



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

**Dissertação de Mestrado**

**Efeito da estimulação transcraniana de corrente contínua domiciliar sobre a dor em pacientes com artrite reumatoide com baixa atividade inflamatória: um estudo piloto**

**Stephanie Pilotti**

**Porto Alegre**

**2023**

**STEPHANIE PILOTTI**

**Efeito da estimulação transcraniana de corrente contínua domiciliar sobre a dor em pacientes com artrite reumatoide com baixa atividade inflamatória: um estudo piloto**

**Orientador: Prof. Dr. Ricardo Machado Xavier**

**Coorientador: Prof. Dr. Wolnei Caumo**

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

**Porto Alegre**

**2023**

### CIP - Catalogação na Publicação

Pilotti, Stephanie

Efeito da estimulação transcraniana de corrente contínua domiciliar sobre a dor em pacientes com artrite reumatoide com baixa atividade inflamatória: um estudo piloto / Stephanie Pilotti. -- 2023.

73 f.

Orientador: Ricardo Machado Xavier.

Coorientador: Wolnei Caumo.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Artrite reumatoide. 2. Estimulação transcraniana por corrente contínua. 3. Dor crônica. 4. Sensibilização central. I. Xavier, Ricardo Machado, orient. II. Caumo, Wolnei, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

*“Todo mundo é capaz de dominar uma dor, exceto quem a sente” (William Shakespeare)*

## RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória, crônica, autoimune, sistêmica e progressiva que acomete o tecido sinovial de diversas articulações, bem como, diversos sistemas do corpo. A dor é um dos sintomas mais debilitantes nos pacientes com AR, há evidências de que, mesmo com tratamento adequado e sem sinais de inflamação, muitos pacientes persistem com quadro de dor crônica. Nesse sentido, o conceito de sensibilização central (SC) tem sido foco de discussão, o fenômeno de SC parece ser decorrente de amplificação e facilitação dos sinais neurais que vão do SNP para o SNC, envolvendo alterações no limiar da sensibilidade caracterizado por hiperalgisia e alodinia, mesmo na ausência da doença periférica ou estímulos nociceptivos. A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma técnica de estimulação neural não invasiva. Com efeitos adversos mínimos e de fácil aplicação, a técnica modula o potencial de membrana dos neurônios do córtex cerebral e a atividade em regiões cerebrais específicas. A ETCC já é utilizada em outros tipos de dores crônicas. Sendo assim, a ETCC, uma técnica que atua em mecanismos centrais de dor, surge como um método terapêutico promissor para a dor sem inflamação nos pacientes com AR.

**Objetivo:** Avaliar a segurança e eficácia da estimulação transcraniana por corrente contínua nos níveis de dor em pacientes com AR com baixa inflamação. **Métodos:** O presente estudo piloto realizado para estimar a viabilidade da execução e cálculo de tamanho amostral para um futuro ensaio clínico nesta população, visto que, não foram encontrados estudos semelhantes na literatura. Foram incluídas 16 mulheres diagnosticadas com AR com idade entre 18 e 70 anos, apresentando baixo estado inflamatório clínico (DAS-28  $\leq 2,7$ ; proteína C-reativa (PCR)  $\leq 10$ ; velocidade de sedimentação de globular (VSG)  $\leq 20$ ) e dor crônica (EVA-dor  $> 4$  cm). As pacientes foram randomizadas igualmente em dois grupos: ativo (A-ETCC) e *sham* (S-ETCC). As sessões de ETCC aconteceram de forma domiciliar seguindo o protocolo de: 20 sessões com intensidade de 2 mA e duração de 20 minutos feitas de segunda-feira a sexta-feira. As avaliações foram: Dados sobre as condições clínicas gerais de saúde pelo prontuário eletrônico; dor pela escala visual analógica (EVA, cm), escala de perfil de dor crônica (B-PCP:S), catastrofização da dor (B-PCS), limiar de dor pela algometria (PPT), atividade da doença (DAS28-CRP), sensibilização central (CSI), função física (HAQ-DI), fadiga (FACIT-F), depressão (BDI), qualidade do sono (PSQI) e efeitos adversos. **Resultados:** No baseline, a média de idade foi de  $56.0 \pm 10.0$  anos no A-ETCC grupo ativo e  $57.0 \pm 7.0$  anos no S-ETCC ( $p > 0,05$ ). A mediana (IQR) da duração da doença foi de 12.50 (4.5 - 25.7) anos no A-ETCC e 11.00 (6.0 - 17.0) anos no S-ETCC ( $p > 0.05$ ). A mediana (IQR) de PCR foi de 5.95 (2.0 - 10.0) mg/L no A-ETCC e 2.50 (1.2 - 5.7) mg/L no S-ETCC. A mediana (IQR) da taxa de VSG foi de 18.00 (15.0 - 20.0) mm/h no A-ETCC e 17.50 (8.5 - 20.0) mm/h no S-ETCC. A atividade da doença, medida pelo DAS-28, foi considerada baixa em ambos os grupos (DAS-28  $\leq 2.7$ ). Após 4 semanas de intervenção, o grupo A-ETCC apresentou média de dor de  $2.88 \pm 2.1$  cm, demonstrando uma diminuição de 4.25 cm pela escala EVA-dor, enquanto o grupo S-ETCC mostrou média de dor de  $5.13 \pm 1.8$ ,

demonstrando uma diminuição de 1.25 cm, com diferença estatisticamente significativa para o grupo A-ETCC ( $p=0.003$ ). Após o tratamento, a sensibilização central (CSI) apresentou média de  $23.75\pm 8.86$  pontos para o grupo A-ETCC. Da mesma forma, o grupo de S-ETCC apresentou média de  $32.00\pm 13.33$  pontos, ambos os grupos passaram de sensibilização severa para um escore subclínico, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Segundo o HAQ-DI, as pacientes do grupo A-ETCC apresentaram média de  $1.00\pm 0.42$  e  $1.19\pm 0.68$  para o grupo S-ETCC, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Na avaliação de fadiga pelo FACIT-F o grupo A-ETCC apresentou média de  $7.25\pm 3.91$  pontos, já o grupo S-ETCC apresentou  $8.87\pm 4.49$ , sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Ambos os grupos apresentaram melhora no perfil de dor crônica (B-PCP:S), nos pensamentos catastróficos relacionados à dor (B-PCS), nos parâmetros depressivos (BDI) e aspectos relacionados à qualidade do sono (PSQI), sem diferença estatística entre os grupos. Não foram encontradas diferenças no limiar de dor pela algometria (PPT). Foram observados apenas efeitos adversos leves que não perduraram após o fim das sessões. Além disso, as pacientes apresentaram mais de 93% de adesão ao tratamento domiciliar. **Conclusão:** Esse estudo com desenho adaptativo demonstra que ETCC pode ser eficiente e segura para diminuir os parâmetros de dor crônica em pacientes com AR sem atividade inflamatória clínica. A partir dos resultados encontrados neste estudo com desenho adaptativo estimamos um tamanho amostral de 34 pacientes para um ensaio clínico randomizado com comprovação robusta da eficácia da ETCC na melhora dos parâmetros de dor crônica em pacientes com AR sintomática sem evidência clínica de atividade inflamatória. Além disso, a reavaliação contínua desses pacientes se torna essencial para entender a duração do efeito ativo e *sham* ao longo do tempo.

**Palavras chaves:** Artrite reumatoide, estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), dor crônica, sensibilização central.

## ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, autoimmune, progressive inflammatory disease that affects the synovial tissue of various joints, as well as multiple systems in the body. The pain is one of the most debilitating symptoms in patients with RA, and there is evidence that, even with appropriate treatment and no signs of inflammation, many patients continue to experience chronic pain. In this context, the concept of central sensitization (CS) has been a subject of discussion. The phenomenon of CS appears to result from amplification and facilitation of neural signals from the peripheral nervous system (PNS) to the central nervous system (CNS), involving alterations in sensitivity threshold characterized by hyperalgesia and allodynia, even in the absence of peripheral disease or nociceptive stimuli. Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive neural stimulation technique. With minimal adverse effects and easy application, this technique modulates the membrane potential of neurons in the cerebral cortex and activity in specific brain regions. tDCS is already used for other types of chronic pain. Therefore, the tDCS, a technique that acts on central pain mechanisms, emerges as a promising therapeutic method for non-inflammatory pain in patients with RA. **Objective:** To evaluate adherence and safety of transcranial direct current stimulation on pain levels in patients with RA with low inflammation. **Methods:** The present pilot study conducted to estimate the feasibility of implementation and calculate the sample size for a future clinical trial in this population, as no similar studies were found in the literature. Sixteen women diagnosed with RA aged between 18 and 70 years, presenting low clinical inflammatory status (DAS-28  $\leq 2.7$ ; C-reactive protein (CRP)  $\leq 10$ ; erythrocyte sedimentation rate (ESR)  $\leq 20$ ) and chronic pain (VAS-pain  $> 4$  cm) were included. The patients were equally randomized into two groups: active (A-tDCS) and sham (S-tDCS). tDCS sessions took place at home following the protocol: 20 sessions with an intensity of 2 mA and a duration of 20 minutes from Monday to Friday. The assessments included: General clinical health conditions data from the electronic medical record; pain assessed by visual analog scale (VAS, cm), Brief Pain Inventory (BPI-S), pain catastrophizing (PCS-S), pain threshold by algometry (PPT), disease activity (DAS28-CRP), central sensitization inventory (CSI), physical function (HAQ-DI), fatigue (FACIT-F), depression (BDI), sleep quality (PSQI), and adverse effects. **Results:** At baseline, the mean age was  $56.0 \pm 10.0$  years in the active tDCS group (A-tDCS) and  $57.0 \pm 7.0$  years in

