

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

AEBE ALVES TORRES

**EFEITOS DA TERAPIA MANUAL SOBRE NERVO VAGO
COMBINADA COM ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR
CORRENTE CONTÍNUA NA DOR EM MULHERES COM
FIBROMIALGIA: UM ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO E
CONTROLADO**

VITÓRIA
2022

AEBE ALVES TORRES

**EFEITOS DA TERAPIA MANUAL SOBRE O NERVO VAGO
COMBINADA COM ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR
CORRENTE CONTÍNUA NA DOR EM MULHERES COM
FIBROMIALGIA: UM ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO E
CONTROLADO**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas.
Orientador: Prof. Dr. Fernando Zanela da Silva Arêas.

VITÓRIA

2022

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de
Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

T693e Torres, Aebe Alves, 1969-
Efeitos da terapia manual sobre nervo vago combinada com
estimulação transcraniana por corrente contínua na dor em
mulheres com fibromialgia: um ensaio clínico, randomizado e
controlado. : Terapia manual associada a ETCC sobre a dor em
mulheres com fibromialgia / Aebe Alves Torres. - 2022.
55 f. : il.

Orientador: Fernando Zanela da Siva Arêas.
Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) -
Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da
Saúde.

1. Fibromialgia. I. Arêas, Fernando Zanela da Siva. II.
Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da
Saúde. III. Título.

CDU: 612

AEBE ALVES TORRES

EFEITOS DA TERAPIA MANUAL SOBRE O NERVO VAGO COMBINADA COM ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NA DOR EM MULHERES COM FIBROMIALGIA: UM ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO E CONTROLADO

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Aprovada em: ____ de _____ de ____.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Fernando Zanela da Silva Arêas
Universidade Federal do Espírito Santo
Orientador

Prof. Dr. Leandro Alberto Calazans
Nogueira
Instituto Federal do Rio de Janeiro
Centro Universitário Augusto Motta

Prof.^a Dra. Livia Carla de Melo Rodrigues
Universidade Federal do Espírito Santo

Dedico este trabalho ao meu marido, por estar sempre ao meu lado incondicionalmente, e ao meu filho, por me incentivar a ser uma pessoa melhor a cada dia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por ter estado comigo em todos os momentos desta jornada me guiando e, principalmente, por ter me dado forças para superar as dificuldades encontradas ao longo do caminho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, em especial, aos professores dos quais eu tive a honra de ter sido aluna, por serem pessoas tão inspiradoras e exemplos de profissionais.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Fernando Zanela da Silva Arêas, pela confiança em dividir comigo este projeto.

Ao Prof. Dr. Leandro Alberto Calazans Nogueira, à Prof.^a Dra. Esther Myuki Nakamura Palácios e à Prof.^a Dra. Livia Carla de Melo Rodrigues, por aceitarem o convite para a avaliação deste trabalho, pela atenção, disponibilidade e fundamental contribuição.

Aos meus amigos, que sempre estiveram à disposição para me auxiliar, movidos exclusivamente pelo desejo de ajudar. Em especial, agradeço a Pâmela Reis, por sua participação efetiva desde que este projeto era apenas um sonho até a sua etapa final. A Ramon Ferreira, Pedro Cassaro e Izabela Bonfim, pelas incontáveis assistências, e a Pedro Vidinha, por fazer as perguntas que me fizeram pensar e almejar fazer cada vez melhor.

A Marcelo Torres, meu marido, e Larissa Martins, minha nora, pelas inúmeras leituras e correções, e, por fim, ao meu filho, Leonardo Torres, pelo seu incentivo em todos os momentos.

Meus queridos, o compartilhamento de conhecimentos e experiências foi essencial para a concretização deste trabalho e para minha formação, tanto profissional quanto pessoal.

RESUMO

Introdução: A fibromialgia (FM) é uma doença caracterizada por dor crônica generalizada, associada a outros distúrbios, incluindo funcionais, emocionais e autonômicos. O nervo vago, principal componente do sistema nervoso parassimpático, apresenta propriedades analgésica e anti-inflamatória, tendo papel fundamental na modulação da dor. **Objetivo:** Verificar o efeito de técnicas de terapia manual aplicadas no trajeto do nervo vago (TMNV) associadas à estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) na dor em mulheres com FM. **Métodos:** Foi realizado um ensaio clínico, randomizado, cego e com análise por intenção de tratamento, no qual 31 mulheres com FM foram alocadas nos grupos INTERVENÇÃO (ETCC + TMNV ativos) ou CONTROLE (ETCC ativo + TMNV SHAM). Foram realizadas cinco intervenções em dias seguidos. Inicialmente, aplicou-se a ETCC, e em sequência, a TMNV. As medidas de resultados foram feitas antes da intervenção, ao término do protocolo (cinco intervenções) e 30 dias após. **Resultados:** Para a variável dor não foi detectado efeito de interação entre os fatores [$F(2;58) = 0,188$; $p = 0,829$; tamanho de efeito (TE) = 0,006] e nem entre os grupos [$F(1;29) = 0,928$; $p = 0,343$; TE = 0,031]. No decorrer do protocolo foi detectado efeito significativo intragrupos, confirmado pelo teste de Bonferroni nas condições de pré-tratamento e após cinco dias de intervenção (Diferença da média (DM) = -1,19, $p = 0,019$). Para a fadiga não se detectou efeito significativo para os grupos [$F(1;9) = 0,064$; $p = 0,802$; TE = 0,002] e, também, não foi detectado efeito significativo intragrupos no decorrer do protocolo [$F(2;58) = 1,364$; $p = 0,264$; TE = 0,045]. Para o sono não houve interação entre os grupos [$F(2;58) = 0,343$; $p = 0,711$; TE = 0,12]. O teste de Bonferroni detectou redução da pontuação entre o pré-tratamento e após cinco dias (DM = -3,29, $p < 0,001$) e 30 dias (DM = -2,34, $p = 0,072$) de intervenção, mas não entre cinco e 30 dias após a intervenção (DM = 0,95, $p = 0,072$). **Conclusão:** Adicionar a TMNV à ETCC não foi superior a um procedimento simulado de TMNV e ETCC na intensidade da dor, fadiga e qualidade do sono de mulheres com FM.

Palavras-chave: fibromialgia; manipulação musculoesquelética; nervo vago; dor crônica; estimulação transcraniana por corrente contínua.

ABSTRACT

Introduction: Fibromyalgia (FM) is a disease characterized by chronic widespread pain, associated with other disorders, including functional, emotional, and autonomic disorders. Vagus nerve, the main component of the parasympathetic nervous system, has analgesic and anti-inflammatory properties, leading a fundamental role in pain modulation. Objective: To verify the effect of the combining of manual therapy techniques applied to the vagus nerve (MTVN) with transcranial direct current stimulation (tDCS) on pain in women with FM. Methods: A randomized, controlled, single-blind, intention-to-treat clinical trial was carried out in which 31 women with FM were allocated to INTERVENTION (tDCS + active MTVN) or CONTROL (active tDCS + MTVN SHAM) groups. Five interventions were performed on consecutive days. Initially, tDCS was applied and then MTVN. Outcome measures were taken before the intervention, at the end of the protocol (five interventions) and 30 days later. Results: For pain variant, interaction effect was neither detected between the factors [$F(2;58) = 0.188$; $p = 0.829$; effect size (ES) = 0.006] nor between the groups [$F(1;29) = 0.928$; $p = 0.343$; ES = 0.031]. Throughout the protocol, a significant intragroup effect was detected, confirmed by the Bonferroni test in the pre-treatment conditions and after five days of intervention (Average difference (AD) = -1.19, $p = 0.019$). For fatigue, no significant effect was detected for the groups [$F(1;9) = 0.064$; $p = 0.802$; ES = 0.002] and no significant intragroup effect was detected along the protocol [$F(2;58) = 1.364$; $p = 0.264$; TE = 0.045]. Regarding sleep, there was no interaction between groups [$F(2;58) = 0.343$; $p = 0.711$; ES = 0.12]. The Bonferroni test detected a reduction in the score between pre-treatment and after five days (AD = -3.29, $p < 0.001$) and 30 days (AD = -2.34, $p = 0.072$) of intervention, but not between five and 30 days after the intervention (AD = 0.95, $p = 0.072$). Conclusion: Adding MTNV to tDCS was not superior to a sham procedure in pain intensity, fatigue and sleep quality in women with FM.

Keywords: fibromyalgia; musculoskeletal manipulation; vagus nerve; chronic pain; transcranial direct current stimulation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Montagem ETCC para tratamento da dor na FM	22
Figura 2 - Sutura occiptomastóidea.....	23
Figura 3 - Miofascial para o espaço subparotídeo posterior – 1º tempo	24
Figura 4 - Miofascial para o espaço subparotídeo posterior – 2º tempo	24
Figura 5 - Deslizamento na bainha neurovascular a nível cervical	25
Figura 6 - Músculo escaleno anterior	26
Figura 7 - Nervo vago na parte superior do esôfago e aorta torácica	26
Figura 8 - Nervo vago ao nível da traqueia e o cajado da aorta	27
Figura 9 - Nervo vago ao nível da cárdia e do hiato esofágico do diafragma	28
Figura 10 - Diagrama de recrutamento.....	32
Figura 11 - Estatística descritiva das variáveis dor, fadiga e qualidade do sono	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características da amostra (n = 31)	33
Tabela 2 -. Médias marginais de dor estratificada por grupo em cada etapa do estudo (n = 31)	Erro! Indicador não definido.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ANOVA	Análise de variância
CAR	Colégio Americano de Reumatologia
Cm	Centímetros
CONSORT	<i>Consolidated Reporting Standards</i>
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
DM	Diferença da média
ECOM	Esternocleidomastóideo
ETCC	Eletroestimulação transcraniana por corrente contínua
EVN	Estimulação do nervo vago
FM	Fibromialgia
HT	Hipotálamo
NTS	Núcleo do trato solitário
PS	Parassimpático
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNC	Sistema nervoso central
TE	Tamanho de efeito
TM	Terapia manual
TMNV	Terapia manual nervo vago

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	19
2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO.....	19
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	19
3 MÉTODOS	20
3.1 DESENHO DO ESTUDO	20
3.2 PARTICIPANTES	20
3.2.1 Elegibilidade dos participantes	20
3.3 INTERVENÇÕES.....	21
3.3.1 Protocolo de ETCC	21
3.3.2 Protocolo de TMNV ativo	22
3.3.3 Protocolo de TMNV SHAM	28
3.4 DESFECHOS	28
3.4.1 Desfecho primário	28
3.4.2 Desfechos secundários	29
3.5 TAMANHO DA AMOSTRA	29
3.6 RANDOMIZAÇÃO DAS PARTICIPANTES	30
3.7 CEGAMENTO.....	30
3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	30
3.8.1 Análise dos dados	31
3.8.2 Monitoramento dos dados	31
4 RESULTADOS	32
5 DISCUSSÃO	37
5.1 PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	39
6 CONCLUSÃO	41
7. OUTRAS INFORMAÇÕES	42
7.1 FOMENTO.....	42
8 REFERÊNCIAS	43
APÊNDICES	47
APÊNDICE A - FICHA DE AVALIAÇÃO	47
ANEXOS	48
ANEXO A – ESCALA VISUAL NUMÉRICA (DOR)	48
ANEXO B – ESCALA VISUAL NUMÉRICA (FADIGA).....	49

ANEXO C – ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH (PSQI-BR)..	50
ANEXO D - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	53

1 INTRODUÇÃO

A Fibromialgia (FM) é uma doença que apresenta como principal sintoma dor musculoesquelética generalizada. Entretanto, parte significativa dos portadores queixa-se de fadiga persistente e sono não reparador (DE PAEPE *et al.*, 2020; OLIVEIRA; SARZI-PUTTINI *et al.*, 2020; ESTÉVES-LOPES *et al.*, 2021). A natureza variável da dor é o aspecto mais desafiador e, por ser o sintoma mais significativo, afeta os desempenhos físico-funcional e psicológico dos indivíduos, fazendo-se necessário o uso frequente dos serviços de saúde causando grande impacto financeiro às instituições públicas e privadas (NADAL-NICOLÁS *et al.*, 2020; SCHULZE *et al.*, 2020).

