



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA  
MESTRADO EM NEUROLOGIA

**GUILHERME JANEIRO SCHMIDT**

**DESEMPENHO EM TESTE DE ATENÇÃO COMO PREDITOR PRECOCE DA  
RESPOSTA TERAPÊUTICA A DULOXETINA EM  
PACIENTES COM FIBROMIALGIA**

RIO DE JANEIRO  
2015

**GUILHERME JANEIRO SCHMIDT**

**DESEMPENHO EM TESTE DE ATENÇÃO COMO PREDITOR PRECOCE DA  
RESPOSTA TERAPÊUTICA A DULOXETINA EM  
PACIENTES COM FIBROMIALGIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Regina Maria  
Papais Alvarenga  
Prof. Dr. Sergio Luis  
Schmidt

RIO DE JANEIRO  
2015

S347 Schmidt, Guilherme Janeiro.  
Desempenho em teste de atenção como preditor precoce da resposta terapêutica a Duloxetina em pacientes com fibromialgia / Guilherme Janeiro Schmidt, 2015.  
62 f. ; 30 cm

Orientadora: Regina Maria Papais Alvarenga.

Coorientador: Sergio Luis Schmidt.

Dissertação (Mestrado em Neurologia) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

1. Fibromialgia. 2. Dor crônica. 3. Neuropsicologia. 4. Duloxetina. 5. Teste computadorizado de atenção. I. Alvarenga, Regina Maria Papais. II. Schmidt, Sergio Luis. III. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Curso de Mestrado em Neurologia. IV. Título.

CDD - 616.742

**GUILHERME JANEIRO SCHMIDT**

**DESEMPENHO EM TESTE DE ATENÇÃO COMO PREDITOR PRECOCE DA  
RESPOSTA TERAPÊUTICA A DULOXETINA EM  
PACIENTES COM FIBROMIALGIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Regina Maria Papais Alvarenga  
Universidade Federal do estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

---

Prof. Dr. Marco Oliveira Py  
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Yolanda Eliza Moreira Boechat  
Universidade Federal Fluminense - UFF

## **DEDICATÓRIA**

À minha família, amigos e professores.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Regina e Sergio, pelo amor, dedicação e apoio incondicional. Ao professor Sergio, pela cobrança e incentivo.

Aos meus avós Glória, Carlos (*in memorian*), Maria (*in memorian*) e Otto (*in memorian*) e as minhas irmãs Juliana e Marcela pelo amor e carinho.

A minha esposa Camila pelo amor, companheirismo, paciência e incentivo.

Aos meus amigos pela ajuda e apoio.

A professora Regina pelo exemplo e dedicação ao programa.

A Cristiane, José Elias, Luiz Felipe e Marco pelo papel essencial na minha formação como neurologista.

Aos membros da banca pelo tempo despendido e correções nesta tese.

Ao secretário Luiz Eduardo pela ajuda durante o curso e pela formatação deste trabalho.

Aos sempre solícitos pacientes, sem os quais este trabalho não faria sentido.

## RESUMO

A duloxetina é aprovada para o tratamento farmacológico da fibromialgia. Como sua resposta terapêutica não é imediata, muitos pacientes abandonam o tratamento. Há uma demanda por testes que possam objetivamente indicar mudanças que possam prever uma futura melhora no quadro clínico. A melhora no desempenho nestes testes poderia servir como reforço positivo no sentido de estimular os pacientes a seguirem com o tratamento. A dor crônica afeta áreas cerebrais também relacionadas a atenção, o que poderia levar a prejuízo no desempenho de testes atencionais nestes pacientes. Este estudo observacional tem como objetivo verificar o poder preditivo de um teste computadorizado de atenção (TCA) em avaliar a resposta à duloxetina em pacientes com fibromialgia após a primeira semana de tratamento com este fármaco. Quatorze mulheres portadoras de fibromialgia foram selecionadas a partir de uma amostra de 74 pacientes com dor crônica. Estes pacientes foram selecionados por não terem alterado sua percepção subjetiva de dor após uma semana de tratamento. Todos os pacientes foram testados pelo TCA em 2 ocasiões: Na primeira consulta (sem duloxetina) e sete dias após iniciar a duloxetina. Após a sexta semana de tratamento, oito pacientes reportaram melhora na percepção da dor, enquanto seis permaneceram sem melhora. Os parâmetros do TCA obtidos na primeira visita (sem tratamento) foram comparados com aqueles obtidos uma semana após o início da duloxetina. Os pacientes responsivos a medicação na sexta semana de tratamento mostraram melhoras atencionais objetivas na segunda avaliação, apenas uma semana após o início da droga. Já o grupo não responsivo não mostrou melhora significativa no desempenho atencional na segunda avaliação quando comparada a primeira. Este resultado pode ser interpretado considerando que a dor crônica persistente na fibromialgia é mantida pela sensibilização central e afeta os córtices pré-frontal dorso lateral e parietal posterior. Nos pacientes responsivos, o tratamento com a duloxetina pode ser responsável por uma recuperação parcial nas funções corticais. Esta recuperação poderia explicar a melhora atencional precoce neste grupo já vista na primeira semana de tratamento. Nosso estudo sugere que a melhora no desempenho no teste de atenção permite prever qual paciente irá responder a duloxetina, mesmo antes de os pacientes serem capazes de relatar melhora subjetiva na percepção dolorosa.

**Palavras-chave:** Fibromialgia. Dor crônica. Duloxetina. Neuropsicologia. Atenção. Teste de performance continua.

## ABSTRACT

Duloxetine is approved for the pharmacological treatment of fibromyalgia. As the therapeutic response is not immediate, many patients drop out the treatment. There is a need for tools that can objectively measure small changes predictive of future clinical improvements to help patients maintain treatment. Long-term pain affects brain functions in response to attention tasks. This observational study aimed to verify the predictive power of a computerized visual attention test (CVAT) in assessing the response to duloxetine in patients suffering from fibromyalgia after the first week of treatment. Fourteen women suffering from fibromyalgia were drawn from a sample of 74 patients with chronic pain. These patients were selected because they did not change their subjective perceptions of pain after one week of duloxetine treatment. All patients were tested in the CVAT on two occasions: the first appointment (without duloxetine) and seven days after starting duloxetine. After the sixth week of treatment, eight patients showed significant improvements in their subjective perceptions of pain. Six patients remained without any improvements. CVAT values obtained at the first visit (no treatment) were compared with those obtained after one week of duloxetine treatment. Responsive patients showed objective attentional improvements in the second test. In contrast, non-respondent patients did not exhibit any significant changes in attentional performance in the second test as compared to the first one. The data can be interpreted considering that persistent and long-lasting pain in fibromyalgia is maintained by central sensitization that affects the dorsolateral prefrontal cortex and posterior parietal cortex. In responsive patients, duloxetine treatment may be responsible for a partial recovery of the cortex functions related to these regions. This recovery may explain the early attentional improvement observed in this group of patients after one week of treatment. Our study suggests that the attention test may help to predict which patients will respond to duloxetine treatment and which will not, before they are even able to demonstrate subjective improvements in pain perception.

**Keywords:** Fibromyalgia. Chronic Pain. Duloxetine. Neuropsychology. Attention. Continuous Performance Test.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Ilustração dos <i>tender points</i> (WOLFE et al., 1990) .....	15
Quadro 1	Resumo de testes utilizados na testagem da função executiva. WCST: Wisconsin Card Scoring Test. Adaptado de Alvarez (2006)	19
Figura 2	A atenção possui vias próprias e independentes. Adaptado de Petersen e Posner (2012) e Posner e colaboradores (2014) .....	21
Figura 3	Escala visual de intensidade de dor. Extraído de Fortunato e colaboradores (2013) .....	27
Figura 4	Alvo no Teste Computadorizado de Atenção (TCA). A estrela representa o alvo correto enquanto o balão o estímulo incorreto. Extraído de Schmidt e Manhães (2005) .....	28
Figura 5	Tela de instrução do Teste Computadorizado de Atenção (TCA). Extraído de Schmidt e Manhães (2005) .....	28
Quadro 2	Critérios para o diagnóstico do transtorno depressivo maior. Extraído DSM-V (2013) .....	30
Figura 6	%0 e TR não alcançaram significância estatística, tanto no grupo responsivo como no grupo não responsivo .....	34
Figura 7	Melhora de desempenho no grupo responsivo a duloxetine. Pacientes do grupo responsivo diminuem o %E e a VTR uma semana após o início do tratamento quando comparado com desempenho na primeira consulta .....	35
Figura 8	Prevalência de déficits atencionais nos 2 grupos. Pode-se notar melhora atencional no grupo responsivo .....	36
Figura 9	Depressão nos 2 grupos. Pode-se notar que houve melhora da depressão nos dois grupos .....	36
Figura 10	Padrão de ativação dos hemisférios cerebrais em uma avaliação por tomografia por emissão de pósitrons em voluntário normal. Extraído de Schmidt e colaboradores (2008) .....	39
Figura 11	Processamento atencional da percepção dolorosa .....	40
Figura 12	Padrão de ativação dos hemisférios cerebrais em uma avaliação por ressonância magnética nuclear funcional em um sujeito normal (esquerda) e um paciente com transtorno de hiperatividade e déficit de atenção (direita) .....	40

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Grupo Responsivo .....	33
Tabela 2	Grupo Não Responsivo .....	33

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%E - Percentual de erros de comissão

%O - Percentual de erros de omissão

ACR - Colégio Americano de Reumatologia (*American CollegeOfRheumatology*)

COF - Córtex orbito frontal

CPFDL - Córtex pré-frontal dorso lateral

CPFM - Córtex pré-frontal medial

CVAT - *Computadorized visual attention test*

DSM-V - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

FDA - Agência Americana de Controle de Medicamentos (*Food and Drug Administration*)

FDG-PET - Tomografia por emissão de pósitrons com o marcador o  $^{18}\text{F}$ -flúor-deoxi-2-glicose

IASP - *International Association for the Study of Pain*

RNMf - Ressonância Nuclear Magnética Funcional

SPSS - *Social Package Statistical Science*

SS - Escala de gravidade

TCA - Teste Computadorizado de Atenção

TR - Tempo de reação

VTR - Variabilidade do tempo de reação

WCST - *Wisconsin Card Scoring Test*

WPI - Índice de dor generalizada

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	12
2	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	14
2.1	DOR CRÔNICA .....	14
2.2	FIBROMIALGIA .....	14
2.3	DULOXETINA .....	17
2.4	CÓRTEX PRÉ-FRONTAL .....	17
2.5	FUNÇÃO EXECUTIVA .....	19
2.6	CÓRTEX PARIETAL POSTERIOR .....	20
2.7	ATENÇÃO .....	20
2.8	REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA .....	22
3	<b>OBJETIVOS</b> .....	23
3.1	OBJETIVO GERAL .....	23
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	23
3.3	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS .....	23
4	<b>METODOLOGIA</b> .....	24
4.1	ÉTICA .....	24
4.2	TIPO DE ESTUDO .....	24
4.3	CASUÍSTICA .....	24
4.3.1	<b>Critérios de Inclusão</b> .....	24
4.3.2	<b>Critérios de Exclusão</b> .....	25
4.3.3	<b>Diagnóstico Diferencial e Exames Laboratoriais</b> .....	25
4.3.4	<b>Demografia</b> .....	26
4.4	DESENHO DO ESTUDO .....	26
4.5	ESCALA VISUAL NUMÉRICA DE INTENSIDADE DA DOR .....	26
4.6	TESTE COMPUTADORIZADO DE ATENÇÃO VISUAL .....	27
4.6.1	<b>Categorização do TCA</b> .....	29
4.7	DEPRESSÃO .....	29
4.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	31
4.9	CÁLCULO AMOSTRAL .....	31

5	<b>RESULTADOS</b> .....	33
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	37
7	<b>CONCLUSÕES</b> .....	42
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	43
	<b>APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b> .....	49
	<b>APÊNDICE B - Artigo submetido à publicação “<i>Attentional Performance May Help To Identify Duloxetine Responders in Fibromyalgia Patients</i>”</b> .....	52

## 1 INTRODUÇÃO

A dor crônica é definida como aquela que persiste ou recorre por mais de três meses (INTERNACIONAL ASSOCIATION FOR STUDY OF PAIN, 1986), sendo uma síndrome clínica, independente da etiologia. A dor crônica, desta forma, pode persistir ou agravar em decorrência de eventos de sensibilização neural no sistema nervoso central e periférico (IKEDA et al., 2006).

A fibromialgia é uma síndrome que afeta grande parte do sistema musculoesquelético, e inclui sintomas como dor difusa, fadiga e estresse emocional (SAAVEDRA et al., 2015). A fibromialgia encontra-se entre as condições comuns de dor crônica de origem não maligna. A prevalência de fibromialgia está estimada como sendo de 1 a 5% na população em geral (ARNOLD; CLAUW; McCARBERG, 2011, CAVALCANTE et al., 2006) afetando, predominantemente, mulheres com idade entre 35 e 60 anos (CAVALCANTE et al., 2006). Os seus critérios diagnósticos foram estabelecidos em 1990 pelo Colégio Americano de Reumatologia (WOLFE et al., 1990) e revisados em 2010 e 2011 (WOLFE et al., 2010; WOLFE et al., 2011).