the sham tDCS group (S-tDCS) ( $p>0.05$ ). The median (IQR) disease duration was 12.50 (4.5 - 25.7) years in A-tDCS and 11.00 (6.0 - 17.0) years in S-tDCS ( $p>0.05$ ). The median (IQR) of CRP was 5.95 (2.0 - 10.0) mg/L in A-tDCS and 2.50 (1.2 - 5.7) mg/L in S-tDCS. The median (IQR) ESR was 18.00 (15.0 - 20.0) mm/h in A-tDCS and 17.50 (8.5 - 20.0) mm/h in S-tDCS. Disease activity, measured by DAS-28, was considered low in both groups ( $\text{DAS-28} \leq 2.7$ ). After 4 weeks of intervention, the A-tDCS group showed a mean pain score of  $2.88 \pm 2.1$  cm, demonstrating a decrease of 4.25 cm on the VAS-pain scale, while the S-tDCS group had a mean pain score of  $5.13 \pm 1.8$ , showing a decrease of 1.25 cm, with statistically significant difference favoring the A-tDCS group ( $p=0.003$ ). After treatment, central sensitization (CSI) had a mean score of  $23.75 \pm 8.86$  points for the A-tDCS group. Similarly, the S-tDCS group had a mean score of  $32.00 \pm 13.33$  points. Both groups shifted from severe sensitization to subclinical scores, with no statistically significant difference between the groups. According to HAQ-DI, patients in the A-tDCS group had a mean of  $1.00 \pm 0.42$ , and  $1.19 \pm 0.68$  for the S-tDCS group, with no statistically significant difference between the groups. In the evaluation of fatigue by FACIT-F, the A-tDCS group had a mean of  $7.25 \pm 3.91$  points, while the S-tDCS group had  $8.87 \pm 4.49$ , with no statistically significant difference between the groups. Both groups showed improvement in the profile of chronic pain (BPI-S), catastrophic thoughts related to pain (PCS-S), depressive parameters (BDI), and aspects related to sleep quality (PSQI), with no statistical difference between the groups. No differences were found in pain threshold by algometry (PPT). Only mild adverse effects were observed, which did not persist after the end of the sessions. Additionally, patients demonstrated over 93% of adherence to home-based treatment. **Conclusion:** This adaptative design study demonstrates that tDCS may be effective and safe in reducing chronic pain parameters in patients with RA without clinical inflammatory activity. Based on the results found in this adaptative design study, we estimate a sample size of 34 patients for a future randomized clinical trial with robust evidence of tDCS efficacy in improving chronic pain parameters in symptomatic RA patients without clinical evidence of inflammation. Furthermore, the ongoing reassessment of these patients becomes essential to understand the duration of the active and sham effects over time.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, transcranial direct current stimulation (tDCS), chronic pain, central sensitization.



## **LISTA DE FIGURAS DA REVISÃO DA LITERATURA**

Figura 1. Estratégia de busca e seleção de artigos para revisão da literatura

Figura 2. Mecanismos de sinalização da dor

Figura 3. Fluxograma para tratamento de artrite reumatoide

Figura 4. Posicionamento de eletrodos em M1 da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC)

Figura 5. Mapa conceitual

## **LISTA DE TABELAS DA REVISÃO DA LITERATURA**

Tabela 1. Critérios classificatórios para AR 2010 ACR/EULAR

Tabela 2. Escores usados para avaliação da atividade da doença

Tabela 3. Classes de medicamentos para o tratamento de AR

Tabela 4. Descrição das categorias dos medicamentos

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

<b>ACR</b>	American College of Rheumatology
<b>A-ETCC</b>	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua Ativa
<b>AINEs</b>	Anti-inflamatórios não Esteroidais
<b>Anti-CCP</b>	Anticorpo Antipeptídeo Citrulinado
<b>AR</b>	Artrite Reumatoide
<b>C3</b>	Região do Córtex Motor Primário Esquerdo
<b>CDAI</b>	Índice Clínico de Atividade da Doença
<b>DAS-28</b>	Índice de Atividade de Doença
<b>DLPFC</b>	Córtex Dorsolateral Pré-frontal
<b>EVA-G</b>	Escala Visual Analógica Global
<b>EVA-D</b>	Escala Visual Analógica de Dor
<b>ETCC</b>	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
<b>ETCC-D</b>	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua Domiciliar
<b>Fp2</b>	Região Supraorbital Direita
<b>FR</b>	Fator Reumatoide
<b>HAQ-DI</b>	Health Assessment Questionnaire Disability Index
<b>HLA</b>	Sistema de Antígenos Leucocitários Humanos
<b>HCQ</b>	Hidroxicloroquina
<b>IASP</b>	International Association for the Study Pain
<b>IL-1</b>	Interleucina 1
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>LSN</b>	Limite Superior da Normalidade
<b>LEF</b>	Leflunomida
<b>M1</b>	Córtex Motor Primário

<b>MHC</b>	Complexo de Histocompatibilidade
<b>MTX</b>	Metotrexato
<b>MMCDbio</b>	Medicamento modificadores do curso da doença biológicos
<b>MMCDsc convencionais</b>	Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos
<b>MMCDsae específico</b>	Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos alvo-
<b>NP</b>	Neuroplasticidade
<b>PCR</b>	Proteína-C Reativa
<b>PAG</b>	Substância Cinzenta Periaqueductal
<b>RVM</b>	Medula Rostral Ventromedial
<b>S1</b>	Córtex Somatosensorial Primário
<b>SC</b>	Sensibilização Central
<b>S-ETCC</b>	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua Sham
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>SNP</b>	Sistema Nervoso Periférico
<b>SSZ</b>	Sulfassalazina
<b>TNF-a</b>	Fator de Necrose Tumoral Alfa
<b>VSG</b>	Velocidade de Hemossedimentação

# SUMÁRIO

<b>1 Introdução</b>	<b>14</b>
<b>2 Revisão da literatura</b>	<b>16</b>
2.1 Estratégia de busca	16
2.2 Artrite reumatoide	16
2.3 Prevalência e incidência da AR	17
2.4 Etiologia	17
2.5 Diagnóstico e tratamento	18
2.6 Dor	21
2.7 Sensibilização Central	24
2.8 Distúrbios psicossociais	25
2.9 Tratamento farmacológica	26
2.10 Tratamento não farmacológico	30
2.10.1 Estimulação transcraniana por corrente contínua	30
<b>3 Justificativa</b>	<b>34</b>
<b>4 Marco conceitual</b>	<b>34</b>
<b>5 Objetivos</b>	<b>35</b>
5.1 Objetivo principal	35
5.2 Objetivos secundários	35
<b>6 Artigo</b>	<b>42</b>
<b>7 Considerações finais</b>	<b>70</b>
<b>8 Perspectivas futuras</b>	<b>70</b>
<b>9 Anexos</b>	<b>72</b>
9.1 Carta de aprovação do comitê de ética	72
9.5 CONSORT	73

## 1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória, crônica, autoimune, sistêmica e progressiva que acomete o tecido sinovial de diversas articulações, bem como, diversos sistemas do corpo [1,2]. Atualmente, é uma das doenças inflamatórias crônicas mais prevalentes mundialmente [1]. Entre as manifestações clínicas estão edema articular de acometimento simétrico, rigidez matinal e prejuízo muscular, sendo a dor articular o sintoma mais comum. A dor é um dos sintomas mais debilitantes nos pacientes com AR e uma das principais razões para busca de atendimento médico [3]. Há cada vez mais evidências de que, mesmo com adequado tratamento e sem sinais objetivos de inflamação, muitos pacientes persistem com dor generalizada, levando a uma discrepância entre os sintomas do paciente e a observação clínica e laboratorial [3–7]. Estudos [8,9] demonstram que há apenas uma fraca correlação entre a intensidade da dor e as medidas de inflamação periférica nesses pacientes [8,10]. Essa condição de permanência da dor prejudica a qualidade de vida dos pacientes e se torna um grande desafio para os reumatologistas [5]. Nos últimos anos tem sido intensificada a busca dos mecanismos fisiopatológicos desse quadro, que pode estar relacionado a processos disfuncionais de vias de processamento da dor em níveis do sistema nervoso periférico (SNP) e central (SNC) [3–5]. Nesse sentido, na AR o conceito de sensibilização central (SC) e neuroplasticidade (NP) tem sido foco de interesse [11]. O fenômeno de SC parece ser decorrente de amplificação e facilitação dos sinais neurais que vão do SNP para o SNC, conseqüente de um processo neuroplástico mal adaptativo em resposta à inflamação e lesão neural [12]. Este fenômeno envolve alterações no limiar da sensibilidade caracterizadas por hiperalgesia e alodínia, mesmo na ausência de estímulos nociceptivos identificáveis [11,12]. Dessa forma, a dor crônica conseqüente da SC torna necessária a busca de intervenções terapêuticas focadas nesse processo, e não na intensificação de medidas para diminuir a resposta imunoinflamatória. A ETCC é uma técnica de estimulação neural não invasiva, com efeitos adversos mínimos e de fácil aplicação [13,14]. A técnica modula o potencial de membrana dos neurônios do córtex cerebral e a atividade em regiões cerebrais específicas [13]. A ETCC já é utilizada em outros tipos de dores crônicas como a fibromialgia, apresentando resultados predominantemente positivos [14–16]. Sendo assim, a ETCC, uma técnica que atua em mecanismos centrais de dor, surge como um método terapêutico com potencial para reduzir a dor crônica nos pacientes com AR sem quadro inflamatório clinicamente definido, sendo necessário

investigar através de ensaios clínicos o efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua nos níveis de dor desses pacientes.

Esta dissertação segue a disposição de: uma revisão da literatura para base teórica da dissertação e um artigo original apresentando os resultados do estudo com desenho adaptativo utilizando a estimulação transcraniana por corrente contínua em pacientes com artrite reumatoide.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

**Exemplo:** Esta revisão da literatura está focada nos aspectos relacionados à artrite reumatoide, dor crônica e estimulação transcraniana por corrente contínua – dor, sensibilização central tratamentos para AR e qualidade de vida dos pacientes- A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: LILACS, SciELO, PubMed e banco de teses da CAPES, no período de 1980 a 2023. Foram realizadas buscas através dos termos: [(“Rheumatoid arthris”) AND (“tDCS”) AND (“Pain” OR “Chronic pain” OR “Central sensitization”) AND (“Motor cortex”)], e suas combinações avançadas.

