

Efeito placebo da neuromodulação sobre sintomas da fibromialgia: um relato de caso
Placebo neuromodulation effect on fibromyalgia symptoms: a case report
Efecto placebo de la neuromodulación sobre los síntomas de la fibromialgia: reporte de un caso

Recebido: 21/09/2020 | Revisado: 26/09/2020 | Aceito: 02/10/2020 | Publicado: 04/10/2020

Géssika Araújo de Melo

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2938-7280>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: gessika.fisio@gmail.com

Viviann Alves de Pontes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4868-9690>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: viviannpontes11@gmail.com

Eliane Araújo de Oliveira

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1857-2547>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: elianeao@gmail.com

Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6801-0462>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: suellenandrade@gmail.com

Nelson Torro

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3678-5762>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: nelsontorro@gmail.com

Resumo

A fibromialgia é uma doença na qual o tratamento medicamentoso ainda é pouco eficaz. Uma alternativa que tem mostrado eficácia em pesquisas com dores crônicas é a estimulação transcraniana por corrente contínua. Uma vantagem de estudos com esta técnica é a possibilidade de utilização do protocolo *sham*, o qual não desencadeia efeitos terapêuticos.

Assim, o objetivo foi relatar o efeito placebo da neuromodulação nos níveis de dor, funcionalidade, ansiedade e depressão em uma mulher com fibromialgia. Tratou-se de um relato de caso de uma participante do sexo feminino, 29 anos, diagnosticada com fibromialgia há 17 meses. Os instrumentos avaliativos foram o questionário sociodemográfico e clínico, o Questionário de Impacto da Fibromialgia para avaliar a funcionalidade, a Escala visual analógica, para verificar o nível de dor, o Inventário Beck de Ansiedade e o Inventário Beck de depressão, para avaliar sintomas de ansiedade e depressão, respectivamente. O tratamento constou em cinco sessões consecutivas de estimulação do tipo placebo, com a colocação do eletrodo anódico sobre o córtex motor primário esquerdo e catódico sobre a região supraorbital direita por 20 minutos. O equipamento foi desligado automaticamente após 30 segundos, não desencadeando efeitos terapêuticos. Após os atendimentos, houve redução no nível de dor de 9,5 para 0, melhora na funcionalidade, com redução de 65,68 para 14,99 no Questionário de Impacto da Fibromialgia, e redução dos níveis de ansiedade e depressão, de 27 para 11 e de 25 para 2, respectivamente. Nesse sentido, conclui-se que a expectativa de resultado terapêutico pode ser uma possibilidade que resulta na melhora clínica na fibromialgia.

Palavras-chave: Fibromialgia; Estimulação transcraniana por corrente contínua; Dor crônica; Funcionalidade; Ansiedade; Depressão; Efeito placebo.

Abstract

Fibromyalgia is a disease in which drug treatment is still not very effective. An alternative that has shown effectiveness in research with chronic pain is transcranial direct current stimulation. An advantage of studies with this technique is the possibility of using the sham protocol, which does not trigger therapeutic effects. Thus, we sought to evaluate the placebo effect of neuromodulation on the levels of pain, functionality, anxiety and depression in a woman with fibromyalgia. This is a case report of female participant, 29 years old, diagnosed with fibromyalgia 17 months ago. The evaluation instruments were the sociodemographic and clinical questionnaire, the Fibromyalgia Impact Questionnaire to evaluate the functionality, the Visual Analogue Scale to check the level of pain, the Beck Anxiety Inventory and the Beck Depression Inventory, to assess anxiety and depression symptoms, respectively. The treatment consisted of five consecutive sessions of placebo type stimulation, with placement of the anodic electrode on the left primary motor cortex and cathodic over the right supraorbital region for 20 minutes. The equipment was automatically turned off after 30 seconds, and did not trigger therapeutic effects. After the revaluations, there was a reduction

in pain level from 9.5 to 0, improvement in functionality, with reduction of 65.68 to 14.99 in the Fibromyalgia Impact Questionnaire, and reduction of anxiety and depression levels of 27 to 11 to 25 for 2, respectively. In this sense, it is concluded that the expectation of therapeutic results may lead to clinical improvement in fibromyalgia.

Keywords: Fibromyalgia; Transcranial direct current stimulation; Chronic pain; Functionality; Anxiety; Depression; Placebo effect.

