**Projeto de Pesquisa de Iniciação Científica**

**Neuroplasticidade em pacientes com dor crônica submetidos a tACS: EEG, dados comportamentais e medidas de dor.**

Instituição: Universidade Federal do ABC (UFABC) e Hospital das Clínicas FMUSP

2022

**Resumo:**

A dor crônica é uma doença extremamente prevalente na população, estimando-se que cerca de 30% da população global padeça por ela. Além disso, é muito estudada atualmente com os avanços da medicina, principalmente em pesquisas neurológicas que conseguiram observar que há alterações funcionais, vistas do eletroencefalograma, no cérebro de paciente de dor crônica. O tratamento dessa doença ainda é muito discutido, uma vez que a farmacologia gera efeitos adversos e não é 100% comprovada. Alguns estudos mostram que a estimulação cerebral em pacientes com dor crônica pode ser efetiva pela melhora do quadro clínico, porém ainda não se sabe os mecanismos neurológicos que estão presentes nessa mudança positiva do quadro. Está sendo pesquisado então, tratamentos que deem menos efeitos adversos e que possam ser equivalentemente efetivos, começou-se a pesquisar sobre o uso do tACS na dor crônica. tACS é uma estimulação neurológica não invasiva que mostrou efeitos positivos no tratamento de diversas patologias, psiquiátricas e neurológicas, sendo uma técnica de estimulação cerebral que consegue modular as oscilações cerebrais e, dado que os pacientes com dor têm alterações no processamento cerebral em repouso e afetivo, pode ser plausível que a tACS consegue provocar mudanças relevantes. O objetivo deste projeto é observar o mecanismo neurofisiológico da neuromodulação do tdcs na redução da dor em pacientes com dor crônica. O projeto se baseia na observação da funcionalidade do cérebro antes e depois da estimulação, via EEG, para se observar a possível neuromodulação. O projeto possuirá dois grupos, um com pacientes saudáveis e outro com pacientes com dor crônica. No grupo de pacientes com dor crônica, o EEG será medido antes e após uma sessão de tACS. No grupo de pessoas saudáveis, apenas será realizada uma sessão de EEG para coletar dados em repouso e de processamento emocional. A sessão de tACS ativa será efetuada com estimulação anódica em CP3 e catódica na região supra orbital direita, com uma intensidade de 0.4 mA e uma frequência de 10 Hz durante vinte minutos com o paciente em repouso. Na sessão de tACS sham será simulada uma sessão de tACS. As medidas da dor, assim como as mudanças nos parâmetros do EEG bem em repouso ou bem em resposta a estímulos afetivos serão considerados os desfechos principais desta pesquisa. Espera-se que sejam observadas diferenças significativas no grupo de pacientes com dor crônica após a tACS ativa (em comparação com a sessão antes da tACS) e que a tACS produza valores semelhantes aos do grupo de pessoas saudáveis nos desfechos principais.

**Abstract:**

Chronic pain is an extremely prevalent disease in the population, with an estimated 30% of the global population suffering from it. In addition, it is currently much studied with advances in medicine, especially in neurological research that managed to observe that there are functional changes, seen from the electroencephalogram, in the brain of chronic pain patients. The treatment of this disease is still much discussed, since pharmacology generates adverse effects and is not 100% proven.Some studies show that brain stimulation in patients with chronic pain can be effective by improving the clinical condition, but the neurological mechanisms that are present in this positive change in the condition are not yet known. So, treatments that have fewer adverse effects and that can be equivalently effective are being researched, and research began on the use of tACS in chronic pain. tACS is a non-invasive neurological stimulation that has shown positive effects in the treatment of several pathologies, psychiatric and neurological, being a brain stimulation technique that manages to modulate brain oscillations and, given that patients with pain have changes in brain processing at rest and affective, it may be plausible that tACS can bring about relevant changes. The objective of this project is to observe the neurophysiological mechanism of tdcs neuromodulation in pain reduction in patients with chronic pain. The project is based on the observation of brain functionality before and after stimulation, via EEG, to observe possible neuromodulation. The project will have two groups, one with healthy patients and the other with patients with chronic pain. In the group of patients with chronic pain, the EEG will be measured before and after a tACS session. In the group of healthy people, only one EEG session will be performed to collect resting and emotional processing data. The active tACS session will be performed with anodic stimulation in CP3 and cathodic stimulation in the right supraorbital region, with an intensity of 0.4 mA and a frequency of 10 Hz for twenty minutes with the patient at rest. In the tACS sham session, a tACS session will be simulated. Pain measurements, as well as changes in EEG parameters well at rest or well in response to affective stimuli will be considered the main outcomes of this research. It is expected that significant differences will be observed in the group of patients with chronic pain after active tACS (compared to the session before tACS) and that tACS will produce similar values ​​to the group of healthy people in the main outcomes.