Atualmente a FM é o terceiro tipo de dor musculoesquelética crônica mais comum, acomete de 0,2 a 6,6% da população geral, atinge mais as mulheres do que os homens, em uma proporção de 9:1, e é mais frequente na faixa etária entre 40 e 55 anos (DE SANTANA *et al.*, 2020; ZHENG; ZHOU, 2022).

Até o momento, não há exame laboratorial disponível ou biomarcador específico que caracteriza a FM o que torna o seu diagnóstico um desafio para a medicina. Estima-se que 75% das pessoas com essa condição mantêm-se sem diagnóstico mesmo após a consulta médica (PENNINX; LANGE, 2018; MAFFEI, 2020). Em 1990, o Colégio Americano de Reumatologia (CAR) na tentativa de auxiliar o diagnóstico clínico e padronizar os pacientes para a realização de ensaios clínicos, publicou os critérios de classificação da FM. Esses critérios baseiam-se na presença de dor generalizada por mais de três meses associada à presença de dor a palpação em pelos menos 11 dos 18 pontos sensíveis especificados. Em 2011 esses critérios foram revisados para que outros sintomas como fadiga, sono não reparador e sintomas cognitivos fossem contemplados e, eliminou-se a necessidade de elicitar os pontos dolorosos como requisito para o diagnóstico. Na última atualização realizada em 2016 houve uma ampliação das condições clínicas associadas à FM. Acrescentou-se um critério complementar para a dor generalizada, sintomas somáticos específicos incluindo, dor de cabeça e dor abdominal foram inseridos e ainda a depressão foi considerada parte das doenças que se relacionam com a FM (WOLFE *et al.*, 2016).

Apesar dos avanços nas pesquisas sobre a FM as evidências atuais não permitem conclusões exatas sobre a sua complexa e multifatorial etiologia (SINGH *et al.*, 2019). Alguns estudos apontam a existência de alterações plásticas no

processamento sensorial do sistema nervoso central (SNC). Nessa condição, a percepção da dor é bastante elevada devido a excitabilidade nas vias ascendentes, provocada pelo excesso de neurotransmissores excitatórios (substância P e glutamato), e aos baixos níveis de neurotransmissores inibitórios (serotonina e norepinefrina) nas vias descendentes da medula espinhal. Tais processos desencadeiam modificações plásticas na atividade cortical em diversas regiões do cérebro acarretando os fenômenos conhecidos como alodinia e hiperalgesia, comuns nessa população (SAÑUDO *et al.*, 2015; CHINN; CALDWELL; GRITSENKO, 2016 SINGH *et al.*, 2019; GARCIA-HERNANDEZ; DE LA COBA; DEL PASO, 2022).

Em outros estudos autores demonstraram que os portadores de FM apresentavam um estado inflamatório crônico subjacente à FM. Apesar da doença não ser classificada como inflamatória, foram encontrados nesses pacientes níveis aumentados de citocinas, grupo de polipeptídeos secretados por células específicas do sistema imunológico que funcionam como mediadores inflamatórios (RODRIGUEZ-PINTÓ *et al.*, 2014; MENDIETA *et al.*, 2016; TOTSCH; SORGE, 2017; ERNBERG *et al.*, 2018). Ainda que o papel das citocinas não esteja totalmente esclarecido, acredita-se que algumas delas (interleucinas 1 β e 6 e o fator de necrose tumoral α), sejam capazes de ativar e sensibilizar os nociceptores, resultando em dor aguda e crônica, além de afetar o funcionamento do SNC através de mecanismos neuroendócrinos e autonômicos (SLUKA; CLAUW, 2016; STURGILL; MCGEE; MENZIES, 2014).

Felipe *et al*, 2020, relataram recentemente em seu estudo que os pacientes com FM apresentam desequilíbrio do eixo hipotálamo hipófise adrenal (HPA), caracterizado por alterações nos níveis do hormônio liberador de corticotropina, aumento da produção do hormônio adrenocorticotrófico e diminuição dos níveis de cortisol. Esse padrão de resposta do HPA pode servir clinicamente como explicação para a redução da capacidade aeróbica e o desempenho muscular prejudicado que esses indivíduos apresentam.

Por fim, alguns sintomas da FM podem ser explicados, segundo alguns autores, com base na fisiologia do sistema nervoso autônomo (SNA). O SNA é uma complexa rede que funciona de forma independente para manter a homeostase corporal. (BONAZ; SINNIGER; PELLISSIER, 2017). Os centros superiores do cérebro regulam de forma integrada o SNA e o sistema nervoso central. Por isso, o SNA consiste no principal componente do sistema de resposta ao estresse nas reações de luta ou fuga.

No entanto, quando se encontra em estado de desequilíbrio pode provocar dor generalizada, fadiga e induzir a fragmentação do sono. Alguns estudos demonstraram que a FM, ao contrário de outras condições de dor crônica, envolve um SNA disfuncional (MARTÍNEZ-LAVÍN; HERMOSILLO, 2000; RENEAU, 2020; VILLAFAINA et al., 2020).

A complexidade dos sintomas apresentados na FM abre caminho para diferentes formas de tratamentos na expectativa de alcançar resultados mais eficazes para essa população. As recomendações mais recentes da *European League Against Rheumatism* (EULAR), indicam fortes evidências do efeito favorável de exercícios físicos e sugerem que uma abordagem multidisciplinar e integrada de tratamento com prescrição concomitante de medicamentos, educação em dor, psicoterapia e fisioterapia demonstrou maior efetividade no tratamento inicial e no manejo contínuo dos casos graves. No entanto, a comunidade científica reconhece que a FM é uma condição multifatorial que apresenta uma variedade de sintomas, a depender do portador, exigindo, portanto, a busca por tratamentos farmacológicos e não farmacológicos que ofereçam resultados mais significativos na melhora da qualidade de vida desses indivíduos (MACFARLANE et al., 2017; NADAL-NICOLÁS et al., 2020; VALENTINI; FETTER; ORBELL, 2020).

O uso da corrente elétrica de baixa frequência tem sido indicada como ferramenta útil no manejo da dor em diversas doenças incluindo a FM (LLOYD et al., 2020). Evidências mostraram que a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) pode influenciar os mecanismos cerebrais mal adaptativos relacionados à dor crônica (ZHU et al., 2017; LEFAUCHEUR et al., 2017; PACHECO-BARRIOS et al., 2020). O mecanismo de ação da ETCC é desencadeado a partir da mudança na polaridade-dependente do potencial de repouso da membrana plasmática do neurônio, que provoca mudanças na excitabilidade cortical na área estimulada (FREGNI et al., 2021). Um fluxo de corrente elétrica é gerado através da aplicação de dois eletrodos (ânodo e cátodo) sobre o couro cabeludo em regiões específicas do córtex (SILVA; KAKUTA; HENRIQUE LORETI, 2020). Na área localizada sob o ânodo ocorre um aumento na excitabilidade cortical devido à despolarização dos neurônios. Em contrapartida, na área que está sob o cátodo, ocorre o contrário, ou seja, uma inibição na excitabilidade cortical em razão da hiperpolarização neuronal decorrente do estímulo sofrido (SILVA; GALDINO, 2017). Essas mudanças na excitabilidade cortical são dependentes da polaridade, intensidade e duração da corrente de

estimulação (LIEBETANZ *et al.*, 2002). Além de modificar a atividade das áreas corticais que são estimuladas, a ETCC também modula a atividade de áreas distantes devido às conexões neurais existentes entre as diversas áreas cerebrais (ANTAL *et al.*, 2010). Nas diretrizes baseadas em evidências para a estimulação transcraniana por corrente contínua publicadas recentemente, os autores recomendaram a ETCC como evidência moderada (nível B) para reduzir a dor na FM (FREGNI *et al.*, 2021).

Considerando que os portadores de FM apresentam o SNA disfuncional com redução da atividade parassimpática e hiperatividade simpática e que o desequilíbrio desse sistema conduz a maior percepção de dor, interrupções no sono e, conseqüentemente, sensação aumentada de fadiga ao despertar (SAÑUDO *et al.*, 2015; YOUNES *et al.*, 2017), cresceu o interesse por intervenções terapêuticas através do SNA devido ao seu papel sobre a modulação da dor e da inflamação (CHAVAN; PAVLOV; TRACEY, 2018; METZ; PAVLOV, 2018).

O nervo vago (NV) é o principal substrato neural do SNA. É o mais longo dos nervos cranianos e o que apresenta a função mais complexa. Atua como um conduto bidirecional entre o corpo e o cérebro e, por isso, é um dos responsáveis pela homeostase corporal (ROBERT, 2014; BONAZ, 2018; YANG; PHI, 2019). Origina-se no tronco encefálico, descende bilateralmente na região anterior cervical e distribui-se pelos órgãos do tórax e do abdômen. Os ramos direito e esquerdo do NV descem pelas bainhas carótídeas direita e esquerda, cruzam a entrada torácica e formam o plexo esofágico que dá origem aos nervos que inervam os órgãos abdominais, sendo a porção anterior formada principalmente pelo ramo esquerdo do vago e a porção posterior principalmente pelo ramo direito do vago. No abdome, os ramos celíacos são derivados principalmente do ramo direito do vago, fornecendo inervação para o pâncreas, o baço, os rins, as glândulas suprarrenais e os intestinos delgado e grosso. Os ramos hepáticos se originam do ramo esquerdo do vago, unidos ao plexo hepático e distribuídos para o fígado e vesícula biliar (BUTT *et al.*, 2020).

A ação anti-inflamatória do NV pode ser explicada através de três caminhos: o primeiro ocorre por meio da ativação do eixo HPA. Na presença de citocinas pró-inflamatórias, aferentes vagais que possuem receptores específicos para IL 1 β são estimulados e a informação é transmitida para o núcleo do trato solitário ativando os neurônios noradrenérgico A2. Em seguida, esses neurônios enviam informações para as células corticotróficas do núcleo paraventricular do hipotálamo (HT). Ao serem estimuladas essas células sintetizam o hormônio liberador de corticotrofina (CRH). O

CRH produzido é transportado até a eminência mediana do HT onde é secretado e lançado no sistema porta hipofisário para agir nas células corticotróficas que expressam receptores específicos e respondem sintetizando o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Por fim, o ACTH é liberado na corrente sanguínea e, logo após, alcança as células do córtex das glândulas suprarrenais estimulando-as a sintetizarem glicocorticoides que contribuem para a redução do processo inflamatório (BONAZ; PELLISSIER, 2016; BONAZ; SINNIGER; PELLISSIER, 2017; CHAVAN; PAVLOV; TRACEY, 2017). O segundo caminho é através da via anti-inflamatória colinérgica vagal em que as fibras vagais aferentes ativam as eferentes. O aumento de citocinas na periferia é detectado pelas terminações nervosas das fibras aferentes vagais e são transmitidas ao NTS. Uma resposta vagal eferente é deflagrada e suprime a liberação das citocinas por meio da liberação de acetilcolina interagindo com receptores nicotínicos nos macrófagos (BONAZ; SINNIGER; PELLISSIER, 2017; CHAVAN *et al.*, 2018; METZ; PAVLOV, 2018). O terceiro e último caminho da ação anti-inflamatória do NV ocorre através da via simpática esplâncnica: as fibras pré-ganglionares do NV – parassimpático – e do nervo esplâncnico maior – simpático – convergem no gânglio celíaco e, em seguida, se juntam para formarem os nervos esplâncnicos pós-ganglionares. Na extremidade distal do nervo esplâncnico ocorre a liberação de norepinefrina que se liga ao receptor adrenérgico β_2 das células T especializadas do baço e liberam acetilcolina. Finalmente, a acetilcolina interage com os macrófagos do baço e inibe a liberação de $TNF\alpha$, através dos receptores nicotínicos α_7 de acetilcolina (BONAZ; PELLISSIER, 2016).

