



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

MATHEUS LINIKER DE JESUS SANTOS

**REDES CEREBRAIS EVOCADAS EM MULHERES COM
FIBROMIALGIA: ESTUDO TRANSVERSAL CASO-
CONTROLE**

**SÃO CRISTOVÃO
2025**

MATHEUS LINIKER DE JESUS SANTOS

**REDES CEREBRAIS EVOCADAS EM MULHERES COM
FIBROMIALGIA: ESTUDO TRANSVERSAL CASO-
CONTROLE**

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

Orientador: Prof. Dr. Hector Julian Tejada Herrera
Coorientador: Prof. Dr. José Garcia Vivas Miranda

**SÃO CRISTOVÃO
2025**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

S237r Santos, Matheus Liniker de Jesus
Redes cerebrais evocadas em mulheres com fibromialgia :
estudo transversal caso-controle / Matheus Liniker de Jesus
Santos ; orientador Hector Julian Tejada Herrera. – São Cristóvão,
SE, 2025.
120 f. : il.

Tese (doutorado em Ciências Fisiológicas) – Universidade
Federal de Sergipe, 2025.

1. Fibromialgia. 2. Dor crônica - Mulheres. 3. Redes neurais
(Neurobiologia). 4. Cognição. I. Tejada Herrera, Hector Julian,
orient. II. Título.

CDU 612.884-055.2

MATHEUS LINIKER DE JESUS SANTOS

**REDES CEREBRAIS EVOCADAS EM MULHERES COM
FIBROMIALGIA: ESTUDO TRANSVERSAL CASO-
CONTROLE**

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

Orientador: Dr. Hector Julian Tejada Herrera (UFS)

1º Examinador: Dr. José Garcia Vivas Miranda (UFBA)

2ª Examinador: Drª Thaise Grazielle Lima de Oliveira Toutain (UCSal)

3ª Examinador: Dr. Jean Faber Ferreira de Abreu (UNIFESP)

4ª Examinador: Drª Isis da Silva Costa (UIB)

"Dedico este trabalho a todas as pessoas que enfrentam o sofrimento, seja ele físico ou mental. Que cada dor seja acolhida com respeito e humanidade."

AGRADECIMENTOS

A Deus, por jamais soltar a minha mão, mesmo diante das maiores tribulações. Sua presença constante foi meu alicerce em cada passo desta jornada.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Hector Julian Tejada Herrera, pela paciência, sensibilidade e inspiração. Sua leveza no olhar e sabedoria nas palavras foram fundamentais nos momentos de incerteza. É um privilégio ter concluído este doutorado sob sua orientação. O senhor me inspira profundamente.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. José Garcia Vivas Miranda, por me acolher cientificamente com tanto carinho e generosidade. Sua alegria tornou essa caminhada mais leve do que realmente é. Sou grato por cada conselho experiente, sempre compartilhado com empatia. Ter seu apoio foi essencial, e não há palavras que expressem a minha gratidão.

À Prof^a. Dr^a Josimari Melo de Santana, minha coorientadora do Mestrado e referência na área de neurociências, dor e o estudo da fibromialgia. Obrigado pelo apoio na realização do projeto. Contar com a senhora neste trabalho foi essencial para o bom andamento do trabalho.

Às minhas mães-científicas, Profa. Dra. Valeria Priscila de Barros, Profa. Dra. Cynthia Lara de Castro Manso, Profa. Dra. Luciane Moreno Storti de Melo e Profa. Dra. Célia Gomes Siqueira, por terem sido pilares que sustentaram minha permanência na pós-graduação. Ao meu primeiro pai-científico, Prof. Dr. Ricardo Coelho de Sousa, e ao meu avô científico, Prof. Dr. Murilo Marchioro, agradeço por cada ensinamento, escuta atenta e incentivo. Vocês moldaram não apenas o cientista, mas também o ser humano que me tornei.

Aos professores do PROCFIS, por cada aula, cada conversa e pelo entusiasmo contagiante pela fisiologia. Em especial, agradeço aos professores Danilo Lustrino, Katty Anne Medeiros, Carla Lins e Cristiane Bani, por tantas discussões que despertaram reflexões profundas. A paixão de vocês pela ciência vive em mim e reforça que estou, sim, no caminho certo.

Aos amigos da pós-graduação, meu muito obrigado por compartilharem comigo sorrisos, lágrimas, angústias, aprendizados e descobertas. Vocês fizeram essa jornada mais leve e cheia de significado. Um carinho especial à Luana, Camila Perete, Carla e Ana Beatriz — meu porto seguro em dias difíceis.

Às queridas Eline e Akeline, minhas irmãs de jornada científica, que estiveram comigo em todos os momentos. Gratidão por tanta parceria, cooperação e, sobretudo, amizade. Vocês são minha família fora de casa, e nada do que eu disser será suficiente para expressar tudo que significam para mim.

Aos amigos Renata, Lohanny, Marcelo, Isaac, Jaqueline, Ademir, Mirelle, Myrela, Noah, Danilo, Ângela, Érika e Wesla — obrigado por cada palavra de incentivo, cada gesto de apoio e por estarem presentes, mesmo nos bastidores.

Aos meus filhotes Luiza, Anne, Rebecca, Lucas, Thales, Jordian, Paulo, Malu, Williane — obrigado por me encherem de orgulho. Encontrar cada um de vocês fez com que eu acreditasse ainda mais que realizar sonhos é, sim, possível.

Ao Matheus Santos de Jesus, por ser meu porto seguro. Seu companheirismo, incentivo e presença foram essenciais nos momentos em que pensei em desistir. Obrigado por me lembrar que esse sonho vale a pena. Você é a minha pessoa na vida.

Aos meus pais e à minha irmã, minha base inabalável. As madrugadas nas feiras, o esforço físico, o suor derramado... tudo isso construiu o alicerce que me impulsionou a estudar, sonhar e transformar. Gratidão eterna por cada sacrifício feito para me oferecer uma educação de qualidade. Amo vocês além do que as palavras alcançam.

À UFBA, na figura da Profa. Thaise Toutain e do Prof. Rafael Rosário, meu muito obrigado por compartilharem não apenas conhecimento, mas também sensibilidade científica. Vocês me ensinaram muito.

Aos professores Jean Faber Ferreira de Abreu da UNIFESP e Isis da Silva Costa da UIB por aceitarem contribuir neste trabalho e serem tão gentis. Obrigado por aceitarem o desafio de se fazer ciência.

À UNIT, na figura da Profa. Thaysa Chagas, meu muito obrigado pela generosa disponibilidade em contribuir com este estudo e pela sensibilidade ímpar que a caracteriza.

À FAPITEC, CAPES e CNPq, pelo apoio financeiro que viabilizou este trabalho e por ser uma parceira essencial da ciência em Sergipe e em todo Brasil.

Às voluntárias que participaram da pesquisa, minha gratidão por contribuírem com a ciência e, por consequência, com a melhoria da qualidade de vida de tantas pessoas.

E a todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte deste projeto: meu sincero agradecimento.

Muito obrigado!

***“O começo de todas as ciências é o
espanto de as coisas serem o que são”***

Aristóteles

RESUMO

Redes Cerebrais Evocadas em mulheres com fibromialgia: estudo transversal caso-controle. Matheus Liniker de Jesus Santos, São Cristóvão, 2025.

A fibromialgia é uma síndrome dolorosa crônica, com uma relação complexa com diversas outras patologias. Entre essas associações, o comprometimento cognitivo é frequentemente relatado, destacando-se pela interação com áreas cerebrais que também estão envolvidas no processamento da dor. A construção de redes funcionais cerebrais, utilizando a teoria dos grafos, especificamente os gráficos variantes no tempo (*time varying graphs* - TVG), tem mostrado resultados consistentes em vários estudos, ao possibilitar o entendimento sobre a coordenação e integração das unidades neurais. No entanto, até o momento, não foram desenvolvidas redes para potenciais evocados, o que poderia permitir a integração de diferentes técnicas de estudo e proporcionar uma compreensão mais aprofundada da dinâmica cognitiva envolvida em atividades como essa. O objetivo deste estudo foi analisar o comportamento bioelétrico neural através da construção de redes funcionais cerebrais a partir de potenciais evocados em populações de mulheres saudáveis comparadas à mulheres com diagnóstico clínico de fibromialgia. Neste estudo observacional transversal caso-controle, 70 voluntárias foram alocadas em dois grupos: grupo fibromialgia (FM) (n = 46) e Grupo Ctrl (GC) (n = 24). Após avaliado o cumprimento dos critérios de inclusão e exclusão para os grupos e respondidos os questionários socioeconômico e clínico, as voluntárias foram avaliadas através de eletroencefalograma (EEG) na aplicação do teste de potencial relacionado a evento (ERP) no componente auditivo P300. Após a construção das redes através dos *time varying graphs* (TVG) e o método de sincronização por *motifs*, dois momentos das redes ponderadas para cada sujeito foram comparadas: um momento de base, anterior ao estímulo, considerando a soma das arestas no tempo que ocorreram no intervalo entre -100 e -50ms; e um momento de resposta, após o estímulo, considerando a soma das ocorrências das arestas no intervalo entre 250ms e 400ms, que corresponde ao potencial P300. Por último, foram produzidos os índices para avaliar a sincronização e a robustez na atividade do cérebro durante o ERP, assim como as ligações dentro e fora de cada lado do cérebro. A análise demonstrou uma redução na conectividade cerebral na região frontal, evidenciando também uma diminuição nas conexões entre os hemisférios nessa mesma área, no grupo com fibromialgia (FM), em comparação ao Grupo Ctrl. Ao investigar a rede base e a rede proposta para o P300, observou-se que a rede base não apresentou arestas, corroborando os achados para a definição de uma rede específica para o processamento do estímulo. A rede do GC apresentou 32 arestas, enquanto o Grupo Fibro apresentou apenas duas. É importante destacar que as arestas encontradas no Grupo Fibro não apareceram no GC, sugerindo que essas arestas podem estar associadas à síndrome fibromiálgica. Os resultados deste estudo destacam que a fibromialgia está relacionada a uma diminuição da complexidade da atividade cerebral, reforçando a ideia de que a síndrome é um fenômeno complexo. Esse achado representa um avanço significativo na compreensão da interação neural necessária para o processamento cognitivo humano.

Descritores: Fibromialgia. Dor crônica - Mulheres. Redes neurais (Neurobiologia). Cognição.

ABSTRACT

Evoked Brain Networks in Women with Fibromyalgia: A Case-Control Cross-Sectional Study. Matheus Liniker de Jesus Santos, São Cristóvão, 2025.

Fibromyalgia is a chronic painful syndrome with a complex relationship with several other pathologies. Among these associations, cognitive impairment is frequently reported, especially in its interaction with brain areas involved in pain processing. The construction of functional brain networks using graph theory, specifically time-varying graphs (TVG), has shown consistent results in various studies, enabling an understanding of the coordination and integration of neural units. However, until now, networks for evoked potentials have not been developed, which could allow the integration of different study techniques and provide a deeper understanding of the cognitive dynamics involved in activities such as this. The aim of this study was to analyze the neural bioelectric behavior by constructing functional brain networks from evoked potentials in populations of healthy women compared to women with a clinical diagnosis of fibromyalgia. In this cross-sectional case-control observational study, 70 volunteers were allocated into two groups: the fibromyalgia group (Fibro) (n = 46) and the control group (Ctrl) (n = 24). After the inclusion and exclusion criteria for the groups were evaluated, and the socioeconomic and clinical questionnaires were answered, the volunteers were assessed through electroencephalogram (EEG) during the application of the event-related potential (ERP) test in the auditory P300 component. After constructing the networks using time-varying graphs (TVG) and the motif synchronization method, two moments of the weighted networks for each subject were compared: a baseline moment, prior to the stimulus, considering the sum of the edges in the time interval between -100 and -50ms; and a response moment, after the stimulus, considering the sum of the occurrences of edges in the interval between 250ms and 400ms, corresponding to the P300 potential. Finally, indices were produced to evaluate the synchronization and robustness of brain activity during the ERP, as well as the connections within and across each side of the brain. The analysis showed a reduction in brain connectivity in the frontal region, also highlighting a decrease in connections between the hemispheres in this same area in the fibromyalgia group (Fibro), compared to the control group. When investigating the baseline network and the proposed network for P300, it was observed that the baseline network did not present edges, supporting the findings for the definition of a specific network for stimulus processing. The Ctrl network had 32 edges, while the Fibro group had only two. It is important to highlight that the edges found in the Fibro group did not appear in the Ctrl group, suggesting that these edges may be associated with the fibromyalgia syndrome. The results of this study emphasize that fibromyalgia is related to a decrease in the complexity of brain activity, reinforcing the idea that the syndrome is a complex phenomenon. This finding represents a significant advancement in the understanding of the neural interaction necessary for human cognitive processing.

Key-words: Fibromyalgia. Chronic pain - Women. Neural networks (Neurobiology). Cognition.

RESUMO PARA A SOCIEDADE

A fibromialgia é uma condição que causa dor crônica no corpo e está frequentemente associada a outros problemas de saúde. Muitas pessoas com fibromialgia também relatam dificuldades cognitivas, como problemas de memória e concentração. Essas dificuldades estão relacionadas a áreas do cérebro que também lidam com a dor. Recentemente, cientistas têm utilizado uma técnica chamada "teoria dos grafos" para estudar como as diferentes áreas do cérebro se comunicam e se coordenam. Essa abordagem tem ajudado a entender melhor como as redes cerebrais funcionam, especialmente em pessoas com fibromialgia. A técnica é chamada de gráficos variantes no tempo (TVG) e permite observar as mudanças na atividade cerebral ao longo do tempo. O objetivo de um estudo recente foi comparar a atividade cerebral de mulheres com fibromialgia com a de mulheres saudáveis. Para isso, os pesquisadores usaram um exame chamado eletroencefalograma (EEG), que registra a atividade elétrica do cérebro. Elas foram divididas em dois grupos: um grupo com fibromialgia e um Grupo Ctrl. Os resultados mostraram que o cérebro das mulheres com fibromialgia tem uma conectividade menor nas áreas envolvidas no processamento da dor e das emoções, principalmente na região frontal do cérebro. Além disso, as conexões entre os dois hemisférios do cérebro estavam mais fracas nesse grupo. Isso sugere que, na fibromialgia, o cérebro tem menos capacidade de integrar as informações necessárias para processar a dor e outras funções cognitivas. O estudo também revelou que, enquanto o cérebro das mulheres saudáveis apresentou uma rede de conexões cerebrais bem estabelecida, o cérebro das mulheres com fibromialgia mostrou muito menos conexões. Isso indica que a fibromialgia está relacionada a uma diminuição na complexidade da atividade cerebral. Esses achados ajudam a compreender melhor a fibromialgia e a interação entre a dor e as funções cognitivas, mostrando que a síndrome afeta o cérebro de maneiras complexas.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: <i>The three graces</i> . Representação dos pontos dolorosos da fibromialgia.....	21
Figura 2: Representação esquemática do circuito de modularidade da dor e da matriz da dor.....	26
Figura 3: Geração do Sinal Elétrico do EEG.....	31
Figura 4: Sistema Internacional 10-20 para posicionamento de eletrodos.....	33
Figura 5: Representação de uma rede funcional cerebral.....	42
Figura 6- Classificação dos potenciais evocados auditivos de acordo com a latência.....	45
Figura 7: Representação esquemática da deformação de onda tardia P300.....	47
Figura 8: Caminho percorrido pelos potenciais evocados auditivos até o córtex cerebral.....	48
Figura 9. Protocolo experimental do estudo.....	55
Figura 10. Representação do método de sincronização por motifs.....	57
Figura 11. Esquema retratando a construção das RFC.....	58
Figura 12: Representação de uma deformação ERP com a divisões dos frames.....	61
Figura 13. Comparação entre estimativa do grau médio ponderado (WeiDegREA), grau médio de entrada (WeiDegIn) e grau médio de saída (WeiDegOut).....	66
Figura 14. Comparação entre estimativa das Conexões dentro do mesmo hemisfério (InsideCon) e Conexões de um hemisfério para outro hemisférios (OutsideCon).....	67
Figura 15. Comparação entre estimativa das (Eindex).....	68
Figura 16. Comparação entre estimativa por hemisférios, direito e esquerdo, do grau médio ponderado (WeiDegREA), grau médio de entrada (WeiDegIn) e grau médio de saída (WeiDegOut).....	69
Figura 17. Comparação entre a estimativa por hemisférios, direito e esquerdo, das Conexões dentro do mesmo hemisfério (InsideCon) e Conexões de um hemisfério para outro hemisférios (OutsideCon).....	71
Figura 18. Comparação entre a estimativa por hemisférios, direito e esquerdo, das (Eindex).....	72
Figura 19. Comparação entre estimativa por regiões cerebrais do grau médio ponderado (WeiDegREA).....	73
Figura 20. Comparação entre estimativa por regiões cerebrais do grau médio de entrada (WeiDegIn).....	74
Figura 21. Comparação entre estimativa por regiões cerebrais do grau médio de saída (WeiDegOut).....	75
Figura 22. Comparação entre estimativa por por regiões cerebrais das Conexões dentro do mesmo hemisfério (InsideCon).....	77
Figura 23. Comparação entre estimativa por regiões cerebrais das Conexões de um hemisfério para outro hemisférios (OutsideCon).....	78
Figura 24. Comparação entre estimativa por regiões cerebrais das (Eindex).....	80

Figura 25. Comparação entre as médias da quantidade de arestas do Grupo Fibro e do grupo Ctrl.....	81
Figura 26. Comparação entre as arestas identificadas na rede cerebral funcional do potencial P300.....	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica dos participantes do estudo.....	63
Tabela 2. Caracterização clínica das participantes do Grupo Fibro.....	64
Tabela 3: Descrição Estatística dos Valores com Intervalo de Confiança de 95% para os índices WeiDegREA (Grau Médio Geral), WeiDegOut (Grau Médio de Saída) e WeiDegIn (Grau Médio de Entrada).....	65
Tabela 4: Descrição Estatística dos Valores com Intervalo de Confiança de 95% para as variáveis Conexões dentro do mesmo hemisfério (InsideCon) e Conexões de um hemisfério para outro hemisférios (OutsideCon).....	67
Tabela 5: Descrição Estatística dos Valores com Intervalo de Confiança de 95% para a variável Eindex, que representa a homofilia ou heterofilia de hemisférios e regiões cerebrais.....	68
Tabela 6: Descrição Estatística dos Valores com Intervalo de Confiança de 95% para variáveis: grau médio ponderado (WeiDegREA), grau médio de entrada (WeiDegIn) e grau médio de saída (WeiDegOut), por hemisférios, direito e esquerdo.....	69
Tabela 7: Descrição Estatística dos Valores com Intervalo de Confiança de 95% para variáveis: Conexões dentro do mesmo hemisfério (InsideCon) e Conexões de um hemisfério para outro hemisférios (OutsideCon), por hemisférios, direito e esquerdo.....	70
Tabela 8: Descrição Estatística dos Valores com Intervalo de Confiança de 95% para o índice Eindex, por hemisférios, direito e esquerdo.....	71
Tabela 9: Descrição Estatística dos Valores com Intervalo de Confiança de 95% para o grau médio ponderado (WeiDegREA), por regiões cerebrais.....	72
Tabela 10: Descrição Estatística dos Valores com Intervalo de Confiança de 95% para grau médio de entrada (WeiDegIn), por regiões cerebrais.....	73
Tabela 11: Descrição Estatística dos Valores com Intervalo de Confiança de 95% para o grau médio de saída (WeiDegOut), por regiões cerebrais.....	75
Tabela 12: Descrição Estatística dos Valores com Intervalo de Confiança de 95% para as conexões dentro do mesmo hemisfério (InsideCon), por regiões cerebrais.....	76
Tabela 13: Descrição Estatística dos Valores com Intervalo de Confiança de 95% para as conexões de um hemisfério para outro hemisférios (OutsideCon), por regiões cerebrais.....	77
Tabela 14: Descrição Estatística dos Valores com Intervalo de Confiança de 95% para o Eindex nas regiões cerebrais.....	79
Tabela 15: Descrição Estatística dos Valores com Intervalo de Confiança de 95% para as arestas que compõem a RCE.....	81

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT: Serotonina

ACR: American College of Rheumatology (Colégio Americano de Reumatologia)

ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico

ACTTION: American Chronic Pain Association

APS: American Pain Society

AWMF: Association of Scientific Medical Societies in Germany

BL: Baseline (Momento Pré-estímulo)

CCA: Córtex Cingulado Anterior

CCN: Rede de Controle Cognitivo

CEP: Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos

CI: Córtex Insular

CID: Classificação Internacional de Doenças

COVID-19: Coronavírus Disease 2019

CPF: Córtex Pré-frontal

CTRL: Controle

dB: Decibel

dIPFC: Córtex Pré-frontal Dorsolateral

EEG: Eletroencefalograma

ELi: Número de Conexões Externas à Região (OutsideCon)

ERP: Event-Related Potential (Potencial Relacionado a Evento)

FM: Fibromialgia

fMRI: Imagem por Ressonância Magnética Funcional

HPA: Hipotálamo-hipófise-adrenal

Hz: Hertz

IDATE-T: Inventário de Ansiedade Estado

IDATE-T: Inventário de Ansiedade Traço

IDB: Inventário de Depressão de Beck

ILi: Número de Conexões Internas (InsideCon)

IMC: Índice de Massa Corporal

Kp: Grau Ponderado

LAPENE: Laboratório de Pesquisa em Neurociência

LCR: Líquido Cefalorraquidiano

LDP: Limiar de Dor por Pressão

LNFS: Laboratório de Neurofisiologia

MEG: Magnetoencefalografia

N2: Componente N200 (ERP)

NGF: Fator de Crescimento Neural

NMDA: N-metil-D-aspartato

OMS: Organização Mundial da Saúde

P2: Componente P200 (ERP)

P3: Componente P300 (ERP)

PEA: Potenciais Evocados Auditivos

PEATE: Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

PET: Tomografia por Emissão de Pósitrons

QCD: Questionário de Catastrofização da Dor

QIF: Questionário de Impacto da Fibromialgia

RCE: Rede Cerebral Evocada

REA: Rede Estática Agregada

SI e SII: Córtex Somatossensorial 1 e 2

SNA: Sistema Nervoso Autônomo

SNS: Sistema Nervoso Simpático

SS: Symptom Severity (Escala de Gravidade dos Sintomas)

TCC: Terapia Cognitivo-Comportamental

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

tDCS: Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

TMS: Estimulação Magnética Transcraniana

TVG: Time-Varying Graphs (Gráficos Variáveis no Tempo)

USASP: American Association for the Study of Pain

WeiDegIn: Grau Médio de Entrada

WeiDegOut: Grau Médio de Saída

WeiDegREA: Grau Médio Geral

WPI: Widespread Pain Index (Índice de Dor Generalizada)

μV: Microvolts

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	18
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	19
2.1 Fibromialgia.....	19
2.2 Eletroencefalografia.....	30
2.3 Redes Funcionais Cerebrais.....	35
2.4 Potencial Evocado.....	45
3 OBJETIVOS.....	50
Objetivo Geral.....	50
Objetivos Específicos.....	50
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	51
4.1 Aspectos éticos.....	51
4.2 Participantes.....	51
4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	51
4.4 Local da Pesquisa.....	51
4.5 Variáveis mensuradas.....	52
4.5.1 Questionário de Impacto da Fibromialgia.....	52
4.5.2 Inventário de Depressão de Beck.....	52
4.5.3 Escala de Catastrofização da Dor.....	53
4.5.4 Inventário de Ansiedade Traço-Estado.....	53
4.5.5 Questionário de Qualidade de Vida.....	54
4.6 Procedimentos eletrofisiológicos.....	54
4.6.1 Aquisição de EEG.....	56
4.6.2 Tratamento do sinal EEG para construção das redes.....	56
4.6.3 Construção das Redes Cerebrais Evocadas (RCE).....	56
4.6.4 Análise dos índices da rede.....	58

4.6.5 Identificação da RCE.....	60
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	62
5 RESULTADOS	63
5.1 Características sociodemográficas	63
5.2 Caracterização Clínica do Grupo Fibro	64
5.3 Características das RCE.....	65
5.3.1 Comparação dos índices da RCE.....	65
5.3.2 Comparação das arestas que compõem a RCE.....	81
6 DISCUSSÃO	83
Limitações.....	88
Perspectivas futuras	89
7 CONCLUSÃO.....	90
8 REFERÊNCIAS	91
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	107
QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO.....	108
ANEXOS	110

1 INTRODUÇÃO

A Fibromialgia (FM) é uma síndrome de dor musculoesquelética crônica de etiologia desconhecida, afetando predominantemente mulheres. Os mecanismos fisiopatológicos da fibromialgia ainda não são completamente compreendidos, resultando em critérios diagnósticos e prognósticos indefinidos (WOLFE & RASKER, 2021).

Além dos sintomas dolorosos como alodinia e hiperalgesia mecânica difusa, a FM está sindromicamente associada à fadiga crônica, alterações circadianas, distúrbios do sono, alterações psicofisiológicas, comprometimentos cognitivos e uma série de sintomas, referenciados como “fibrofog” (KATZ *et al*, 2004; WOLFE *et al*, 2010, 2011; REYES DEL PASO *et al*, 2012; VINCENT *et al*, 2013; GALVEZ-SÁNCHEZ, REYES DEL PASO & DUSCHEK, 2018;).

Apesar das várias frentes de estudo acerca da fibromialgia, nos últimos tempos o comportamento central tem ganhado destaque. A disfunção no processamento nociceptivo central, afetando a cognição, é investigada como uma possível causa da FM, com evidências clínicas, psicofisiológicas e neurofisiológicas substanciais (YUNUS, 2015). A relação entre síndromes dolorosas crônicas e comprometimentos cognitivos na memória e processos atencionais são apontados há muito tempo apesar de pouco elucidada (GLASS & PARK, 2001). Embora alguns trabalhos não estabeleçam conclusivamente essa relação (GLASS *et al*, 2011; SUHR, 2003; WALITT *et al*, 2008, 2016), muitos relatam desempenho cognitivo inferior em pacientes com FM comparados a pessoas saudáveis (BERRYMAN *et al*, 2013; CHERRY *et al*, 2014; GELONCH *et al*, 2016; MONTOYA *et al*, 2006; PARK *et al*, 2001; SAMARTIN-VEIGA, GONZÁLEZ-VILLAR & CARRILLO-DE-LA-PEÑA, 2019).

As queixas cognitivas em FM são prevalentes em mais de metade dos casos, superando outros distúrbios relacionados à dor (BELL *et al*, 2018; TEODORO, EDWARDS & ISAACS, 2018; WU *et al*, 2018). Há divergências também quanto à correspondência entre relatos de comprometimento cognitivo dos pacientes e os desempenhos reais observados em exames (CASTEL *et al*, 2008; GRACE *et al*, 1999; SCHMIDT-WILCKE, WOOD & LÜRDING, 2010; SUHR, 2003), e alguns sugerem que sintomas depressivos e emocionais contribuem para essas queixas (GELONCH *et al*, 2017; OJEDA *et al*, 2018).

A divergência dos estudos e a possível complexa relação entre a fibromialgia e as disfunções cognitivas em domínios como atenção, memória e processamento executivo nos estimula a investigar o comportamento neuroelétrico cerebral desses pacientes durante uma atividade cognitiva atencional. Nossa hipótese é que neurodivergências corticais possam ser apontadas para a manutenção da fisiopatologia, auxiliando no diagnóstico e prognóstico de FM.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Fibromialgia

A fibromialgia (FM) é uma condição clínica caracterizada por dor musculoesquelética difusa, fadiga crônica, distúrbios do sono e sintomas cognitivos, que começou a ser estudada no século XVI pelo médico francês Guillaume Baillou (1538-1616), amplamente reconhecido como o fundador da epidemiologia moderna. Em sua obra “Liber de Rheumatismo” (1592), Baillou descreveu os sintomas da doença e a denominou “reumatismo muscular” (BAILLOU, 1642; PERROT, 2012).

Durante o século XVIII, médicos começaram a diferenciar o reumatismo articular, que causa deformações nas articulações, do "reumatismo muscular", um distúrbio caracterizado por dor musculoesquelética, sendo essas condições vistas como distintas (BLOCK, 1993; INANICI & YUNUS, 2004). O reconhecimento de sinais clínicos importantes na história da FM inclui a observação de William Balfour, em 1815, que relatou a presença de nódulos em pacientes com reumatismo muscular. Balfour sugeriu que esses nódulos e a dor associada seriam causados por inflamação do tecido conjuntivo muscular e, em 1824, cunhou o termo "sensibilidade focal" para se referir aos pontos dolorosos específicos (BALFOUR, 1815; INANICI & YUNUS, 2004).

Em 1841, o médico francês Valleix fez contribuições importantes ao descrever pontos-gatilho dolorosos em diversas regiões do corpo, que, ao serem palpados, causavam dor referida em outras áreas. Ele sugeriu que o "reumatismo muscular" poderia ser uma forma de neuralgia, já que os pontos dolorosos seguiam os trajetos de nervos específicos (PERROT, 2012; VALLEIX, 1841).

No entanto, as observações de Valleix foram desafiadas por outros médicos. Em 1858, Inman observou que a dor irradiada não seguia os trajetos dos nervos, sugerindo que os nódulos eram resultado de hipertonia ou espasmo muscular, discordando da teoria de Valleix (INANICI & YUNUS, 2004; INMAN, 1858). Em um ponto semelhante, Cornelius, em 1903, propôs que os pontos dolorosos estavam relacionados à hiperativação das terminações nervosas, sugerindo que fatores como esforço físico, mudanças climáticas e estresse emocional poderiam exacerbar a condição (CORNELIUS, 1903; PERROT, 2012).

A história da fibromialgia também inclui contribuições sobre o termo "miosite", criado em 1876 por Heltay, e a introdução do termo “fibrosite” em 1904 por Gowers, que buscava descrever uma possível inflamação do tecido fibroso. No entanto, em 1904, Stockman realizou biópsias musculares que indicaram alterações inflamatórias no septo fibroso intramuscular, mas estudos subsequentes não conseguiram replicar esses achados, o que levou ao descarte do termo "fibrosite" (STOCKMAN, 1904; BENNETT, 1981).

A ausência de evidências patológicas consistentes, associada à persistência das manifestações clínicas, levou Boland, em 1947, a sugerir que a fibromialgia fosse uma condição psicogênica, relacionada a distúrbios musculoesqueléticos, funcionais e estados de estresse ou psiconeurose (BOLAND, 1947). O termo "fibromialgia", como é conhecido atualmente, foi introduzido em 1976 por PK Hensch, ganhador do Prêmio Nobel, que uniu as palavras latinas "fibro" (tecido fibroso) e as gregas "mio" (músculo) e "algia" (dor), criando uma denominação para um tipo de reumatismo não articular (GALVEZ-SÁNCHEZ; REYES DEL PASO, 2020).

O trabalho de Hensch foi complementado em 1977 por Smythe e Moldofsky, que, junto a Hensch, foram pioneiros na definição de critérios de avaliação para a fibromialgia. Eles descreveram a doença e sugeriram um conjunto de critérios diagnósticos que se baseavam nas manifestações clínicas mais marcantes, como sono não revigorante, fadiga, rigidez matinal, sofrimento emocional e pontos dolorosos (SMYTHE; MOLDOFSKY, 1977; WANG *et al*, 2015). Em 1990, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu oficialmente a fibromialgia como uma doença, integrando-a à Classificação Internacional de Doenças (CID-10) sob o código M79.0, no capítulo sobre doenças reumáticas não articulares de etiologia desconhecida. Nesse mesmo ano, o American College of Rheumatology (ACR) publicou critérios de classificação para a FM, que incluíam dois requisitos fundamentais: dor generalizada por mais de três meses e sensibilidade à palpação aumentada em 11 dos 18 pontos anatomicamente específicos para avaliação de *tender points*, com pressão de aproximadamente 4 kgf/cm², podendo ser observado na Figura 1 (WOLFE *et al*, 1990).