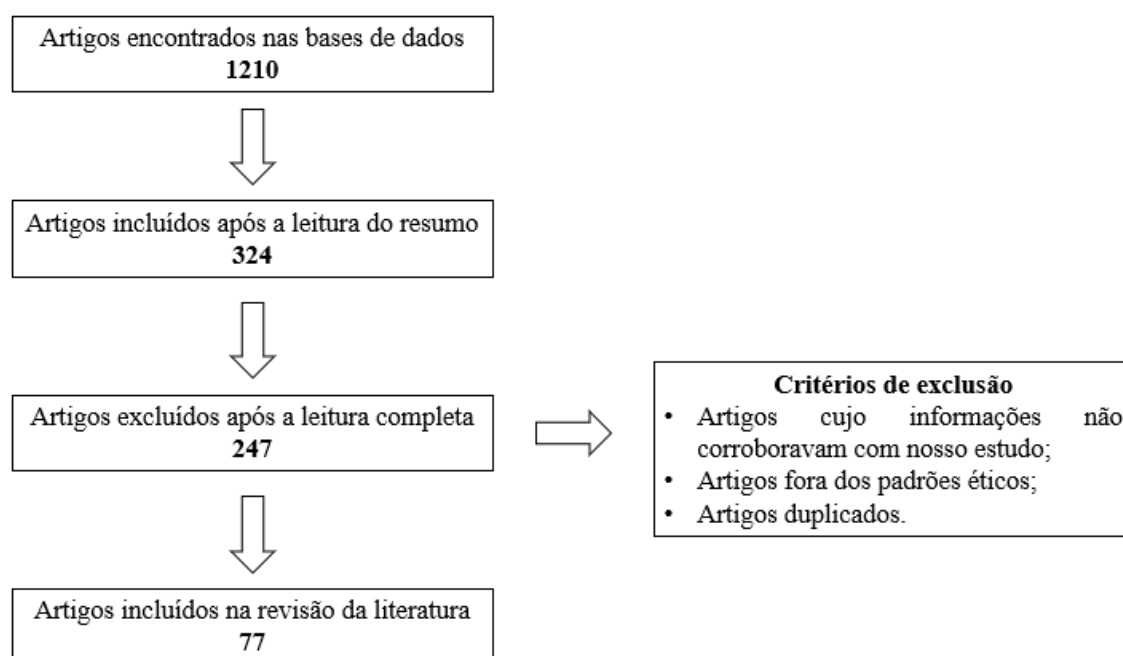


Figura 1. Estratégia de busca e seleção de artigos para revisão da literatura

### 2.2 Artrite reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória, crônica, autoimune, sistêmica e progressiva que acomete o tecido sinovial de diversas articulações, bem como, diversos sistemas do corpo [1,2]. Uma característica clínica da AR é o acometimento simétrico das pequenas e das grandes articulações, com maior frequência de envolvimento das mãos e dos pés. O quadro inflamatório dessas articulações pode provocar rigidez matinal, aumento da fadiga e dificuldade de execução das atividades diárias. A progressão da doença pode levar a degradação da cartilagem articular e do osso,



fazendo com que os pacientes desenvolvam deformidades que limitam ainda mais as atividades da sua rotina [2] . Em decorrência das complicações causadas pelo processo inflamatório e progressivo da doença, muitos pacientes desenvolvem déficits musculoesqueléticos (sarcopenia), osteoporose, incapacidades funcionais, maior risco de comorbidades sistêmicas (cardiovascular, renal, sistema nervoso central, entre outras), alterações na qualidade do sono, desenvolvimento de ansiedade e depressão, além de uma maior limitação para compromissos sociais e profissionais [17].

### 2.3 Prevalência e incidência da AR

A AR tem uma prevalência mundial de 1%[1]. No Brasil, estima-se que 1,3 milhões de pessoas têm o diagnóstico de artrite reumatoide, sendo a prevalência em adultos de 0,2% a 1%[18]. A doença inicia geralmente entre a 4ª e 5ª década de vida e acomete de duas a três vezes mais mulheres, com pico de incidência na quinta década de vida [19].

### 2.4 Etiologia

Apesar da AR envolver reações autoimunes, genéticas e ambientais (infecções virais ou tabagismo) na suscetibilidade e gravidade dos sintomas, a etiologia e a fisiopatologia não estão plenamente determinadas [1,5]. O processo inflamatório na membrana sinovial inicia com infiltrado de linfócitos, neutrófilos e macrófagos[2]. Os autoanticorpos contra peptídeos citrulinados formam imunocomplexos que interagem com o fator reumatoide e podem provocar a ativação de macrófagos e fibroblastos sinoviais, gerando produção de citocinas inflamatórias, como interleucina 1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) [20,21]. Estas citocinas estimulam a infiltração de leucócitos na articulação, ativam células endoteliais, fibroblastos e estimulam os osteoclastos e metaloproteinases [2]. O resultado desses eventos é sinovite, destruição da cartilagem articular e destruição óssea.

Esse processo inflamatório articular desencadeado pela diminuição de autotolerância do sistema imune é persistente e está associado ao sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA), o complexo principal de histocompatibilidade (MHC). O complexo de MHC é fundamental para o desenvolvimento do sistema imune e sistema de reconhecimento antigênico pelos linfócitos T e é controlado por genes localizados no cromossomo 6 [22]. Diversos alelos HLA estão associados à perda de tolerância a proteínas com modificação pós-translacional, levando a produção de autoanticorpos,

como anticorpos antiproteínas citrulinadas, carbamiladas, entre outras [23]. Anticorpo antiproteína citrulinada e o fator reumatoide são encontrados em 50-70% dos exames de diagnóstico de artrite reumatoide dos pacientes [2]. Assim, os pacientes com maior severidade no quadro clínico e maior gravidade dos sintomas são os soropositivos, os quais os autoanticorpos estão presentes [24,25].

O processo inflamatório da AR a longo prazo, devido a estimulação repetitiva de nociceptores, está relacionado à dor crônica generalizada, visto que as alterações provocadas no sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP) podem desencadear sensibilização central (SC) e neuroplasticidade (NP) nos pacientes [26].

## 2.5 Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico da AR é usualmente baseado nos critérios de classificação de artrite reumatoide de 2010 elaborado pelo Colégio Americano de Reumatologia (do inglês, *American College of Rheumatology (ACR)* pela *European League Against Rheumatism (EULAR)*) (Tabela 1)[27]. Exames laboratoriais dosam os marcadores inflamatórios proteína C-reativa (PCR) e/ou velocidade de hemossedimentação (VHS) que podem indicar inflamação sistêmica. A evolução crônica da AR causa danos à cartilagem articular e aos ossos próximos à articulação, resultando em deformidades como desvio ulnar dos dedos e desvio radial do carpo, dedos “em abotoadura” e “em pescoço de cisne” [2]. Exames complementares como radiografia e ultrassonografia podem auxiliar no diagnóstico e no acompanhamento da evolução da doença. Para o monitoramento da atividade da doença é utilizado o Escore de Atividade da Doença (do inglês *Disease Activity Score, DAS*) [27]. Este índice avalia inchaço e dolorimento de 28 articulações (ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais e joelhos), avaliação global do paciente por escala visual de 0 a 100 e um dos dois marcadores inflamatórios, a proteína C reativa (PCR) ou a velocidade de hemossedimentação globular (VHS), sendo aplicada uma fórmula contendo essas variáveis. A partir do cálculo é possível avaliar a atividade da doença em remissão ( $DAS \leq 2,6$ ), baixa atividade da doença ( $DAS > 2,6-3,2$ ), moderada atividade da doença ( $DAS > 3,2-5,1$ ) e alta atividade da doença ( $DAS > 5,1$ ).

Outra forma de monitoramento utilizada é através do índice de atividade da doença simplificada (*do inglês Simple Disease Activity Index, SDAI*) que é calculado pela soma simples do número de articulações edemaciadas e dolorosas, as mesmas avaliadas

no DAS28, da avaliação da atividade da doença feita pelo paciente numa escala visual analógica de 0 a 10 cm, da avaliação da atividade da doença feita pelo profissional avaliador (0-10 cm) e da PCR (mg/dL) [29]. O índice clínico de atividade da doença (Clinical Disease Activity Index, CDAI) é mais um instrumento que pode ser aplicado (Tabela 2). Este é calculado através da soma das articulações edemaciadas e dolorosas, entretanto, não inclui os marcadores inflamatórios PCR ou VHS, sendo assim, uma ferramenta de fácil aplicabilidade [28–30].

O acompanhamento do paciente é feito através da avaliação clínica, medidas de provas inflamatórias e escalas visuais analógicas de dor (EVA-D) e de bem-estar global (EVA-G). Além disso, o monitoramento da função física é avaliado pelo Índice de Incapacidade do Questionário de Avaliação de Saúde (do inglês The Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)). O HAQ-DI é um questionário que avalia a capacidade funcional, através de 20 perguntas relacionadas às atividades diárias dos pacientes, e é dividida em oito áreas. Seu score é calculado através da média aritmética do maior score de cada uma das oito áreas e o resultado varia de 0 a 3, onde 0 indica nenhum prejuízo da função física e 3 completa incapacidade física [31].

Tabela 1. Critérios classificatórios para AR 2010 ACR/EULAR [32].

Envolvimento articular*	Pontuação
1 grande articulação <sup>†</sup>	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações) <sup>‡</sup>	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	3
> 10 articulações (pelo menos uma pequena articulação) <sup>§</sup>	5
<i>Sorologia (pelo menos um resultado é necessário)  </i>	
FR e anti-CCP	0
Fator reumatoide ou anti-CCP em baixos títulos	2
Fator reumatoide ou anti-CCP em altos títulos	3

<i>Provas de atividades inflamatórias (pelo menos 1 resultado é necessário)¶</i>	0
VHS e PCR normais	1
VHS ou PCR alterados	
<i>Duração dos sintomas Duração dos sintomas</i>	
< 6 semanas**	0
≥ 6 semanas	1

*Anti-CCP, anticorpos anti-peptídeo citrulinado cíclico; ACR, American College of Rheumatology; EULAR, European League Against Rheumatism; PCR, proteína C reativa; VHS, velocidade de hemossedimentação.*

*\* Envolvimento articular se refere a qualquer aumento de volume ou dor ao exame articular que possam ser confirmados por evidência de sinovite no exame por imagem. Interfalangianas distais, 1as carpo-metacarpiana e 1as metatarsofalangiana são excluídas da avaliação. As categorias de distribuição articular são classificadas de acordo com a localização e a quantidade de articulações envolvidas, com o posicionamento na mais alta categoria baseada no padrão de envolvimento articular.*

*† Grandes articulações: ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos.*

*‡ Pequenas articulações: metacarpofalangianas, interfalangianas proximais, 2as –5 as metatarsofalangianas, interfalangianas dos polegares e punhos.*

*§ Nessa categoria, pelo menos uma articulação envolvida deve ser pequena, as outras podem envolver qualquer combinação de grandes e pequenas articulações adicionais, bem como outras articulações (temporomandibular, acromioclavicular, esternoclavicular, etc.).*

*|| Teste negativo se refere a valores de UI menores ou iguais ao limite superior da normalidade (LSN) do laboratório e teste. Testes positivos baixos se referem a valores de UI maiores que o LSN e  $\leq 3$  vezes o LSN para o laboratório e teste. Testes positivos altos se referem a valores que são  $> 3$  vezes o LSN para o laboratório e teste. Quando o resultado do fator reumatoide for somente positivo ou negativo, considera-se o resultado positivo como sendo de baixos títulos de fator reumatoide ¶ Normal/anormal de acordo com os padrões do laboratório. \*\* A duração dos sintomas deve ser baseada no relato de sinais e sintomas pelo paciente (dor, aumento de volume) das articulações envolvidas clinicamente na avaliação, independentemente do tratamento.*

*Tabela 2. Escores usados para avaliação da atividade da doença [28].*

Índice	Estado da atividade da doença	Pontos de corte
SDAI	Remissão	$\leq 3,3$
	Baixa	$> 3,3-11$
	Moderada	$> 11- > 26$
	Alta	$> 26$
CDAI	Remissão	$\leq 2,8$
	Baixa	$> 2,8-10$
	Moderada	$> 10-22$
	Alta	$> 22$

DAS-28	Remissão	≤ 2,6
	Baixa	> 2,6–3,2
	Moderada	> 3,2–5,1
	Alta	> 5,1

*CDAI, índice clínico de atividade de doença; DAS-28, índice de atividade de doença (28 articulações); SDAI, índice simplificado de atividade de doença.*

## 2.6 Dor

Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (International Association for the Study Pain, IASP), a dor é uma experiência sensitiva e emocional desagradável, associada ou semelhante àquela associada a uma lesão tecidual real. Além disso, a dor é sempre uma experiência pessoal que é influenciada, em diferentes graus, por fatores biológicos, psicológicos e sociais [33].