**1. Introdução e Justificativa:**

Avanços recentes nas **técnicas de neuroimagem**, como eletroencefalografia (EEG) e ressonância magnética funcional (fMRI) aprofundaram a compreensão da função cerebral dos processos cognitivos, tais como atenção, memória e emoções, tanto em pessoas saudáveis, ​quanto em pacientes com diferentes transtornos neurológicos e psiquiátricos (WILLIAMS, 2016). Estudos de neuroimagem também têm demonstrado nas últimas décadas que pacientes com **dor crônica** apresentam alterações estruturais e funcionais no cérebro (APKARIAN et al., 2005)). A atividade e conectividade dessas regiões agrupadas sob o nome de 'rede da dor' inclui os córtices somatossensoriais primários e secundários, insular, cingulado anterior e pré-frontal, bem como o tálamo e substância cinzenta periaquedutal. Para alguns autores, a rede representaria o correlato cerebral dessa memória para a dor e seria responsável pela sua manutenção a longo prazo (BALIKI et al., 2008). Em concordância com essa ideia, demonstrou-se que essa rede apresenta mudanças significativas na ativação e conectividade durante o estado do repouso, bem como na morfologia das estruturas cerebrais dessa rede em pacientes com dor crônica (CIFRE et al., 2012; POMARES et al., 2017). Portanto, a evidência científica atual sugere que a cronificação da dor causa alterações significativas na função e estrutura cerebral, e que intervenções terapêuticas devem ser desenvolvidas para minimizar e reduzir os efeitos a longo prazo da dor.

Além disso, a pesquisa na dor crônica revelou que as alterações cerebrais apresentadas por pacientes com dor crônica podem modificar o processamento das informações sensoriais, emocionais e cognitivas relacionadas à dor. Assim, por exemplo, demonstrou-se que o padrão de hiperexcitabilidade cortical que mostram os pacientes com dor crônica podem ser modulados por fatores emocionais (depressão, ansiedade), cognitivo (catastrofismo) e social (suporte social percebido) (BALENZUELA et al., 2010; CIFRE et al., 2012; COSTA et al., 2017; DEHGHAN et al., 2016; DUSCHEK et al., 2012; GONZÁLEZ-ROLDAN et al., 2011; GONZÁLEZ-ROLDÁN et al., 2013; MENESES et al., 2016; MONTOYA, 2018; MONTOYA et al., 2006; MONTOYA, 2010; ROSSELLÓ et al., 2015; TAGLIAZUCCHI et al., 2011); Esses estudos revelaram que a dor crônica pode levar a alterações funcionais relevantes tanto durante o processamento de informações corporais dolorosas como não dolorosas, e que o processamento emocional e cognitivo destes pacientes se encontra fundamentalmente alterado. Particularmente destacáveis são também os estudos sobre alterações em redes cerebrais associadas à dor crônica durante o repouso (BALENZUELA et al., 2010; CIFRE et al., 2012; GONZÁLEZ-ROLDAN et al., 2011; TAGLIAZUCCHI et al., 2011). Assim, por exemplo, demonstrou-se que os pacientes com fibromialgia têm um aumento significativo na conectividade funcional entre o giro cingulado e a insula (ambas regiões do cérebro envolvidas no processamento da dor), juntamente com uma redução significativa na conectividade funcional entre a ínsula e a matéria cinzenta periaqueductal (envolvida na modulação e inibição da dor) (CIFRE et al., 2012). Esses estudos demonstraram que a conectividade funcional de pacientes com dor crônica apresentava características diferenciais em relação a voluntários saudáveis mesmo na ausência de qualquer tipo de estimulação ou tarefa dolorosa.

Em relação a este projeto, considera-se que o EEG seria um equipamento de alta qualificação para conseguir observar as reações diretas no córtex humano, tanto durante o repouso, quanto perante estímulos afetivos, e constituir um indicador significativo de patologia ou de alterações afetivas (COAN; ALLEN, 2004a, 2004b)Neste sentido, observa-se que os estímulos afetivos causam mudanças significativas nas diferentes bandas de frequência dos ritmos cerebrais: alfa (8-12 Hz), beta (13-35 Hz), teta (4-8 Hz) e delta (<4 Hz). O registro de EEG eliciado por estímulos afetivos (potenciais evocados ou *event-related potentials*, em inglês) também possui grande relevância para pesquisas no âmbito neurológico e psiquiátrico. Diversos trabalhos envolvem os potenciais evocados para processamento emocional e avaliação eletrofisiológica em distúrbios psiquiátricos.