Resumen

La fibromialgia es una enfermedad en la que el tratamiento farmacológico aún no es muy efectivo. Una alternativa que ha demostrado efectividad en la investigación con dolor crónico es la estimulación transcraneal de corriente continua. Una ventaja de los estudios con esta técnica es la posibilidad de utilizar el protocolo simulado, que no desencadena efectos terapéuticos. Por lo tanto, buscamos informar el efecto placebo de la neuromodulación en los niveles de dolor, funcionalidad, ansiedad y depresión en una mujer con fibromialgia. Es un caso clínico de una participante femenina, de 29 años, diagnosticada con fibromialgia hace 17 meses. Los instrumentos de evaluación fueron el cuestionario sociodemográfico y clínico, el cuestionario de impacto de fibromialgia para evaluar la funcionalidad, la escala visual analógica, para verificar el nivel de dolor, el inventario de ansiedad de Beck y el inventario de depresión de Beck, para evaluar los síntomas de ansiedad y depresión, respectivamente. El tratamiento consistió en cinco sesiones consecutivas de estimulación de tipo placebo, con la colocación del electrodo anódico sobre la corteza motora primaria izquierda y el cátodo sobre la región supraorbital derecha durante 20 minutos. El equipo se apagó automáticamente después de 30 segundos, sin efectos terapéuticos. Después de las consultas, hubo una reducción en el nivel de dolor de 9.5 a 0, una mejora en la funcionalidad, con una reducción de 65.68 a 14.99 en el Cuestionario de Impacto de Fibromialgia, y una reducción en los niveles de ansiedad y depresión, de 27 a 11 y 25 a 2, respectivamente. En este sentido, se concluye que la expectativa del resultado terapéutico puede ser una posibilidad que resulte en una mejoría clínica en la fibromialgia.

Palabras claves: Fibromialgia; Estimulación transcraneal de corriente continua; Dolor crónico; Funcionalidad; Ansiedad; Depresión; Efecto placebo.

1. Introdução

A fibromialgia (FM) era classificada como uma condição inflamatória musculoesquelética, entretanto, atualmente, é considerada uma doença relacionada primordialmente ao sistema nervoso central (SNC). A fisiopatologia desta doença inclui influências biológicas, genéticas, ambientais e função anormal dos sistemas neuroendócrino e autônomo (Goldenberg et al., 2008). A etiologia e a fisiopatologia precisam ser melhores exploradas, entretanto, tem-se que alguns dos fatores envolvidos na gênese da FM relacionam-se aos mecanismos centrais de modulação da dor (Helfenstein, Goldenfum, & Siena, 2012). Assim, a FM caracteriza-se como uma doença de etiologia ainda pouco conhecida, com maior prevalência em mulheres e caracterizada por dores musculares crônicas. A incidência é de 2,5% na população brasileira, na qual 40,8% são mulheres na faixa etária de 35 e 44 anos de idade (Marques et al., 2017).

O quadro clínico varia de sintomas leves, os quais dispensam atenção médica, até graves, nos quais há dor incapacitante generalizada. A progressão dos sintomas é pouco compreendida, mas sabe-se que envolve fatores individuais, como os psicossociais, e, por isso, é variável entre a população acometida (Goldenberg et al., 2008). Indivíduos com FM comumente apresentam sintomas associados à dor crônica generalizada, como depressão e ansiedade (Melo, Madruga, Torro, 2020). A dor se apresenta de forma bilateral no corpo, levando à incapacidade funcional e afastamento do trabalho (Helfenstein, Goldenfum, & Siena, 2012, Bellato et al., 2012). Outros sintomas comuns são: fadiga, rigidez matinal, parestesias, sensação de edema, problemas de concentração, cefaleia e distúrbios do sono (Heymann, et al., 2010), os quais levam à diminuição da qualidade de vida.

O tratamento medicamentoso ainda é pouco eficaz, necessitando-se de alternativas terapêuticas complementares. Uma das técnicas de neuromodulação não invasiva, que se configura como alternativa terapêutica ao tratamento da dor é a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), que favorece a modulação da atividade neuronal de forma não invasiva (Cruccu et al., 2016), sendo segura e fácil de ser aplicada (Gandiga, Hummel, & Cohen, 2006).

