way, \*= p<0,05 no  $\Delta$  (Basal-Estímulo).

Na figura 20, estão demonstradas as médias estimadas da conectividade das regiões cerebrais: frontal, central-parietal, occipital, temporal direito e temporal esquerdo no momento basal e durante o estímulo cognitivo, no GFM e GCO. Observou-se que a conectividade cortical da região frontal não foi diferente entre GFM e GCO no momento basal [F(1; 215)= 0,264; p= 0,608;  $\eta^2= 0,001$ ; d= 0,187], já em relação ao momento do estímulo cognitivo, observou-se que GFM apresentou menor conectividade cortical na região frontal em comparação ao GCO [F(1; 215)= 20,867; p= 0,001;  $\eta^2= 0,088$ ; d= 1,619]. Quanto à conectividade cortical na região central-parietal, não se percebeu diferenças entre o GFM e GCO no momento basal [F(1; 215)=

2,035;  $p=0,155$ ;  $\eta^2= 0,009$ ;  $d= 0,378$ ]. No entanto, o GFM mostrou menor conectividade cortical na região central-parietal durante o estímulo cognitivo em comparação ao GCO [ $F(1; 215)= 23,388$ ;  $p=0,001$ ;  $\eta^2= 0,098$ ;  $d= 1,149$ ]. Não houve diferença da conectividade cortical entre GFM e GCO na região occipital durante o momento basal [ $F(1; 215)= 0,810$   $p= 0,369$ ;  $\eta^2= 0,004$ ;  $d= 0,255$ ], assim como, durante o estímulo cognitivo [ $F(1; 215)= 3,163$ ;  $p= 0,063$ ;  $\eta^2= 0,019$ ;  $d= 0,548$ ]. Não se observou diferenças na conectividade cortical entre os grupos, no momento basal, na região temporal direita [ $F(1; 215)= 0,384$ ;  $p= 0,536$ ;  $\eta^2= 0,002$ ;  $d= 0,178$ ] e esquerda [ $F(1; 215)= 1,179$ ;  $p= 0,279$ ;  $\eta^2= 0,005$ ;  $d= 0,352$ ]. No entanto, durante o estímulo cognitivo, o GFM exibiu menor conectividade cortical na região temporal direita [ $F(1; 215)= 4,483$ ;  $p= 0,043$ ;  $\eta^2= 0,016$ ;  $d= 0,637$ ] e esquerda [ $F(1; 215)= 7,318$ ;  $p= 0,007$ ;  $\eta^2= 0,033$ ;  $d= 0,950$ ] em comparação ao GCO.

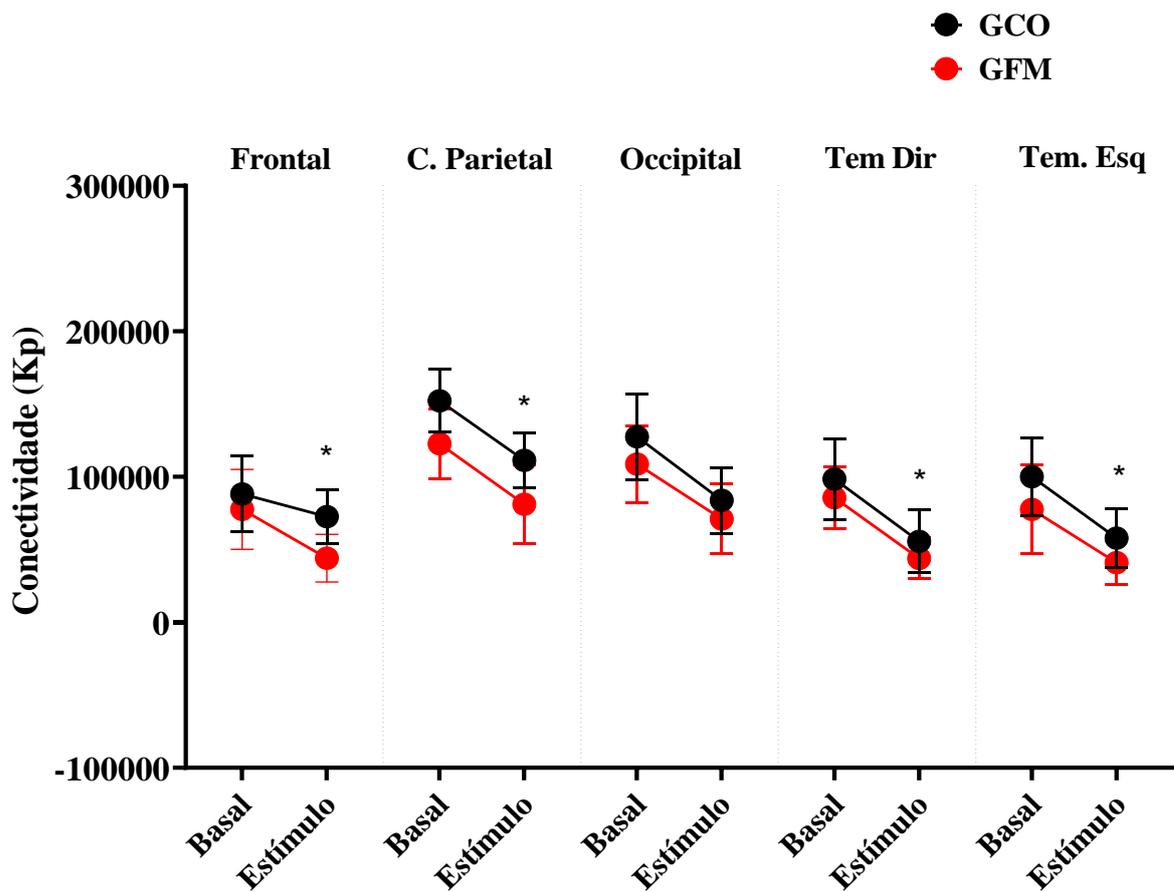


Figura 20. Médias estimadas e desvios-padrão da conectividade cortical (grau ponderado), durante o momento basal e durante estímulo cognitivo nas regiões cerebrais: Frontal, C-Parietal (central-parietal), Occipital, Tem-Dir (temporal direita) e Temp-E (temporal esquerdo), comparando grupo controle (GCO) e grupo fibromialgia (GFM). Anova Two Way, \*=  $p < 0,05$  (GCO x GFM).

Na figura 21, podemos observar as diferenças das médias da relação homofílica entre o momento basal e o estímulo cognitivo, no hemisfério esquerdo e direito, no GFM e GCO. Observou-se que a homofilia aumentou no GFM durante o estímulo cognitivo em comparação ao momento basal no hemisfério esquerdo [ $F(1; 86)= 7,477$ ;  $p=0,008$ ;  $\eta^2= 0,080$ ] e no hemisfério direito não houve mudanças significativas [ $F(1; 86)= 3,712$ ;  $p=0,057$ ;  $\eta^2= 0,041$ ]. Já no GCO, notou-se um aumento da homofilia durante o estímulo cognitivo em relação ao momento basal no hemisfério esquerdo [ $F(1; 86)= 9,710$ ;  $p=0,002$ ;  $\eta^2= 0,101$ ] e direito [ $F(1; 86)= 10,081$ ;  $p=0,002$ ;  $\eta^2= 0,105$ ].

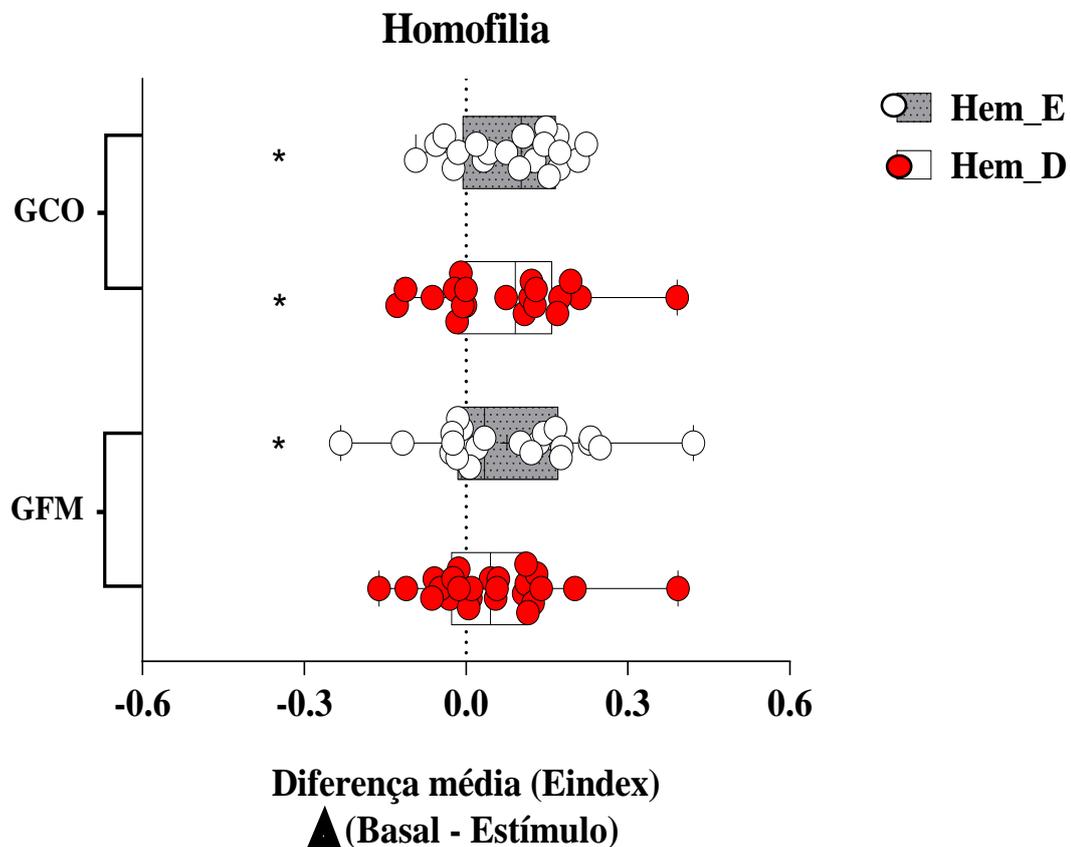


Figura 21. Diferença da média da relação homofílica (Eindex), entre o momento basal e o estímulo cognitivo, no hemisfério esquerdo (Hem\_E) e no hemisfério direito (Hem\_D), no grupo controle (GCO) e grupo fibromialgia (GFM). Anova Two Way, \*=  $p < 0,05$  no  $\Delta$  (Basal- Estímulo).

Na figura 22, estão demonstradas as médias estimadas e os desvios-padrão da homofilia no momento basal e durante o estímulo cognitivo, no hemisfério esquerdo e direito, no GCO e GFM. Observou-se que não houve diferenças significativas entre os grupos tanto no hemisfério esquerdo no momento basal [ $F(1; 86)= 0,401$ ;  $p=0,528$ ;  $\eta^2= 0,005$ ;  $d= 0,197$ ] e durante o

estímulo cognitivo [ $F(1; 86) = 0,611$ ;  $p = 0,437$ ;  $\eta^2 = 0,007$ ;  $d = 0,316$ ], quanto no hemisfério direito no momento basal [ $F(1; 86) = 2,782$ ;  $p = 0,099$ ;  $\eta^2 = 0,031$ ;  $d = 0,540$ ] e durante o estímulo cognitivo [ $F(1; 86) = 3,026$ ;  $p = 0,086$ ;  $\eta^2 = 0,034$ ;  $d = 0,493$ ].

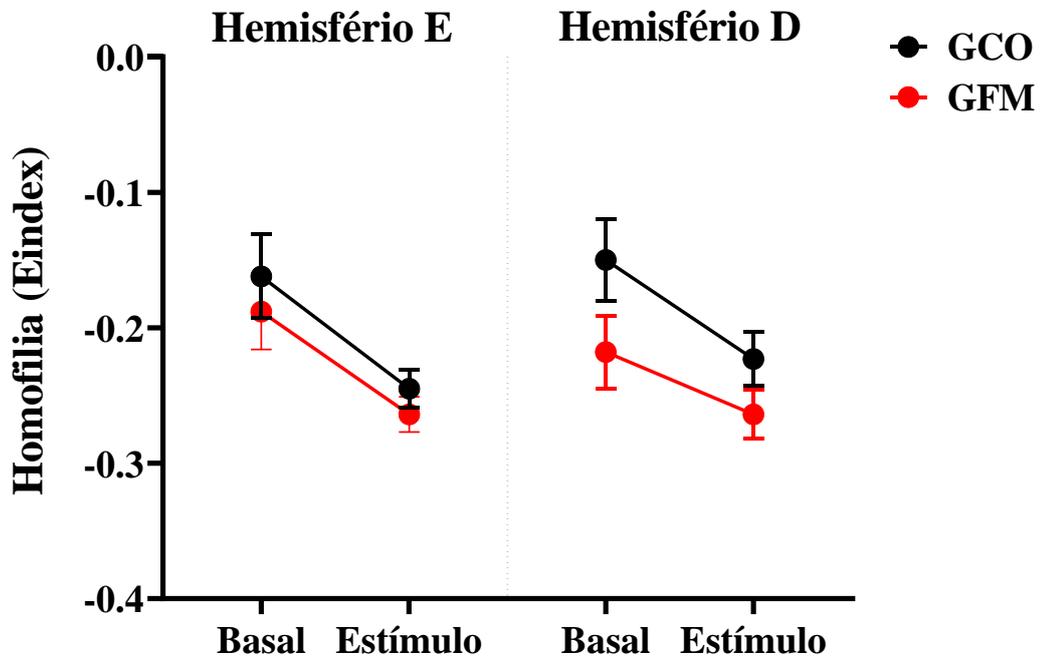


Figura 22. Médias estimadas e desvios-padrão da relação homofílica (Eindex), durante momento basal e estímulo cognitivo, no hemisfério esquerdo (Hem\_E) e no hemisfério direito (Hem\_D), no grupo controle (GCO) e grupo fibromialgia (GFM).

Na figura 23, estão representadas as diferenças das médias da homofilia entre o hemisfério esquerdo e direito, no momento basal e durante o estímulo cognitivo, no GFM e GCO (figura 12). Não se observou diferenças significativas entre o hemisfério direito e esquerdo no GFM, no momento basal [ $F(1; 86) = 0,596$ ;  $p = 0,442$ ;  $\eta^2 = 0,007$ ] e durante o estímulo cognitivo [ $F(1; 86) = 0,001$ ;  $p = 1,000$ ;  $\eta^2 = 0,001$ ]. Assim como, não foram observadas diferenças significativas entre os hemisférios no GCO, no momento basal [ $F(1; 86) = 0,085$ ;  $p = 0,772$ ;  $\eta^2 = 0,001$ ] e durante o estímulo cognitivo [ $F(1; 86) = 0,826$ ;  $p = 0,366$ ;  $\eta^2 = 0,010$ ].