Figura 1: *The three graces*. Representação dos pontos dolorosos da fibromialgia. A famosa representação dos 18 pontos de tensão da FM, trazida nos critérios de 1990 e que traz na intertextualidade da famosa pintura de Baron Jean Baptiste Renault, 1973, ressaltando a prevalência da FM no sexo feminino

Contudo, com a crescente compreensão sobre as manifestações cognitivas e sintomas somáticos da fibromialgia, os pesquisadores começaram a perceber a necessidade de considerar esses aspectos adicionais no diagnóstico e avaliação da doença. Assim, Wolfe e colaboradores, em 2010, realizaram um estudo multicêntrico envolvendo 829 pacientes com fibromialgia e controles saudáveis, com o objetivo de desenvolver um método diagnóstico alternativo que incluísse uma avaliação mais ampla dos sintomas. Nesse estudo, foram introduzidos dois novos índices: o Índice de Dor Generalizada (WPI - Widespread Pain Index) e a Escala de Gravidade dos Sintomas (SS - Symptom Severity), que consideravam fadiga, distúrbios do sono, sintomas cognitivos e somáticos (WOLFE *et al*, 2010a).

Em 2011, Wolfe e Häuser aprimoraram os critérios diagnósticos da fibromialgia, adicionando um questionário de autorrelato do paciente para facilitar a avaliação clínica (WOLFE *et al*, 2010a; WOLFE; HÄUSER, 2011). Essa revisão foi seguida por uma atualização em 2016, que incluiu uma modificação importante: a adição da condição de dor generalizada em pelo menos 4 das 5 regiões anatômicas, com o objetivo de minimizar diagnósticos errôneos de distúrbios regionais de dor. A atualização também sugeriu que o diagnóstico de fibromialgia deveria ser confirmado

independentemente de outros diagnósticos existentes, sublinhando a importância de uma avaliação criteriosa e abrangente (WOLFE *et al*, 2016).

Recentemente, foi proposta uma nova abordagem para o diagnóstico da fibromialgia (FM) por meio de um grupo de pesquisa formado pela colaboração entre a ACTION (American Chronic Pain Association) e a American Pain Society (APS). Este grupo de pesquisa, denominado USASP (American Association for the Study of Pain), tinha como objetivo propor novos critérios diagnósticos para a FM, visando aprimorar a precisão e a sensibilidade do diagnóstico da doença. A proposta de critérios não se limitava apenas à fibromialgia, mas integrava um projeto mais amplo focado no desenvolvimento de um sistema diagnóstico para várias condições relacionadas à dor crônica. Um dos principais avanços foi a inclusão de variáveis adicionais como fadiga (mental e física) e distúrbios do sono, além da dor, que já era o centro dos critérios diagnósticos anteriores. O USASP identificou cinco dimensões que precisam ser avaliadas, estudadas e validadas de forma mais robusta, por meio de estudos longitudinais e ensaios clínicos controlados (ARNOLD *et al*, 2019).

A história da fibromialgia revela o complexo desafio envolvido na definição dessa condição como uma síndrome reumática. Caracterizada pela dor musculoesquelética crônica e generalizada, a fibromialgia também se associa a sintomas como fadiga extrema, distúrbios do sono, alterações cognitivas, e sintomas psiquiátricos, como ansiedade e depressão, além de distúrbios gastrointestinais, como a síndrome do intestino irritável (WOLFE, 2009; WOLFE *et al*, 1990).

Durante anos, a literatura médica apresentou uma visão dicotômica sobre a FM, com algumas correntes sugerindo a doença como psicogênica, enquanto outras buscavam explicações biomédicas para suas manifestações. A verdadeira complexidade da FM, no entanto, só começou a ser desvendada nas últimas décadas, com um foco crescente nas alterações neurofisiológicas e psicossociais que envolvem o seu desenvolvimento.

Em relação à prevalência da FM, a literatura por muitos anos apontou uma estimativa de cerca de 2% a 3% da população mundial (SARZI-PUTTINI *et al*, 2020). No entanto, estimativas mais recentes indicam que a prevalência pode variar entre 2% e 6%, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados e das características demográficas da população estudada. A FM atinge indivíduos de todas as etnias, idades e gêneros, mas a condição é significativamente mais prevalente em mulheres, que são afetadas entre 4 a 9 vezes mais do que os homens (BILGE *et al*, 2018; WOLFE *et al*, 2011). Além disso, a prevalência é mais alta entre pessoas na faixa etária de 30 a 50 anos e tende a aumentar com o avançar da idade (COBANKARA *et al*, 2011; QUEIROZ, 2013). Estudos também têm indicado que o baixo nível de escolaridade e a baixa renda familiar são fatores

associados ao aumento da prevalência da doença, sugerindo que o acesso ao diagnóstico e ao tratamento adequado pode influenciar a percepção da doença nas populações mais vulneráveis (COBANKARA *et al*, 2011; MAS *et al*, 2008; QUEIROZ, 2013).

No Brasil, a fibromialgia é a segunda doença reumática mais prevalente, afetando entre 2% a 2,5% da população, logo atrás da osteoartrite, e superando outras condições como a artrite reumatoide e o lúpus eritematoso sistêmico (RODRIGUES SENNA *et al*, 2004; SOUZA; PERISSINOTTI, 2018). A prevalência elevada e os efeitos debilitantes da doença colocam a fibromialgia como um problema de saúde pública que precisa ser adequadamente abordado em termos de diagnóstico e manejo.

Por décadas, as divergências sobre a etiologia da fibromialgia dividiam médicos e pesquisadores, com alguns considerando a doença de origem psicogênica, enquanto outros defendiam causas biológicas. No entanto, as evidências mais recentes têm desafiado essa visão, caracterizando a FM como um distúrbio no processamento da dor e uma forma de sensibilização central (BAIR; KREBS, 2020).

A compreensão atual sugere que a fibromialgia envolve uma complexa interação entre fatores genéticos, hormonais, ambientais e psicossociais. Fatores como predisposição genética, o sexo feminino, eventos estressantes ao longo da vida e alterações no sistema nervoso autônomo são considerados fundamentais para o desenvolvimento da síndrome, que se caracteriza por modificações neuromorfológicas no sistema nervoso central e uma alteração na percepção da dor (KOSEK *et al*, 2016; SARZI-PUTTINI *et al*, 2020).

Embora ainda faltem explicações completas para esses fenômenos, há um consenso crescente de que a fibromialgia é resultante de um processo de sensibilização central, onde o sistema nervoso central se torna mais sensível a estímulos dolorosos, amplificando a percepção de dor em situações de estímulos aparentemente não dolorosos.

A dor, em geral, pode ser classificada em três tipos principais: nociceptiva, neuropática e nociplástica. A dor nociceptiva ocorre devido à ativação de nociceptores em resposta a uma lesão tecidual, enquanto a dor neuropática está relacionada a lesões ou disfunções do sistema nervoso somatossensorial (KOSEK *et al*, 2016; SARZI-PUTTINI *et al*, 2020). No entanto, a dor nociplástica, mais recentemente reconhecida (IASP, 2019), se refere à dor crônica que não está associada a lesões teciduais óbvias, mas sim a disfunções no processamento nociceptivo, envolvendo mecanismos de sensibilização no sistema nervoso central. Esta forma de dor é característica da fibromialgia, onde o sistema nervoso central responde de forma exagerada a estímulos, mesmo quando não há uma lesão visível.

Para os quadros dolorosos como a fibromialgia, a síndrome de dor regional complexa (CRPS) e outras condições de dor visceral funcional, os pesquisadores têm proposto a utilização do termo "dor nociplástica". Esta terminologia descreve estados de dor nos quais não há evidências claras de lesão tecidual, mas que são associados a modificações no processamento nociceptivo, observáveis através de técnicas como testes sensoriais quantitativos, potenciais evocados sensoriais (EEG) e imagens por fMRI (DESANTANA *et al*, 2020; KOSEK *et al*, 2016; SARZI-PUTTINI *et al*, 2020).

A constante evolução na compreensão dos mecanismos da dor levou à necessidade de redefinir a própria concepção de dor. Em 2018, a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) convocou um grupo de especialistas para revisar a definição de dor. Após intensos debates e discussões, uma definição revisada foi proposta em 2020, sendo descrita 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 contexto da fisiopatologia da fibromialgia (FM), ainda persiste uma falta de clareza quanto aos mecanismos exatos que levam ao seu surgimento. No entanto, diversas teorias têm sido propostas, sendo que, até o momento, o principal fator patogênico identificado envolve alterações no sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP) (ÜÇEYLER *et al*, 2017). A sensibilização central (SC) é considerada o mecanismo mais premente para explicar o aumento da resposta à estimulação dolorosa observado nos indivíduos com FM, onde uma série de eventos neurofisiológicos contribui para esse quadro clínico (BELLATO *et al*, 2012).

A SC caracteriza-se por hiperalgesia, ou seja, uma sensibilidade excessiva a estímulos dolorosos, como a pressão; alodinia, em que estímulos normalmente inofensivos, como o toque ou a massagem, provocam dor; além de disparo eletrofisiológico prolongado e a persistência de sensações dolorosas após o estímulo, como dor latejante, sensação de queimação, dormência ou formigamento (YUNUS, 2008). As fibras C, responsáveis por conduzir impulsos nociceptivos, desempenham um papel fundamental na dor crônica, característica marcante nos indivíduos com FM. Elas chegam aos neurônios de segunda ordem na medula espinal, os quais contêm tanto fibras nociceptivas quanto não nociceptivas (YUNUS, 2007). A ativação dessas fibras leva à liberação de neurotransmissores e neuromoduladores, como a substância P, o fator de crescimento neural (NGF), o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, glutamato, aspartato e o fator neurotrófico derivado do cérebro (STAUD; RODRIGUEZ, 2006; YUNUS, 2007). Esses mediadores químicos provocam uma grande quantidade de estímulos na sinapse, os quais excitam receptores pós-sinápticos, como o N-metil-D-aspartato (NMDA), o receptor metabotrópico de glutamato e a proteína quinase gama, resultando em uma hiperexcitabilidade dos neurônios de segunda ordem. Esse fenômeno contribui

para a hipersensibilidade a estímulos periféricos e centrais, intensificando a dor (YUNUS, 2007, 2008).

Em contraposição, o sistema opioide endógeno, responsável pela modulação e inibição da dor, é constituído por peptídeos opióides, como as endorfinas, encefalinas e dinorfinas, derivados dos polipeptídeos precursores pró-opiomelanocortina, proencefalina e prodinorfina, respectivamente (DA SILVA SANTOS; GALDINO, 2018). Esses peptídeos se ligam a três tipos de receptores opióides primários, denominados μ , κ e δ , os quais promovem analgesia (SNYDER; PASTERNAK, 2003). Os receptores opióides são amplamente distribuídos no SNC, especialmente em áreas associadas ao processo de analgesia, como o tronco cerebral, hipotálamo, tálamo medial, medula espinal e sistema límbico (DA SILVA SANTOS; GALDINO, 2018). Em pacientes com FM, a desregulação desse sistema de modulação endógena da dor contribui para a SC e para a exacerbada percepção dolorosa (SCHREPF *et al*, 2016; YUNUS, 2008).

O avanço tecnológico no campo da neuroimagem permitiu o desenvolvimento de diversas técnicas não invasivas, tanto estruturais quanto funcionais, com o objetivo de elucidar o processamento da dor no cérebro humano. Exames como eletroencefalograma, tomografia por emissão de pósitrons, ressonância magnética funcional e magnetoencefalograma têm identificado alterações na atividade e na estrutura funcional de várias áreas cerebrais, incluindo o córtex pré-frontal (CPF), o córtex cingulado anterior (CCA), o córtex somatossensorial 1 e 2 (SI e SII), o córtex insular (CI), o tálamo, a amígdala e o hipotálamo. Essas áreas estão intimamente envolvidas no processamento da dor, e sua função encontra-se alterada nos indivíduos com FM (APKARIAN *et al*, 2005; DEHGHAN *et al*, 2016).

Recentemente, estudos demonstraram que essas diferentes áreas cerebrais estão interconectadas por meio de redes funcionais complexas, formando uma rede conhecida como neuromatriz da dor, como a demonstrada na figura 2 (JONES *et al*, 2012; CAGNIE *et al*, 2014; MORTON, SANDHU, JONES, 2016; MELZACK, 1999).

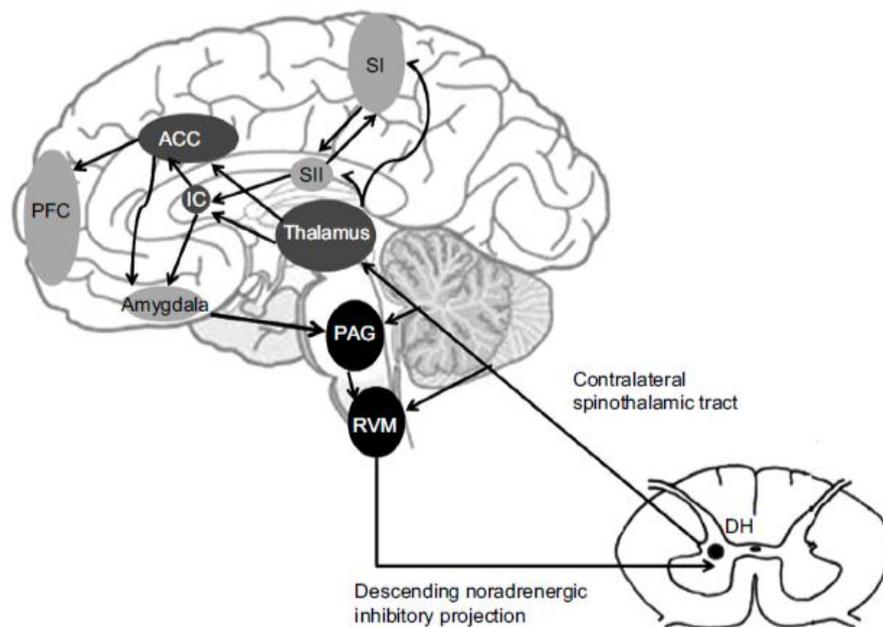


Figura 2: Representação esquemática do circuito de modularidade da dor e da matriz da dor em um plano sagital medial do cérebro, imagem superior esquerda, e um plano coronal lombar da medula espinal, imagem inferior direita. Abreviações: DH, corno dorsal; RVM, medula ventral rostral; PAG, substância cinzenta periaquedutal; ACC, córtex cingulado anterior; IC, córtex insular; PFC, córtex pré-frontal; rACC, córtex cingulado anterior rostral. Fonte: Jones *et al*, 2012.

A teoria da neuromatriz se afasta do conceito cartesiano de dor como uma sensação gerada por lesão, inflamação ou outra doença dos tecidos, e propõe que a dor seja uma experiência multidimensional originada de múltiplas influências distribuídas por diferentes sistemas (impulsos). Esses impulsos podem ser gerados por entradas sensoriais do ambiente, mas também por emoções e cognições, sendo fortemente influenciados pelas experiências pessoais e pelas crenças do indivíduo (MELZACK, 1999, 2001). No entanto, os dados sobre as mudanças estruturais e funcionais são inconclusivos, dada a diversidade das metodologias empregadas e das diferentes áreas de interesse nos estudos (CAGNIE *et al*, 2014).

Uma outra hipótese importante a ser considerada é que a FM possa estar associada a condições estressantes, como traumas físicos e/ou emocionais, que induzem modificações fisiológicas e psicológicas. Evidências sugerem que pacientes com FM apresentam alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), como resposta a estressores (CROFFORD, 2002). Além disso, esses pacientes também exibem alterações no sistema nervoso autônomo (SNA), um fenômeno denominado disautonomia, que implica em uma resposta alterada do corpo ao estresse a que o indivíduo foi exposto (ABLIN; NEUMANN; BUSKILA, 2008; PETZKE; CLAUW, 2000).

Em relação ao ciclo circadiano, estudos demonstraram que pacientes com FM apresentam um desequilíbrio no ritmo circadiano, caracterizado por níveis elevados de cortisol no final da tarde e à noite, assim como níveis elevados de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), tanto em repouso quanto em situações de estresse. Este padrão anômalo é atribuído à cronicidade da hiposecreção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) (BELLATO *et al*, 2012). Tais alterações podem estar correlacionadas com as baixas concentrações de serotonina (5-HT) observadas nos pacientes com FM, o que poderia agravar a percepção dolorosa (NEECK, 2000).

No que se refere ao SNA, pesquisas indicam que pacientes com FM apresentam hiperativação do sistema nervoso simpático (SNS), embora ele se mostre hiporreativo durante situações de estresse, um fenômeno conhecido como disautonomia. Esse quadro pode ajudar a explicar alguns sintomas clínicos típicos da FM, como fadiga, síndrome do intestino irritável, distúrbios do sono, ansiedade e o fenômeno de Raynaud (BELLATO *et al*, 2012; STISI *et al*, 2011).

Estudos recentes têm evidenciado que fatores genéticos desempenham um papel fundamental na patogênese da fibromialgia (FM), observando-se uma maior incidência de FM entre familiares de indivíduos diagnosticados com a síndrome (STISI *et al*, 2011). A pesquisa sobre os genes envolvidos na FM tem se concentrado especialmente nos genes relacionados a neurotransmissores, com destaque para o gene transportador de serotonina, o qual tem sido amplamente associado a pacientes com FM e com transtornos psicológicos (D'AGNELLI *et al*, 2019). Além disso, genes como o da catecol-O-metiltransferase (COMT), dos receptores μ -opióides, do receptor D4 da dopamina e proteínas de vias gabaérgicas também estão potencialmente envolvidos na patogênese da síndrome (BELLATO *et al*, 2012; D'AGNELLI *et al*, 2019).

Embora ainda haja debate na literatura científica sobre se a fibromialgia pode ser classificada como uma doença autoimune, alguns estudos sugerem que o sistema imunológico, em conjunto com outros fatores, pode desencadear a patogênese da FM (ARNOLD *et al*, 2019). Aumento na concentração de anticorpos do receptor de interleucina-1 (IL-1) e IL-6 foi identificado em macrófagos de pacientes com FM, sinalizando um possível envolvimento imunológico (WALLACE *et al*, 2001). Além disso, citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), foram observadas em biópsias de pele de indivíduos com FM, sugerindo um processo inflamatório neurogênico (ABLIN; NEUMANN; BUSKILA, 2008; SALEMI *et al*, 2003).

Estudos também apontam que a FM pode ser uma neuropatia de pequenas fibras, caracterizada por um processo de degeneração das fibras nervosas e redução do diâmetro axonal (CHENG *et al*, 2018; ÜÇEYLER *et al*, 2013). Contudo, é importante notar que esses achados não são exclusivos da FM, podendo ser observados em outras condições neuropáticas (CLAUW, 2015).

Em uma análise de caso-controle, pacientes com FM demonstraram alterações na função das pequenas fibras nervosas em testes sensoriais quantitativos e no potencial evocado (EEG), além de apresentarem redução nas inervações cutâneas e nas fibras regenerativas observadas nas biópsias de pele (ÜÇEYLER *et al*, 2013).

Além da dor crônica generalizada, um dos sintomas mais notórios da FM, os pacientes frequentemente apresentam uma gama de manifestações clínicas associadas, incluindo fadiga, déficit cognitivo, enxaqueca, rigidez muscular, síndrome do intestino irritável, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, parestesias e incapacidade funcional (BENNETT, 2009). A dor relacionada à FM tende a aumentar em intensidade com o frio, e os pacientes frequentemente relatam crises quando ficam muito tempo sem atividade física, para depois se esforçarem excessivamente de forma inadequada. Além disso, sensações de inchaço nos tecidos moles, cansaço extremo e sonolência são frequentemente descritas (BENNETT *et al*, 2007).

Os distúrbios do sono são observados em 100% dos pacientes com FM, e são caracterizados por dificuldades para adormecer, despertares frequentes durante a noite e sono não restaurador. As consequências desses distúrbios incluem cansaço matinal, sonolência excessiva, déficits cognitivos e agravamento dos transtornos psicológicos, como ansiedade e depressão (HELFENSTEIN; GOLDENFUM; SIENA, 2012). Cerca de 75% dos indivíduos com FM relatam dificuldades cognitivas substanciais, como prejuízos em atenção, concentração, memória e capacidade de realizar multitarefas (BELL *et al*, 2018; LEAVITT *et al*, 2002). Tais déficits cognitivos têm uma correlação forte com a intensidade da dor, o limiar de dor mais baixo, rigidez matinal, qualidade do sono deficiente e sintomas de depressão e ansiedade (LEAVITT *et al*, 2002; WOLFE *et al*, 2010a). Estudos que investigam o comprometimento cognitivo em FM e em outras condições de dor crônica sugerem que sistemas cognitivos de atenção e concentração podem ser alterados devido ao compartilhamento das redes neurais responsáveis por essas funções com a percepção da dor (BELL *et al*, 2018; GLASS *et al*, 2011).

A comorbidade de ansiedade e depressão é altamente prevalente entre os pacientes com FM, o que torna difícil determinar qual condição é a precursora (BORCHERS; GERSHWIN, 2015). A relação entre dor crônica e transtornos psicológicos, como a depressão, é bidirecional: a depressão pode induzir a sensibilização central (uma redução do limiar de dor), e a dor crônica pode, por sua vez, contribuir para alterações de humor que resultam em ansiedade e depressão (SARZI-PUTTINI *et al*, 2020).

Estudos também revelam que a maioria dos pacientes com FM apresenta um estilo de vida sedentário, o que pode resultar em limitações funcionais significativas e dificuldades na realização

de atividades cotidianas, como varrer a casa, caminhar, levantar de uma cadeira e subir escadas (JONES; RUTLEDGE; AQUINO, 2010). Em uma pesquisa conduzida por Jones *et al* (2008), foi observado que mulheres com FM, com idade média de 47 anos, apresentam capacidade funcional inferior à das mulheres saudáveis com idade média de 80 anos. A maioria dessas pacientes estava acima do peso e apresentava baixa capacidade física, tendo dificuldades para realizar tarefas simples do cotidiano, como carregar sacolas de compras, tomar banho, realizar tarefas domésticas, caminhar distâncias curtas e subir escadas (JONES *et al*, 2008).

Dado o caráter multifatorial da fibromialgia, o tratamento da síndrome exige uma abordagem terapêutica integrada e multidisciplinar (LEMSTRA; OLSZYNSKI, 2005; SARZI-PUTTINI *et al*, 2020). Muitos especialistas defendem que a estratégia terapêutica para a FM deve se apoiar em quatro pilares essenciais: educação do paciente, condicionamento físico, tratamento farmacológico e psicoterapia (ABLIN *et al*, 2013). A American Pain Society (APS) e a Association of Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) estabeleceram as mais altas recomendações para a realização de exercícios físicos aeróbicos, terapia cognitivo-comportamental (TCC), uso de amitriptilina e terapia multicomponente no tratamento da FM (BELLATO *et al*, 2012).

O Consenso Brasileiro sobre o Tratamento da Fibromialgia destaca a importância de os profissionais de saúde fornecerem informações detalhadas sobre a síndrome e as opções de tratamento, incluindo programas específicos para o controle da dor (HEYMANN *et al*, 2010). A realização de exercícios aeróbicos, especialmente com intensidade moderada (60% a 75% da frequência cardíaca máxima), é recomendada com grau A para reduzir a dor e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, sendo sugerido que os exercícios sejam feitos de duas a três vezes por semana (HEYMANN *et al*, 2010).

Além dos antidepressivos, como a duloxetina, milnaciprano e moclobemida, que possuem recomendação grau A devido à sua eficácia na redução da dor e melhora da qualidade de vida, a utilização de analgésicos e opiáceos leves também pode ser indicada, embora o uso de opiáceos potentes seja desaconselhado (grau de recomendação B) (CARVILLE *et al*, 2008). Em relação à terapia cognitivo-comportamental, embora seu grau de recomendação seja D e seu nível de evidência IV, ela tem se mostrado benéfica no tratamento dos sintomas psicossomáticos da FM, com recomendação grau C e nível de evidência IIb (CARVILLE *et al*, 2008). A TCC permite aos pacientes identificar, compreender e modificar padrões de pensamento e comportamento negativos (AMAN *et al*, 2018).

Outro método promissor no tratamento da FM é a intervenção baseada em mindfulness, que visa promover uma consciência sem julgamentos e ajudar no desenvolvimento de estratégias de enfrentamento das dificuldades impostas pela síndrome (ADLER-NEAL; ZEIDAN, 2017).

A evolução na compreensão da fibromialgia reflete uma crescente complexidade no diagnóstico e na abordagem clínica da doença, com o reconhecimento de sua natureza multifacetada, envolvendo aspectos físicos, cognitivos e emocionais. As modificações nos critérios diagnósticos e a contínua busca por uma definição precisa refletem os avanços no campo da ciência e a importância de uma abordagem holística no manejo dessa condição debilitante.

O novo entendimento proporciona uma visão mais abrangente sobre a dor, refletindo sua complexidade, especialmente em condições como a fibromialgia, onde os mecanismos subjacentes à dor são multifacetados e ainda em grande parte não totalmente compreendidos. Esses achados destacam a complexidade da fisiopatologia da FM, sugerindo que diversos mecanismos, tanto no nível neural quanto nas respostas hormonais e autônomas, estão envolvidos na manifestação dessa síndrome.

2.2 Eletroencefalografia

A descoberta da presença de correntes elétricas no cérebro remonta ao ano de 1875, quando o médico inglês Richard Caton realizou experimentos em coelhos e macacos, registrando as primeiras atividades elétricas no cérebro desses animais (COLLURA, 1993). Avançando para 1924, o neurologista alemão Hans Berger conseguiu observar os primeiros sinais de atividade elétrica em humanos, utilizando um equipamento de rádio para amplificar as correntes elétricas do cérebro, avaliadas sobre o couro cabeludo (TEPLAN, 2002). Em sua pesquisa, Berger demonstrou que as correntes elétricas de baixo potencial geradas pelo cérebro humano poderiam ser captadas por meio de um procedimento não invasivo, isto é, sem necessidade de introdução de dispositivos no organismo. Ele também relatou que essas correntes poderiam ser representadas graficamente em uma folha de papel (BRONZINO, 1995).

Além de suas descobertas iniciais, Berger foi o pioneiro na observação de que a atividade cerebral no ser humano se alterava continuamente de acordo com diferentes estados funcionais, como vigília, sono, anestesia, hipóxia (falta de oxigênio) e distúrbios neurológicos, como a epilepsia (BRONZINO, 1995; TEPLAN, 2002). Nesse sentido, ele foi responsável pela introdução da encefalografia na medicina moderna, sendo o EEG a primeira tecnologia a registrar os potenciais elétricos gerados pelo cérebro humano (BRONZINO, 1995).

O EEG, ou eletroencefalograma, é uma técnica que captura os impulsos elétricos gerados pela comunicação entre as células neuronais do cérebro. Esses potenciais elétricos se propagam ao longo do tecido cerebral e suas diferenças de potencial podem ser medidas por eletrodos metálicos aplicados sobre o couro cabeludo (KAISER, 2005). Quando os neurônios são ativados, o fluxo de correntes locais ocorre, com maior intensidade durante as excitações sinápticas nos dendritos de neurônios piramidais no córtex cerebral (TEPLAN, 2002). A geração desses sinais é atribuída a potenciais pós-sinápticos graduados, que, ao se somarem, criam dipolos elétricos entre o soma e os dendritos apicais dos neurônios piramidais (TEPLAN, 2002). A configuração anatômica dos neurônios piramidais, com seus dendritos longos e perpendiculares à superfície do córtex, facilita a geração de tais dipolos e, conseqüentemente, a formação dos sinais registrados pelo EEG (KIRSCHSTEIN; KÖHLING, 2009). Tais detalhamentos podem ser observados na Figura 3.

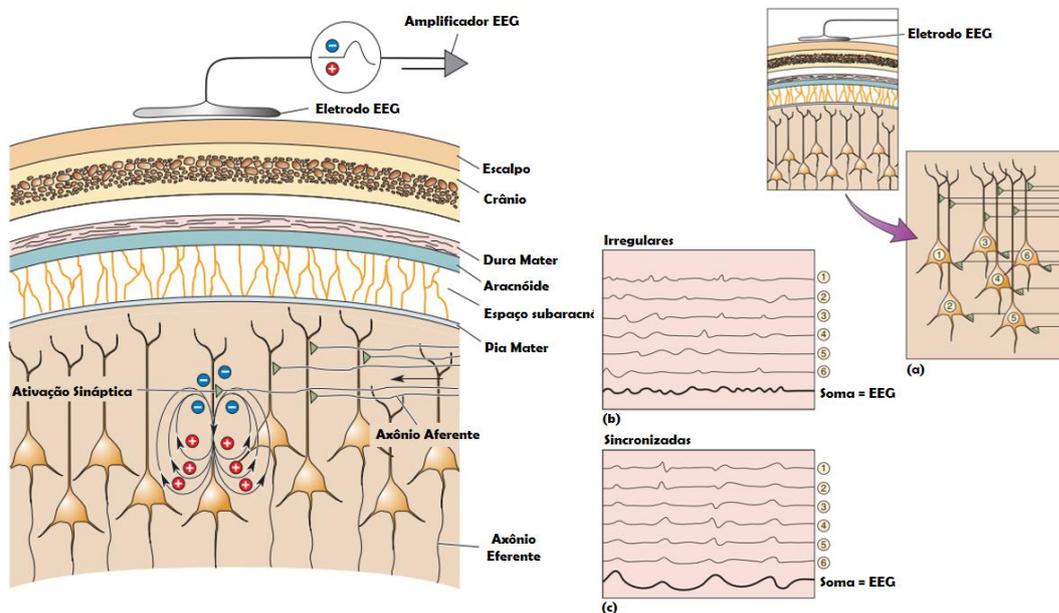


Figura 3: Geração do Sinal Elétrico do EEG, A imagem à esquerda ilustra a colocação de um eletrodo na parte dorsal (posterior) do crânio. Essa visão em corte transversal revela as diversas camadas de tecido, incluindo ósseo e conjuntivo, que o sinal neural precisa atravessar antes de ser detectado pelo eletrodo. Na parte direita estão representados os sinais de 6 neurônios isolados e o sinal combinado que o eletrodo detecta. Essa comparação é feita em dois cenários: com os neurônios ativando-se sincronizadamente ou não. Adaptado de BEAR, CONNORS E PARADISO, 2016, p. 648-49.

Os principais íons envolvidos na modulação dos potenciais elétricos no cérebro são o sódio (Na^+), potássio (K^+), cálcio (Ca^{++}) e cloro (Cl^-), cujas alterações nas concentrações resultam na geração de correntes elétricas no interior das células neuronais (KIRSCHSTEIN; KÖHLING, 2009; TEPLAN, 2002).

Quanto à análise temporal dos sinais registrados por EEG, eles geralmente apresentam formas sinusoidais, com amplitudes que variam entre 10 e 100 μV e frequências variáveis que podem estar entre 0,5 a 100 Hz ou atingir valores com mais de 1000 Hz, sendo significativamente menores do que os sinais do eletrocardiograma (ECG) (SUBHA *et al*, 2010). As ondas cerebrais podem ser classificadas em cinco grupos de frequência: delta (0,5-4 Hz), theta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta (14-30 Hz) e gama (>30 Hz) (SANEI; CHAMBERS, 2007; TEPLAN, 2002). Cada tipo de onda está associado a diferentes estados e atividades do cérebro, refletindo as mudanças no comportamento e no processamento cognitivo.

As ondas delta, com frequência de 0,5 a 4 Hz, estão principalmente associadas ao sono profundo, sendo raramente observadas durante a vigília. A presença dessas ondas em estados de vigília pode ser indicativa de distúrbios cerebrais graves (MUNIAN *et al*, 2014). No entanto, devido ao seu ponto de origem nas profundezas do cérebro e à atenuação da intensidade ao atravessar o crânio, essas ondas podem ser confundidas com artefatos causados pela ativação muscular da mandíbula e pescoço. Felizmente, avanços nas técnicas de limpeza de artefatos têm minimizado esse problema (SANEI; CHAMBERS, 2007).