Na prática fisioterapêutica, a terapia manual (TM) tem sido usada para promover mudanças no SNA (PICCHIOTTINO *et al.*, 2020). Essa modalidade pode ser definida como um conjunto de técnicas que tem as mãos como principais agentes terapêuticos (NADAL-NICOLÁS *et al.*, 2020) e é indicada para tratar músculos, articulações, fáscias, nervos e vísceras (TASK FORCE..., 2016). Pesquisas apontam que a TM aplicada em pontos específicos do corpo pode influenciar a função vagal entretanto, apresentam baixa qualidade metodológica e divergências quanto à justificativa para tal efeito (CARNEVALI *et al.*, 2020; ROURA *et al.*, 2021). Uma provável explicação é a relação anatômica existente entre as fibras do NV e as estruturas musculoesqueléticas por onde ele passa, desde o crânio até a cavidade abdominal (BUDGELL; POLUS, 2006; MILLAN *et al.*, 2012; GILES *et al.*, 2013).

Embora sejam inúmeros os estudos na literatura atual sobre o uso da TM para tratar a dor tanto na FM quanto em outras condições musculoesqueléticas, não encontra-se, até o momento, relato de ensaio clínico que tenha avaliado o efeito da aplicação da terapia manual realizada sobre o nervo vago (TMNV) como recurso terapêutico no controle da dor, da fadiga e da qualidade do sono dessa população (NOGUEIRA, 2008; VOOGT *et al.*, 2015; SCHULZE *et al.*, 2020). Assim, com a finalidade de testar essa hipótese, este estudo verificou se a aplicação da TMNV associada à ETCC promoveria benefícios adicionais aos já estabelecidos pelo uso da ETCC isolada.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

- Avaliar o efeito após cinco intervenções consecutivas de ETCC associada à TMNV na intensidade da dor, na sensação de fadiga e qualidade do sono em mulheres com diagnóstico de FM.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar o efeito de cinco intervenções consecutivas de ETCC associada à TMNV na intensidade da dor, na sensação de fadiga e qualidade do sono em mulheres com diagnóstico de FM, após 30 dias.

3 MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico, randomizado, cego e com análise por intenção de tratamento, que seguiu as diretrizes do CONSORT (*Consolidated Reporting Standards*) e seu guia para intervenções não farmacológicas.

Foram recrutadas para a análise 31 mulheres diagnosticadas com FM de acordo com os critérios de diagnóstico do Colégio Americano de Reumatologia (2016). As participantes foram alocadas aleatoriamente em dois grupos: grupo INTERVENÇÃO (ETCC ativo + TMNV ativo) ou grupo CONTROLE (ETCC ativo + TMNV SHAM). Foram aplicadas cinco intervenções em cinco dias consecutivos em que, a cada dia de atendimento, as pacientes receberam ambos os protocolos. Primeiramente, elas foram submetidas ao protocolo de ETCC, e em seguida, receberam a TMNV.

As medidas de resultados foram coletadas antes da primeira intervenção, no final do protocolo estabelecido, ou seja, após cinco intervenções, e 30 dias após a quinta intervenção.

A análise dos critérios de inclusão, a obtenção do consentimento livre e esclarecido, a coleta de dados e a análise estatística foram realizadas por pesquisadores que não tinham conhecimento da alocação dos grupos.

O estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (CAAE: 34812120.9.0000.5060) da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, Vitória/ES, Brasil. O ensaio foi prospectivamente registrado e disponibilizado em ensaiosclinicos.gov.br (Registro UTN: 1111-1264-9863).

3.2 PARTICIPANTES

3.2.1 Elegibilidade dos participantes

As participantes da análise foram recrutadas na comunidade do município de Vitória/ES, Brasil, por médicos reumatologistas com experiência e treinados a fazer diagnóstico diferencial em FM. Em seguida, foram encaminhadas para a Clínica Escola Interprofissional em Saúde da UFES para receberem as intervenções.

Os critérios de inclusão aplicados foram: ser do sexo feminino com idade entre 21 e 65 anos, apresentar diagnóstico de FM, segundo os critérios de classificação do CAR – 2016, e estar sentindo dor há mais de 3 meses. Foram excluídas aquelas que apresentaram doenças neurológicas, doenças reumáticas em fase aguda, câncer, epilepsia, fraturas no crânio, cervical ou no gradil costal, osteoporose severa, portadoras de marcapasso ou cardiodesfibrilador implantável, que foram submetidas a cirurgias há menos de 1 ano, e mulheres grávidas ou em fase de amamentação.

As selecionadas para o estudo foram recebidas na Clínica Escola e aquelas que se enquadraram nos critérios de elegibilidade receberam todas as informações sobre o andamento. As que aceitaram participar e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido foram avaliadas nos quesitos intensidade da dor, sensação de fadiga e qualidade de sono. Em seguida, foram direcionadas para a sala onde receberam as intervenções. Para evitar viés, as participantes foram instruídas a não divulgarem detalhes do seu tratamento.

3.3 INTERVENÇÕES

As intervenções foram realizadas em uma semana. Cada participante recebeu cinco sessões consecutivas. Inicialmente foi aplicado a ETCC e em seguida a TMNV. As participantes do estudo não estavam recebendo nenhuma outra forma de tratamento fisioterapêutico. Todas faziam uso de medicamento para controle da dor e dos demais sintomas.

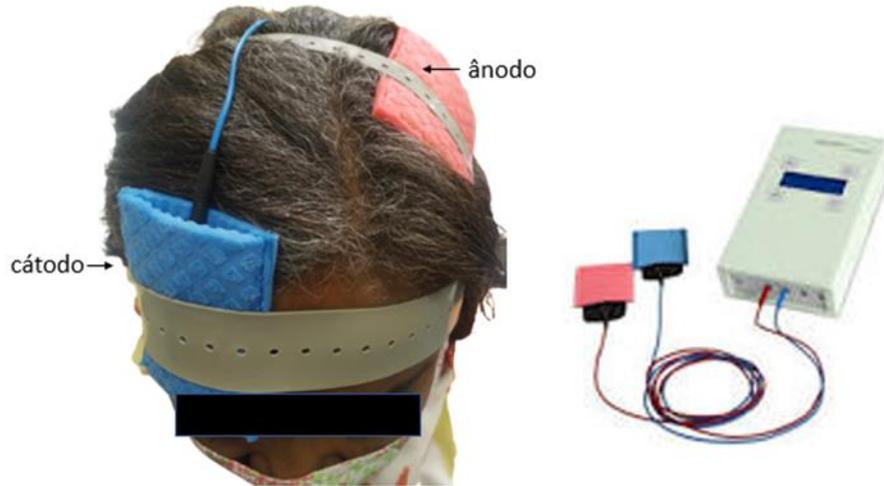
3.3.1 Protocolo de ETCC

Para a aplicação do protocolo da ETCC:

- Posição da paciente: Sentada confortavelmente;
- Tempo de estímulo: 20 minutos;
- Intensidade do estímulo: 2mA;
- Estimulador: DC Plus, Neuroconn Ilmeneau, Alemanha;
- Disposição dos eletrodos: O estimulador forneceu uma corrente contínua através de um par de eletrodos de esponja de superfície, medindo 35 cm², embebido em substância salina, que foi posicionado sobre o escalpo das pacientes. O ânodo foi colocado sobre o córtex motor primário (C3) e o cátodo, sobre a região supraorbital

direita (LAFANCHER *et al.*, 2017; BAPTISTA *et al.*, 2019; LLOYD *et al.*, 2020; COSKUN BENLIDAYI, 2020).

Figura 1 - Montagem ETCC para tratamento da dor na FM



Fonte: foto original tirada com autorização da paciente.

3.3.2 Protocolo de TMNV ativo

Foram aplicadas manobras em pontos específicos no trajeto do NV desde o crânio até a cavidade abdominal. As pacientes estavam deitadas em diferentes decúbitos, de acordo com a necessidade para a execução de cada uma das técnicas. Em estruturas bilaterais, as manobras foram aplicadas bilateralmente, seguindo a ordem (RICARD, 2015):

- **Manipulação da sutura occiptomastóidea:**
 - Posição da paciente: Decúbito lateral;
 - Posição da fisioterapeuta: De pé em finta anterior, ao nível da cabeça, olhando para os pés da paciente;
 - Colocação das mãos: A fisioterapeuta, através da eminência hipoténar, tomou contato sobre o processo mastoide do osso temporal, e a mão oposta, com o antebraço em posição de pronação, tomou um contato pisiforme sobre a escama do osso occipital;
 - Técnica: Foram realizados três impulsos em alta velocidade e baixa amplitude, através das mãos da fisioterapeuta, em direções opostas.

Figura 2 - Sutura occiptomastóidea



Fonte: foto original tirada com autorização da paciente.

- **Relaxamento miofascial para o espaço subparotídeo posterior:**
 - Posição do paciente: Decúbito dorsal;
 - Posição da fisioterapeuta: Sentada, ao nível da cabeça, olhando para os pés da paciente;
 - Técnica: Essa manobra foi realizada em três tempos distintos:
 - 1º tempo – Mobilização rítmica do músculo esternocleidomastóideo (ECOM): com a polpa digital do polegar, foram realizados movimentos perpendiculares ao longo das fibras do músculo ECOM;
 - 2º tempo – Técnica funcional para as fáscias do espaço subparotídeo posterior: a mão da fisioterapeuta homolateral ao lado a ser tratado, com as últimas falanges flexionadas, tomou contato abaixo do ápice do processo mastoide do osso temporal, e a mão oposta foi colocada na parte lateral da cabeça da paciente. Com ambas as mãos, a fisioterapeuta movimentou a cervical da paciente em inclinação lateral e rotação homolateral até o limite de movimento livre. Esse posicionamento foi mantido enquanto a paciente realizava inspirações profundas;
 - 3º tempo – Mobilização rítmica do espaço subparotídeo posterior: as mãos da fisioterapeuta e a cabeça da paciente foram mantidas na posição adotada para realização do tempo anterior, e em seguida, foram realizados movimentos rítmicos longitudinais em direção cefálica. Os movimentos rítmicos foram repetidos até que se percebeu o relaxamento dos elementos faciais e neurovasculares.

Figura 3 - Miofascial para o espaço subparotídeo posterior – 1º tempo



Fonte: foto original tirada com autorização da paciente.

Figura 4 - Miofascial para o espaço subparotídeo posterior – 2º tempo



Fonte: foto original tirada com autorização da paciente.

- **Técnica de deslizamento na bainha neurovascular a nível cervical:**
 - Posição do paciente: Decúbito dorsal;
 - Posição da fisioterapeuta: Sentada, ao nível da cabeça, olhando para os pés da paciente;
 - Colocação das mãos: Uma das mãos repousou sobre a parte lateral do pescoço ao nível da bainha vascular carótídea. A outra mão da fisioterapeuta foi colocada posteriormente ao pescoço, a fim de estabilizá-lo;
 - Técnica: Foi realizada a busca pelo pulso da artéria carótida, ao longo da bainha vascular. Na região onde o pulso era mais fraco ou inexistente, foi imposta

uma tensão, através da polpa digital do dedo médio, em direção anterior. A tensão nos tecidos foi mantida até a liberação fascial, indicada pela normalização do pulso carotídeo.

Figura 5 - Deslizamento na bainha neurovascular a nível cervical



Fonte: foto original tirada com autorização da paciente.