No caso da dor crônica, vários estudos de EEG sobre o processamento afetivo produziram resultados promissores, embora não consistentes. Por exemplo, Montoya et al. (2005) relataram uma modulação emocional mais forte de potenciais relacionados a eventos somatossensoriais (ERPs) em pacientes com dor crônica do que controles saudáveis. Diferenças nas amplitudes de ERP (P50, N80) de acordo com o contexto emocional (visualização de imagens agradáveis ​​e desagradáveis) foram maiores nos pacientes do que nos controles. No mesmo sentido, Gonzalez-Roldan et al. (2013) registraram o EEG durante a apresentação de expressões faciais de emoção (potenciais evocados). Comparados aos controles, os pacientes com dor crônica exibiram maiores amplitudes de N100 e oscilações espontâneas mais fortes na banda teta quando expostos a expressões de dor e raiva do que a expressões neutras. A modulação emocional mais forte dos potenciais evocados e as oscilações teta sugeriram maior suscetibilidade do processamento nervoso central à estimulação afetiva nos pacientes com dor crônica. Outros estudos de potenciais evocados investigaram o processamento emocional usando uma tarefa implícita com resultados controversos (FISCHER-JBALI et al., 2021; SITGES et al., 2018). Em tarefas desse tipo, a atenção do sujeito é direcionada para longe das características emocionais de um estímulo, o que impede o processamento consciente de seu conteúdo afetivo. Em geral, os pacientes apresentaram amplitudes mais baixas no componente P2 e potenciais positivos tardios (*late positive potentials* ou *LPP*, em inglês)(470-990 ms após o início do estímulo), juntamente com uma amplitude N250 maior do que os controles, quando precisam nomear a cor do quadro das imagens (FISCHER-JBALI et al., 2021), mas não quando ter que decidir o sexo das pessoas que estavam expressando as emoções diferentes (SITGES et al., 2018).

Com base em achados anteriores que apontam para hiperexcitabilidade do sistema nervoso central em pacientes com dor crônica, também vale a pena considerar se as **técnicas de neuromodulação** podem reverter as alterações estruturais e funcionais que a dor crônica causa no cérebro e, consequentemente, ao alívio da dor nesses pacientes. Nesse sentido, estudos recentes têm demonstrado que alterações na atividade cerebral por meio do treinamento de neurofeedback podem ser eficazes no caso de dor crônica por meio do EEG. Assim, por exemplo, verificou-se que o treinamento de neurofeedback reforçando a atividade do ritmo sensório-motor (12-15Hz em Cz) e reduzindo teta (4-7 Hz) e beta (22-30 Hz) produz uma melhora significativa (JENSEN et al., 2013).

Juntamente com esses achados sobre neurofeedback, pesquisas sobre a modulação da excitabilidade do córtex cerebral por **estimulação elétrica não invasiva** (BARASH et al., 1980) podem ajudar a compreender melhor os efeitos que a reversão da plasticidade produz para a melhora dos sintomas clínicos de muitas patologias (ANTAL et al., 2013). A estimulação direta transcraniana (tDCS) e a estimulação por corrente alternada (tACS) são técnicas neuromodulatórias não invasivas de estimulação cerebral que podem modular as redes cerebrais, alterar a cognição e o comportamento (LEFAUCHEUR et al., 2017; STAGG et al., 2013; STAGG et al., 2018) Uma vantagem dessas técnicas neuromodulatórias é que elas representam uma intervenção não farmacológica, não invasiva, que pode ser usada em ambientes hospitalares, ambulatoriais e domiciliares para melhorar os sintomas de dor crônica. Durante a tDCS, uma corrente fraca (1-2 mA) passa pelo córtex modulando não apenas os potenciais da membrana neuronal da área estimulada subjacente, mas também os circuitos cerebrais neuronais em um nível subliminar (CHASE et al., 2020; NITSCHE et al., 2009; STAGG et al., 2013). A tDCS anódico aumenta e a tDCS catódico suprime a excitabilidade neuronal, o que também é chamada de equilíbrio de excitação/inibição neural (ZHAO et al., 2020). De fato, a tDCS anódica e catódica mostrou melhora dependente da tarefa do desempenho cognitivo em participantes saudáveis, além de aumentar a atenção e efeitos analgésicos duradouros em pacientes com dor crônica e esclerose múltipla (BRÜCKNER et al., 2017); Assim, a tDCS altera o funcionamento do sistema nervoso central e, assim, produz um impacto na cognição e no comportamento (por exemplo, tomada de risco, processos inibitórios, regulação emocional, etc.) na população saudável e clínica (esquizofrenia, dor crônica e neuropática, etc.) (CHASE et al., 2020; IRONSIDE et al., 2019; LI et al., 2019). No entanto, pouco se sabe sobre como os correlatos eletrofisiológicos de cognição e emoção são afetados após a tDCS.