As ondas theta, com frequências entre 4 e 8 Hz, originam-se das regiões temporais, parietais e centrais do córtex cerebral, sendo frequentemente observadas em indivíduos com condições patológicas (MUNIAN *et al*, 2014). Essas ondas aparecem durante transições de consciência, como a sonolência, e são associadas ao acesso à memória inconsciente, meditação profunda e até mesmo à criatividade (SANEI; CHAMBERS, 2007).

Por sua vez, as ondas alfa, que variam de 8 a 13 Hz, são as mais amplamente estudadas no cérebro humano e geralmente estão localizadas nas regiões posteriores e centrais do córtex cerebral, embora possam ser detectadas em outras regiões (SANEI; CHAMBERS, 2007; TEPLAN, 2002). Essas ondas estão relacionadas com um estado de relaxamento consciente e são atenuadas quando o indivíduo abre os olhos, escuta sons, ou entra em estado de concentração ou ansiedade (AZEVEDO, 2005; SANEI; CHAMBERS, 2007).

As ondas beta, com frequência entre 14 e 30 Hz, têm origem nas regiões centrais e frontais do cérebro e estão relacionadas com atividades mentais intensas, como o pensamento profundo, alta concentração e até ansiedade (MUNIAN *et al*, 2014). Elas estão associadas ao processamento cognitivo ativo, ao foco no mundo exterior, à resolução de problemas e à atenção ativa. Devido à sua alta frequência, as ondas beta podem ser subdivididas em três subcategorias: beta 1 (13-19,5 Hz), beta 2 (20-25,5 Hz) e beta 3 (26-30 Hz) (ANGHINAH *et al*, 1998).

Por fim, as ondas gama, com frequências superiores a 30 Hz, são associadas a atividades cognitivas intensas, como a percepção sensorial, processamento de informações complexas e aprendizado, comumente observadas nas regiões frontal e central do cérebro, quando há alto fluxo sanguíneo e maior captação de oxigênio e glicose (SANEI; CHAMBERS, 2007; MUNIAN *et al*, 2014).

A fim de padronizar a colocação dos eletrodos durante os exames de EEG e facilitar as medições, em 1949, a Federação Internacional de Eletroencefalografia e Neurofisiologia Clínica criou o Sistema Internacional 10-20 de Localização de Eletrodos, que estabelece distâncias proporcionais entre os pontos anatômicos de referência (MALMIVUO & PLONSEY, 1995; KLEM *et al*, 1999). Esse sistema define a distância de 10% entre os eletrodos e as distâncias anatômicas e de 20% entre os eletrodos em relação uns aos outros, o que pode ser observado na figura 4.

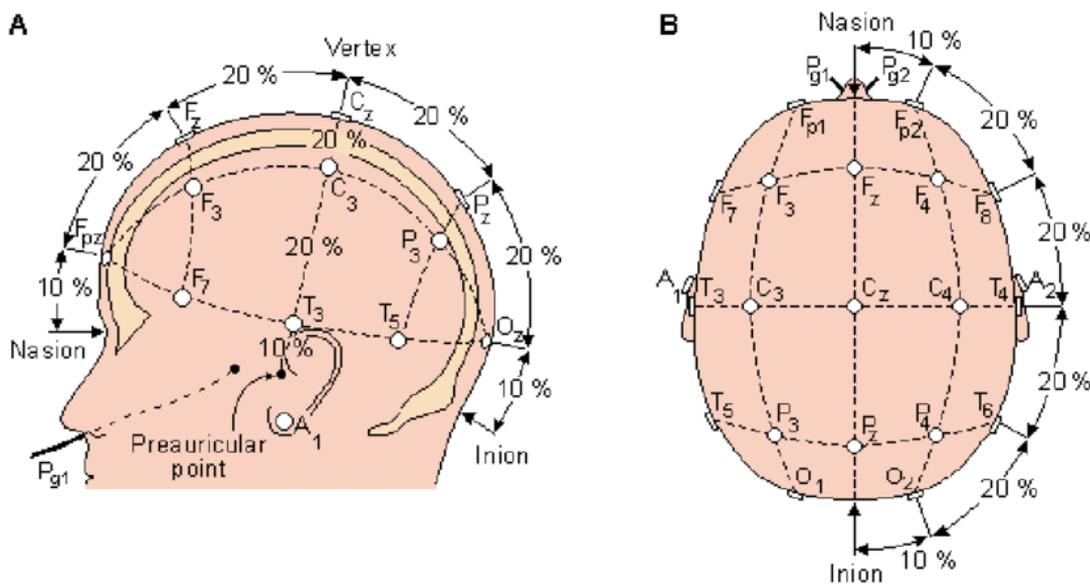


Figura 4: Sistema Internacional 10-20 para posicionamento de eletrodos representado em um plano sagital (A) e horizontal (B) (MALMIVUO & PLONSEY, 1995).

O posicionamento dos eletrodos é indicado por letras que representam as diferentes áreas do cérebro (F para frontal, P para parietal, C para central, T para temporal e O para occipital), com números pares indicando o hemisfério direito e números ímpares, o hemisfério esquerdo. Quando os eletrodos estão localizados na linha central do cérebro, são representados pela letra “z” (KLEM *et al*, 1999; TEPLAN, 2002).

O EEG é amplamente utilizado no diagnóstico de diversas condições neurológicas, como epilepsia, convulsões, tumores, doença de Alzheimer e outros distúrbios cerebrais (SANEI;

CHAMBERS, 2007). Devido ao seu baixo custo e alta resolução temporal, o EEG é uma ferramenta valiosa tanto para a pesquisa científica quanto para a prática clínica (LELIC *et al*, 2014).

Nos últimos anos, pesquisas usando EEG, em conjunto com outras técnicas de neuroimagem como fMRI e MEG, têm buscado entender os processos de dor no cérebro, especialmente no que se refere ao desenvolvimento de dor crônica (LEGRAIN *et al*, 2011; PLONER; MAY, 2018). Mesmo com os avanços, muitos aspectos da dor crônica e das doenças associadas a esses sintomas continuam sendo elucidados (PLONER; MAY, 2018).

Estudos quantitativos realizados com EEG sobre a dor revelam um panorama complexo, com discordâncias em relação ao aumento ou diminuição da atividade elétrica do cérebro em regiões envolvidas no processamento e modulação da dor. Essas divergências se estendem aos padrões de ondas cerebrais, com algumas mostrando aumento em certas frequências e outras apresentando diminuição, mas ainda sem explicações claras para esses achados (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).

Em um estudo com indivíduos com lesão medular e dor crônica, Jensen *et al* (2015) observaram uma assimetria na atividade das ondas cerebrais, com maior presença de ondas alfa no hemisfério direito. Já uma pesquisa focada em pacientes com fibromialgia mostrou que esses indivíduos apresentam menor densidade de ondas alfa, delta e theta, e maior atividade nas ondas beta, quando comparados a um Grupo Ctrl sem dor crônica (LÓPEZ; DEL MORAL BERGÓS; MARIJUÁN, 2015).

O EEG oferece uma resolução temporal extremamente alta, permitindo monitorar as flutuações cerebrais ao longo do tempo (BULLMORE; SPORNS, 2009). No entanto, quando realizado de maneira quantitativa, o EEG perde essa dinâmica temporal, gerando uma visão mais estática do cérebro, dificultando a análise de seus complexos processos (VAN STRATEN; STAM, 2013). O cérebro humano configura-se, inequivocamente, como um sistema robusto e intrincadamente interconectado, delineado por redes complexas que manifestam topologia do tipo “mundo pequeno”, dotadas de modularidade e de nós centrais com altíssima densidade conectiva (BULLMORE; SPORNS, 2009; MILO *et al*, 2002; SPORNS; HONEY, 2006).

2.3 Redes Funcionais Cerebrais

O cérebro humano, complexo e dinâmico, executa suas funções por meio da interação de várias áreas cerebrais, facilitando a comunicação e o compartilhamento de informações entre diferentes regiões (CHIALVO, 2004). Este processo de integração e cooperação entre as áreas cerebrais específicas, fundamental para o funcionamento da mente, ganhou crescente interesse nas últimas décadas, especialmente com a ampliação das pesquisas na área da neurociência. Um dos campos mais explorados é o da conectividade funcional cerebral, que se refere à interação entre áreas do cérebro que, embora espacialmente separadas, formam uma rede funcional (FRIES, 2005; SINGER, 2008). Com o progresso das investigações sobre a estrutura do cérebro, um foco considerável tem sido dedicado à compreensão de como essas regiões se comunicam e colaboram, criando um sistema funcional interconectado.

Para entender melhor esse sistema, pode-se recorrer à metáfora das redes. As redes, ou "grafos", são compostas por unidades elementares (vértices ou nós) conectadas por relações específicas (arestas), e essa representação tem sido utilizada amplamente para descrever diversos tipos de sistemas, desde redes sociais, passando por redes de computadores, até as redes neurais que compõem o cérebro humano (NEWMAN, 2003). Esses modelos de rede, estudados dentro da teoria dos grafos, são aplicáveis a uma gama de fenômenos observados em diferentes esferas do conhecimento. A internet, por exemplo, pode ser considerada como uma rede complexa de dados conectados, e as redes sociais como uma representação das interações entre indivíduos (HOLME; SARAMÄKI, 2013). Assim, a teoria dos grafos fornece uma abordagem poderosa para analisar como diferentes partes de um sistema se conectam e interagem, facilitando o entendimento de sua estrutura e funcionamento.

No entanto, a dinâmica do cérebro humano é única, pois suas redes são frequentemente temporais e dinâmicas, ou seja, as conexões não são estáticas ao longo do tempo. Para capturar essa característica, surgiu a necessidade de uma nova abordagem na representação dessas redes, levando à criação do conceito de "Redes Cerebrais Dinâmicas". Esse conceito envolve a consideração do tempo como um aspecto fundamental na análise da conectividade cerebral, reconhecendo que a interação entre as diferentes áreas cerebrais não é uma constante, mas sim uma série de mudanças temporais que podem refletir diferentes estados emocionais, cognitivos ou fisiológicos do indivíduo (DING *et al*, 2011; FALLANI *et al*, 2011, 2010; STAM, 2010). O uso de redes dinâmicas, portanto, permite uma compreensão mais precisa das flutuações e variações temporais nas interações cerebrais, oferecendo uma visão mais completa do funcionamento do cérebro como um sistema complexo.

A teoria dos grafos, por sua vez, tem raízes na matemática do século XVIII, quando o matemático suíço Leonard Euler propôs, em 1736, uma solução para o problema das pontes de Königsberg. A cidade de Königsberg, localizada às margens do rio Pregel, na antiga Prússia, era conectada por sete pontes, e Euler demonstrou que não era possível atravessar todas as pontes sem passar por uma delas mais de uma vez, o que estabeleceu as bases da teoria dos grafos (BULLMORE; SPORNS, 2009; EULER, 1741). Esse trabalho pioneiro, que abordava a estrutura das conexões de uma cidade, inaugurou uma nova área do conhecimento, que seria amplamente expandida e aplicada a diversas outras disciplinas ao longo do tempo.

Nas décadas seguintes, a teoria dos grafos passou a ser aplicada a muitos campos, especialmente após os matemáticos Paul Erdős e Alfréd Rényi proporem, em 1950, a ideia de "Grafos Aleatórios". Esse modelo ampliou as possibilidades da teoria, sugerindo que as conexões entre os vértices poderiam ocorrer de forma aleatória, com as ligações sendo feitas de maneira imprevisível, mas ainda assim seguindo algumas leis probabilísticas (ALBERT; BARABÁSI, 2002). Esse modelo de grafos aleatórios foi rapidamente aplicado a uma ampla variedade de sistemas complexos, incluindo redes sociais, propagação de vírus e até mesmo reações químicas, revelando a relevância dessa abordagem para analisar fenômenos naturais e sociais (SOUSA, 2016). Em muitos desses contextos, a teoria dos grafos fornece insights importantes sobre a organização e o comportamento de sistemas complexos, que, de outra forma, seriam difíceis de compreender.

O conceito de redes complexas também ganhou atenção significativa no campo da psicologia social, especialmente com o trabalho de Stanley Milgram. Em 1967, Milgram realizou um experimento que ficou famoso pelo fenômeno do "mundo pequeno", no qual ele demonstrou como as conexões sociais podem ser surpreendentemente curtas, apesar da distância geográfica entre os indivíduos. Para isso, Milgram distribuiu cartas entre pessoas residentes em Omaha e Nebraska e pediu que elas fossem encaminhadas a alguém em Boston, passando de uma pessoa para outra até chegarem ao destinatário final. Os participantes deveriam enviar as cartas a conhecidos ou amigos que, por sua vez, poderiam encaminhá-las a outros, até atingir o destino final. Através desse experimento, foi constatado que as cartas chegavam ao destino em uma média de seis intermediários, o que é significativamente menor do que se esperaria com base na grande distância entre os dois pontos (BASSETT; BULLMORE, 2017; SOUSA, 2016). Esse fenômeno, também conhecido como "seis graus de separação", ilustra como as conexões entre indivíduos podem ser extremamente eficientes, mesmo em redes aparentemente vastas e desconectadas.

A analogia com a Teoria dos Grafos é evidente, uma vez que, no experimento de Milgram, cada participante pode ser considerado um vértice e o trajeto das cartas, as arestas que conectam esses vértices. Este exemplo ilustra a importância das redes sociais e a forma como as interações,

mesmo em grandes grupos, podem ser mais diretas e curtas do que se imagina, desafiando nossas suposições sobre as distâncias e barreiras entre indivíduos (SOUSA, 2016). Esse tipo de fenômeno tem implicações profundas na forma como entendemos a dinâmica das redes sociais, tanto no contexto de interações humanas quanto no estudo das redes neurais complexas do cérebro, fornecendo uma base sólida para compreender como os elementos de uma rede se interconectam e se influenciam mutuamente ao longo do tempo.

Portanto, ao conectar a teoria dos grafos com a dinâmica do cérebro, é possível desenvolver uma compreensão mais abrangente dos sistemas complexos que governam tanto os fenômenos sociais quanto os processos cognitivos. A aplicação desses conceitos à neurociência oferece novas perspectivas sobre como as redes cerebrais se organizam e funcionam, permitindo uma análise mais profunda da conectividade funcional e dinâmica do cérebro humano.

O fenômeno de "mundo pequeno", de maneira abrangente, foi estudado pelos físicos Duncan J. Watts e Steven Strogatz, que utilizaram algoritmos para construir grafos a partir de interações entre indivíduos. Observando essas redes, eles identificaram padrões que indicam um alto grau de agrupamento, um comprimento de caminho relativamente curto e a presença de poucas conexões entre os componentes individuais da rede (BASSETT; BULLMORE, 2017; WATTS; STROGATZ, 1998). O modelo de mundo pequeno revelou que as pessoas se conectam principalmente com indivíduos próximos, mas também com aqueles escolhidos aleatoriamente, o que implica que, mesmo em uma rede mundialmente dispersa, a distância média entre duas pessoas requer apenas uma quantidade reduzida de intermediários, desde que haja conexões aleatórias entre elas (SOUSA, 2016). Essa descoberta se alinha diretamente ao conceito de redes dinâmicas e ao modelo de conectividade na teoria dos grafos.

Em 1999, Réka Albert e Albert-László Barabási propuseram o modelo de redes livres de escala (Scale-free Networks), contrariando as ideias centrais da teoria dos grafos aleatórios. Esses pesquisadores acreditavam que as redes reais são formadas por uma dinâmica própria, caracterizada por dois processos principais: crescimento e conexão preferencial (ALBERT; BARABÁSI, 2002; SOUSA, 2016). O processo de crescimento descreve a adição contínua de novas arestas ao longo do tempo, enquanto a conexão preferencial envolve a probabilidade de um vértice se conectar a outro dependendo do número de conexões já existentes deste vértice (ALBERT; BARABÁSI, 2002; BARABÁSI; ALBERT; JEONG, 1999). Esse modelo explica como redes complexas, como a internet e redes sociais, podem ser estruturadas com vértices altamente conectados (hubs) que possuem uma probabilidade elevada de estabelecer novas conexões, enquanto existem outros vértices com poucas ou nenhuma conexão.

Esse conceito de redes livres de escala foi logo relacionado ao sistema nervoso humano, uma vez que foi observado que o cérebro segue a mesma organização topológica de redes de mundo pequeno, compartilhando com estas redes o padrão de distribuição de conexões altamente interligadas (BASSETT; BULLMORE, 2017). Esse reconhecimento do cérebro como uma rede de mundo pequeno é apenas o primeiro passo para compreender sua organização complexa e funcional, o que representa um avanço importante nas neurociências (BULLMORE; SPORNS, 2009). O entendimento dessas redes cerebrais estruturais e funcionais, baseadas na teoria dos grafos, possibilita a exploração de modelos matemáticos mais precisos para o estudo do cérebro humano e seus processos dinâmicos.

Os progressos metodológicos na neurociência das redes complexas têm proporcionado a medição e análise de outras características topológicas dos sistemas cerebrais, como modularidade (SPORNS; BETZEL, 2016), hierarquia (ASHOURVAN *et al*, 2019; SHARMA *et al*, 2019), centralidade (RUBINOV; SPORNS, 2010) e a distribuição de hubs de redes (GUIMERA; AMARAL, 2005). Essas características, que incluem a organização funcional e estrutural das redes cerebrais, têm sido analisadas de forma a fornecer uma visão mais clara sobre a conectividade do cérebro. No entanto, a questão ainda não resolvida é qual medida topológica é mais adequada para analisar as redes funcionais cerebrais de maneira eficiente, uma vez que a complexidade dessas redes e suas variações ao longo do tempo exigem abordagens dinâmicas (BULLMORE; SPORNS, 2009).

A teoria dos grafos oferece uma maneira robusta de classificar e estudar as conexões das redes, levando em consideração o tipo de aresta (conexão) entre os vértices (RUBINOV; SPORNS, 2010). As arestas podem ser de diversos tipos, como não direcionadas (quando a conexão entre vértices não possui direção), direcionadas (quando a ligação tem um sentido específico), auto-conectadas (quando um vértice se conecta a ele mesmo) e ponderadas (quando pesos são atribuídos às conexões, refletindo a intensidade ou a força das relações entre os vértices). Essas classificações permitem diferentes formas de análise e representação das redes, sendo essenciais para o estudo da complexidade das interações cerebrais.

Além da representação visual, o grafo pode ser modelado matematicamente por meio de uma matriz de adjacência, também chamada de "matriz de conexão", que descreve a estrutura de conectividade do grafo (SPORNS *et al*, 2004). As linhas da matriz representam os vértices, enquanto as colunas indicam as arestas, ou seja, as conexões entre os vértices. Para redes não direcionadas, a matriz de adjacência será simétrica, refletindo a bidirecionalidade das conexões. Já em redes direcionadas (dígrafos), a matriz de adjacência é quantificada com base na direção das ligações, ou seja, as conexões são unidimensionais, o que requer uma análise diferenciada das interações entre os vértices (ROSÁRIO; MIRANDA, 2017).

A matriz de adjacência é uma ferramenta crucial para a compreensão da estrutura de conectividade das redes e pode ser utilizada para estudar as dinâmicas temporais dessas redes. Por exemplo, a soma de várias sequências de matrizes de adjacência ao longo do tempo permite formar uma rede estática agregada (REA), que representa o conjunto de grafos variantes ao longo do tempo (SILVA *et al.*, 2019). Isso possibilita a criação de um modelo dinâmico da rede cerebral, levando em conta as flutuações nas conexões cerebrais e a maneira como elas mudam ao longo do tempo, uma abordagem fundamental para entender a organização e a função do cérebro de maneira mais holística.

Essas abordagens metodológicas têm sido de extrema importância no campo da neurociência, permitindo uma compreensão mais profunda das redes funcionais cerebrais e da conectividade global do cérebro. Além disso, elas abrem novas possibilidades para o estudo da neuroplasticidade, das doenças neurológicas e dos processos cognitivos que dependem dessa complexa rede de interações. À medida que novas ferramentas de análise e modelagem são desenvolvidas, o estudo das redes cerebrais continua a revelar aspectos fascinantes da organização do cérebro humano, proporcionando insights valiosos para a ciência cognitiva, a psicologia e a neurociência clínica.

O grau (K) de um vértice é uma característica essencial da rede, uma vez que muitas das outras métricas estão relacionadas a ele. Ele é definido como o número de conexões que conectam o vértice aos demais vértices da rede (BULLMORE & SPORNS, 2009; SPORNS *et al.*, 2004). É dado pela seguinte equação:

$$K_i = \sum_{j=1}^N a_{ij}, \tag{I}$$

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

O grau ponderado (K_w) de um vértice é definido como a soma dos pesos de todas as arestas conectadas a esse vértice. (RUBINOV; SPORNS, 2010; SOUSA, 2016).

(II)

$$K_i^w = \sum_{j=1}^N W_{ij}$$

Onde W_{ij} é o peso da aresta aij .

Em redes aleatórias, todas as conexões têm a mesma probabilidade de ocorrer, o que resulta em uma distribuição gaussiana de grau. Contudo, em redes complexas, a distribuição de grau frequentemente não segue uma distribuição gaussiana, apresentando tipicamente uma cauda longa em direção a graus elevados (STAM & REIJNEVELD, 2007). Quando essas redes exibem uma distribuição que segue uma lei de potência, elas são classificadas como redes com a propriedade de livre escala (BARABÁSI, ALBERT, & JEONG, 1999; GUIMERÀ & AMARAL, 2005).

Denominamos *hub* ou *polo* de uma rede o vértice que possui um número de conexões superior ao grau médio da rede, representando os pontos centrais de interação (BULLMORE; SPORNS, 2009) (Figura 8). Esses hubs desempenham um papel crucial na estrutura e no comportamento das redes, pois, devido ao seu grande número de conexões, são capazes de conectar diferentes partes da rede de forma eficaz. A presença de hubs facilita a dispersão e o fluxo de informações, já que eles se tornam os pontos principais de passagem para a comunicação dentro da rede. A centralidade de um vértice, por sua vez, mede a importância deste ponto na rede, levando em consideração os caminhos mais curtos que passam por ele. Vértices com alta centralidade desempenham a função de controlar o fluxo de informação e, portanto, são essenciais para a comunicação eficiente dentro da rede (RUBINOV; SPORNS, 2010).

Além disso, a importância de um vértice pode ser avaliada em termos de sua contribuição para a eficiência geral da rede. Isso é feito por meio de um teste em que o vértice é excluído da rede, permitindo observar como a remoção afeta a conectividade global da rede. Através dessa análise, é possível estimar a eficiência da rede sem o vértice em questão, o que simula o impacto de uma "lesão" na rede e ajuda a entender como a rede se comporta quando um vértice central é removido (BULLMORE; SPORNS, 2009). Essa abordagem fornece uma visão importante sobre a resiliência das redes, que são capazes de manter sua funcionalidade

mesmo diante da falha de vértices, embora a perda de hubs críticos possa ter consequências significativas para a eficiência e robustez da rede.

Outra métrica fundamental no estudo das redes é o *coeficiente de aglomeração* de um vértice, que mensura a quantidade de conexões que existem entre os vizinhos imediatos desse vértice. Essa métrica é calculada dividindo o número de arestas reais entre os vizinhos pela quantidade máxima possível de conexões entre eles (WATTS; STROGATZ, 1998). Esse coeficiente é uma medida importante para entender a estrutura local da rede e a formação de clusters. Quando os vizinhos de um vértice estão fortemente conectados entre si, eles formam um cluster ou subgrupo dentro da rede. Redes aleatórias, em geral, apresentam clusters de baixo a médio, pois suas conexões são distribuídas de maneira mais homogênea e sem uma estrutura clara. Em contraste, redes complexas, como as encontradas no cérebro humano, geralmente possuem um coeficiente de aglomeração elevado, indicando uma forte tendência à formação de clusters e uma alta eficiência local na transferência de informações (BARABÁSI; OLTVAI, 2004).

Essas características são essenciais para a análise de redes complexas, pois elas indicam a maneira como a informação circula dentro da rede e como ela pode ser otimizada. O alto coeficiente de aglomeração sugere que as redes complexas são mais eficientes na transmissão local de informações, o que é crucial para o funcionamento de sistemas como o cérebro humano, onde a comunicação rápida e eficiente entre grupos de neurônios é vital para a realização de funções cognitivas e motoras. O estudo dessas propriedades topológicas contribui para o entendimento de como redes complexas, como o cérebro, são organizadas e como funcionam de maneira dinâmica.

A modularidade das redes complexas refere-se à sua organização em módulos, nos quais cada módulo é composto por vários vértices fortemente conectados entre si, enquanto as conexões entre vértices de módulos diferentes são mais esparsas. Dentro dessa estrutura modular, os hubs desempenham um papel crucial. Hubs provinciais são vértices que estão principalmente conectados a outros vértices dentro do mesmo módulo, enquanto os hubs conectores estabelecem ligações entre vértices de módulos distintos (BULLMORE & SPORNS, 2009; SPORNS & BETZEL, 2016). (Figura 5).

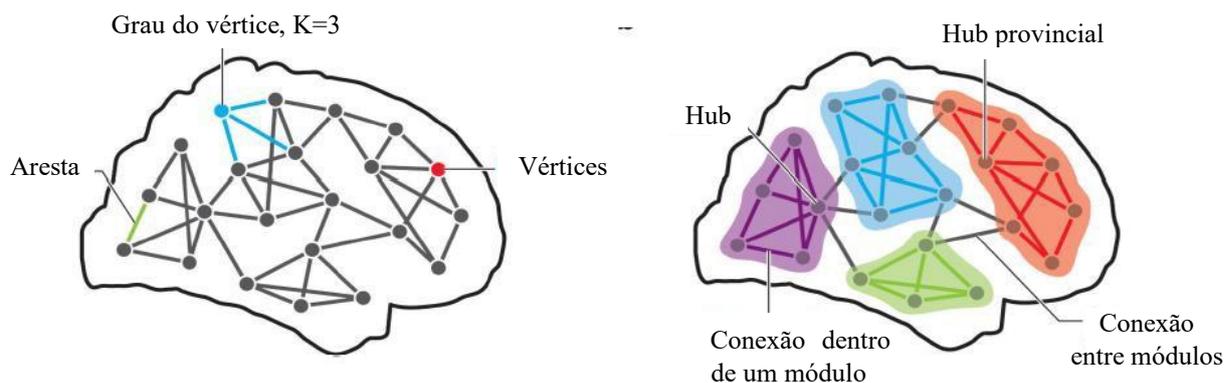


Figura 5: Representação de uma rede funcional cerebral com vértices (eletrodos) e arestas (conexões) sobre um plano que representa a vista sagital do cérebro. Nas imagens algumas propriedades das redes são representadas visualmente: o grau do vértice, que são o número de arestas conectadas a esse vértice; um hub que é um vértice que conecta diferentes módulos; um hub provincial, que é um vértice que conecta vários vértices do mesmo módulo., modularidade e conexões entre módulos. Fonte: (SPORNS; BETZEL, 2016).

Krackhardt e Stern (1988) foram pioneiros no desenvolvimento do conceito denominado "modelo de gerenciamento de crise", com o objetivo de avaliar as conexões entre indivíduos dentro de uma organização. Nesse modelo, as conexões internas referem-se às ligações entre os indivíduos de uma mesma repartição, enquanto as conexões externas dizem respeito às interações entre indivíduos de diferentes repartições (KRACKHARDT & STERN, 1988). De maneira análoga, no contexto cerebral, a interação inter-hemisférica e intra-hemisférica pode ser analisada por meio do E-I índice. Esse índice é calculado a partir da média dos eletrodos correspondentes a regiões cerebrais específicas, que podem ser definidas tanto por hemisférios quanto por áreas cerebrais específicas (TOUTAIN, SENA, & ROSÁRIO, 2019). O índice que avalia as interações internas e externas no cérebro é dado pela fórmula:

(III)

$$EI_i = \frac{EL_i - IL_i}{EL_i + IL_i},$$

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 $E - I$ *index* pode variar entre -1 e +1. Quando o valor é negativo, indica que a maioria das conexões ocorre dentro do mesmo hemisfério, ou seja, são conexões intra-hemisféricas. Por outro lado, quando o valor é positivo, significa que a maior parte das conexões ocorre entre hemisférios, ou seja, são conexões inter-hemisféricas. Quando o índice é igual a zero, isso indica que as conexões estão distribuídas igualmente entre as interações intra- e inter-hemisféricas (KRACKHARDT; STERN, 1988; TOUTAIN *et al*, 2021a).

As redes funcionais cerebrais são criadas a partir de exames que registram a atividade das regiões cerebrais, como EEG, MEG, fMRI, entre outros. Essas técnicas permitem registrar a atividade dinâmica de cada vértice que compõe a rede, oferecendo uma visão temporal da interação das áreas cerebrais (VAN STRAATEN; STAM, 2013). A análise das conexões entre os vértices é feita por meio de correlações entre as séries temporais de atividade cerebral, utilizando métodos de sincronização linear — que observam a semelhança das formas das ondas — ou não linear, que examinam o grau de influência de uma série sobre as outras (CANÁRIO *et al*, 2013; PEREDA; QUIROGA; BHATTACHARYA, 2005).

Entre os exames mais utilizados para construir redes funcionais estão o EEG e a fMRI. O EEG tem a vantagem de uma melhor resolução temporal (com frequências de 1 a 100 Hz), o que permite um acompanhamento preciso da atividade neuronal em tempo real. Além disso, é mais acessível e amplamente utilizado tanto na prática clínica quanto em pesquisas científicas. Contudo, o EEG apresenta uma resolução espacial limitada. Por outro lado, a fMRI oferece excelente resolução espacial, sendo capaz de mapear a atividade cerebral com precisão de milímetros, mas tem uma resolução temporal inferior (na ordem de segundos) e mede a hemodinâmica relacionada à ativação cerebral, em vez de registrar diretamente a atividade neuronal (BULLMORE; SPORNS, 2009).

Diferente de abordagens que focam em regiões ou tratos individuais do cérebro, as redes funcionais cerebrais permitem analisar o cérebro como um todo, considerando-o uma rede robusta e complexa, um conceito que os neurocientistas denominam de "conectoma humano" (INGALHALIKAR *et al*, 2014; SPORNS, 2011). O objetivo dos estudos do conectoma é expandir e aprimorar o entendimento das interconexões das diversas regiões do córtex humano, seja em indivíduos saudáveis, em desenvolvimento, durante o envelhecimento ou em condições patológicas, como doenças (SPORNS, 2011), além de investigar os efeitos de terapias (BULLMORE; SPORNS, 2009).

Pesquisas têm sido conduzidas para mapear a rede cerebral envolvida no processamento da dor e as interações entre as regiões responsáveis por identificar diferentes tipos de dor (CIFRE *et al*,

2012; MELZACK, 2001; ROSÁRIO *et al*, 2015; SEMINOWICZ; MOAYEDI, 2017; TOUTAIN; SENA; ROSÁRIO, 2019; ZAKI *et al*, 2007). Além disso, estudos tentam entender a rede de processamento cognitivo, a qual sugere que as funções cognitivas não estão restritas a regiões específicas do cérebro, mas envolvem interações mais amplas (BRESSLER; MENON, 2010; MESULAM, 1990; SEMINOWICZ; DAVIS, 2007).

Em um estudo realizado com 40 indivíduos saudáveis, avaliados por meio de EEG, foi possível observar um aumento na conectividade cortical durante estímulos dolorosos. Além disso, houve um aumento da conectividade no hemisfério direito do cérebro, o que provocou uma assimetria durante a visualização de imagens desagradáveis. As interações entre os hemisférios foram modificadas durante o estímulo doloroso associado à visualização das imagens, alternando conforme o tipo de imagem exposta (TOUTAIN; SENA; ROSÁRIO, 2019).