Na AR, mais de 70% dos pacientes consideram o alívio da dor como uma prioridade no seu tratamento [3]. Esse sintoma exerce grande importância na incapacidade física [17], prejudicando a qualidade de vida, função laboral e contribuindo para a morbidade da AR. Em estudos recentes, foi demonstrado que a dor afeta significativamente a avaliação da atividade da doença dos pacientes no DAS28 [28–30], tornando mais difícil atingir a remissão de acordo com os critérios deste escore.

As características da dor na AR são variáveis, podendo ser constante ou intermitente, localizada ou generalizada, e podendo ocorrer de forma espontânea ou em resposta ao simples movimento da articulação (28). Este sintoma está muitas vezes associado a fadiga, alterações de sono e estresse psicológico, como depressão, ansiedade e catastrofização dos sintomas dolorosos [20].

Na AR, múltiplos mecanismos estão associados na geração da dor sentida pelos pacientes [3]. No início da doença, os nociceptores são ativados por mediadores inflamatórios oriundos da sinóvia inflamada. Prostaglandinas, bradicininas, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 atuam sobre as vias nervosas periféricas, causando e amplificando o estímulo nociceptivo [34]. Além disso, os receptores sensitivos presentes nas cápsulas articulares cartilaginosa e ósseas, nos tendões e nos músculos também contribuem para a geração da dor [17]. Dessa forma, o estímulo contínuo dos sinais nociceptivos por citocinas inflamatórias e a sensibilização de nervos periféricos podem contribuir significativamente para a geração e manutenção da dor [4,35].

Essa estimulação prolongada dos nociceptores pode levar ao desenvolvimento de dor crônica desencadeada pela neuromodulação má adaptativa em resposta a

neuroinflamação [6,36,37]. A dor crônica é definida como a dor contínua ou recorrente de duração maior que três meses [38]. Na AR, a dor crônica pode persistir mesmo com o tratamento medicamentoso sendo eficaz para controle do processo imunoinflamatório, o que reforça ainda mais a hipótese de sensibilização central [39]. O quadro crônico de dor nesses pacientes pode causar comprometimento funcional, sofrimento, incapacidade progressiva e custo socioeconômico [40].

#### 2.6.1 Processamento fisiológico da dor

Em condições fisiológicas quando o estímulo sensorial atinge o limiar de dor, ativa terminações nervosas denominadas nociceptores, classificados em polimodais e mecanotermorreceptores. Uma vez ativados, ocorre a despolarização neuronal do potencial de membrana. A sequência de eventos que seguem para o processamento do estímulo nociceptivo sucede quatro momentos: transdução, transmissão, modulação e percepção (Figura 2) [41]. A via espinoreticular transmite a informação pelo núcleo reticular, hipotálamo e tálamo medial com projeções para córtex pré-frontal, cíngulo e insula. O processamento dentro deste sistema complexo define a percepção do estímulo, que recebe codificação emocional e cognitiva da sensação dolorosa [41]. O envolvimento do tálamo lateral e do córtex somatosensorial compreende o sistema de dor lateral, enquanto a via que compõe tálamo medial, sistema límbico e córtex pré-frontal é conhecido como sistema medial da dor onde ocorrem os momentos de modulação e percepção [42].

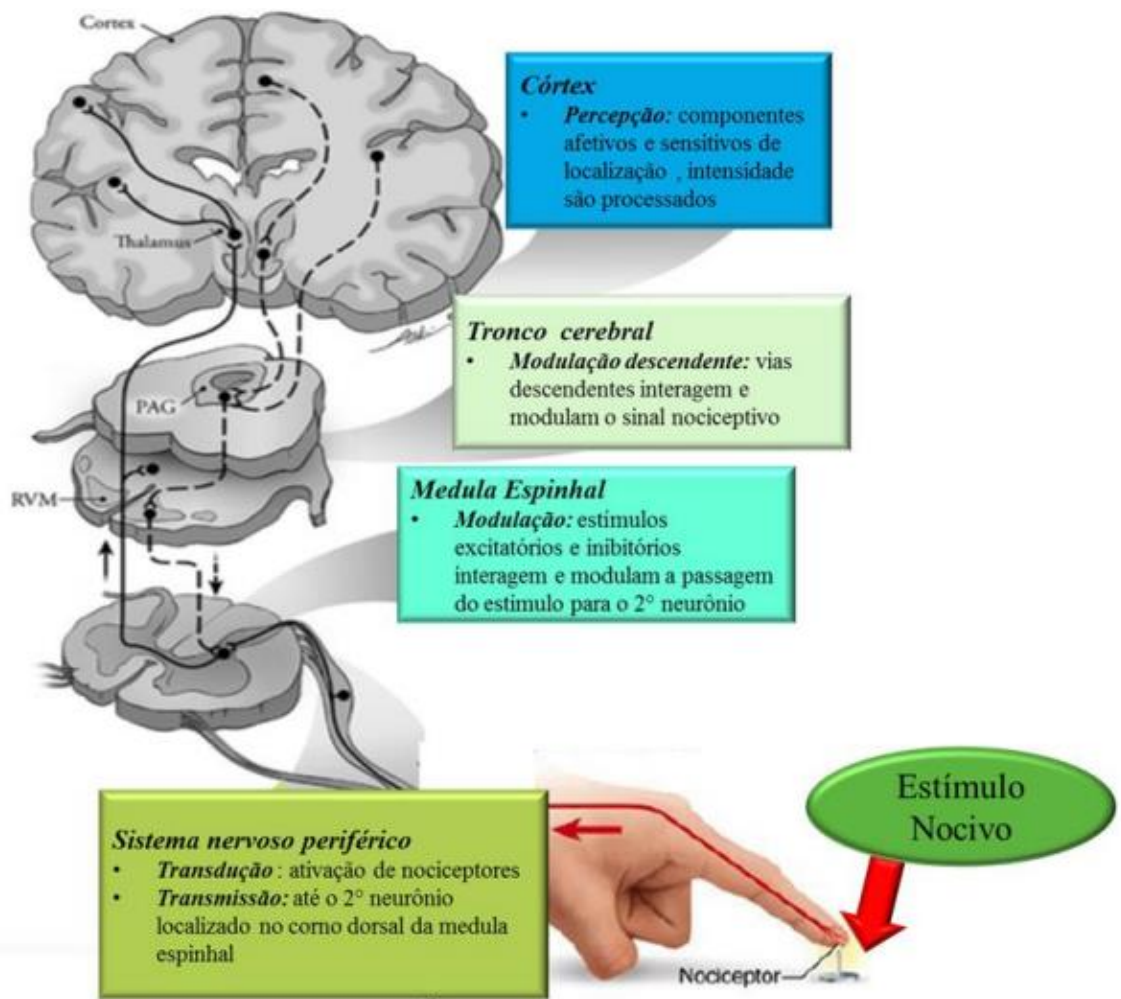


Figura 2. Mecanismos de sinalização da dor. Linha contínua representado via anterolateral do sistema ascendente: compreende os sistemas espinotalâmico, espinoreticular e espinomesencefálico. Linha tracejada representa a via eferente modulatória da dor. Processos da via somatossensorial destacados no processamento do estímulo nociceptivo: transdução, transmissão, modulação e percepção. RVM: medula rostral ventromedial; PAG: substância cinzenta periaqueductal. Fonte: Adaptado de [46].

## 2.7. Sensibilização Central (SC)

A dor na AR é frequentemente associada a inflamação e dano articular [43]. No entanto, atualmente há evidências de que mesmo após o tratamento farmacológico eficaz e sem sinais de inflamação, muitos pacientes persistem com dor, demonstrando uma ausência de associação entre a intensidade da dor e as medidas de inflamação periférica [35,44].

Em um estudo de Lee, YC e colaboradores, a presença de níveis moderados a altos de dor e fadiga foram observados em 47% de pacientes com AR sem sinais de inflamação sistêmica, indicando a presença de uma síndrome de dor crônica generalizada não inflamatória (DCGNI) [10]. Dessa maneira, tem sido enfatizada a ideia de que o quadro de dor pode estar relacionado a processos disfuncionais de vias de processamento da dor em níveis do sistema nervoso periférico (SNP) e central (SNC) [3,4]. Após um longo período recebendo estímulos nociceptivos repetidos do SNP, o SNC realiza um processo neuroplástico mal adaptativo denominado como sensibilização central (SC). A neuroplasticidade é a capacidade do sistema nervoso modificar sua estrutura e função em decorrência dos padrões de experiência [39]. Este fenômeno envolve alteração no limiar de excitabilidade da membrana neuronal [12], levando a persistência da sensação dolorosa generalizada mesmo na ausência da inflamação, hiperalgesia e alodinia [35,45]. A IASP define hiperalgesia como um aumento da resposta ao estímulo doloroso e alodinia como a dor causada por um estímulo que tipicamente não é nocivo [33].