A terapêutica deve ter um enfoque multidisciplinar no sentido de promover melhora da qualidade de vida dos pacientes (DEVINS et al., 1993). Dentre as opções medicamentosas aprovadas para o tratamento da fibromialgia temos a duloxetina. A maioria dos pacientes tratados com duloxetina não reportam melhora significativa na dor durante a primeira semana de tratamento, já que o tempo necessário para a medicação fazer efeito é maior, além de abandonarem precocemente o tratamento farmacológico por acreditar que a droga não está produzindo os efeitos esperados e em decorrência de seus efeitos adversos (CHOY et al., 2009). Neste sentido, os resultados em testes objetivos podem servir como estímulo para que o paciente mantenha aderência ao tratamento por um tempo maior, já que os efeitos dos inibidores duais normalmente nunca são imediatos e existe melhora dos efeitos adversos com a continuidade do tratamento (WRIGHT et al., 2010). Existe uma necessidade de instrumentos que possam objetivamente mensurar pequenas mudanças preditivas de melhora clínica (SCHMIDT-WILCKE et al., 2014a).

O racional para a escolha de um teste objetivo deve levar em consideração as áreas cerebrais associadas com dor crônica. Neste contexto, os córtices pré-frontal dorsolateral (CPFDL) e parietal posterior (CPP) estão envolvidos tanto na dor

crônica como nas vias atencionais (CAGNIE et al., 2014). Como a atenção é afetada pela dor crônica (BALIKI et al., 2006; BALIKI et al., 2008; CAGNIE et al., 2014), um teste de desempenho atencional seria um bom candidato como preditor objetivo da melhora ao tratamento da fibromialgia com duloxetina.

Tendo em vista que os pacientes diagnosticados com fibromialgia tendem a abandonar tratamento antes que percebam melhora subjetiva da dor, este estudo procurou identificar quais os parâmetros de um teste computadorizado de atenção que pudessem ser capazes de identificar uma melhora atencional na primeira semana de tratamento. Nossa hipótese é de que a melhora atencional precede a melhora subjetiva em resposta ao tratamento com duloxetina.

Esta dissertação de mestrado está inserida na linha de pesquisa de Neuroepidemiologia (Neuropsicologia e dor) do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Neurologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Sua importância reside na tentativa de melhora da qualidade de vida de pacientes portadores de dor crônica pelo aumento da aderência ao tratamento medicamentoso (diminuição do abandono).

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 DOR CRÔNICA

A associação internacional para o estudo da dor (IASP - *International Association for the Study of Pain*) define dor crônica como aquela que persiste além do tempo de cicatrização do tecido normal, tomado, na ausência de outros critérios, é de três meses (INTERNACIONAL ASSOCIATION FOR STUDY OF PAIN, 1986). A dor crônica pode persistir ou agravar-se em decorrência de eventos de sensibilização neural no sistema nervoso central e periférico (IKEDA et al., 2006). Apesar de adquirir a condição de síndrome clínica independente da etiologia, devemos enfatizar que a etiologia da dor deve ser conhecida visando o tratamento adequado.

### 2.2 FIBROMIALGIA

A fibromialgia é caracterizada por dor muscular difusa associada à hipersensibilidade dolorosa de áreas responsivas à digitopressão sendo freqüentes a presença de fadiga generalizada, fenômeno de Raynaud, distúrbios do sono, rigidez matinal, síndrome do cólon irritável, ansiedade, síndrome das pernas inquietas, depressão, entre outros sintomas. Em 1990, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR - *American College Of Rheumatology*) estabeleceu critérios diagnósticos da fibromialgia (WOLFE et al., 1990). O critério do ACR inclui dor com duração superior a três meses, de um lado e de outro do corpo, acima e abaixo da cintura. A dor à palpação deveria estar presente em pelo menos 11 dos 18 pontos estabelecidos pelo ACR (*tender points*) (Figura 1). Recentemente o ACR propôs um novo critério diagnóstico reconhecendo que a fibromialgia é mais do que uma síndrome dolorosa (WOLFE et al., 2010; WOLFE et al., 2011). Segundo estes autores a dor da fibromialgia pode variar ao longo do tempo e afetar o número de *tender points*. Assim, o teste dos pontos dolorosos foi substituído por um índice de dor generalizada (WPI) que leva em consideração os 18 pontos originais, mas não exige mais a presença de 11 pontos dolorosos. Além disso, uma escala de gravidade dos sintomas também deve ser computada. Esta escala (SS) foi



desenvolvida com pontuação máxima de 12 pontos, atribuindo-se escores de 1 (menor gravidade) até 3 (maior gravidade) para quatro sintomas: fadiga, sono, alterações cognitivas (exemplos: diminuição da concentração, déficit de memória etc) e sintomas múltiplos (exemplos: depressão, cólon irritável, náusea etc). Para ser considerado portador de fibromialgia o paciente deve apresentar sete ou mais áreas de dor e SS acima de 5 ou ainda três ou mais áreas de dor e SS igual ou acima de 9. Importante ressaltar que alguns critérios originais permaneceram, a saber: os sintomas devem estar presentes há no mínimo três meses e não deve existir outra condição que possa explicar a dor.



Os pontos utilizados para o diagnóstico da fibromialgia são: inserção dos músculos nucais em occipício; borda superior do trapézio (porção média); inserção muscular da borda superior da escápula; porção anterior dos espaços intertransversais de C5 a C7; segundo espaço intercostal, a 3 cm da borda do esterno; inserção muscular do epicôndilo lateral, cerca de 2 cm da proeminência óssea; quadrante súpero-lateral de glúteos; inserção muscular da porção posterior do trocanter maior; tecido gorduroso medial próximo ao joelho. A pressão exercida nos pontos deve, na prática, ser a pressão necessária para que o leito ungueal do polegar fique esbranquiçado.

Figura 1: Ilustração dos *tender points* (WOLFE et al., 1990)

Caracterizar clinicamente a fibromialgia é tarefa fundamental posto que não existe exame laboratorial que permita confirmar ou refutar o diagnóstico. A

terapêutica deve ter um enfoque multidisciplinar no sentido de promover a melhora da qualidade de vida dos pacientes (DEVINS et al., 1993). Nossa ênfase, no entanto, será o tratamento farmacológico. Neste contexto, para o tratamento da dor, o ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios são pouco efetivos, principalmente a longo prazo e podem alterar a qualidade do sono (MURPHY et al., 1994). Tem sido relatado que o uso de antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, em baixas doses, se correlaciona com diminuição do número dos pontos dolorosos em 20 % dos pacientes com fibromialgia (CARETTE et al., 1994). Além da baixa eficiência, os efeitos colaterais do uso crônico da amitriptilina como sonolência, anormalidades no ritmo cardíaco e prejuízo a memória limitam seu uso na prática clínica. Inibidores de recaptção de serotonina mostraram resultados controversos, não sendo drogas preconizadas como primeira linha (ARNOLD et al., 2002). A Agência Americana de Controle de Medicamentos (FDA) aprovou o uso de três fármacos como primeira linha para o tratamento da fibromialgia: duloxetina, milnaciprã e pregabalina (HÄUSER; PETZKE; SOMMER, 2010). Assim, na terapêutica da fibromialgia, está aprovado o uso de antidepressivo que inibe a recaptção de serotonina e norepinefrina (WRIGHT et al., 2010). Cabe ressaltar que no Brasil apenas a duloxetina e a pregabalina são medicamentos comercializados.

A maioria dos pacientes tratados com a duloxetina não reporta melhora significativa da dor nas primeiras semanas. Por isto, mesmo pequenas melhoras em um teste objetivo podem ajudar os pacientes a manterem a aderência ao tratamento por um período maior de tempo. Os resultados oriundos das escalas visuais de dor estão associados com a percepção subjetiva de dor e, possivelmente, refletem a incapacidade de percepção de pequenas alterações. Há, portanto, necessidade de instrumentos que objetivamente possam mensurar pequenas alterações preditoras de melhora do quadro. Como a atenção é afetada pela dor crônica (BALIKI et al., 2006; BALIKI et al., 2008; SCHMIDT-WILCKE et al., 2014b) um teste de desempenho atencional é um bom candidato como um teste preditor objetivo da melhora clínica.

### 2.3 DULOXETINA

A duloxetina é um medicamento aprovado pelo FDA para o tratamento de transtorno depressivo maior, transtorno de ansiedade generalizada, neuropatia diabética e fibromialgia (WRIGHT, et al., 2010). Sua atuação como analgésico se deve a inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina nas vias analgésicas descendentes ao nível do corno dorsal medular (WRIGHT, et al., 2010).

Em estudos de acompanhamento por até seis meses, comparada ao placebo, promove redução da dor, distúrbios do sono e humor deprimido, porém não promove redução da fadiga (HÄUSER; PETZKE; SOMMER, 2010).

No tocante a duloxetina, Choy e colaboradores (2009) comparam tratamentos de curto e longo prazo com a droga. São avaliados dados de 4 estudos duplo-cegos, randomizados, multicêntricos e de um estudo de segurança *open-label* com 1 ano de duração. Todos os pacientes eram maiores de 18 anos e estavam de acordo com os critérios diagnósticos da ACR para fibromialgia. Foram avaliados 1411 pacientes (94,8% mulheres) com idade média de 50,2 ( $\pm$  11) anos, sendo 87,2% caucasianos. No grupo de usuários da duloxetina, 41,4% descontinuaram a medicação e no do placebo 42,2% pararam o remédio. O abandono por efeitos colaterais da droga ocorreu em 19,5% dos pacientes em uso de duloxetina e 11,8% do grupo placebo ( $p < 0,001$ ) nos estudos a curto-prazo. As principais causas de abandono no grupo de usuários da duloxetina foram: Náuseas (29,3%), cefaleia (20,0%), xerostomia (18,2%), insônia (14,5%), constipação (14,5%), fadiga (13,5%), diarreia (11,6%) e vertigem (11%), todos  $p < 0,05$  comparado ao placebo. Os efeitos colaterais amenizam com o uso da duloxetina por pelo menos 4-6 semanas (WRIGHT et al., 2010).

O efeito analgésico desta droga é independente do seu efeito no humor/depressão (HÄUSER; PETZKE; SOMMER, 2010; WRIGHT et al., 2010).

### 2.4 CÓRTEX PRÉ-FRONTAL

O córtex pré-frontal ocupa cerca de 25% da superfície cerebral no homem, tendo papel fundamental no desenvolvimento da espécie humana pois é o principal responsável por nossas funções executivas. Apresenta importantes conexões com o

tálamo (em especial o núcleo medial dorsal), amígdala, hipocampo, núcleos da base, cerebelo, tronco, dentre outras estruturas (MACHADO, 2014).

Por ser uma região de grande importância funcional, podemos dividi-la a clinicamente em 3 regiões (lembrando que a divisão em áreas clínicas é um tema controverso, com autores utilizando de 2 até 5 regiões nesta divisão): Córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL), córtex pré-frontal medial (CPF M) e córtex orbito frontal (COF) (CAMPBELL, 2014; MACHADO, 2014). O CPF DL se relaciona com a organização de tarefas, “*working memory*” (memória operacional, curto prazo) e a função executiva. Também exerce papel na atenção, percepção da dor e no controle oculomotor (decisão nos movimentos oculares voluntários e inibição de movimentos sacádicos reflexos indesejados). O CPF M é importante nas associações auditivas e visuais e na empatia. Já o COF possui conexões importantes com o sistema límbico, relacionado a respostas inibitórias. Logo, lesões no COF, especialmente no hemisfério direito, levam a comportamentos desinibidos, maníacos, labilidade emocional, desatenção, dificuldade no julgamento, desinibição sexual.

O CPF DL também participa da dor crônica, Seminowicz e colaboradores (2011) realizaram RNMf em conjunto com tarefa cognitiva em pacientes com dor lombar antes (n=18) e 6 meses após tratamento cirúrgico (n=14). O grupo controle tinha 16 pacientes, sendo que 10 retornaram em 6 meses para repetir os exames. A idade do grupo era de 18-65 anos. Seis meses após o tratamento cirúrgico, foi observado aumento da espessura cortical do CPF DL, que era mais fino (em comparação aos controles) antes do tratamento. A atividade no CPF DL também se encontrava anormal antes do tratamento, e normalizou após a cirurgia. Os dados sugerem que as anormalidades funcionais e estruturais cerebrais são reversíveis com o tratamento da dor crônica. Esta recuperação cortical pode explicar uma possível melhora atencional e por consequência nos testes de desempenho atencional.

Como visto o córtex pré-frontal está envolvido tanto na função executiva quanto na atenção.

## 2.5 FUNÇÃO EXECUTIVA

O termo função executiva engloba um complexo de processos cognitivos necessários para a concentração e atenção. Consiste na capacidade de planejar, sequenciar e executar ações com o objetivo de realizar uma tarefa, na habilidade de se beneficiar com a experiência, abstração, motivação, com a flexibilidade cognitiva, e a resolução de problemas (ALVAREZ, 2006).