A estimulação transcraniana por corrente alternada (tACS) também demonstrou ser capaz de interagir com oscilações na atividade neural e provocar mudanças comportamentais específicas no córtex visual (KANAI et al., 2008) e nos córtices sensório-motores (FEURRA et al., 2013) Em particular, a tACS no córtex somestésico na faixa de frequência alfa (10-14 Hz) e gama alta (52-70 Hz) mostrou produzir sensações táteis na mão contralateral (MÁRQUEZ-RUIZ et al., 2016), enquanto a tACS no córtex motor na faixa de 20 Hz aumentou a excitabilidade corticoespinhal (medida com potenciais evocados motores). A tACS no córtex somestésico em 10 Hz pode até ser usada como estímulo condicionado durante o condicionamento clássico de sensações táteis em animais (MÁRQUEZ-RUIZ et al., 2016). Este tipo de estimulação é especialmente relevante devido à alteração das oscilações cerebrais em repouso que os doentes com dor crónica apresentam. Além disso, há a hipótese de que tACS de baixa intensidade (0,4 mA) e baixa frequência (10 Hz) pode ter efeitos inibitórios no córtex somatossensorial e, portanto, reduz a hiperexcitabilidade e a dor em pacientes com dor crônica.

Nesse sentido, levando em consideração que o processamento cerebral de estímulos afetivos é significativamente alterado em pacientes com dor crônica (MONTOYA, 2018)parece plausível que, se a tACS altera efetivamente a excitabilidade neuronal, os correlatos cerebrais da dor e o processamento afetivo também devem ser modulados nesta população. No entanto, os estudos de tACS até o momento são escassos e apresentam resultados inconsistentes (AHN et al., 2019; ARENDSEN et al., 2018; MAY et al., 2021). Assim, por exemplo, o único estudo com pacientes com dor lombar crônica (AHN et al., 2019) mostrou que a tACS (2 mA, 10 Hz, 40 minutos) no córtex prefrontal aumentou significativamente as oscilações alfa na região somatossensorial em comparação com a estimulação simulada. Além disso, o aumento induzido pela estimulação das oscilações alfa na região somatossensorial foi correlacionado com o alívio da dor. Dois outros estudos investigaram os efeitos da tACS na dor experimental breve fásica (ARENDSEN et al., 2018) ou tônica (MAY et al., 2021) em participantes saudáveis. No estudo de Arendsen et al. (2018), a experiência de dor durante a tACS (2 mA, 10 Hz) sobre o córtex somatossensorial foi significativamente reduzida em comparação com a estimulação simulada, mas apenas quando a intensidade de um estímulo futuro era incerta. No estudo de May et al. (2021), eles aplicaram tACS (1 mA, 10 minutos) em frequências alfa (10 Hz) e gama (80 Hz) nos córtices somatossensorial e pré-frontal durante a dor experimental tônica. No entanto, os autores encontraram resultados inconclusivos, porque descobriram que apenas a alfa tACS sobre o córtex somatossensorial induziu uma redução significativa da dor, e apenas naqueles participantes que responderam melhor à estimulação cerebral.

O objetivo desta pesquisa baseia-se no estudo da neuroplasticidade após uma sessão de tACS em frequência alfa (10 Hz, 20 minutos) com estimulação anódica sobre o córtex somatossensorial primário no hemisfério esquerdo (CP3) em pacientes adultos com dor crônica. Os desfechos principais são as medidas da dor, a atividade elétrica cerebral (EEG) em repouso e um teste de reatividade emocional monitorado por um EEG, antes e após a sessão. A pesquisa terá dois grupos, sendo um grupo ativo, o qual receberá a tACS por 20 minutos, e um grupo controle ou sham. O grupo sham não receberá estímulo elétrico, no entanto, será simulado o uso desse nos 20 minutos. Os dois grupos serão monitorados por EEG, antes e depois da sessão tACS ativa ou simulada (sham). Ademais, uma mostra de pessoas saudáveis que não receberam a tACS, será usada para examinar se as mudanças no EEG provocadas pela tACS em pacientes com dor crônica podem-se considerar similares as que apresentam as pessoas sem dor crônica.

**2. Objetivos:**

O objetivo principal desta pesquisa é analisar a neuroplasticidade em pacientes com dor crônica, após uma sessão de tACS. Para tal fim, iremos coletar a atividade cerebral de pacientes com dor crônica mediante o EEG antes e depois de uma sessão de tACS (0.4 mA, 10 Hz, 20 minutos, ánodo sobre córtex somatossensorial primário, catodo sobre região supraorbital) em um grupo de tratamento ativo e um grupo SHAM. Ademais, o EEG será coletado em um grupo de pessoas saudáveis (controle), que não irão receber a tACS. Além disso, se examinarão a atividade cerebral em repouso (antes da sessão de tACS) em diferentes bandas de frequência, assim como os potenciais evocados desencadeados por estímulos afetivos durante uma tarefa emocional no grupo completo de pacientes com dor crônica e um grupo de voluntários saudáveis. Os objetivos particulares da pesquisa são os seguintes:

1. Examinar se a densidade de potência das diferentes bandas de frequência do EEG em repouso muda após uma sessão de tACS no grupo ativo, mas não no grupo SHAM. Espera-se que as mudanças que acontecem nos pacientes com dor crônica do grupo ativo sejam similares às que apresentam os controles saudáveis antes da tACS (em repouso). Espera-se também que o grupo SHAM não apresente mudanças significativas em comparação com antes da tACS.
2. Analisar se os componentes dos potenciais evocados desencadeados por estímulos afetivos mudam depois da sessão com tACS. No grupo de dor crônica que recebe a tACS ativa espera-se que as amplitudes dos componentes dos potenciais evocados (P1, N170, P2, N250 e LPP) sejam similares às que apresentaram os controles. Não se esperam diferenças significativas no grupo SHAM.