O processo de SC inicia quando as citocinas inflamatórias periféricas atuam sobre os nervos locais, gerando maior reatividade aos estímulos nocivos e não nocivos [3]. Na medula espinhal, as citocinas inflamatórias atuam estimulando a microglia a produzir mais citocinas. A presença de TNF- $\alpha$  e IL-1 no SNP aumentam os sinais sinápticos excitatórios, enquanto a presença de IL-6 reduz os sinais inibitórios de ácido g-aminobutírico (GABA) [45]. Assim, o SNC se torna mais receptivo aos sinais de dor [35]. Em doenças sem sintomas inflamatórios como a fibromialgia, é evidenciado a instalação do processo de sensibilização central pelo teste de limiar de dor à pressão, processo que leva à distribuição generalizada de dor nesses pacientes. Os resultados do teste indicaram aumento da sensibilidade à dor em estruturas articulares (sensibilização periférica) e não articulares (sensibilização central) [46]. Corroborando a hipótese de alteração nas vias centrais de processamento da dor crônica na AR sem inflamação



presente, estudos pré-clínicos utilizando modelos animais de artrite já observaram aumento de sensibilização à dor através do teste de pressão von-Frey [47,48].

Mesmo com um arsenal crescente de potentes fármacos anti-inflamatórios e analgésicos, muitos pacientes com AR ainda permanecem insatisfeitos com os resultados no controle da dor [36,39,49]. Nesse sentido, o esclarecimento do papel do processo de sensibilização central nesses pacientes é relevante, pois a dor causada pela SC persiste mesmo com baixos níveis de inflamação e não poderia ser revertida pelos tratamentos padrões da AR que visam o processo imunoinflamatório. Portanto, condutas que busquem a reversão da SC seriam as mais indicadas no tratamento desses pacientes [43].

## 2.8. Distúrbios psicossociais

A AR apresenta uma prevalência de transtornos depressivos acima da média habitualmente encontrada na população em geral, variando de 13% a 47% [50]. Fatores biopsicossociais, juntamente com fatores contextuais e de tratamento, podem explicar em grande parte o surgimento de níveis elevados de depressão, fadiga e ansiedade nos pacientes. Estudos relatam que a depressão está relacionada com a dor, fadiga, incapacidade de trabalho e baixa adesão ao tratamento [51,52]. Estudos com 573 pacientes com AR diagnosticados há menos de um ano mostraram que a fadiga medida por um período de dois a três anos era um fator determinante da qualidade de vida e dos aspectos psicológicos da vida diária [53].

A fadiga é um conceito multicausal e multidimensional envolvendo mecanismos psicológicos, bioquímicos e fisiológicos [54]. Devido a discordâncias na literatura sobre a forma de avaliação, as taxas de prevalência variam de 40% a 80% [55]. Pacientes com AR definem a fadiga como um sintoma persistente que interrompe suas atividades diárias e sono ruim [56]. Diversos estudos têm mostrado que a fadiga elevada em pacientes com AR estava relacionada com a dor, sintomas de depressão, distúrbio do sono, esforço físico elevado, gênero e fatores psicossociais [51,55].

Pacientes com AR também apresentaram alto índice de pensamentos catastróficos em relação à dor e distúrbios do sono [11]. Estima-se que 54-70% dos pacientes com AR apresentam distúrbios do sono que ocorrem secundários à doença de base. Esse fato contribui para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, distúrbios comportamentais, depressão e ansiedade [57]. Em uma avaliação do sono, menos de 20% dos participantes apresentavam uma boa qualidade do sono [58]. Nos pacientes portadores de dor crônica, a insônia é o distúrbio do sono mais comum, com uma

prevalência estimada de 50 a 88%. A longo prazo, observa-se desatenção, dificuldade de memorização, mau desempenho profissional e restrição social, alterações do humor, inquietação e ansiedade como consequências da má qualidade do sono [59,60]. Nesse contexto, aspectos biopsicossociais devem ser considerados nos pacientes com AR, uma vez que exercem um impacto significativo na qualidade de vida do indivíduo.

## 2.8. Tratamento farmacológico

A remissão da doença e a redução do quadro inflamatório são os principais objetivos do tratamento na AR levando em consideração a decisão compartilhada entre o paciente e o profissional de saúde [2,37]. Segundo o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) da artrite reumatoide (Ministério da Saúde Brasil 2012), o metotrexato (MTX) deve ser a primeira escolha terapêutica. Em casos de intolerância ao MTX oral, deve-se tentar dividir a administração por via oral ou empregar MTX injetável. No entanto, o MTX está associado a alta taxa de toxicidade hepática e gastrointestinal, podendo levar à descontinuação do tratamento em aproximadamente 30% dos casos [19,61].

Após o uso de pelo menos dois esquemas terapêuticos na primeira linha por no mínimo 3 meses cada um e havendo persistência da atividade da doença conforme um CDAI, recomenda-se o uso de um Medicamentos Biológicos Modificadores do Curso da Doença (MMCDbio). Após pelo menos 3 meses de terapia com MMCDbio (combinada com MMCDsintético convencional (MMCDsc) ou monoterapia), e havendo persistência da atividade da doença, um esquema com outro MMCDbio deve ser usado (anti-TNF ou não anti-TNF) ou tofacitinibe [19,61]. Em qualquer das linhas discriminadas para o tratamento dos pacientes com AR, glicocorticóides e/ou anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem ser prescritos para o controle sintomático da dor, optando-se pelo uso da menor dose pelo menor tempo possível.

O uso crônico desses medicamentos está associado a sintomas do trato gastrointestinal, incluindo náuseas, gastrite, dispepsia, podendo ocorrer hemorragia digestiva com seu uso prolongado [62]. A figura 3 apresenta o fluxograma do tratamento para AR. As Tabelas 3 e 4 apresentam os medicamentos e a descrição dos medicamentos utilizados no tratamento da AR.

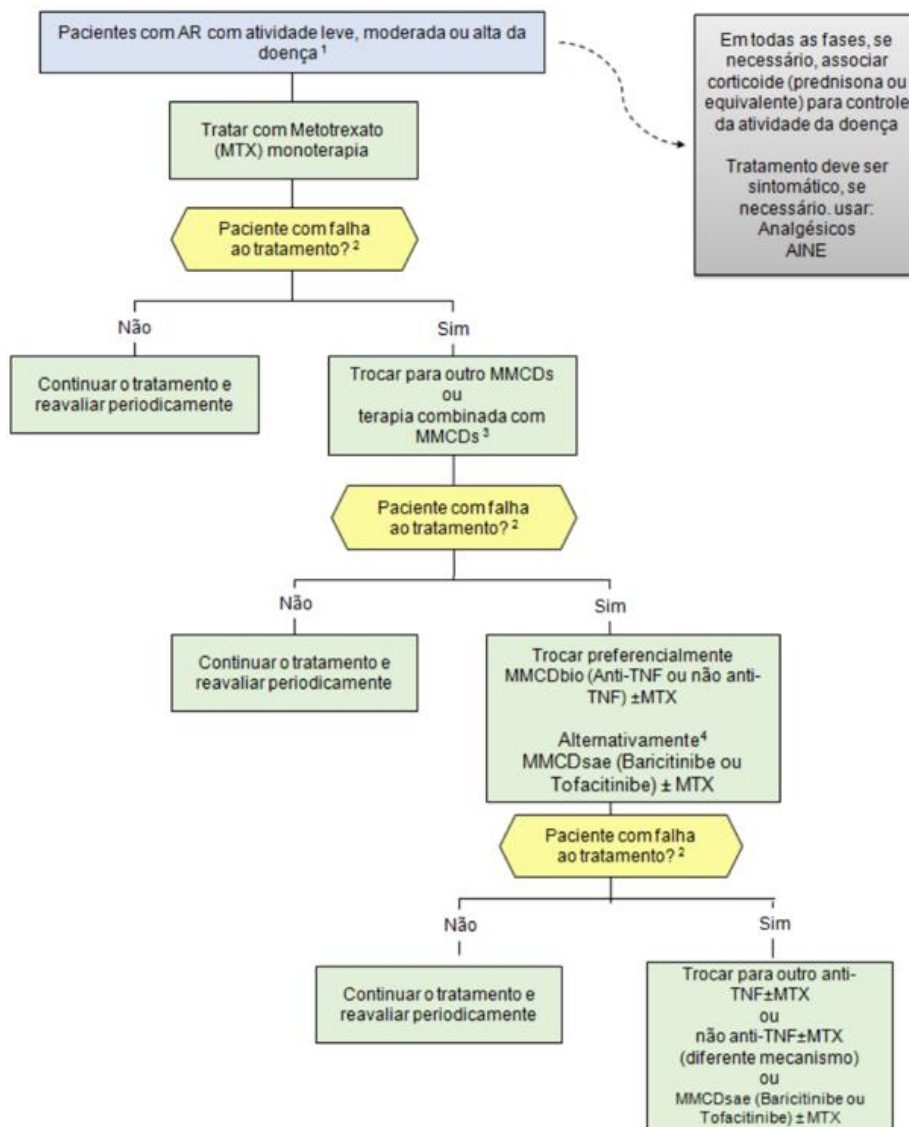


Figura 3. Fluxograma para tratamento de artrite reumatoide

1 Tratamento com meta terapêutica: remissão ou baixa atividade da doença (reavaliar periodicamente).

2 A suspensão do tratamento pode se dar por eventos adversos intoleráveis ou por falha terapêutica (não atingimento de meta terapêutica). Para avaliar a eficácia, deve-se aguardar pelo menos 3 meses do tratamento vigente, não devendo ser trocada de linha ou etapa terapêutica em intervalo de tempo inferior.

3 Considerar o uso de MTX injetável nas combinações de terapias duplas ou triplas.

Fonte da imagem: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide (Ministério da Saúde Brasil), 2021 [57].

Tabela 3. Classes de medicamentos para o tratamento de AR [61].

Classe	Medicamento
Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (MMCDsc)	Metotrexato (MTX) Hidroxicloroquina (HCQ) Sulfassalazina(SSZ) Leflunomida (LEF)

Medicamentos modificadores do curso da doença imunobiológicos anti-TNF (MMCDbio anti-TNF)	Adalimumabe Certolizumabe Etanercepte Golimumabe Infliximabe
Medicamentos modificadores do curso da doença imunobiológicos não anti-TNF (MMCDbio não anti-TNF)	Rituximabe Tocilizumabe Abatacepte
Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos alvo-específico (MMCDsae)	Tofacitinibe
Imunossupressores	Azatioprina Ciclofosfamida Ciclosporina
Glicocorticóides	Prednisona Prednisolona
Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)	Naproxeno Ibuprofeno

Tabela 4. Descrição das categorias dos medicamentos [61].