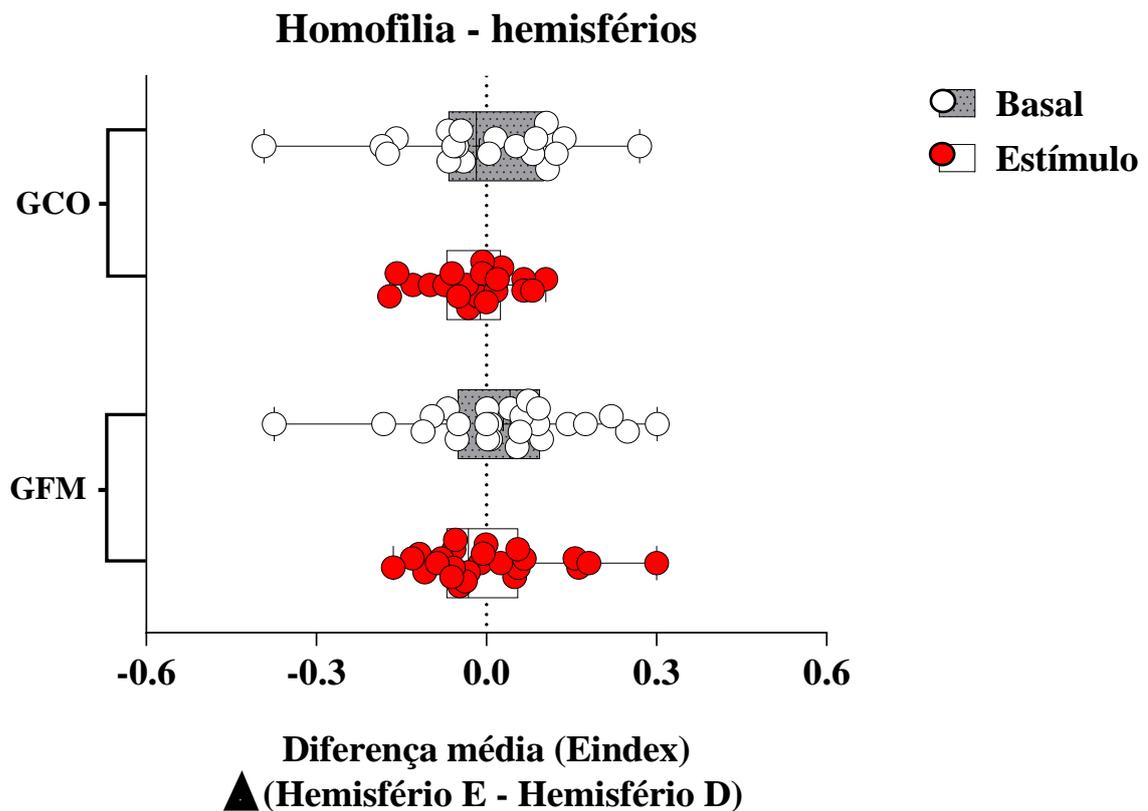


Figura 23. Diferença da média da relação homofílica (Eindex), entre hemisfério esquerdo (Hem\_E) e hemisfério direito (Hem\_D), durante momento basal e estímulo cognitivo, no grupo controle (GCO) e grupo fibromialgia (GFM).

Na figura 24, estão apresentadas as diferenças das médias da homofilia entre o momento basal e o estímulo cognitivo nas regiões cerebrais: frontal, central-parietal, occipital, temporal direito e temporal esquerdo, no GFM e GCO. Observou-se que não ocorreram mudanças significativas na homofilia entre o momento basal e o estímulo cognitivo na região frontal tanto no GFM [ $F(1; 215) = 3,742$ ;  $p = 0,054$ ;  $\eta^2 = 0,017$ ] quanto no GCO [ $F(1; 215) = 3,779$ ;  $p = 0,053$ ;  $\eta^2 = 0,017$ ]. Constatou-se que na região central-parietal ocorreu aumento da homofilia durante o estímulo cognitivo em comparação ao basal no GFM [ $F(1; 215) = 7,012$ ;  $p = 0,009$ ;  $\eta^2 = 0,032$ ] e no GCO [ $F(1; 215) = 7,449$ ;  $p = 0,007$ ;  $\eta^2 = 0,033$ ]. Em relação a homofilia da região occipital, percebeu-se que ocorreu aumento durante o estímulo cognitivo em relação ao momento basal no GFM [ $F(1; 215) = 5,678$ ;  $p = 0,018$ ;  $\eta^2 = 0,026$ ] e no GCO [ $F(1; 215) = 6,332$ ;  $p = 0,013$ ;  $\eta^2 = 0,029$ ]. Quanto as regiões temporal direito e esquerdo, notou-se que aumentou a homofilia durante o estímulo cognitivo em comparação ao basal na região temporal direita no GFM [ $F(1; 215) = 8,380$ ;  $p = 0,004$ ;  $\eta^2 = 0,038$ ] e no GCO [ $F(1; 215) = 23,554$ ;  $p = 0,001$ ;  $\eta^2 = 0,099$ ], assim como, na região temporal esquerda no GFM [ $F(1; 215) = 13,189$ ;  $p = 0,001$ ;  $\eta^2 = 0,058$ ] e no GCO [ $F(1; 215) = 18,368$ ;  $p = 0,001$ ;  $\eta^2 = 0,079$ ].

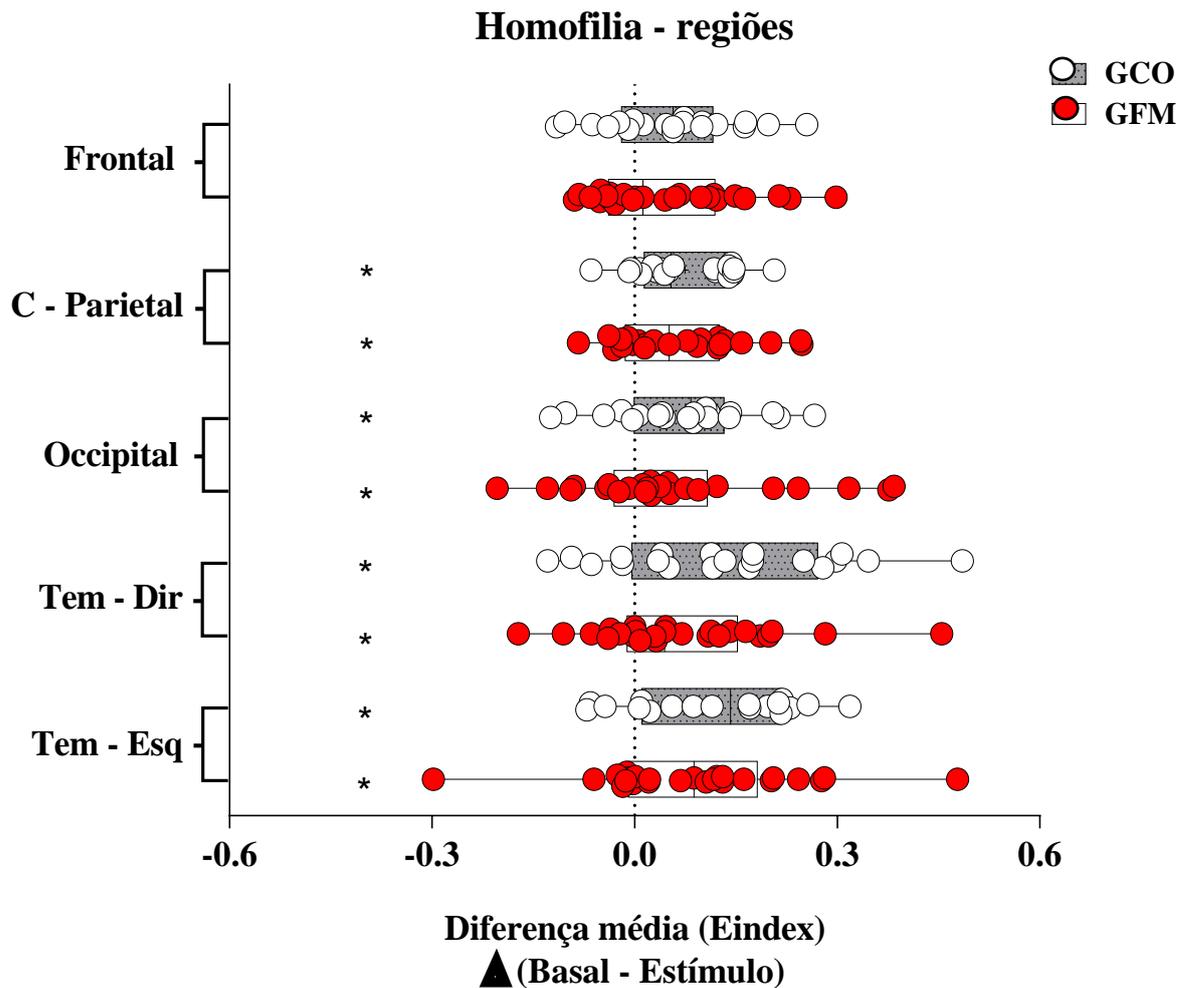


Figura 24. Diferença da média da relação homofílica (Eindex), entre o momento basal e o estímulo cognitivo nas regiões cerebrais: Frontal, C-Parietal (central-parietal), Occipital, Tem-Dir (temporal direito) e Tem-E (temporal esquerdo) no grupo controle (GCO) e grupo fibromialgia (GFM). Anova Two Way, \*=  $p < 0,05$  no  $\Delta$  (Basal-Estímulo).

Estão representadas na figura 25, as médias estimadas e desvios-padrão da homofilia nas regiões: frontal, central-parietal, occipital, temporal direita e esquerda, no momento basal e durante o estímulo cognitivo, no GFM e GCO. Constatou-se que não houve diferenças significativas na homofilia entre o GFM e GCO na região frontal no momento basal [ $F(1; 215) = 1,195$ ;  $p = 0,276$ ;  $\eta^2 = 0,006$ ;  $d = 0,456$ ] e durante o estímulo cognitivo [ $F(1; 215) = 2,414$ ;  $p = 0,122$ ;  $\eta^2 = 0,011$ ;  $d = 0,614$ ]. No que se refere a homofilia na região central-parietal, não ocorreu mudanças significativas entre os grupos tanto no momento basal [ $F(1; 215) = 1,200$ ;  $p = 0,274$ ;  $\eta^2 = 0,006$ ;  $d = 0,515$ ] quanto no estímulo cognitivo [ $F(1; 215) = 1,994$ ;  $p = 0,159$ ;  $\eta^2 = 0,009$ ;  $d = 0,518$ ]. Observou-se também que não houve alterações significativas na homofilia da região occipital entre o GFM e GCO, no momento basal [ $F(1; 215) = 0,758$ ;  $p = 0,385$ ;  $\eta^2 = 0,004$ ;  $d = 0,254$ ] e durante o estímulo cognitivo [ $F(1; 215) = 1,049$ ;  $p = 0,307$ ;  $\eta^2 = 0,005$ ;  $d = 0,263$ ]. Quanto as regiões temporais (direita e esquerda), percebeu-se que não ocorreu

diferenças significativas na homofilia entre os grupos, na região temporal direita no momento basal [ $F(1; 215)= 2,672$ ;  $p= 0,104$ ;  $\eta^2= 0,012$ ;  $d= 0,442$ ] e durante o estímulo cognitivo [ $F(1; 215)= 0,158$ ;  $p= 0,691$ ;  $\eta^2= 0,001$ ;  $d= 0,121$ ], assim como, na região temporal esquerda no momento basal [ $F(1; 215)= 0,265$ ;  $p= 0,608$ ;  $\eta^2= 0,001$ ;  $d= 0,134$ ] e durante estímulo cognitivo [ $F(1; 215)= 0,039$ ;  $p= 0,844$ ;  $\eta^2= 0,001$ ;  $d= 0,074$ ].

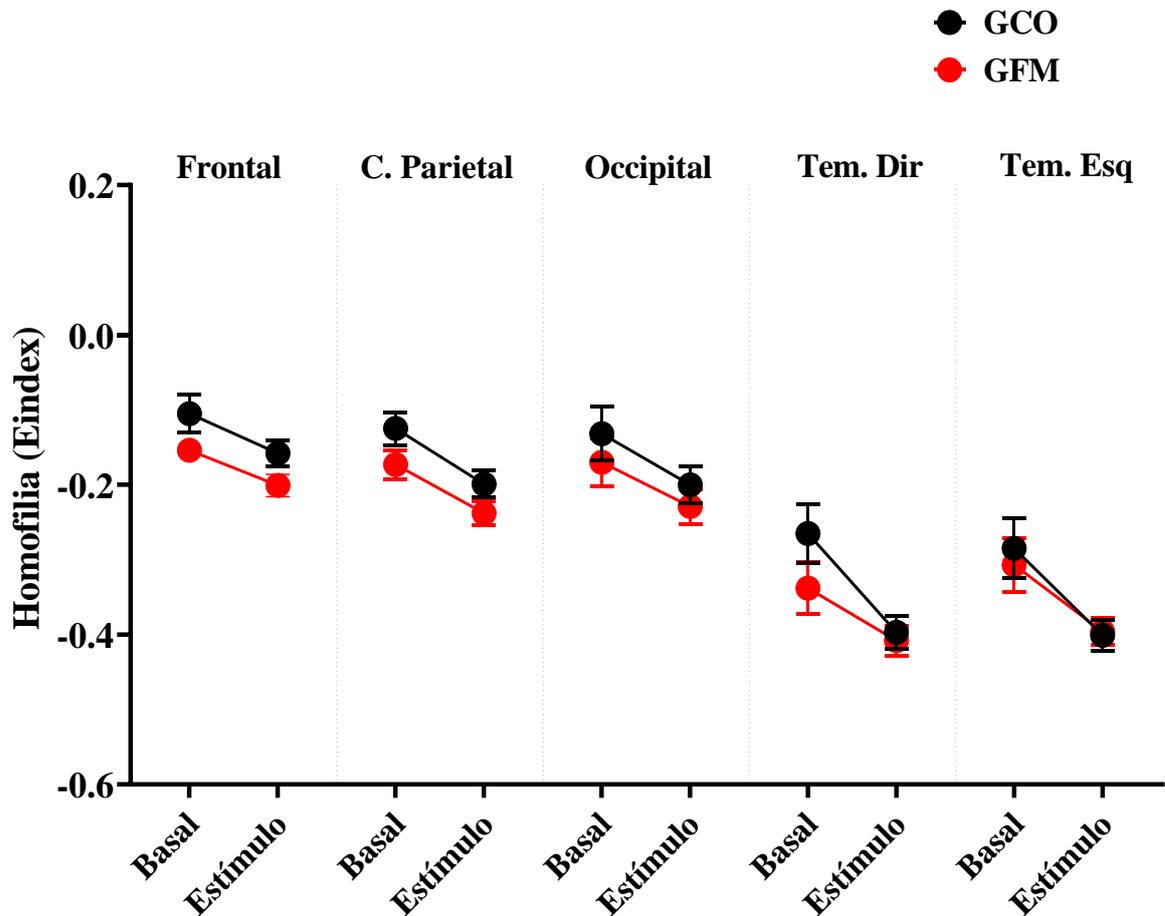


Figura 25. Médias estimadas e desvios-padrão da relação homofílica (Eindex), durante momento basal e estímulo cognitivo, nas regiões cerebrais: Frontal, C-Parietal (central-parietal), Occipital, Tem-Dir (temporal direito) e Tem-E (temporal esquerdo), comparando o grupo controle (GCO) com o grupo fibromialgia (GFM).

Na figura 26, estão demonstradas as diferenças das médias do coeficiente de variação da aresta (CVA) entre o momento basal e o estímulo cognitivo no GFM e GCO. Observou-se que não ocorreram mudanças significativas no CVA entre o momento basal e o estímulo cognitivo no GFM [ $F(1; 43)= 3,063$ ;  $p=0,087$ ;  $\eta^2= 0,066$ ] e no GCO [ $F(1; 43)= 0,011$ ;  $p=0,918$ ;  $\eta^2= 0,001$ ].