Existem diversos testes utilizados para avaliar a função executiva, dentre eles podemos citar três: Fluência Verbal, Stroop, *Wisconsin Card Scoring Test* (WCST). Estes testes se encontram resumidos no quadro 1. Além destes no laboratório de neurofisiologia e avaliação comportamental da UERJ foi traduzido e adaptado para o Brasil o teste Avaliação Comportamental da Síndrome Disexecutiva (BADs - *Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome* (OLIVEIRA-SOUZA; SCHMIDT, 2000).

Teste	Itens	Instruções	Resposta	Escore
<b>Fluência Verbal</b>	Ex: Animais	Falar o maior número possível de animais	Maior número possível dentro de 60 segundos	Total de animais falados, excluindo repetições
<b>Stroop</b>	3 folhas com 100 itens	Ler palavras, cores e palavras impressas em cores incongruentes	Leitura de palavras e nomeação de cores	Tempo total em segundos Erros totais Efeito da interferência
<b>WCST</b>	Figuras geométricas em 128 cartões resposta	Associar cartões resposta a cartões chave	Associar cartões a cor, forma e número	Categorias, erros

Quadro 1: Resumo de testes utilizados na testagem da função executiva. WCST: *Wisconsin Card Scoring Test*. Adaptado de Alvarez (2006)

Logo, qual seria o racional da escolha de uma avaliação atencional em detrimento do teste da função executiva? Os testes de atenção, como o TCA, não tem efeito de aprendizagem, logo os resultados da segunda testagem serão independentes dos resultados da primeira testagem, ao contrario dos testes de função executiva, que possuem efeito de aprendizagem. Além disso, como veremos adiante, o CPP também está relacionado om a dor crônica. O CPP participa diretamente dos circuitos atencionais.

## 2.6 CÓRTEX PARIETAL POSTERIOR

O córtex parietal ocupa cerca de 20% do córtex cerebral e é dividido em 2 regiões principais: Córtex parietal posterior (CPP) e córtex somatosensorial. Uma das funções do CPP é a atenção seletiva, que é o processo de selecionamento da informação que será preferencialmente processada (BEHRMANN; GENG; SHOMSTEIN, 2004). A atenção visual é controlada em parte no CPP (SHOMSTEIN; YANTIS, 2004). O CPP também está envolvido no processamento atencional da dor (KANG; SON; KIM, 2010).

A participação do CPP na dor e na atenção, demonstrada pela literatura e pela sua ativação na RNMf e no FDG-PET durante realização do TCA (SCHMIDT et al., 2008), reforça o uso de um teste de atenção em nosso estudo.

## 2.7 ATENÇÃO

Somos constantemente atingidos por diversos estímulos, internos e externos, precisamos ter a capacidade de selecionar dados relevantes para que somente as informações essenciais cheguem aos centros corticais superiores, servindo como base para a nossa ação (KNUDSEN, 2007).

Tal aspecto da seletividade serve como base para a organização do comportamento. William James definia que a atenção envolve a capacidade de selecionar alguns aspectos do ambiente enquanto outros são ignorados, o que possibilita a focalização de um evento, a manutenção da concentração e a organização do comportamento.

Atualmente, a atenção é percebida como uma função multifatorial (DAFFNER et al., 1998; MESULAM, 1998; GODEFROY; ROUSSEAU, 1996) e, considerando sua complexidade, seus mecanismos devem ser vistos como fazendo parte de um sistema orgânico, possuindo sua própria circuitaria, anatomia, déficits e um padrão de desenvolvimento (POSNER; PETERSEN, 1990; POSNER et al., 2014). Estudos de neuroimagem e de neurotransmissores apontam vias próprias e independentes. A atenção, portanto, pode ser examinada através de três funções principais: orientação (seleção) para um estímulo (voluntária ou involuntária), controle

executivo (escolha dos estímulos, inibição do erro) e a manutenção do estado de alerta (vigília) (BERGER; POSNER, 2000; FAN et al., 2002) (Figura 2).

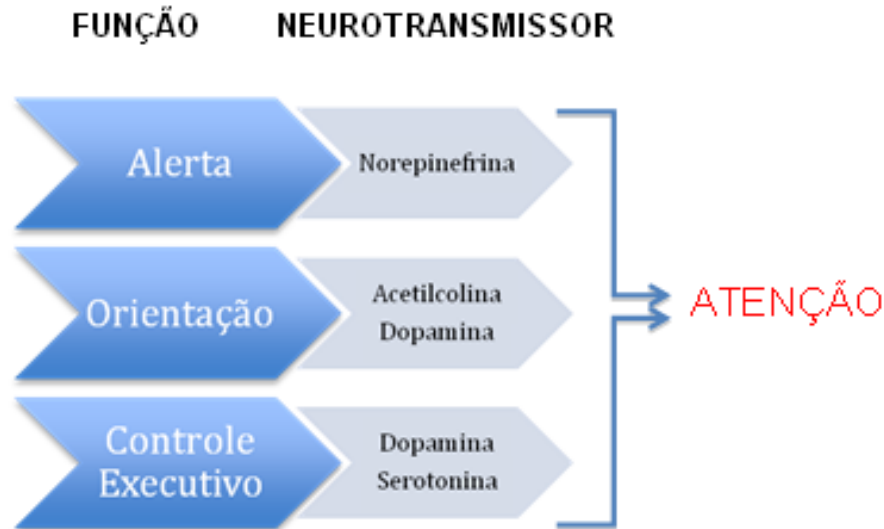


Figura 2: A atenção possui vias próprias e independentes. Adaptado de Petersen e Posner (2012) e Posner e colaboradores (2014)

Dentre os instrumentos para o exame da atenção existem os testes de performance continua, dentre eles o TCA. O TCA é um teste computadorizado de atenção que tem a duração de 15 minutos. Os parâmetros extraídos do TCA são os seguintes: percentual de alvos omitidos; percentual de erros (escolha do alvo incorreto), tempo médio de reação em milissegundos e variabilidade do tempo de reação. É um teste aprovado pelo Conselho Federal de Psicologia para uso clínico no Brasil, com propriedades psicométricas bem estabelecidas, além de não ter efeito de aprendizagem. O TCA será descrito adiante neste trabalho na parte de metodologia.

Glass e colaboradores (2011) realizou RNMf em pacientes enquanto estes realizavam testes do tipo “go/no-go”, além de serem aplicados questionários específicos para dor, depressão, ansiedade, fadiga, sonolência e déficit cognitivo. O grupo analisado contava com 18 pacientes com fibromialgia (segundo critérios do ACR [13]; idade média de 43,6 anos) e 14 controles (idade média de 41,13 anos). Pacientes com fibromialgia apresentaram menor ativação em vias inibitórias (seleção de respostas, preparação motora) e de atenção. Segundos os autores, o *overlap* das

vias inibitórias com as vias de percepção da dor dificultaria o processamento de outras funções corticais que são realizadas nas mesmas regiões corticais.

## 2.8 REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas Pubmed, Google Acadêmico, Lilacs e Scielo, sendo utilizadas, em conjunto com “Fibromyalgia”, as palavras-chave: “*attention test*”, “*dorsolateral prefrontal cortex*”, “*posterior parietal cortex*” e “*duloxetine*”. Os estudos foram analisados por dois avaliadores de forma independente, com base primeiramente nos títulos e posteriormente nos resumos contidos nas bases de dados. Após a seleção inicial, os resultados discordantes foram selecionados por consenso entre os avaliadores. As referências dos artigos selecionados também foram analisadas em busca de outros trabalhos relevantes. Não foram encontrados artigos com a proposta de se ter um preditor precoce objetivo da resposta inicial ao tratamento da fibromialgia com a duloxetina (ou outras drogas). O *overlap* das vias de atenção e dor crônica e suas implicações clínicas ainda é um tema do qual existem poucas publicações.



### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar melhora na capacidade atencional de pacientes portadores de fibromialgia como indicador precoce de resposta terapêutica a duloxetina.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar parâmetros do teste computadorizado de atenção (TCA) que possam prever precocemente a resposta terapêutica a duloxetina em pacientes com fibromialgia e sem percepção de melhora subjetiva da dor após a primeira semana de tratamento.
- Apresentar recomendações objetivas, a partir dos resultados, sobre a continuidade do tratamento.

#### 3.3 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Calcular a frequência de problemas atencionais na população estudada, antes de iniciar o tratamento.
- Determinar quantos pacientes tiveram melhora atencional em ambos os grupos, após a primeira semana de tratamento.
- Após a sexta semana, estabelecer quantos pacientes melhoraram da depressão.
- Verificar se existe associação entre a melhora da depressão e a melhora da dor.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 ÉTICA

Todos os pacientes que participaram da pesquisa assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A).

O projeto foi submetido para análise ética pela Plataforma Brasil, sendo aprovada a sua realização (CAAE: 46348415.3.0000.5646).

### 4.2 TIPO DE ESTUDO

Estudo observacional, transversal.

### 4.3 CASUÍSTICA

No período de 2014/2015 foram atendidos 74 pacientes com de queixa dor crônica que procuraram espontaneamente os examinadores em seu consultório particular. A intensidade da dor foi avaliada pela escala visual. A depressão foi avaliada clinicamente pelos critérios diagnósticos do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 2013). Esta amostra foi subsequentemente reduzida pela aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

#### 4.3.1 Critérios de Inclusão

Diagnóstico de fibromialgia pelos critérios do ACR revisados 2011. Sexo feminino com idade menor de 69 anos. Tratamento inefetivo antes da primeira consulta como indicado pela graduação na escala visual análoga de dor (maior ou igual a 7). Sem melhora subjetiva significativa (escala visual análoga maior ou igual 7) após a segunda consulta (7 dias em uso da duloxetina). Os critérios de seleção

incluiram apenas pacientes não responsivos a duloxetina após a primeira semana de tratamento.

#### **4.3.2 Critérios de Exclusão**

Idade menor que 18 anos. Uso da duloxetina em qualquer dose antes da primeira consulta; uso de qualquer um dos seguintes fármacos: Trazodona, mirtazapina, benzodiazepínicos, modafinil, opioides, gabapentina ou pregabalina. O uso prévio da duloxetina é um critério de exclusão, pois o objetivo deste estudo é estudar esta droga em conjunto com o TCA. As outras drogas causam prejuízo atencional.

#### **4.3.3 Diagnóstico Diferencial e Exames Laboratoriais**

Algumas doenças reumatológicas nas suas formas iniciais podem apresentar características semelhantes a fibromialgia, porém, na maioria das vezes, o diagnóstico é feito ao longo da sua evolução e por testes sorológicos que apresentem alterações específicas (artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren). A fibromialgia também pode ser confundida com Lesão por Esforço Repetitivo (LER). Desta forma foram realizados: hemograma, VHS, glicemia de jejum, hormônios tireoidianos (TSH e T4 livre), dosagem de vitamina B12 e ácido fólico, marcadores de doenças reumatológicas, sorologias (HIV, herpes simplex, hepatite B e C) marcadores tumorais, funções hepática e renal, marcadores de doenças hematológicas (por exemplo; dosagem de imunoglobulinas, IgG, IgA, IgM, imunoeletroforese de proteínas). Foi realizado ressonância nuclear magnética da coluna cervical e fossa posterior para exclusão de estenose da coluna cervical e mal formação de Chiari.

#### 4.3.4 Demografia

Foram relacionadas, de acordo os critérios acima, 18 pacientes do sexo feminino com a idade entre 29 e 68 anos (média 46 anos, desvio padrão da média = 5,2 anos). Nível de escolaridade mínimo foi o ensino médio (11 anos de educação formal) e a máxima pós-graduação *stricto sensu* (doutorado). Do grupo inicial de 18 pacientes, 14 concluíram este estudo. Estes 14 pacientes foram subdivididos, após seis semanas de tratamento com duloxetina, em dois subgrupos em função da resposta terapêutica. Oito pacientes apresentaram melhora significativa na escala visual de dor decorrido seis semanas do tratamento (nota três ou menor). Seis pacientes não apresentaram melhora após seis semanas de tratamento (permaneceram nota acima ou igual a 7 na escala visual). Não houve diferença significativa de idade ou escolaridade entre os dois sub-grupos.

#### 4.4 DESENHO DO ESTUDO

Durante os primeiros três dias, todos os 14 pacientes selecionados foram tratados com 30 mg/dia de duloxetina. Do quarto dia até a data da segunda consulta (sétimo dia) a dose foi aumentada para de 60mg por dia. A partir da segunda consulta até a sexta semana, a dose utilizada foi de 90mg/dia. Foi prescrito zolpidem na dose de 10mg/dia em todos os casos de insônia.