**3. Detalhamento das atividades a serem desenvolvidas pela bolsista:**

O projeto será executado em 12 meses e a bolsista desenvolverá todas as atividades descritas no item 4. Em particular, a bolsista será responsável pela pesquisa bibliográfica e para o recrutamento dos pacientes e pessoas saudáveis, assim como pela análise dos dados e pela entrega de um rascunho com os principais achados em forma de artigo científico.

Ressalta-se que a candidata já está envolvida com as atividades do projeto, tendo já feito treinamento do uso da tDCS/tACS e EEG previamente, com ajuda de pesquisadores da área de Neurociências da Universidade Federal do ABC.

**4. Materiais e Métodos:**

**4.1. População:**

Serão examinadas duas amostras de sujeitos: uma composta por pacientes com dor crônica (n=40, 20 mulheres) e outra composta por pessoas saudáveis (n=20, 10 mulheres). À amostra de pacientes com dor crônica será adulta (entre 18 e 55 anos), com diagnóstico prévio de dor crônica (mais de 6 meses de presença da dor) por um profissional da área (reumatologia, neurologia, medicina de família) e capacidade para compreender e seguir instruções em português (avaliado mediante conversa pela pesquisadora). O valor de N=40 na amostra de pacientes com dor crônica foi calculado para um tamanho do efeito (*effect size*, em inglês) de 0.30, uma potência de 95% e um nível de significação (*alpha*) de 0.05. Este número de participantes está em concordância com outros estudos que mostraram efeitos significativos da tACS na redução da dor em pacientes com dor crônica.

À amostra de voluntários saudáveis será recrutada em função da idade e sexo dos pacientes com dor crónica (matching), e sem diagnostico da dor crônica.

Os critérios de exclusão para todos os participantes serão: diagnóstico de quaisquer transtornos neurológicos ou psiquiátricos, consumo de psicotrópicos ou drogas, déficits na visão ou na audição (sem correção mediante óculos ou audiofones), e qualquer restrição que impedia o uso de tACS (implantes, fobias, alergias) avaliado mediante checklist pela pesquisadora. Os medicamentos que os pacientes estão tomando no momento da pesquisa não serão retirados, mas a avaliação será feita ao menos 8 horas depois do último remédio consumido e se anotaram os medicamentos que habitualmente tomam os pacientes.

O Termo de Consentimento Livre Esclarecido para a participação da pesquisa será assinado por cada voluntário previamente, sendo explicado os efeitos adversos que podem ocorrer pela pesquisa.

**4.2. Questionários**

Para a descrição clínica da amostra de pacientes, os participantes preencheram os seguintes questionários para a caracterização da dor crónica:

* Entrevista semiestruturada breve sobre localização, intensidade, fatores desencadeantes, tratamentos já realizados, remédios e doses consumidas habitualmente, etc.). Esta entrevista já foi usada em diversas publicações sobre a dor crônica.
* Versão curta do McGill Pain Inventory (Melzack, 1975)
* West-Haven Yale Multi-Dimensional Pain Inventory (Kerns et al., 1985)
* Beck´s Depression Inventory (Beck et al., 1969)
* State–Trait Anxiety Inventory (Spielberger et al., 1970)

**4.3. Estimulação elétrica com corrente alternada (tACS)**

A amostra de pacientes com dor crônica será dividida no grupo tACS ativa (n=20, 10 mulheres) ou no grupo tACS sham (n=20, 10 mulheres). O grupo da tACS ativa receberá a estimulação anódica em CP3 e catódica na região supra orbital direita, a 0.4 mA e 10 Hz durante vinte minutos com o paciente em repouso. Já no grupo tACS sham (controle), a colocação dos eletrodos será feita igualmente ao grupo ativo, mas com desligamento do equipamento 30 segundos depois de começar a sessão de 20 minutos.

Todos os participantes preencherão um questionário de autorrelato após a estimulação para explorar as sensações corporais (por exemplo, coceira, dor, queimação, gosto metálico/ferro) induzida pela intervenção juntamente com a sua duração e efeito no bem-estar geral (ANTAL et al., 2013)

**4.4. Tarefas experimentais para análise da atividade cerebral**

Antes e depois da sessão de tACS, todos os participantes realizaram duas tarefas.