Cifre *et al* (2012) analisaram o impacto da dor crônica na dinâmica cerebral em repouso de pacientes com fibromialgia (FM) e compararam com indivíduos saudáveis. Eles observaram que pessoas com FM apresentavam alterações significativas na conectividade funcional dentro da rede de dor, com conectividade aumentada nas regiões do cérebro responsáveis pelo processamento da dor, e conectividade reduzida nas áreas responsáveis pela modulação e inibição da dor, mesmo na ausência de estímulo doloroso (CIFRE *et al*, 2012).

O trabalho de Mesulam (1990) descreveu várias redes funcionais cerebrais, incluindo:

- A rede de atenção dirigida, com base nos campos oculares frontais e na região parietal posterior.
- A rede linguística, que envolve as conexões entre as áreas de Wernicke e Broca.
- A rede de memória e aprendizagem, representada pelas conexões entre o hipocampo, o complexo entorrinal e o córtex parietal inferior.
- A rede de reconhecimento de face e objeto, que envolve o córtex medial e o córtex temporopolar.
- A rede de funções executivas de memória de trabalho, que envolve o córtex pré-frontal e o córtex parietal inferior. Essas redes foram analisadas por meio de fMRI enquanto indivíduos realizavam atividades relacionadas às funções cognitivas descritas.

O avanço nos estudos das redes funcionais cerebrais foi impulsionado por inovações teóricas e tecnológicas, permitindo uma nova visão do córtex humano (BULLMORE; SPORNS, 2009;

SPORNS *et al*, 2004). Essa visão destaca os processos cognitivos como fenômenos coletivos e coordenados que se desenvolvem em uma rede complexa (BRESSLER; MENON, 2010; SPORNS, 2011).

No entanto, ainda há muito a ser descoberto, especialmente no que diz respeito às redes funcionais da dor crônica e ao processamento cognitivo em indivíduos sem comorbidades, bem como em pessoas com síndromes dolorosas como a FM.

2.4 Potencial Evocado

Os Potenciais Evocados (ERP) são respostas eletrofisiológicas geradas por alterações na atividade cortical em resposta a estímulos sensoriais específicos. Estes potenciais podem ser registrados a partir de diferentes regiões do sistema nervoso central, como o córtex cerebral, o tronco encefálico ou a medula espinal, e geralmente apresentam uma amplitude baixa (microvolts) quando comparados aos sinais típicos do eletroencefalograma (EEG) (FELIX, 2006; PFURTSCHELLER & DA SILVA, 2011). Os Potenciais Evocados Relacionados a Eventos que se referem à atividade cerebral evocada após a apresentação de um estímulo contínuo e específico, são processados por técnicas de promediação de sinais (SUR & SINHA, 2009; RANAUDO, 2012).

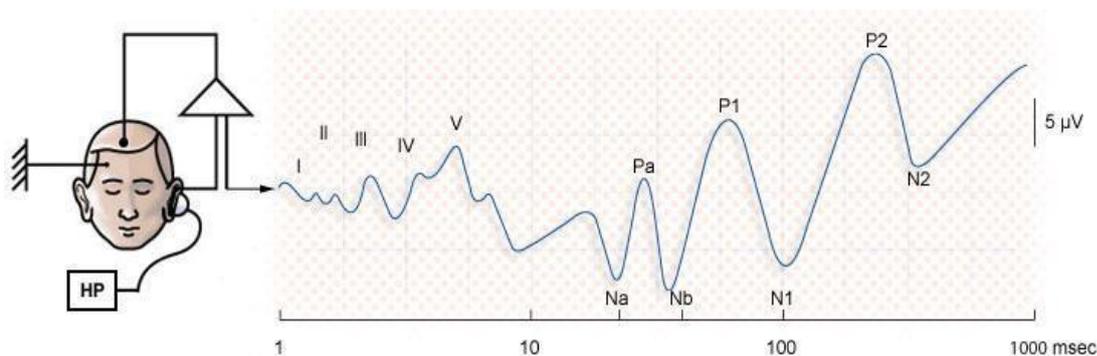


Figura 6: Classificação dos potenciais evocados auditivos de acordo com a latência sendo os potenciais evocados do nervo auditivo e do tronco cerebral (potenciais precoces I a V, onde cada onda corresponde a uma estrutura anatômica: nervo auditivo = onda I; núcleos cocleares = onda II; complexo olivar superior = onda III; lemnisco lateral = onda IV; e colículo inferior = onda V), e os das estruturas auditivas superiores tálamo-corticais (potenciais tardios) onde as siglas Pa, Na e Nb representam ondas posteriores, que podem ser observadas em respostas de alta intensidade e estão relacionadas à atividade do tronco encefálico superior e colículo inferior; P1, P2 e P3 representam os potenciais evocados P100, P200 e P300; já as siglas N1 e N2 representam os potenciais evocados N100 e N200. Fonte: <http://www.cochlea.eu/po/exploracao-funcional/metodos-objetivos/vias-auditivas>

A classificação dos potenciais evocados pode ser feita em dois grandes grupos: transitórios ou precoces e de regime permanente ou tardios, como representado na figura 6. Os potenciais

evocados transitórios resultam de estímulos apresentados em baixa frequência (< 2Hz), permitindo que cada resposta se complete antes da chegada do próximo estímulo. Em contraste, os potenciais evocados de regime permanente são produzidos por estímulos com frequências mais altas (> 5Hz), o que resulta na sobreposição de respostas a estímulos consecutivos (ALTENMÜLLER, MUNTE, & GERLOFF, 2005).

Os ERPs são compostos por uma sequência de ondas, que podem ser identificadas com base em características como latência, amplitude e polaridade, destacado na figura 7. A deflexão positiva é denominada "P" (pico), enquanto a negativa é denominada "N" (vale), seguidas de um número que indica sua latência média, em milissegundos, ou a ordem em que aparecem (por exemplo, N100 ou P300) (ALTENMÜLLER, MUNTE, & GERLOFF, 2005). A amplitude dos componentes ERP reflete a quantidade de recursos atencionais alocados para o processamento do estímulo, enquanto a latência indica a evolução temporal do processamento cerebral (DINTEREN *et al*, 2014).

Os primeiros componentes do ERP (antes dos 100ms) têm uma natureza exógena, sendo fortemente influenciados pelas características físicas do estímulo. Já os componentes posteriores (após 100ms) são endógenos, refletindo a avaliação e processamento cognitivo do estímulo (SUR & SINHA, 2009). A análise de componentes como o N100, P200 e N200 pode fornecer informações sobre mecanismos de atenção seletiva, enquanto o P300 está associado à categorização e interpretação do estímulo (SOKHADZE *et al*, 2017). O N100, por exemplo, está relacionado à atenção inicial ao estímulo, enquanto o N200 é considerado um marcador de detecção de conflitos e processamento de estímulos (SOKHADZE *et al*, 2017). O P200 reflete os processos de discriminação e atenção, especialmente quando a tarefa envolve maior complexidade (CONLEY *et al*, 1999). O componente P300, por sua vez, é um ERP auditivo endógeno que tem sido amplamente estudado, refletindo a estimulação do nervo e do núcleo coclear, assim como do córtex auditivo e do tronco cerebral, sendo crucial para o estudo de processos cognitivos e patológicos (MCPHERSON, BALLACHANDA & KAF, 2007).

Na síndrome da fibromialgia (FM), são bem documentados os déficits atencionais associados à condição, com explicações baseadas no modelo de competição cognitiva com a dor. Esse modelo sugere que os recursos atencionais são redirecionados para o processamento da dor, o que resulta em uma diminuição da capacidade de realizar outras tarefas cognitivas (ECCLESTON & CROMBEZ, 1999). Estudos recentes indicam uma redução significativa na amplitude do P300, além de alterações nos componentes N200 e P200 em indivíduos com FM. Essas alterações são interpretadas como sinais de comprometimento da alocação de recursos atencionais, com possíveis interferências no processamento da dor crônica (GONZÁLEZ-VILLAR *et al*, 2019; SAMARTIN-VEIGA *et al*, 2019; GENTILE *et al*, 2020).

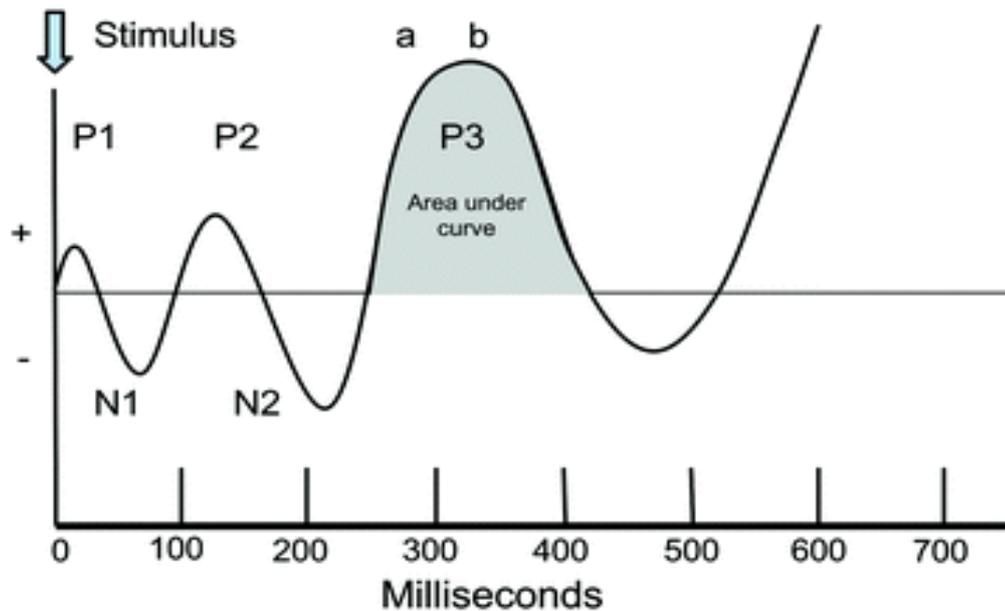


Figura 7: Representação esquemática da deformação de onda tardia P300. O eixo x representa o tempo em milissegundos com origem no momento no qual é apresentado um estímulo. As siglas P1, P2 e P3 representam os potenciais evocados P100, P200 e P300, já as siglas N1 e N2 representam os potenciais evocados N100 e N200. A área sob a curva representa o potencial P300 como a resposta final de caráter cognitivo para um estímulo cognitivo.

Os Potenciais Evocados Auditivos (PEA), que são um subgrupo de ERPs específicos para estímulos auditivos, são registrados desde o nervo auditivo até o córtex cerebral, fornecendo uma medida eletrofisiológica do funcionamento do sistema auditivo periférico e central (figura 8). A classificação dos PEA pode ser feita com base em latência, origem anatômica e a natureza da resposta (transitória ou contínua) (HALL, 2002; MENEZES, 2008).

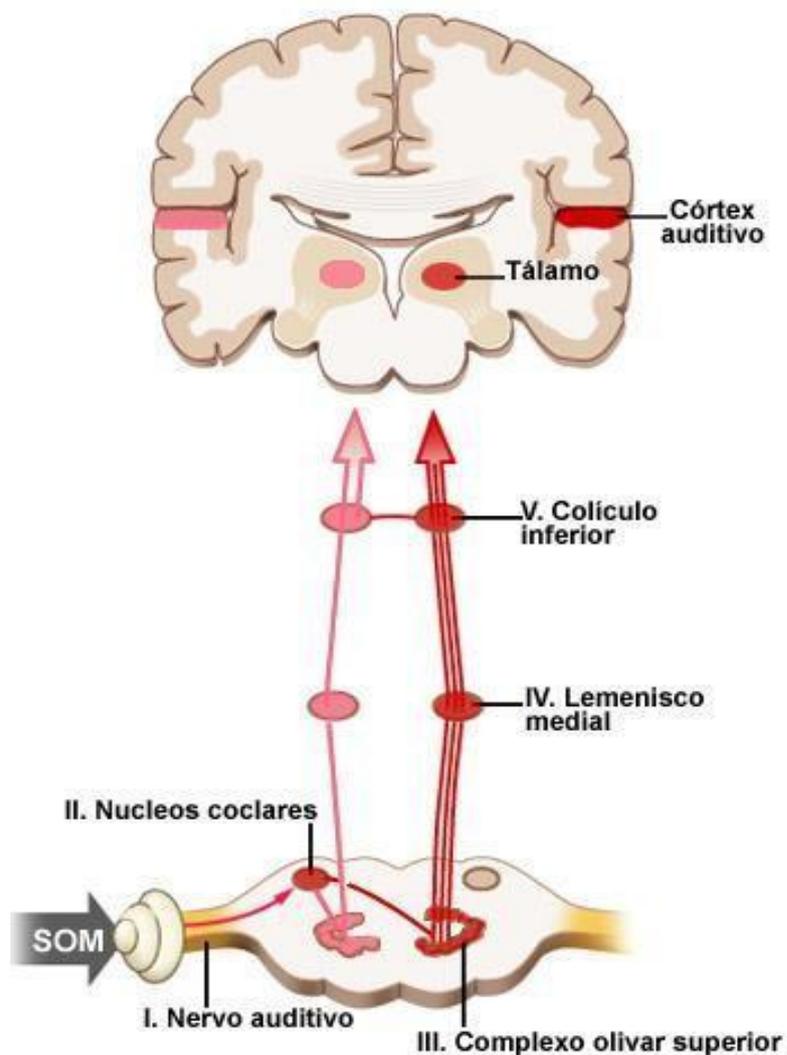


Figura 8: Caminho percorrido pelos potenciais evocados auditivos até o córtex cerebral auditivo onde deverá ser processado. Esquema da correspondência entre as estruturas anatómicas da via auditiva e as diferentes ondas dos PEA representadas em plano sagital: nervo auditivo = onda I; núcleos cocleares = onda II; complexo olivar superior = onda III; lemnisco lateral = onda IV; e colículo inferior = onda V. Estas ondas constituem os PEA precoces. O tálamo (corpo geniculado medial) e o córtex auditivo (temporal) dão origem às ondas médias e tardias dos PEA (ondas P), ondas de interesse neste estudo. Fonte: <http://www.cochlea.eu/po/exploracao-funcional/metodos-objetivos/vias-auditivas>

A classificação mais comum é a latência, com os PEA sendo divididos em de curta, média e longa latência (PICTON *et al*, 1974; HALL, 2002; MATAS & MAGLIARO, 2011). O Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE), um tipo de PEA de curta latência, é amplamente utilizado na prática clínica, especialmente para a avaliação da integridade da via auditiva. O PEATE é composto por sete ondas cujos sítios geradores são bem definidos, facilitando tanto a pesquisa do limiar eletrofisiológico quanto a avaliação da integridade do sistema auditivo (DURRANT & FERRARO, 2001).

Dessa forma, tanto os ERPs fornecem informações valiosas sobre o funcionamento do sistema nervoso central e periférico, permitindo a investigação de diversos processos cognitivos e patológicos, como os observados na fibromialgia e outras condições neuropsiquiátricas.

Ciente da importância de se aprofundar na fisiopatologia da fibromialgia com o intuito de ampliar a compreensão sobre a síndrome, este estudo propôs-se a aplicar métodos de processamento de sistemas complexos, como as redes funcionais cerebrais, à dados de Potenciais Evocados. Entre seus objetivos, destacam-se a padronização inédita de uma técnica para construir redes a partir dos potenciais evocados, a investigação e comparação dessas redes, bem como da atividade cortical cognitiva, entre indivíduos acometidos pela FM e voluntárias saudáveis.

3 OBJETIVOS

Objetivo Geral

- Analisar o comportamento bioelétrico através da construção de redes funcionais cerebrais evocadas a partir de potenciais evocadas em populações de mulheres saudáveis e com diagnóstico clínico de fibromialgia.

Objetivos Específicos

- Padronizar um protocolo para a construção de uma Rede Cerebral Evocada (RCE) a partir de ERP-P300;
- Identificar arestas ativas (conexões) para efetivação da resposta P300 na Rede Cerebral Evocada
- Avaliar os padrões de redes cerebrais evocadas em pessoas com dor crônica e saudáveis, quanto a:
 - Conectividade, global, por hemisférios e regiões;
 - Conexões dentro do mesmo hemisfério, global, por hemisférios e regiões
 - Conexões entre os hemisférios, global, por hemisférios e regiões
 - Interação intra e inter-hemisférica.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Aspectos éticos

Este estudo transversal 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, conduzida pela fisioterapeuta Dr^a. Akeline Santos de Almeida, sob orientação da Prof^a. Dr^a Josimari Melo de Santana. (Apêndice A).

4.2 Participantes

Quarenta e seis voluntárias com diagnóstico clínico de fibromialgia (CID 10–M79.7), grupo Fibro, e vinte e quatro voluntárias sem dor crônica, Grupo Ctrl, foram incluídas no estudo.

4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão foram: Grupo Fibro - voluntárias com diagnóstico clínico de fibromialgia, avaliado de acordo com os critérios classificatórios do Colégio Americano de Reumatologia atualizados em 2010 por Wolfe et al (2010), do sexo feminino, com idade entre 18 e 60 anos; e Grupo Ctrl - voluntárias sem diagnóstico clínico de fibromialgia ou outras doenças caracterizadas por dor crônica, com idade entre 18 e 60 anos. Todas as voluntárias aceitaram assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram excluídas as voluntárias que apresentassem hipótese ou quadro sugestivo de doença psiquiátrica, audiométrica ou neurológica que poderiam ocasionar alterações e impossibilitariam a análise dos dados. Uma voluntária de cada grupo foi excluída devido a problemas com a análise de dados, gerando o quantitativo de 24 para o Grupo Ctrl e 46 para o grupo Fibro.

As voluntárias não foram avaliadas durante as fases menstrual e pré-menstrual, evitando-se interferências hormonais na coleta EEG e sensibilização periférica.

4.4 Local da Pesquisa

A pesquisa foi realizada no Laboratório de Neurofisiologia (LNFS) localizado no *Campus* de São Cristóvão da Universidade Federal de Sergipe (UFS). Todas as voluntárias foram recrutadas através de lista de espera pelo Ambulatório do Laboratório de Pesquisas em Neurociências (LAPENE) do Departamento de Fisioterapia da mesma instituição entre janeiro de 2018 e janeiro de 2020.

4.5 Variáveis mensuradas

Grupo Fibromialgia: inicialmente, as voluntárias responderam ao Questionário Sociodemográfico 1, com informações sobre data do diagnóstico, sinais e sintomas da doença, existência de outros problemas de saúde, uso de medicamentos, entre outras (APÊNDICE B). Em seguida, passaram por uma avaliação composta por questionários sociodemográficos, escalas para avaliação de impactos da fibromialgia, sintomas depressivos e ansiosos, pensamentos catastróficos e qualidade de vida, exame de eletroencefalograma durante teste de potencial relacionado a evento no componente P300.

Grupo Ctrl: as voluntárias responderam ao Questionário Sociodemográfico 2, com informações sobre uso de medicamentos, problemas de saúde, entre outras (APÊNDICE B). Em seguida, também foram avaliadas por meio de questionário socioeconômico, exames de eletroencefalograma durante teste de potencial relacionado a evento no componente P300. Todas as variáveis avaliadas no trabalho são descritas detalhadamente a seguir.

4.5.1 Questionário de Impacto da Fibromialgia

O Grupo Fibromialgia respondeu o Questionário de Impacto da Fibromialgia (QIF). Este questionário foi desenvolvido na década de 1980 e validado por Burckhardt *et al* (1991). A versão brasileira do QIF foi validada por Marques *et al* (2006). O instrumento é composto por 10 questões que avaliam a capacidade funcional, sintomas, impacto da doença na vida profissional e atividades de vida diária dos pacientes.

A primeira questão é composta por 10 itens, pontuados de 0 a 3, relacionados à frequência com que o indivíduo consegue realizar algumas tarefas de vida diária, como lavar pratos e cozinhar. A segunda e a terceira questões se referem ao número de dias que o sujeito se sentiu bem ou faltou ao trabalho na última semana, recebendo pontuações de 0 a 7. Já as questões de 4 a 10 são compostas por escalas lineares horizontais que quantificam a intensidade de alguns sintomas presentes nesta síndrome, como dor, fadiga e depressão.

O escore total do questionário varia de 0 a 100, sendo que, quanto maior o score, maior o impacto da fibromialgia na vida do paciente. Escore acima de 70 indica acometimento grave (BURCKHARDT *et al*, 1991; BENNETT, 2005; MARQUES *et al*, 2006) (ANEXO A).

4.5.2 Inventário de Depressão de Beck

As voluntárias com FM foram avaliadas no quesito depressão por meio do Inventário de Depressão de Beck (IDB) (ANEXO B), validado no Brasil por Gorenstein *et al* (1996), um

instrumento amplamente utilizado para quantificar depressão em diversas populações sejam psiquiátricas ou não (BECK *et al*,1988). O inventário é composto por 21 itens, advindos da observação de 21 atitudes e sintomas presentes em pacientes deprimidos (BECK *et al*, 1961).

As atitudes e sintomas avaliados são: estado de espírito, pessimismo, sensação de fracasso, insatisfação, sentimento de culpa, senso de punição, auto-aversão, auto-acusação, desejo suicida, ato de chorar, irritabilidade, retirada social, distorção da imagem, inibição do trabalho, perturbação do sono, fadiga, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática e perda de libido (BECK *et al*,1988). Os itens são quantificados de zero a três, sendo que pontuações mais altas significam índices maiores de depressão. O escore varia de 0-63, sendo: 0-13 depressão mínima, 14-19 depressão leve, 20-28 depressão moderada e 29-63 depressão severa (BECK *et al*,1988).

4.5.3 Escala de Catastrofização da Dor

A Escala de Catastrofização da Dor (*Pain Catastrophizing Scale - PCS*) é uma escala de autorrelato desenvolvida por Sullivan, Bishop & Pivik (1995), e validada no Brasil por Sehn *et al* (2012) (ANEXO C). Na sua construção, os autores incorporaram estudos teóricos relativos à definição do pensamento catastrófico acerca da dor (CHAVES & BROWN, 1987; SPANOS *et al*, 1979).

A escala é composta por 13 itens que avaliam o grau em que os indivíduos experienciam determinados pensamentos e sentimentos quando têm dor, numa escala Likert de 5 pontos. A cotação total do PCS varia entre zero e 52 e é obtida através do somatório dos valores assinalados. Valores mais elevados mostram níveis mais elevados de catastrofização. As subescalas são cotadas através do somatório dos itens específicos de cada dimensão (Ruminação: soma dos itens 8, 9, 10 e 11; Maximização: soma dos itens 6, 7 e 13; Desamparo: soma dos itens 1, 2, 3, 4, 5 e 12).

4.5.4 Inventário de Ansiedade Traço-Estado

Para a avaliação de sinais de ansiedade, foi utilizado o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) (ANEXO D). Este questionário foi publicado por Spielberger (1970) e traduzido no Brasil por Biaggio e Natalício em 1977. O IDATE é dividido em duas escalas, cada uma composta por 20 itens, sendo a primeira escala (IDATE-E) utilizada para mensurar o estado de ansiedade no exato momento de aplicação, caracterizando a ansiedade como um estado emocional transitório, que se modifica ao longo do tempo.

Já a segunda escala (IDATE-T), é utilizada para mensurar a ansiedade traço, que traduz uma característica da personalidade. Todos os itens recebem pontuações de 1 a 4, porém alguns itens que

não expressam estados ansiosos têm sua pontuação invertida. O escore total varia de 20 a 80 em cada escala e quanto maior a pontuação, maior o nível de ansiedade do sujeito (SPIELBERGER, 1970; BIAGGIO *et al.*, 1977; ANDRADE *et al.*, 2001).

4.5.5 Questionário de Qualidade de Vida

A avaliação da qualidade de vida será realizada por meio do Short Form Health Survey 36 (SF-36), Questionário de Qualidade de Vida, instrumento validado no Brasil por Ciconelli *et al.* (1999). Trata-se de uma ferramenta genérica para medir a qualidade de vida relacionada à saúde, de fácil aplicação, composta por 36 questões divididas em oito subescalas: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, vitalidade, aspectos emocionais e sociais, saúde mental e saúde geral. Cada subescala possui uma pontuação que varia de 0 a 100, sendo que valores mais elevados indicam uma melhor qualidade de vida (WARE e SHERBOURNE, 1992; MCHORNEY *et al.*, 1993; CICONELLI *et al.*, 1999). (ANEXO E)

4.6 Procedimentos eletrofisiológicos

Os participantes do estudo foram avaliados através de eletroencefalografia durante estimulação auditiva de paradigma *oddball* utilizado o estimulador sonoro 300P (EMSA®, Equipamentos Médicos, RJ, Brasil). Duzentos estímulos acústicos binauriculares (*tone burst*) foram aplicados por meio de fones de inserção (3A) com 86 dB de ganho, tempo de *rise-fall* de 10 ms, platô de 100 ms e frequência de estímulo de 300 Hz. Todos os sinais foram referenciados à média de todos os canais e filtrados em banda com cortes em 0,05 e 30 Hz, amplitudes de voltagem do EEG que excederam um limite de $\pm 75 \mu\text{V}$ durante o registro foram excluídas.

No dia da realização do teste P300, as voluntárias também foram submetidas a dois registros basais de EEG que consistiam na aquisição durante 5 min de olhos abertos e 5 min de olhos fechados. Esses registros não foram utilizados no protocolo deste trabalho.

O protocolo de realização do teste pode ser visualizado na Figura 9 e consistiu na estimulação auditiva, anteriormente citada, durante 5 min com a voluntária deitada confortavelmente em decúbito dorsal e olhos fechados. As luzes da sala foram apagadas e sons externos foram isolados. Fones de ouvidos foram utilizados para garantir a recepção sonora nos ouvidos das voluntárias.

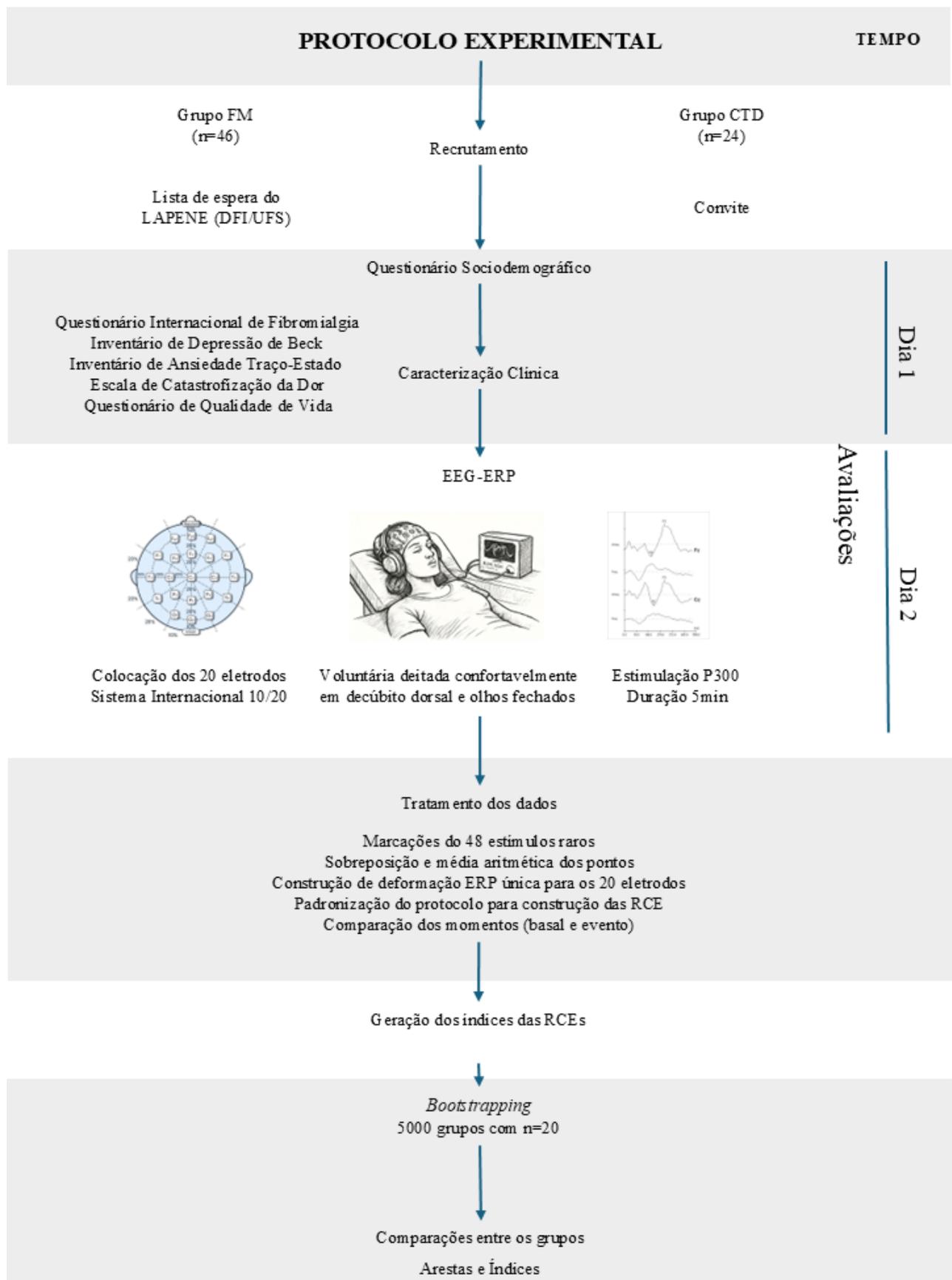


Figura 9. Protocolo experimental do estudo.

4.6.1 Aquisição de EEG

A atividade elétrica cerebral durante estimulação dos potenciais evocados foi registrada através do amplificador TiEEG1 de 32 canais, com taxa amostral de 200Hz (EMSA®, Equipamentos Médicos, RJ, Brasil). No entanto, nem todos os canais foram utilizados. Foram posicionados 23 eletrodos, 20 no couro cabeludos para coleta efetiva (FP1, FP2, F7, F3, FZ, F4, F8, T3, C3, CZ, C4, T4, T5, P3, PZ, P4, T6, O1, OZ e O2), 1 no centro da testa para aterramento (FPZ) e dois referenciais nos lóbulos das orelhas (A1 e A2), de acordo com o sistema clássico de posicionamento de eletrodos EEG 10/20.

4.6.2 Tratamento do sinal EEG para construção das redes

Com o auxílio do RStudio, foi desenvolvido um script em linguagem R para realizar o recorte e calcular a média dos 48 potenciais evocados alvo (agudos) ao longo dos cinco minutos de coleta. Para cada um dos 20 canais, foram mantidos os 100 ms anteriores e os 500 ms posteriores ao disparo do estímulo. Para cada indivíduo, foram contabilizados aproximadamente 48 estímulos alvo, com duração de 600 ms cada, que foram sobrepostos. Isso resultou em uma única deformação da onda evocada para cada canal, gerada pela média aritmética dos valores de cada ponto ao longo do tempo de coleta.

4.6.3 Construção das Redes Cerebrais Evocadas (RCE)

As RCE propostas neste trabalho foram construídas através dos *time varying graphs* (TVG) e o método de sincronização por *motifs* proposta por Rosário *et al*, (2015). Uma representação do método pode ser visualizado na figura 10. Esse método tem sido amplamente utilizado em modelagem de sistemas físicos e biológicos, considerando a complexidade da dinâmica entre conjuntos de dados. Ele se destaca por identificar padrões recorrentes em séries temporais, permitindo uma análise detalhada da conectividade dos dados em diferentes contextos (SABA *et al*, 2018; ARAÚJO *et al*, 2018; DA COSTA *et al*, 2021; ROSÁRIO *et al*, 2015; TOUTAIN *et al*, 2021; TOUTAIN *et al*, 2020; SILVA *et al*, 2019; SABA *et al*, 2022).