#### 4.5 ESCALA VISUAL NUMÉRICA DE INTENSIDADE DA DOR

Escala Visual Numérica consiste numa régua dividida em onze partes iguais, numeradas sucessivamente de 0 a 10. A paciente era instruída para fazer uma equivalência entre a intensidade da sua dor e a classificação numérica, sendo que a 0 correspondia a classificação “Sem Dor” e a 10 a classificação “Dor Intensa/Dor Máxima”. Os valores intermediários da escala são: Um a Três (1 a 3), “dor de fraca intensidade”; quatro a seis (4 a 6), “dor de intensidade moderada”; e sete a dez (7 a 10), “dor de forte intensidade”. Foi considerado, para efeitos de seleção inicial de

casos, apenas os pacientes com percepção de intensidade de dor acima ou igual a 7 pontos na escala (Figura 3).

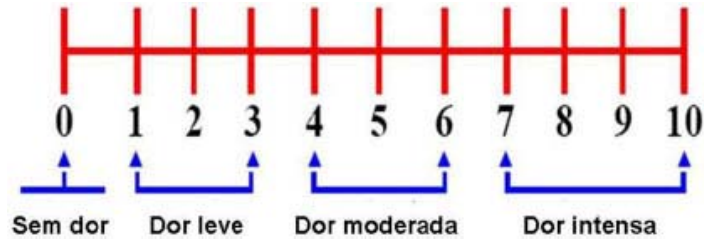


Figura 3: Escala visual de intensidade de dor. Extraído de Fortunato e colaboradores (2013)

#### 4.6 TESTE COMPUTADORIZADO DE ATENÇÃO VISUAL

Os testes operam em ambiente Windows e todos foram realizados utilizando-se notebooks. A paciente era posicionada diretamente em frente ao monitor do notebook. A luz ambiente não era intensa a ponto de interferir com o que era apresentado na tela do monitor. O teclado era posicionado de modo a permitir uma utilização confortável e precisa pela paciente. O teste era realizado em um ambiente com baixo nível de ruído e que somente o examinador e a paciente permaneciam no ambiente de teste durante a realização do mesmo. Antes de iniciar o teste propriamente dito o examinador explicava o modo de funcionamento do programa. Ao final da explicação era pedido para a paciente identificar a estrela (alvo correto) e o balão (alvo incorreto), apontando com o dedo para as respectivas figuras (Figura 4). A paciente era instruída para utilizar a mão que usa para escrever e deveria manter o dedo indicador desta mão apoiada na barra de espaço do teclado e apertá-la, o mais rápido possível, ao aparecer do estímulo-alvo. O teste tem a duração de 15 minutos sendo precedido por um treinamento (Figura 5). Durante o treinamento, o paciente era apresentado aos dois estímulos visuais (estrela e balão) no centro da tela. Os estímulos permaneciam na tela por 250 milissegundos. Caso o paciente cometesse algum erro, o treinamento era realizado novamente. O TCA é composto por 360 estímulos, levando 15 minutos para ser realizado. Estes estímulos são subdivididos em blocos de 20, podendo o intervalo entre estímulos (IEE) ser de 1, 2 ou 4 segundos. São 6 sequências com um total de 60 estímulos cada. As sequências pares são consideradas de alta frequência porque possuem 16

estímulos alvo, ou seja, 80% de probabilidade de alvo. Já as sequências ímpares são de baixa frequência, com 4 (20%) estímulos alvo em cada grupo de 20 estímulos. Todos os estímulos aparecem, em sequência, no centro da tela do computador, tendo um tempo de duração de 250 ms. O alvo é uma estrela, enquanto que o não-alvo um losango. Tanto alvos como não-alvos são de cor branca, sendo o fundo da tela preto.

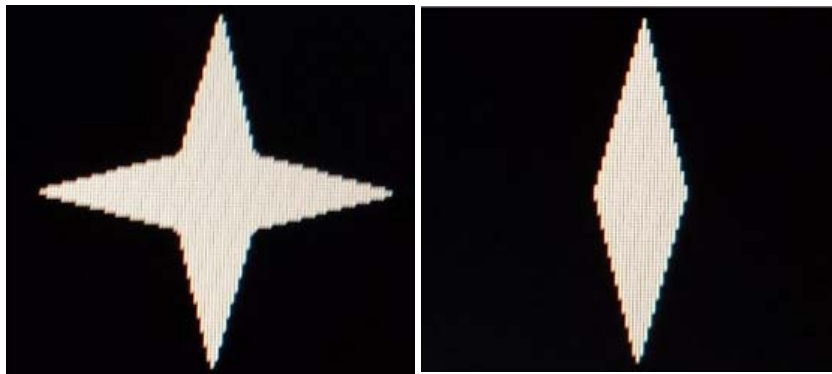


Figura 4: Alvo no Teste Computadorizado de Atenção (TCA). A estrela representa o alvo correto enquanto o balão o estímulo incorreto. Extraído de Schmidt e Manhães (2005)

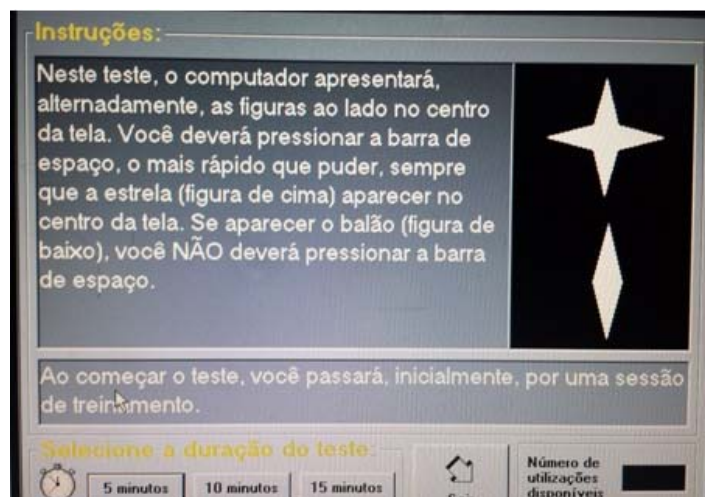


Figura 5: Tela de instrução do Teste Computadorizado de Atenção (TCA). Extraído de Schmidt e Manhães (2005)

São extraídas diversas variáveis, as mais importantes sendo: percentual de alvos omitidos; percentual de erros de comissão (escolha do alvo incorreto), tempo médio de reação em milissegundos e variabilidade do tempo de reação.

Como não há efeito de aprendizagem na condição de retese, toda interpretação de melhora nos resultados deve ser feita considerando uma possível melhora objetiva das pacientes.

#### **4.6.1 Categorização do TCA**

Para a análise dos resultados, cada um dos quatro parâmetros do teste (erros por omissão, erros por comissão, tempo de reação e variabilidade do tempo de reação) foi classificado como alterado (recebendo 1 ponto) ou normal (não recebe pontos). A pontuação variou de 0 (0+0+0+0) até 4 (1+1+1+1). Os pacientes com pontuação de 0 foram considerados normais; os pacientes com pontuação de 1 ou 2 foram considerados comprometidos e aqueles que receberam pontuação 3 ou 4 foram considerados muito comprometidos.

Neste trabalho foi adotado como critério para identificação do percentual de problemas atencionais a qualificação como comprometidos ou muito comprometidos.

#### **4.7 DEPRESSÃO**

Foram utilizados os critérios do DSM-V (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013) para o diagnóstico de transtorno depressivo maior (Quadro 2).

<p><b>A. Cinco ou mais dos sintomas seguintes presentes durante o mesmo período de duas semanas e que representam mudanças no funcionamento anterior do indivíduo; pelo menos um dos sintomas é: 1) humor deprimido ou 2) perda de interesse ou prazer (Nota: não incluir sintoma nitidamente devido a outra condição clínica):</b></p>
1. Humor deprimido na maioria dos dias, quase todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo (p. ex.: sente-se triste, vazio, sem esperança) ou por observações feitas por outra pessoa (p. ex., parece choroso) (Nota: em crianças e adolescentes pode ser humor irritável).
2. Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicado por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas).
3. Perda ou ganho de peso significativo sem estar fazendo dieta (p.ex. alteração de mais de 5% do peso corporal em um mês) ou redução ou aumento de apetite quase todos os dias (Nota: em crianças, considerar o insucesso de obter ganho de peso esperado).
4. Insônia ou hipersonia quase todos os dias.
5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outras pessoas, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento).
6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
7. Sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes), quase todos os dias (não meramente autorrecriminação ou culpa por estar doente).
8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas).
9. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, ou tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.
<p><b>B. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.</b></p>
<p><b>C. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.</b></p> <p>Nota: Os critérios de A-C representam um episódio depressivo maior.</p> <p>Nota: Respostas a uma perda significativa (p. ex., luto, ruína financeira, perdas por um desastre natural, uma doença médica grave ou incapacidade) podem incluir sentimentos de tristeza intensos, ruminação acerca da perda, insônia, falta de apetite e perda de peso observado no critério A, que pode se assemelhar a um episódio depressivo. Embora tais sintomas possam ser entendidos ou considerados apropriados à perda, a presença de um episódio depressivo maior, além da resposta normal a uma perda significativa, também deve ser cuidadosamente considerada. Essa decisão requer inevitavelmente o exercício do julgamento clínico baseado na história do indivíduo e nas normas culturais para a expressão do sofrimento no contexto de uma perda.</p>
<p><b>D. A ocorrência do episódio depressivo maior não é mais bem explicada por transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante, outro transtorno do espectro da esquizofrenia e outro transtorno psicótico especificado ou transtorno da esquizofrenia e outro transtorno psicótico não especificado.</b></p>
<p><b>E. Nunca houve um episódio de maníaco ou um episódio hipomaníaco.</b> Nota: Essa exclusão não se aplica se todos os episódios do tipo maníaco ou hipomaníaco são induzidos por substância ou são atribuíveis aos efeitos psicológicos de outra condição médica.</p>

Quadro 2: Critérios para o diagnóstico do transtorno depressivo maior. Extraído DSM-V (2013)



#### 4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O grupo total foi subdividido em dois, o primeiro com resposta a duloxetine após seis semanas (grupo responsivo) e o segundo sem resposta (grupo não responsivo). Para cada grupo foi aplicado o teste t pareado (*Student*) para a diferença de desempenho de cada indivíduo entre a primeira consulta e após 1 semana de tratamento para cada variável do TCA.

Foi realizada análise exploratória por meio do modelo multivariado por regressão linear para identificar preditores da eficácia terapêutica (grupo responsivo e grupo não responsivo após 6 semanas de tratamento) a partir dos dados obtidos na primeira semana do tratamento, isto é, cinco semanas antes do resultado final (eficácia ou ausência de eficácia). O valor 0 (zero) foi atribuído a falta de resposta subjetiva após 6 semanas e o valor 1 (um) atribuído a resposta eficaz ao tratamento após 6 semanas. Foram aplicadas duas metodologias de análise, sendo uma com entrada simultânea dos parâmetros e outra parâmetro por parâmetro (método: "Stepwise"). Em todos os casos foram utilizados os dados de desempenho na primeira consulta e 7 dias após esta. Para comparar os modelos gerados pela regressão linear foram calculados valores preditivos e acurácia global dos modelos propostos pela equação da regressão linear.

Fixou-se um nível de significância em 0,05 (bilateral) e o pacote estatístico, SPSS - *Social Package Statistical Science* - versão 15.0 (2008) foi utilizado nessas análises.

#### 4.9 CÁLCULO AMOSTRAL

Para os testes pareados foi utilizada a equação: 
$$Np = \left[ \frac{(Z^{\alpha/2} + Z\beta) \cdot \sigma}{D} \right]^2$$
,

onde:

$Np$  = Tamanho da amostra pareada;

$\alpha$  = Erro do tipo 1 = 5% (bilateral);

$\beta$  = Erro do tipo 2 = 20%;

$Z^{\alpha/2}$  = 1,96;

$Z\beta$  = 0,84;

$\sigma$  = Desvio padrão das diferenças - Baseadas nos estudos de fidedignidade com testes repetidos em duas ocasiões. Estes estudos encontram-se no manual do TCA (SCHMIDT; MANHÃES, 2005).

D = Média da diferença entre os pares (diferença mínima tolerável).

A aplicação da formula acima considerou como o valor de cada desvio padrão aquele proveniente do estudo das propriedades psicométricas do TCA (normatização e fidedignidade teste-reteste). Os valores de D foram: Omissões = 5; erros = 8; TR= 80ms; VRT= 30ms.

Após a realização dos cálculos foram encontrados os seguintes valores de Np: Np%O= 5,25; Np%E=5,45; NpTR= 5,89; NpVTR= 5,35. Assim, considerou-se para  $\alpha = 5\%$  e para  $\beta = 20\%$ , a amostra mínima de 6 pessoas.

## 5 RESULTADOS

Os resultados do primeiro teste (antes de iniciar tratamento) e do segundo teste (uma semana após início da duloxetina) nos grupos responsivos e não responsivos se encontram nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1: Grupo Responsivo

Parâmetros TCA	1º teste	2º teste
%E	8,15±1,19	3,85±0,68
VTR	91,88±8,18	77,63±3,28
%O	0,73±0,28	0,51±0,26
TR	380,13±11,92	376,75±8,89

Valores são média ± erro padrão da média; %E: Percentual de erros de comissão; VTR: Variabilidade do tempo de reação; %O: Percentual de erros de omissão; TR: Tempo de reação.