Categoria de medicamentos	Descrições
MMCDsc	Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais incluindo hidroxiclороquina, cloroquina, leflunomida, metotrexato ou sulfassalazina não inclui tofacitinibe, que será considerado separadamente.
Monoterapia MMCDsc	Frequentemente definida com o uso de monoterapia MTX, mas também pode ser LEF, SSZ ou HCQ.
Terapia combinada dupla	MMCDsc MTX + HCQ, MTX + SSZ, SSZ + HCQ ou combinações com LEF (LEF + MTX, LEF + HCQ, LEF + SSZ).
Terapia combinada tripla MMCDsc	MTX + SSZ + HCQ.
Terapia combinada com MMCDsc	Terapia dupla ou tripla com MMCDsc convencionais.
Tofacitinibe (MMCDsae)	Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos alvo-específicos.

MMCDbio	Medicamentos modificadores do curso da doença biológicos incluindo Anti-TNF ou não anti-TNF (excluindo anakinra).
Biológicos anti-TNF	Adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe.
Biológicos não anti-TNF	Abatacepte, rituximabe e tocilizumabe.
Glicocorticoides orais em doses baixas	$\leq 10$ mg/dia de prednisona (ou equivalente).
Glicocorticoides orais em doses altas	$> 10$ mg/dia a $\leq 60$ mg/dia de prednisona (ou equivalente) com redução rápida da dose.
Glicocorticóides em curto prazo	$< 3$ meses de tratamento.
Glicocorticóides intravenosa	Metilprednisolona.
Imunossupressores	Azatioprina, ciclosporina e ciclofosfamida.
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) incluindo naproxeno e ibuprofeno.
Analgésicos	Paracetamol e dipirona.

*HCQ, hidroxicloroquina; LEF, leflunomida; MTX, metotrexato; SSZ, sulfassalazina; TNF, fator de necrose tumoral [61].*

## 2.9 Tratamento não farmacológico

Os sintomas dolorosos persistentes associados a hiperalgesia e alodinia reforçam a hipótese de neuroplasticidade má adaptativa em resposta às repetitivas estimulações inflamatórias de nociceptores centrais que, a longo prazo, podem estabelecer um quadro de sensibilização central nos pacientes mesmo com a atividade inflamatória da doença controlada [34,36]. Os pacientes com dor crônica acabam limitando as atividades de vida diárias e laborais, tendo muitas vezes que solicitar benefício financeiro governamental [36].

Segundo o PCDT de AR (2019), o tratamento não farmacológico e multiprofissional exerce papel importante na melhora clínica e funcional, possibilitando a recuperação da qualidade de vida em pacientes com AR estável [1,25,63,64]. Existem tratamentos auxiliares não farmacológicos bem estabelecidos na literatura para o controle da dor crônica relacionada a outras doenças com a mesma hipótese de alterações do sistema nervoso central, como a fibromialgia, incluindo a terapia cognitivo comportamental, exercícios físicos e eletroestimulação [65]. Uma das ferramentas utilizadas é a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) que tem por objetivo a neuroestimulação, podendo facilitar (aumento da excitabilidade neuronal) ou inibir (diminuição da excitabilidade neuronal) a área cerebral alvo do tratamento [65].

### 2.9.1 Estimulação transcraniana por corrente contínua

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma técnica de estimulação neural não invasiva, de baixo custo, com efeitos adversos mínimos e de fácil manuseio. Esta técnica consiste em aplicar uma corrente elétrica contínua de baixa intensidade (1-2mA) sobre o couro cabeludo, usando eletrodos posicionados em áreas específicas. A estimulação anodal modula a despolarização e aumenta a excitabilidade neuronal (processo de facilitação). Por outro lado, a estimulação catódica modula a hiperpolarização e diminui a excitabilidade neuronal (processo de inibição) [66]. A ETCC ainda pode ser utilizada em domicílio (ETCC-D), através de um equipamento portátil, com baterias recarregáveis e de fácil manuseio. O método demonstrou ser seguro, com efeitos semelhantes aos observados nas ETCC realizadas em hospitais. O tratamento é pré-definido pelo profissional responsável que determina os parâmetros de intensidade da corrente, local de contato do eletrodo, impedância, número de sessões, duração de cada sessão e intervalo mínimo entre sessões consecutivas. Esses dados são armazenados em uma memória interna do dispositivo. Após o término do tratamento, o registro das sessões

pode ser acessado pelo profissional, o que permite o acompanhamento da adesão ao tratamento. Para uso em domicílio o paciente recebe orientação e treinamento com os profissionais da saúde [67].

A ETCC vem sendo utilizada como tratamento em diversas doenças com sintomas álgicos não inflamatórios por ser capaz de restabelecer a inibição do córtex motor primário (M1) (Figura 4), alterado nas síndromes de sensibilização central [68]. O estímulo altera a excitabilidade neural inibindo ou excitando as regiões corticais e subcorticais, podendo induzir a liberação de opióides endógenos que favorecem a neuromodulação descendente da dor [66,67,69]. Seus efeitos neurobiológicos envolvem regulação de vários neurotransmissores, principalmente dos sistemas gabaérgico e glutamatérgico e geração de neuroplasticidade [66]. O M1 é o mais amplamente estudado na literatura para redução da dor; suas conexões com o tálamo estão por trás da sua relação com as vias da dor. A atuação da ETCC sobre o M1 leva à diminuição na hiperatividade dos núcleos talâmicos, onde há inibição através de vias corticotalâmicas do núcleo ventral posterolateral (responsável pela discriminação sensitiva) e do núcleo posteromedial (responsável pela sensação nociceptiva) [68]. Portanto, o estímulo de M1 modula o limiar de percepção da dor por inibição da atividade sensória das vias corticotalâmicas [70,71].

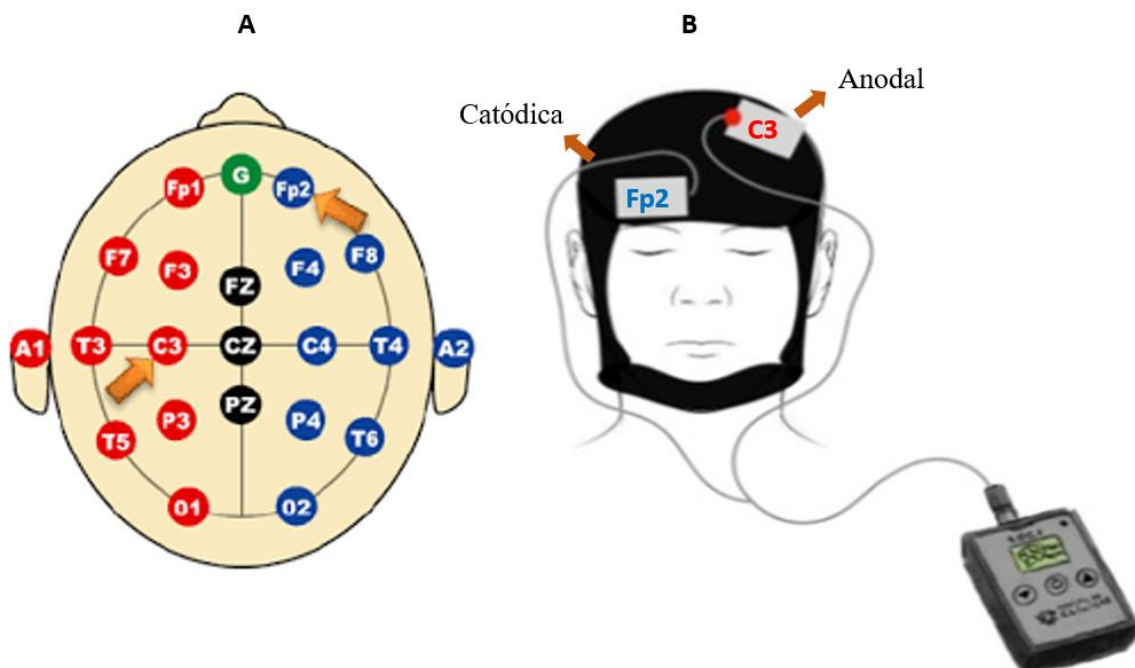
Recentemente, duas meta-análises avaliaram a ETCC anodal sobre ambos os córtex motor primário (M1) e dorsolateral pré-frontal (DLPFC) em população que apresentava dor crônica primária (sem doença associada), demonstrando redução média de 14,6% nos escores de dor para o grupo ETCC ativa (A-ETCC) M1 [16,68]. Em estudos que compararam os efeitos de A-ETCC e estimulação *sham* (S-ETCC), os parâmetros de dor reduziram significativamente após a aplicação de A-ETCC no M1, com um tamanho de efeito médio de 9,59% [16,72].

Brietzke A. e colaboradores realizaram um ensaio clínico randomizado duplo-cego em que avaliaram a eficácia de 60 sessões de ETCC-D em 30 mulheres com fibromialgia [73]. Nesse estudo, comparada ao grupo controle, a ETCC-D foi capaz de reduzir o escore escala visual analógica de dor (EVA-D) a partir da segunda semana de tratamento. No final do protocolo o grupo intervenção teve uma redução na EVA-D de 62,06% enquanto o grupo controle teve apenas uma redução de 24,92%. O uso de analgésicos apresentou redução de 55% no grupo intervenção. O estudo concluiu que o tratamento prolongado com 60 sessões por 12 semanas de ETCC-D foi capaz de reduzir os sintomas de dor, incapacidade devido à dor e sintomas psicológicos [73]. Outro estudo utilizando A-ETCC e S-ETCC em montagem M1 com 18 pacientes fibromiálgicas

em cada grupo demonstrou uma melhora estatisticamente e clinicamente significativa de 4 pontos na EVA no grupo A-ETCC e uma melhora de 2 pontos no grupo S-ETCC. Além disso, os grupos apresentaram diminuição estatisticamente significativa nos escores de depressão e ansiedade [74].

Uma metanálise avaliou os efeitos da ETCC sobre escores dor em pacientes: 13 estudos foram incluídos, totalizando 276 pacientes com dor crônica, como critério de inclusão avaliaram apenas estudos com ETCC sobre M1, córtex dorsolateral pré-frontal (DLPFC) ou córtex somatossensorial primário (S1) que apresentassem como desfecho escore de dor em escala análogo visual ou limiar de dor. O estudo relatou que ETCC em M1 e DLPFC reduziram o escore médio de dor em 14,6% e 19,3%, respectivamente, quando comparadas à pré-intervenção. A metanálise também avaliou o efeito do ETCC anodal sobre M1 em limiar de dor para participantes saudáveis e demonstrou aumento do limiar de dor [16]. É importante ressaltar o reduzido número de estudos que avaliam o efeito da ETCC sobre a dor crônica com foco em outras doenças reumatológicas além da fibromialgia.