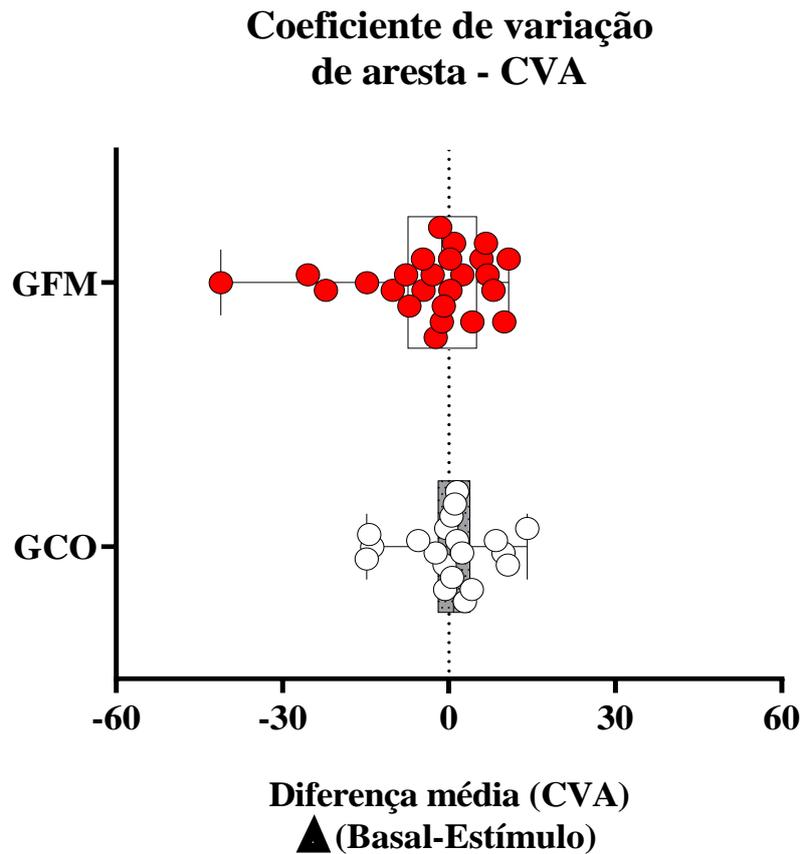


Figura 26. Diferença da média da estabilidade cerebral através do coeficiente de variação da aresta (CVA), entre o momento basal e o estímulo cognitivo no grupo controle (GCO) e grupo fibromialgia (GFM).

Estão retratadas na figura 27, as diferenças das médias do coeficiente de variação da aglomeração (CVAg) entre o momento basal e o estímulo cognitivo no GFM e GCO. Notou-se aumento do CVAg durante o estímulo cognitivo em comparação ao basal no GFM [F(1; 43)= 15,958; p=0,001; eta<sup>2</sup>= 0,271]. No entanto, constatou-se que o CVAg não apresentou alterações entre o momento basal e o estímulo cognitivo no GCO [F(1; 43)= 0,358; p=0,553; eta<sup>2</sup>= 0,008]..

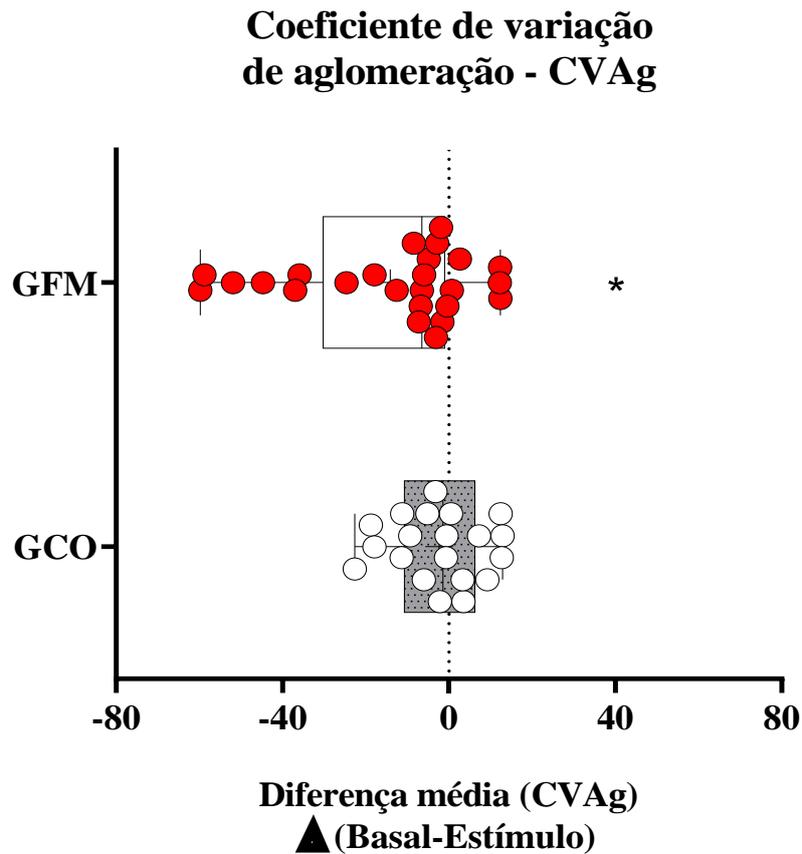


Figura 27. Diferença da média da estabilidade cerebral através do coeficiente de variação de aglomeração (CVAg), entre o momento basal e o estímulo cognitivo no grupo controle (GCO) e grupo fibromialgia (GFM). Anova Two Way, \*=  $p < 0,05$  no  $\Delta$  (Basal-Estímulo).

Na figura 28, estão representadas as médias estimadas e os desvios-padrão do coeficiente de variação da aresta (CVA) no momento basal e durante o estímulo cognitivo, no GFM e GCO. Observou-se que não foram encontradas diferenças significativas entre GFM e GCO, tanto no momento basal [ $F(1; 43) = 0,164$ ;  $p = 0,688$ ;  $\eta^2 = 0,004$ ;  $d = 0,121$ ], quanto no estímulo cognitivo [ $F(1; 43) = 1,046$ ;  $p = 0,312$ ;  $\eta^2 = 0,024$ ;  $d = 0,311$ ].

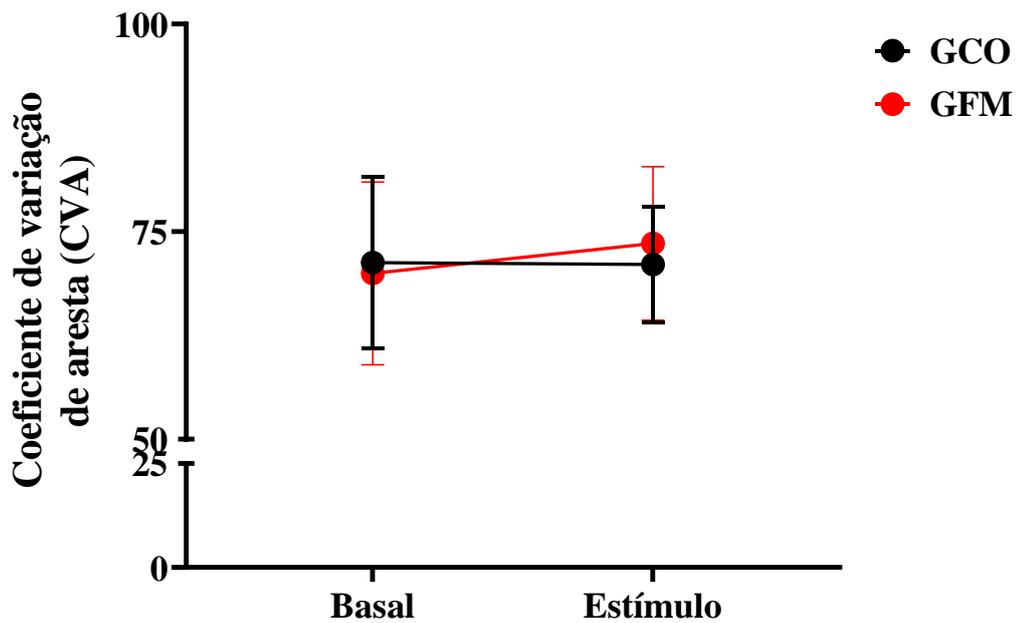


Figura 28. Médias estimadas e desvios-padrão da estabilidade cerebral através do coeficiente de variação da aresta (CVA), durante momento basal e estímulo cognitivo no grupo controle (GCO) e grupo fibromialgia (GFM).

Estão demonstradas na figura 29, as médias estimadas e os desvios-padrão do coeficiente de variação de aglomeração (CVAg) no momento basal e durante o estímulo cognitivo, no GFM e GCO. Notou-se que não houve diferenças significativas entre GFM e GCO, no momento basal [ $F(1; 43) = 0,530$ ;  $p = 0,471$ ;  $\eta^2 = 0,012$ ;  $d = 0,218$ ], no entanto, observou-se que o CVAg foi maior no GFM em comparação ao GCO durante o estímulo cognitivo [ $F(1; 43) = 11,957$ ;  $p = 0,001$ ;  $\eta^2 = 0,218$ ;  $d = 1,072$ ]

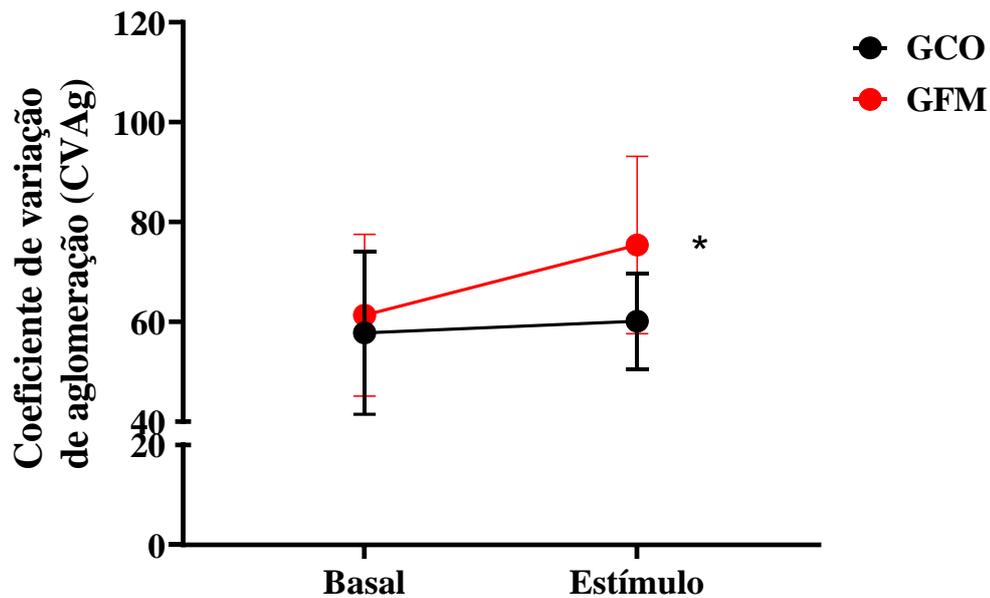


Figura 29. Médias estimadas e desvios-padrão da estabilidade cerebral através do coeficiente de variação de aglomeração (CVAg), durante momento basal e estímulo cognitivo, comparando o grupo controle (GCO) com o grupo fibromialgia (GFM). Anova Two Way,  $*= p<0,05$  (GCO x GFM).

## 6. DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo mostraram que as conexões entre as regiões cerebrais (conectividade cortical) diminuíram durante o estímulo cognitivo em comparação ao momento basal no GFM e GCO. Pacientes com FM apresentaram conectividade cortical menor que os indivíduos sem dor crônica durante o estímulo cognitivo. No entanto, não foi observado diferenças entre os grupos no momento basal. Visto que o coeficiente de variação de aglomeração aumentou nos pacientes com FM durante o estímulo cognitivo, constatou-se assim que a estabilidade cerebral durante atividade cognitiva é diminuída nessa população, significa que a topologia das RFC muda de conformação nos pacientes com FM ao longo do tempo. Identificamos também que as pacientes com FM exibiram aumento das interações intra-hemisférica (homofilia) no hemisfério esquerdo durante o estímulo cognitivo.

Estudos que analisaram redes cerebrais estáticas em indivíduos com FM relataram uma conectividade funcional alterada em algumas regiões do córtex cerebral durante o repouso (CIFRE et al., 2012; FLODIN et al., 2014; VANNESTE et al., 2017) e durante a aplicação de dor por pressão intermitente (JENSEN et al., 2012). Utilizando ressonância magnética funcional (fMRI), Flodin et al. (2014) analisaram a conectividade cerebral através de redes estáticas, ou seja, desconsiderando as flutuações ao longo do tempo. Esse estudo analisou as redes durante o estado de repouso de 16 pacientes com FM comparados a 22 indivíduos

saudáveis e observaram conectividade funcional diminuída entre a ínsula direita e áreas sensorio motoras primárias do hemisfério esquerdo. Assim como também foi observado redução da conectividade entre o giro supra marginal direito e córtex pré-frontal inferior esquerdo (CPF) e entre o tálamo e o córtex pré-motor medial.

Outro estudo que comparou redes estáticas de 9 pacientes com FM e 11 indivíduos saudáveis, as quais foram construídas através de imagens de fMRI foi de Cifre et al. (2012) que investigou o impacto da dor crônica na dinâmica do cérebro em repouso. Observaram que pacientes com FM mostraram maior conectividade entre o córtex cingulado anterior (CCA) e regiões da ínsula, do putâmen e do núcleo caudado. E conectividade reduzida entre amígdala e substância cinzenta periaquedutal (PAG) no grupo de pessoas com diagnóstico de FM em comparação aos sujeitos saudáveis, assim como conectividade reduzida entre tálamo, ínsula e PAG no GFM em comparação aos sujeitos saudáveis.

Nossos resultados admitiram o fator tempo como primordial para construção das redes funcionais cerebrais, diferente dos estudos supracitados. Empregamos o método de grafos variantes no tempo (GVT), o qual soma e sobrepõe todas as redes estáticas agregadas formando um gráfico. Esse método leva em consideração uma estrutura funcional preferencial relacionada a sincronização da atividade cerebral ao longo do tempo. O índice grau ponderado (conectividade funcional) refere-se as conexões (soma dos pesos de cada aresta) que um vértice realiza com outros vértices ao longo do tempo.

No presente estudo, não observamos diferenças na conectividade funcional cerebral entre os pacientes com FM e os indivíduos sem dor crônica no momento basal (repouso). Uma provável explicação para esse resultado é que o cérebro de pessoas com FM podem desenvolver um processo de adaptação através da alostase, conhecido por ser o processo que garante atingir a homeostase por meio de processos fisiológicos ou comportamentais (KONG et al., 2020a).

Segundo a teoria da alostase, o cérebro e o corpo humano respondem a eventos estressantes reais e potenciais, ativando mediadores neurais e hormonais, modificando comportamentos para se adaptarem, cujas adaptações podem ser desencadeadas por um distúrbio, como a dor crônica. Nesse contexto, a alostase reflete a capacidade do corpo humano de se proteger, por meio da alteração de mediadores e outras estruturas que promovem adaptação e levando o estado doloroso a torna-se normal (BORSOOK et al., 2012; KONG et al., 2020a).

Essas adaptações podem ser causadas por modificações funcionais e estruturais específicas nas regiões cerebrais responsáveis pelo processamento da dor, assim como alterações em outros sistemas como no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e sistema

nervoso autônomo (KONG et al., 2020a; MCEWEN; STELLAR, 1993). Segundo Kong et al. (2020), os pacientes com FM podem adotar uma estratégia de distração involuntária da dor contínua, por meio de um mecanismo de controle cognitivo. Alguns estudos mostram que a distração pode modular significativamente a percepção da dor (LEGRAIN et al., 2009; TORTA et al., 2017; VILLEMURE; BUSHNELL, 2002). No entanto, a dor é uma condição que demanda muita atenção e que, na maioria das vezes, domina situações de distrações, sendo que pacientes com dor crônica apresentam déficit no desempenho de tarefas de atenção, concentração e cognição (VILLEMURE; BUSHNELL, 2002).