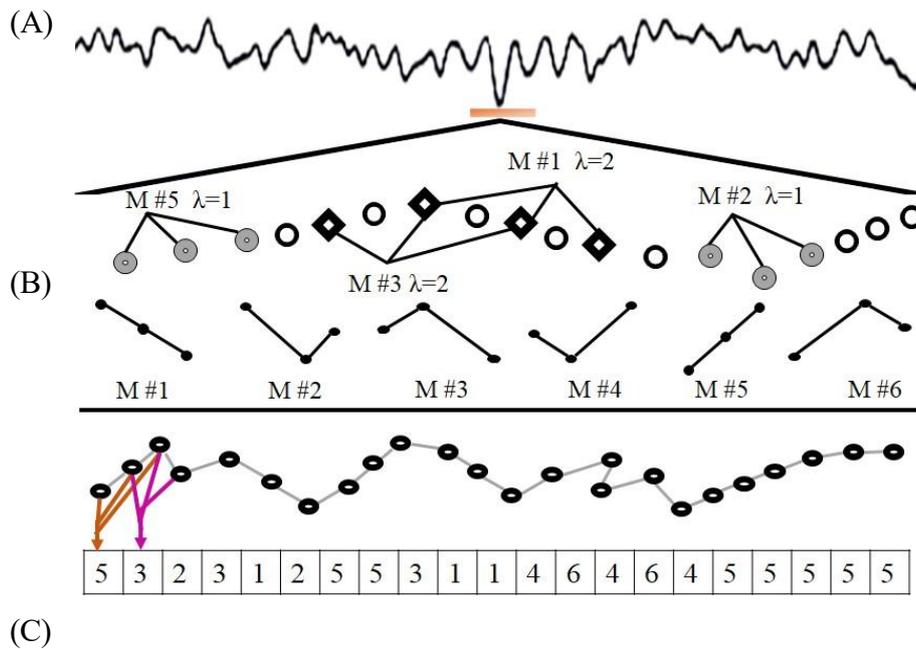


Figura 10. Representação do método de sincronização por *motifs*. Fonte: (ROSÁRIO *et al*, 2015). (A) Traçado do EEG; (B) Possíveis *motifs* de grau 3; Os círculos em preto simbolizam os pontos da série temporal, os círculos em cinza retratam os *motifs* de *lag* $\lambda = 1$ e os losangos em preto os *motifs* de *lag* $\lambda = 2$; (C) Conversão da série temporal em série de *motifs* de grau 3.

Os dados de entrada para construção da rede foi a deformação formada pela sobreposição dos 48 estímulos de cada um dos 20 canais EEG de cada participante. Os 20 nós da rede representam os eletrodos posicionados no escalpo e as arestas indicam existência de sincronia da atividade entre o par de eletrodos acima do limiar de 0,80. Foi utilizada uma janela deslizante de tamanho 10ms que estima uma rede a cada frame do dado ($\text{lag} = 1$). Foram consideradas as sincronizações que ocorreram com atraso entre 1 e 3 pontos (5ms e 15ms). Sincronizações com atraso zero foram desconsideradas de forma a minimizar artefatos de volume de condução. Para essa construção utilizamos um software desenvolvido pelo Núcleo de Inovação Tecnológica em Reabilitação (NITRE), o MOSYN/Matlab®, que realizou a extração dos índices das redes. A construção das redes está representada na Figura 11.

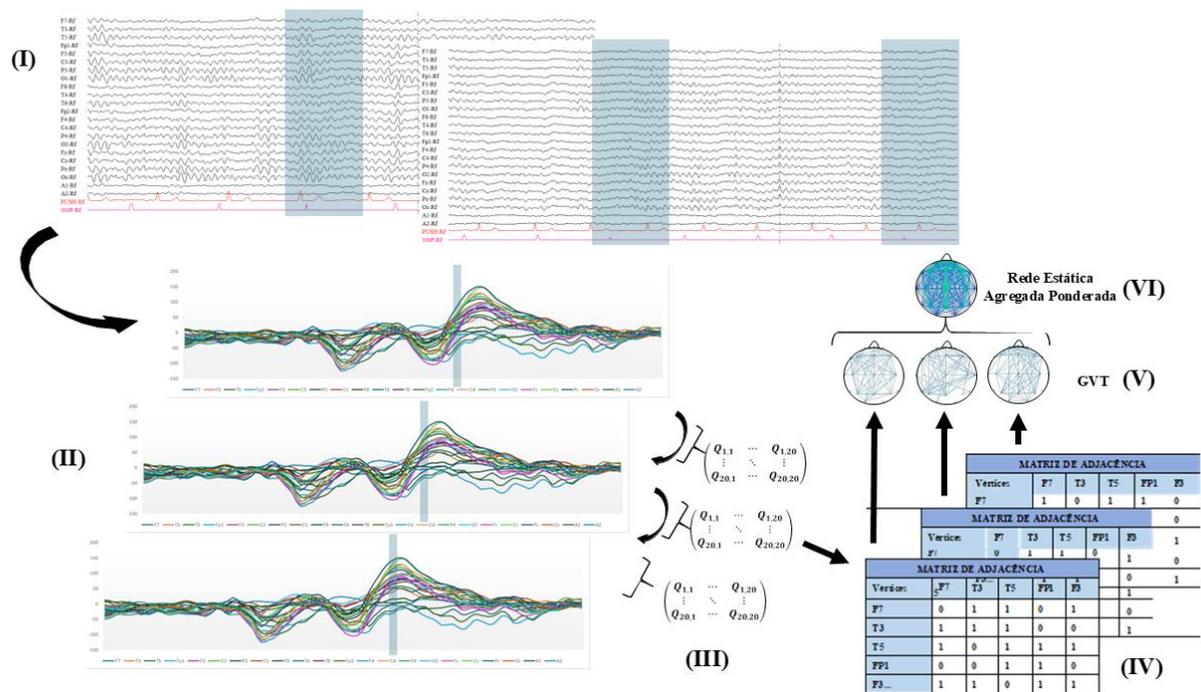


Figura 11. Esquema retratando a construção das RCE inspirado nos estudo de ROSÁRIO *et al*, 2015; TOUTAIN; SENA; ROSÁRIO, 2019, que estabeleceu a técnica para construção das Redes. (I) Exibe a marcação das estimulações agudas raras no traçado do EEG, que somaram 48 estímulos de cada um dos 20 canais EEG de cada participante, que ao serem sobrepostas produziram as deformações P300. (II) Correspondem as janelas delimitadas na deformação P300 ao longo do tempo. Em (III), corresponde a matriz de associação e na (IV), a matriz de adjacência, a qual nos mostra as sincronias entre os canais (construídas através da sincronização por *motifs*). Em (V), observamos os GVT criados para cada janela e apresentando todas as conexões. Por fim, (VI), representa a rede estática agregada ponderada que é a adição dos grafos gerados para cada janela de tempo, na deformação P300.

A obtenção do limiar foi realizada a partir de um embaralhamento de todos os pontos dos dados para cada série de tempo do EEG. Assim, foi construída uma nova rede aleatória e selecionado o valor, com 5% de chance de ser aleatória na rede. A janela de 10 milissegundos foi definida para mensuração de um estímulo evocado rápido e complexo como o proposto neste trabalho, uma vez que não deve ser confundido com a análise de conjuntos maiores de dados EEG.

4.6.4 Análise dos índices da rede

Ao final da construção das RCE, foram gerados diversos grafos temporais (GVT), nos quais os vértices representam os eletrodos e as arestas correspondem às conexões funcionais entre as regiões cerebrais, formando uma rede para cada instante temporal do potencial evocado. A sobreposição dessas redes resultou em uma rede estática agregada (REA), conforme ilustrado na Figura 10 (ROSÁRIO *et al*, 2015).

A partir dessas redes, diferentes índices e propriedades podem ser avaliados. Para os fins deste estudo, optou-se pela análise do grau ponderado, com o intuito de avaliar a conectividade

cortical, e do índice E-I para quantificar a interação intra- e inter-hemisférica, refletindo a simetria funcional entre os hemisférios cerebrais (TOUTAIN; SENA; ROSÁRIO, 2019).

O grau ponderado (K_p) é definido como o número total de conexões (arestas) que uma determinada região (vértice ou nó) mantém com outras regiões ao longo do tempo. O cálculo desse índice é realizado pela soma dos pesos atribuídos a cada aresta conectada ao vértice em questão (RUBINOV; SPORNS, 2010; SOUSA, 2016).

(IV)

$$K_i = \sum_{t=1}^T + \sum_{j=1}^N A_{i,j,t}$$

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

A homofilia e a heterofilia de hemisférios e regiões cerebrais foram avaliadas por meio da propriedade do índice E-I. Um hemisfério (ou região) é considerado homofílico quando as conexões entre os eletrodos da mesma região são mais frequentes do que as conexões com eletrodos de outras regiões. Por outro lado, quando as conexões entre os eletrodos de hemisférios (ou regiões) opostas são mais prevalentes, classificamos a região como heterofílica (TOUTAIN; SENA; ROSÁRIO, 2019). O índice utilizado para avaliar as interações internas e externas é dado por:

(V)

$$EI_i = \frac{EL_i - IL_i}{EL_i + IL_i}$$

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). No presente estudo EL_i foi chamado de OutsideCon e IL_i foi chamado de InsideCon.

A propriedade do índice E-I pode variar entre -1 e +1. Quando o valor do índice é negativo, a região é considerada intra-hemisférica ou homofílica, indicando que a maior parte das conexões ocorre dentro do mesmo hemisfério. Por outro lado, quando o valor do índice é positivo, a região é classificada como inter-hemisférica ou heterofílica, refletindo que a maioria das conexões ocorre entre os hemisférios. O índice será igual a zero quando as conexões estiverem distribuídas de forma equitativa entre os hemisférios (KRACKHARDT; STERN, 1988; TOUTAIN *et al*, 2021b).

4.6.5 Identificação da RCE

Após a construção das redes e identificação das arestas de rede produzidas ao decorrer do tempo, marcações temporais em frames foram definidas para referenciar a deformação do potencial evocado P300 (entre os frames 70 e 90, respectivamente 250ms e 400ms).

Foram construídas duas redes ponderadas para cada sujeito. Uma rede de base, considerando a soma das arestas no tempo que ocorreram no intervalo entre -100 e -50ms. E uma rede resposta considerando a soma das ocorrências das arestas no intervalo entre 250ms e 400ms. Em ambas as redes os pesos das arestas representam a quantidade de vezes no tempo que uma sincronização entre um par de eletrodos ocorreu dentro do intervalo.

Regiões do Potencial Evocado para comparação das arestas da RCE

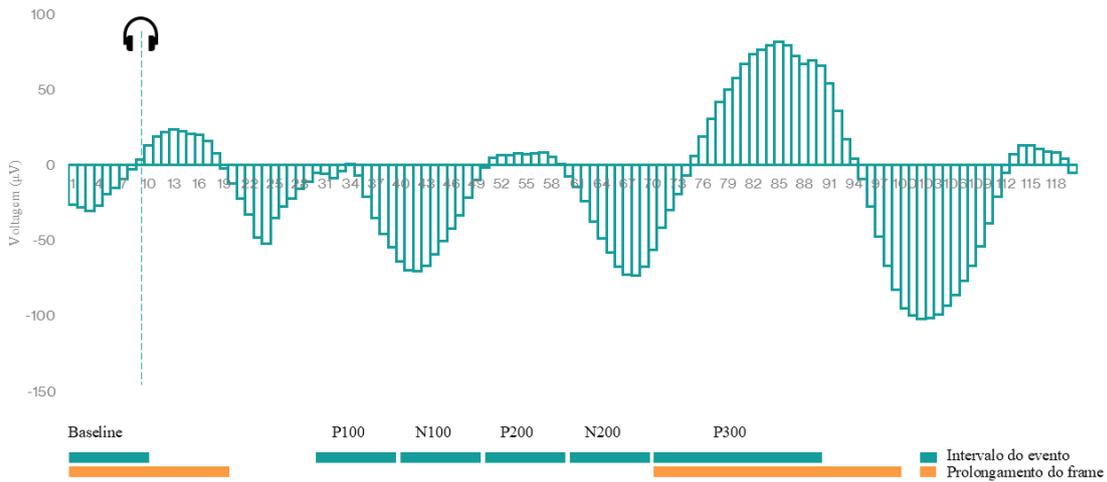


Figura 12: Representação de uma deformação ERP com as divisões dos frames por região dos potenciais evocados para seleção dos momentos de interesse. A baseline é a região anterior ao estímulo que foi usada na comparação da eficiência do método de investigação para esse estudo. O eixo y representa a amplitude de tensão em microvolt (μV) e o eixo x representa os frames que compõem a deformação ERP.

Os pares de rede de cada sujeito foram selecionados e serviram de comparação entre os grupos de estudos. As arestas das redes resposta foram comparadas as possíveis arestas da rede base, uma vez que era esperado que na rede base não deveria apresentar uma ocorrência sistemática de arestas uma vez que corresponde a um momento sem estimulação.

Após a confirmação das arestas correspondentes à estimulação, os dados foram comparados entre os grupos.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente os dados foram analisados quanto a homogeneidade e comparados por meios não paramétricos, no entanto, em virtude das discrepâncias nos tamanhos das amostras e das distribuições das variáveis, optou-se pela comparação por intervalos de confiança como proposto por CUMMING (2011) e CALIN-JAGEMAN & CUMMING (2019), utilizando um procedimento baseado em re-amostragem (*bootstrapping*). Este procedimento consistiu na amostragem de tamanhos de amostras que viabilizassem a comparação entre os grupos de forma compatível. Para o estudo, foram selecionadas amostras de aproximadamente 20 participantes, com o *bootstrapping* sendo realizado 5.000 vezes para as análises das medidas de rede e arestas compartilhadas. Em todos os casos, foi adotado um critério de intervalo de confiança de 95%, calculado a partir da diferença das médias ao longo de todas as amostras. Considerou-se que não havia diferenças significativas entre os grupos quando o valor 0 se encontrava dentro desse intervalo de confiança (CUMMING, 2011).

5 RESULTADOS

5.1 Características sociodemográficas

As características sociodemográficas das participantes do estudo estão descritas na Tabela 1. As informações apresentadas fornecem uma visão detalhada das diferenças e semelhanças entre os grupos Fibromialgia (Fibro) e Controle (Ctrl).

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica dos participantes do estudo.

		Fibromialgia	Controle
Aspectos sociais			
Idade		46,43±12,08	38,17±14,9
Peso		70±13,4	65,42±13,3
Etnia	Branca	23,9%	45,8%
	Negra	41,3%	12,5%
	Parda	34,8%	41,7%
Escolaridade	Ens. Fundamental	13,0%	16,7%
	Ens. Médio	43,5%	20,8%
	Ens. Superior	43,5%	62,5%

No que diz respeito aos aspectos sociodemográficos, o grupo Fibro teve uma média de idade de 46,43±12,08 anos, enquanto o Grupo Ctrl teve uma média de 38,17±14,9 anos. Quanto ao peso, o grupo Fibro apresentou uma média de 70±13,4 kg, não divergindo do Grupo Ctrl, que teve uma média de 65,42±13,3 kg.

Em termos de etnia, as participantes do grupo Fibro apresentaram uma distribuição de 23,9% brancas, 41,3% negras e 34,8% pardas, enquanto no Grupo Ctrl, 45,8% eram brancas, 12,5% negras e 41,7% pardas.

Em relação ao nível educacional, o grupo Fibro apresentou uma proporção de participantes com ensino médio (43,5%) e ensino superior (43,5%). Por outro lado, o Grupo Ctrl mostrou um predomínio de participantes com ensino superior (62,5%) e uma menor porcentagem com ensino médio (20,8%).

5.2 Caracterização Clínica do Grupo Fibro

Tabela 2. Caracterização clínica das participantes do Grupo Fibro.

		Fibromialgia
Questionário de Impacto da Fibromialgia		71,6±15,3
Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE)	Traço	53,15±8,6
	Estado	42,2±8,8
	Score Total	74,9±13,6
	Dor	27,1±14,0
	Estado geral	35,7±16,4
Questionário de Qualidade de Vida	Vitalidade	26,6±15,3
	Aspectos emocionais	15,9±29,6
	Saúde mental	42,6±18,6
	Capacidade funcional	35,6±18,4
	Aspectos físicos	7,07±17,9
	Aspectos sociais	40,2±21,35
Questionário de Catastrofização da dor		34,8±10,1
Inventário de Depressão de Beck		20,7±8,7

No que diz respeito aos aspectos clínicos, o Grupo Fibro demonstrou um alto impacto da condição, com uma média de 71,6±15,3 no Questionário de Impacto da Fibromialgia. O Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) também revelou que o Grupo Fibro apresentou níveis elevados de ansiedade, tanto no traço (média de 53,15±8,6) quanto no estado (média de 42,2±8,8).

A qualidade de vida do Grupo Fibro foi substancialmente comprometida, com um score total de 74,9±13,6 no Questionário de Qualidade de Vida. Subescalas como dor (média de 27,1±14,0), estado geral (média de 35,7±16,4), vitalidade (média de 26,6±15,3) e aspectos emocionais (média de 15,9±29,6) refletem os altos níveis de desconforto físico e psicológico experienciados pelas participantes. Além disso, o Grupo Fibro obteve médias altas em variáveis como capacidade funcional (média de 35,6±18,4) e aspectos sociais (média de 40,2±21,35), indicando dificuldades significativas nas atividades diárias e nas interações sociais.

Os questionários de catastrofização da dor e depressão de Beck também indicaram altos níveis de sofrimento emocional entre as participantes do Grupo Fibro. A média de 34,8±10,1 no Questionário de Catastrofização da Dor sugere que as participantes tendem

a amplificar a dor percebida, o que é um fator conhecido que pode agravar a condição. Além disso, a média de $20,7 \pm 8,7$ no Inventário de Depressão de Beck indicou sintomas moderados de depressão, que são frequentemente observados em pacientes com fibromialgia devido ao impacto prolongado da dor crônica sobre a saúde mental.

5.3 Características das RCE

5.3.1 Comparação dos índices da RCE

Após a construção das redes cerebrais evocadas, os índices foram comparados entre os grupos Fibro e Ctrl por meio da metodologia do cálculo dos intervalos de confiança baseados na re-amostragem (bootstrapping), com 5.000 amostras de 20 participantes por grupo. A seguir, são apresentados os resultados das comparações das médias para diferentes índices da rede cerebral evocada.

Tabela 3: Descrição Estatística dos Valores com Intervalo de Confiança de 95% para os índices WeiDegREA (Grau Médio Geral), WeiDegOut (Grau Médio de Saída) e WeiDegIn (Grau Médio de Entrada). A tabela apresenta os valores de média, limite superior e limite inferior para os dados analisados, com intervalo de confiança de 95%. A média representa o valor central estimado, enquanto os limites superior e inferior indicam a faixa dentro da qual se espera que o valor real esteja, com 95% de confiança. Esses valores ajudam a entender a incerteza associada à estimativa da média, fornecendo uma faixa de variação para a análise dos dados. Os valores foram produzidos a partir da análise de bootstrapping de 5000 amostras com $n=20$ para os dois grupos (fibro e ctrl), permitindo uma avaliação robusta da incerteza associada às estimativas de média.

<i>Índice</i>	<i>Média</i>	<i>Limite superior</i>	<i>Limite Inferior</i>
WeiDegREA	-110.141	18.45694	-241.665
WeiDegIn	-12.063	29.7379	-52.2471
WeiDegOut	-14.3688	25.46627	-52.4447

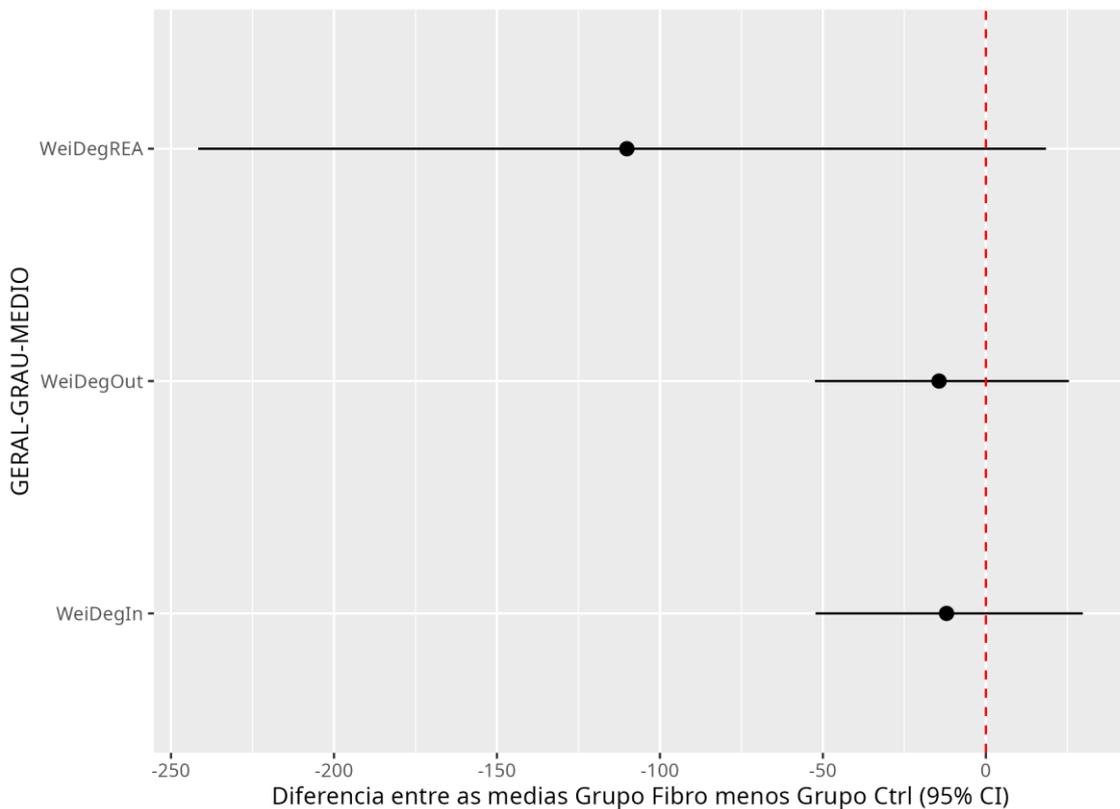


Figura 13. Estimativas das Diferenças de Média com Intervalos de Confiança de 95% entre os Grupos Fibro e Ctrl. Este gráfico apresenta as estimativas das diferenças de média entre os grupos "Fibro" e "Ctrl", obtido por meio de *bootstrapping* com 5.000 amostras de 20 participantes por grupo, para três variáveis: WeiDegREA (Grau Médio Geral), WeiDegOut (Grau Médio de Saída) e WeiDegIn (Grau Médio de Entrada). Cada ponto preto representa a média da diferença entre os grupos, enquanto as barras horizontais indicam os intervalos de confiança de 95% para essas diferenças. A linha vertical vermelha no valor 0 serve como referência, indicando a ausência de diferença entre os grupos. Quando o intervalo de confiança de uma variável não inclui o valor 0, isso sugere que há uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos para essa medida. Se a linha de 0 estiver dentro do intervalo de confiança, não se pode afirmar que há uma diferença significativa entre os grupos para essa variável.

Na Figura 13 e Tabela 3, os resultados indicam que as estimativas das diferenças de média com intervalos de confiança de 95% entre os grupos "Fibro" e "Ctrl" para três variáveis: WeiDegREA (Grau Médio Geral), WeiDegOut (Grau Médio de Saída) e WeiDegIn (Grau Médio de Entrada) é na maioria dos casos negativa, com valores inferiores para as redes construídas a partir dos dados do grupo com fibromialgia, porém, os intervalos de confiança indicam que, para todas as variáveis, o valor 0 está incluído, sugerindo que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para essas medições.

Tabela 4: Descrição Estatística dos Valores com Intervalo de Confiança de 95% para as variáveis Conexões dentro do mesmo hemisfério (InsideCon) e Conexões de um hemisfério para outro hemisférios (OutsideCon). A tabela apresenta os valores de média, limite superior e limite inferior para os dados analisados, com intervalo de confiança de 95%. A média representa o valor central estimado, enquanto os limites superior e inferior indicam a faixa dentro da qual se espera que o valor real esteja, com 95% de confiança. Esses valores ajudam a entender a incerteza associada à estimativa da média, fornecendo uma faixa de variação para a análise dos dados. Os valores foram produzidos a partir da análise de bootstrapping de 5000 amostras com n=20 para os dois grupos (fibro e ctrl), permitindo uma avaliação robusta da incerteza associada às estimativas de média.

Índice	Média	Limite superior	Limite Inferior
InsideCon	-47.2593	9.726488	-101.882
OutsideCon	-36.5568	12.06042	-85.5254

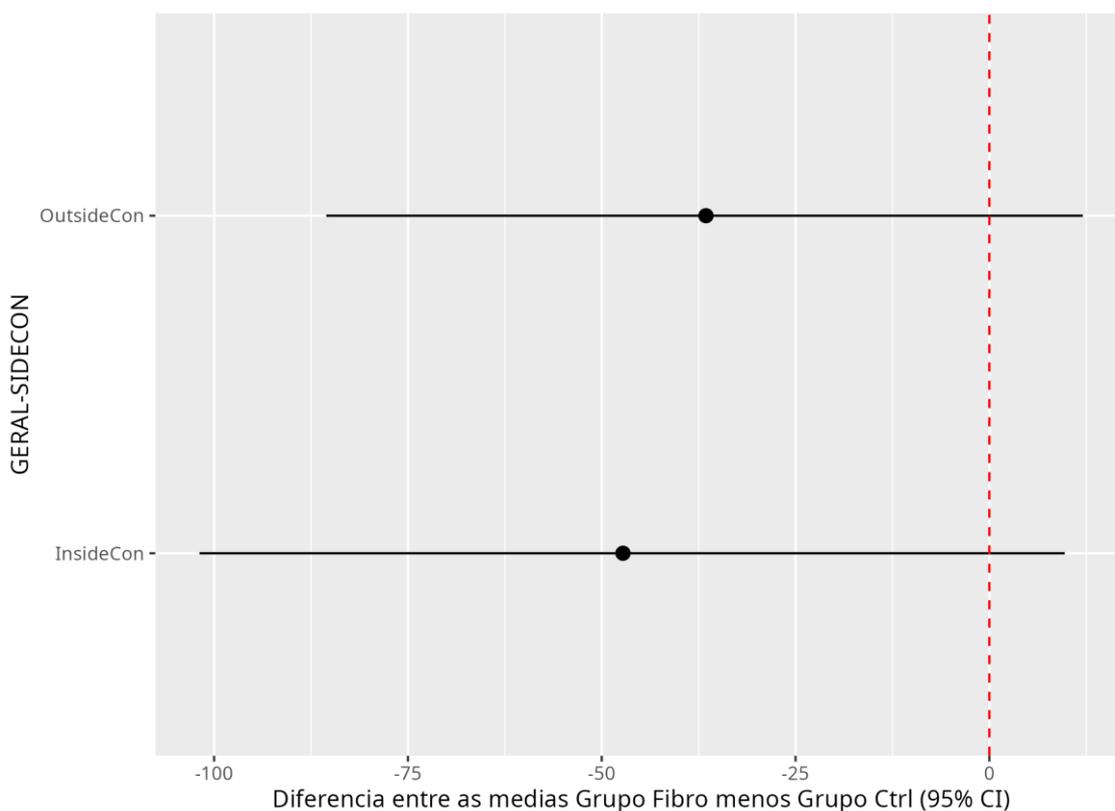


Figura 14. Estimativas das Diferenças de Média com Intervalos de Confiança de 95% entre os Grupos Fibro e Ctrl. Este gráfico apresenta as estimativas das diferenças de média entre os grupos "Fibro" e "Ctrl", obtido por meio de *bootstrapping* com 5.000 amostras de 20 participantes por grupo para as variáveis: Conexões dentro do mesmo hemisfério (InsideCon) e Conexões de um hemisfério para outro hemisférios (OutsideCon).

A Figura 14 e Tabela 4 apresentam as estimativas das diferenças de média com intervalos de confiança de 95% entre os grupos "Fibro" e "Ctrl" para as variáveis InsideCon (Conexões dentro do mesmo hemisfério) e OutsideCon (Conexões entre os hemisférios), mostrando novamente uma diferença predominantemente negativa, sugerindo um menor número de conexões tanto dentro quando entre os hemisférios do

grupo fibro. Não obstante, da mesma forma que na Figura 13, os intervalos de confiança incluem o valor 0 para ambas as variáveis, indicando que não há evidências suficientes para afirmar que há diferenças significativas entre os grupos para a conectividade entre hemisférios.

Tabela 5: Descrição Estatística dos Valores com Intervalo de Confiança de 95% para a variável Eindex, que representa a homofilia ou heterofilia de hemisférios e regiões cerebrais. A tabela apresenta os valores de média, limite superior e limite inferior para os dados analisados, com intervalo de confiança de 95%. A média representa o valor central estimado, enquanto os limites superior e inferior indicam a faixa dentro da qual se espera que o valor real esteja, com 95% de confiança. Esses valores ajudam a entender a incerteza associada à estimativa da média, fornecendo uma faixa de variação para a análise dos dados. Os valores foram produzidos a partir da análise de bootstrapping de 5000 amostras com $n=20$ para os dois grupos (fibro e ctrl), permitindo uma avaliação robusta da incerteza associada às estimativas de média.

<i>Índice</i>	<i>Média</i>	<i>Limite superior</i>	<i>Limite Inferior</i>
Eindex	-0.02575	0.012553	-0.06533

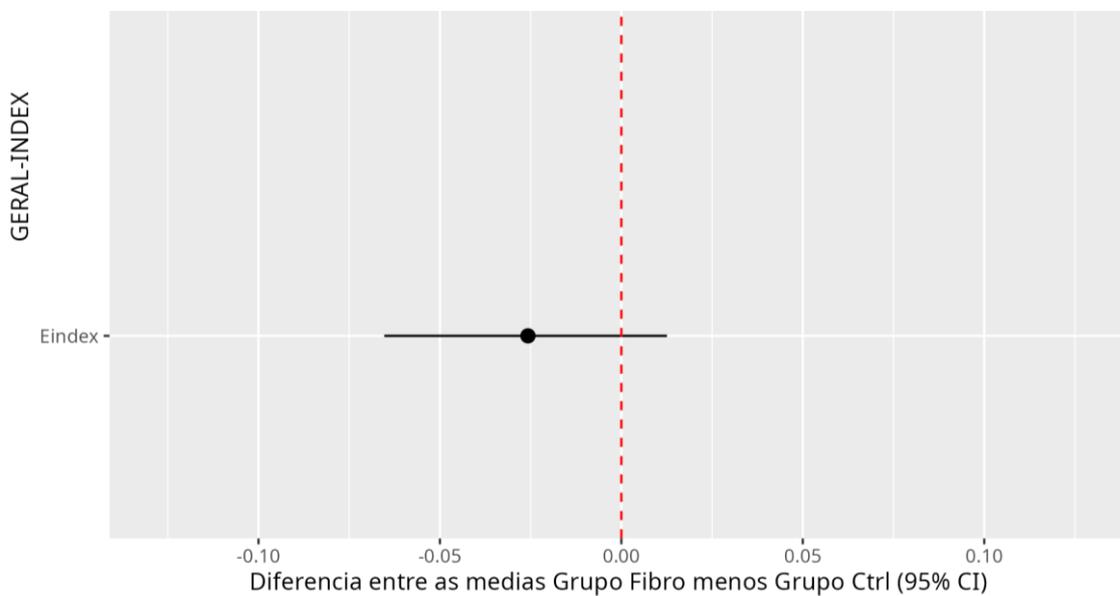


Figura 15. Estimativas das Diferenças de Média com Intervalos de Confiança de 95% entre os Grupos Fibro e Ctrl. Este gráfico apresenta as estimativas das diferenças de média entre os grupos "Fibro" e "Ctrl", obtido por meio de *bootstrapping* com 5.000 amostras de 20 participantes por grupo para a variável Eindex, que representa a homofilia ou heterofilia de hemisférios e regiões cerebrais.

Este gráfico (Figura 15), frutos dos dados disponibilizados na Tabela 5 apresenta as diferenças de média entre os grupos para o índice Eindex. Seguindo o mesmo padrão apresentado nas medidas anteriores, as médias das diferenças ente os grupos “Fibro” e “Ctrl” são negativas, mas os intervalos de confiança para ambos os índices incluem o

valor 0, o que sugere que não existem diferenças significativas entre os grupos "Fibro" e "Ctrl" para essas variáveis.