Tabela 2: Grupo Não Responsivo

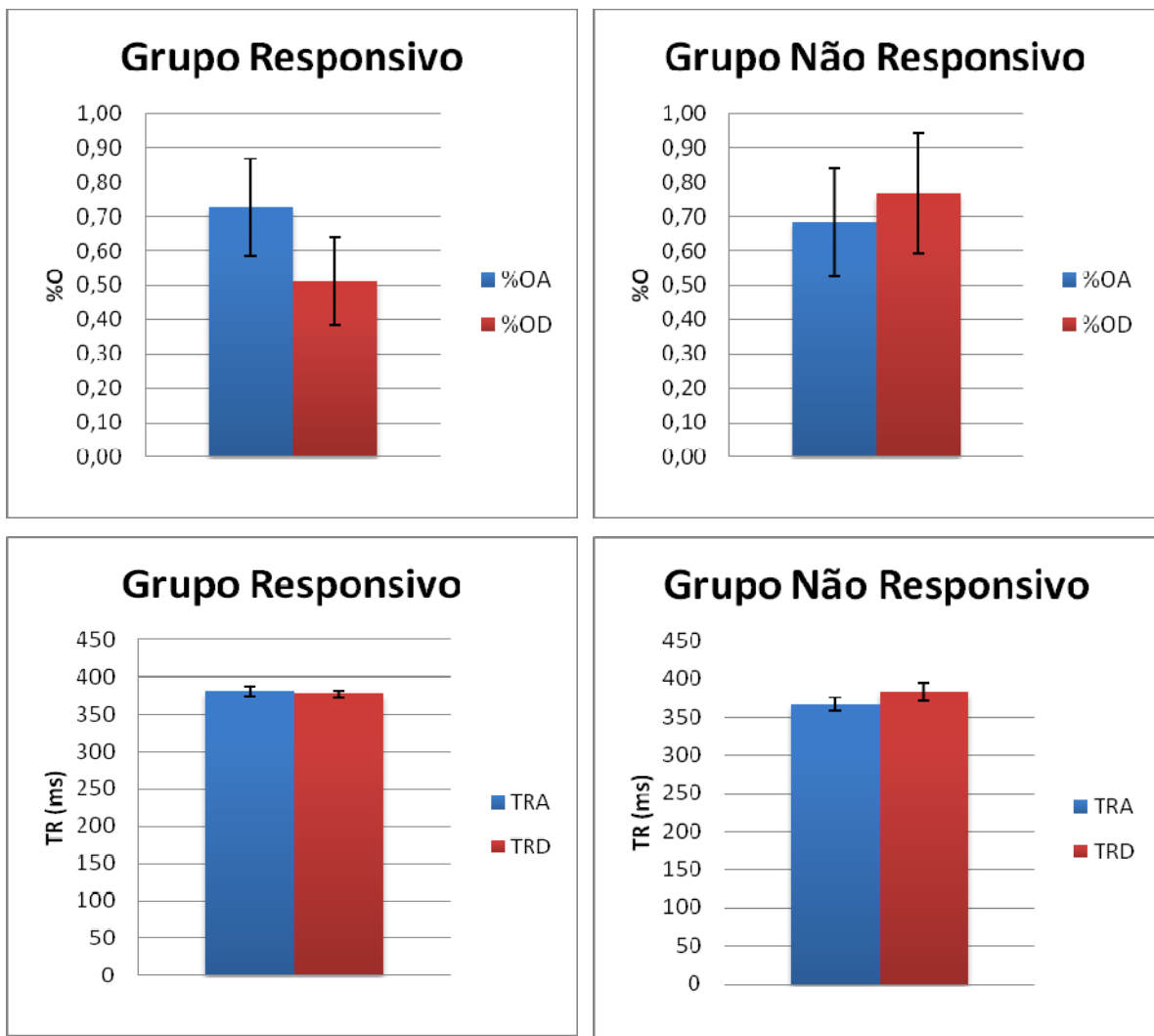
Parâmetros TCA	1º teste	2º teste
%E	5,60±1,75	4,15±1,58
VTR	85,83±9,44	87,17±10,23
%O	0,68±0,31	0,77±0,35
TR	366,67±16,87	382,50±22,35

Valores são média ± erro padrão da média; %E: Percentual de erros de comissão; VTR: Variabilidade do tempo de reação; %O: Percentual de erros de omissão; TR: Tempo de reação.

Não houve diferenças significativas no %O antes do tratamento e uma semana depois do tratamento tanto no grupo responsivo como no grupo não responsivo. Ausências de diferenças significativas também foram verificadas no TR para ambos os grupos (Figura 6). Com relação ao %E houve melhora significativa no grupo responsivo ( $T=4,11$ ;  $gl=7$ ;  $P < 0,01$ ). Em contraste, no grupo não responsivo não houve diferença significativa. A VTR também apresentou melhora significativa após o tratamento no grupo responsivo ( $t= 2,55$ ;  $gl=7$ ;  $P < 0,05$ ) e não teve diferença significativa no grupo não responsivo (Figura 7).

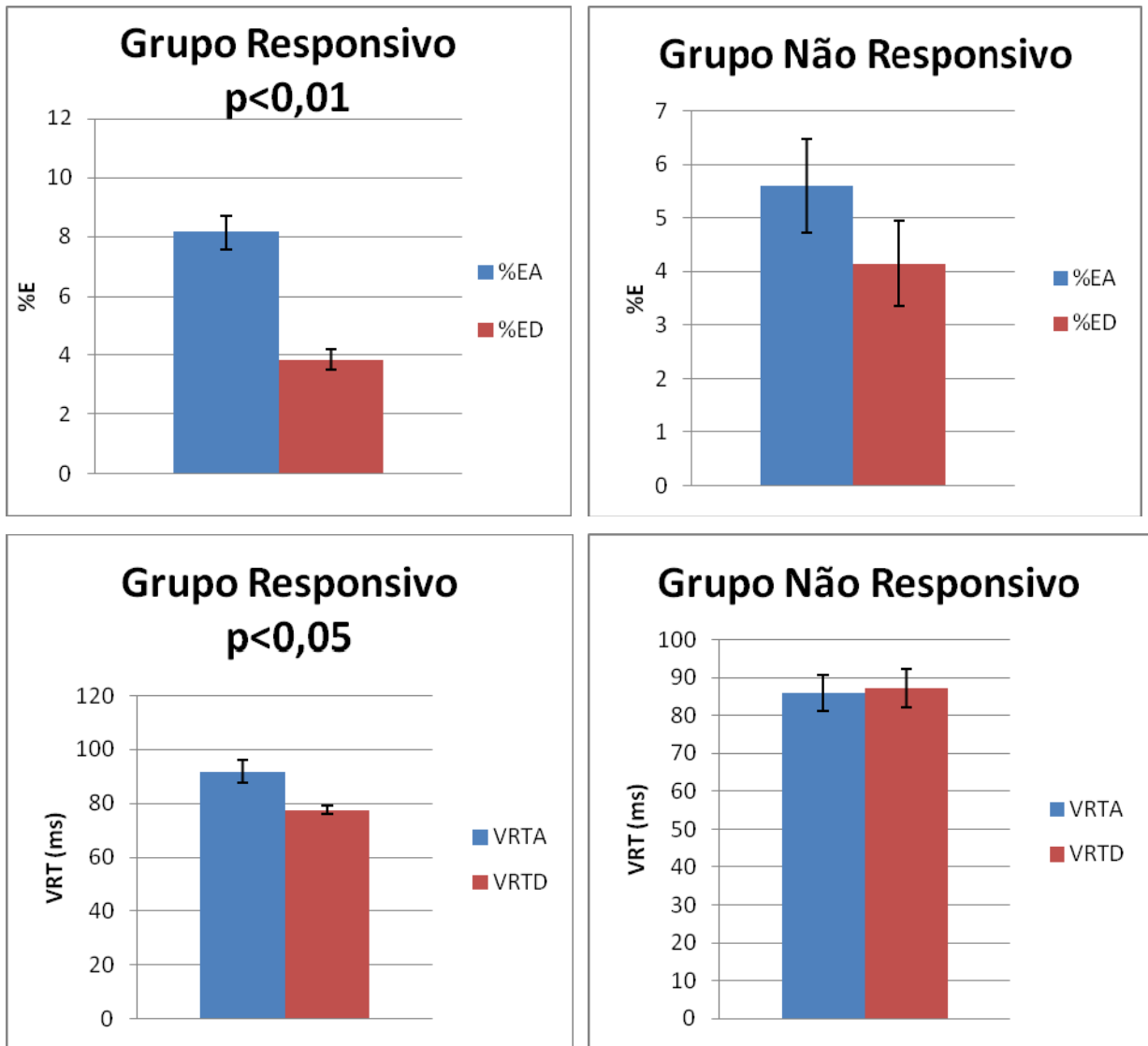
Nas análises do modelo multivariado (Stepwise B), os achados indicaram que os parâmetros capazes de predizer a eficácia terapêutica foram o %E e a variabilidade dos tempos de reação ( $P < 0,05$ ) (Figura 7). O %O não foi significativo

( $p=0,161$ ), apesar disto, este parâmetro do TCA melhora o resultado do modelo quando comparado com o anterior (*Stepwise A*), por isso, a inclusão do parâmetro %O na equação da regressão. Assim, conclui-se que a aplicação da equação demonstrou que a classificação correta dos pacientes pela eficácia totalizaram 86,7% pelo modelo de regressão linear. Considerando estes resultados, foram realizadas comparações diretas a partir do teste t pareado.



**%OA:** Percentual de erros de omissão antes da droga; **%OD:** Percentual de erros de omissão depois da droga; **TRA:** Tempo de reação antes da droga; **TRD:** Tempo de reação depois da droga. Valores são média e barra de erro representa erro padrão da média.

Figura 6: %O e TR não alcançaram significância estatística, tanto no grupo responsivo como no grupo não responsivo



**%EA:** Percentual de erros de comissão antes da droga; **%ED:** Percentual de erros de comissão depois da droga; **VTRA:** variabilidade do tempo de reação antes da droga; **VTRD:** Variabilidade do tempo de reação depois da droga. Valores são médias. Cada barra representa erro padrão da média.

Figura 7: Melhora de desempenho no grupo responsivo a duloxetina. Pacientes do grupo responsivo diminuem o %E e a VTR uma semana após o início do tratamento quando comparado com desempenho na primeira consulta

Antes do tratamento, a prevalência de problemas atencionais em pacientes com fibromialgia chegou a 65% (9 de 14 pacientes) da amostra baseada nos critérios do TCA. Após a primeira semana de tratamento, os pacientes responsivos a duloxetina apresentaram diminuição nos déficits atencionais (63% para 25%). Em contraste, não tivemos diferenças nos grupos não responsivos (67% antes e após o tratamento) (Figura 8).

No subgrupo com resposta terapêutica a dor, a melhora da depressão foi observada em 6 dos 8 pacientes (75%). Já no grupo sem resposta a dor, 3 em 6 (50%) reportaram melhora dos sintomas depressivos (Figura 9).

Nível de escolaridade não afeta o desempenho no TCA e os dois subgrupos não diferiram neste aspecto.

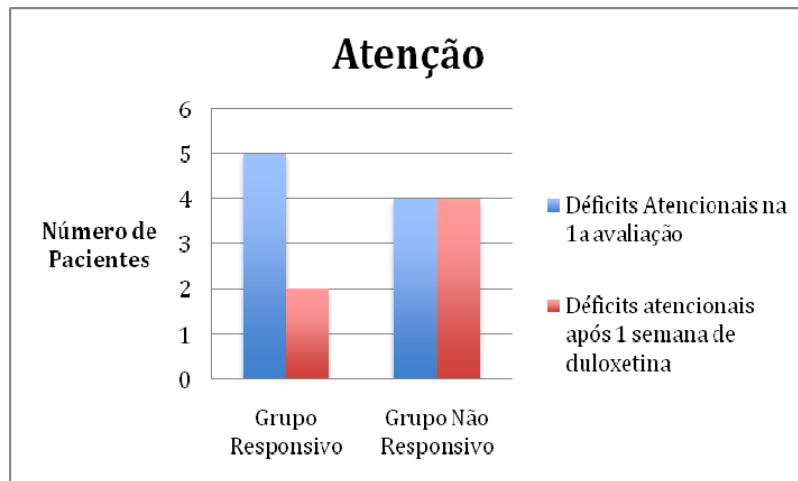


Figura 8: Prevalência de déficits atencionais nos 2 grupos. Pode-se notar melhora atencional no grupo responsivo

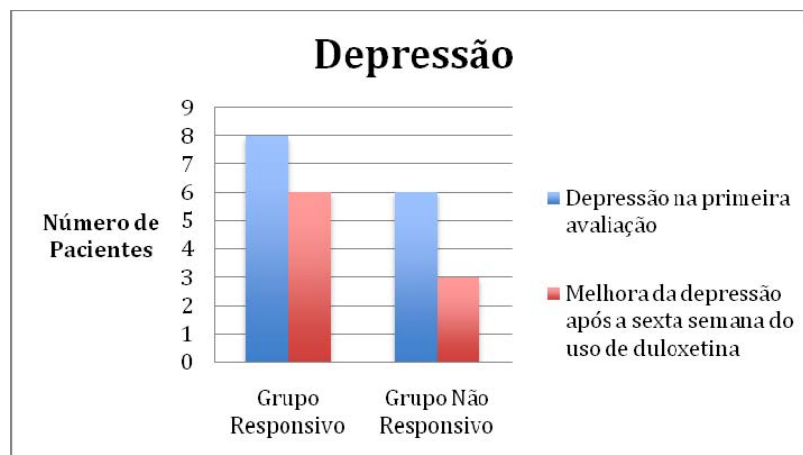


Figura 9: Depressão nos 2 grupos. Pode-se notar que houve melhora da depressão nos dois grupos

## 6 DISCUSSÃO

Os parâmetros do TCA que predizem a eficácia terapêutica foram o percentual de erros e a variabilidade do tempo de reação. O percentual de omissão melhorou o valor preditivo do modelo. Os resultados indicam que o percentual de erros e a variabilidade do tempo de reação no TCA corretamente identificam os pacientes que irão responder a duloxetina. Os pacientes responsivos mostraram melhora precoce nestes dois parâmetros do TCA antes mesmo de demonstrarem qualquer melhora subjetiva. O tempo de reação não prediz a resposta a duloxetina.