No presente estudo, foi observado que durante o estímulo cognitivo, as pacientes do GFM apresentaram conectividade cortical menor que as pessoas sem dor crônica, sendo este resultado importante para o estudo da neurociência da dor e que pode indicar o início da compreensão das alterações fisiopatológicas de pessoas com FM. Estes resultados sugerem que pessoas com diagnóstico de FM quando são desafiadas com um estímulo cognitivo (tarefa experimental de contar mentalmente os sons agudos) apresentam diminuição nas conexões cerebrais, indicando menor conectividade cortical em comparação as pessoas sem dor crônica. O que pode está acontecendo é que a ativação das conexões das regiões cerebrais que realizam o processamento e modulação da dor esteja competindo com as conexões responsáveis pelo processamento cognitivo.

O estudo de Santana et al. (2021) teve como objetivo, investigar características da conectividade cerebral de indivíduos com doença falciforme associada a dor crônica secundária decorrente de osteonecrose de quadril. Construíram RFC em três momentos (repouso, imaginando movimento do quadril doloroso e imaginado movimento da mão), com dados de EEG de 30 canais e por meio do método de sincronização por *motifs*, mesmo método utilizado na presente pesquisa. Observaram em seus resultados que indivíduos com doença falciforme e dor de alta intensidade apresentaram conectividade cortical maior durante a imagética motora do quadril, não notaram diferenças significativas entre os grupos durante o repouso, identificaram que quanto maior a intensidade de dor maior a conectividade cortical e que indivíduos com doença falciforme e dor crônica completam a rede cerebral em repouso mais rapidamente.

Nossos resultados são semelhantes em parte com os resultados do estudo de Santana et al. (2021) quando não ocorreu diferenças na conectividade cortical entre os grupos durante o momento de repouso, no entanto durante o momento de imagética do quadril ocorreu um aumento da conectividade cortical no grupo de pessoas com doença falciforme e dor crônica comparado ao grupo de pessoas saudáveis, diferente do presente estudo que durante o estímulo

cognitivo a conectividade cortical diminuiu. Essas diferenças nos resultados podem ser explicadas pelas características neurofisiológicas e neuropatológicas específicas para cada doença, assim como alguns parâmetros para gerar as RFC que também foram diferentes.

Ainda sobre a comparação do presente estudo e o estudo de Santana et al. (2021). Vale ressaltar que os estímulos experimentais foram diferentes, a imagética do quadril estimula o indivíduo a imaginar que está realizando o movimento com o quadril doloroso, esta função cerebral ativa regiões que desempenham o processamento da dor, aumentando assim a percepção da dor, já no presente estudo as pacientes eram estimuladas com uma tarefa cognitiva que poderia ser responsável por estar tirando o foco da dor e competindo com as mesmas conexões.

Seo et al. (2012) investigaram possíveis diferenças na rede cerebral e de modulação da dor entre 19 pacientes com FM e 22 indivíduos controle (sem dor crônica), durante estímulo de tarefa de memória. As redes funcionais cerebrais desse estudo foram geradas através de imagens de fMRI e mostraram que, durante a tarefa de memória, os pacientes com FM apresentaram ativação reduzida em várias regiões do cérebro que podem estar associadas a deficiências na manutenção e manipulação da memória de trabalho. Além disso, este estudo supracitado mostrou que não ocorreram diferenças na rede de modulação da dor entre pacientes com FM e indivíduos sem dor crônica durante a realização do teste de memória.

Estudos que utilizaram técnicas de imagens como fMRI, EEG, magnetoencefalografia (MEG) e tomografia por emissão de pósitrons (PET) para analisar atividade cerebral humana durante a dor experimental em pessoas com dor crônica (BALIKI et al., 2008; BURGMER et al., 2009; CIFRE et al., 2012; GRACELY et al., 2002; VANNESTE et al., 2017) e em indivíduos saudáveis (CREAC'H et al., 2000; ZAKI et al., 2007) têm mostrado o envolvimento de várias áreas do cérebro na rede de dor. Apkarian et al. (2005) realizaram uma revisão sistemática e observaram em suas análises que as pesquisas científicas utilizam técnicas de imagens em seus experimentos e identificaram que não existe um “centro de dor” singular no cérebro, mas sim, relatam um rede de estruturas somatossensoriais (S1, S2, IC), límbicas (IC, ACC) e associativas (PFC) recebendo entradas paralelas de várias vias nociceptivas.

Já é conhecido que a percepção da dor aguda é realizada por uma rede parcialmente diferente da rede de dor crônica, sendo que esta inclui regiões cerebrais responsáveis pelo processamento cognitivo e emocional (APKARIAN et al., 2005). Com o advento das pesquisas das redes do cérebro humano, cientistas estão mais próximos de compreender a modulação psicológica da dor, através de modulação atencional e emocional da dor, assim como tarefas relacionadas à expectativa e antecipação da dor. As regiões que são ativadas quando está

ocorrendo a distração da dor são regiões como S1, ACC, IC, tálamo, assim como outras regiões como a PAG, partes do ACC e PFC (mais necessariamente a região orbito frontal) (APKARIAN et al., 2005).

A rede de controle cognitivo (CCN) é conhecida como o conjunto de processos cerebrais responsáveis pelo pensamento e ações direcionadas para traçar objetivos e resolver conflitos (COLE; SCHNEIDER, 2007; KONG et al., 2020a). Tal controle é responsável pela modulação de diversos processos, os quais acontecem no córtex cerebral para periferia e engloba interações entre atenção e memória (COLE; SCHNEIDER, 2007), tomada de decisões e solução de problemas (KONG et al., 2020a; SHELINE et al., 2010). Giro frontal, giro parietal e ACC são regiões que fazem parte da CCN e tem o córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) como região chave, encarregado dos processos de controle cognitivo (KONG et al., 2020a).

No estudo de Seo et al. (2012), a comparação direta entre os grupos mostrou que durante a tarefa de memória, o grupo controle apresentou maior conectividade do que o grupo FM no DLPFC esquerdo e córtex parietal inferior. Nossos resultados corroboram parcialmente o estudo supracitado, quando comparados os grupos durante o estímulo cognitivo, a conectividade cortical foi menor no GFM no hemisfério esquerdo e direito e nas regiões frontal, central-parietal e temporais. Regiões presentes no processamento e modulação da dor e também no processamento cognitivo e memória (APKARIAN et al., 2005). Assim como, o córtex pré-frontal dorsolateral que é uma região conhecida pela sua funcionalidade e topografia heterogênea, é um nó-chave (hub) de várias redes cerebrais comprometidas no controle cognitivo, no processamento afetivo e sensorial (SEMINOWICZ; DAVIS, 2007).

Os achados do presente estudo sobre outras propriedades das redes funcionais cerebrais como estabilidade cortical e conexões intra/inter-hemisféricas (homofilia e heterofilia) são pioneiros na literatura sobre estudo da dor com a população de indivíduos com diagnóstico clínico de FM.

A estabilidade cortical foi avaliada através do coeficiente de variação de aglomeração (CVAg), o qual aumentou durante a tarefa cognitiva no GFM, ou seja, as flutuações topológicas ao longo do tempo aumentaram. Esse aumento nas flutuações significa que a estabilidade cortical diminuiu durante a tarefa cognitiva em comparação com o momento de repouso. No entanto, não ocorreram mudanças entre o momento de repouso e o estímulo cognitivo no GCO. As pacientes com FM apresentaram menor estabilidade cortical que indivíduos sem dor crônica durante o estímulo cognitivo. Estes achados indicam que pessoas com síndrome de fibromialgia quando retiradas do repouso e solicitadas a usarem a memória e cognição, desestabilizam suas conexões cerebrais funcionais.

Diversas pesquisas estão adentrando no campo das redes complexas para compreensão de fisiopatologia de doenças que precisam ainda ser elucidadas como Alzheimer (SILVA et al., 2019), fibromialgia (GONZÁLEZ-VILLAR et al., 2020; KAPLAN et al., 2019), autismo (VAN STRAATEN; STAM, 2013), doença de Parkinson (UTIANSKI et al., 2016), processos de dor crônica e aguda (ZAKI et al., 2007).

O estudo de Silva et al. (2019) teve como objetivo a construção de redes funcionais cerebrais (RFC) dinâmicas e comparar a atividade cortical de pessoas sem demência e pacientes com Alzheimer, em diferentes estágios da doença (muito leve, leve, moderada e grave) e também avaliaram a estabilidade cortical para os diferentes grupos. Recrutaram 123 indivíduos, sendo 108 pessoas com diagnóstico de Alzheimer e 15 indivíduos saudáveis, avaliados com eletroencefalograma (EEG) de 19 eletrodos pelo sistema (10-20), sendo que as redes foram construídas pelo método de sincronização por *motifs*, mesmo método que utilizamos. Observaram tendência ao aumento (não apresentaram diferença estatística) da conectividade entre diferentes regiões cerebrais ao longo do tempo, em estágios iniciais da doença (muito leve e leve) quando comparados ao grupo controle e aos mais graves. A estabilidade medida através do CVAg apresentou aumento do índice com os avanços dos estágios da doença, indicando uma redução da estabilidade com a progressão da doença.

As práticas de meditação são conhecidas por estarem relacionadas à estabilidade da mente dos seus praticantes, como no estudo de Toutain et al. (2021a), o qual analisou o índice estabilidade das RFC entre dois grupos de meditadores experientes durante os momentos de relaxamento e meditação. Este estudo foi realizado em Salvador-Bahia, sendo do tipo transversal, no qual 17 meditadores foram divididos em dois grupos de estudo (diferentes técnicas de meditação), sendo o grupo com 9 praticantes de Raja Yoga e 8 praticantes de Gurdjieff. Os participantes foram avaliados com o EEG de 34 canais e a construção das RFC foi realizada por meio do método de sincronização por *motifs* já citado anteriormente. Identificaram em seus resultados que o estado de meditação tem mais conexões ao longo do tempo (conectividade aumentada). No entanto, observaram coeficiente de variação de aglomeração (CVAg) mais baixo, indicando maior estabilidade cortical durante o estado de meditação quando comparado com o estado de relaxamento.

Quando nos referimos a assimetria cortical, está tem sido relatada em estudos científicos em animais e humanos nos aspectos de estrutura, funcionalidade e comportamento (ALVES; FUKUSIMA; AZNAR-CASANOVA, 2008; ĐORĐEVIĆ et al., 2013; KONG et al., 2018; MILETTO PETRAZZINI et al., 2020). Esses estudos descrevem que o hemisfério cerebral esquerdo desempenha funções verbais, pensamento crítico, curiosidade, análise de

informações, comunicação e resolução de problemas, ou seja, está associado ao processamento cognitivo. Em contrapartida, o hemisfério direito está relacionado com o processamento emocional (ALVES; FUKUSIMA; AZNAR-CASANOVA, 2008; TOUTAIN et al., 2021b). Vale ressaltar que ambos os hemisférios estão em constante conexão em quase todas as funções ou tipos de comportamentos, mesmo quando a função que está sendo desempenhada é específica e altamente assimétrica, como a linguagem (ĐORĐEVIĆ et al., 2013).

Essa característica de assimetria cortical é complexa e possui vários fatores que podem influenciá-la como doenças, lesões cerebrais e estímulos diversos do ambiente (KONG et al., 2020b). No entanto, sabemos que o cérebro tem uma capacidade indescritível para manter sua funcionalidade através da plasticidade neuronal, esse fator pode ser responsável por causar adaptações neuromorfológicas e funcionais em um hemisfério e este pode passar a desempenhar funções que eram específicas do outro hemisfério (FRANÇOIS et al., 2021; JABLONKA et al., 2021; KONG et al., 2020b).

Em estudo de revisão recente, François et al. (2021) relataram que ocorre recuperação da linguagem em crianças após acidente vascular cerebral isquêmico perinatal (AVCP). Indicaram que esses resultados apresentados podem estar associados a dois padrões de reorganização cerebral, como a reorganização inter-hemisférica com áreas de linguagem temporal e frontal alteradas para o hemisfério direito, acompanhado por uma provável reorganização do cerebelo esquerdo e por fim, indicaram que esteja ocorrendo uma reorganização intra-hemisférica com envolvimento de regiões cerebrais perilesionadas funcionalmente ativas.

François et al. (2019) estudaram um grupo com 6 crianças de 4 anos de idade com diagnóstico de AVCP unilateral à esquerda, as quais foram avaliadas com testes linguísticos, cognitivos e aspectos de produção e recepção da linguagem, assim como ativações funcionais por meio de fMRI durante escuta passiva (em repouso) de histórias. Mostraram em seus resultados que ocorre ativações funcionais lateralizadas à direita durante as avaliações realizadas, concomitantemente ocorre interrupções do fascículo arqueado esquerdo (conexão entre região frontal e inferior-parietal).

Em um estudo de caso realizado com uma mulher nascida sem lobo temporal esquerdo, com idade de 54 anos, destra e com escolaridade avançada. Seus autores utilizaram a fMRI como método de avaliação e observaram que a paciente sem o lobo temporal esquerdo tem uma rede de linguagem funcional em seu hemisfério direito quando comparada a pessoas com estrutura cerebral típica (145 pessoas), ela também apresentou um desempenho normal nas avaliações de linguagem (TUCKUTE et al., 2022).

A especificidade dos hemisférios para as emoções não engloba apenas o córtex cerebral, mas também estruturas subcorticais como a amígdala, uma peça-chave no processamento das emoções (JI; NEUGEBAUER, 2009; MAREN, 2005). A amígdala é uma estrutura cerebral bilateral localizada no sistema límbico. Tal estrutura é conhecida por desempenhar o papel de processar as emoções e recentemente é estudada por mostrar uma ação importante no processamento de informações nocivas e na interferência da dor (ALLEN; BOBNAR; KOLBER, 2021). Ji & Neugebauer (2009) mostraram em um modelo experimental de dor artrítica, que o processamento de informações nociceptivas por neurônios da amígdala esquerda é diferente da direita. Seus achados confirmaram que a lateralização hemisférica direita no processamento da dor pela amígdala é relacionado com o fato que a amígdala direita é responsável pelas emoções negativas.

Allen; Bobnar; Kolber (2021) realizaram um estudo com o objetivo de investigar achados dos últimos 20 anos, e mostraram que a lateralização hemisférica esquerda e direita da amígdala no cérebro dos mamíferos pode ter impacto relevante tanto na dor aguda quanto na dor crônica. Chegaram à conclusão que a lateralização relacionada a dor aguda decorrente de uma lesão, aumenta a atividade neuronal e a excitabilidade no núcleo central da amígdala (CeA) do hemisfério direito. Conforme a dor contínua, a ativação do CeA direito diminui, retornando à atividade basal e a excitabilidade do CeA no hemisfério esquerdo aumenta com a finalidade de promover o alívio da dor.

Em estudo recente, Toutain et al. (2021b) analisaram assimetria cerebral na modulação afetiva da dor em 40 indivíduos saudáveis ao visualizar imagens afetivas e sob indução dolorosa térmica. As RFC foram construídas através do método de sincronização por *motifs*. Observaram que ocorreu aumento na conectividade cerebral no hemisfério esquerdo durante o estímulo doloroso, fenômeno que alterou a simetria cerebral. Essa elevação nas conexões indica que o hemisfério esquerdo foi responsável por processar a dor dos voluntários do estudo, independentemente das imagens visualizadas. Essas descobertas sugerem que a condição dolorosa pode alterar funcionalmente a simetria do cérebro. Ainda nesse estudo, seus autores relataram aumento da homofilia no hemisfério esquerdo para a sensação de dor.

Nossos resultados corroboram, em parte, os achados do estudo supracitado, sendo que a homofilia aumentou no hemisfério esquerdo nas pacientes com síndrome de FM durante o estímulo cognitivo, indicando que pode ter ocorrido uma maior interação dentro do hemisfério esquerdo ou que as interações entre os hemisférios (heterofilia) tenham diminuído durante a atividade cognitiva. Contudo, as pessoas sem dor crônica tiveram a homofilia aumentada em ambos os hemisférios durante o estímulo cognitivo.