Tabela 6: Descrição Estatística dos Valores com Intervalo de Confiança de 95% para variáveis: grau médio ponderado (WeiDegREA), grau médio de entrada (WeiDegIn) e grau médio de saída (WeiDegOut), por hemisférios, direito e esquerdo. A tabela apresenta os valores de média, limite superior e limite inferior para os dados analisados, com intervalo de confiança de 95%. A média representa o valor central estimado, enquanto os limites superior e inferior indicam a faixa dentro da qual se espera que o valor real esteja, com 95% de confiança. Esses valores ajudam a entender a incerteza associada à estimativa da média, fornecendo uma faixa de variação para a análise dos dados. Os valores foram produzidos a partir da análise de bootstrapping de 5000 amostras com n=20 para os dois grupos (fibro e ctrl), permitindo uma avaliação robusta da incerteza associada às estimativas de média.

<i>Índice</i>	<i>Média</i>	<i>Limite superior</i>	<i>Limite Inferior</i>
WeiDegREA_Direito	-101.429	36.58262	-236.546
WeiDegREA_Esquerdo	-120.046	6.598917	-247.504
WeiDegIn_Direito	-12.7189	33.72068	-59.0484
WeiDegIn_Esquerdo	-12.5618	29.42128	-53.0979
WeiDegOut_Direito	-16.8668	22.5811	-53.8256
WeiDegOut_Esquerdo	-12.6486	32.85164	-56.4179

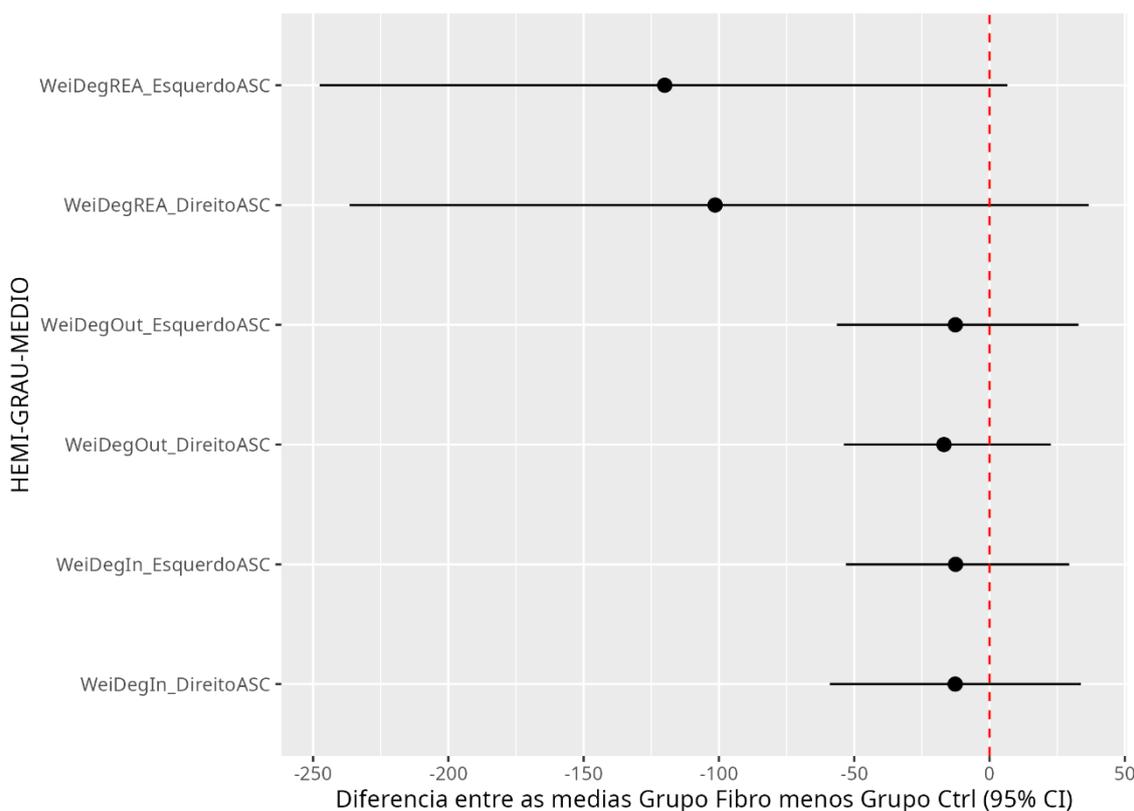


Figura 16. Estimativas das Diferenças de Média com Intervalos de Confiança de 95% entre os Grupos Fibro e Ctrl. Este gráfico apresenta as estimativas das diferenças de média entre os grupos "Fibro" e "Ctrl" por hemisférios, direito e esquerdo, obtido por meio de *bootstrapping* com 5.000

amostras de 20 participantes por grupo para variáveis: grau médio ponderado (WeiDegREA), grau médio de entrada (WeiDegIn) e grau médio de saída (WeiDegOut).

A Figura 16 e Tabela 6 apresentam as estimativas das diferenças de média entre os grupos "Fibro" e "Ctrl" para as variáveis relacionadas ao grau médio geral de conectividade cortical (WeiDegREA, WeiDegOut, WeiDegIn). As barras horizontais indicam os intervalos de confiança de 95%, enquanto os pontos pretos representam as médias das diferenças. A linha vertical vermelha no valor 0 indica a ausência de diferença entre os grupos. Quando o intervalo de confiança não inclui o valor 0, isso sugere uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos. No entanto, os resultados mostraram que, para todas as variáveis, os intervalos de confiança incluem o valor 0, indicando que não houve diferenças significativas entre os grupos.

Tabela 7: Descrição Estatística dos Valores com Intervalo de Confiança de 95% para variáveis: Conexões dentro do mesmo hemisfério (InsideCon) e Conexões de um hemisfério para outro hemisférios (OutsideCon), por hemisférios, direito e esquerdo. A tabela apresenta os valores de média, limite superior e limite inferior para os dados analisados, com intervalo de confiança de 95%. A média representa o valor central estimado, enquanto os limites superior e inferior indicam a faixa dentro da qual se espera que o valor real esteja, com 95% de confiança. Esses valores ajudam a entender a incerteza associada à estimativa da média, fornecendo uma faixa de variação para a análise dos dados. Os valores foram produzidos a partir da análise de bootstrapping de 5000 amostras com n=20 para os dois grupos (fibro e ctrl), permitindo uma avaliação robusta da incerteza associada às estimativas de média.

<i>Índice</i>	<i>Média</i>	<i>Limite superior</i>	<i>Limite Inferior</i>
InsideCon Direito	-47.5375	7.781399	-103.222
InsideCon Esquerdo	-47.4661	8.086905	-102.331
OutsideCon Direito	-31.3762	26.79821	-87.2503
OutsideCon Esquerdo	-43.0412	4.371131	-90.717

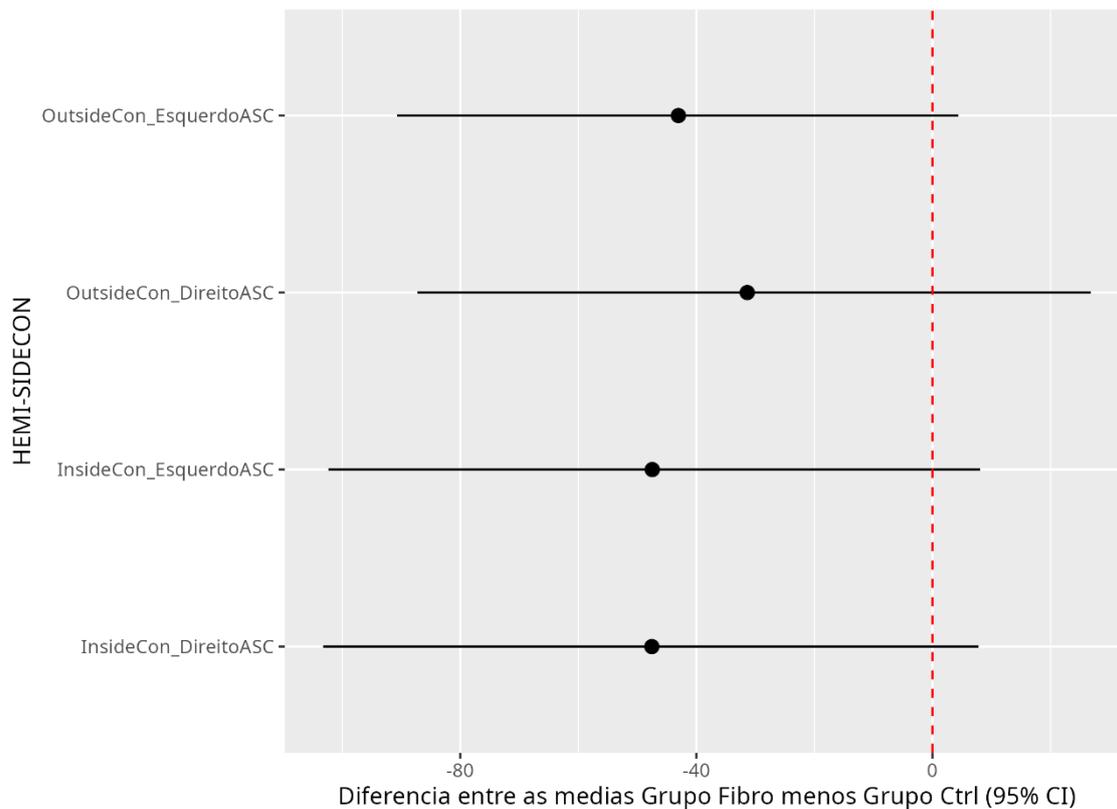


Figura 17. Estimativas das Diferenças de Média com Intervalos de Confiança de 95% entre os Grupos Fibro e Ctrl. Este gráfico apresenta as estimativas das diferenças de média entre os grupos "Fibro" e "Ctrl" por hemisférios, direito e esquerdo, obtido por meio de *bootstrapping* com 5.000 amostras de 20 participantes por grupo para variáveis: Conexões dentro do mesmo hemisfério (InsideCon) e Conexões de um hemisfério para outro hemisférios (OutsideCon).

A Figura 17 mostra as estimativas das diferenças de média entre os grupos para as variáveis de conectividade entre os hemisférios (InsideCon e OutsideCon) também foram analisadas. Os resultados mostram que não houve diferenças entre algumas medidas, como *Endex_EsquerdoASC*, *Eindex_DireitoASC*, mas nas medidas nas quais houve diferenças os intervalos de confiança incluem o valor 0, indicando que essas diferenças entre os grupos não foram significativas.

Tabela 8: Descrição Estatística dos Valores com Intervalo de Confiança de 95% para o índice *Eindex*, por hemisférios, direito e esquerdo. A tabela apresenta os valores de média, limite superior e limite inferior para os dados analisados, com intervalo de confiança de 95%. A média representa o valor central estimado, enquanto os limites superior e inferior indicam a faixa dentro da qual se espera que o valor real esteja, com 95% de confiança. Esses valores ajudam a entender a incerteza associada à estimativa da média, fornecendo uma faixa de variação para a análise dos dados. Os valores foram produzidos a partir da análise de *bootstrapping* de 5000 amostras com $n=20$ para os dois grupos (fibro e ctrl), permitindo uma avaliação robusta da incerteza associada às estimativas de média.

<i>Índice</i>	<i>Média</i>	<i>Limite superior</i>	<i>Limite Inferior</i>
<i>Eindex_Direito</i>	-0.04092	0.01093	-0.09371

Eindex_Esquerdo	-0.01012	0.046655	-0.06625
-----------------	----------	----------	----------

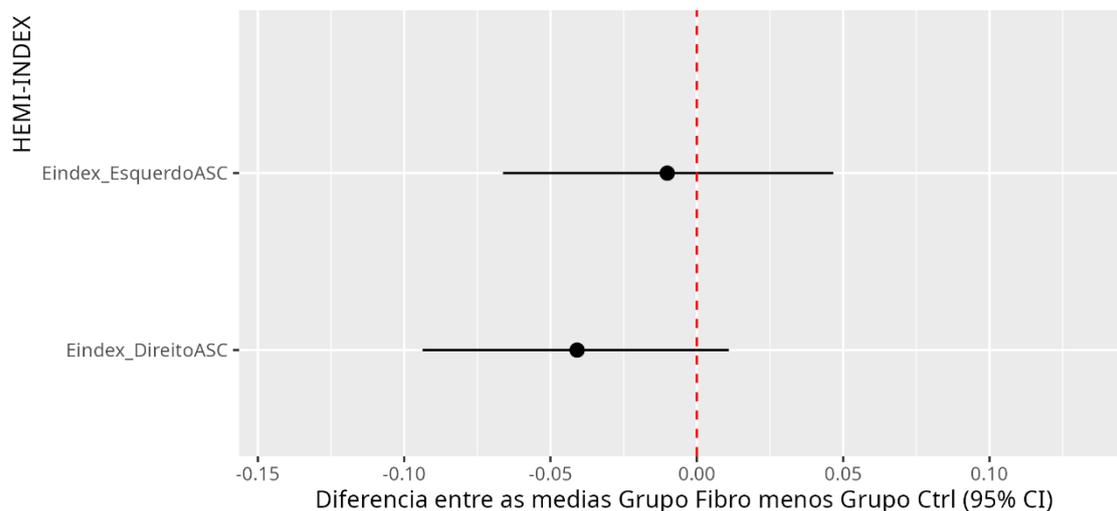


Figura 18. Estimativas das Diferenças de Média com Intervalos de Confiança de 95% entre os Grupos Fibro e Ctrl. Este gráfico apresenta as estimativas das diferenças de média entre os grupos "Fibro" e "Ctrl", por hemisférios, direito e esquerdo, obtido por meio de *bootstrapping* com 5.000 amostras de 20 participantes por grupo para variável Eindex.

Na Figura 18 e Tabela 8, se apresenta em detalhe os resultados para as estimativas das diferenças de média entre os grupos "Fibro" e "Ctrl" para os índices de conectividade hemisférica Eindex. Novamente, os pontos pretos representam as médias das diferenças, enquanto as barras horizontais indicam os intervalos de confiança de 95%. A linha vermelha no valor 0 indica a ausência de diferença entre os grupos. Como os intervalos de confiança incluem o valor 0 para ambas as variáveis, não se pode afirmar que há diferenças significativas entre os grupos para esse índice.

Tabela 9: Descrição Estatística dos Valores com Intervalo de Confiança de 95% para o grau médio ponderado (WeiDegREA), por regiões cerebrais. A tabela apresenta os valores de média, limite superior e limite inferior para os dados analisados, com intervalo de confiança de 95%. A média representa o valor central estimado, enquanto os limites superior e inferior indicam a faixa dentro da qual se espera que o valor real esteja, com 95% de confiança. Esses valores ajudam a entender a incerteza associada à estimativa da média, fornecendo uma faixa de variação para a análise dos dados. Os valores foram produzidos a partir da análise de *bootstrapping* de 5000 amostras com $n=20$ para os dois grupos (fibro e ctrl), permitindo uma avaliação robusta da incerteza associada às estimativas de média.

Índice	Média	Limite superior	Limite Inferior
WeiDegREA Frontal	-129.006	1.36369	-257.649
WeiDegREA Central	-115.997	14.66786	-245.572
WeiDegREA Parietal	-107.268	37.14702	-247.652
WeiDegREA_TempParietalDir	-82.9329	66.81975	-240.219
WeiDegREA_TempParietalEsq	-125.597	17.68433	-271.251

WeiDegREA_Central_Parietal	-111.196	24.84137	-245.136
WeiDegREA_TempDir	-101.129	59.90476	-264.838
WeiDegREA_TempEsq	-110.785	41.36012	-263.908
WeiDegREA_Occipital	-74.1027	61.24583	-202.964

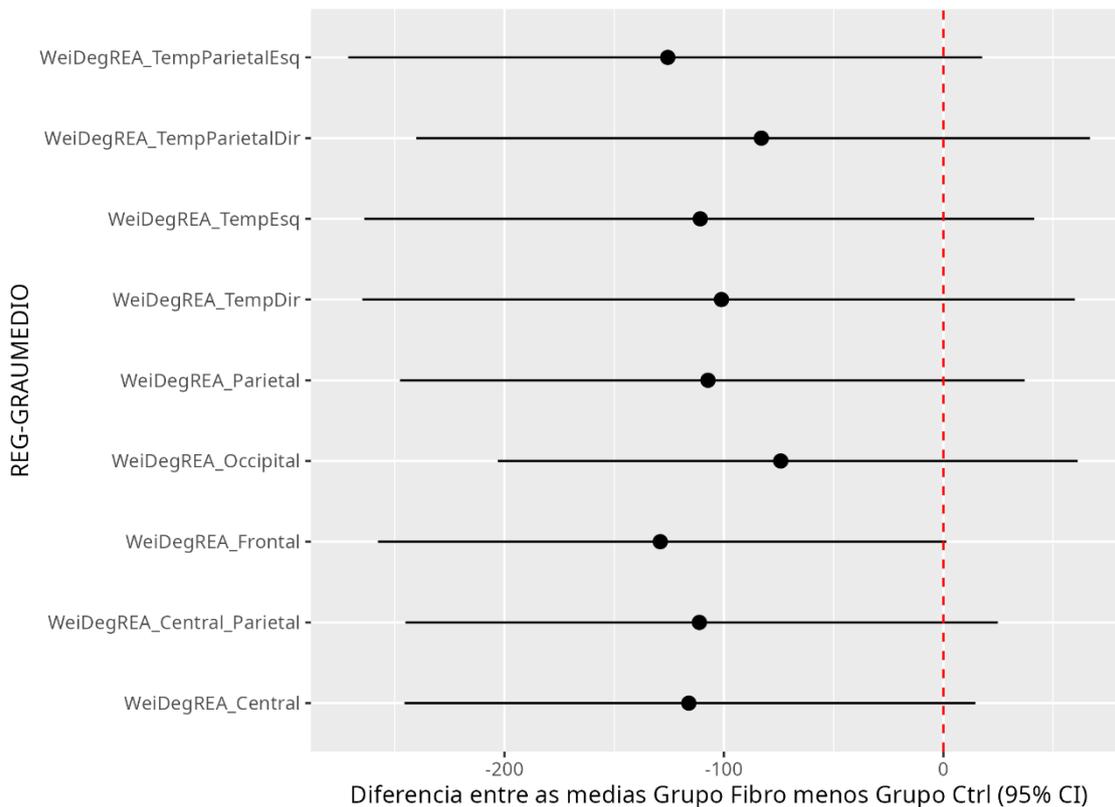


Figura 19. Estimativas das Diferenças de Média com Intervalos de Confiança de 95% entre os Grupos Fibro e Ctrl. Este gráfico apresenta as estimativas das diferenças de média entre os grupos "Fibro" e "Ctrl" por região cerebral, obtido por meio de *bootstrapping* com 5.000 amostras de 20 participantes por grupo para variáveis: grau médio ponderado (WeiDegREA).

A Figura 19 apresenta as estimativas das diferenças de média entre os grupos "Fibro" e "Ctrl" para o grau médio de conectividade nas diferentes regiões corticais, como TempParietalEsq (Temporal-Parietal Esquerda), TempParietalDir (Temporal-Parietal Direita), Frontal, Occipital, entre outras. Para a região Frontal (WeiDegREA_Frontal), o intervalo de confiança não inclui o valor 0, o que sugere que as diferenças entre os grupos são estatisticamente significativas. Isso implica que a conectividade de grau médio na região frontal é diferente entre os grupos, evidenciando uma menor conectividade desta região no grupo Fibro. Para as outras regiões os intervalos de confiança incluem o valor 0, indicando que não houve diferenças significativas entre os grupos.

Tabela 10: Descrição Estatística dos Valores com Intervalo de Confiança de 95% para grau médio de entrada (WeiDegIn), por regiões cerebrais. A tabela apresenta os valores de média, limite superior e limite inferior para os dados analisados, com intervalo de confiança de 95%. A média representa o valor central estimado, enquanto os limites superior e inferior indicam a faixa dentro

da qual se espera que o valor real esteja, com 95% de confiança. Esses valores ajudam a entender a incerteza associada à estimativa da média, fornecendo uma faixa de variação para a análise dos dados. Os valores foram produzidos a partir da análise de bootstrapping de 5000 amostras com $n=20$ para os dois grupos (fibro e ctrl), permitindo uma avaliação robusta da incerteza associada às estimativas de média.

<i>Índice</i>	<i>Média</i>	<i>Limite superior</i>	<i>Limite Inferior</i>
WeiDegIn Frontal	-20.0812	25.84583	-64.5872
WeiDegIn_Central	-12.8272	25.95298	-51.8827
WeiDegIn Parietal	-24.7848	31.69643	-78.4524
WeiDegIn TempParietalDir	-13.6325	45.58773	-71.9753
WeiDegIn TempParietalEsq	2.017263	53.25515	-46.8754
WeiDegIn Central Parietal	-19.1476	27.64375	-63.1801
WeiDegIn TempDir	-7.4313	53.45476	-68.0006
WeiDegIn TempEsq	15.14822	69.95298	-39.0732
WeiDegIn Occipital	-23.765	37.31012	-83.6679

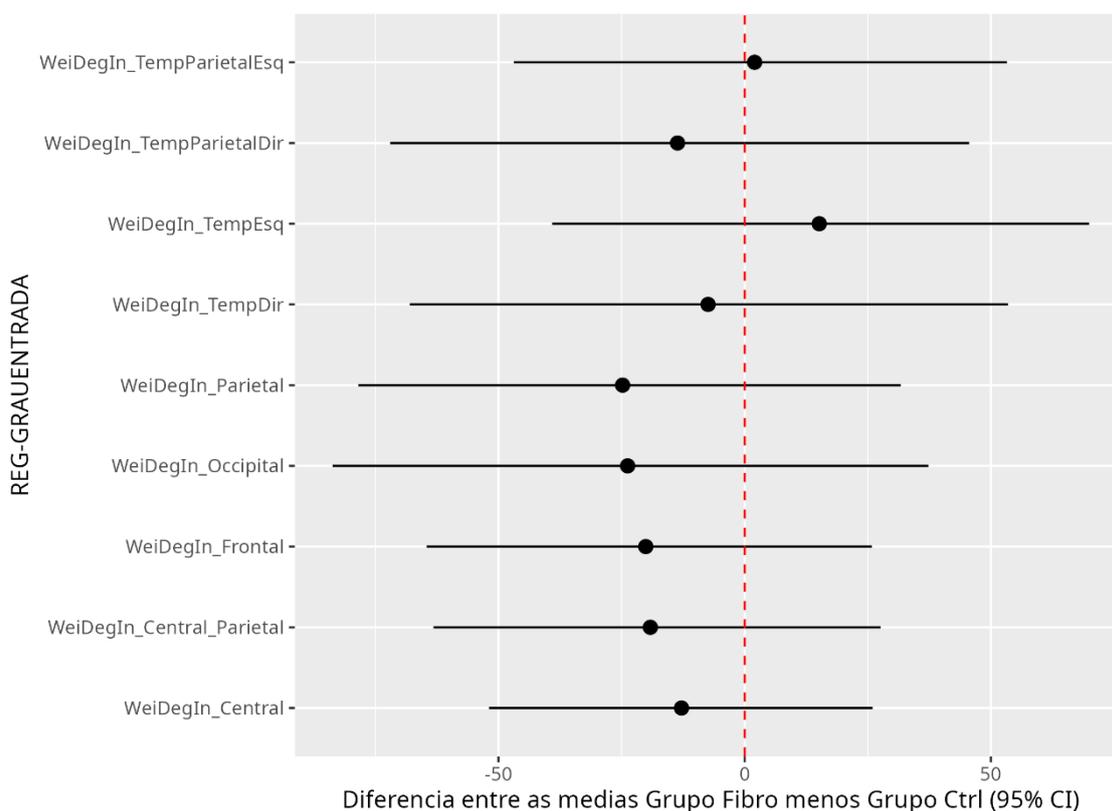


Figura 20. Estimativas das Diferenças de Média com Intervalos de Confiança de 95% entre os Grupos Fibro e Ctrl. Este gráfico apresenta as estimativas das diferenças de média entre os grupos "Fibro" e "Ctrl" por região cerebral, obtido por meio de *bootstrapping* com 5.000 amostras de 20 participantes por grupo para variáveis: grau médio de entrada (WeiDegIn).

A Figura 20 e Tabela 10 apresentam as estimativas das diferenças de média entre os grupos para o grau de entrada (WeiDegIn) nas diferentes regiões corticais. Os

intervalos de confiança incluem o valor 0, indicando que não há diferenças significativas entre os grupos.

Tabela 11: Descrição Estatística dos Valores com Intervalo de Confiança de 95% para o grau médio de saída (WeiDegOut), por regiões cerebrais. A tabela apresenta os valores de média, limite superior e limite inferior para os dados analisados, com intervalo de confiança de 95%. A média representa o valor central estimado, enquanto os limites superior e inferior indicam a faixa dentro da qual se espera que o valor real esteja, com 95% de confiança. Esses valores ajudam a entender a incerteza associada à estimativa da média, fornecendo uma faixa de variação para a análise dos dados. Os valores foram produzidos a partir da análise de bootstrapping de 5000 amostras com n=20 para os dois grupos (fibro e ctrl), permitindo uma avaliação robusta da incerteza associada às estimativas de média.

<i>Índice</i>	<i>Média</i>	<i>Limite superior</i>	<i>Limite Inferior</i>
WeiDegOut_Frontal	-14.8605	41.19048	-65.5039
WeiDegOut_Central	-6.17754	50.0256	-60.2869
WeiDegOut_Parietal	-4.99123	44.7631	-53.528
WeiDegOut_TempParietalDir	-17.596	24.0525	-60.3031
WeiDegOut_TempParietalEsq	-3.61177	37.90511	-45.1429
WeiDegOut_Central_Parietal	-6.06666	44.08929	-54.9527
WeiDegOut_TempDir	-18.7762	21.38155	-57.5274
WeiDegOut_TempEsq	-9.83263	28.40655	-49.5482
WeiDegOut_Occipital	-8.77682	35.28631	-53.4077

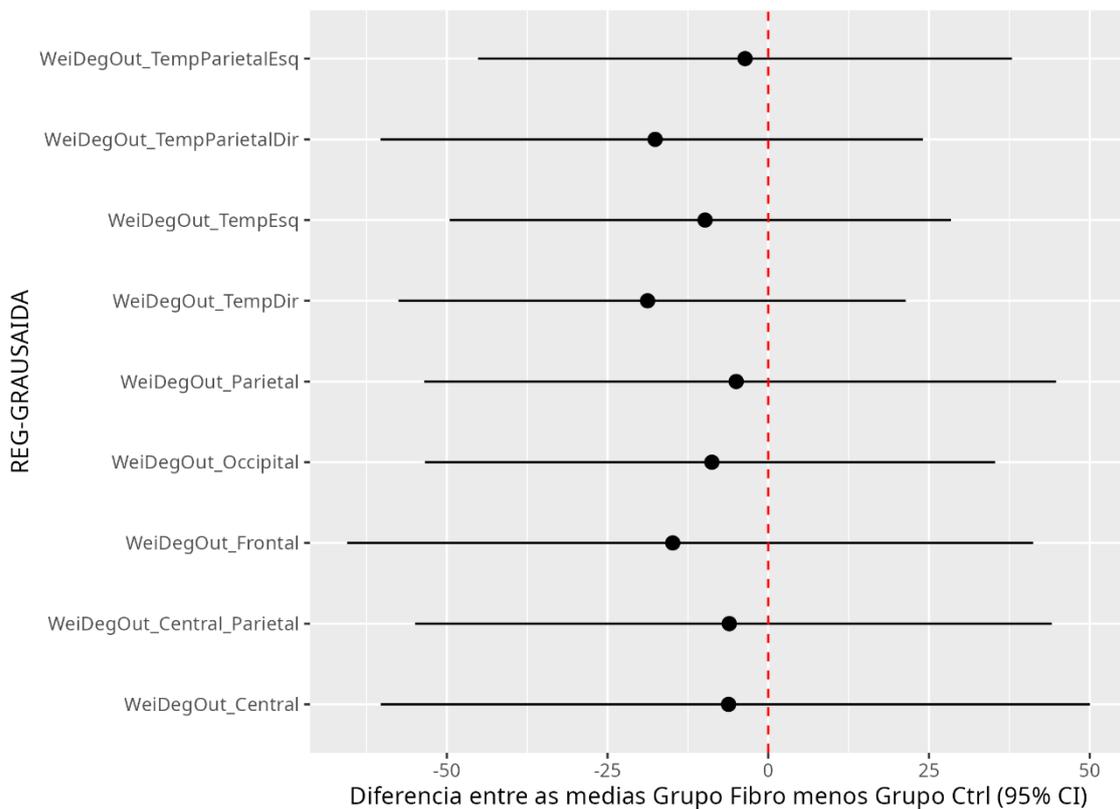


Figura 21. Estimativas das Diferenças de Média com Intervalos de Confiança de 95% entre os Grupos Fibro e Ctrl. Este gráfico apresenta as estimativas das diferenças de média entre os grupos "Fibro" e "Ctrl" por região cerebral, obtido por meio de *bootstrapping* com 5.000 amostras de 20 participantes por grupo para variáveis: grau médio de saída (WeiDegOut).

A Figura 21 exibe as estimativas das diferenças de média para o grau de saída (WeiDegOut) nas regiões corticais. Assim como na Figura 19, os intervalos de confiança incluem o valor 0, indicando a ausência de diferenças significativas entre os grupos.

Tabela 12: Descrição Estatística dos Valores com Intervalo de Confiança de 95% para as conexões dentro do mesmo hemisfério (InsideCon), por regiões cerebrais. A tabela apresenta os valores de média, limite superior e limite inferior para os dados analisados, com intervalo de confiança de 95%. A média representa o valor central estimado, enquanto os limites superior e inferior indicam a faixa dentro da qual se espera que o valor real esteja, com 95% de confiança. Esses valores ajudam a entender a incerteza associada à estimativa da média, fornecendo uma faixa de variação para a análise dos dados. Os valores foram produzidos a partir da análise de bootstrapping de 5000 amostras com n=20 para os dois grupos (fibro e ctrl), permitindo uma avaliação robusta da incerteza associada às estimativas de média.