A ETCC oferta corrente elétrica fraca, de 0,5 a 3 mA, para a pele com o intuito de despolarizar ou hiperpolarizar neurônios no cérebro (O'Connell, Wand, Marston, Spencer, & Desouza, 2011). A intensidade da corrente é elevada gradualmente até a intensidade alvo e, em seguida, é mantida constante até o término da aplicação da técnica. Em geral, tem-se que a estimulação anódica no eletrodo alvo resulta em excitação neuronal, enquanto que a

estimulação catódica hiperpolariza o neurônio e promove sua inibição (Cruccu et al., 2016). Uma vantagem da ETCC é a possibilidade de utilização do protocolo *sham*, ou placebo. Na estimulação placebo a corrente é dispensada por 30 segundos, sendo desligada automaticamente após esse período, tempo suficiente para não desencadear efeitos fisiológicos. Assim, as sensações resultantes da ETCC ativa podem ocorrer nos estádios iniciais de aplicação, tornando difícil para o participante distinguir o protocolo simulado da corrente ativa (DaSilva, Volz, Bikson, & Fregni, 2011). No presente estudo, a estimulação ocorreu de forma simulada, não promovendo efeitos fisiológicos. Entretanto, a aplicação *sham* pode promover resposta placebo significativa, com resultados positivos na dor do indivíduo, em decorrência da expectativa de melhora ao receber a estimulação (Cummiford et al. 2016).

Nota-se, portanto, que o efeito placebo existe e é evidenciado no tratamento com a FM, no entanto, se abrange a outras técnicas além da TDCS. Baeken et al (2019) retratam em seu estudo com a Estimulação Transcraniana Magnética (TMS), que a corrente *sham* apresenta eficácia na atenuação da ideação suicida em pacientes com depressão.

O efeito placebo é uma resposta psicobiológica complexa à aplicação de uma intervenção simulada (Peciña, 2015) e é conhecido na medicina, pois foi relatado após vários tipos de tratamento (Colagiuri et al., 2015). Suas respostas podem ser muito específicas e estão totalmente interligadas com as expectativas de analgesia, que podem ser desencadeadas por sugestões verbais, mecanismos de aprendizagem ou influências sociais (Medoff & Colloca, 2015). Também está relacionado a mecanismos neurofisiológicos, pois acredita-se que ele é um processo de antecipação de recompensa que aumenta os níveis de dopamina no mesencéfalo e antecipa os supostos efeitos do tratamento (De La Fuente-Fernández et al., 2004).

Tradicionalmente, os placebos são utilizados como controles em ensaios clínicos para corrigir possíveis vieses (Colloca et al., 2013), entretanto podem influir diretamente nas respostas ao tratamento, pois apresentam um papel na facilitação de resultados terapêuticos benéficos (Cummiford et al., 2016; Eippert et al., 2009).

Assim, questiona-se: Quais efeitos a ETCC placebo pode desencadear na FM? Objetiva-se, portanto, relatar o efeito placebo da ETCC nos níveis de dor, funcionalidade e sintomas psicológicos em uma mulher com FM. Pretende-se, assim, expandir o estudo do efeito placebo e como a melhora na intensidade da dor pode ser um fator responsável por possíveis resultados positivos na funcionalidade e sintomas psicológicos na FM.

2. Metodologia

A presente pesquisa tratou-se de um estudo de caso, do tipo descritivo e transversal. Configura-se como uma pesquisa de campo, em que a coleta de dados foi realizada através de questionários. A abordagem foi quantitativa, na qual os dados numéricos foram coletados e analisados por meio de técnicas matemáticas (Pereira et al., 2018).

2.1 Considerações éticas

O presente estudo é um recorte de um ensaio clínico, duplo cego, randomizado e controlado por placebo, sobre análise dos efeitos da neuromodulação aplicada à FM (Melo, Oliveira, Andrade, & Torro, 2020). O Projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPB (CAAE: 64247317.6.0000.5188). A partir dos achados do ensaio clínico, observou-se uma discrepância nos resultados de uma participante, cuja melhora significativa foi alcançada, embora a mesma tenha participado exclusivamente do grupo placebo. Assim, emergiu a necessidade de uma exploração mais aprofundada acerca dos resultados alcançados, destacando a presença do efeito placebo na melhora do quadro clínico geral apresentado por uma mulher com FM. A participante assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), autorizando a realização e a publicação dos resultados do estudo e seguiram-se as recomendações da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

2.2 Relato do caso

Assim, esta pesquisa trata-se de um relato de caso de uma mulher, 29 anos, estudante universitária, diagnosticada há 17 meses com FM, sem histórico familiar da doença, sem uso de medicamento contínuo, e sedentária. A mesma nega hábitos etilista e tabagista, assim como histórico de convulsão. Também não se encontrava em acompanhamento fisioterapêutico e/ou psicoterapêutico durante a realização da pesquisa.