As variáveis extraídas de testes de performance continua como TCA incluem erros de omissão e comissão, tempo médio de reação, variabilidade do tempo médio de reação (EPSTEIN et al., 2003). A interpretação de cada parâmetro dos testes de performance continua é baseada em pressupostos clínicos e na validade de face de cada medida (por exemplo: erro por omissão mede desatenção e erro de comissão mede impulsividade) (CONNERS et al., 2003; TINIUUS 2003). Em nosso estudo, todas as variáveis do TCA, exceto o TR estão relacionadas a melhora atencional nos responsivos a duloxetina. Embora Epstein e colaboradores (2003) tenham falhado em demonstrar a relação entre vários parâmetros dos testes de performance continua e comportamentos fenotípicos de crianças diagnosticadas com distúrbio do déficit de atenção e hiperatividade, é amplamente aceito que erros de comissão medem a impulsividade e, por isto, estão relacionados aos sintomas de hiperatividade (RICCIO et al., 2002; TINIUUS 2003).

A Hiperatividade pode estar relacionada ao córtex pré-frontal que também é afetado pela dor crônica. Desta forma, no presente estudo, existe uma melhora importante nos erros de comissão no TCA no grupo responsivo. Os testes de performance continua são sensíveis para disfunções do sistema atencional (DUPAL et al., 1992). Bedwell, Kamath e Compton (2009) reportaram que sintomas de desorganização de pensamento estão relacionados aos erros de comissão.

Ackerman e colaboradores (2008) examinaram o desempenho de pacientes em testes de performance continua em grupos de crianças que sofreram com exposição pré-natal a drogas. Erros de omissão e comissão estavam relacionados a dificuldades acadêmicas e problemas atencionais (reportado pelos pais).

Pacientes com síndrome do X frágil realizaram testes de performance continua visual e auditiva, apresentando alterações na variabilidade do tempo de

reação quando comparado aos seus pares. Também foi demonstrado que não havia diferença no tempo de reação entre os grupos (SULLIVAN et al., 2007). Tal estudo corroborou o achado de Uno e colaboradores (2006), onde a comparação de controles com paciente com TDAH encontrou diferenças em todas as medidas dos testes de performance contínua, com exceção do tempo de reação.

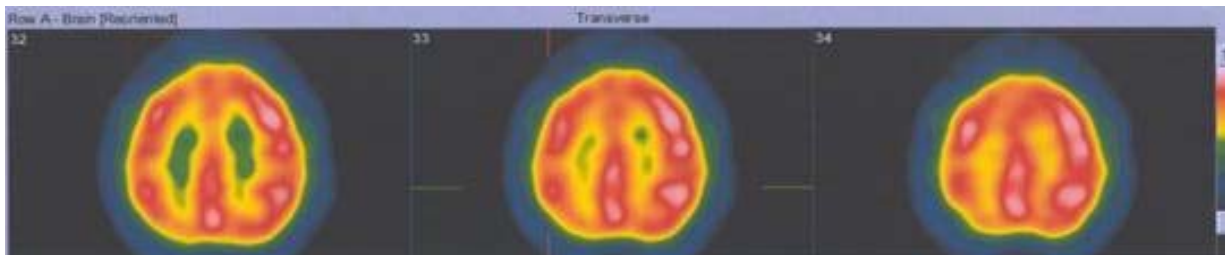
O achado de problemas atencionais em 2 dos 4 parâmetros do TCA (erros de comissão e variabilidade do tempo de reação) no presente estudo, em conjunto com a ausência de alteração no tempo de reação, vai de encontro aos achados previamente descritos pela literatura. A ausência de alterações nos erros por omissão pode ser explicada por um efeito de teto do TCA, onde as alterações deveriam ser muito grosseiras para serem significativas na amostra do estudo.

Os resultados demonstram que os parâmetros percentual de erros e variabilidade do tempo de reação do TCA permitem identificar os pacientes que irão responder ao uso da duloxetina. Os pacientes com resposta após a sexta semana de tratamento, já apresentam precocemente melhoras objetivas no teste antes mesmo de serem capazes de manifestar subjetivamente qualquer melhora.

Somação temporal anormal (*wind up*) e sensibilização central têm sido descritos na fibromialgia (STAUD, 2002). Na sensibilização central, neurônios nociceptivos medulares se encontram mais excitados, transmitindo mais informações relacionadas a dor ao córtex, contribuindo para a hiperalgesia (STAUD et al., 2001). Na somação temporal anormal, após um período inicial de estímulos dolorosos mantidos, outros estímulos equivalentes passarão a ser percebidos de forma mais intensa (STAUD et al., 2001). Evidências apontam que a dor na fibromialgia é mantida, entre outros fatores, pela sensibilização central (PRICE; SATAUD, 2005) e que ela está associada com diminuição do volume de substância cinzenta na região pré-frontal (CAGNIE et al., 2014). Tem sido sugerida a presença de uma reorganização plástica cerebral dependente do tempo, com a continuação da dor. Os primeiros estágios dessa reorganização cortical podem ser impulsionados por eventos periféricos e da medula espinhal, porém os eventos mais tardios podem estar relacionados as estratégias de enfrentamento para que o paciente possa conviver com uma dor constante. Estudos recentes envolvendo ressonância nuclear magnética funcional demonstraram que pacientes com dor crônica exibem alterações intensas na conectividade entre regiões cerebrais implicadas na rede neural em modo padrão (BALIKI et al., 2008; PUJOL et al., 2014). Em particular



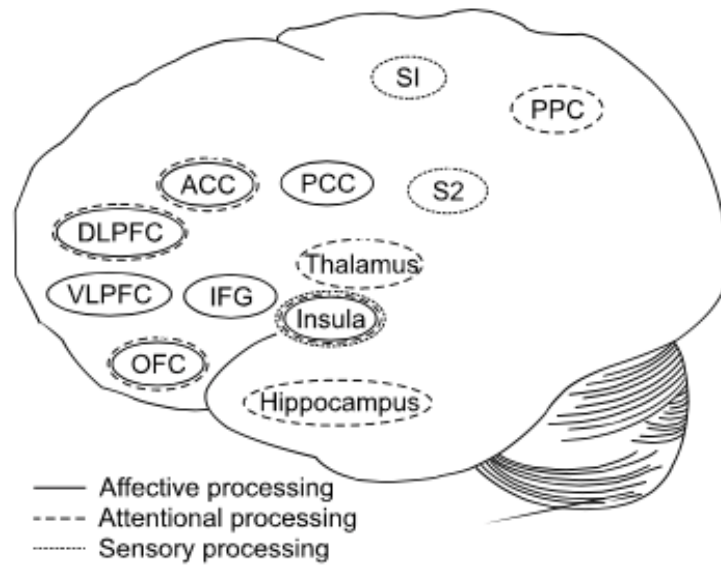
pacientes com dor crônica exibem de atrofia no córtex pré-frontal dorsolateral (APKARIAN et al., 2004). Em consonância com essa ideia diversos estudos demonstraram que a dor persistente e de longa duração afeta a função cerebral em resposta a tarefas de atenção (BALIKI et al., 2006; BALIKI et al., 2008; SCHMIDT-WILCKE et al., 2014b). Schmidt e colaboradores (2008) demonstraram a ativação do CPFDL durante realização do TCA em conjunto com neuroimagem (PET/CT) (Figura 10). Nossos dados corroboram esta hipótese na medida em que a maioria dos pacientes apresentavam alterações significativas em um teste objetivo de atenção antes da introdução da terapêutica. O fato inovador foi que, mesmo antes de relatarmos melhora subjetiva da dor, pacientes responsivos a duloxetina já apresentam melhora objetiva da atenção. A melhora da dor independe da melhora da depressão (ACUNA, 2008; WRIGHT, 2010). Importante ressaltar a participação do córtex pré-frontal dorsolateral na atenção, conforme demonstrado pela ativação cerebral através do TCA (Figura 10).



A ativação consistiu em submeter o sujeito a um teste de atenção visual (TCA). As imagens mostram três cortes transversais em diferentes níveis. As áreas brancas apresentam maior atividade, a laranja e verde menor intensidade de ativação. Observa-se claramente a ativação dos circuitos atencionais envolvendo o parietal posterior e do córtex frontal, particularmente o córtex pré-frontal dorso lateral.

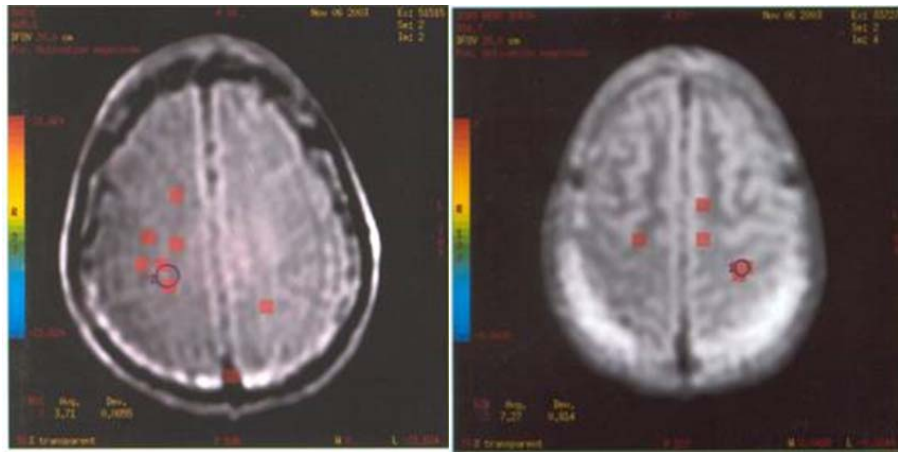
Figura 10: Padrão de ativação dos hemisférios cerebrais em uma avaliação por tomografia por emissão de pósitrons em voluntário normal. Extraído de Schmidt e colaboradores (2008)

O processamento da dor relacionado a atenção está associado a alterações no CPP e no CPFDL, dentre outras áreas (KANG; SON; KIM, 2010) (Figura 11). Burgmer e colaboradores (2011) realizaram RNMf em pacientes com fibromialgia e demonstraram maior ativação relacionada ao processamento da dor principalmente em CPP e CPFDL. Estudo prévio com RNMf em indivíduo normal, submetido a testagem do TCA no momento do exame demonstrou ativação do CPP (Figura 12).



Áreas corticais que processam componentes discriminativos da percepção dolorosa, incluindo o processamento afetivo, atencional e sensorial. Tálamo, insula, hipocampo, córtex órbito-frontal (OFC), córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC), córtex do cíngulo anterior (ACC) e córtex parietal posterior (PPC) estão ativos durante o processamento atencional da percepção dolorosa. Durante o processamento sensorial, o córtex somestésico primário e secundário (S1 e S2) e a insula estão envolvidos. Insula, giro frontal inferior (IFG), OFC, córtex pré-frontal ventro-lateral, DLPFC, córtex do cíngulo posterior (PCC) e ACC estão relacionados ao processo afetivo da dor. Extraído e adaptado de Kang, Son e Kim (2010).