- **Fricção do músculo escaleno anterior:**
 - Posição do paciente: Decúbito dorsal;
 - Posição da fisioterapeuta: Sentada, ao nível da cabeça, olhando para os pés da paciente;
 - Colocação das mãos: A fisioterapeuta, com a mão homolateral do lado a ser tratado e mantendo o dedo indicador flexionado, tomou contato através da segunda falange sobre a inserção costal do músculo escaleno. A mão oposta ficou posicionada na região posterior do pescoço, estabilizando a região.

Figura 6 - Músculo escaleno anterior



Fonte: foto original tirada com autorização da paciente.

- **Liberação fascial do nervo vago na parte superior do esôfago e aorta torácica:**

- Posição do paciente: Decúbito dorsal;
- Posição da fisioterapeuta: Sentada, ao nível da cabeça, olhando para os pés da paciente;
- Posição das mãos: A fisioterapeuta, mantendo o antebraço supinado, fez contato com a parte lateral do pescoço, através da polpa digital dos dedos, posteriormente à traqueia e ao esôfago. A mão oposta estabilizou o esterno;
- Técnica: Através dos dedos posicionados na cervical, foi localizada a zona de tensão fascial. Esse ponto de tensão foi mantido como ponto fixo. Em seguida, a mão que estava sobre o esterno deprimiu o tórax da paciente e realizou pequenos movimentos rítmicos em sentido caudal.

Figura 7 - Nervo vago na parte superior do esôfago e aorta torácica



Fonte: foto original tirada com autorização da paciente.

- **Liberação fascial do nervo vago ao nível da traqueia e do cajado da aorta:**

- Posição da paciente: Decúbito dorsal;
- Posição da fisioterapeuta: Sentada, ao nível da cabeça, olhando para os pés da paciente;
- Colocação das mãos: A mão superior tomou um contato em bico de pato sobre a traqueia. A mão inferior repousou sobre o esterno;
- Técnica: Foi realizado um impulso em direção lateral com a mão que estava sobre a traqueia.

Figura 8 - Nervo vago ao nível da traqueia e o cajado da aorta



Fonte: foto original tirada com autorização da paciente.

- **Liberação fascial do nervo vago ao nível da cárdia e do hiato esofágico do diafragma:**

- Posição da paciente: Sentada com suas mãos sobre as coxas;
- Posição da fisioterapeuta: Em pé, atrás da paciente, com uma perna flexionada e apoiada sobre a maca, estabilizando o corpo da paciente;
- Colocação das mãos: A fisioterapeuta passou seus braços por entre os braços e o tórax da paciente e, com os bordos das suas mãos, tomou contato abaixo do apêndice xifoide;
- Técnica: Foi realizada em dois tempos:

- 1º tempo: A paciente relaxou o tronco. A fisioterapeuta, após arrastar os tecidos do abdome para cima e para dentro, introduziu os dedos por baixo do rebordo costal;
- 2º tempo: A paciente realizou inspirações e expirações profundas, concomitantemente estendeu a cabeça e a coluna torácica, e quando foi atingida a tensão máxima dos tecidos ao redor da cárdia, a fisioterapeuta relaxava os dedos bruscamente.

Figura 9 - Nervo vago ao nível da cárdia e do hiato esofágico do diafragma



Fonte: foto original tirada com autorização da paciente.

3.3.3 Protocolo de TMNV SHAM

A ordem de execução das técnicas e o posicionamento da paciente e da fisioterapeuta seguiram o estabelecido para o tratamento TMNV ativo, porém, a fisioterapeuta permaneceu com suas mãos posicionadas nos locais descritos, sem aplicar força sobre as estruturas, durante dois minutos em cada uma das técnicas (RUFFINI *et al.*, 2015).

3.4 DESFECHOS

3.4.1 Desfecho primário

A percepção da dor foi medida através da Escala Visual Numérica (EVN), comumente empregada para avaliar a percepção da intensidade da dor somática (ANEXO A). A EVN contém 11 pontos, onde 0 representa nenhuma dor e 10, a pior

dor possível. As pacientes foram orientadas a indicar a intensidade da dor percebida no momento da avaliação em cada fase do estudo (OLIVEIRA; ROQUE; MAIA, 2019).

A sensação de fadiga foi avaliada através da EVN (ANEXO B). A escala contém 11 pontos, onde 0 representa nenhuma sensação de fadiga e 10, a pior sensação possível. As pacientes foram orientadas a indicar a intensidade da fadiga percebida no momento da avaliação em cada fase (HEWLETT; DURES; ALMEIDA, 2011).

A qualidade do sono foi avaliada através da aplicação do questionário *Índice de qualidade do sono de Pittsburgh* (PSQI) (ANEXO C), que avalia o sono das pacientes nos últimos 30 dias através de 19 itens agrupados em sete componentes: qualidade subjetiva do sono, latência subjetiva do sono, duração do sono, eficiência habitual do sono, distúrbios do sono, uso de medicação para dormir e disfunção diurna. A graduação dos escores varia de 0, nenhuma dificuldade, a 3, dificuldade grave. O escore total é o somatório dos sete componentes, em que tem-se a seguinte indicação: 0 a 4 pontos indicam boa qualidade do sono; de 5 a 10 pontos, a qualidade do sono é ruim; e de 10 a 21 pontos, o indivíduo apresenta distúrbio do sono (BERTOLAZI *et al.*, 2011).

3.4.2 Desfechos secundários

Para análise dos desfechos secundários foram usados os mesmos instrumentos de medida aplicados para mensuração dos desfechos primários, entretanto, o momento da mensuração foi alterado para 30 dias após o término do tratamento.

3.5 TAMANHO DA AMOSTRA

Foram recrutadas 31 mulheres com FM. Para o cálculo amostral, foi utilizado o *software G*Power* versão 3.1.9.6. Estimou-se que seriam necessárias 28 participantes, considerando-se probabilidade de erro tipo I de 0.05, de erro tipo II de 0,20 (poder de 80%), dois grupos (CONTROLE x INTERVENÇÃO), três medidas repetidas (pré-tratamento, ao término dos cinco dias de tratamento e 30 dias após o tratamento) e correlação mínima entre medidas de 0,5 para se observar um tamanho de efeito mínimo de 0,25 para o teste F com efeitos de interação para fatores intra e entre sujeitos.

3.6 RANDOMIZAÇÃO DAS PARTICIPANTES

Uma pesquisadora independente, que não estava envolvida no processo de recrutamento, intervenção ou avaliação das medidas pré e pós-intervenção, executou a randomização das pacientes, alocando-as em dois grupos através da página da internet Randomization.com. Os grupos foram divididos em Grupo INTERVENÇÃO (ETCC ativo e TMVG ativo) e Grupo CONTROLE (ETCC ativo e TMVG SHAM).

A pesquisadora que executou a intervenção de TMNV foi notificada quanto à alocação das participantes nos grupos (INTERVENÇÃO ou SHAM) via e-mail para garantir que estivesse oculta das demais (avaliadora e pesquisadora que aplicou ETCC), bem como das participantes do estudo.

3.7 CEGAMENTO

Todas as profissionais envolvidas são fisioterapeutas com experiência clínica em atendimentos a pacientes com dor. A pesquisadora responsável pela coleta dos dados pré e pós-intervenção teve participação exclusiva nessa etapa, recebeu treinamento para a aplicação das escalas e do questionário e não teve conhecimento quanto à alocação das participantes nos grupos de intervenção. A fisioterapeuta que executou a aplicação da ETCC recebeu treinamento para tal e não teve nenhuma informação quanto à alocação das pacientes nos grupos, visto que a ETCC foi ativa em ambos. A fisioterapeuta que realizou a TMNV também foi treinada para realizar esse procedimento e, devido às características inerentes à técnica, teve conhecimento quanto à alocação das pacientes nos grupos INTERVENÇÃO e CONTROLE. As pacientes foram cegadas quanto à alocação nos grupos.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada por um profissional especialista independente. A checagem da normalidade dos dados foi utilizada pelo teste *Shapiro–Wilk*. Os dados foram apresentados por estatística descritiva (Média \pm Desvio-Padrão) ou diferença de média (DM). Seguidamente, foram tratados inferencialmente pela ANOVA de duas vias de medidas repetidas, apresentando como variáveis independentes os Grupos

(CONTROLE x INTERVENÇÃO) e Tempo (MOMENTOS pré-intervenção, após cinco dias de tratamento e 30 dias após o tratamento).

Os dados perdidos foram assumidos como perdas aleatórias e substituídos por imputação da média para análise por intenção de tratamento. Como *post hoc*, foi utilizado o teste de Bonferroni. Para a estimativa do Tamanho de Efeito (TE), foi aplicado o teste *Eta Squared* parcial (η^2), em que valores $\eta^2 = 0.01$ indicam efeito pequeno, $\eta^2 = 0.06$, efeito médio e $\eta^2 = 0.14$ indicam grandes efeitos.

O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$. O software estatístico utilizado foi o jamovi versão 2.3.11.0.

3.8.1 Análise dos dados

Os resultados foram analisados nos seguintes aspectos:

- Efeito de interação grupo*tempo: Comparação dos desfechos dor, fadiga e qualidade do sono (CONTROLE x INTERVENÇÃO) antes e depois (cinco e 30 dias) da execução dos protocolos;
- Efeito principal do grupo: Comparação dos desfechos dor, fadiga e qualidade do sono entre grupos (CONTROLE x INTERVENÇÃO);
- Efeito principal de tempo: Comparação dos desfechos dor, fadiga e qualidade do sono antes e depois (cinco e 30 dias) da execução dos protocolos.

3.8.2 Monitoramento dos dados

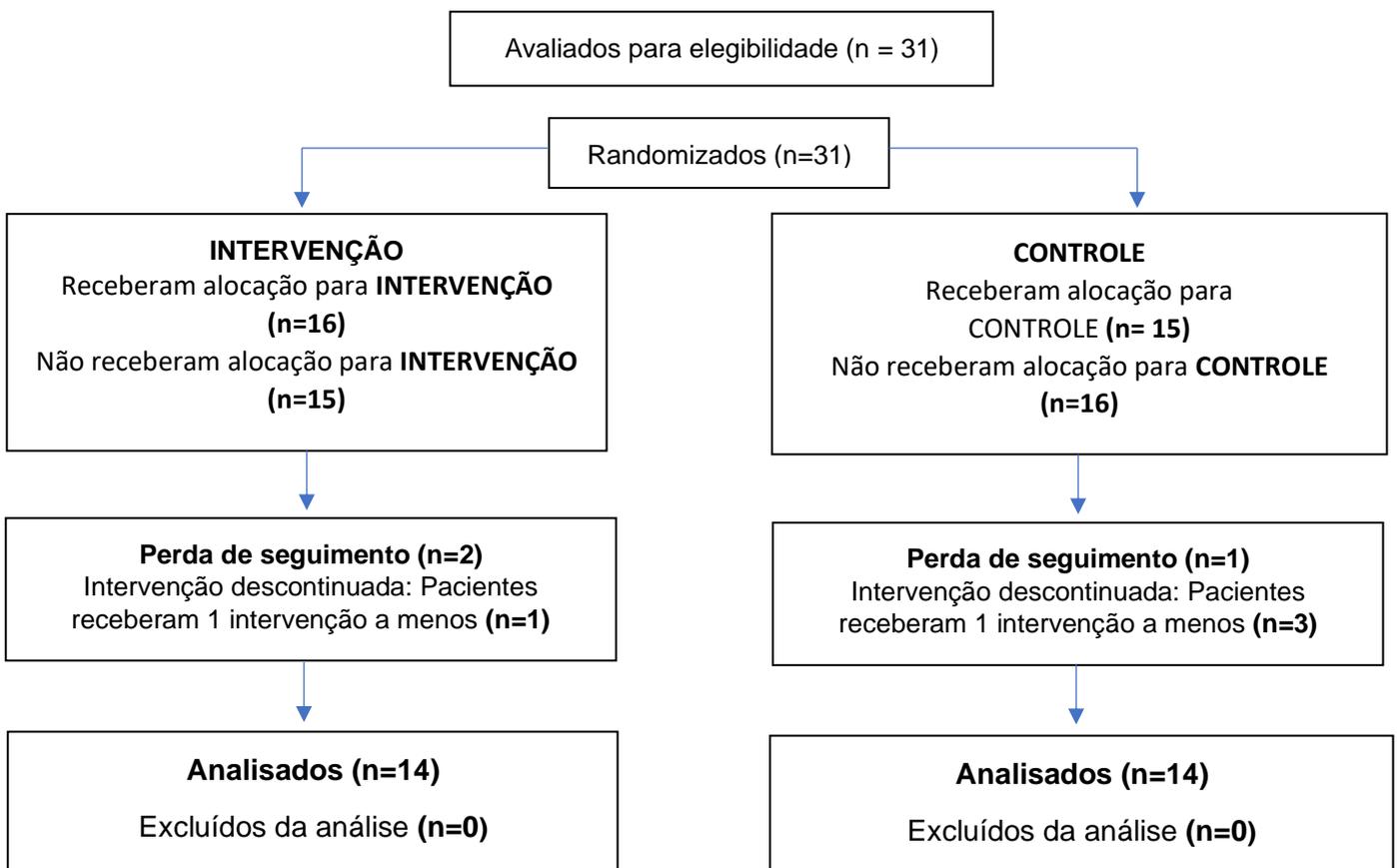
Um pesquisador independente, que não conhecia a alocação dos grupos, monitorou quaisquer efeitos adversos e realizou o gerenciamento do banco de dados e análises estatísticas. As pesquisadoras responsáveis pelas intervenções foram incumbidas de monitorar as doses e a adesão das participantes.