<i>Índice</i>	<i>Média</i>	<i>Limite superior</i>	<i>Limite Inferior</i>
InsideCon Frontal	-53.624	2.583333	-107.537
InsideCon Central	-52.2689	6.055952	-108.574
InsideCon Parietal	-48.1664	16.90714	-112.881
InsideCon TempParietalDir	-37.8854	21.87378	-99.3848
InsideCon TempParietalEsq	-52.2987	11.73187	-115.462
InsideCon Central Parietal	-49.5658	12.21458	-110.478
InsideCon TempDir	-43.5017	20.50119	-109.383
InsideCon TempEsq	-45.3333	16.09821	-111.649
InsideCon Occipital	-28.8852	31.61964	-86.381

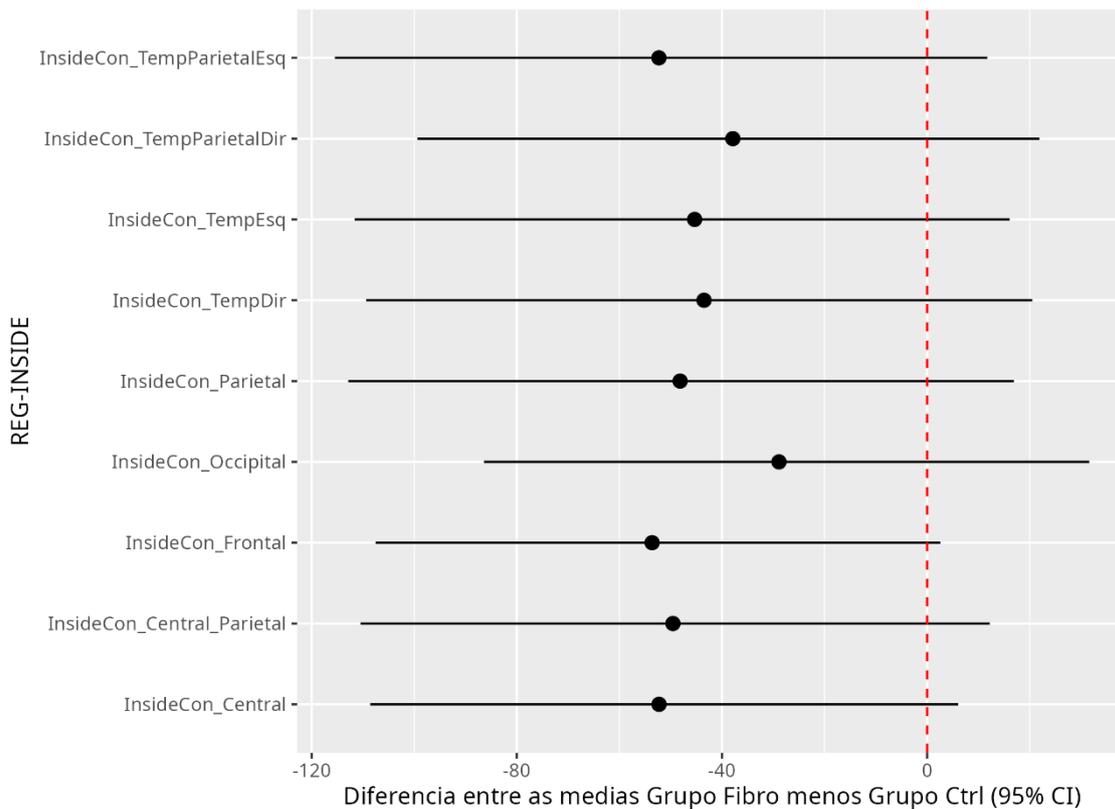


Figura 22. Estimativas das Diferenças de Média com Intervalos de Confiança de 95% entre os Grupos Fibro e Ctrl. Este gráfico apresenta as estimativas das diferenças de média entre os grupos "Fibro" e "Ctrl" por região cerebral, obtido por meio de *bootstrapping* com 5.000 amostras de 20 participantes por grupo para variáveis: Conexões dentro do mesmo hemisfério (InsideCon).

A Figura 22 expõe as estimativas das diferenças de média entre os grupos "Fibro" e "Ctrl" para as conexões internas nas regiões corticais. Os intervalos de confiança, mais uma vez, incluem o valor 0, o que indica que não há diferenças significativas entre os grupos para essas conexões internas.

Tabela 13: Descrição Estatística dos Valores com Intervalo de Confiança de 95% para as conexões de um hemisfério para outro hemisférios (OutsideCon), por regiões cerebrais. A tabela apresenta os valores de média, limite superior e limite inferior para os dados analisados, com intervalo de confiança de 95%. A média representa o valor central estimado, enquanto os limites superior e inferior indicam a faixa dentro da qual se espera que o valor real esteja, com 95% de confiança. Esses valores ajudam a entender a incerteza associada à estimativa da média, fornecendo uma faixa de variação para a análise dos dados. Os valores foram produzidos a partir da análise de bootstrapping de 5000 amostras com n=20 para os dois grupos (fibro e ctrl), permitindo uma avaliação robusta da incerteza associada às estimativas de média.

<i>Índice</i>	<i>Média</i>	<i>Limite superior</i>	<i>Limite Inferior</i>
OutsideCon Frontal	-48.4216	1.549405	-98.0759
OutsideCon Central	-32.1616	17.00357	-80.1946
OutsideCon Parietal	-33.3737	19.525	-84.5018
OutsideCon TempParietalDir	-28.6152	32.98687	-91.8751
OutsideCon TempParietalEsq	-43.0154	11.33388	-100.288

OutsideCon_Central_Parietal	-32.1879	19.11905	-82.3813
OutsideCon_TempDir	-33.5215	30.07202	-98.0244
OutsideCon_TempEsq	-41.6841	16.0256	-98.3339
OutsideCon_Occipital	-24.7912	24.5506	-73.0024

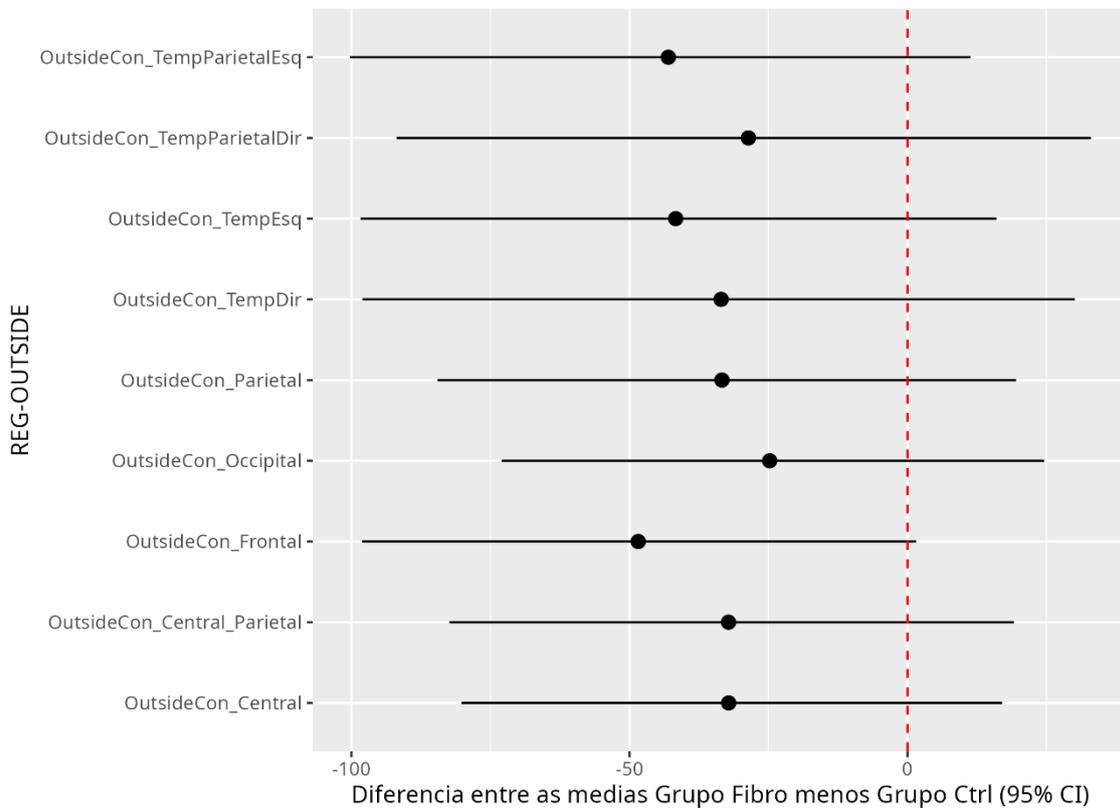


Figura 23. Estimativas das Diferenças de Média com Intervalos de Confiança de 95% entre os Grupos Fibro e Ctrl. Este gráfico apresenta as estimativas das diferenças de média entre os grupos "Fibro" e "Ctrl" por região cerebral, obtido por meio de *bootstrapping* com 5.000 amostras de 20 participantes por grupo para variáveis: Conexões de um hemisfério para outro hemisfério (OutsideCon).

Na Figura 23 e Tabela 13, são apresentadas as estimativas das diferenças de média entre os grupos "Fibro" e "Ctrl" para as conexões externas nas regiões corticais. As variáveis analisadas incluem OutsideCon_Frontal, OutsideCon_Temporal, OutsideCon_Occipital, entre outras. Para a variável OutsideCon_Frontal, o intervalo de confiança de 95% inclui o valor 0, indicando uma diferença estatisticamente instável entre os grupos, onde o grupo "Fibro" apresentou uma menor conectividade externa na região frontal.

Isso sugere que os grupos apresentam uma diferença real e significativa nas conexões entre os hemisférios na área frontal. No entanto, para as outras variáveis

analisadas, como as conexões temporais e occipitais, os intervalos de confiança incluem o valor 0, indicando que não houve diferenças significativas entre os grupos para essas regiões corticais. Esses resultados sugerem que, enquanto existem diferenças na conectividade externa entre os hemisférios na região frontal, as conexões em outras áreas corticais não apresentam variações estatisticamente relevantes entre os grupos.

Tabela 14: Descrição Estatística dos Valores com Intervalo de Confiança de 95% para o Eindex nas regiões cerebrais. A tabela apresenta os valores de média, limite superior e limite inferior para os dados analisados, com intervalo de confiança de 95%. A média representa o valor central estimado, enquanto os limites superior e inferior indicam a faixa dentro da qual se espera que o valor real esteja, com 95% de confiança. Esses valores ajudam a entender a incerteza associada à estimativa da média, fornecendo uma faixa de variação para a análise dos dados. Os valores foram produzidos a partir da análise de bootstrapping de 5000 amostras com n=20 para os dois grupos (fibro e ctrl), permitindo uma avaliação robusta da incerteza associada às estimativas de média.

<i>Índice</i>	<i>Média</i>	<i>Limite superior</i>	<i>Limite Inferior</i>
Eindex Frontal	-0.01926	0.023427	-0.06262
Eindex Central	-0.03404	0.009959	-0.07844
Eindex Parietal	-0.0326	0.011475	-0.07698
Eindex TempParietalDir	-0.03654	0.027991	-0.101
Eindex TempParietalEsq	-0.02372	0.049771	-0.09767
Eindex Central Parietal	-0.03331	0.008326	-0.07475
Eindex TempDir	-0.04496	0.031009	-0.12042
Eindex TempEsq	-0.01275	0.074601	-0.10333
Eindex Occipital	0.003393	0.076076	-0.06655

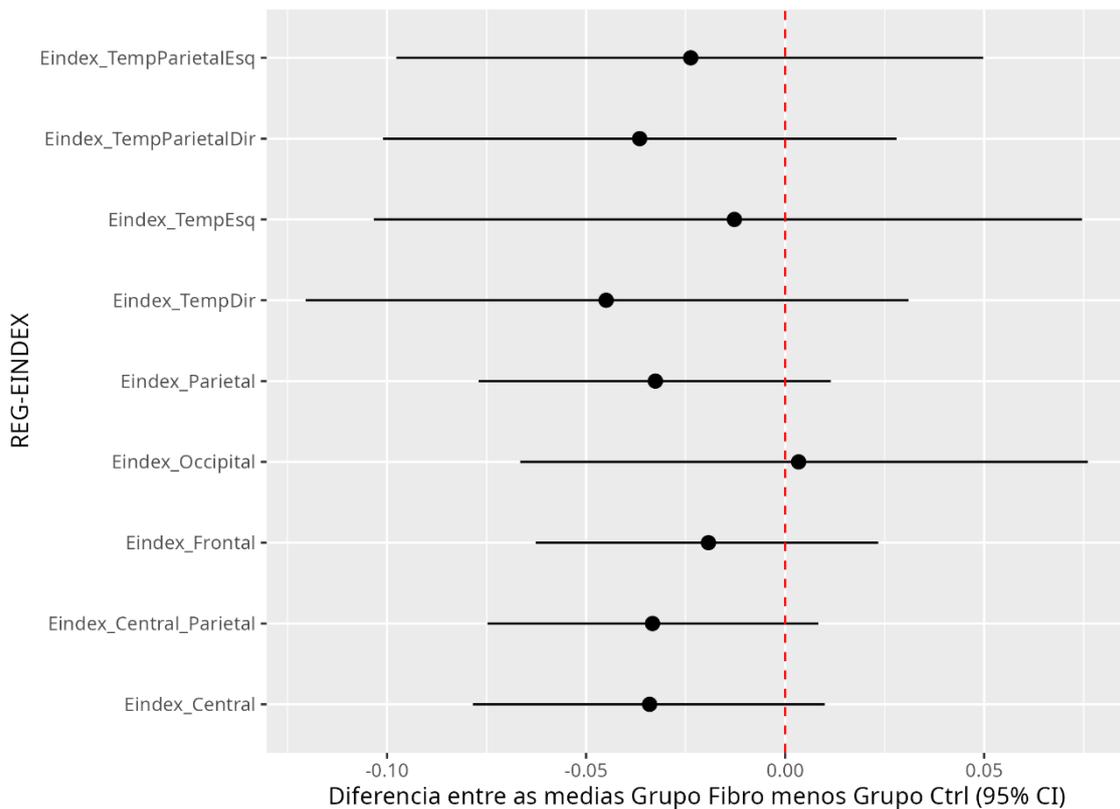


Figura 24. Estimativas das Diferenças de Média com Intervalos de Confiança de 95% entre os Grupos Fibro e Ctrl. Este gráfico apresenta as estimativas das diferenças de média entre os grupos "Fibro" e "Ctrl", por região cerebral, obtido por meio de *bootstrapping* com 5.000 amostras de 20 participantes por grupo para variáveis: (Eindex).

A Figura 24 e Tabela 14 apresentam as estimativas das diferenças de média entre os grupos "Fibro" e "Ctrl" para os índices de conectividade nas regiões corticais, utilizando o Índice Eindex. Em ambas as figuras, os intervalos de confiança de 95% são apresentados para diversas regiões, incluindo TempParietalEsq, TempParietalDir, Frontal, Occipital, entre outras. A linha vertical vermelha no valor 0 serve como referência, indicando a ausência de diferença entre os grupos.

Para as variáveis Eindex, os resultados indicam que, para todas as regiões corticais analisadas, os intervalos de confiança incluem o valor 0, o que sugere que não há diferenças estatisticamente significativas entre os grupos "Fibro" e "Ctrl". Isso implica que, em termos de conectividade de entrada e grau nas regiões corticais observadas, os dois grupos não apresentam diferenças relevantes.

5.3.2 Comparação das arestas que compõem a RCE

As arestas produzidas no Grupo Ctrl foram comparadas em momentos diferentes, anterior ao estímulo (rede base) e após estímulo considerada a deflagração do pico P300 (rede resposta). Para que a aresta de ambas as redes fosse considerada como significativa, ela deveria ocorrer em todos os 48 estímulos e para todos os sujeitos do grupo. Nenhuma aresta significativa foi identificada no momento pré-estímulo (BL). Na rede resposta foram identificadas 32 arestas que se repetiam em todos os voluntários do Grupo Ctrl.

Tabela 15: Descrição Estatística dos Valores com Intervalo de Confiança de 95% para as arestas que compõem a RCE. A tabela apresenta os valores de média, limite superior e limite inferior para os dados analisados, com intervalo de confiança de 95%. A média representa o valor central estimado, enquanto os limites superior e inferior indicam a faixa dentro da qual se espera que o valor real esteja, com 95% de confiança. Esses valores ajudam a entender a incerteza associada à estimativa da média, fornecendo uma faixa de variação para a análise dos dados. Os valores foram produzidos a partir da análise de bootstrapping de 5000 amostras com $n=20$ para os dois grupos (fibro e ctrl), permitindo uma avaliação robusta da incerteza associada às estimativas de média.

<i>Índice</i>	<i>Média</i>	<i>Limite superior</i>	<i>Limite Inferior</i>
Arestas	-24.5648	-4	-50

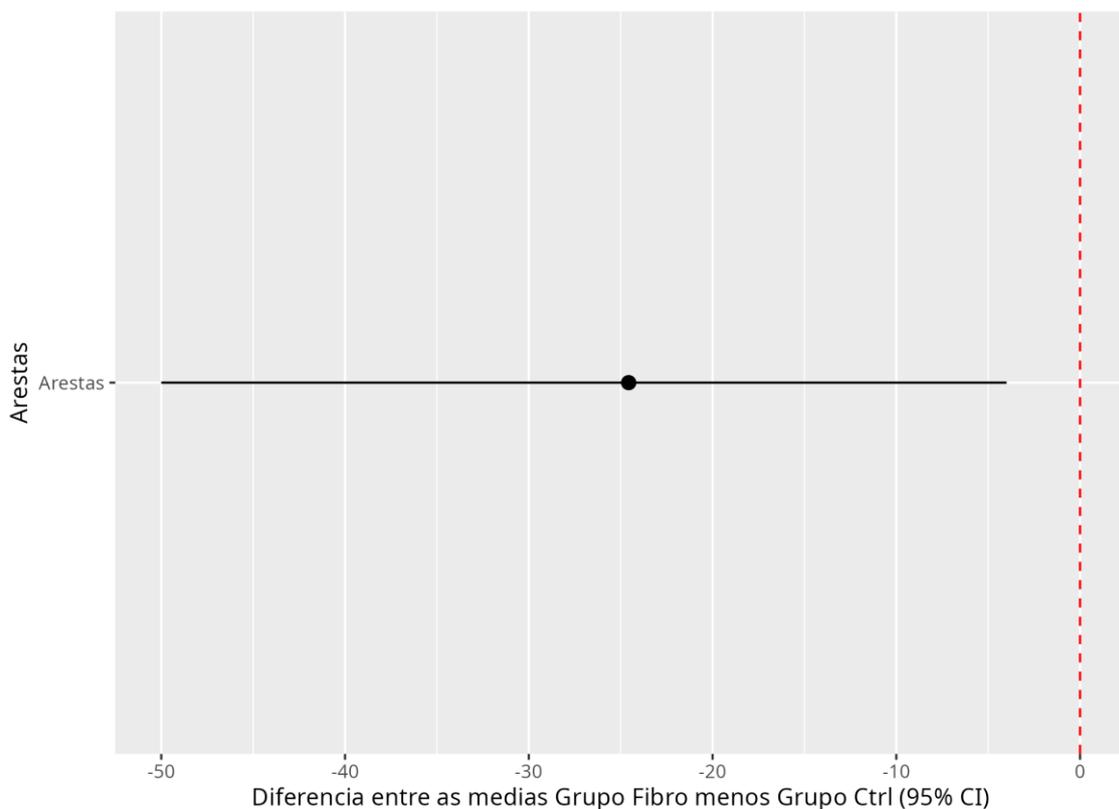


Figura 25. Estimativas das Diferenças de Média com Intervalos de Confiança de 95% entre os Grupos Fibro e Ctrl. Este gráfico apresenta as estimativas das diferenças de média entre os grupos "Fibro" e "Ctrl", obtido por meio de *bootstrapping* com 5.000 amostras de 20 participantes por

grupo para variável: número de arestras da rede para a região P300. Cada ponto preto representa a média da diferença entre os grupos, enquanto as barras horizontais indicam os intervalos de confiança de 95% para essas diferenças. A linha vertical vermelha no valor 0 serve como referência, indicando a ausência de diferença entre os grupos. Quando o intervalo de confiança de uma variável não inclui o valor 0, isso sugere que há uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos para essa medida. Se a linha de 0 estiver dentro do intervalo de confiança, não se pode afirmar que há uma diferença significativa entre os grupos para essa variável.

A Figura 25 apresenta as estimativas das diferenças de média com intervalos de confiança de 95% entre os grupos "Fibro" e "Ctrl" para o número de arestras da rede na região P300. O gráfico foi obtido por meio de bootstrapping com 1.000 amostras de 20 participantes por grupo. Os resultados mostram que o intervalo de confiança não inclui o valor 0, indicando que existe uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos "Fibro" e "Ctrl" para o número de arestras da rede na região P300. Isso sugere que os grupos apresentam diferenças reais e não aleatórias em sua conectividade cortical nessa região da deformação P300.

Para o Grupo Fibro o momento pré-estímulo também não apresentou nenhuma aresta. No entanto, diferentemente do grupo GC, o Grupo Fibro apresentou apenas duas arestras que eram compartilhadas entre todos os indivíduos durante a deflagração do pico P300. Vale ressaltar que as arestras identificadas no Grupo Fibro, não forma identificadas no grupo GC, o que também nos chamou a atenção. Deste modo, somente duas arestras foram compartilhadas entre as voluntarias com FM (Fz-F3;F3-Fz) e nenhuma aresta foi compartilhada entre os grupos como poder ser observado na figura 27.

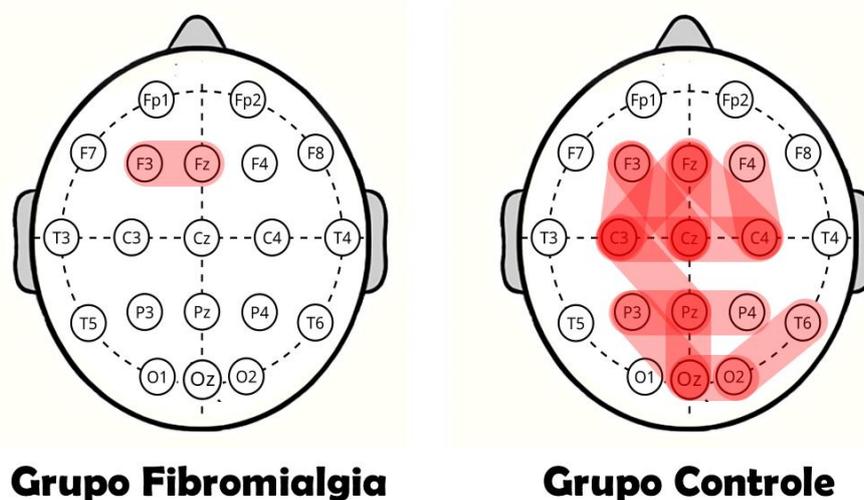


Figura 26. Comparação entre as arestas identificadas na rede cerebral evocada para o potencial P300.

As arestas identificadas durante o potencial evocado P300 compartilhadas entre todas as voluntárias saudáveis foram Cz-Fz, Fz-Cz, P3-Pz, Pz-P3, C4-Cz, Cz-C4, C3-Cz, Cz-C3, Cz-F3, F3-Cz, C3-Pz, Pz-C3, P4-Pz, Pz-P4, O2-T6, T6-O2, Oz-Pz, Pz-Oz, C3-Fz, Fz-C3, C3-C4, C4-C3, O2-Oz, Oz-O2, C4-F4, F4-C4, Oz-P3, P3-Oz, C3-F3, F3-C3, C4-Fz e Fz-C4. A figura 26 exemplifica o achado.

6 DISCUSSÃO

Este trabalho é pioneiro ao propor e realizar a construção de redes cerebrais evocadas, padronizando uma técnica que utiliza TVG aplicadas diretamente a potenciais evocados no componente P300 e apresentar resultados importantes. A proposta foi capaz de definir conexões robustas que aparecem em 100% dos participantes do Grupo Ctrl e evidenciar simplificações no funcionamento cerebral de pacientes com diagnóstico clínico de fibromialgia.

Os achados sociodemográficos e clínicos das participantes do estudo são consistentes com a literatura, que descreve a fibromialgia como uma condição debilitante, com alto impacto físico, psicológico e social (Lima et al., 2025; Gatti et al., 2020). Os dados apontados neste estudo são relevantes, uma vez que o nível de escolaridade pode influenciar o acesso à informação sobre saúde, tratamentos médicos e o acompanhamento de comorbidades, fatores que impactam diretamente a qualidade de vida e o diagnóstico de doenças como a fibromialgia.

Os valores apresentados na caracterização clínica de FM indicam que a doença afeta significativamente a vida diária das participantes, comprometendo suas capacidades funcionais e emocionais de forma substancial. Esses resultados são consistentes com a literatura, que sugere que a fibromialgia está frequentemente associada a altos níveis de ansiedade, agravados pelo sofrimento crônico, e a um comprometimento da capacidade funcional, o que resulta em uma qualidade de vida reduzida. Além disso, a presença de comorbidades, como ansiedade e depressão, é comum em indivíduos com fibromialgia, o que reflete a complexidade do tratamento e a necessidade de abordagens multidisciplinares para o manejo dessa condição (Marques, 2025; Barros, 2022).

Esses estudos destacam a importância de uma abordagem abrangente no tratamento da fibromialgia, envolvendo intervenções tanto físicas quanto psicológicas, para melhorar a qualidade de vida das pacientes.

A menor conectividade observada na região frontal de mulheres com fibromialgia, em comparação com controles saudáveis, pode estar relacionada à fisiopatologia da síndrome, conforme apresentado em nossos estudos. Além disso, identificamos uma conectividade externa reduzida na região frontal, o que indica uma interação mais limitada entre os hemisférios cerebrais nesta região. Importante destacar que essa redução não foi observada nas conexões dentro de um mesmo hemisfério. Em um estudo recente de Pereira (2022), foi relatado que pacientes com fibromialgia apresentaram conectividade cortical diminuída, aumento das conexões intra-hemisféricas no hemisfério esquerdo e menor estabilidade cerebral durante estímulos cognitivos, quando comparados a indivíduos saudáveis. Em nosso estudo, as diferenças nas conexões intra-hemisféricas não foram identificadas. É importante observar que, embora ambas as atividades envolvam estímulos cognitivos, as abordagens são distintas. Enquanto Pereira (2022) analisou redes funcionais corticais durante uma atividade cognitiva, nossa pesquisa focou em uma rede cerebral evocada (RCE) por estímulos auditivos, baseados na média de 48 estímulos-alvo.

Os achados de Seo et al. (2012) já apontavam evidências de que pacientes com fibromialgia (FM) apresentam alterações nas redes cerebrais associadas a funções cognitivas. Em seu estudo, os pesquisadores observaram que, durante a execução de uma tarefa de memória, os pacientes com FM mostraram uma ativação reduzida em várias regiões cerebrais, sugerindo deficiências na manutenção e manipulação da memória de trabalho, o que é consistente com o que temos observado em nossos próprios estudos.

Estudos que utilizaram técnicas de imagem, como fMRI, EEG, magnetoencefalografia (MEG) e tomografia por emissão de pósitrons (PET), para analisar a atividade cerebral durante a dor experimental em pessoas com dor crônica (BALIKI et al., 2008; BURGMEYER et al., 2009; CIFRE et al., 2012; GRACEY et al., 2002; VANNESTE et al., 2017) e em indivíduos saudáveis (CREAC'H et al., 2000; ZAKI et al., 2007), têm demonstrado o envolvimento de várias áreas do cérebro na rede de processamento da dor.

A análise da conectividade entre os eletrodos Fz-F3 durante atividade cognitiva P300 em mulheres com fibromialgia (FM) revelou uma significativa redução na complexidade das redes neurais evocadas em comparação com as voluntárias saudáveis. A construção de uma rede neural a partir de potenciais evocados mostrou que, enquanto as voluntárias saudáveis exibiram uma densa rede de arestas durante a resposta P300, as participantes com FM apresentaram uma conectividade substancialmente mais limitada, com apenas duas arestas (Fz-F3; F3-Fz) sendo compartilhadas entre elas. Este achado sugere uma alteração específica na comunicação entre regiões cerebrais envolvidas no processamento cognitivo em indivíduos com fibromialgia.

Estudos anteriores indicam que a resposta P300 é um marcador importante de processos cognitivos, como atenção e memória de trabalho (POLICH, 2007). A P300 é gerada predominantemente em áreas frontais e parietais, refletindo a interação entre a detecção de estímulos relevantes e a atualização da memória de trabalho. A presença de uma rede neural bem definida em voluntárias saudáveis durante a P300, conforme observado neste estudo, corrobora com a literatura, mostrando conectividade robusta entre múltiplas regiões cerebrais, incluindo Cz, Pz, Fz e outras áreas relacionadas ao processamento cognitivo (POLICH, 2012).

Em contraste, a redução drástica de arestas identificadas e a relação exclusiva mantida entre Fz e F3 em mulheres com FM, apontam para uma disfunção nos circuitos neurais responsáveis pelo processamento cognitivo. Estudos recentes sugerem que pacientes com fibromialgia apresentam alterações na conectividade funcional cerebral, especialmente em redes relacionadas à dor e cognição (JENSEN *et al*, 2021). A conectividade reduzida entre as regiões observada no presente estudo pode estar relacionada às dificuldades cognitivas frequentemente relatadas por pacientes com fibromialgia, como problemas de memória e atenção (SCHMIDT-WILCKE; DIERS, 2017). Este achado confirma estudos prévios que sugerem uma disfunção nas redes cerebrais em pacientes com fibromialgia, refletindo uma possível alteração na comunicação inter-regional do cérebro (CLEMENTS *et al*, 2020). Vale ressaltar que Flodin e colaboradores (2014) já haviam relatado a baixa conectividade entre as áreas cerebrais em FM.

A ausência de arestas compartilhadas entre os grupos reforça a hipótese de que a fibromialgia está associada a uma reorganização específica das redes cerebrais

funcionais. Comprometimentos de processamento cerebral como esses são observados na literatura (JENEWEIN *et al*, 2013; MEULDERS, JANS & VLAEYEN, 2015; MEULDERS *et al*, 2018; MEULDERS *et al* 2017). Em um estudo recente que avaliou associações incongruentes de alta dor, os participantes FM versus saudáveis exibiram menor ativação do córtex pré-frontal dorsolateral (dlPFC) esquerdo e mantiveram classificações elevadas de dor, apesar de o estímulo doloroso ter sido significativamente reduzido (SANDSTRÖM *et al*, 2023), o que colabora em nosso estudo ao estabelecer a mesma região de interesse apresentando divergências entre os grupos.

A rede de controle cognitivo (CCN) é composta por processos cerebrais responsáveis pelo pensamento e pelas ações voltadas para o estabelecimento de objetivos e resolução de conflitos (COLE; SCHNEIDER, 2007; KONG *et al.*, 2020a). Esse controle é fundamental para a modulação de diversos processos que ocorrem no córtex cerebral, com influência na periferia, e envolve interações complexas entre atenção, memória (COLE; SCHNEIDER, 2007), tomada de decisões e resolução de problemas (KONG *et al.*, 2020a; SHELINE *et al.*, 2010). O giro frontal, o giro parietal e o córtex cingulado anterior (ACC) são regiões integrantes da CCN, com o córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) desempenhando um papel central, sendo responsável pela execução dos processos de controle cognitivo (KONG *et al.*, 2020a).

Discrepâncias pré-frontais como as identificadas podem elucidar as alterações nociplásticas observadas frequentemente em populações com dor crônica. O engajamento da região é essencial para modulação da dor, aprendizagem, previsão, atualização e integração de informações (WIECH, 2016; KOBAN *et al*, 2019). O dlPFC em colaboração com o córtex cingulado anterior, tálamo e a substância cinza periaquedutal exercem papel funcional na modulação descendente da dor (WIECH *et al*, 2022; SEMINOWICZ, MOAYEDI, 2017). Regiões alteradas, funcionalmente e estruturalmente, em FM já são relatadas (DUSCHEK, MONTORO, REYES DEL PASO, 2017; JENSEN *et al*, 2016; JENSEN *et al*, 2009; JENSEN *et al*, 2013; SHI *et al*, 2016).

Enquanto as redes das voluntárias saudáveis mostram uma estrutura complexa e interconectada, a rede simplificada das participantes com FM sugere uma diminuição na comunicação entre regiões cerebrais críticas para o processamento cognitivo. O que pode ser explicado possivelmente pelo foco direcionado para a detecção de ameaças dolorosas em pacientes com dor crônica (VLAEYEN, 2015). Este padrão de conectividade alterada

pode estar relacionado a mecanismos neurobiológicos subjacentes à fibromialgia, como a disfunção da neurotransmissão e a plasticidade sináptica anômala.

Adicionalmente, a análise das redes neurais durante a P300 revelou que as voluntárias saudáveis apresentaram conectividade robusta entre várias regiões cerebrais, incluindo as conexões bidirecionais entre Cz-Fz, Pz-Cz, e outras áreas frontais e parietais. A densidade e a abrangência dessas conexões refletem uma integração eficiente da informação sensorial e cognitiva, essencial para uma resposta adaptativa e eficiente ao ambiente (RUBINOV; SPORNS, 2010). Esses resultados estão alinhados com a literatura existente, que destaca a importância da conectividade neural para o desempenho cognitivo eficiente e a integração sensorial (RAICHELENKO *et al*, 2019).