Figura 11: Processamento atencional da percepção dolorosa



Tanto o sujeito quanto o paciente estavam realizando um teste de atenção visual (TCA) durante a geração das imagens. Os quadrados vermelhos representam áreas de ativação relacionadas à tarefa. Note que o sujeito normal apresenta uma clara assimetria favorecendo o córtex parietal posterior do hemisfério direito enquanto que o mesmo não pode ser observado para o paciente. Colaboração com a clínica Felipe Mattoso (Unidade Città America)

Figura 12: Padrão de ativação dos hemisférios cerebrais em uma avaliação por ressonância magnética nuclear funcional em um sujeito normal (esquerda) e um paciente com transtorno de hiperatividade e déficit de atenção (direita)

Concluindo, nosso estudo mostra que a aplicação de um teste computadorizado de atenção permite ao médico a tomada de decisão objetiva quanto a eficácia terapêutica do tratamento farmacológico após apenas 1 semana de seu início. Assim, evita a interrupção precipitada do tratamento que ocorre frequentemente, tendo em vista que os efeitos dos antidepressivos, seja na dor, seja na própria depressão, normalmente só são percebidos subjetivamente após a segunda ou terceira semana de uso.

O estudo possui como limitação o tamanho e gênero da amostra, portanto estudos futuros devem incluir mais pacientes. No conhecimento dos autores, este é o primeiro estudo que relaciona melhora precoce no desempenho atencional de pacientes com fibromialgia que irão responder ao tratamento com duloxetina.

## 7 CONCLUSÕES

Os parâmetros do TCA capazes de predizer sete dias após o início do tratamento quais pacientes responderiam a droga são o percentual de erros e variabilidade do tempo de reação.

Após uma semana de tratamento os pacientes que apresentaram melhora no percentual de erros (comissão) e na variabilidade do tempo de reação devem ser encorajados a manterem a aderência ao tratamento. Essa recomendação objetiva deverá evitar o abandono precoce do tratamento com duloxetina.

Em nosso estudo, 65% (9/14) dos pacientes apresentavam problemas atencionais antes de iniciar o tratamento com a duloxetina.

Após a primeira semana de tratamento, os pacientes responsivos a duloxetina apresentaram diminuição nos déficits atencionais (63% para 25%). Em contraste, não tivemos diferenças no grupo não responsivos (67% de déficits atencionais antes e após o tratamento).

No subgrupo com resposta terapêutica a dor, a melhora da depressão foi observada em 6 dos 8 pacientes (75%). Já no grupo sem resposta a dor, 3 em 6 (50%) reportaram melhora dos sintomas depressivos.

Não há correlação entre a melhora da dor crônica e a melhora da depressão.

## REFERENCIAS

- ACKERMAN, J.P.; LLORENTA, M.M.; BLACK, M.M.; ACKERMAN, C.S.; MAYES, L.A.; NAIR, P. The effect of prenatal drug exposure a care giving context on children´s performance on a task of sustained visual attention. *J. Dev. BehavPediatr.*, [S.I.], v. 29, n. 6, p. 467- 74, 2008.
- ACUNA, C. Duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *Drugs Today (Barc)*, [S.I.], v. 44, n. 10, p. 725-34, 2008.
- ALVAREZ, J.A. Executive Function and the Frontal Lobes: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychology Review*, [S.I.], v. 16, n. 1, 2006.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fift Edition (DSM-5™) (2013). Washington, DC, American Psychiatric Association, 2013.
- APKARIAN, A.V.; SOSA, Y.; SONTY, S.; LEVY, R.E.; HARDEN, R.; PARRISH, T.; et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci.*, [S.I.], v. 24, p. 10410-5, 2004.
- ARNOLD, L.M.; CLAUW, D.J.; MCCARBERG, B.H. Improving the Recognition and Diagnosis of Fibromyalgia. *Mayo Clin Proc.*, [S.I.], v. 86, p. 5, p. 457-64, 2011.
- ARNOLD, L.M.; HESS, E.V.; HUDSON, J.I.; WELGE, J.A.; BERNO, S.E.; KECK, P.E. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *American Journal of Medicine.*, [S.I.], v. 112, n. 3, p. 191-7, 2002.
- BALIKI, M.N.; CHIALVO, D.R.; GEHA, P.Y.; LEVY, R.M.; HARDEN, R.N.; PARRISH, T.B.; et al. Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *J Neurosci.*, [S.I.], v. 26, p. 12165-73, 2006.
- BALIKI, M.N.; GEHA, P.Y.; APKARIAN, V.; CHIAL, D.R. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode networks dynamics. *J Neurosci.*, [S.I.], v. 28, n. 6, p. 1398-1406, 2008.

BEDWELL, J.S.; KAMATH, V.; COMPTON, M.T. The relationship between interviews based schizotypal personality dimension scores and the continuous performance test. *Schizop. Res.*, [S.I.], v. 108, n. 1-3, p. 158-62, 2009.

BEHRMANN, M.; GENG, J.; SHOMSTEIN, S. Parietal cortex and attention. *Current Opinion in Neurobiology*, [S.I.], v. 14, p. 212-7, 2004.

BERGER, A.; POSNER, M.I. Pathologiesofbrainattentional networks. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, [S.I.], v. 24, p. 3-5, 2000.

BURGMER, M.; PETZKE, F.; GIESECKE, P.; GAUBITZ, M.; HEUFT, G.; PFLEIDERER, B. Cerebral Activation and Catastrophizing During Pain Anticipation in Patients With Fibromyalgia. *Psychosomatic Medicine*, [S.I.], v. 73, p. 751-9, 2011.

CAGNIE, B.; COPPIETERS, I.; DENECKER, S.; SIX, J.; DANNEELS, L.; MEEUS, M. Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.*, [S.I.], v. 44, p. 68-75, 2014.

CAMPBELL, W. DeJong - O Exame Neurológico 7ª edição, 2014.

CARETTE, S.; BELL, M.J.; REYNOLDS, W.J.; HARAOU, B.; MCCAIN, G.A.; BYKERK, V.P.; et al. Comparison of amitriptyline, ciclobenzaprime, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum.* [S.I.], v. 37, p. 32-40, 1994.

CAVALCANTE, A.B. ; SAUER, J.F.; CHALOT, S.D.; ASSUMPÇÃO, A.; LAGE, L.V.; MATSUTANI, L.A.; et al. A Prevalência de Fibromialgia: uma Revisão de Literatura. *Rev Bras Reumatol.*, [S.I.], v. 46, n. 1, p. 40-8, 2006.

CHOY, E.H.; MEASE, P.J.; KAJDASZ, D.K.; WOHLREICH, M.M.; CRITS-CHRISTOPH, P.; WALKER, D.J. ; et al. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of patients with fibromyalgia: pooled analysis of data from five clinical trials. *Clin Rheumatol.*, [S.I.], v. 28, p. 1035-44, 2009.

CONNERS, C.K.; EPSTEIN, J.N.; ANGOLD, A.; KLARIC, J. Continuous performance test performance in a normative epidemiological sample. *Journal of Abnormal Child Psychology*, [S.I.], v. 31, n. 5, p. 555-8, 2003.

DAFFNER, K.R.; MESULAM, M.M.; SCINTO, L.F.; COHEM, L.G.; KENNEDY, B.P.; WEST, W.C.; et al. Regulation of attention to novel stimuli by frontal lobes: an event-related potential study. *Neuro Report*, [S.l.], p. 787-91, 1998.

DEVINS G.M., EDWORTHY S.M., PAUL L.C., MANDIN H., SELAND T.P. Restless sleep, illness intrusiveness, and depressive symptoms in three chronic illness conditions: rheumatoid arthritis, end-stage renal disease, and multiple sclerosis. *J Psychosom Res.*, [S.l.], v. 37, p. 163-70, 1993.

DUPAL, G.J.; ANASTOPOULOS, A.D.; SHELTON, T.L.; GUEVREMONT, D.C.; METEVIA, L. Multimethod assessment of attention deficit hyperactivity disorder: The diagnostic utility of clinic-based tests. *Journal of Clinical Child Psychology*, [S.l.], v. 21, p. 394-402, 1992.

EPSTEIN, J.N.; ERKANLI, A.; CONNERS, C.K.; KLARIC, J.; COSTELLO, J.E.; ANGOLD, A. Relations between continuous performance test performance measures and ADHD behaviors. *Journal of Abnormal Child Psychology*, [S.l.], v. 31, n. 5, p. 543-54, 2003.

FAN, J.; MCCANDLISS, B.D.; SOMMER, T.; RAZ, A.; POSNER, M.I. Testing the efficiency and Independence of attentional networks. *J. Cogn. Neurosci*, [S.l.], v. 14, n. 3, p. 340-7, 2002.

FORTUNATO J.; FURTADO, M.; HIRABAE, L.; OLIVEIRA, J. Scales of pain in the critically ill patient: an integrative review. *Revista HUPE*, [S.l.], v. 12, n. 3, p. 110-7, 2013.

GLASS, J.M.; WILLIAMS, D.A.; SANCHEZ, M.F.; KAIRYS, A.; BARJOLA, P.; HEITZEG, M.M.; et al. Executive Function in Chronic Pain Patients and Healthy Controls: Different Cortical Activation During Response Inhibition in Fibromyalgia. *J Pain*, [S.l.], v. 12, n. 12, p. 1219-29, 2011.

GODEFROY, O.; ROUSSEAU, M. Divided and Focused attention in patients with lesion of the pre frontal cortex. *Brain and Cognition*, [S.l.], v. 30, p. 155-74, 1996.

HÄUSER, W.; PETZKE, F.; SOMMER, C. Comparative Efficacy and Harms of Duloxetine, Milnacipran, and Pregabalin in Fibromyalgia Syndrome. *The Journal of Pain*, [S.l.], v. 11, n. 6, p. 505-21, 2010.

IKEDA, H.; STARK, J.; FISCHER, H.; WAGNER, M.; DRDLA, R.; JÄGER, T.; et al. (2006). Synaptic amplifier of inflammatory pain in the spinal dorsal horn. *Science*, [S.I.], v. 312, n. 5780, p. 1659-62, 2006.

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN (1986). Classification of chronic pain. *Pain*, [S.I.], v. 24, p. S1, 1986.

KANG, H.; SON, J.; KIM, Y. Cerebral Activation and Catastrophizing During Pain. *Korean J Pain*, [S.I.], v. 23, n. 3, p. 159-65, 2010.

KNUDSEN, E. Fundamental Components of Attention. *Annu. Rev. Neurosci.*, [S.I.], v. 30, p. 57-78, 2007.

MACHADO, A. Neuroanatomia Funcional. 3<sup>a</sup> Ed., 2014.

MESULAM, M.M. From sensation to cognition. *Brain*, [S.I.], v. 121, p. 1013-52, 1998.

MURPHY, P.J.; BADIA, P.; MYERYS, B.L.; BOECKER, M.R.; WRIGHT, K.P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect normal sleep pattern in humans. *Physiol Behav.*, [S.I.], v. 55, p. 1063-6, 1994.

OLIVEIRA-SOUZA, R.; SCHMIDT, S.L. Avaliação Comportamental da Síndrome Disexecutiva. Ed Cognição: Rio de Janeiro, 2000.

PETERSEN, S.E.; POSNER, M.I. The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annu. Rev. Neurosci.*, [S.I.], v. 35, p. 73-89, 2012.

POSNER, M.I.; PETERSEN, S.E. The Attention System of the Human Brain. *Annu. Rev. Neurosci.*, [S.I.], v. 13, p. 25-42, 1990.

POSNER, M.I.; ROTHBART, M.K.; SHEESE, B.E.; VOELKER, P. Developing Attention: Behavioral and Brain Mechanisms. *Advances in Neuroscience*, 2014.

PRICE, D.D.; SATAUD, R.J. Neurobiology of Fibromyalgia Syndrome. *Rheumatol Suppl.*, [S.I.], v. 5, p. 22-8, 2005.



PUJOL, J.; MACIÀ, D.; GARCIA-FONTANALS, A.; BLANCO-HINOJO, L.; LÓPEZ-SOLÀ, M.; GARCIA-BLANCO, S.; et al. The contribution of sensory system functional connectivity reduction to clinical pain in fibromyalgia. *Pain*, [S.I.], v. 155, p. 1492-503, 2014.

RICCIO, C.A.; REYNOLDS, C.R.; LOWE, P.; MOORE, J.J. The continuous performance test: a window on the neural substrates for attention. *Archives of Clinical Neuropsychology*, [S.I.], v. 17, p. 235-72, 2002.

SAAVEDRA, C.L.; GEBODH, N.; BIKSON, M.; DIAZ-CRUZ, C.; BRANDAO, R.; COUTINHO, L.; et al. (2015). Clinically effective treatment of fibromyalgia pain with HD-tDCS - Phase II open-label dose-optimization. *Journal of Pain*, 2015.

SCHMIDT, S.L.; CORREA, P.L.; TOLENTINO, J.C.; MANHÃES, A.C.; FELIX, R.M.; AZEVEDO, J.C.; et al. Value of combining activated brain FDG-PET and cardiac MIBG for the differential diagnosis of dementia. *Clinical Nuclear Medicine*, [S.I.], v. 33, p. 398-401, 2008.

SCHMIDT, S.L.; MANHÃES, A.C. Teste computadorizado da atenção visual (TCA Vis). Ed. NeuroCog: Rio de Janeiro, 2005.

SCHMIDT-WILCKE, T.; ICHECO, E.; HAMPSON, J.P.; KAIRYS, A.; PELTIER, S.; HARTE, S.; et al. Resting state connectivity correlates with drug and placebo response in fibromyalgia patients. *Neuroimage Clinical*, [S.I.], v. 6, p. 252-61, 2014a.