4 RESULTADOS

Entre os meses de junho de 2021 e fevereiro de 2022, 31 mulheres com diagnóstico de FM foram selecionadas e alocadas aleatoriamente nos grupos controle e intervenção. No entanto, duas participantes foram excluídas por serem portadoras de doenças indicadas nos critérios de exclusão. Duas participantes do grupo intervenção e uma do grupo controle não concluíram o tratamento devido a limitação de tempo. Três participantes do grupo controle e uma do grupo intervenção não receberam o protocolo completo (cinco dias de tratamento), ambas, por motivos distintos, não compareceram a um dia do tratamento. Os dados perdidos foram assumidos como perdas aleatórias e substituídos por imputação da média para análise por intenção de tratamento. Nenhum evento adverso foi observado pelos pesquisadores ou relatado pelas participantes do estudo.

A Figura 10 fornece um diagrama do fluxo de recrutamento das participantes do estudo.

Figura 10 - Diagrama de recrutamento



Fonte: CONSORT 2010.

Os dados demográficos da linha de base e as características clínicas das participantes são apresentados na Tabela 1. A média de idade revelada na amostra foi de $53,4 \pm 7,7$ anos para o grupo controle e $52,6 \pm 13,4$ para o grupo intervenção. O tempo médio do aparecimento dos sintomas até o diagnóstico foi de $89,7 \pm 51,4$ meses para o grupo controle e de $92,3 \pm 73,0$ para o grupo intervenção. 50% e 66,7% das mulheres dos grupos intervenção e controle, respectivamente, eram sedentárias.

Tabela 1 - Características da amostra (n = 31)

Variável	Intervenção (N = 16)	Controle (N = 15)
Idade, anos	52,6 (13,4)	53,4 (7,7)
Peso, kg	74,2 (14,2)	79,3 (13,7)
Altura, m	1,6 (0,1)	1,6 (0,1)
Dados ausentes	1	2
Índice de massa corporal, kg/m²	30,1 (5,0)	30,3 (4,6)
Dados ausentes	1	2
Cor, n (%)		
Branca	8 (50,0%)	6 (42,9%)
Parda	6 (37,5%)	7 (50,0%)
Preta	2 (12,5%)	1 (7,1%)
Dados ausentes	0	1
Escolaridade, n (%)		
Analfabeto	2 (12,5%)	0 (0,0%)
Fundamental incompleto	2 (12,5%)	2 (13,3%)
Fundamental	1 (6,2%)	1 (6,7%)
Médio incompleto	0 (0,0%)	1 (6,7%)
Médio	5 (31,2%)	8 (53,3%)
Superior incompleto	1 (6,2%)	1 (6,7%)
Superior	5 (31,2%)	2 (13,3%)
Início dos sintomas, meses	125,6 (91,0)	171,3 (113,1)
Dados ausentes	1	2
Tempo desde diagnóstico, meses	92,3 (73,0)	89,7 (51,4)
Dados ausentes	2	2
Atividade física, n (%)	8 (50,0%)	6 (42,9%)
Dados ausentes	0	1
Tipo de atividade física, n (%)		
Caminhada	3 (18,8%)	1 (6,7%)
Corrida	0 (0,0%)	2 (13,3%)
Musculação	3 (18,8%)	0 (0,0%)
Pilates	0 (0,0%)	2 (13,3%)
Caminhada, Musculação	1 (6,2%)	0 (0,0%)
Caminhada, Hidroginástica	1 (6,2%)	0 (0,0%)

Nenhuma	8 (50,0%)	10 (66,7%)
Frequência semanal, n (%)		
0	7 (50,0%)	8 (61,5%)
1	0 (0,0%)	1 (7,7%)
2	2 (12,5%)	1 (7,7%)
3	1 (7,1%)	3 (23,1%)
5	4 (28,6%)	0 (0,0%)
Dados ausentes	2	2

Fonte: dados apresentados como média (desvio-padrão) ou frequência absoluta (relativa).

Para a variável intensidade de dor, ao comparar os grupos na condição controle x intervenção nos diferentes momentos, detectou-se um efeito estatisticamente significativo [F (2;58)] = 4,227; $p = 0,019$; TE = 0,127 intragrupos no decorrer do protocolo. A análise do *post hoc* de *Bonferroni* detectou redução da intensidade de dor entre as condições de pré-tratamento e após cinco dias de intervenção (DM = -1,19, $p = 0,019$), mas não nas demais comparações múltiplas. Entretanto, não foi detectado efeito de interação entre os fatores [F (2;58) = 0,188; $p = 0,829$; TE = 0,006]. Não foi detectado efeito significativo entre os grupos [F (1;29) = 0,928; $p = 0,343$; TE = 0,031].

Para a variável sensação de fadiga, ao comparar grupos na condição controle x intervenção nos diferentes momentos, não foi detectado efeito significativo para os grupos [F (1;9) = 0,064; $p = 0,802$; TE = 0,002]. Não foi detectado efeito significativo intragrupos no decorrer do protocolo e após o tratamento [F (2;58) = 1,364; $p = 0,264$; TE = 0,045].

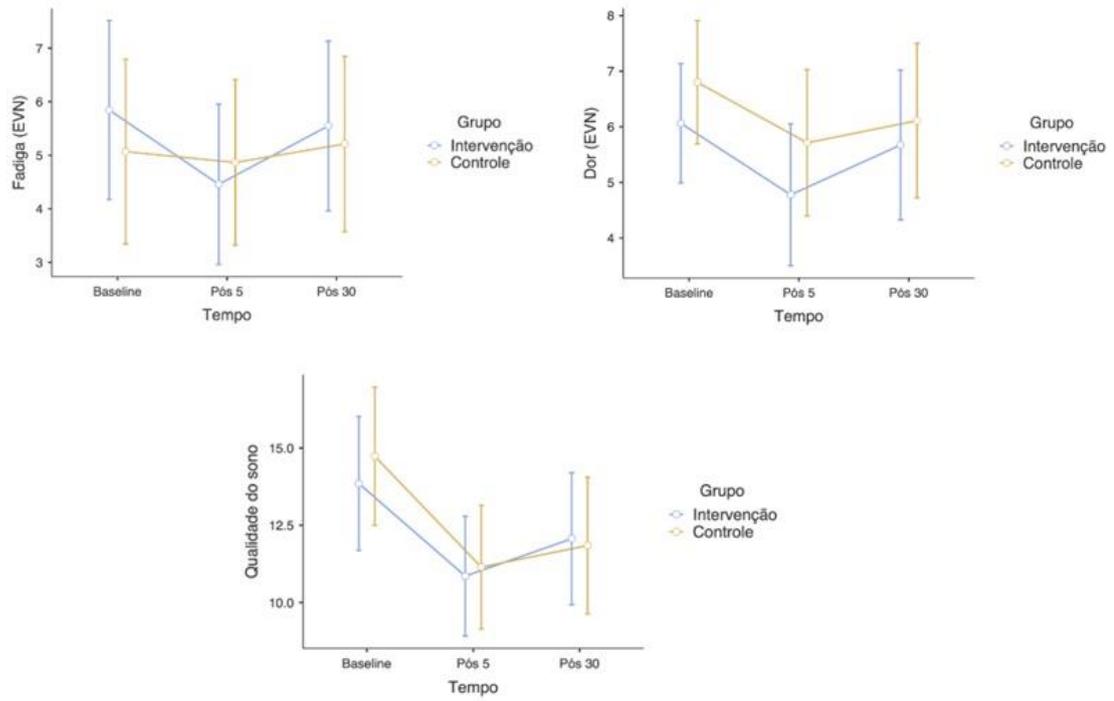
Para a variável qualidade do sono, o teste *post hoc* de *Bonferroni* detectou redução da pontuação entre as condições pré-tratamento e após cinco dias (DM = -3,29, $p < 0,001$) e 30 dias (DM = -2,34, $p = 0,072$) de intervenção, mas não entre cinco e 30 dias após a intervenção (DM = 0,95, $p = 0,072$). Não houve efeito significativo na interação entre os grupos [F (2;58) = 0,343; $p = 0,711$; TE = 0,12] e também não foi detectado efeito significativo intragrupos [F (1;29) = 0,065; $p = 0,800$; TE = 0,308].). A Tabela 2 e a Figura 11 apresentam a comparação das variáveis subjetivas de dor, fadiga e sono dos grupos controle e intervenção.

Tabela 2: Médias marginais de dor, fadiga e qualidade do sono estratificada por grupo em cada etapa do estudo com imputação de dados perdidos (n = 31).

Desfecho	Grupo	Tempo	Média [95%CI]
Intensidade de dor	Intervenção (n=16)	Pré-tratamento	6,06 [4,99 a 7,13]
		5 dias	4,78 [3,51 a 6,05]
		30 dias	5,67 [4,33 a 7,02]
	Controle (n=15)	Pré-tratamento	6,80 [5,69 a 7,91]
		5 dias	5,71 [4,40 a 7,03]
		30 dias	6,11 [4,72 a 7,50]
Percepção de fadiga	Intervenção (n=16)	Pré-tratamento	5,84 [4,17 a 7,51]
		5 dias	4,46 [2,96 a 5,95]
		30 dias	5,55 [3,96 a 7,13]
	Controle (n=15)	Pré-tratamento	5,07 [3,34 a 6,79]
		5 dias	4,86 [3,32 a 6,41]
		30 dias	5,21 [3,57 a 6,85]
Qualidade do sono	Intervenção (n=16)	Pré-tratamento	13,9 [11,68 a 16,0]
		5 dias	10,9 [8,92 a 12,8]
		30 dias	12,1 [9,93 a 14,2]
	Controle (n=15)	Pré-tratamento	14,7 [12,50 a 17,0]
		5 dias	11,1 [9,15 a 13,1]
		30 dias	11,8 [9,64 a 14,1]

Fonte: dados apresentados como média [intervalo de confiança de 95%].