Tais resultados da homofilia podem ter sido diferentes dos resultados encontrados na literatura e a explicação pode estar no fato das pacientes do presente estudo terem dor crônica, diferente das pacientes relatadas nos estudos citados acima, a qual foi induzida a condição dolorosa.

No presente estudo, a homofilia na região frontal não sofreu alterações do momento basal (repouso) em comparação ao momento do estímulo cognitivo em ambos os grupos. No entanto, as conexões internas (homofilicas) aumentaram nas regiões central-parietal, temporais e occipital. Essas descobertas nos levam a sugerir que a região frontal durante o estímulo cognitivo encontrava-se em interação com outras regiões cerebrais, ao contrário das demais áreas que aumentaram as conexões apenas internamente.

Algumas regiões cerebrais desempenham funções imprescindíveis nas conexões das redes de dor (APKARIAN et al., 2005; GONZÁLEZ-VILLAR et al., 2020), do controle cognitivo e atenção (COLE; SCHNEIDER, 2007; SEO et al., 2012). Segundo Napadow et al. (2010), a dor é conhecida por interferir na resposta da rede de modo padrão, assim como na rede de atenção e cognição. Pacientes com FM são conhecidos por possuírem déficits na atenção e cognição, afetando a memória de trabalho e o processamento de atenção executiva (GLASS, 2009; NAPADOW et al., 2010; SEO et al., 2012).

As descobertas do presente estudo são relevantes para neurociência da dor, pois ajudam a compreender o funcionamento cerebral de pacientes com FM durante o repouso e durante tarefa cognitiva. A utilização de um equipamento mais barato na construção das RFC nos anima por possibilitar a realização de pesquisas confiáveis e possíveis investigações de biomarcadores de doenças que possuem etiologias e fisiopatologias ainda desconhecidas como é o caso da FM. Também podemos utilizar tal método para avaliar e acompanhar o efeito de determinadas intervenções em diversas populações.

Podemos destacar como limitação do estudo, o fato das pacientes com diagnóstico de FM ingerirem medicamentos (antidepressivos, ansiolíticos, relaxantes musculares e analgésicos), os quais podem influenciar no sistema nervoso central. No entanto, não poderíamos excluir as pacientes que faziam uso de tais medicamentos, pois este fato impossibilitaria a realização do estudo, suscitaria viés de seleção e não representaria o perfil polifarmácia dessa população.

Nossas perspectivas são de continuarmos pesquisando sobre RFC complexas nessa mesma população de pacientes com FM, todavia aumentando a amostra e inserindo homens na pesquisa. Assim como, pretendemos estudar as RFC em outras populações (doença de Parkinson) e em outras condições de dor crônica como enxaqueca, lombalgia e dismenorrea.

Almejamos também elaborar novo protocolo de tarefa experimental (estímulo cognitivo) para realização de futuras pesquisas no Lapene, esse protocolo irá conter atividades de dupla tarefa e atividades para resolução de cálculos matemáticos, deixando assim essa tarefa experimental mais robusta. Reiteramos que a tarefa cognitiva que foi realizada no presente estudo é específica para avaliação da cognição, atenção e memória (teste de potencial evocado P300), não afetando a qualidade e relevância do estudo.

## 7. CONCLUSÕES

Pacientes com FM apresentaram dinâmica cerebral diferente de pessoas sem dor crônica. Tal representação foi encontrada na conectividade cortical reduzida, no aumento das conexões intra-hemisférica (homofilia) no hemisfério esquerdo e menor estabilidade cerebral durante o estímulo cognitivo nas pacientes com FM.

Mesmo acreditando que os achados do presente estudo são relevantes para compreensão da síndrome da FM, ainda são necessários novos estudos com os índices que utilizamos no presente estudo, para só assim conseguirmos entender a fisiopatologia desta doença e possivelmente descobriremos um biomarcador para seu diagnóstico. Com o diagnóstico sendo realizado de forma célere e confiável, o tratamento desses pacientes será adequado e não tardio, proporcionando uma melhor qualidade de vida para essa população.

## REFERÊNCIAS

- ABLIN, J. et al. Treatment of Fibromyalgia Syndrome: Recommendations of Recent Evidence- Based Interdisciplinary Guidelines with Special Emphasis on Complementary and Alternative Therapies Evid Based Complement Alternat Med. **Hindawi Publishing Corporation**, p. 7, 2013.
- ABLIN, J.; NEUMANN, L.; BUSKILA, D. Pathogenesis of fibromyalgia - A review. **Joint Bone Spine**, v. 75, n. 3, p. 273–279, 2008.
- ADLER-NEAL, A. L.; ZEIDAN, F. Mindfulness Meditation for Fibromyalgia: Mechanistic and Clinical Considerations. **Curr Rheumatol Rep**, v. 19, n. 9, p. 139–148, 2017.
- ALBERT, R.; BARABÁSI, A.-L. Statistical Mechanics of Complex Networks. **Rev Mod Phys**, v. 74, p. 47–97, 2002.
- ALLEN, H. N.; BOBNAR, H. J.; KOLBER, B. J. Left and right hemispheric lateralization of the amygdala in pain. **Progress in Neurobiology**, v. 196, n. July 2020, p. 101891, 2021.

- ALVES, N. T.; FUKUSIMA, S. S.; AZNAR-CASANOVA, J. A. Models of brain asymmetry in emotional processing. **Psychology & Neuroscience**, v. 1, n. 1, p. 63–66, 2008.
- AMAN, M. M. et al. Evidence-Based Non-Pharmacological Therapies for Fibromyalgia. **Current Pain and Headache Reports**, v. 22, n. 5, p. 1–5, 2018.
- ANDRADE, L. et al. Psychometric properties of the Portuguese version of the State-Trait Anxiety Inventory applied to college students: factor analysis and relation to the Beck Depression Inventory. **Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas médicas e biológicas / Sociedade Brasileira de Biofísica ... [et al.]**, v. 34, n. 3, p. 367–74, 2001.
- ANGHINAH, R. et al. Eletrencefalograma quantitativo e topográfico (mapeamento cerebral): estudo do padrão normal para uma população adulta. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 56, n. 1, p. 59–63, 1998.
- APKARIAN, A. V. et al. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. **European Journal of Pain**, v. 9, n. 4, p. 463, 2005.
- ARNOLD, L. M. et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. **Journal of Pain**, v. 20, n. 6, p. 611–628, 2019.
- ASHOURVAN, A. et al. **Multi-scale detection of hierarchical community architecture in structural and functional brain networks**. [s.l: s.n.]. v. 14
- AZEVEDO, A. P. **Estudo do Sinal Eletroencefalográfico (EEG) Aplicado a Interfaces Cérebro-Computador com uma Abordagem de Reconhecimento de Padrões**. [s.l.] Universidade Federal do Espírito Santo, 2005.
- BAILLOU, G. **Liber de Rheumatismo et pleuritide Dorsali**. [s.l: s.n.].
- BAIR, M. J.; KREBS, E. E. In the clinic®: fibromyalgia. **Annals of Internal Medicine**, v. 172, n. 5, p. ITC33–ITC48, 2020.
- BALFOUR, W. **Observations on the Pathology and Cure of Rheumatism**. [s.l: s.n.]. v. 11
- BALIKI, M. N. et al. Beyond Feeling : Chronic Pain Hurts the Brain , Disrupting the Default-Mode Network Dynamics. **The Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 6, p. 1398–1403, 2008.
- BANG, J. W. et al. Integrative top-down system metabolic modeling in experimental disease states via data-driven Bayesian methods. **Journal of Proteome Research**, v. 7, n. 2, p. 497–503, 2008.
- BARABÁSI, A.-L.; ALBERT, R.; JEONG, H. Mean-field theory for scale-free random networks. **Physica A**, v. 272, p. 173–187, 1999.
- BARABÁSI, A. L.; OLTVAI, Z. N. Network biology: Understanding the cell’s functional organization. **Nature Reviews Genetics**, v. 5, n. 2, p. 101–113, 2004.

- BARTKOWSKA, W.; SAMBORSKI, W.; MOJS, E. Cognitive functions, emotions and personality in woman with fibromyalgia. **Anthropologischer Anzeiger**, v. 75, n. 4, p. 271–277, 2018.
- BASSETT, D. S.; BULLMORE, E. T. Small-World Brain Networks Revisited. **Neuroscientist**, v. 23, n. 5, p. 499–516, 2017.
- BAZZICHI, L. et al. Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 25, n. 2, p. 225–230, 2007.
- BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso**. [s.l.] Artmed, 2016.
- BECK, A. T. et al. An Inventory for Measuring Depression, *Archives of General Psychiatry*, 4. p. 561–571, 1961.
- BECK, A. T. Cognitive Models of Depression. **Journal of Cognitive Psychotherapy**, v. 1, n. 1, p. 29–61, 1987.
- BECK, A. T.; STEER, R. A.; GARBIN, M. G. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. **Clinical Psychology Review**, v. 8, p. 77–100, 1988.
- BECK AT, WARD CH, MENDELSON M, MOC J, E. G. Inventory for Measuring Depression. **Library**, v. 4, p. 561–571, 1961.
- BELL, T. R. et al. Meta-analysis of cognitive performance in fibromyalgia Tyler. **J Clin Exp Neuropsychol**, v. 40, n. 7, p. 698–714, 2018.
- BELLATO, E. et al. Fibromyalgia syndrome: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. **Pain Research and Treatment**, v. 2012, n. June, 2012.
- BENNETT, R. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): A review of its development, current version, operating characteristics and uses. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 23, n. 5 SUPPL. 39, 2005.
- BENNETT, R. M. Fibrositis: misnomer for a common rheumatic disorder. **Western Journal of Medicine**, v. 134, n. 5, p. 405–413, 1981.
- BENNETT, R. M. et al. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 8, p. 1–11, 2007.
- BENNETT, R. M. Clinical Manifestations and Diagnosis of Fibromyalgia. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, v. 35, n. 2, p. 215–232, 2009.
- BIAGGIO, A. M. B. Ansiedade, raiva e depressão na concepção de C. D. Spielberger. **Revista de psiquiatria clínica**, v. 25, 1999.
- BIAGGIO, A. M. B.; NATALÍCIO, L.; SPIELBERGER, C. D. Desenvolvimento da forma

- experimental em português do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE)\*, de Spielberger. **Arquivo brasileiro de Psiquiatria aplicada**, v. 29, n. 3, p. 31–34, 1977.
- BILGE, U. et al. Prevalence of comorbid diseases in patients with fibromyalgia: A retrospective cross-sectional study. **Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 68, n. 5, p. 729–732, 2018.
- BLOCK, S. R. Fibromyalgia and the rheumatism: Common sense and sensibility. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, v. 19, n. 1, p. 61–78, 1993.
- BOLAND, E. W. Psychogenic rheumatism; the musculoskeletal expression of psychoneurosis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 6, n. 4, p. 195–203, 1947.
- BORCHERS, A. T.; GERSHWIN, M. E. Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, v. 49, n. 2, p. 100–151, 2015.
- BORSOOK, D. et al. Understanding Migraine through the Lens of Maladaptive Stress Responses: A Model Disease of Allostatic Load. **Neuron**, v. 73, n. 2, p. 219–234, 2012.
- BRESSLER, S. L.; MENON, V. Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 14, n. 6, p. 277–290, 2010.
- BRONZINO, J. . Principles of Electroencephalography. In: **The Biomedical Engineering Handbook**. Florida: [s.n.]. p. 201–212.
- BULLMORE, E.; SPORNS, O. Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, n. 3, p. 186–198, 2009.
- BURCKHARDT; CLARK; BENNETT. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: developed and validation. **Journal of Rheumatology**, v. vol 18, p. 728–33, 1991.
- BURGMER, M. et al. Decreased Gray Matter Volumes in the Cingulo-Frontal Cortex and the Amygdala in Patients With Fibromyalgia. **Psychosomatic Medicine**, v. 71, p. 566–573, 2009.
- BUSSE, J. W. et al. Systematic review and network meta-analysis of interventions for fibromyalgia: a protocol. **Systematic reviews**, v. 2, p. 18, 2013.
- CAGNIE, B. et al. Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 44, n. 1, p. 68–75, 2014.
- CANÁRIO, P. T. C. et al. **TVG e redes complexas : evidências de assinatura cerebral funcional no estudo entre indivíduos saudáveis e com fibromialgia**. [s.l: s.n.].
- CARVILLE, S. F. et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 67, n. 4, p. 536–541, 2008.
- CHENG, C. W. et al. Fibromyalgia: is it a neuropathic pain? **Pain management**, v. 8, n. 5, p.

377–388, 2018.

CHIALVO, D. R. Critical brain networks. **Physica A: Statistical Mechanics and its Applications**, v. 340, n. 4 SPEC. ISS., p. 756–765, 2004.

CIFRE, I. et al. Disrupted functional connectivity of the pain network in fibromyalgia. **Psychosomatic Medicine**, v. 74, n. 1, p. 55–62, 2012.

CLAUW, D. J. What is the meaning of “small fiber neuropathy” in fibromyalgia? **Pain**, v. 156, n. 11, p. 2115–2116, 2015.

COBANKARA, V. et al. The prevalence of fibromyalgia among textile workers in the city of Denizli in Turkey. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 14, n. 4, p. 390–394, 2011.

COHEN, J. **Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences**. 2<sup>a</sup> ed. New York: Department of Psychology, New York University: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, 1988.

COHEN, J. Statistical Power Analysis. **Current Directions in Psychological Science**, v. 1, n. 3, p. 98–101, 1992.

COLE, M. W.; SCHNEIDER, W. The cognitive control network: Integrated cortical regions with dissociable functions. **NeuroImage**, v. 37, n. 1, p. 343–360, 2007.

COLLURA, T. F. History and Evolution of Electroencephalographic Instruments and Techniques. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 10, n. 4, p. 476–504, 1993.

CORNELIUS, A. Narben und nerven: deutsche militärärztliche. **Anales de la Sociedad Científica Argentina**, v. 32, p. 657–673, 1903.

CREAC’H, C. et al. Functional MR imaging analysis of pain-related brain activation after acute mechanical stimulation. **American Journal of Neuroradiology**, v. 21, n. 8, p. 1402–1406, 2000.

CROFFORD, L. J. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of rheumatic diseases. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 31, n. 1, p. 1–13, 2002.

D’AGNELLI, S. et al. Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. **Molecular Pain**, v. 15, 2019.

DA SILVA SANTOS, R.; GALDINO, G. Endogenous systems involved in exercise-induced analgesia. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 69, n. 1, p. 3–13, 2018.

DAVIDSON, R. J. et al. Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation. **Psychosomatic Medicine**, v. 65, n. 4, p. 564–570, 2003.