O manejo farmacológico de dor crônica pode ser ineficaz [75] e apresenta risco de efeitos adversos importantes [71], fazendo com que haja um crescente interesse nas técnicas de neuromodulação para o tratamento da dor crônica. Mesmo com indícios de que a ETCC parece ser uma ferramenta auxiliar no tratamento da dor crônica, até o momento estudos com essa técnica em pacientes com artrite reumatoide são inexistentes na literatura.





*Figura 4. Posicionamento dos eletrodos de acordo com o sistema internacional de Eletroencefalograma 10/20 [72]: As setas mostram o posicionamento dos eletrodos em Fp2: região supraorbital direita e C3: região do córtex motor primário esquerdo (M1).*

### 3. JUSTIFICATIVA

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória de grande complexidade. Diversos fármacos foram desenvolvidos nas últimas décadas tendo como alvo os componentes imunes da inflamação. Contudo, mesmo com terapias anti-inflamatórias e imunossupressoras eficientes no controle da AR, muitos pacientes ainda referem sentir níveis importantes de dor crônica por neuroplasticidade do SNC, perpetuando a incapacidade física, problemas psicossociais, diminuição da atividade laboral e baixa qualidade de vida. Além disso, a dor crônica pode levar ao aumento de gastos públicos com a necessidade de mais visitas médicas, tratamentos medicamentosos ineficazes e benefícios financeiros por incapacidade. A estimulação transcraniana (uma técnica de estimulação neural não invasiva, com efeitos adversos mínimos e de fácil manuseio domiciliar) vem sendo uma ferramenta auxiliar promissora no tratamento de dores crônicas e distúrbios psicológicos em doenças que afetam o sistema nervoso central a longo prazo. Dessa forma, explorar a estimulação transcraniana por corrente contínua em pacientes com AR com baixos níveis de inflamação poderia impactar na melhora da dor, da funcionalidade, de aspectos psicológicos e da qualidade de vida geral, bem como diminuir custos de saúde para a sociedade.

### 4. MARCO CONCEITUAL

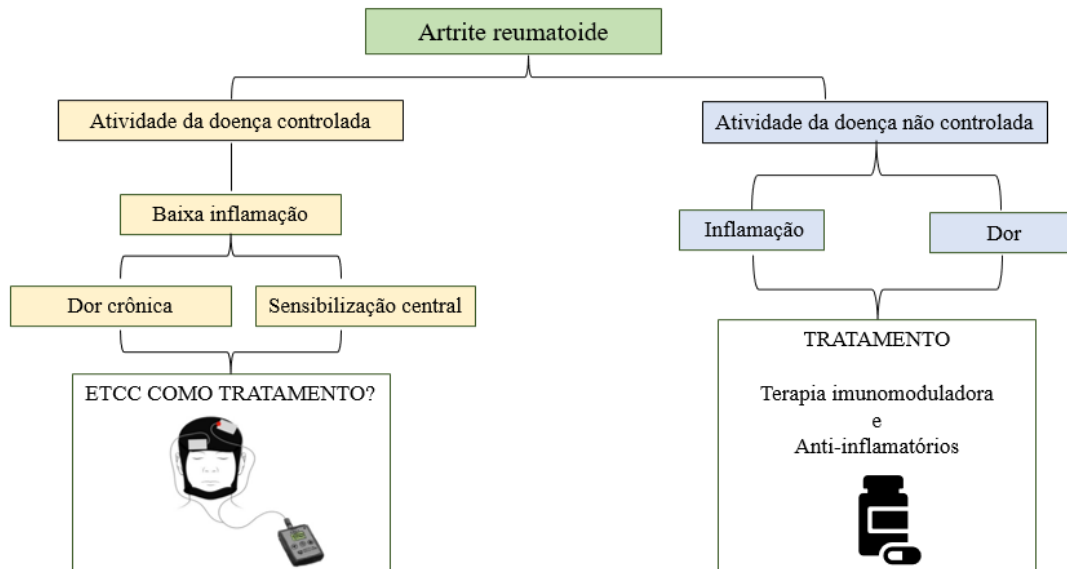


Figura 5. Mapa Conceitual

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. Objetivo Geral**

Avaliar a segurança e eficácia da estimulação transcraniana por corrente contínua domiciliar (ETCC-D) sobre os parâmetros de dor das pacientes com artrite reumatoide que experienciam dor persistente mesmo com baixos níveis de inflamação.

### **5.2. Objetivos específicos**

Avaliar o efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua à domicílio (ETCC-D) ativa com a ETCC-D *sham* sobre os parâmetros de:

- Segurança da ETCC;
- Adesão dos pacientes;
- Atividade da doença;
- Capacidade funcional;
- Fadiga;
- Alodinia;
- Parâmetros psicológicos;
- Qualidade de sono.

## Referências:

- [1] Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet* 2016;388:2023–38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8).
- [2] Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18001. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>.
- [3] Bas DB, Su J, Wigerblad G, Svensson CI. Pain in rheumatoid arthritis: models and mechanisms. *Pain Manag* 2016;6:265–84. <https://doi.org/10.2217/pmt.16.4>.
- [4] Meeus M, Vervisch S, De Clerck LS, Moorkens G, Hans G, Nijs J. Central Sensitization in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:556–67. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.08.001>.
- [5] Lampa J. Pain without inflammation in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2019;33:101439. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.101439>.
- [6] Sarzi-Puttini P, Salaffi F, Di Franco M, Bazzichi L, Cassisi G, Casale R, et al. Pain in rheumatoid arthritis: a critical review. *Reumatismo* 2014;66:18–27. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2014.760>.
- [7] Trouvin A-P, Perrot S. New concepts of pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2019;33:101415. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.04.007>.
- [8] Studenic P, Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Discrepancies between patients and physicians in their perceptions of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Rheum* 2012;64:2814–23. <https://doi.org/10.1002/art.34543>.
- [9] Khan NA, Spencer HJ, Abda E, Aggarwal A, Alten R, Ancuta C, et al. Determinants of discordance in patients' and physicians' rating of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:206–14. <https://doi.org/10.1002/acr.20685>.
- [10] Boyden SD, Hossain IN, Wohlfahrt A, Lee YC. Non-inflammatory Causes of Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:30. <https://doi.org/10.1007/s11926-016-0581-0>.
- [11] Lee YC, Frits ML, Iannaccone CK, Weinblatt ME, Shadick NA, Williams DA, et al. Subgrouping of Patients With Rheumatoid Arthritis Based on Pain, Fatigue, Inflammation, and Psychosocial Factors. *Arthritis & Rheumatology* 2014;66:2006–14. <https://doi.org/10.1002/art.38682>.
- [12] Latremoliere A, Woolf CJ. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J Pain* 2009;10:895–926. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012>.
- [13] Medeiros LF, de Souza ICC, Vidor LP, de Souza A, Deitos A, Volz MS, et al. Neurobiological Effects of Transcranial Direct Current Stimulation: A Review. *Front Psychiatry* 2012;3. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00110>.
- [14] Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJL, Wagner T, Rigonatti SP, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 2006;122:197–209. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.02.023>.

- [15] Ahn H, Woods AJ, Kunik ME, Bhattacharjee A, Chen Z, Choi E, et al. Efficacy of transcranial direct current stimulation over primary motor cortex (anode) and contralateral supraorbital area (cathode) on clinical pain severity and mobility performance in persons with knee osteoarthritis: An experimenter- and participant-blinded, randomized, sham-controlled pilot clinical study. *Brain Stimul* 2017;10:902–9. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.05.007>.
- [16] Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S. Does anodal transcranial direct current stimulation modulate sensory perception and pain? A meta-analysis study. *Clinical Neurophysiology* 2014;125:1847–58. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.01.020>.
- [17] Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1316–22. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204627>.
- [18] Marques Neto Joao Francisco Elenice Teixeira Goncalves Leila Fatima de Oliveira Barros Langen Maria de Fatima Lobato Cunha Sebastiao Radominski Sandra Maria de Oliveira Silvia Elisa Cury Fabiola Medeiros and Godofredo Chaves Sampaio. “Estudo Multicentrico Da Prevalencia Da Artrite Reumatoide Do Adulto Em Amostras Da Populacao Brasileira.” . *Rev Bras Reumatol* 1993;33:169–73.
- [19] Mota LMH da, Kakehasi AM, Gomides APM, Duarte ALBP, Cruz BA, Brenol CV, et al. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Advances in Rheumatology* 2018;58:2. <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0005-0>.
- [20] Anquetil F, Clavel C, Offer G, Serre G, Sebbag M. IgM and IgA Rheumatoid Factors Purified from Rheumatoid Arthritis Sera Boost the Fc Receptor– and Complement-Dependent Effector Functions of the Disease-Specific Anti–Citruinated Protein Autoantibodies. *The Journal of Immunology* 2015;194:3664–74. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402334>.
- [21] Zhao X, Okeke N, Sharpe O, Batliwalla FM, Lee AT, Ho PP, et al. Circulating immune complexes contain citrullinated fibrinogen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R94. <https://doi.org/10.1186/ar2478>.
- [22] Busch R, Kollnberger S, Mellins ED. HLA associations in inflammatory arthritis: emerging mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15:364–81. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0219-5>.
- [23] McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine* 2011;365:2205–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1004965>.
- [24] Van Gaalen FA, Van Aken J, Huizinga TWJ, Schreuder GMTh, Breedveld FC, Zanelli E, et al. Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2113–21. <https://doi.org/10.1002/art.20316>.
- [25] Gonzalez A IMKHCCDJ 3rd, TTRVGSE. Mortality trends in rheumatoid arthritis: the role of rheumatoid factor. *Jun*;35(6):1009-14. PMID: 18412312; PMCID: PMC2834198. . *J Rheumatol* 2008.
- [26] Zhang A, Lee YC. Mechanisms for Joint Pain in Rheumatoid Arthritis (RA): from Cytokines to Central Sensitization. *Curr Osteoporos Rep* 2018;16:603–10. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0473-5>.