* Primeiramente, os participantes serão solicitados a permanecer em repouso por 6 minutos com os olhos fechados e sem adormecer.
* Em seguida, será realizada uma tarefa de processamento emocional. Nesta tarefa, os participantes serão solicitados a observar uma expressão facial emocional que será apresentada com uma caixa colorida e responderão com um teclado de acordo com a cor da caixa. O material de estímulo consistirá em fotos de rostos extraídos do Montreal Pain and Affective Face (SIMON et al., 2006) .Os rostos exibirão três expressões emocionais diferentes (raiva, dolorosa, feliz), além de neutras. Cada categoria emocional será representada por 48 expressões faciais (24 masculinas, 24 femininas), todas com tamanho de 450 × 490 pixels (13 × 14 cm) e exibidas em vista frontal. Cada imagem será cercada por uma moldura colorida de 5 pixels (vermelho, amarelo, verde ou azul; todos 25%). As imagens serão apresentadas sequencialmente em ordem pseudoaleatória, com a restrição de que não mais que duas faces da mesma categoria possam aparecer sucessivamente. Cada imagem será exibida por 300 ms, precedida por uma cruz de fixação de 1750 ms e seguida por uma tarefa de decisão. Os intervalos entre estímulos (tela branca) variam aleatoriamente entre 700 e 2300 ms. Esta tarefa foi usada com sucesso em um experimento recente (FISCHER-JBALI et al., 2021)

Durante a execução das duas tarefas, o EEG (descrito abaixo) será coletado. O mesmo procedimento será repetido depois da sessão de tACS. No caso dos voluntários saudáveis, sem intervenção, será realizada apenas uma coleta de EEG em repouso e uma coleta de EEG com a tarefa de expressões faciais de emoções.

**4.5. Registro da atividade cerebral mediante EEG**

A atividade cerebral será coletada mediante EEG com 45 eletrodos posicionados em regiões frontais (Fp1, Fpz, Fp2, AF3, AF4, F5, F3, F1, Fz, F2, F4, F6, FC5, FC3, FC1, FC2, FC4, FC6), centrais (C5, C3, C1, Cz, C2, C4, C6, CP5, CP3, CP1, CPz, CP2, CP4, CP6) e parieto-occipitais (P5, P3, P1, Pz, P2, P4, P6, PO3, POz, PO4, O1, Oz, O2) segundo o sistema internacional 10-10. Um eletrodo de terra será colocado na posição AFz e a referência será colocada na posição FCz. Os dados serão gravados a uma taxa de amostragem de 1000 Hz.

**4.6. Desfechos: Ratings e dados psicofisiológicos**

Os ratings da dor, assim como as mudanças nos parâmetros do EEG bem em repouso (potência das bandas de frequência) ou bem em resposta a estímulos afetivos (amplitude dos potenciais evocados desencadeados pelos estímulos) serão considerados os desfechos principais desta pesquisa.

**Ratings da dor.** Para os ratings da dor, serão utilizadas duas escalas visual-analógica (10 cm) para examinar a intensidade e a desagradabilidade da percepção da dor antes e depois da sessão de tACS.

**Parâmetros comportamentais**. Os parâmetros comportamentais incluirão o tempo de reação e o número de respostas corretas para cada categoria (raiva, dolorosa, feliz, neutra) na tarefa de processamento emocional.

**Atividade cerebral.** Os sinais de EEG serão processados offline (filtragem, segmentação, rejeição de artefatos) com Matlab usando EEGLAB (DELORME; MAKEIG, 2004). Os seguintes parâmetros do EEG serão extraídos, analisados e usados como desfechos principais para comprovar as mudanças provocadas pela tACS:

* Densidades de potência nas bandas de frequência delta (5–4 Hz), theta (4–8 Hz), alpha (8–12 Hz), e beta (12–30 Hz) para a tarefa em repouso.
* As seguintes janelas de tempo (em milissegundos) após o início do estímulo serão definidas para cálculo de amplitudes na tarefa de processamento emocional (descrita acima): P1 (70–150 ms), N170 (130–210 ms), P2 (200–380 ms), N250 (330–440 ms) e LPP ( 470–990 ms).

**4.7 Análise estatístico dos dados**

Os dados comportamentais, os dados de EEG (espectros de potência em repouso e amplitudes dos componentes dos potenciais evocados) e os ratings de dor serão analisados usando ANOVAs com o fator entre sujeitos do grupo de tratamento (tACS vs. sham) e o fator de tempo dentro dos sujeitos (pré- vs. pós-intervenção). Além disso, o fator intra-sujeitos da categoria emocional (raiva vs. doloroso vs. feliz vs. neutro) será incluído para o EEG (amplitudes dos componentes dos potenciais evocados) e parâmetros comportamentais da tarefa emocional.

Por fim, será realizada uma análise das possíveis diferenças entre os grupos de pacientes (dependendo do tratamento) e o grupo de pessoas saudáveis ​​em termos de dados comportamentais, classificações e EEG usando ANOVAs unidirecionais.