DAVIDSON, R. J. The neural circuitry of emotion and affective style: prefrontal cortex and

- amygdala contributions. **Social Science Information**, v. 40, n. 1, p. 11–37, 2008.
- DEGHAN, M. et al. Coordinate-based (ALE) meta-analysis of brain activation in patients with fibromyalgia. **Human Brain Mapping**, v. 37, n. 5, p. 1749–1758, 2016.
- DESANTANA, J. M. et al. Definition of pain revised after four decades. **Brazilian Journal Of Pain**, v. 3, n. 3, p. 197–198, 2020.
- DING, M. et al. Analyzing coherent brain networks with Granger causality. **Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS**, p. 5916–5918, 2011.
- DORĐEVIĆ, J. et al. Specialization of cerebral hemispheres in humans. **Engrami**, v. 35, n. 3–4, p. 63–70, 2013.
- EULER, L. **Solutio problematis ad geometriam situs pertinentis**. [s.l: s.n.].
- FALLANI, F. D. . et al. Multiple pathways analysis of brain functional networks from eeg signals: An application to real data. **Brain Topography**, v. 23, n. 4, p. 344–354, 2011.
- FALLANI, F. D. V. et al. A graph-theoretical approach in brain functional networks. Possible implications in EEG studies. **Nonlinear Biomedical Physics**, v. 4, n. SUPPL. 1, 2010.
- FALLON, N. et al. Altered theta oscillations in resting EEG of fibromyalgia syndrome patients. **European Journal of Pain (United Kingdom)**, v. 22, n. 1, p. 49–57, 2018.
- FLODIN, P. et al. Fibromyalgia is associated with decreased connectivity between pain- and sensorimotor brain areas. **Brain Connectivity**, v. 4, n. 8, p. 587–594, 2014.
- FRANÇOIS, C. et al. Right structural and functional reorganization in four-year-old children with perinatal arterial ischemic stroke predict language production. **eNeuro**, v. 6, n. 4, 2019.
- FRANÇOIS, C. et al. Signatures of brain plasticity supporting language recovery after perinatal arterial ischemic stroke. **Brain and Language**, v. 212, n. September 2020, p. 8, 2021.
- FREGONEZI, G. et al. Heart rate variability in myotonic dystrophy type 1 patients. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 98, n. 4, p. 353–361, 2012.
- FRIES, P. A mechanism for cognitive dynamics: Neuronal communication through neuronal coherence. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 9, n. 10, p. 474–480, 2005.
- GALVEZ-SÁNCHEZ, C. M.; REYES DEL PASO, G. A. Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Critical Review and Future Perspectives. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 4, p. 1219, 2020.
- GLASS, J. et al. Executive function in chronic pain patients and healthy controls: Different cortical activation during response inhibition in fibromyalgia. **Pain**, v. 12, n. 12, p. 1219–1229, 2011.

- GLASS, J. M. Review of Cognitive Dysfunction in Fibromyalgia: A Convergence on Working Memory and Attentional Control Impairments. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, v. 35, n. 2, p. 299–311, 2009.
- GLASS, J. M.; PARK, D. C. Cognitive Dysfunction in Fibromyalgia. **Current Rheumatology Reports**, v. 3, p. 123–127, 2001.
- GONZÁLEZ-ROLDÁN, A. M. et al. Altered dynamic of EEG oscillations in fibromyalgia patients at rest. **Pain Medicine (United States)**, v. 17, n. 6, p. 1058–1068, 2016.
- GONZÁLEZ-VILLAR, A. J. et al. Patients with fibromyalgia show increased beta connectivity across distant networks and microstates alterations in resting-state electroencephalogram. **NeuroImage**, v. 223, n. June, 2020.
- GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L. H. S. G. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 29, n. 4, p. 453–457, 1996.
- GRACELY, R. H. et al. Functional Magnetic Resonance Imaging Evidence of Augmented Pain Processing in Fibromyalgia. **Arthritis & Rheumatism**, v. 46, n. 5, p. 1333–1343, 2002.
- GUIMERÀ, R.; AMARAL, L. A. N. Functional cartography of complex metabolic networks. **Nature**, v. 433, p. 895–900, 2005.
- HARGROVE, J. B. et al. Quantitative electroencephalographic abnormalities in fibromyalgia patients. **Clinical EEG and Neuroscience**, v. 41, n. 3, p. 132–139, 2010.
- HÄUSER, W. et al. Emotional, physical, and sexual abuse in fibromyalgia syndrome: A systematic review with Meta-Analysis. **Arthritis Care and Research**, v. 63, n. 6, p. 808–820, 2011.
- HELFENSTEIN, M.; GOLDENFUM, M. A.; SIENA, C. A. F. Fibromyalgia: Clinical and occupational aspects. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 3, p. 358–365, 2012.
- HEYMANN, R. E. et al. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 1, p. 56–66, 2010.
- HOLME, P.; SARAMÄKI, J. Temporal networks as a modeling framework. **Understanding Complex Systems**, p. 1–14, 2013.
- INANICI, F.; YUNUS, M. B. History of fibromyalgia: Past to present. **Current Pain and Headache Reports**, v. 8, n. 5, p. 369–378, 2004.
- INGALHALIKAR, M. et al. Sex differences in the structural connectome of the human brain. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 111, n. 2, p. 823–828, 2014.

- INMAN, T. Remarks on myalgia or muscular pain. **BMJ**, p. 407–408, 1858.
- JABLONKA, J. A. et al. The Role of Interhemispheric Interactions in Cortical Plasticity. **Frontiers in Neuroscience**, v. 15, n. July, p. 1–11, 2021.
- JASPER, H. H. **The 10/20 international electrode system** **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, 1958.
- JENSEN, K. B. et al. Patients with fibromyalgia display less functional connectivity in the brain's pain inhibitory network. **Molecular Pain**, v. 8, p. 1–9, 2012.
- JENSEN, M. P. et al. Pain Catastrophizing and EEG-Alpha Asymmetry HHS Public Access. **Clin J Pain**, v. 31, n. 10, p. 852–858, 2015.
- JENSEN, M. P.; KAROLY, P.; BRAVER, S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. **Pain**, v. 27, n. 1, p. 117–126, 1986.
- JI, G.; NEUGEBAUER, V. Hemispheric lateralization of pain processing by amygdala neurons. **Journal of Neurophysiology**, v. 102, n. 4, p. 2253–2264, 2009.
- JONES, C. J.; RUTLEDGE, D. N.; AQUINO, J. Predictors of physical performance and functional ability in people 50+ with and without fibromyalgia. **Journal of Aging and Physical Activity**, v. 18, n. 3, p. 353–368, 2010.
- JONES, G. T. et al. The prevalence of fibromyalgia in the general population: A comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. **Arthritis and Rheumatology**, v. 67, n. 2, p. 568–575, 2015.
- JONES, J. et al. Self-Assessed Physical Function Levels Of Women with Fibromyalgia. A National Survey. **Women's Health Issues**, v. 18, n. 5, p. 406–412, 2008.
- KAISER, D. A. Basic principles of quantitative EEG. **Journal of Adult Development**, v. 12, n. 2–3, p. 99–104, 2005.
- KAPLAN, C. M. et al. Functional and neurochemical disruptions of brain hub topology in chronic pain. **Pain**, v. 160, n. 4, p. 973–983, 2019.
- KATZ, J.; MELZACK, R. Measurement of Pain. **Surgical Clinics of North America**, v. 79, n. 2, p. 231–252, 1999.
- KELSEY, J. L. et al. **Methods in observational epidemiology**. [s.l.: s.n.]. v. 10
- KIRSCHSTEIN, T.; KÖHLING, R. What is the source of the EEG? **Clinical EEG and Neuroscience**, v. 40, n. 3, p. 146–149, 2009.
- KLEM, G. H. et al. The ten-twenty electrode system of the International Federation. **Electroencephalogr Clin Neuropsychol Suppl**, v. 52, p. 3–6, 1999.
- KONG, J. et al. Altered resting state functional connectivity of the cognitive control network in fibromyalgia and the modulation effect of intervention. **Brain Imaging Behav**, v. 13, n. 2,

p. 482–492, 2020a.

KONG, X. Z. et al. Mapping cortical brain asymmetry in 17,141 healthy individuals worldwide via the ENIGMA consortium. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 115, n. 22, p. E5154–E5163, 2018.

KONG, X. Z. et al. Mapping brain asymmetry in health and disease through the ENIGMA consortium. **Human Brain Mapping**, v. 43, n. 1, p. 167–181, 2020b.

KOSEK, E. et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? **Pain**, v. 157, n. 7, p. 1382–1386, 2016.

KRACKHARDT, D.; STERN, R. N. Informal Networks and Organizational Crises: An Experimental Simulation. **Social Psychology Quarterly**, v. 51, n. 2, p. 123, 1988.

KREMER, E.; ATKINSON, J H.; IGNELZI, R. J. Measurement of pain: Patient preference does not confound pain measurement. **Pain**, v. 10, n. 2, p. 241–248, 1981.

LANDRØ, N. I. et al. The extent of neurocognitive dysfunction in a multidisciplinary pain centre population. Is there a relation between reported and tested neuropsychological functioning? **Pain**, v. 154, n. 7, p. 972–977, 2013.

LEAVITT, F. et al. Cognitive and dissociative manifestations in fibromyalgia. **Journal of Clinical Rheumatology**, v. 8, n. 2, p. 77–84, 2002.

LEE, J.-Y. et al. Comparison of complex regional pain syndrome and fibromyalgia. **Medicine**, v. 98, n. 7, p. e14452, 2019.

LEGRAIN, V. et al. A neurocognitive model of attention to pain: Behavioral and neuroimaging evidence. **Pain**, v. 144, n. 3, p. 230–232, 2009.

LEGRAIN, V. et al. The pain matrix reloaded: A salience detection system for the body. **Progress in Neurobiology**, v. 93, n. 1, p. 111–124, 2011.

LELIC, D. et al. Electrophysiology as a tool to unravel the origin of pancreatic pain. **World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology**, v. 5, n. 1, p. 33–39, 2014.

LEMSTRA, M.; OLSZYNSKI, W. P. The effectiveness of multidisciplinary rehabilitation in the treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial. **The Clinical journal of pain**, v. 21, n. 2, p. 166–74, 2005.

LI, H. et al. Adjustment of synchronization stability of dynamic brain-networks based on feature fusion. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 13, n. April, 2019.

LÓPEZ, J. N.; DEL MORAL BERGÓS, R.; MARIJUÁN, P. C. Significant new quantitative EEG patterns in fibromyalgia. **European Journal of Psychiatry**, v. 29, n. 4, p. 277–292, 2015.

MALTA, M. et al. STROBE initiative : guidelines on. **Rev Saúde Pública**, v. 44, n. 3, p. 1–5,

2010.

MAREN, S. Synaptic mechanisms of associative memory in the amygdala. **Neuron**, v. 47, n. 6, p. 783–786, 2005.

MARKOSOVÁ, M.; FRANZ, L.; BENUSKOVÁ, L. Topology of Brain Functional Networks: Towards the Role of Genes. In: **Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)**. [s.l.: s.n.]. v. 5157 LNCSp. 111–118.

MARQUES, A. P. et al. Validação da versão Brasileira do Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 46, n. 1, p. 24–31, 2006.

MAS, A. J. et al. Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: Results from a nationwide study in Spain. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 26, n. 4, p. 519–526, 2008.

MCEWEN, B. S.; STELLAR, E. Stress and individual. **Arch Intern Med.**, v. 153, p. 2093–2101, 1993.

MELZACK, R. From the gate to the neuromatrix. **Pain**, v. 21, n. 4, p. 94–95, 1999.

MELZACK, R. Pain and the Neuromatrix in the Brain. **Journal of Dental Education**, v. 65, n. 12, p. 1378–1382, 2001.

MESULAM, M. Large scale neurocognitive networks and distributed processing for attention. **Annals of neurology**, v. 25, n. 5, p. 597–613, 1990.

MILETTO PETRAZZINI, M. E. et al. Brain and Behavioral Asymmetry: A Lesson From Fish. **Frontiers in Neuroanatomy**, v. 14, n. March, p. 1–22, 2020.

MILO, R. et al. Network motifs: Simple building blocks of complex networks. **Science**, v. 298, n. 5594, p. 824–827, 2002.

MORIARTY, O.; MCGUIRE, B. E.; FINN, D. P. The effect of pain on cognitive function: A review of clinical and preclinical research. **Progress in Neurobiology**, v. 93, n. 3, p. 385–404, 2011.

MUNIAN, S. et al. **Analysis of Real Time EEG Signals**. [s.l.] Linnaeus University, 2014.

NAPADOW, V. et al. Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. **Arthritis and Rheumatism**, v. 62, n. 8, p. 2545–2555, 2010.

NEECK, G. Neuroendocrine and hormonal perturbations and relations to the serotonergic system in fibromyalgia patients. **Scandinavian Journal of Rheumatology, Supplement**, v. 29, n. 113, p. 8–12, 2000.

NEWMAN, M. E. J. The structure and function of complex networks. **SIAM Review**, v. 45, n. 2, p. 167–256, 2003.

- NICKEL, M. M. et al. Brain oscillations differentially encode noxious stimulus intensity and pain intensity. **NeuroImage**, v. 148, n. September 2016, p. 141–147, 2017.
- ÖNCÜ, J. Fibromyalgia syndrome : An approach to pathogenesis , current and novel treatments. **OA Arthritis**, v. 1, n. 2, p. 1–4, 2013.
- PEREDA, E.; QUIROGA, R. Q.; BHATTACHARYA, J. Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals. **Progress in Neurobiology**, v. 77, n. 1–2, p. 1–37, 2005.
- PERROT, S. If fibromyalgia did not exist, we should have invented it. a short history of a controversial syndrome. **Reumatismo**, v. 64, n. 4, p. 186–193, 2012.
- PETZKE, F.; CLAUW, D. J. Sympathetic nervous system function in fibromyalgia. **Current rheumatology reports**, v. 2, n. 2, p. 116–123, 2000.
- PLONER, M.; MAY, E. S. Electroencephalography and magnetoencephalography in pain research - Current state and future perspectives. **Pain**, v. 159, n. 2, p. 206–211, 2018.
- QUEIROZ, L. P. Worldwide epidemiology of fibromyalgia topical collection on fibromyalgia. **Current Pain and Headache Reports**, v. 17, n. 8, 2013.
- RAJA, S. N. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, v. 161, n. 9, p. 1976–1982, 2020.
- RODRIGUES SENNA, É. et al. Prevalence of Rheumatic Diseases in Brazil: A Study Using the COPCORD Approach. **Journal of Rheumatology**, v. 31, n. 3, p. 594–597, 2004.
- ROSÁRIO, R. S. et al. Motif-Synchronization: A new method for analysis of dynamic brain networks with EEG. **Physica A: Statistical Mechanics and its Applications**, v. 439, p. 7–19, 2015.
- ROSÁRIO, R. S.; MIRANDA, J. G. V. **Redes Cerebrais Dinâmicas: um estudo sobre os padrões da conectividade funcional do cérebro**. [s.l: s.n.].
- ROSENTHAL, J. A. Qualitative descriptors of strength of association and effect size. **Journal of Social Service Research**, v. 21, n. 4, p. 37–59, 1996.
- RUBINOV, M.; SPORNS, O. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. **NeuroImage**, v. 52, n. 3, p. 1059–1069, 2010.
- SALEMI, S. et al. Detection of interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, and tumor necrosis factor- $\alpha$  in skin of patients with fibromyalgia. **Journal of Rheumatology**, v. 30, n. 1, p. 146–150, 2003.
- SANEI, S.; CHAMBERS, J. . . **EEG Signal Processing**. [s.l: s.n.].
- SANTANA, J. E. R. S. et al. Altered Dynamic Brain Connectivity in Individuals With Sickle Cell Disease and Chronic Pain Secondary to Hip Osteonecrosis. **Clinical EEG and Neuroscience**, p. 1–10, 2021.
- SARNTHEIN, J. et al. Increased EEG power and slowed dominant frequency in patients with