Na avaliação com a Escala de Doenças Cumulativas (CIRS), não apresentou doenças associadas que necessitasse de cuidados de primeira linha, assim como se constatou ausência de déficit cognitivo, pois a mesma atingiu o escore máximo no Mini-Exame do Estado Mental (MEEM). No momento da avaliação, relatou dor nas articulações de joelhos e punhos, do tipo pulsante e persistente há, pelo menos, três meses.

As avaliações foram realizadas no Laboratório de Neurociência Social e os atendimentos foram realizados na Clínica Escola de Fisioterapia, ambos da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Para as avaliações antes e depois da estimulação, foram utilizados o questionário sociodemográfico e clínico, para caracterização da amostra, o Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ) para avaliar a funcionalidade, a Escala Visual Analógica (EVA), para verificar o nível de dor no momento da avaliação, o Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) e o Inventário de Depressão de Beck (BDI), para verificar os níveis de sintomas de ansiedade e depressão, respectivamente. Após a avaliação inicial, realizou-se a ETCC simulada por cinco sessões consecutivas, na qual se utilizaram eletrodos envoltos por esponjas de 5 x 7 cm, umedecidas com soro fisiológico (NaCl 0,9%). O eletrodo anódico foi posicionado sobre a região do córtex motor primário (M1) esquerdo e o eletrodo catódico sobre a região supraorbital direita.

O protocolo utilizado foi de 20 minutos de estimulação por dia, durante cinco dias consecutivos, porém o equipamento foi desligado automaticamente após 30 segundos, a fim de não desencadear efeitos terapêuticos, conforme protocolo placebo da ETCC já consolidado na literatura (DaSilva et al., 2011). Desta maneira, simularam-se os efeitos da estimulação ativa no momento da aplicação (leve sensação de formigamento e coceira), porém, por um curto período, que não é capaz de induzir efeitos clínicos.

3. Resultados

A participante foi reavaliada cinco dias após o término das cinco sessões de aplicação da ETCC simulada. Observou-se que houve redução no nível de dor de 9,5 para 0 na EVA. No tocante à funcionalidade, constatou-se melhora nos escores da FIQ, com redução de 65,68 para 14,99. Em relação aos sintomas psicológicos, houve redução nos níveis de ansiedade e depressão avaliados pelo BAI e BDI, de 21 para 11 e 25 para 2, respectivamente.

Referente ao FIQ observou-se uma redução significativa pré e pós ETCC não apenas na média, mas também em alguns itens (Tabela 1).

Tabela 1- Valores dos itens do Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ) antes e após protocolo com ETCC *sham*.

ITENS	PRÉ	PÓS
Capacidade funcional	1,3	1,2
Sentiu-se bem	2,0	0,0
Falta ao trabalho	1,0	0,0
Capacidade de trabalhar	8,5	4,5
Dor	9,0	0,0
Fadiga	9,0	1,0
Cansaço matinal	9,0	1,0
Rigidez	9,0	1,0
Ansiedade	9,0	1,5
Depressão	5,0	2,0
TOTAL	65,68	14,99

Fonte: Dados da Pesquisa (2020).

Os itens que tiveram maior redução foram: o item 4 (interferência da dor e sintomas da FM sobre a habilidade de trabalhar) que reduziu de 8,5 para 4,5; o item 6 (intensidade do cansaço) que baixou de 9 para 1; o item 8 (intensidade de rigidez) com redução de 9 para 1; e no item 9 (sensação de nervosismo ou ansiedade) com decréscimo de 9 para 1,5.

Os sintomas de ansiedade também apresentaram diferenças pós intervenção (Tabela 2).

Tabela 2- Valores dos itens do Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) antes e após protocolo com ETCC *sham*.