- [27] van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32:174–87. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.10.005>.
- [28] Aletaha D, Smolen JS. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI) to monitor patients in standard clinical care. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:663–75. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.02.004>.
- [29] Farheen K, Agarwal SK. Assessment of Disease Activity and Treatment Outcomes in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2011;17:S09-S13. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2011.17.s9-b.S09>.
- [30] Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63. <https://doi.org/10.1002/acr.20621>.
- [31] Bruce B and JFFries. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Suppl 39: S14-8. Linical and Experimental Rheumatology* 2005;23,5. PMID: 16273780.
- [32] Mota LMH da ., CBA, BCV, PIA, R-FLS, BMB, FMVC de ., SNA da ., L-JP, GRDN, LRAC, & PG da RC. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. 52(2), 152–174. *Rev Bras Reumatol* 2012. <https://www.scielo.br/j/rbr/a/cGx8cNWtnB7ztKDKSNKMWMJ/>
- [33] Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 2020;161:1976–82. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>.
- [34] Martins Rocha T PSBABMBMLRVJCLMCP 30641538. Determinants of non-nociceptive pain in Rheumatoid Arthritis. *Acta Reumatol Port* 2018:291–303.
- [35] Schaible H, von Banchet GS, Boettger MK, Bräuer R, Gajda M, Richter F, et al. The role of proinflammatory cytokines in the generation and maintenance of joint pain. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1193:60–9. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05301.x>.
- [36] Cao Y, Fan D, Yin Y. Pain Mechanism in Rheumatoid Arthritis: From Cytokines to Central Sensitization. *Mediators Inflamm* 2020;2020:1–11. <https://doi.org/10.1155/2020/2076328>.
- [37] Guimarães MFBR, Pinto MR da C, Resende GG, Machado CJ, Vargas-Santos AB, Amorim RBC, et al. Discordance between the patient’s and physician’s global assessment in rheumatoid arthritis: Data from the REAL study—Brazil. *PLoS One* 2020;15:e0230317. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230317>.
- [38] Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain Suppl* n.d. 1986;3:S1-226. PMID: 3461421.
- [39] Ji R-R, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology* 2018;129:343–66. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002130>.
- [40] Martinez JE, Macedo AC, Pinheiro DF de C, Novato FC, Jorge CM, Teixeira DT. Perfil clínico e demográfico dos pacientes com dor músculo-esquelética crônica acompanhados nos três níveis

de atendimento de saúde de Sorocaba. *Acta Fisiátrica* 2004;11:67–71. <https://doi.org/10.11606/issn.2317-0190.v11i2a102479>.

- [41] Meyr AJ, Steinberg JS. The Physiology of the Acute Pain Pathway. *Clin Podiatr Med Surg* 2008;25:305–26. <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2008.02.012>.
- [42] Schnitzler A, Ploner M. Neurophysiology and Functional Neuroanatomy of Pain Perception. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2000;17:592–603. <https://doi.org/10.1097/00004691-200011000-00005>.
- [43] Report of the American College of Rheumatology Pain Management Task Force. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:590–9. <https://doi.org/10.1002/acr.20005>.
- [44] Baker JF, Long J, Mostoufi-Moab S, Denburg M, Jorgenson E, Sharma P, et al. Muscle Deficits in Rheumatoid Arthritis Contribute to Inferior Cortical Bone Structure and Trabecular Bone Mineral Density. *J Rheumatol* 2017;44:1777–85. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170513>.
- [45] Deitos A, Dussán-Sarria JA, de Souza A, Medeiros L, da Graça Tarragô M, Sehn F, et al. Clinical Value of Serum Neuroplasticity Mediators in Identifying the Central Sensitivity Syndrome in Patients With Chronic Pain With and Without Structural Pathology. *Clin J Pain* 2015;31:959–67. <https://doi.org/10.1097/AJP.000000000000194>.
- [46] Joharatnam N, McWilliams DF, Wilson D, Wheeler M, Pande I, Walsh DA. A cross-sectional study of pain sensitivity, disease-activity assessment, mental health, and fibromyalgia status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2015;17. <https://doi.org/10.1186/S13075-015-0525-5>.
- [47] Wigerblad G, Bas DB, Fernandes-Cerqueira C, Krishnamurthy A, Nandakumar KS, Rogoz K, et al. Autoantibodies to citrullinated proteins may induce joint pain independent of inflammation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:730–8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208094>.
- [48] Su J, Gao T, Shi T, Xiang Q, Xu X, Wiesenfeld-Hallin Z, et al. Phenotypic changes in dorsal root ganglion and spinal cord in the collagen antibody-induced arthritis mouse model. *Journal of Comparative Neurology* 2015;523:1505–28. <https://doi.org/10.1002/cne.23749>.
- [49] Ten Klooster PM, De Graaf N, Vonkeman HE. Association between pain phenotype and disease activity in rheumatoid arthritis patients: a non-interventional, longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther* 2019;21. <https://doi.org/10.1186/S13075-019-2042-4>.
- [50] Dickens C. The burden of depression in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40:1327–30. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.12.1327>.
- [51] Wolfe F, Michaud K. Predicting depression in rheumatoid arthritis: The signal importance of pain extent and fatigue, and comorbidity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2009;61:667–73. <https://doi.org/10.1002/ART.24428>.
- [52] Sheehy C, Murphy E, Barry M. Depression in rheumatoid arthritis - Underscoring the problem. *Rheumatology* 2006;45:1325–7. <https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEL231>.
- [53] Lapčević M, Vuković M, Gvozdrenović BS, Mioljević V, Marjanović S. Socioeconomic and therapy factor influence on self-reported fatigue, anxiety and depression in rheumatoid arthritis patients. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)* 2017;57:545–56. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.02.004>.

- [54] Repping-Wuts H, Van Riel P, Van Achterberg T. Fatigue in patients with rheumatoid arthritis: what is known and what is needed. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:207–9. <https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEN399>.
- [55] Repping-Wuts H, Fransen J, Van Achterberg T, Bleijenberg G, Van Riel P. Persistent severe fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Nurs* 2007;16:377–83. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2702.2007.02082.X>.
- [56] Pope JE. Management of Fatigue in Rheumatoid Arthritis. *RMD Open* 2020;6:e001084. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001084>.
- [57] Bourguignon C, Labyak SE, Taibi D. Investigating Sleep Disturbances in Adults With Rheumatoid Arthritis. *Holist Nurs Pract* 2003;17:241–9. <https://doi.org/10.1097/00004650-200309000-00005>.
- [58] Cunha BM da, Oliveira SB de, Santos-Neto LL dos. Coorte Sarar: atividade de doença, capacidade funcional e dano radiológico em pacientes com artrite reumatoide submetidos à artroplastia total de quadril e joelho. *Rev Bras Reumatol* 2015;55:420–6. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.12.012>.
- [59] Roehrs T, Diederichs C, Gillis M, Burger AJ, Stout RA, Lumley MA, et al. Nocturnal sleep, daytime sleepiness and fatigue in fibromyalgia patients compared to rheumatoid arthritis patients and healthy controls: A preliminary study. *Sleep Med* 2013;14:109–15. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.09.020>.
- [60] Drewes AM, Svendsen L, Taagholt SJ, Bjerregard K, Nielsen KD, Hansen B. Sleep in rheumatoid arthritis: a comparison with healthy subjects and studies of sleep/wake interactions. *Rheumatology* 1998;37:71–81. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/37.1.71>.
- [61] Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide Brasil. Ministério da Saúde. n.d. s.l; s.n; 30 set. 2015. ID: biblio-847633
- [62] Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med* 2016;375:2519–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1611593>.
- [63] Van Der Heijde DMFM, Van't Hof MA, Van Riel PLCM, Theunisse LAM, Lubberts EW, Van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49:916–20. <https://doi.org/10.1136/ARD.49.11.916>.
- [64] Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, Verstappen SMM, Aggarwal A, Alten R, et al. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2010;12. <https://doi.org/10.1186/AR2951>.
- [65] Serrano PV, Zortea M, Alves RL, Beltrán G, Bavaresco C, Ramalho L, et al. The effect of home-based transcranial direct current stimulation in cognitive performance in fibromyalgia: A randomized, double-blind sham-controlled trial. *Front Hum Neurosci* 2022;16. <https://doi.org/10.3389/FNHUM.2022.992742>.
- [66] Naomi L, Adachi S, De Oliveira C, Vercelino R, Cristina De Macedo I, Laste G, et al. Evaluation of different procedure involved in the Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) technique



experimental application. *Clin Biomed Res* 2017;37:63–72. <https://doi.org/10.4322/2357-9730.71299>.

- [67] Carvalho F, Brietzke AP, Gasparin A, dos Santos FP, Vercelino R, Ballester RF, et al. Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation Device Development: An Updated Protocol Used at Home in Healthy Subjects and Fibromyalgia Patients. *Journal of Visualized Experiments* 2018. <https://doi.org/10.3791/57614>.
- [68] Zortea M, Ramalho L, Alves RL, Alves CF da S, Braulio G, Torres IL da S, et al. Transcranial Direct Current Stimulation to Improve the Dysfunction of Descending Pain Modulatory System Related to Opioids in Chronic Non-cancer Pain: An Integrative Review of Neurobiology and Meta-Analysis. *Front Neurosci* 2019;13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01218>.
- [69] Angius L, Mauer AR, Hopker J, Pascual-Leone A, Santarnecchi E, Marcora SM. Bilateral extracephalic transcranial direct current stimulation improves endurance performance in healthy individuals. *Brain Stimul* 2018;11:108–17. <https://doi.org/10.1016/J.BRS.2017.09.017>.
- [70] Pacheco-Barrios K, Cardenas-Rojas A, Thibaut A, Costa B, Ferreira I, Caumo W, et al. Methods and strategies of tDCS for the treatment of pain: current status and future directions. *Expert Rev Med Devices* 2020;17:879–98. <https://doi.org/10.1080/17434440.2020.1816168>.
- [71] Boggio PS, Zaghi S, Lopes M, Fregni F. Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers. *Eur J Neurol* 2008;15:1124–30. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02270.x>.
- [72] Suchting R, Colpo GD, Rocha NP, Ahn H. The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Inflammation in Older Adults With Knee Osteoarthritis: A Bayesian Residual Change Analysis. *Biol Res Nurs* 2020;22:57–63. <https://doi.org/10.1177/1099800419869845>.
- [73] Brietzke AP, Zortea M, Carvalho F, Sanches PRS, Silva DPJr, Torres IL da S, et al. Large Treatment Effect With Extended Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation Over Dorsolateral Prefrontal Cortex in Fibromyalgia: A Proof of Concept Sham-Randomized Clinical Study. *J Pain* 2020;21:212–24. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.06.013>.
- [74] Khedr EM, Omran EAH, Ismail NM, El-Hammady DH, Goma SH, Kotb H, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on pain, mood and serum endorphin level in the treatment of fibromyalgia: A double blinded, randomized clinical trial. *Brain Stimul* 2017;10:893–901. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.06.006>.
- [75] Moore A, Derry S, Eccleston C, Kalso E. Expect analgesic failure; pursue analgesic success. *BMJ* 2013;346:f2690–f2690. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2690>.