Em contrapartida, a limitação das conexões observada em pacientes com FM pode indicar uma redução na capacidade de integração dessas informações, potencialmente contribuindo para os déficits cognitivos observados nessa população (BERRYMAN *et al*, 2013; CHERRY *et al*, 2014; GELONCH *et al*, 2016; MONTOYA *et al*, 2006; SAMARTIN-VEIGA, GONZÁLEZ-VILLAR & CARRILLO-DE-LA-PEÑA, 2019). As diferenças na conectividade funcional entre os grupos são particularmente notáveis no contexto das teorias sobre a centralização da dor na fibromialgia. A centralização da dor sugere que o processamento da dor em pacientes com fibromialgia é amplificado no sistema nervoso central, resultando em alterações na conectividade cerebral (SCHMIDT-WILCKE *et al*, 2022).

A relevância clínica desses achados é significativa. A identificação de padrões específicos de conectividade alterada pode fornecer novos biomarcadores eletrofisiológicos para o diagnóstico e monitoramento da fibromialgia.

Além disso, a compreensão detalhada das alterações nas redes neurais pode abrir caminho para intervenções terapêuticas direcionadas, como a estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) ou a estimulação magnética transcraniana (TMS), que visam restaurar a conectividade funcional cerebral (DE LANGE *et al*, 2018).

Limitações

As limitações desse estudo decorrem de motivos como a interrupção dos recrutamentos/testes devido a pandemia COVID-19, e dos efeitos confundidores relacionados ao consumo de medicação pelas voluntárias portadoras da síndrome (principalmente os antidepressivos, ansiolíticos e analgésicos). Apesar de se saber que alguns destes fármacos possuem efeito no sistema nervoso central, não se é conhecida a real interferência nos resultados eletrofisiológicos (MCGUIRE, 2013).

Caso houvesse esta interferência, os resultados poderiam ser variáveis para ambos os lados sendo que a medicação poderia reduzir o nível de atenção e, assim, diminuir a amplitude P300, como também podendo restaurar o sono e aumentar os níveis de atenção, possivelmente melhorando a execução da tarefa e aumentando a amplitude P300. A exclusão das pacientes que utilizam medicamentos de ação central inviabilizaria o estudo, geraria viés de seleção e não refletiria características comuns ao grupo como a polifarmácia.

Alguns questionários poderiam ter sido aplicados ao Grupo Ctrl, no entanto a nossa ideia aqui neste trabalho foi apenas caracterizar o grupo fibromialgia pela sintomatologia complexa associada a síndrome e já relatada em tantos outros estudos.

Perspectivas futuras

A partir dos achados deste estudo, abre-se espaço para investigações mais aprofundadas sobre a rede frontocortical, por meio de estudos com maior resolução temporal e espacial, que possibilitem mapear com mais precisão a conectividade funcional envolvendo os eletrodos Fz-F3. Tais estudos podem, ainda, explorar o papel específico das regiões dorsolaterais do córtex pré-frontal na fibromialgia, dado seu envolvimento em funções cognitivas como atenção, memória de trabalho e controle executivo — frequentemente comprometidas nesses pacientes.

A ampliação da análise das redes cerebrais em indivíduos com fibromialgia, por meio da integração da teoria dos grafos com outras técnicas neurofuncionais, como fMRI, MEG ou PET, poderá oferecer uma visão multimodal das alterações neurais associadas à síndrome. Além disso, a comparação entre padrões de conectividade de diferentes subgrupos — como pacientes com ou sem sintomas depressivos, ou com dor localizada versus dor generalizada — poderá contribuir para uma compreensão mais refinada dos mecanismos subjacentes à doença.

Outro caminho promissor envolve a validação da conectividade Fz-F3 como um possível biomarcador clínico objetivo da fibromialgia, o que permitiria o desenvolvimento de protocolos de EEG de fácil aplicação para triagem e monitoramento de disfunções cognitivas. Nesse contexto, futuros ensaios clínicos poderão testar intervenções terapêuticas como neurofeedback, estimulação transcraniana (tDCS ou TMS) e práticas baseadas em mindfulness, visando modular a conectividade funcional entre essas regiões e avaliar se tais intervenções resultam em melhorias nos sintomas cognitivos e na dor.

Por fim, recomenda-se a realização de estudos longitudinais que investiguem se a disfunção observada na conectividade Fz-F3 constitui uma causa, uma consequência ou um fator de manutenção dos sintomas da fibromialgia, contribuindo assim para uma compreensão mais abrangente da evolução da síndrome e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes.

7 CONCLUSÃO

Em conclusão, os resultados deste estudo destacam a importância da conectividade entre os eletrodos Fz-F3 como um possível marcador eletrofisiológico em mulheres com fibromialgia. A conectividade reduzida da região frontal, bem como a interação entre os hemisférios na mesma região como observado nessas pacientes sugere uma disfunção nas redes neurais envolvidas no processamento cognitivo, o que pode contribuir para os sintomas cognitivos da fibromialgia. Estudos futuros devem continuar a explorar a aplicação da teoria dos grafos para entender melhor as redes cerebrais funcionais em condições patológicas e desenvolver intervenções terapêuticas mais eficazes para o grupo.

8 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.

ALTENMÜLLER, E. O.; MÜNTE, T. F.; GERLOFF, C. 31. Neurocognitive Functions and the EEG. In: *Electroencephalography Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Ed. by Ernst Niedermeyer and, v. 242, 2005.

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*, v. 34, n. 3, p. 367–374, 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.

ARAÚJO, M.L.V.; MIRANDA, J.G.V.; SAMPAIO, R.; MORET, M.A.; ROSÁRIO, R.S.; SABA, H. Nonlocal dispersal of dengue in the state of Bahia. *Sci. Total Environ.*, v. 631, p. 40-46, 2018.

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, 2021.

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.], 1850.

- 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, 1850.
- 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.
- 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.
- BARABÁSI, A.-L.; ALBERT, R.; JEONG, H. Mean-field theory for scale-free random networks. *Physica A*, v. 272, p. 173–187, 1999.
- BARROS, M. M. M. B. O impacto da sensibilização central, catastrofização da dor e presença de migrânea na função física de mulheres com fibromialgia. *BMC Musculoskeletal Disorders*, v. 23, n. 1, p. 47-58, 2022.
- BASSETT, D. S.; BULLMORE, E. T. Small-World Brain Networks Revisited. *Neuroscientist*, v. 23, n. 5, p. 499–516, 2017.
- BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. *Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso*. [s.l.] Artmed, 2016.
- 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, A. T.; WARD, C. H.; MENDELSON, M.; MOCK, 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. *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. M. Clinical Manifestations and Diagnosis of Fibromyalgia. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, v. 35, n. 2, p. 215–232, 2009.
- 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. Fibrositis: misnomer for a common rheumatic disorder. *Western Journal of Medicine*, v. 134, n. 5, p. 405–413, 1981.
- 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.

- BERRYMAN, C.; STANTON, T. R.; JANE BOWERING, K.; TABOR, A.; MCFARLANE, A.; LORIMER MOSELEY, G. Evidence for working memory deficits in chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *Pain*, v. 8, n. 154, p. 1181–1196, 2013.
- 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.
- 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, C. S.; CLARK, S. R.; BENNETT, R. M. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: development and validation. *Journal of Rheumatology*, v. 18, p. 728–733, 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.
- 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.
- CALIN-JAGEMAN, R. J.; CUMMING, G. Estimation for better inference in neuroscience. *eNeuro*, v. 6, n. 4, artigo ENEURO.0205-19.2019, 2019. Disponível em: <https://www.eneuro.org/content/6/4/ENEURO.0205-19.2019>. Acesso em: 2 jul. 2025.

- 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.
- CASTEL, A. et al. Rendimiento cognitivo y percepción de problemas de memoria en pacientes con dolor crónico: con fibromialgia versus sin fibromialgia. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, v. 15, n. 6, p. 358–370, 2008.
- CHAVES, J. F.; BROWN, J. M. Spontaneous cognitive strategies for the control of clinical pain and stress. *Journal of Behavioral Medicine*, v. 10, n. 3, p. 263–276, 1987.
- CHENG, C. W. et al. Fibromyalgia: is it a neuropathic pain? *Pain Management*, v. 8, n. 5, p. 377–388, 2018.
- CHERRY, B. J. et al. Cognitive performance in women aged 50 years and older with and without fibromyalgia. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, v. 69, n. 2, p. 199–208, 2014.
- CHIALVO, D. R. Critical brain networks. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 340, n. 4, p. 756–765, 2004.
- CICONELLI RM, FERRAZ MB, SANTOS W, MEINÃO I, QUARESMA NR. Tradução para a língua portuguesa do questionário de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev. Bras. Reumatol.* 1999; 9(3):143-50.
- CIFRE, I. et al. Disrupted functional connectivity of the pain network in fibromyalgia. *Psychosomatic Medicine*, v. 74, n. 1, p. 55–62, 2012.
- 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.
- CLEMENTS, J. A.; SCHMIDT-WILCKE, T.; KATO, K.; EIJSKENS, M. The relationship between cortical excitability and pain catastrophizing in fibromyalgia: An exploratory study. *Journal of Pain Research*, v. 13, p. 2261-2270, 2020.
- 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.
- 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.

CONLEY, E. M.; MICHANEWSKI, H. J.; STARR, A. The N100 auditory cortical evoked potential indexes scanning of auditory short-term memory. *Clin. Neurophysiol.*, v. 110, p. 2086–2093, 1999.

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.

CUMMING, G.. *Understanding the New Statistics: Effect Sizes, Confidence Intervals, and Meta-Analysis*. 1ª edição. New York: Routledge, 2011.

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. The neural circuitry of emotion and affective style: prefrontal cortex and amygdala contributions. *Social Science Information*, v. 40, n. 1, p. 11–37, 2008.

DE LANGE, F. P. et al. Functional brain networks in fibromyalgia: Lessons from resting-state functional connectivity. *Pain Medicine*, v. 19, n. 3, p. 578-589, 2018.

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.

DINTEREN, R. V.; ARNS, M.; LONGSMA, M. L.; KESSELS, R. P. P300 Development across the Lifespan: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One*, v. 9, p. 1-13, 2014.

DURRANT, J. D.; FERRARO, J. A. Potenciais auditivos evocados de curta latência: eletrococleografia e audiometria de tronco encefálico. In: MUSIEK, F. E.; RINTELMANN, W. F. *Perspectivas atuais em avaliação auditiva*. Barueri: Manole, 2001. cap. 7, p. 193-238.

DUSCHEK, S.; MONTORO, C. I.; REYES DEL PASO, G. A. Diminished interoceptive awareness in fibromyalgia syndrome. *Behavioral Medicine*, v. 43, n. 2, p. 100–107, 2017.

- ECCLESTON, C.; CROMBEZ, G. Pain demands attention: a cognitive-affective model of the interruptive function of pain. *Psychol Bull*, v. 125, p. 356–366, 1999.
- EULER, L. *Solutio problematis ad geometriam situs pertinentis*. [s.l: s.n.], 1736.
- 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.
- FELIX, L. B. *Detecção Objetiva de Respostas Multivariáveis aplicadas ao Eletroencefalograma e a Potenciais Evocados*. Dissertação (Mestrado) — Engenharia Elétrica, Universidade Federal de Minas Gerais, 2006.
- FLODIN, P. et al. Fibromyalgia is associated with decreased connectivity between pain- and sensorimotor brain areas. *Brain Connect.*, v. 4, n. 8, p. 587–594, 2014.
- 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. Cognitive Impairments in Fibromyalgia Syndrome: Associations With Positive and Negative Affect, Alexithymia, Pain Catastrophizing, and Self-Esteem. *Front Psychol.*, v. 9, p. 377, 2018.
- 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.
- GATTI, A. et al. Fibromyalgia: The impact of the condition and quality of life of patients with fibromyalgia. *International Journal of Clinical Practice*, v. 74, n. 6, p. 1234-1245, 2020.
- GELONCH, O. et al. Executive Function in Fibromyalgia: Comparing Subjective and Objective Measures. *Compr. Psychiatry*, v. 66, p. 113–122, 2016.
- GELONCH, O.; GAROLERA, M.; VALLS, J.; ROSSELLÓ, L.; PIFARRÉ, J. Cognitive complaints in women with fibromyalgia: Are they due to depression or to objective cognitive dysfunction? *J Clin Exp Neuropsychol.*, v. 39, n. 10, p. 1013–1025, 2017.
- GENTILE, E. et al. Mutual interaction between motor cortex activation and pain in fibromyalgia: EEG-fNIRS study. *PLoS One*, v. 15, n. 1, e0228158, 2020.
- GLASS, J. M.; PARK, D. C. Cognitive Dysfunction in Fibromyalgia. *Current Rheumatology Reports*, v. 3, p. 123–127, 2001.

GLASS, J. M.; WILLIAMS, D. A.; FERNANDEZ-SANCHEZ, M. L. et al. Executive function in chronic pain patients and healthy controls: Different cortical activation during response inhibition in fibromyalgia. *J. Pain*, v. 12, n. 12, p. 1219–1229, 2011.

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, p. 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.

GRACEY, 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.

GUIMERA, R.; AMARAL, L. A. N. Functional cartography of complex metabolic networks. *Nature*, v. 433, p. 895–900, 2005.

HALL, J. W. *Handbook for Auditory Evoked Responses*. Boston: Pearson Education, 2002.

HARGROVE, J. B. et al. Quantitative electroencephalographic abnormalities in fibromyalgia patients. *Clinical EEG and Neuroscience*, v. 41, n. 3, p. 132–139, 2010.

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.

JENEWEIN, J. et al. Fear-learning deficits in subjects with fibromyalgia syndrome? *European Journal of Pain*, v. 17, n. 9, p. 1374–1384, 2013.

- JENSEN, K. B. et al. Brain activations during pain: a neuroimaging meta-analysis of patients with pain and healthy controls. *Pain*, v. 157, n. 6, p. 1279–1286, 2016.
- JENSEN, K. B. et al. Pain-free functional brain networks in fibromyalgia: A network approach. *Pain*, v. 162, n. 4, p. 1098–1106, 2021.
- JENSEN, M. P. et al. Pain Catastrophizing and EEG-Alpha Asymmetry. *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.
- 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, 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.
- KATZ, R. S. et al. The prevalence and clinical impact of reported cognitive difficulties (fibrofog) in patients with rheumatic disease with and without fibromyalgia. *J Clin Rheumatol.*, v. 10, n. 2, p. 53–58, 2004.
- 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.
- KOBAN, L. et al. Different brain networks mediate the effects of social and conditioned expectations on pain. *Nature Communications*, v. 10, n. 1, p. 1–13, 2019.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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. 166–174, 2005.
- LIMA, P. V.; MEDEIROS, L. E. de; FREITAS, M. R.; TOURINHO, L. de O. S. Fibromialgia e transtornos psiquiátricos: uma revisão sobre a prevalência de comorbidades psiquiátricas, com ênfase na ansiedade e depressão. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 61, n. 3, p. 220-230, 2025.
- 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.
- MALMIVUO, J.; PLONSEY, R. *Bioelectromagnetism: principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields*. Oxford University Press, USA, 1995.
- 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 LNCS, p. 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.
- MARQUES, G. de S. O sofrimento psíquico causado pela fibromialgia. *Revista de Psicologia da Saúde*, v. 30, n. 1, p. 75-82, 2025.
- 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.
- MATAS, C. G.; MAGLIARO, F. C. L. Introdução aos Potenciais Evocados Auditivos e Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico. In: BEVILACQUA, M. C.; MARTINEZ MAN, A.; BALEN, S. A.; PUPO, A. C.; REIS, A. C. M. B.; FROTA, S. *Tratado de Audiologia*. São Paulo: Livraria Santos Editora Ltda, 2011. p. 181-195.
- McGUIRE, B. E. Chronic pain and cognitive function. *Pain*, v. 154, p. 964–965, 2013.
- MCHORNEY CA, WARE JE, RACZEK AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Medical Care*. 1993; 31(3):247-263.

- MCPHERSON, D. L.; BALLACHANDA, B. B.; KAF, W. Middle and Long Latency Auditory Evoked Potentials. *Audiology Diagnosis*, New York: Thieme, p. 443–477, 2007.
- 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.
- MENEZES, P. L. Desenvolvimento de um dispositivo capaz de registrar e analisar potenciais evocados auditivos nos domínios do tempo e das frequências. Tese de Doutorado — Universidade de São Paulo, 2008.
- MESULAM, M. Large scale neurocognitive networks and distributed processing for attention. *Annals of Neurology*, v. 25, n. 5, p. 597–613, 1990.
- MEULDERS, A. et al. Extinction of fear generalization: a comparison between fibromyalgia patients and healthy control participants. *The Journal of Pain*, v. 18, n. 1, p. 79–95, 2017.
- MEULDERS, A. et al. Reduced selective learning in patients with fibromyalgia vs healthy controls. *Pain*, v. 159, n. 7, p. 1268–1276, 2018.
- MEULDERS, A.; JANS, A.; VLAHEYEN, J. W. S. Differences in pain-related fear acquisition and generalization: an experimental study comparing patients with fibromyalgia and healthy controls. *Pain*, v. 156, n. 1, p. 108–122, 2015.
- MILO, R. et al. Network motifs: Simple building blocks of complex networks. *Science*, v. 298, n. 5594, p. 824–827, 2002.
- MONTOYA, P.; SITGES, C.; GARCÍA-HERRERA, M.; RODRÍGUEZ-COTES, A.; IZQUIERDO, R.; TRUYOLS, M. et al. Reduced brain habituation to somatosensory stimulation in patients with fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, v. 54, n. 6, p. 1995–2003, 2006.
- MORTON, D. L.; SANDHU, J. S.; JONES, A. K. Brain imaging of pain: state of the art. *J Pain Res.*, v. 9, p. 613–624, 2016.
- MUNIAN, S. et al. *Analysis of Real Time EEG Signals*. [s.l.] Linnaeus University, 2014.
- 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, p. 141–147, 2017.
- OJEDA, B. et al. Factors influencing cognitive impairment in fibromyalgia, neuropathic and musculoskeletal pain. *Pain Medicine*, 2018.

- PARK, D. C.; GLASS, J. M.; MINEAR, M.; CROFFORD, L. J. Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum.*, v. 44, n. 9, p. 2125-2133, 2001.
- 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.
- PEREIRA, Akeline Santos de Almeida. Redes funcionais cerebrais de mulheres com fibromialgia: estudo transversal controlado. 2022. 120 f. Tese (Doutorado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2022.
- 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.
- PFURTSCHELLER, G.; DA SILVA, F. L. EEG-Event-Related Desynchronization (ERD) and Event-Related Synchronization. In: *ELECTROENCEPHALOGRAPHY-BASIC Principles, Clinical Applications and Related Fields*. [s.l.]: Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- PICTON, T. W.; HILLYARD, S. A.; KRAUSZ, H. I.; GALAMBOS, R. Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, v. 36, n. 2, p. 179–190, 1974.
- 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.
- POLICH, J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol.*, v. 118, n. 10, p. 2128–2148, 2007.
- QUEIROZ, L. P. Worldwide epidemiology of fibromyalgia topical collection on fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, v. 17, n. 8, 2013.
- RAICHELENKO, A. et al. Resting-state fMRI in fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *NeuroImage: Clinical*, v. 24, p. 101977, 2019.
- 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.
- RANAUDO, F. de S. Classificação em tempo real da Atenção Seletiva Auditiva usando Potenciais Evocados em Regime Permanente e Coerência Espacial. Dissertação (Mestrado) — Engenharia Biomédica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2012.
- REYES DEL PASO, G. A.; PULGAR, A.; DUSCHEK, S.; GARRIDO, S. Cognitive impairment in fibromyalgia syndrome: the impact of cardiovascular regulation, pain, emotional disturbances, and medication. *Eur. J. Pain*, v. 16, p. 421–429, 2012.
- 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.].

RUBINOV, M.; SPORNS, O. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*, v. 52, n. 3, p. 1059–1069, 2010.

SABA, F. et al. A novel approach for investigating brain network dynamics in Alzheimer's disease: The use of motif synchronization and time-varying graphs. *Journal of Neuroscience Methods*, v. 379, p. 108636, 2022.

SALEMI, S. et al. Detection of interleukin 1 β (IL-1 β), IL-6, and tumor necrosis factor- α in skin of patients with fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, v. 30, n. 1, p. 146–150, 2003.

SAMARTIN-VEIGA, N.; GONZÁLEZ-VILLAR, A. J.; CARRILLO-DE-LA-PEÑA, M. T. Neural correlates of cognitive dysfunction in fibromyalgia patients: Reduced brain electrical activity during the execution of a cognitive control task. *NeuroImage: Clinical*, v. 23, e101817, 2019.

SANDSTRÖM, A. et al. Dysfunctional Activation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex During Pain Anticipation Is Associated With Altered Subsequent Pain Experience in Fibromyalgia Patients. *The Journal of Pain*, v. 24, n. 9, p. 1731–1743, 2023.

SANEI, S.; CHAMBERS, J. EEG Signal Processing. [s.l: s.n.].

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.

SCHMIDT-WILCKE, T.; DIERS, M.; ERNST, M.; KLAPPERICH, H.; SCHWEIZER, L. Cortical reorganization and altered network connectivity associated with chronic pain: A meta-analysis of EEG and MEG studies. *Journal of Pain Research*, v. 15, p. 83-95, 2022.

SCHREPF, A. et al. Endogenous opioidergic dysregulation of pain in fibromyalgia: a PET and fMRI study. *Physiology & Behavior*, v. 157, 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.

SHI, H. C. et al. Gray matter abnormalities associated with fibromyalgia: a meta-analysis of voxel-based morphometric studies. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, v. 46, p. 330-337, 2016.

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.

SOKHADZE, E. M. et al. Event-related potentials (ERP) in cognitive neuroscience research and applications. *NeuroRegulation*, v. 4, p. 14–27, 2017.

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.
- 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.
- SUHR, J. A. Neuropsychological impairment in fibromyalgia: relation to depression, fatigue, and pain. *J. Psychosom. Res.*, v. 55, n. 4, p. 321–329, 2003.
- SUR, S.; SINHA, V. K. Event-related potential: an overview. *Industrial Psychiatry*, v. 18, n. 1, 2009. Disponível em: Acesso em: 2 nov. 2020.
- TEODORO, T.; EDWARDS, M. J.; ISAACS, J. D. A unifying theory for cognitive abnormalities in functional neurological disorders, fibromyalgia, and chronic fatigue syndrome: systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 89, n. 12, p. 1308–1319, 2018. doi: 10.1136/jnnp-2017-317823.
- TEPLAN, M. Fundamentals of EEG Measurement. *Measurement Science Review*, v. 2, n. 2, p. 59–64, 2002.
- 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.], 2019.
- 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.
- ÜÇEYLER, N. et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain*, v. 136, n. 6, p. 1857–1867, 2013.
- 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.
- VINCENT, A. et al. Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. *Arthritis Care Res.*, v. 65, p. 786–792, 2013.
- 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.
- VLAEYEN, J. W. S. Learning to predict and control harmful events: chronic pain and conditioning. *Pain*, v. 156, p. S86-S93, 2015.
- WALITT, B. et al. Neuroimaging of central sensitivity syndromes: key insights from the scientific literature. *Current Rheumatology Reviews*, v. 12, n. 1, p. 55–87, 2016.
- WALITT, B.; ROEBUCK-SPENCER, T.; BLEIBERG, J.; FOSTER, G.; WEINSTEIN, A. Automated neuropsychiatric measurements of information processing in fibromyalgia. *Rheumatol. Int.*, v. 28, n. 6, p. 561–566, 2008.
- 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.
- WARE JE, SHERBOURNE CD. The MOS 36 item Short Form Health Status Survey (SF-36):1. Conceptual framework and item selection. *Medical Care*. 1992; 30(6):473-483.
- WATTS, D. J.; STROGATZ, S. H. Collective dynamics of “small-world” networks. *Nature*, v. 393, n. 6684, p. 440–442, 1998.
- WIECH, K. Deconstructing the sensation of pain: The influence of cognitive processes on pain perception. *Science*, v. 354, n. 6312, p. 584–587, 2016.
- WIECH, K. et al. Cortico-brainstem mechanisms of biased perceptual decision-making in the context of pain. *The Journal of Pain*, v. 23, n. 4, p. 680–692, 2022.
- 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. 160–172, 1990.

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, 2010.

WOLFE, F. Fibromyalgia wars. *Journal of Rheumatology*, v. 36, n. 4, p. 671–678, 2009.

WOLFE, F.; HÄUSER, W. Fibromyalgia diagnosis and diagnostic criteria. *Annals of Medicine*, v. 43, n. 7, p. 495–502, 2011.

WU, Y. L.; HUANG, C. J.; FANG, S. C.; KO, L. H.; TSAI, P. S. Cognitive Impairment in Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Psychosom Med.*, v. 80, n. 5, p. 432–438, 2018.

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.

YUNUS, M. B. Editorial Review (Thematic Issue: An Update on Central Sensitivity Syndromes and the Issues of Nosology and Psychobiology). *Current Rheumatology Reviews*, v. 11, p. 70–85, 2015.

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.

ZAKI, J. et al. Different circuits for different pain: Patterns of functional connectivity reveal distinct networks for processing pain. *Current Biology*, v. 22, n. 24, p. 2254–2262, 2012.

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^a 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 N^o 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

QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO

Questionário 1

1. Nome: _____
2. Endereço: _____
3. Cidade: _____ Estado: _____
4. Telefones para contato: _____
5. Data de nascimento: _____ Idade: _____
6. Etnia: Branco () Negro () Pardo () Outras: _____
7. Ocupação: _____
8. Encontra-se afastado do emprego: () Sim () Não Quanto tempo: _____
9. Estado civil: _____
10. Escolaridade: _____ Religião: _____
11. Data do diagnóstico da fibromialgia: _____
12. Data do início do quadro: _____ Sintoma inicial: _____
13. Sintomas mais frequentes da fibromialgia: () Dor Região: _____
14. Fatores de piora da dor: _____
15. Fatores de melhora da dor: _____
16. Medicação em uso e horário: _____
17. Efeitos colaterais da medicação: _____
18. Faz uso de medicação SOS? Qual? Freq.? _____
19. Faz uso de anticoncepcional ou reposição hormonal? _____
20. Período atual do ciclo menstrual? Data última M? _____
21. Outras doenças : ()Diabetes ()Hipertensão () Cardiopatia () Outras:

22. Tratamento psicoterapêutico: () Sim () Não
23. Atividade física: () Sim () Não Qual? _____
24. () tabagismo () etilismo
25. Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____
26. Obs.: _____
27. Data de avaliação ___ / ___ / ___ Data do início do tratamento ___ / ___ / ___

Acesso a WIFI? _____

Acesso a Whatsapp? _____

Som para CD? _____

QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO
Questionário 2

1. Nome: _____
2. Endereço: _____
3. Cidade: _____ Estado: _____
4. Telefones para contato: _____
5. Data de nascimento: _____ Idade: _____
6. Etnia: Branco () Negro () Pardo () Outras: _____
7. Ocupação: _____
8. Estado civil: _____
9. Escolaridade: _____ Religião: _____
10. Possui alguma doença de dor? Qual? _____
11. Faz uso de medicação? Qual? Freq.? _____
12. Faz uso de anticoncepcional ou reposição hormonal? _____
13. Período atual do ciclo menstrual? Data última M? _____
14. Outras doenças : ()Diabetes ()Hipertensão () Cardiopatia () Outras:

15. Tratamento psicoterapêutico: () Sim () Não
16. Atividade física: () Sim () Não Qual? _____
17. () tabagismo () etilismo
18. Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____
19. Obs.: _____
20. Data de avaliação ____ / ____ / ____

ANEXO B

INVENTÁRIO DE BECK

NOME:

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 aguentar

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 trás 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 irrito 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 C

ESCALA DE CATASTROFIZAÇÃO DA DOR

Todas as pessoas experienciam situações dolorosas em alguma altura de suas vidas. Essas experiências dolorosas podem ser dores de cabeça, dores de dente, dores musculares ou das articulações. As pessoas são frequentemente expostas a situações que podem causar dor como por exemplo, uma doença, uma lesão ou um procedimento cirúrgico.

Gostaríamos de saber os tipos de pensamento e sentimentos que tem sempre que experiência dor. Em baixo encontram-se listadas 13 afirmações descrevendo diferentes pensamentos e sentimentos que podem estar associados à dor. Utilizando a escala que se segue, indique, por favor, em que medida tem estes pensamentos e sentimentos quando sente dor.

0 – nunca **1** – poucas vezes **2** – algumas vezes **3** – muitas vezes **4** – sempre

Quando tenho dor...

- () Preocupo-me constantemente sobre quando terminará a dor
- () Sinto que não sou capaz de continuar assim
- () É terrível e penso que nunca irá melhorar nem um pouco
- () É horrível e sinto que isso me domina
- () Sinto que não consigo aguentar mais
- () Fico com medo que a dor se torne pior
- () Penso continuamente noutras situações dolorosas
- () Desejo ansiosamente que a dor desapareça
- () Parece que eu não posso afastar a dor do meu pensamento
- () Penso continuamente sobre o quanto me dói
- () Penso constantemente sobre o quão desesperadamente quero que a dor acabe
- () Não há nada que eu possa fazer que reduza a intensidade de minha dor
- () Eu pergunto a mim mesmo se algo de grave poderá acontecer

ANEXO D

INVENTÁRIO DE ANSIEDADE TRAÇO-ESTADO

Por favor, leia cada pergunta e assinale um "X" no número que melhor corresponde **como você se sente agora, neste momento**. Não gaste muito tempo com uma única afirmação, mas tente dar uma resposta que mais se aproxime de como você realmente se percebe agora.

	1	2	3	4	
	Absolutamente não	Um pouco	Bastante	Muitíssimo	
1	Sinto-me calmo.....	1	2	3	4
2	Sinto-me seguro.....	1	2	3	4
3	Estou tenso.....	1	2	3	4
4	Estou arrependido	1	2	3	4
5	Sinto-me à vontade.....	1	2	3	4
6	Sinto-me perturbado.....	1	2	3	4
7	Estou preocupado com possíveis infortúnios	1	2	3	4
8	Sinto-me descansado	1	2	3	4
9	Sinto-me ansioso	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.....	1	2	3	4
13	Estou agitado	1	2	3	4
14	Sinto-me uma pilha de nervos.....	1	2	3	4
15	Estou descontraído	1	2	3	4
16	Sinto-me satisfeito	1	2	3	4
17	Estou preocupado	1	2	3	4
18	Sinto-me confuso	1	2	3	4
19	Sinto-me alegre.....	1	2	3	4
20	Sinto-me bem	1	2	3	4

IDATE-T

Por favor, leia cada pergunta e assinale um "X" no número que melhor corresponde como você geralmente se sente em sua vida. Não gaste muito tempo com uma única afirmação, mas tente dar uma resposta que mais se aproxime de como você acredita que é.

1	2	3	4
Quase nunca	Às vezes	Frequentemente	Quase sempre

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 facilmente	1	2	3	4
6	Sinto-me descansado.....	1	2	3	4
7	Sou calmo, ponderado e senhor de mim mesmo	1	2	3	4
8	Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não consigo resolver	1	2	3	4
9	Preocupo-me demais com as coisas sem importância.....	1	2	3	4
10	Sou feliz.....	1	2	3	4
11	Deixo-me afetar muito pelas coisas.....	1	2	3	4
12	Não tenho muita confiança em mim mesmo	1	2	3	4
13	Sinto-me seguro	1	2	3	4
14	Evito ter que enfrentar crises ou problemas.....	1	2	3	4
15	Sinto-me deprimido.....	1	2	3	4
16	Estou satisfeito	1	2	3	4
17	Ideias sem importância me entram na cabeça e ficam me preocupando.....	1	2	3	4
18	Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça.....	1	2	3	4
19	Sou uma pessoa estável.....	1	2	3	4
20	Fico tenso e perturbado quando penso em meus problemas do momento	1	2	3	4

ANEXO E

VERSÃO BRASILEIRA DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA -SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão	1	2	3	4	5	6

deprimido que nada pode anima-lo?						
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

ANEXO F

PROTOCOLO DE PREPARAÇÃO PARA OS EXAMES DE ELETROENCEFALOGRAMA E ELETROCARDIOGRAMA

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.