ITENS	PRÉ	PÓS
Dormência ou formigamento	Gravemente	Levemente
Sensação de calor	Moderadamente	Absolutamente não
Tremores nas pernas	Levemente	Absolutamente não
Incapaz de relaxar	Gravemente	Levemente
Medo que aconteça o pior	Levemente	Absolutamente não
Atordoado ou tonto	Moderadamente	Absolutamente não
Palpitação ou aceleração do coração	Moderadamente	Absolutamente não
Sem equilíbrio	Levemente	Absolutamente não
Aterrorizado	Absolutamente não	Absolutamente não
Nervoso	Gravemente	
Sensação de sufocação	Absolutamente não	Moderadamente
Tremores nas mãos	Moderadamente	Absolutamente não
Trêmulo	Moderadamente	Absolutamente não
Medo de perder o controle	Moderadamente	Absolutamente não
Dificuldade de respirar	Absolutamente não	Absolutamente não
Medo de morrer	Absolutamente não	Absolutamente não
Assustado	Absolutamente não	Absolutamente não
Indigestão ou desconforto no abdômen	Absolutamente não	Levemente
Sensação de desmaio	Absolutamente não	Moderadamente
Rosto afogueado	Absolutamente não	Absolutamente não
Suor (não devido ao calor)	Levemente	Moderadamente
TOTAL	27	11

Fonte: Dados da Pesquisa (2020).

Dentre os itens avaliados pelo BAI, destacam-se o 1 (dormência ou formigamento) de grave tornou-se leve; o 4 (incapacidade de relaxar) de grave tornou-se leve e o 10 (nervosismo), que reduziu de grave para ausente.

Para os níveis de depressão, observou-se uma redução significativa no escore do BDI, conforme exposto na Tabela 3.

Tabela 3- Valores dos itens do Inventário de Depressão de Beck (BDI) antes e após protocolo com ETCC *sham*.

ITENS	PRÉ	PÓS
Tristeza	1	0
Pessimismo	0	0
Sentimento de fracasso	1	0
Culpa	1	0
Expectativa de punição	1	0
Auto depreciação	1	0
Autoacusação	1	0
Ideias suicidas	0	0
Choro	1	0
Irritabilidade	2	0
Autopunição	3	0
Retraimento social	1	0
Indecisão	2	0
Mudança na imagem-corporal	1	0
Dificuldade no trabalho	2	0
Insônia	1	1
Cansaço	2	0
Falta de apetite	2	0
Perda de peso	0	1
Preocupação com a saúde	1	0
Perda de libido	1	0
TOTAL	25	2

Fonte: Dados da pesquisa (2020).

Dentre os seus itens, destacam-se o item 10 (irritabilidade) de 2 para 0; o item 11 (autopunição) de 3 para 0 e o item 15 (dificuldade no trabalho) de 2 para 0. Nesse sentido, observamos que no presente estudo, a voluntária recebeu a aplicação da corrente *sham* através da ETCC, entretanto, apresentou melhora em todos os aspectos avaliados.

4. Discussão

O presente estudo avaliou o efeito placebo sobre sintomas relacionados ao quadro clínico de uma mulher com FM após receber ETCC do tipo *sham*. Após a aplicação da corrente placebo através da ETCC foram obtidos resultados satisfatórios em relação à melhora da dor, funcionalidade e sintomas de ansiedade e depressão.

De acordo com Medoff e Coloca (2015), o efeito placebo está interligado às expectativas de analgesia, pois, ao receber o tratamento, o indivíduo deposita neste seu anseio

por melhora. Estas expectativas podem ser desencadeadas por sugestões verbais, mecanismos de aprendizagem ou influências sociais.

Dessa maneira, os efeitos placebos são aqueles desencadeados pelo significado atribuído ao tratamento e não, necessariamente, pelas propriedades físicas dele. Estudos recentes indicam que o córtex pré-frontal dorsolateral pode influenciar o sistema de modulação descendente da dor para diminuir a dor, produzindo assim analgesia com placebo (Egorova et al., 2015).

A dor generalizada é o sintoma de maior destaque em pacientes com FM, ela além de aumentar os riscos de comorbidades, apresenta potencial elevação na constância de sintomas de ansiedade e depressão. Os sintomas psicológicos nesta população podem aumentar a severidade da doença, visto que está relacionada a um maior número de sintomas físicos e maior intensidade da dor (Santos et al., 2012).