- neurogenic pain. **Brain**, v. 129, n. 1, p. 55–64, 2006.
- SARZI-PUTTINI, P. et al. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 16, n. 11, p. 645–660, 2020.
- SCHREPF, A. et al. Endogenous opioidergic dysregulation of pain in fibromyalgia: a PET and fMRI study Andrew. **Physiology & behavior**, v. 157, n. 10, p. 2217–2225, 2016.
- SEMINOWICZ, D. A.; DAVIS, K. D. Pain enhances functional connectivity of a brain network evoked by performance of a cognitive task. **Journal of Neurophysiology**, v. 97, n. 5, p. 3651–3659, 2007.
- SEMINOWICZ, D. A.; MOAYEDI, M. The Dorsolateral Prefrontal Cortex in Acute and Chronic Pain. **Journal of Pain**, v. 18, n. 9, p. 1027–1035, 2017.
- SEO, J. et al. Working memory impairment in fibromyalgia patients associated with altered frontoparietal memory network. **PLoS ONE**, v. 7, n. 6, p. 1–10, 2012.
- SHARMA, S. K. et al. Organization in complex brain networks: Energy distributions and phase shift. **Journal of Theoretical Biology**, v. 476, p. 30–35, 2019.
- SHELINE, Y. I. et al. Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, n. 24, p. 11020–11025, 2010.
- SILVA, B. B. M. et al. Statistical characterization of an ensemble of functional neural networks. **European Physical Journal B**, v. 85, n. 10, 2012.
- SILVA, T. O. B. et al. Dinâmica Temporal De Redes Funcionais Corticais Em Portadores De Alzheimer. **Rev. Saúde.com**, v. 15, n. 2, p. 1517–1526, 2019.
- SINGER, W. Temporal Coherence: A Versatile Code for the Definition of Relations. **The Senses: A Comprehensive Reference**, v. 2, p. 1–9, 2008.
- SMYTHE, H. A.; MOLDOFSKY, H. Two contributions to understanding of the “fibrositis” syndrome. **Bulletin on the Rheumatic Diseases**, v. 28, n. 1, p. 928–931, 1977.
- SNYDER, S. H.; PASTERNAK, G. W. Historical review: Opioid receptors. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 24, n. 4, p. 198–205, 2003.
- SOUSA, R. DE A. **Redes de integração Preferencial: Um modelo de Redes Complexas com Dinâmica de Arestas Ponderadas**. [s.l: s.n.].
- SOUZA, J. B. DE; PERISSINOTTI, D. M. N. The prevalence of fibromyalgia in Brazil – a population-based study with secondary data of the study on chronic pain prevalence in Brazil. **Brazilian Journal Of Pain**, v. 1, n. 4, p. 345–348, 2018.
- SPIELBERGER, C. D.; GORSUCH, R. L.; LUSHENE, R. E. Manual for the State-Trait

- Anxiety Inventory. **Consulting Psychologists Press**, 1970.
- SPORNS, O. et al. Organization, development and function of complex brain networks. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 8, n. 9, p. 418–425, 2004.
- SPORNS, O. The human connectome: A complex network. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1224, n. 1, p. 109–125, 2011.
- SPORNS, O.; BETZEL, R. F. Modular Brain Networks. **Annu Rev. Psychol**, v. 67, p. 613–640, 2016.
- SPORNS, O.; HONEY, C. J. Small worlds inside big brains. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 103, n. 51, p. 19219–19220, 2006.
- STAM, C. J. Characterization of anatomical and functional connectivity in the brain: A complex networks perspective. **International Journal of Psychophysiology**, v. 77, n. 3, p. 186–194, 2010.
- STAM, C. J.; REIJNEVELD, J. C. Graph theoretical analysis of complex networks in the brain. **Nonlinear Biomedical Physics**, v. 1, p. 1–19, 2007.
- STAUD, R.; RODRIGUEZ, M. E. Mechanisms of disease: Pain in fibromyalgia syndrome. **Nature Clinical Practice Rheumatology**, v. 2, n. 2, p. 90–98, 2006.
- STERNE JAC, HIGGINS JPT, R. B. ON B. OF THE D. G. FOR A.-N. et al. A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI). **Version 1.0.0**, n. September, p. Version 1.0.0, 2014.
- STISI, S. et al. Etiopathogenetic mechanisms of fibromyalgia syndrome. **Reumatismo**, v. 60, n. 1s, p. 25–35, 2011.
- STOCKMAN, R. The causes, pathology, and treatment of chronic rheumatism. **Edinb. Med**, v. 15, p. 107–116, 1904.
- SUBHA, D. P. et al. EEG signal analysis: a survey. **Journal of medical systems**, v. 34, n. 2, p. 195–212, 2010.
- TEPLAN, M. FUNDAMENTALS OF EEG MEASUREMENT. **Measurement Science Review**, v. 2, n. 2, p. 59–64, 2002.
- TESIO, V. et al. Are fibromyalgia patients cognitively impaired? Objective and subjective neuropsychological evidence. **Arthritis Care and Research**, v. 67, n. 1, p. 143–150, 2015.
- TORTA, D. M. et al. Attention to pain! A neurocognitive perspective on attentional modulation of pain in neuroimaging studies. **Cortex**, v. 89, p. 120–134, 2017.
- TOUTAIN, T. G. et al. Does meditation lead to a stable mind? Synchronous stability and time-varying graphs in meditators. **Journal of Complex Networks**, v. 8, n. 6, p. 1–14, 2021a.
- TOUTAIN, T. G. L. DE O. et al. Brain Asymmetry in Pain Affective Modulation. **Pain**

**Medicine**, n. 88882, p. 1–31, 2021b.

TOUTAIN, T. G. L. DE O.; SENA, E. P. DE; ROSÁRIO, R. S. DO. **Avaliação da Estabilidade Cerebral e Conexões Intra e Inter-hemisféricas na Modulação Afetiva da Dor**. [s.l: s.n.].

TUCKUTE, G. et al. Frontal language areas do not emerge in the absence of temporal language areas: A case study of an individual born without a left temporal lobe. **Brain and Language**, v. 212, n. September 2020, p. 1–48, 2022.

ÜÇEYLER, N. et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. **Brain**, v. 136, n. 6, p. 1857–1867, 2013.

ÜÇEYLER, N. et al. Etiology and pathophysiology of fibromyalgia syndrome: Updated guidelines 2017, overview of systematic review articles and overview of studies on small fiber neuropathy in FMS subgroups. **Schmerz**, v. 31, n. 3, p. 239–245, 2017.

UTIANSKI, R. L. et al. Graph theory network function in parkinson’s disease assessed with electroencephalography. **Clinical Neurophysiology**, v. 127, n. 5, p. 2228–2236, 2016.

VALLEIX, F. L. I. *Traité des névralgies ou affections douloureuses des nerfs*. **Paris: J.-B. Baillière**, 1841.

VAN STRAATEN, E. C. W.; STAM, C. J. Structure out of chaos: Functional brain network analysis with EEG, MEG, and functional MRI. **European Neuropsychopharmacology**, v. 23, n. 1, p. 7–18, 2013.

VANNESTE, S. et al. Resting state electrical brain activity and connectivity in fibromyalgia. **PLoS ONE**, v. 12, n. 6, p. 1–20, 2017.

VILLEMURE, C.; BUSHNELL, M. C. Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? **Pain**, v. 95, p. 195–199, 2002.

VISSER, M. et al. Reliability and validity of the Beck Depression Inventory in patients with Parkinson’s disease. **Movement Disorders**, v. 21, n. 5, p. 668–672, 2006.

WALLACE, D. J. et al. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: A hypothesis and pilot study. **Rheumatology**, v. 40, n. 7, p. 743–749, 2001.

WANG, S. M. et al. Fibromyalgia diagnosis: A review of the past, present and future. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 15, n. 6, p. 667–679, 2015.

WEBSTER, JOHN G. **Medical Instrumentation. Application and Design**. [s.l: s.n.].

WHATTS, D. J.; STROGATZ, S. H. Collective dynamics of “small-world” networks. **Nature**, v. 393, n. 6684, p. 440–442, 1998.

WILLIAMSON, A.; HOGGART, B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. **J Clin Nurs**, v. 14, n. 7, p. 798–804, 2005.

- WOLFE, F. et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. **Arthritis and rheumatism**, v. 33, n. 2, p. 160–72, 1990.
- WOLFE, F. Fibromyalgia wars. **Journal of Rheumatology**, v. 36, n. 4, p. 671–678, 2009.
- WOLFE, F. et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. **Arthritis Care and Research**, v. 62, n. 5, p. 600–610, 2010a.
- WOLFE, F. et al. The American College of Rheumatology Critérios de diagnóstico preliminares para fibromialgia e medição da gravidade dos sintomas. v. 62, n. 5, p. 600–610, 2010b.
- WOLFE, F. et al. Mortality in fibromyalgia: A study of 8,186 patients over thirty-five years. **Arthritis Care and Research**, v. 63, n. 1, p. 94–101, 2011.
- WOLFE, F. et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 46, n. 3, p. 319–329, 2016.
- WOLFE, F.; HÄUSER, W. Fibromyalgia diagnosis and diagnostic criteria. **Annals of Medicine**, v. 43, n. 7, p. 495–502, 2011.
- YUNUS, M. B. Fibromyalgia and Overlapping Disorders: The Unifying Concept of Central Sensitivity Syndromes. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 36, n. 6, p. 339–356, 2007.
- YUNUS, M. B. Central Sensitivity Syndromes: A New Paradigm and Group Nosology for Fibromyalgia and Overlapping Conditions, and the Related Issue of Disease versus Illness. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 37, n. 6, p. 339–352, 2008.
- ZAKI, J. et al. Different circuits for different pain: Patterns of functional connectivity reveal distinct networks for processing pain in self and others. **Soc Neurosci**, v. 2, n. 3–4, p. 276–291, 2007.



## APÊNDICE A

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Caro Participante,

Estamos realizando um estudo intitulado “**Efeitos neurofisiológicos e clínicos promovidos pela gameterapia e pelos exercícios convencionais em pacientes com fibromialgia**”, conduzida pela fisioterapeuta Msc. Akeline Santos de Almeida, sob orientação da Prof. Dr<sup>a</sup> Josimari Melo de Santana. O estudo tem como objetivo investigar os efeitos neurofisiológicos e correlacionar com os desfechos clínicos promovidos pela gameterapia e pelos exercícios convencionais em pacientes com Fibromialgia. Estamos oferecendo tratamento através de exercícios físicos convencionais e com a gameterapia, composto por trinta e seis sessões, com duração de sessenta minutos, realizadas três vezes por semana. As participantes da pesquisa serão distribuídas aleatoriamente em um dos grupos do estudo: Grupo Gameterapia; Grupo Exercícios Convencionais; Grupo Espera e serão avaliadas antes, durante e após a intervenção através das escalas, questionários e exames com o objetivo de avaliar dor, qualidade de vida, qualidade do sono, ansiedade, depressão, temperatura corporal, coleta sanguínea de 10 ml de sangue para avaliação do perfil imunológico e hormonal, atividade elétrica cerebral e cardíaca. O benefício da sua participação no estudo será a contribuição para fundamentar o conhecimento sobre a prática de exercícios físicos na melhora da dor, qualidade de vida e do sono, redução da ansiedade e depressão em pessoas com fibromialgia. O experimento não trará nenhum risco para saúde das participantes, a não ser os riscos da coleta sanguínea que podem incluir dor e/ou hematoma (mancha roxa na pele). Raramente pode ocorrer um pequeno coágulo sanguíneo ou infecção no local da picada da agulha, sendo que qualquer risco ou mal estar ocorrido durante a presente pesquisa deve ser comunicado aos pesquisadores, sendo de inteira responsabilidade destes. A avaliação com os questionários e com os equipamentos pode levar ao constrangimento das participantes da pesquisa. A sua participação no estudo é voluntária, podendo interromper a participação a qualquer momento sem que isto incorra a qualquer penalidade ou prejuízo. Não existe nenhum tipo de seguro de saúde ou de vida que possa vir a beneficiar o participante, em função da sua participação neste estudo. As informações obtidas no estudo serão mantidas em sigilo e não poderão ser consultadas por pessoas leigas sem a autorização oficial do participante. Estas informações só poderão ser utilizadas para fins estatísticos, científicos ou didáticos, desde que fique resguardada a privacidade do participante da pesquisa. Este documento foi elaborado de acordo com as normas regulamentadas de pesquisa envolvendo seres humanos, atendendo à Resolução Nº 466, de doze (12) de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Caso você concorde em participar da presente pesquisa, assine ao final deste documento, que possui duas vias, sendo uma via sua e outra do pesquisador responsável pela pesquisa. **Para as questões relacionadas a este estudo, não hesite em solicitar esclarecimentos através do telefone da pesquisadora Akeline Santos de Almeida, celular: (79) 99863-5760, email: akelinefisioterapeuta@gmail.com.**

Aracaju, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

---

Assinatura do voluntário

---

Assinatura do pesquisador(a)

**APÊNDICE B**  
**FICHA DE AVALIAÇÃO**

**ANAMNESE:**

Nome: \_\_\_\_\_ Idade \_\_\_\_\_ Cor: \_\_\_\_\_

Est. Civil: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_\_ Naturalidade: \_\_\_\_\_

Grau de Instrução: \_\_\_\_\_ Data da Avaliação: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_ Ocupação: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_ Tel: \_\_\_\_\_

Data do diagnóstico: \_\_\_\_\_ Data do início do quadro: \_\_\_\_\_

Sintoma inicial: \_\_\_\_\_

Fatores de piora da dor: \_\_\_\_\_

Fatores de melhora da dor: \_\_\_\_\_

Medicação \_\_\_\_\_ em \_\_\_\_\_ uso \_\_\_\_\_ e  
horário: \_\_\_\_\_

Efeitos colaterais da medicação: \_\_\_\_\_

Faz uso de medicação SOS? Qual? Freq.? \_\_\_\_\_

Faz acompanhamento psicológico? \_\_\_\_\_

Faz uso de anticoncepcional ou TRH? \_\_\_\_\_

Período do ciclo menstrual? \_\_\_\_\_

Faz uso de Reposição Hormonal? \_\_\_\_\_

Outras patologias: \_\_\_\_\_

( ) tabagismo ( ) etilismo

Obs.: \_\_\_\_\_ Data

de entrevista \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data do início do tratamento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**QUESTIONÁRIOS:**

	<b>Avaliação</b>	<b>Reavaliação 1</b>	<b>Reavaliação 2</b>
FIQ			
SF-36			
DOR			

Depressão de Beck			
Índice de Pittsburgh			
IDATE-E IDATE-T			
Catastrofização da dor			

**CPM:**

Avaliação		
Antes	Durante	Depois

**SOMAÇÃO TEMPORAL:**

	1''	10''	20''	30''
Avaliação				

**LDP:**

	Avaliação					
	Direito			Esquerdo		
Suboccipital						
Trapézio						
Supraespinhoso						
Glúteo						
Trocanter						
Joelho						
Cervical						
2º Costo-condral						
Epicôndilo lateral						

**APÊNDICE C**  
**TABELAS COM MÉDIAS E DESVIOS PADRÃO DOS ÍNDICES DAS REDES**  
**FUNCIONAIS**

Tabela 3. Representação das médias e desvio padrão da conectividade cortical (Kp total) e dos hemisférios esquerdo e direito no Grupo controle (GCO) e Grupo fibromialgia (GFM).

	Condição	Kp total	Kp HE	Kp HD
GCO	Basal	118292.6 ± 15082	110328 ± 25614	109033 ± 27405
	Estímulo	84936.5 ± 20225	78699.6 ± 19680	76413 ± 20246
GFM	Basal	98376.9 ± 13263	91002.2 ± 21110	94198.5 ± 29641
	Estímulo	60461.7 ± 17181	54531.6 ± 16635	54623.0 ± 15678
TOTAL	Basal	108334.7 ± 10023	100665.8 ± 9471	101615.9 ± 10299
	Estímulo	72699.1 ± 2788	66615.6 ± 2706	65518.3 ± 2676

Tabela 4. Representação das médias e desvio padrão da conectividade cortical (Kp) por regiões na condição basal e durante estímulo cognitivo no controle (Grupo CO) e Grupo fibromialgia (Grupo FM).

	Grupos	Basal	Estímulo
Frontal	GCO	88275.2 ± 26039	72635.6 ± 18777
	GFM	77628.6 ± 27472	44093.8 ± 16385
C. Parietal	GCO	152188.2 ± 21502	111368.0 ± 18777
	GFM	122636.7 ± 24305	81151 ± 26940
Occipital	GCO	127448.0 ± 29445	83815.3 ± 22550
	GFM	108803.2 ± 26441	71066.8 ± 23921
Temp D	GCO	98545.6 ± 27897	55565.9 ± 21675
	GFM	85707 ± 21145	43904.9 ± 14118
Temp E	GCO	100118.7 ± 26996	57908.8 ± 20260
	GFM	77622 ± 60530	41006.3 ± 14888

Tabela 5. Representação das médias e desvio padrão da homofilia cortical (Eindex total) e dos hemisférios esquerdo e direito no Grupo controle (Grupo CO) e Grupo fibromialgia (Grupo FM).