Figura 11 - Estatística descritiva das variáveis dor, fadiga e qualidade do sono



Média [IC 95%]. Fonte: autoria própria.

5 DISCUSSÃO

O objetivo desse estudo foi avaliar o efeito da TMNV combinada com a ETCC sobre as variáveis dor, fadiga e qualidade do sono em mulheres diagnosticadas com FM. Considerando a variável dor, o resultado da análise detectou efeito significativo intragrupos no decorrer do protocolo, no entanto, não foi detectado efeito na comparação entre os grupos. Na avaliação da variável fadiga não foi detectado efeito significativo intragrupos e no decorrer do protocolo. Em relação a variável qualidade do sono, foi detectado redução da pontuação entre as condições pré-tratamento e após cinco dias e 30 dias após a intervenção. Sugerindo que os efeitos ao longo do tempo (cinco e 30 dias) não são diferentes quando a TMNV é adicionada à ETCC comparado ao uso da ETCC sozinha. Portanto, não se observou benefícios em combinar a TMNV à ETCC nesses desfechos e prazos.

O estudo realizado por Lange e seus colaboradores em 2011 foi a base de pensamento para realização do nosso estudo. Esses autores realizaram um ensaio clínico (fase I/II) com objetivo primário avaliar a segurança e secundário de realizar uma medida preliminar da eficácia da estimulação do nervo vago (ENV) em mulheres com FM refratárias ao tratamento farmacológico convencional. Para realização da análise foi implantado um dispositivo de estimulação periódica no nervo vago esquerdo em 14 participantes. Esse dispositivo foi mantido por três meses e o estímulo era fornecido ao nervo durante 24 horas por dia. A conclusão dos autores após analisar os resultados coletados foi melhora no limiar e no número de pontos dolorosos. A avaliação aguda mostrou que cinco dos 14 participantes tiveram diferença clínica minimamente importante após a ENV e que dois não preenchiam mais os critérios de dor generalizada ou de pontos dolorosos para FM. Após 11 meses, os resultados mudaram e foi demonstrado que os efeitos terapêuticos aumentaram com o passar do tempo. Sete pacientes apresentaram diferença clínica minimamente importante e cinco não preenchiam mais os critérios de dor generalizada ou de pontos dolorosos para FM. Esses resultados se contrapõem aos encontrados em nosso estudo, em que o resultado agudo (após 5 intervenções) foi estatisticamente significativo enquanto que após 30 dias a melhora da dor não foi observada. Contudo, o estudo de Lange não foi controlado e apresentou um número baixo de participantes. por isso, a afirmação de que o efeito obtido foi realmente promovido pela ENV não deve ser feita, ainda que as propriedades analgésica e anti-inflamatória promovidas

pelo nervo vago já tenham sido confirmadas por inúmeros autores nas últimas duas décadas (MEEUS *et al.*, 2013; COURTIES; BERENBAUM; SELLAM, 2021).

Identificou-se uma amostra composta por mulheres com tempo médio até o diagnóstico de, aproximadamente, oito anos, queixa de dor e sensação de fadiga de moderada a intensa e qualidade de sono péssima. Em relação à prática de atividade física, 50% das mulheres do grupo INTERVENÇÃO e 43% do grupo CONTROLE eram sedentárias, contrariando as recomendações da EULAR, nas quais os autores concordaram que a prática regular de exercício físico aeróbico é indicado para melhorar vários aspectos da FM, como a dor, a capacidade de realizar atividades da vida diária, o cansaço, o sono e, conseqüentemente, melhora geral da qualidade de vida desses pacientes e, ainda, por se tratar de uma atividade segura e de baixo custo (MACFARLANE *et al.*, 2017).

Por se tratar de uma doença cuja etiologia é desconhecida e com diferentes sintomas associados, a literatura propõe que a forma mais eficiente para controlar os sintomas da FM é através de uma abordagem multidisciplinar que tenha o objetivo de atuar sobre os componentes biológico, psicológico e social desses pacientes. O insucesso de terapias isoladas corrobora com achados aqui apresentados, em que não foi possível verificar efeito positivo sobre as variáveis analisadas (FITZCHARLES *et al.*, 2013; NADAL-NICOLÁS *et al.*, 2020). Diferentes análises mostraram que fatores emocionais, como pensamentos negativos, mal adaptativos, emoções, catastrofização, hipervigilância, comportamentos de evitação e somatização influenciam negativamente o estado geral dos portadores de FM. Acredita-se que esse conjunto de reações comuns aos indivíduos que sofrem de dores crônicas seja devido a crenças inapropriadas sobre dor e seus potenciais mecanismos. Baseado nesse pensamento, intervenções clínicas, como a educação do paciente sobre o manejo central da dor, pode levar a resultados promissores para redução da dor e incapacidade (VAN OOSTERWIJCK *et al.*, 2013; BARRENENGOA-CUADRA *et al.*, 2021). Em amostra da presente pesquisa, observou-se que as mulheres recebiam exclusivamente fármacos como forma de tratamento. Embora essa conduta tenha indicação na maioria dos casos, quando utilizada isoladamente, apresenta eficácia limitada (BARRENENGOA-CUADRA *et al.*, 2021).

A dor aguda e o sono são elementos essenciais à sobrevivência humana. No entanto, distúrbios crônicos nos sistemas que os regulam podem resultar negativamente na saúde e no bem-estar dos indivíduos. As queixas de dificuldade

para iniciar ou manter o sono são comumente relatadas como comorbidades na população que sofre com FM. Estudos indicaram que a insônia clínica está presente em 53% dos pacientes com dor crônica e que esse número é maior do que na população geral. Além do mais, 90% dos pacientes com dor crônica procuraram atendimento médico devido à insônia (FINAN; GOODIN; SMITH, 2014; BURGESS *et al.*, 2019). Os resultados aqui apresentados indicaram um comportamento similar de redução entre a intensidade da dor e a qualidade do sono na avaliação após cinco intervenções, o que confirma os achados das investigações realizadas anteriormente referentes à relação existente entre a qualidade do sono e a intensidade de dor (SELVANATHAN *et al.*, 2021).

A eficácia da TM mostrou-se positiva em pacientes com dor musculoesquelética. Contudo, poucos estudos foram realizados usando a TM em pacientes com FM, e os disponíveis apresentam falhas metodológicas ou número baixo de participantes. Nadal-Nicolás e colaboradores (2020) para verificar o efeito da TM realizada com pressão manual moderada na fadiga, dor e nos aspectos psicológicos de mulheres com FM, analisaram 24 mulheres com FM. Foram aplicadas oito intervenções, realizadas duas vezes por semana ao longo de quatro semanas em ambos os grupos, em tempo similar (15 minutos) e na mesma área anatômica (musculatura cervical posterior). O grupo intervenção foi assistido com sessões de TM baseadas em massoterapia do tecido conjuntivo e o grupo controle, com sessões de ultrassom estando o aparelho desligado. A conclusão foi que a aplicação da TM em pacientes com FM realizada com pressão moderada por 15 minutos na musculatura cervical posterior diminuiu a percepção de dor, fadiga muscular e o estado de tensão/ansiedade nessas pacientes (NADAL-NICOLÁS *et al.*, 2020). A frequência de tratamento deste estudo foi a mesma utilizada por outros autores, visto que pacientes com dor crônica apresentam respostas teciduais retardadas quando comparados a outra população, e por isso não devem receber tratamento em dias seguidos (ALBERS *et al.*, 2018). Devido à ausência de evidência na literatura sobre o uso da TM aplicada ao nervo vago, decidiu-se, aqui, aplicar a mesma frequência estabelecida para o protocolo da ETCC no tratamento da dor na FM. Portanto, sugere-se que novas investigações sejam realizadas para avaliar se intervenções aplicadas respeitando o intervalo proposto para a TM mostrariam resultados diferentes aos encontrados aqui.

5.1 PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Como pontos fortes, essa presente pesquisa teve o registro prospectivo dos dados, a incorporação de recursos de desenho conhecidos por minimizar vieses, como alocação oculta, cegamento das participantes e da avaliadora, uma análise por intenção de tratar, e, por fim, uma mesma fisioterapeuta realizou as intervenções ativa e *SHAM*, minimizando diferenças na experiência clínica e na comunicação com as pacientes.

Os resultados aqui apresentados foram impactados por alguns fatores. O principal foi não ser possível finalizar a coleta de dados com o número de mulheres determinado no cálculo amostral, devido à avaria sofrida pelo aparelho durante o período de realização da pesquisa. Outro fator importante foi que, embora tenham sido orientadas quanto ao conteúdo dos questionários e da escala visual numérica, as participantes tiveram dificuldade em compreender algumas perguntas e, também, em mensurar a intensidade da dor e da fadiga nos momentos da avaliação. Por fim, outro fato impactante foi que as mulheres que participaram do estudo residiam em locais distantes da Clínica Escola. Algumas participantes gastavam entre duas e quatro horas de deslocamento em transporte público, algumas vezes em pé durante todo o trajeto. O tempo gasto no deslocamento associado ao tempo necessário para a realização das intervenções e avaliações em dias consecutivos tornou o cumprimento do protocolo muito estressante e cansativo para elas. Não sabemos o quanto esses fatores podem ter interferido.

6 CONCLUSÃO

Associar TMNV à ETCC não apresentou benefícios adicionais nos desfechos intensidade da dor, sensação de fadiga e qualidade do sono em mulheres com FM nos prazos avaliados em comparação ao grupo *SHAM*. Considerando que a FM é uma doença em que os pacientes apresentam sintomas de ordem física e psicológica, tratamentos multidisciplinares que envolvam de forma mais abrangente esses aspectos podem apresentar contribuições importantes para a literatura.

7. OUTRAS INFORMAÇÕES

7.1 FOMENTO

Este estudo foi conduzido de acordo com as estruturas éticas relevantes, recebeu aprovação do conselho de ética institucional e foi desenvolvido com financiamento próprio. Os resultados foram submetidos para publicação em periódicos relacionados à área de reabilitação, e o acesso ao conjunto de dados finais do ensaio poderá ser objeto dos autores com base em uma solicitação razoável.

8 REFERÊNCIAS

- ALBERS, J. et al. Effectiveness of 2 Osteopathic Treatment Approaches on Pain, Pressure-Pain Threshold, and Disease Severity in Patients with Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. **Complementary Medicine Research**, v. 25, n. 2, p. 122–128, 2018.
- ALBERTO, L.; NOGUEIRA, C.; SC, M. Revisão Neuro fisiologia da terapia manual Neurophysiology of manual therapy. v. 9, n. 21, p. 414–421, 2008.
- ANTAL, A. et al. Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex Ameliorates Chronic Pain and Reduces Short Intracortical Inhibition. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 39, n. 5, p. 890–903, 2010.
- BAPTISTA, A. F. et al. Latin American and Caribbean consensus on noninvasive central nervous system neuromodulation for chronic pain management (LAC 2 -NIN-CP). **Pain Reports**, v. 4, n. 1, p. 1–20, 2019.
- BARRENGOIA-CUADRA, M. J. et al. Effectiveness of pain neuroscience education in patients with fibromyalgia: Structured group intervention in Primary Care. **Atencion Primaria**, v. 53, n. 1, p. 19–26, 2021.
- BERTOLAZI, A. N. et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. **Sleep Medicine**, v. 12, n. 1, p. 70–75, 2011.
- BONAZ, B.; PELLISSIER, S. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve : potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation. v. 20, p. 5781–5790, 2016.
- BONAZ, B.; SINNIGER, V.; PELLISSIER, S. The vagus nerve in the neuro-immune axis: Implications in the pathology of the gastrointestinal tract. **Frontiers in Immunology**, v. 8, n. NOV, 2017.
- BUDGEELL, B.; POLUS, B. The Effects of Thoracic Manipulation on Heart Rate Variability: A Controlled Crossover Trial. **Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics**, v. 29, n. 8, p. 603–610, 2006.
- BURGESS, H. J. et al. Associations between Sleep Disturbance and Chronic Pain Intensity and Function: A Test of Direct and Indirect Pathways. **Clinical Journal of Pain**, v. 35, n. 7, p. 569–576, 2019.
- BUTT, M. F. et al. The anatomical basis for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. **Journal of Anatomy**, v. 236, n. 4, p. 588–611, 2020.
- CARNEVALI, L. et al. Exploring the Effects of Osteopathic Manipulative Treatment on Autonomic Function Through the Lens of Heart Rate Variability. **Frontiers in Neuroscience**, v. 14, n. October, p. 1–7, 2020.
- CHAVAN, S. S. et al. communication. v. 46, n. 6, p. 927–942, 2018.
- CHAVAN, S. S.; PAVLOV, V. A.; TRACEY, K. J. Mechanisms and Therapeutic Relevance of Neuro-immune Communication. **Immunity**, v. 46, n. 6, p. 927–942, 2017.
- CHINN, S.; CALDWELL, W.; GRITSENKO, K. Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. **Current Pain and Headache Reports**, v. 20, n. 4, p. 1–10, 2016.
- CLAUW, D. J. Fibromyalgia and related conditions. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 90, n. 5, p. 680–692, 2015.
- COMMUNICATION, S. American Osteopathic Association Guidelines for Osteopathic Manipulative Treatment (OMT) for Patients With Low Back Pain. v. 116, n. 8, 2016.
- COSKUN BENLIDAYI, I. The effectiveness and safety of electrotherapy in the management of fibromyalgia. **Rheumatology International**, v. 40, n. 10, p. 1571–1580, 2020.