Além disso, outros autores afirmam que a aplicação *sham* pode propiciar significativa resposta placebo (Cummiford et al., 2016), corroborando os achados desta pesquisa, na qual houve redução da dor, melhora da funcionalidade e dos sintomas psicológicos após aplicação da ETCC simulada. Também se verificou que existe a liberação de opioides endógenos na substância cinzenta periaquedutal e no tálamo, durante pesquisa envolvendo analgesia placebo e seus efeitos no sistema opioide endógeno (Dos Santos et al., 2014), o que poderia elucidar os achados obtidos nesta pesquisa.

Em geral, essas descobertas sustentam a noção de que os efeitos neurobiológicos da analgesia de placebo estão relacionados à neuromoduladores que são liberados em nosso cérebro em diferentes contextos (Colloca, Klinger, Flor, & Bingel, 2013). Demonstrou-se que este tipo de analgesia ocorre devido à liberação endógena de neuropeptídeos, como opiáceos (Eippert et al., 2009).

Os efeitos placebos podem ter um papel na facilitação de resultados terapêuticos benéficos associados a qualquer tratamento da dor, que atuam como reforçadores de respostas terapêuticas, podendo influenciar diretamente nos seus resultados (Medoff & Colloca, 2015). Esses efeitos são particularmente fortes em estudos experimentais e clínicos relacionados à dor (Wager, Scott, & Zubieta, 2007). Neste caso, o efeito placebo voltado à dor pode ter direcionado resposta para melhora da funcionalidade, uma vez que redução da dor facilitaria progressos funcionais. Da mesma forma, a redução da dor pode ter refletido na melhora dos sintomas psicológicos, uma vez que estão intrinsecamente interligados.

No tocante aos mecanismos psicológicos, os efeitos analgésicos do placebo podem ser incitados a partir da possibilidade de analgesia (Colloca et al., 2013) e modulados por experiências prévias de alívio ou não da dor.

Além dos mecanismos psicológicos, a analgesia provocada por placebo demonstrou ser capaz de modular áreas cerebrais específicas, como regiões frontais do cérebro e a medula espinhal (Medoff & Colloca, 2015). Em tempo, destaca-se que embora haja evidência de que as expectativas positivas podem desencadear melhora do quadro clínico, a neurobiologia da sua interação com os processos do cérebro é relativamente pouco explorada (Wager, Scott, & Zubieta, 2007). A ausência de métodos que propiciassem a avaliação da resposta cerebral à ETCC simulada, no presente estudo, impossibilitou uma análise mais apropriada desses aspectos. Sugere-se, portanto, que estudos posteriores busquem avaliar a neurobiologia da interação do efeito placebo com os processos cerebrais.

5. Conclusão

O caso relatado evidenciou que a provável expectativa de resultado terapêutico pode ser uma possibilidade que resultou na melhora clínica na FM, reforçando os achados da literatura. Além disso, auxiliou na elucidação desses efeitos observados em relação à neuromodulação. Este artigo destaca-se por ter proporcionado uma abordagem do efeito placebo da ETCC além da dor, pois também evidenciou efeitos na melhora da funcionalidade e redução dos sintomas de ansiedade e depressão, que são comumente associados ao quadro clínico da FM. Assim, tem-se que o declínio na intensidade da dor pode ter desencadeado os demais efeitos benéficos observados no presente estudo de caso. Estudos futuros deverão considerar os possíveis efeitos placebos nos seus resultados, além da dor, na funcionalidade, na ansiedade e na depressão.

Referências

Baeken, C., Wu, G.-R., & van Heeringen, K. (2019). Placebo aiTBS attenuates suicidal ideation and frontopolar cortical perfusion in major depression. *Translational Psychiatry*, 9(1), 1-10.

Bellato, E., Marini, E., Castoldi, F., Barbasetti, N., Mattei, L., Bonasia, D. E., & Blonna, D. (2012). Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Research and Treatment*, 2012, 1-17.

Colloca, L., Klinger, R., Flor, H., & Bingel, U. (2013). Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms. *Pain*, 154(4), 511-518.