**5. Resultados previstos e seus respectivos indicadores de avaliação:**

Espera-se que o resultado dessa pesquisa esteja em concordância com os estudos prévios do assunto. Sendo assim, primeiramente, se espera que sejam observadas diferenças significativas entre os grupos de pacientes com dor crônica e as pessoas saudáveis antes da intervenção com tACS. Espera-se também que os pacientes do grupo tACS ativa mostram uma variação significativa pós-intervenção (em relação aos valores da pré-intervenção) em termos de parâmetros de EEG (em repouso e durante a imagem afetiva), bem como em dados comportamentais e ratings de dor. Espera-se também que isso não aconteça no grupo da tACS sham. Por fim, espera-se que as mudanças que ocorrem no grupo da tACS ativa tenham valores próximos aos que ocorrem na amostra de pessoas saudáveis ​​sem intervenção.

**6. Cronograma de execução:**

01/08/2022 - 31/08/2022. Pesquisa bibliográfica (atualização da literatura científica sobre tACS e dor crônica)

01/08/2022 - 30/09/2022. Preparação do laboratório (provas piloto para comprovar o bom funcionamento dos aparelhos)

01/08/2022 - 30/11/2022. Recrutamento de pacientes e pessoas saudáveis.

01/10/2022 - 31/05/2023. Coleta de dados

01/11/2022 - 30/11/2022. Análises preliminares dos primeiros dados

01/06/2023 - 30/06/2023. Análises definitivos dos dados

01/07/2023 - 31/07/2023. Discussão dos dados e rascunho de artigo científico

**7. Execução, viabilidade e financiamento:**

A infraestrutura necessária para execução dos métodos contemplados neste projeto encontra-se já instalada na sala designada como laboratório de EEG no ambulatório de fisioterapia do Hospital de Clínicas (São Paulo) sob coordenação de pesquisadores da FMUSP e da UFABC.

Os pacientes com dor crônica serão recrutados pelo bolsista através do ambulatório de fisioterapia do Hospital de Clínicas (São Paulo) (FMUSP).

Os equipamentos de EEG e tACS foram aprovados para pesquisa pelo Instituto de Neurociências da UFABC.

REFERENCIAS

AHN, S. et al. Identifying and Engaging Neuronal Oscillations by Transcranial Alternating Current Stimulation in Patients With Chronic Low Back Pain: A Randomized, Crossover, Double-Blind, Sham-Controlled Pilot Study. Journal of Pain, v. 20, n. 3, p. 277.e1-277.e11, 1 mar. 2019.

ANTAL, A.; PAULUS, W. Transcranial alternating current stimulation (tACS). Frontiers in Human Neuroscience, n. JUN, 10 jun. 2013.

APKARIAN, A. V. et al. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. European Journal of Pain, v. 9, n. 4, p. 463, 2005.

ARENDSEN, L. J.; HUGH-JONES, S.; LLOYD, D. M. Transcranial Alternating Current Stimulation at Alpha Frequency Reduces Pain When the Intensity of Pain is Uncertain. Journal of Pain, v. 19, n. 7, p. 807–818, 1 jul. 2018.

BALENZUELA, P. et al. Modular organization of brain resting state networks in chronic back pain patients. Frontiers in Neuroinformatics, v. 4, n. NOV, 17 nov. 2010.

BALIKI, M. N. et al. Beyond feeling: Chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. Journal of Neuroscience, v. 28, n. 6, p. 1398–1403, 6 fev. 2008.

BARASH, D. et al. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. Jv. Ecol. Sociobiol. [s.l: s.n.].

BRÜCKNER, S.; KAMMER, T. Both anodal and cathodal transcranial direct current stimulation improves semantic processing. Neuroscience, v. 343, p. 269–275, 20 fev. 2017.

CHASE, H. W. et al. Transcranial direct current stimulation: a roadmap for research, from mechanism of action to clinical implementation Molecular Psychiatry Springer Nature, 1 fev. 2020.

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

COAN, J. A.; ALLEN, J. J. B. Frontal EEG asymmetry as a moderator and mediator of emotion. Biological Psychology Elsevier, 2004.

COSTA, I. DA S. et al. Altered functional performance in patients with fibromyalgia. Frontiers in Human Neuroscience, v. 11, 26 jan. 2017.

DEHGHAN, M. et al. Coordinate-based (ALE) meta-analysis of brain activation in patients with fibromyalgia. Human Brain Mapping, v. 37, n. 5, p. 1749–1758, 1 maio 2016.

DELORME, A.; MAKEIG, S. EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. Journal of Neuroscience Methods, v. 134, n. 1, p. 9–21, 15 mar. 2004.

DUSCHEK, S. et al. Cerebral blood flow dynamics during pain processing in patients with fibromyalgia syndrome. Psychosomatic Medicine, v. 74, n. 8, p. 802–809, 2012.

FEURRA, M. et al. State-dependent effects of transcranial oscillatory currents on the motor system: What you think matters. Journal of Neuroscience, v. 33, n. 44, p. 17483–17489, 2013.