- COURTIES, A.; BERENBAUM, F.; SELAM, J. Vagus nerve stimulation in musculoskeletal diseases. **Joint Bone Spine**, v. 88, n. 3, 2021.
- DE PAEPE, B. et al. A capital role for the brain's insula in the diverse fibromyalgia-associated symptoms. **Medical Hypotheses**, v. 143, p. 110077, 2020.
- DESANTANA, J. M. et al. Tradução para a língua portuguesa da definição revisada de dor pela Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor. **Iasp**, p. 1–8, 2020.
- ESTÉVEZ-LÓPEZ, F. et al. Effectiveness of Exercise on Fatigue and Sleep Quality in Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 102, n. 4, p. 752–761, 2021.
- FIRESTONE, K. A. et al. Optimizing fibromyalgia management. **Nurse Practitioner**, v. 37, n. 4, p. 12–21, 2012.
- FITZCHARLES, M. A. et al. 2012 Canadian guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: Executive summary. **Pain Research and Management**, v. 18, n. 3, p. 119–126, 2013.
- FREGNI, F. et al. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 4, p. 256–313, 2021.
- GARCIA-HERNANDEZ, A.; DE LA COBA, P.; DEL PASO, G. A. R. Central sensitisation to pain and autonomic deficiencies in fibromyalgia. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 40, n. 6, p. 1202–1209, 2022.
- GILES, P. D. et al. Suboccipital Decompression Enhances Heart Rate. v. 19, n. 2, p. 92–96, 2013.
- HEWLETT, S.; DURES, E.; ALMEIDA, C. Measures of fatigue: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAFMQ), Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales (BRAFNRS) for Severity, Effect, and Coping, Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ), Checklist . **Arthritis Care and Research**, v. 63, n. SUPPL. 11, 2011.
- LANGE, G. et al. Safety and efficacy of vagus nerve stimulation in Fibromyalgia: A Phase I/II proof of concept trial. **Pain Med**, 12(9): 1406–1413, 2011.
- LEFAUCHEUR, J. P. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). **Clinical Neurophysiology**, v. 128, n. 1, p. 56–92, 2017.
- LIEBETANZ, D. et al. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. **Brain**, v. 125, n. 10, p. 2238–2247, 2002.
- LLOYD, D. M. et al. Is Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Effective for the Treatment of Pain in Fibromyalgia? A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Pain**, v. 21, n. 11–12, p. 1085–1100, 2020.
- MACFARLANE, G. J. et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 76, n. 2, p. 318–328, 2017.
- MAFFEI, M. E. Fibromyalgia: Recent advances in diagnosis, classification, pharmacotherapy and alternative remedies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 21, p. 1–27, 2020.
- MARTÍNEZ-LAVÍN, M.; HERMOSILLO, A. G. Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 29, n. 4, p. 197–199, 2000.
- MEEUS, M. et al. Heart rate variability in patients with fibromyalgia and patients with chronic fatigue syndrome: A systematic review. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 43, n. 2, p. 279–287, 2013.

- METZ, C. N.; PAVLOV, V. A. Vagus nerve cholinergic circuitry to the liver and the gastrointestinal tract in the neuroimmune communicatome. **American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 315, n. 5, p. G651–G658, 2018.
- MILLAN, M. et al. The effect of spinal manipulative therapy on experimentally induced pain: A systematic literature review. **Chiropractic and Manual Therapies**, v. 20, n. 1, p. 1, 2012.
- NADAL-NICOLÁS, Y. et al. Effects of manual therapy on fatigue, pain, and psychological aspects in women with fibromyalgia. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 12, p. 1–14, 2020.
- OLIVEIRA, D. S. DA S.; ROQUE, V. D. A.; MAIA, L. F. DOS S. A dor do paciente oncológico: as principais escalas de mensuração. **Revista Recien - Revista Científica de Enfermagem**, v. 9, n. 26, p. 40, 2019.
- PACHECO-BARRIOS, K. et al. Methods and strategies of tDCS for the treatment of pain: current status and future directions. **Expert Review of Medical Devices**, v. 0, n. 0, 2020.
- PATRICK H. F, BUREL R. GOODIN, M. T. S. The association of sleep and pain: An update and a path forward. **Bone**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2014.
- PENNINX, B. W. J. H.; LANGE, S. M. M. Facts and myths pertaining to fibromyalgia. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 20, n. 1, p. 63–73, 2018.
- PICCHIOTTINO, M. et al. The effect of a single spinal manipulation on cardiovascular autonomic activity and the relationship to pressure pain threshold: A randomized, cross-over, sham-controlled trial. **Chiropractic and Manual Therapies**, v. 28, n. 1, p. 1–16, 2020.
- RENEAU, M. Heart Rate Variability Biofeedback to Treat Fibromyalgia: An Integrative Literature Review. **Pain Management Nursing**, v. 21, n. 3, p. 225–232, 2020.
- RICARD, F. **Tratado de osteopatía visceral y medicina interna: Sistema cardiorrespiratorio**. 2. ed. Madrid, Espanha: Medos Edición, 2015.
- RUFFINI, N. et al. Variations of high frequency parameter of heart rate variability following osteopathic manipulative treatment in healthy subjects compared to control group and sham therapy : randomized controlled trial. v. 9, n. August, 2015.
- SAÑUDO, B. et al. Vagal modulation and symptomatology following a 6-month aerobic exercise programme for women with fibromyalgia. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 33, n. 15, p. S41–S45, 2015.
- SARZI-PUTTINI, P. et al. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 16, n. 11, p. 645–660, 2020.
- SCHULZE, N. B. et al. Efficacy of manual therapy on pain, impact of disease, and quality of life in the treatment of fibromyalgia: A systematic review. **Pain Physician**, v. 23, n. 5, p. 461–475, 2020.
- SELVANATHAN, J. et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia in patients with chronic pain – A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Sleep Medicine Reviews**, v. 60, p. 101460, 2021.
- SILVA, A. A. DA; KAKUTA, E.; HENRIQUE LORETI, E. Estimulação transcraniana por corrente contínua em fibromialgia: uma revisão sistemática. **Revista Neurociências**, v. 28, p. 1–18, 2020.
- SILVA, T. DOS S. F.; GALDINO, M. K. C. The use of noninvasive neuromodulation in the treatment of chronic pain in individuals with temporomandibular dysfunction. **Revista Dor**, v. 18, n. 4, p. 350–354, 2017.
- SINGH, L. et al. Possible Molecular Mediators Involved and Mechanistic Insight into

- Fibromyalgia and Associated Co-morbidities. **Neurochemical Research**, v. 44, n. 7, p. 1517–1532, 2019.
- SLUKA, K. A.; CLAUW, D. J. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. **Neuroscience**, v. 338, n. June, p. 114–129, 2016.
- SOL, I. et al. **Do manual therapies have a specific autonomic effect ? An overview of systematic reviews.** [s.l: s.n.].
- STURGILL, J.; MCGEE, E.; MENZIES, V. Unique cytokine signature in the plasma of patients with fibromyalgia. **Journal of Immunology Research**, v. 2014, 2014.
- TOTSCH, S. K.; SORGE, R. E. Immune system involvement in specific pain conditions. **Molecular Pain**, v. 13, p. 1–17, 2017.
- VALENTINI, E.; FETTER, E.; ORBELL, S. Treatment preferences in fibromyalgia patients: A cross-sectional web-based survey. **European Journal of Pain (United Kingdom)**, v. 24, n. 7, p. 1290–1300, 2020.
- VAN OOSTERWIJCK, J. et al. Pain physiology education improves health status and endogenous pain inhibition in fibromyalgia: A double-blind randomized controlled trial. **Clinical Journal of Pain**, v. 29, n. 10, p. 873–882, 2013.
- VILLAFAINA, S. et al. Effects of exergames on heart rate variability of women with fibromyalgia: A randomized controlled trial. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1–8, 2020.
- VOOGT, L. et al. Analgesic effects of manual therapy in patients with musculoskeletal pain: A systematic review. **Manual Therapy**, v. 20, n. 2, p. 250–256, 2015.
- WOLFE, F. et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 46, n. 3, p. 319–329, 2016.
- YANG, J.; PHI, J. H. The present and future of vagus nerve stimulation. **Journal of Korean Neurosurgical Society**, v. 62, n. 3, p. 344–352, 2019.
- YOUNES, M. et al. Effect of spinal manipulative treatment on cardiovascular autonomic control in patients with acute low back pain. **Chiropractic and Manual Therapies**, v. 25, n. 1, p. 1–9, 2017.
- ZHU, C. E. et al. Effectiveness and safety of transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Rehabilitation Medicine**, v. 49, n. 1, p. 2–9, 2017.

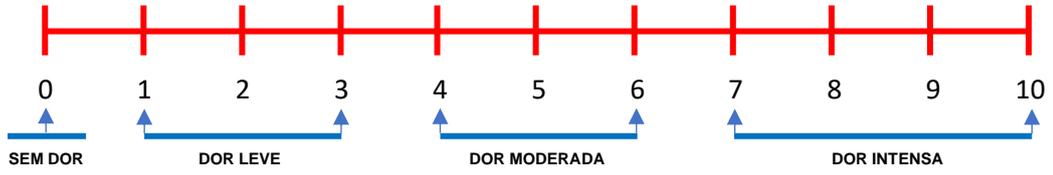
APÊNDICES

APÊNDICE A - FICHA DE AVALIAÇÃO

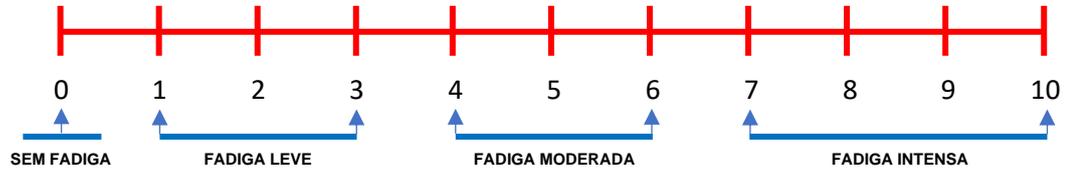
Nome:		
Endereço:		
Telefone:	Data da avaliação:	
Data de nascimento:	Idade:	
Estado civil: () solteira () casada/união estável () divorciada/separada () viúva	Peso:	Altura:
Grau de escolaridade: () analfabeto () fundamental incompleto () fundamental () médio incompleto () médio () superior incompleto () superior	Cor: () preta () parda () branca () amarela () indígena () não sabe/não quer responder	
Ocupação: () trabalha () afastada () desempregada () aposentada ou pensionista () estudante		
Início dos sintomas:		
Data do diagnóstico:		
Doenças associadas:		
Medicações em uso:		
Tabagismo: () sim () não Quantos cigarros/dia:	Etilismo: () sim () não Ingere álcool diariamente acima de 30g? () sim () não 1 lata de cerveja: 17g 1 copo de chopp: 10g 1 taça de vinho: 10g 1 dose pinga, whisky ou vodka: 25g	
Atividade física: () sim () não		
Tipo:	Frequência semanal:	
Covid: () sim () não		
Vacinado: () sim () não	Vacina:	
Interferiu nos sintomas? () sim () não		
Qual / Quais?		