	Condição	Eindex total	Eindex HE	Eindex HD
GCO	Basal	$-0.155 \pm 0.043$	$-0.162 \pm 0.031$	$-0.150 \pm 0.03$
	Estímulo	$-0.234 \pm 0.065$	$-0.245 \pm 0.014$	$-0.223 \pm 0.02$
GFM	Basal	$-0.203 \pm 0.022$	$-0.188 \pm 0.028$	$-0.218 \pm 0.027$
	Estímulo	$-0.263 \pm 0.06$	$-0.264 \pm 0.013$	$-0.264 \pm 0.018$
TOTAL	Basal	$-0.179 \pm 0.017$	$-0.175 \pm 0.021$	$-0.184 \pm 0.020$
	Estímulo	$-0.249 \pm 0.009$	$-0.255 \pm 0.010$	$-0.243 \pm 0.014$

Tabela 6. Representação das médias e desvio padrão da homofilia (Eindex) por regiões na condição basal e durante estímulo cognitivo no Grupo controle (Grupo CO) e Grupo fibromialgia (Grupo FM).

	Grupos	Basal	Estímulo
Frontal	GCO	$-0.105 \pm 0.025$	$-0.158 \pm 0.017$
	GFM	$-0.154 \pm 0.023$	$-0.201 \pm 0.015$
C. Parietal	GCO	$-0.125 \pm 0.022$	$-0.199 \pm 0.018$
	GFM	$-0.173 \pm 0.019$	$-0.238 \pm 0.016$
Occipital	GCO	$-0.132 \pm 0.036$	$-0.200 \pm 0.025$
	GFM	$-0.170 \pm 0.032$	$-0.229 \pm 0.023$
Temp D	GCO	$-0.265 \pm 0.039$	$-0.397 \pm 0.022$
	GFM	$-0.338 \pm 0.035$	$-0.408 \pm 0.02$
Temp E	GCO	$-0.285 \pm 0.04$	$-0.401 \pm 0.02$
	GFM	$-0.307 \pm 0.036$	$-0.396 \pm 0.018$

Tabela 7. Representação das médias e desvio padrão do coeficiente de variação da aresta (CVA) e coeficiente de variação da aglomeração (CVAg) do Grupo controle (Grupo CO) e Grupo fibromialgia (Grupo FM).

	Condição	CVA	CVAg
GCO	Basal	71.26 ± 10.36	57.76 ± 16.3
	Estímulo	71.02 ± 7.00	60.12 ± 9.61
GFM	Basal	69.96 ± 11.00	61.31 ± 16.19
	Estímulo	73.58 ± 9.24	75.40 ± 17.76
TOTAL	Basal	70.61 ± 1.60	59.53 ± 2.43
	Estímulo	72.30 ± 1.25	67.76 ± 2.21

**ANEXO A**  
**PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA**



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** EFEITOS NEUROFISIOLÓGICOS E CLÍNICOS PROMOVIDOS PELA GAMETERAPIA EM FIBROMIÁLGICOS: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

**Pesquisador:** Josimari Melo de Santana

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 03303518.8.0000.5546

**Instituição Proponente:** FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.144.429

**Apresentação do Projeto:**

Projeto de pesquisa vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Sergipe. A pesquisadora informa financiamento próprio.

Trata-se de estudo tipo ensaio clínico randomizado, controlado e duplamente encoberto. Os investigadores que aplicarão o tratamento serão devidamente treinados para fazerem as mesmas abordagens de feedback verbal e motivacional com as participantes da pesquisa, inclusive estes investigadores tratarão ambos os grupos.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Investigar os efeitos neurofisiológicos, sensoriais, físicos, emocionais e sociais promovidos pela gameterapia e pelos exercícios físicos convencionais em pacientes com fibromialgia.

**Objetivo Secundário:**

Avaliar os efeitos da gameterapia e dos exercícios físicos convencionais:

- na intensidade de dor em repouso e em movimento, no limiar de dor por pressão, no limiar sensitivo cutâneo de pacientes com fibromialgia;
- no impacto da fibromialgia na vida desses pacientes;
- na função motora e na incapacidade física;

**ANEXO B- QIF**  
**Questionário de Impacto da Fibromialgia**

1- Com que frequência você consegue	Sempre	Quase sempre	De vez em quando	Nunca
a) Fazer compras	0	1	2	3
b) Lavar roupa	0	1	2	3
c) Cozinhar	0	1	2	3
d) Lavar louça	0	1	2	3
e) Limpar a casa (varrer, passar pano, etc)	0	1	2	3
f) Arrumar a cama	0	1	2	3
g) Andar vários quarteirões	0	1	2	3
h) Visitar parentes ou amigos	0	1	2	3
i) Cuidar do quintal ou amigos	0	1	2	3
j) Dirigir carro ou andar de ônibus	0	1	2	3

Nos últimos sete dias:

2- Nos últimos sete dias, em quantos dias você se sentiu bem?

0 – 1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7

3- Por causa da fibromialgia, quantos dias você faltou ao trabalho (ou deixou de trabalhar, se você trabalha em casa)?

0 – 1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7

4- Quanto a fibromialgia interferiu na capacidade de fazer seu serviço?



Não interferiu



Atrapalhou muito

5-Quanta dor você sentiu?



Nenhuma

Muita dor

6- Você sentiu cansaço?



Não



Sim, muito

7- Como você se sentiu ao se levantar de manhã?



Descansado/a



Muito cansado/a

8- Você sentiu rigidez (ou corpo travado)?



Não



Sim, muita

9- Você se sentiu nervoso/a ou ansioso/a?



Não, nem um pouco



Sim, muito

10- Você se sentiu deprimido/a ou desanimado/a?



Não, nem um pouco



Sim, muito

Escore: \_\_\_\_\_

## ANEXO C

### Inventário de depressão de Beck

Leia cuidadosamente cada uma das alternativas. A seguir, selecione com um círculo a afirmativa em cada grupo que melhor descreve como você se sentiu **na semana que passou, incluindo o dia de hoje**. Certifique de ler todas as alternativas de cada grupo antes de fazer a sua escolha.

- 1.**
  - 0 Não me sinto triste.
  - 1 Sinto-me triste
  - 2 Sinto-me triste o tempo todo e não consigo sair disso
  - 3 Estou muito triste e tão infeliz que não posso mais agüentar
- 2.**
  - 0 Não estou particularmente desencorajado (a) quanto ao futuro
  - 1 Sinto-me desencorajado (a) quanto ao futuro
  - 2 Sinto-me que não tenho mais nada por esperar
  - 3 Sinto que o futuro é tão sem esperança que as coisas não podem melhorar
- 3.**
  - 0 Não me sinto fracassado (a)
  - 1 Sinto que falhei mais que o indivíduo médio
  - 2 Quando olho para traz em minha vida, tudo o que vejo é uma porção de fracassos
  - 3 Sinto que sou um fracasso completo como pessoa
- 4.**
  - 0 Sinto-me satisfeito (a) com as coisas como sempre me senti
  - 1 Não gosto das coisas como gostava antes
  - 2 Não consigo sentir satisfação real com coisa alguma
  - 3 Estou insatisfeito(a) ou aborrecido(a) com tudo
- 5.**
  - 0 Não me sinto particularmente culpado (a)
  - 1 Sinto-me culpado (a) boa parte do tempo
  - 2 Sinto-me muito culpado (a) maior parte do tempo
  - 3 Sinto-me culpado (a) o tempo todo
- 6.**
  - 0 Não sinto que esteja sendo punido (a)
  - 1 Sinto que posso ser punido (a)
  - 2 Espero ser punido
  - 3 Sinto que estou sendo punido (a)
- 7.**
  - 0 Não me sinto desapontado (a) comigo mesmo (a)
  - 1 Sinto-me desapontado(a) comigo mesmo (a)
  - 2 Sinto-me aborrecido comigo mesmo (a)
  - 3 Eu me odeio
- 8.**
  - 0 Não acho que sou pior que os outros
  - 1 Critico-me por minhas fraquezas ou erros
  - 2 Responsabilizo-me o tempo todo por minhas falhas
  - 3 Culpo-me por todas as coisas ruins que me acontecem
- 9.**
  - 0 Não penso nunca em me matar.
  - 1 As vezes penso em me matar, mas não levo isso a diante
  - 2 Gostaria de me matar
  - 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade
- 10.**
  - 0 Não costumo chorar mais do que o normal
  - 1 Choro mais do que antes
  - 2 Atualmente choro o tempo todo
  - 3 Eu costumava conseguir chorar, mas agora não consigo, mesmo querendo
- 11.**
  - 0 Agora as coisas não me irritam mais do que antes
  - 1 Fico chateado(a) ou irritado (a) mais facilmente do que costumava

- 2 Atualmente sinto-me irritado o tempo todo
- 3 Já não irritado mais com as coisas como antes

**12.**

- 0 Não perdi o interesse nas outras coisas ou pessoas
- 1 Interesse-me menos do que antes pelas as 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 quanto antes
- 1 Adio minhas decisões mais do que antes
- 2 Tenho muito mais dificuldades em tomar decisões do que antes
- 3 Não consigo mais tomar decisões alguma

**14.**

- 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que antes
- 1 Preocupo-me por estar parecendo velho(a) ou sem atrativos
- 2 Sinto que mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecerem sem atrativos
- 3 Considero-me feio (a)

**15.**

- 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes
- 1 Preciso de mais força para começar qualquer coisa
- 2 Tenho que me esforçar demais para fazer qualquer coisa
- 3 Não consigo fazer nenhum trabalho

**16.**

- 0 Durmo tão bem quanto de costume
- 1 Não durmo tão bem quanto costumava
- 2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que costume e tenho dificuldade de voltar a dormir
- 3 Acordo varias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir

**17.**

- 0 Não fico mais cansado (a) como costumava
- 1 Fico cansado (a) com mais facilidade do que antes
- 2 Sinto-me cansado (a) ao fazer qualquer coisa
- 3 Estou cansado (a) demais para fazer qualquer coisa

**18.**

- 0 Meu apetite continua como de costume
- 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 tenho perdido peso ultimamente
- 1 Emagreci mais de 2,5 kg
- 2 Emagreci mais de 5 kg
- 3 Emagreci mais de 7 kg

**20.**

- 0 Não tenho maiores preocupações com a minha saúde
- 1 Problemas físicos (dores de cabeça, estômago, prisão de ventre, etc.) me preocupam
- 2 Estou preocupado (a) com problemas físicos e isto me dificulta a pensar em outras coisas
- 3 Estou muito ocupado com meus problemas físicos e isso me impede de pensar em outras coisas

**21.**

- 0 Ultimamente não tenho observado mudanças em meu interesse sexual
- 1 Estou menos interessado (a) em sexo do que costumava
- 2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente
- 3 Perdi completamente o interesse sexual

**ESCORE**

## ANEXO D

## Inventário de Ansiedade Traço-Estado

## Parte 1 (IDATE-E)

Leia cada pergunta e faça um círculo ao redor do número à direita da afirmação que melhor indica como você se sente agora, neste exato momento.

Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar uma resposta que mais se aproxime de como você se sente neste exato momento.

## AVALIAÇÃO

Muitíssimo.....4

Bastante.....3

Um pouco.....2

Absolutamente não.....1

1. Sinto-me calmo(a)	1	2	3	4
2. Sinto-me seguro(a)	1	2	3	4
3. Estou tenso(a)	1	2	3	4
4. Estou arrependido(a)	1	2	3	4
5. Sinto-me à vontade	1	2	3	4
6. Sinto-me perturbado(a)	1	2	3	4
7. Estou preocupado(a) com possíveis infortúnios	1	2	3	4
8. Sinto-me descansado(a)	1	2	3	4
9. Sinto-me ansioso(a)	1	2	3	4
10. Sinto-me “em casa”	1	2	3	4
11. Sinto-me confiante	1	2	3	4
12. Sinto-me nervoso(a)	1	2	3	4
13. Estou agitado(a)	1	2	3	4
14. Sinto-me uma pilha de nervos	1	2	3	4
15. Estou descontraído(a)	1	2	3	4
16. Sinto-me satisfeito(a)	1	2	3	4
17. Estou preocupado(a)	1	2	3	4
18. Sinto-me superexcitado(a) e confuso(a)	1	2	3	4
19. Sinto-me alegre	1	2	3	4
20. Sinto-me bem	1	2	3	4

## Parte 2 (IDATE-T)

Leia cada pergunta e faça um círculo ao redor do número à direita da afirmação que melhor indica como você geralmente se sente.

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

AVALIAÇÃO				
	Quase Sempre.....4	As vezes.....2		
	Frequentemente.....3	Quase nunca.....1		
1. Sinto-me bem	1	2	3	4
2. Canso-me facilmente	1	2	3	4
3. Tenho vontade de chorar	1	2	3	4
4. Gostaria de ser tão feliz quanto os outros parecem ser	1	2	3	4
5. Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rapidamente	1	2	3	4
6. Sinto-me descansado(a)	1	2	3	4
7. Sou calmo(a), ponderado(a) e senhor(a) de mim mesmo	1	2	3	4
8. Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não consigo resolver	1	2	3	4
9. Preocupo-me demais com coisas sem importância	1	2	3	4
10. Sou feliz	1	2	3	4
11. Deixo-me afetar por muitas coisas	1	2	3	4
12. Não tenho nenhuma confiança em mim mesmo(a)	1	2	3	4
13. Sinto-me seguro(a)	1	2	3	4
14. Evito ter que enfrentar crises ou problemas	1	2	3	4
15. Sinto-me deprimido(a)	1	2	3	4
16. Estou satisfeito(a)	1	2	3	4
17. Às vezes ideias sem importância entram na minha cabeça e ficam preocupando-me	1	2	3	4
18. Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça	1	2	3	4
19. Sou uma pessoa estável	1	2	3	4
20. Fico tenso(a) e perturbado(a) quando penso em meus problemas no momento	1	2	3	4

## ANEXO E

### **Instruções para realização dos exames de Eletroencefalograma e Eletrocardiograma**

O EEG é um exame que analisa a atividade elétrica cerebral espontânea, captada através da utilização de eletrodos colocados sobre o couro cabeludo. O objetivo desse exame é obter registro da atividade elétrica cerebral para o diagnóstico de eventuais anormalidades dessa atividade.

Já o eletrocardiograma (ECG) avalia o ritmo dos batimentos cardíacos em repouso. O objetivo é ver se há alguma alteração na condução elétrica pelo coração. Ou seja, se existem bloqueios ou partes do músculo que não estão se movendo como deveriam, o que pode sinalizar problemas cardíacos.

#### **Como são feitos os exames?**

Os exames são realizados através da colocação de eletrodos no couro cabeludo e pulsos, com auxílio de uma pasta condutora que, além de fixá-los, permite a aquisição adequada dos sinais elétricos que constituem a atividade elétrica cerebral e cardíaca.

#### **Preparação para os exames**

- Lavar o cabelo no dia anterior usando simplesmente shampoo ou sabão de coco, sem o uso de condicionador ou creme de pentear, com o objetivo de desengordurar o máximo o couro cabeludo.
- O cabelo deve estar seco.
- Não ingerir bebidas alcoólicas a partir da noite anterior ao exame.
- Se alimentar com comidas leves no dia do exame, evitando bebidas estimulantes como energéticos e café.
- Vestir roupas confortáveis.
- Tomar seus medicamentos normalmente.
- Chegar no local do exame 20 min antes do horário agendado.