Colagiuri, B., Schenk, L. A., Kessler, M., Dorsey, S. G., & Colloca, L. (2015). The placebo effect: From concepts to genes. *Neuroscience*, 307, 171-190.

Crucchi, G., Garcia-Larrea, L., Hansson, P., Keindl, M., Lefaucheur, J. P., Paulus, W., ... & Attal, N. (2016). EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *European Journal of Neurology*, 23(10), 1489-1499.

Cummiford, C. M., Nascimento, T. D., Foerster, B. R., Clauw, D. J., Zubieta, J. K., Harris, R. E., & DaSilva, A. F. (2016). Changes in resting state functional connectivity after repetitive transcranial direct current stimulation applied to motor cortex in fibromyalgia patients. *Arthritis Research & Therapy*, 18(1), 1-12.

DaSilva, A. F., Volz, M. S., Bikson, M., & Fregni, F. (2011). Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, 51, 1-11.

De la Fuente-Fernández, R., Schulzer, M., & Stoessl, A. (2004); Placebo mecanismos and recompensa circuitry: clues from Parkinson's disease. *Psiquiatria Biológica*, 56, 67-71.

DosSantos, M. F., Martikainen, I. K., Nascimento, T. D., Love, T. M., DeBoer, M. D., Schambra, H. M., ... & DaSilva, A. F. (2014). Building up analgesia in humans via the endogenous μ -opioid system by combining placebo and active tDCS: a preliminary report. *PLoS One*, 9(7), 1-9.

Egorova, N., Yu, R., Kaur, N., Vangel, M., Gollub, R. L., Dougherty, D. D., ... & Camprodon, J. A. (2015). Neuromodulation of conditioned placebo/nocebo in heat pain: anodal vs.

cathodal transcranial direct current stimulation to the right dorsolateral prefrontal cortex. *Pain*, 156(7), 1342–1347.

Eippert, F., Bingel, U., Schoell, E. D., Yacubian, J., Klinger, R., Lorenz, J., & Büchel, C. (2009). Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron*, 63(4), 533-543.

Gandiga, P. C., Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 117(4), 845-850.

Goldenberg, D. L., Bradley, L. A., Arnold, L. M., Glass, J. M., & Clauw, D. J. (2008). Understanding fibromyalgia and its related disorders. *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*, 10(2), 133-144.

Helfenstein, M. J., Goldenfum, M. A., & Siena, C. A. F. (2012). Fibromialgia: aspectos clínicos e ocupacionais. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 58(3), 358-365.

Heymann, R. E., Paiva, E. D. S., Helfenstein Junior, M., Pollak, D. F., Martinez, J. E., Provenza, J. R., ... & Lage, L. V. (2010). Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 5(1), 56-66.

Marques, A. P., do Espírito Santo, A. D. S., Berssaneti, A. A., Matsutani, L. A., & Yuan, S. L. K. (2017). A prevalência de fibromialgia: atualização da revisão de literatura. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 57(4), 356-363.

Medoff, Z. M., & Colloca, L. (2015). Placebo analgesia: understanding the mechanisms. *Pain Management*, 5(2), 89-96.

Melo, G., Madruga, M., & Torro, N. (2020). Análise das comorbidades associadas à fibromialgia: uma revisão bibliométrica. *Psicologia, Saúde & Doenças*, 21(2), 395-403.

Melo, G. A., Oliveira, E. A., Andrade, S. M. M. S., & Torro, N. (2020). Neuromodulation complementary to physiotherapy in fibromyalgia and its electroencephalographic correlates: a randomized clinical trial protocol. *Research, Society and Development*, 9(9), 1-16.

O'Connell, N. E., Wand, B. M., Marston, L., Spencer, S., & DeSouza, L. H. (2011). Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *A report of a Cochrane systematic review and meta-analysis*, 9, 1-27.

Peciña, M. & Zubieta, J. (2015). Molecular Mechanisms of Placebo Responses in Humans. *Psiquiatria Molecular*, 20, 416–423.

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. . [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM.

Wager, T. D., Scott, D. J., & Zubieta, J. K. (2007). Placebo effects on human μ -opioid activity during pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(26), 11056-11061.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Géssika Araújo de Melo – 20%

Viviann Alves de Pontes – 20%

Eliane Araújo de Oliveira – 20%

Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade – 20%

Nelson Torro – 20%