FISCHER-JBALI, L. R. et al. Central nervous activity during implicit processing of emotional face expressions in fibromyalgia syndrome. Brain Research, v. 1758, 1 maio 2021.

GONZÁLEZ-ROLDAN, A. M. et al. Temporal dissociation in the brain processing of pain and anger faces with different intensities of emotional expression. Pain, v. 152, n. 4, p. 853–859, abr. 2011.

GONZÁLEZ-ROLDÁN, A. M. et al. Altered psychophysiological responses to the view of others’ pain and anger faces in fibromyalgia patients. Journal of Pain, v. 14, n. 7, p. 709–719, jul. 2013.

IRONSIDE, M. et al. Effect of Prefrontal Cortex Stimulation on Regulation of Amygdala Response to Threat in Individuals with Trait Anxiety: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry. Anais...American Medical Association, 1 jan. 2019.

JENSEN, A. et al. Framing climate change: new directions in Dutch and Danish planning strategies. Planning Theory and Practice, v. 14, n. 2, p. 233–247, 2013.

KANAI, R. et al. Frequency-Dependent Electrical Stimulation of the Visual Cortex. Current Biology, v. 18, n. 23, p. 1839–1843, 9 dez. 2008.

LEFAUCHEUR, J. P. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). Clinical Neurophysiology Elsevier Ireland Ltd, , 1 jan. 2017.

LI, S. et al. Dependence of c-fos Expression on Amplitude of High-Frequency Spinal Cord Stimulation in a Rodent Model. Neuromodulation, v. 22, n. 2, p. 172–178, 1 fev. 2019.

MÁRQUEZ-RUIZ, J. et al. Synthetic tactile perception induced by transcranial alternating-current stimulation can substitute for natural sensory stimulus in behaving rabbits. Scientific Reports, v. 6, 21 jan. 2016.

MAY, E. S. et al. Modulating Brain Rhythms of Pain Using Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) - A Sham-Controlled Study in Healthy Human Participants. Journal of Pain, v. 22, n. 10, p. 1256–1272, 1 out. 2021.

MENESES, F. M. et al. Patients with rheumatoid arthritis and chronic pain display enhanced alpha power density at rest. Frontiers in Human Neuroscience, v. 10, p. 11, 4 ago. 2016.

MONTOYA FIGURA, P.; DOLOR DE CABEZA, E.; GEORGE CRUIKSHANK, POR. La estética del dolor crónico. 2010.

MONTOYA, P. et al. Reduced brain habituation to somatosensory stimulation in patients with fibromyalgia. Arthritis and Rheumatism, v. 54, n. 6, p. 1995–2003, jun. 2006.

MONTOYA, P. Cognitive and affective neuroscience of chronic pain: relevance for Physiotherapy. Revista Pesquisa em Fisioterapia, v. 8, n. 1, p. 131–137, 17 set. 2018.

NITSCHE, M. A. et al. Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): A ReviewExperimental Neurology, set. 2009.

POMARES, F. B. et al. Histological underpinnings of grey matter changes in fibromyalgia investigated using multimodal brain imaging. Journal of Neuroscience, v. 37, n. 5, p. 1090–1101, 1 fev. 2017.

ROSSELLÓ, F. et al. Affective Modulation of Brain and Autonomic Responses in Patients with Fibromyalgia. Psychosomatic Medicine, v. 77, n. 7, p. 721–732, 11 set. 2015.

SIMON, D. et al. Brain responses to dynamic facial expressions of pain. Pain, v. 126, n. 1–3, p. 309–318, 15 dez. 2006.

SITGES, C. et al. Emotional Influences on Cognitive Processing in Fibromyalgia Patients with Different Depression Levels. Clinical Journal of Pain, v. 34, n. 12, p. 1106–1113, 1 dez. 2018.

STAGG, C. J. et al. Widespread modulation of cerebral perfusion induced during and after transcranial direct current stimulation applied to the left dorsolateral prefrontal cortex. Journal of Neuroscience, v. 33, n. 28, p. 11425–11431, 2013.

STAGG, C. J.; ANTAL, A.; NITSCHE, M. A. Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation. Journal of ECT Lippincott Williams and Wilkins, 1 set. 2018.

TAGLIAZUCCHI, E. et al. Spontaneous BOLD event triggered averages for estimating functional connectivity at resting state. Neuroscience Letters, v. 488, n. 2, p. 158–163, 20 jan. 2011.

WILLIAMS, L. M. Precision psychiatry: A neural circuit taxonomy for depression and anxiety. The Lancet Psychiatry Elsevier Ltd, , 1 maio 2016.

ZHAO, C.; WOODMAN, G. F. Converging evidence that neural plasticity underlies transcranial direct-current stimulation. Journal of Cognitive Neuroscience, v. 33, n. 1, p. 146–157, 2020.