ANEXOS

ANEXO A – ESCALA VISUAL NUMÉRICA (DOR)



ANEXO B – ESCALA VISUAL NUMÉRICA (FADIGA)



ANEXO C – ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH (PSQI-BR)

Instruções: as seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos de sono durante o último mês somente. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da maioria dos dias e noites do último mês. Por favor, responda a todas as perguntas.

PERGUNTAS	RESPOSTAS
1. Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama à noite?	Hora usual de deitar _____.
2. Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir à noite?	Número de minutos _____.
3. Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã?	Hora usual de levantar _____.
4. Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? (Este pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama).	Horas de sono por noite _____.
Para cada uma das questões restantes, marque a melhor (uma) resposta. Por favor, responda a todas as questões.	
5. Durante o último mês, com que frequência você teve dificuldade de dormir porque você...	
(a) Não conseguiu adormecer em até 30 minutos	<input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês
	<input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/ semana
	<input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes/ semana
	<input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/ semana
(b) Acordou no meio da noite ou de manhã cedo	<input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês
	<input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/ semana
	<input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes/ semana
	<input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/ semana
(c) Precisou levantar para ir ao banheiro	<input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês
	<input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/ semana
	<input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes/ semana
	<input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/ semana
(d) Não conseguiu respirar confortavelmente	<input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês
	<input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/ semana
	<input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes/ semana
	<input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/ semana
(e) Tossiu ou roncou forte	<input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês
	<input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/ semana
	<input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes/ semana
	<input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/ semana
(f) Sentiu muito frio	<input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês
	<input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/ semana

	<input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes/ semana
	<input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/ semana
(g) Sentiu muito calor	<input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês
	<input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/ semana
	<input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes/ semana
	<input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/ semana
(h) Teve sonhos ruins	<input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês
	<input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/ semana
	<input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes/ semana
	<input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/ semana
(i) Teve dor	<input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês
	<input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/ semana
	<input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes/ semana
	<input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/ semana
(j) Outra(s) razão(ões) (que tenha causado dificuldade para dormir) por favor descreva no campo ao lado.	_____

Ainda sobre a pergunta acima , com que frequência, durante o último mês, você teve dificuldade para dormir devido a essa razão?	<input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês
	<input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/ semana
	<input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes/ semana
	<input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/ semana
6. Durante o último mês, como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral?	<input type="checkbox"/> Muito boa
	<input type="checkbox"/> Boa
	<input type="checkbox"/> Ruim
	<input type="checkbox"/> Muito ruim
7. Durante o último mês, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou “por conta própria”) para lhe ajudar a dormir?	<input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês
	<input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/ semana
	<input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes/ semana
	<input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/ semana
8. No último mês, com que frequência você teve dificuldade de ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, trabalho, estudo)?	<input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês
	<input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/ semana
	<input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes/ semana
	<input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/ semana
9. Durante o último mês, quão problemático foi para você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?	<input type="checkbox"/> Nenhuma dificuldade
	<input type="checkbox"/> Um problema leve
	<input type="checkbox"/> Um problema razoável
	<input type="checkbox"/> Um grande problema

10. Você tem um(a) parceiro [espos(a)] ou colega de quarto?	<input type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Parceiro ou colega, mas em outro quarto
	<input type="checkbox"/> Parceiro no mesmo quarto, mas não na mesma cama
	<input type="checkbox"/> Parceiro na mesma cama
Ainda sobre a questão acima, o seu parceiro já relatou que você:	
(a) Ronca forte	<input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês
	<input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/ semana
	<input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes/ semana
	<input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/ semana
(b) Teve longas paradas na respiração enquanto dormia	<input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês
	<input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/ semana
	<input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes/ semana
	<input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/ semana
(c) Teve contrações ou puxões nas pernas enquanto você dormia	<input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês
	<input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/ semana
	<input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes/ semana
	<input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/ semana
(d) Teve episódios de desorientação ou confusão durante o sono	<input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês
	<input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/ semana
	<input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes/ semana
	<input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/ semana
(e) Outras alterações (inquietações) enquanto você dorme por favor descreva no campo ao lado.	_____
Ainda sobre a pergunta acima, com que frequência, durante o último mês, você teve essa(s) alteração(ões)?	<input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês
	<input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/ semana
	<input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes/ semana
	<input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/ semana

ANEXO D - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA
Título da Pesquisa: EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA ASSOCIADA À TERAPIA MANUAL SOBRE NERVO VAGO NA DOR EM MULHERES COM FIBROMIALGIA: UM ENSAIO CLÍNICO, DUPLO CEGO, ALEATORIZADO E CONTROLADO.
Pesquisador: Fernando Zanela da Silva Arêas
Área Temática:
Versão: 4
CAAE: 34812120.9.0000.5060
Instituição Proponente: Centro de Ciências da Saúde
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
DADOS DO PARECER
Número do Parecer: 4.531.251
Apresentação do Projeto: Trata-se de o presente projeto de mestrado apresentado ao programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES. Consiste em um ensaio clínico, duplo cego, aleatorizado e randomizado que tem como objetivo comparar o efeito agudo da associação entre a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) e a terapia manual osteopática (OMT) na dor em pacientes portadores de Fibromialgia (FM). A pesquisa será realizada nas dependências da Clínica Escola Interprofissional em Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES. Serão selecionadas mulheres (n=30), com idade entre 21 e 65 anos que apresentam diagnóstico de Fibromialgia, segundo os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) – 2010, com queixa de dor há mais de 3 meses. Os participantes selecionados serão randomizados em 2 (dois) grupos: o grupo controle, onde os integrantes receberão os protocolos ETCC e TMO SHAM e, o grupo experimental, seus integrantes receberão ETCC e TMO. O tratamento será diário por 5 dias consecutivos. A ETCC será aplicada em ambos os grupos, controle e experimental, durante 20 minutos, com intensidade de 2mA, conforme o protocolo de segurança descrito por Binkson et al., 2009. O estimulador (DC stimulator – Plus. Neurocon, Ilmenau, Alemanha) fornecerá corrente direta através de um par de eletrodos de esponja de superfície, medindo 35 cm ² , embebidos em substância salina. A disposição dos eletrodos será: o anodo, colocado sobre a área motora primária (C3) esquerda e o

catodo, sobre a região supraorbital direita (BAPTISTA et al., 2019). A OMT será aplicada após a ETCC, para a forma ativa o paciente será submetido a manobras no crânio, pescoço e tórax (RICHARD, 2008), para a OMT SHAM, o protocolo será igual ao protocolo da forma ativa, porém, o fisioterapeuta permanecerá com as mãos posicionadas sem exercer força durante 1 minuto. A avaliação clínica será realizada em 4 (quatro) momentos: antes da aplicação dos protocolos, após a primeira sessão, ao término do tratamento e 1 mês após o término. Como ferramentas de avaliação serão utilizados: questionários para verificar o nível de fadiga, a qualidade de vida e qualidade do sono. A intensidade da dor será quantificada através de uma escala numérica e de um algômetro de pressão e o SNA através de um monitor cardíaco.

Objetivo da Pesquisa

De acordo com o pesquisador responsável, objetivos do projeto são:

“Objetivo Geral:

Avaliar o efeito da associação entre as terapias ETCC e TMO na dor musculoesquelética difusa em indivíduos com FM. Objetivos específicos:

- a) Traçar o perfil sócio demográfico e clínico da amostra.
- b) Identificar os efeitos da ETCC e OMT sobre a sensação de fadiga dos pacientes com FM.
- c) Identificar os efeitos da ETCC e OMT sobre a qualidade de vida dos pacientes com FM.
- d) Identificar os efeitos da ETCC e OMT na regulação do sono dos pacientes com FM.”

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A Terapia manual acarreta risco mínimo, uma vez que, para a execução da técnica, é condição fundamental que a mesma não promova dor ou qualquer desconforto para o paciente. Há poucos relatos de dor leve na musculatura das áreas corporais que receberam a terapia. A Estimulação transcraniana por corrente contínua, por ser uma técnica de estimulação cerebral não invasiva, oferece risco mínimo aos pacientes. Há casos raros de coceira no escalpo e dor de cabeça. Em casos de risco ou desconforto do participante, o protocolo será interrompido imediatamente e os procedimentos cabíveis serão tomados, visando manter a integridade do participante e amenizar qualquer prejuízo. Qualquer intercorrência será comunicada, imediatamente, ao Sistema CEP/CONEP, que avaliará, em caráter emergencial, a necessidade de adequar ou suspender o estudo. O pesquisador e a instituição envolvida na pesquisa proporcionarão assistência imediata, nos termos do item II.3 da resolução 466/2012, bem como responsabilizar-se-ão pela assistência integral aos participantes da pesquisa no que se refere às complicações e danos. Os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, terão direito à indenização, por parte do pesquisador da instituição envolvida nas diferentes fases da pesquisa. Não haverá custo para os pacientes que participarem deste projeto de pesquisa.

Benefícios:

Ao final do tratamento, a paciente poderá ser favorecida através da melhora de seus sintomas, tais como a melhora da dor, além de contribuir para a pesquisa científica, uma vez que, a partir desse estudo, terapias mais eficazes poderão ser desenvolvidas.

Os riscos e benefícios estão de acordo com a Res. CNS N° 466/12.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- A folha de rosto está adequada.
- O projeto de pesquisa apresentado está adequado.

<ul style="list-style-type: none"> - O TCLE está adequado. - Apresenta carta de anuência da GEP/HUCAM. - Cronograma: adequado, início em março de 2021. - Orçamento: adequado. <p>Os termos de apresentação obrigatória estão em conformidade com a Resolução CNS 466/12.</p>				
<p>Recomendações:</p> <p>O projeto não apresenta pendência.</p>				
<p>Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:</p> <p>O projeto não apresenta pendência.</p>				
<p>Considerações Finais a critério do CEP:</p> <p>Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:</p>				
Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÃO S_BÁSICAS_DO_PROJETO_1580859.pdf	29/12/2020 23:11:05		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_completo.pdf	29/12/2020 23:09:09	Fernando Zanela da Silva Arêas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	29/12/2020 23:07:34	Fernando Zanela da Silva Arêas	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_Hucamassinada.pdf	29/12/2020 22:47:29	Fernando Zanela da Silva Arêas	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_CCSassinada.pdf	29/12/2020 22:47:17	Fernando Zanela da Silva Arêas	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	09/07/2020 19:27:09	Fernando Zanela da Silva Arêas	Aceito
<p>Situação do Parecer:</p> <p>Aprovado</p>				
<p>Necessita Apreciação da CONEP:</p> <p>Não</p>				

Vitória, 09 de fevereiro de 2021

Assinado por:

Maria Helena Monteiro de Barros Miotto

(Coordenador(a))