SCHMIDT-WILCKE, T.; KAIRYS, A.; ICHECO, E.; FERNANDEZ-SANCHEZ, M.L.; BARJOLA, P.; HEITZEG, M.; et al. (2014b). Changes in Clinical Pain in Fibromyalgia Patients Correlate with Changes in Brain Activation in the Cingulate Cortex in a Response Inhibition Task. *Pain Medicine*. [S.I.], v. 15, p. 1346-58, 2014b.

SEMINOWICZ, D.A.; WIDEMAN, T.H.; NASO, L.; HATAMI-KHOROUSHAHI, Z.; FALLATAH, S.; WARE, M.A.; et al. Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *J Neurosci*, [S.I.], v. 31, n. 20, p. 7540-50, 2011.

SHOMSTEIN, S.; YANTIS, S. Control of Attention Shifts between Vision and Audition in Human Cortex. *The Journal of Neuroscience*, [S.I.], v. 24, n. 47, 2004.

STAUD, R. Evidence of involvement of central neural mechanisms in generating fibromyalgia pain. *Curr Rheumatol Rep*. [S.I.], v. 4, n. 4, p. 299-305, 2002.

STAUD, R.; VIERCK, C.J.; CANNON, R.L.; MAUDERLI, A.P.; PRICE, D.D. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*, [S.I.], v. 91, n. 1, p. 165-75, 2001.

SULLIVAN, K.; HALTON, D.D.; HAMMER, J.; SIDERIS, J.; HOOPER, S.; ORNSTEIN, P.A.; et al. Sustained attention and response inhibition in boys with fragile X syndrome: measures of continuous performance. *American Journal of Medical Genetics B. Neuropsychiatric*, [S.I.], v. 144B, n. 4, p. 517-32, 2007.

TINIUS, T.P. The integrated visual and auditory continuous performance test as a neuropsychological measure. *Archives of Clinical Neuropsychology*, [S.I.], v. 18, p. 439-54, 2003.

UNO, M.; ABE, J.; SAWAI, C.; SAKAUE, U.; NISHITANI, A.; YASUDA, Y.; et al. Effect of additional auditory and visual stimuli on continuous performance test (noise-generated CPT) in AD/HD children-usefulness of noise-generated CPT. *Brain & Development*, [S.I.], v. 28, p. 162-9, 2006.

WOLFE, F.; CLAUW, D.J.; FITZCHARLES, M.A.; GOLDENBERG, D.L.; HÄUSER, W.; KATZ, R.S.; et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol.*, [S.I.], v. 38, p. 1113-22, 2011.

WOLFE, F.; CLAUW, D.J.; FITZCHARLES, M.A.; GOLDENBERG, D.L.; KATZ, R.S.; MEASE, P.; et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.*, [S.I.], v. 62, n. 5, p. 600-10, 2010.

WOLFE, F. ; SMYTHE, H.A.; YUNUS, M.B.; BENNETT, R.M.; BOMBARDIER, C.; GOLDENBERG, D.L.; et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.*, [S.I.], v. 33, n. 2, p. 160, 1990.

WRIGHT, C.L.; MIST, S.D.; ROSS, R.L.; JONES, K.D. Duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *Expert Rev Clin Immunol.*, [S.I.], v. 6, n. 5, p. 745-56, 2010.

## APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Guilherme J. Schmidt, Regina P. Alvarenga e Sergio L. Schmidt, responsáveis pela pesquisa intitulada “Desempenho em teste de atenção como preditor precoce da resposta terapêutica a duloxetina em pacientes com fibromialgia”, estamos fazendo um convite para você participar como voluntário deste nosso estudo.

Esta pesquisa pretende avaliar resultados do teste computadorizado de atenção (TCA) que possam prever precocemente a resposta terapêutica a duloxetina em pacientes com fibromialgia e sem percepção de melhora da dor após a primeira semana de tratamento. Com esta informação, o médico poderá avaliar a continuidade ou suspensão do tratamento.

Para sua realização, cada voluntário iniciará tratamento com a duloxetina (tratamento de escolha para fibromialgia), e na primeira consulta (início do tratamento) irá realizar o TCA (teste aprovado para uso clínico pelo conselho de psicologia). O voluntário retornará a consulta em uma semana para nova realização do TCA.

O TCA é um teste realizado através de um microcomputador e não há riscos para os participantes. Após uma semana de tratamento, o desempenho no teste pode melhorar mesmo antes de se ter a percepção da melhora da dor. A melhora no desempenho do teste pode fornecer um indicador precoce da futura melhora do paciente.

A duloxetina é o medicamento de escolha para o tratamento da fibromialgia. Muitos pacientes abandonam o tratamento na primeira semana do uso da medicação porque não percebem melhora na dor e pelos efeitos colaterais da medicação.

Os efeitos colaterais mais comuns da duloxetina são: Boca seca, cefaleia, náusea, insônia e constipação. Todos estes efeitos colaterais serão monitorados e se necessário tratados pelos pesquisadores responsáveis.

É importante esclarecer que, caso você decida não participar, o tratamento para fibromialgia também pode ser realizado com outras medicações.

Durante todo o período da pesquisa você tem o direito de tirar qualquer dúvida ou pedir qualquer outro esclarecimento, bastando para isso entrar em contato, com algum dos pesquisadores ou com o Conselho de Ética em Pesquisa.

Em caso de algum problema relacionado com a pesquisa você terá direito à assistência gratuita que será prestada pelos pesquisadores responsáveis.

Você tem garantido o seu direito de não aceitar participar ou de retirar sua permissão, a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo ou retaliação pela sua decisão.

As informações desta pesquisa serão confidenciais, e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação.

Os gastos necessários para a sua participação na pesquisa serão assumidos pelos pesquisadores. Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial.

Autorização:

Eu, (nome completo do voluntário), após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e ter tido a oportunidade de conversar com o pesquisador responsável, para esclarecer todas as minhas dúvidas, acredito estar suficientemente informado, ficando claro para mim que minha participação é voluntária e que posso retirar este consentimento a qualquer momento sem penalidades ou perda de qualquer benefício. Estou ciente também dos objetivos da pesquisa, dos procedimentos aos quais serei submetido, dos possíveis danos ou riscos deles provenientes e da garantia de confidencialidade e esclarecimentos sempre que desejar. Diante do exposto expesso minha concordância de espontânea vontade em participar deste estudo.

Assinatura do voluntário:

Assinatura de uma testemunha:

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste voluntário para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pela obtenção do TCLE:

**APÊNDICE B - Artigo submetido à publicação “*Attentional Performance May Help To Identify Duloxetine Responders in Fibromyalgia Patients*”**

**Attentional Performance May Help To Identify Duloxetine Responders in Fibromyalgia Patients**

Authors: Guilherme J. Schmidt<sup>1</sup>, Regina P. Alvarega<sup>1</sup>, Alex C. Manhães<sup>2</sup>, Sergio L. Schmidt<sup>2\*</sup>.

<sup>1</sup> University of the State of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

<sup>2</sup> Neurobehavioral Assessment Laboratory, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

\*Corresponding Author: Prof. Dr. Sergio L. Schmidt. [slschmidt@terra.com.br](mailto:slschmidt@terra.com.br)

## ABSTRACT

Duloxetine is approved for the pharmacological treatment of fibromyalgia. As the therapeutic response is not immediate, many patients drop out the treatment. There is a need for tools that can objectively measure small changes predictive of future clinical improvements to help patients maintain treatment. Long-term pain affects brain functions in response to attention tasks. This observational study aimed to verify the predictive power of a computerized visual attention test (CVAT) in assessing the response to duloxetine in patients suffering from fibromyalgia after the first week of treatment. Fourteen women suffering from fibromyalgia were drawn from a sample of 74 patients with chronic pain. These patients were selected because they did not change their subjective perceptions of pain after one week of duloxetine treatment. All patients were tested in the CVAT on two occasions: the first appointment (without duloxetine) and seven days after starting duloxetine. After the sixth week of treatment, eight patients showed significant improvements in their subjective perceptions of pain. Six patients remained without any improvements. CVAT values obtained at the first visit (no treatment) were compared with those obtained after one week of duloxetine treatment. Responsive patients showed objective attentional improvements in the second test. In contrast, non-respondent patients did not exhibit any significant changes in attentional performance in the second test as compared to the first one. The data can be interpreted considering that persistent and long-lasting pain in fibromyalgia is maintained by central sensitization that affects the dorsolateral prefrontal cortex and posterior parietal cortex. In responsive patients, duloxetine treatment may be responsible for a partial recovery of the cortex functions related to these regions. This recovery may explain the early attentional improvement observed in this group of patients after one week of treatment. Our study suggests that the attention test may help to predict which patients will respond to duloxetine treatment and which will not, before they are even able to demonstrate subjective improvements in pain perception.

Keywords: Fibromyalgia; Chronic Pain; Duloxetine; Neuropsychology; Attention; Continuous Performance Test.

## 1 - Introduction

The International Association for the Study of Pain defines chronic pain as "pain which has persisted beyond normal tissue healing time", taken, in the absence of other criteria, to be three months (1). The chronic pain is now recognized as a clinical syndrome, regardless of etiology. Chronic pain may persist or worsen as a result of events of neural sensitization in the central and peripheral nervous systems (2). Fibromyalgia is a common condition of chronic pain of nonmalignant origin. Fibromyalgia is characterized by diffuse muscle pain associated with hypersensitivity on painful areas sensitive to digital pressure. Among other symptoms, the patients may also show the presence of generalized fatigue, Raynaud's phenomenon, sleep disturbances, morning stiffness, irritable bowel syndrome, anxiety, restless leg syndrome and depression. The prevalence of fibromyalgia is estimated at 1–5% in the general population (3,4), affecting predominantly women aged between 35 and 60 years (4). The American College of Rheumatology (ACR) established diagnostic criteria for fibromyalgia (5) which include pain lasting more than three months on one side and the other above and below the waist. Pain on palpation should be present in at least 11 of 18 points set by the ACR (tender points). Later, the ACR proposed a new preliminary diagnostic criterion recognizing that fibromyalgia is more than a painful syndrome (6). The testing of tender points was replaced by a widespread pain index (WPI), and a scale of severity of symptoms (SS) was also computed. This ACR preliminary diagnostic criterion was recently modified (7). To be considered to have fibromyalgia, patients must have a  $WPI \geq 7$  and  $SS \geq 5$  or a WPI between 3–6 and  $SS \geq 9$ . As in the original criterion, the symptoms must be present for at least three months, and there should not be another condition that may explain the pain. There is not any laboratory test that could confirm or refute the diagnosis of fibromyalgia. Once diagnosed, treatment is directed at reducing chronic pain. Therapy should be a multidisciplinary approach to promoting the quality of life (8). Our emphasis, however, will be on the pharmacological treatment. In this context, for the treatment of pain, anti-inflammatory drugs or aspirin are widely ineffective, especially in the long term, and can affect normal sleep patterns (9). It has been reported that the use of tricyclic antidepressants such as amitriptyline in low doses correlates with a decrease in the number of tender points in 20% of patients with fibromyalgia (10). Besides the low efficiency, the side effects of the chronic use of amitriptyline limit its use in clinical



practice. Alternatively, cyclobenzaprine has been used (11). Serotonin reuptake inhibitors have shown controversial results (12). Currently, the U.S. Food and Drug Administration has approved the use of only three drugs for fibromyalgia: milnacipran, pregabalin, and duloxetine (13).

It should be noted that most patients treated with duloxetine reported no significant improvement in pain in the first week of treatment since the onset of the therapeutic effect is longer. Despite the therapeutic efficacy of duloxetine, it is known that many patients with chronic pain, including fibromyalgia, drop out of the pharmacological treatment for believing that the drug is not producing the expected effects. It is well known that the effects of dual inhibitors such as duloxetine are not immediate (14). Thus, even small improvements in an objective test may help the patient maintain adherence to treatment for a longer time. Results from the visual scales of pain are associated with the subjective perception of pain and possibly do not allow the identification of small improvements. Therefore, there is a need for tools that can objectively measure small changes predictive of clinical improvement (15). The rationale for the choice of an objective is that the test should take into account the brain areas associated with chronic pain. In this regard, the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and posterior parietal cortex (PPC) are involved in both chronic pain and attentional performance. As attention is affected by chronic pain (16,17), it is conceivable that an attentional performance test may be a good candidate for an objective test predictive of clinical improvement. In our laboratory, all patients with chronic pain are submitted for attentional performance assessments. In particular, the computerized visual attention test (CVAT) was approved for clinical use (18). It measures the omission errors and commission errors, reaction time, and its variability in response to random visual stimuli presented on a computer screen for fifteen minutes. Schmidt et al. (19) using positron emission tomography have described the regions of the brain that are activated during performance of the CVAT. It is clear from this study that performance on the CVAT depends on the DLPFC and the PPC. The present work aims to study the predictive power of the CVAT in assessing the response to duloxetine in patients suffering from fibromyalgia who did not report any subjective improvements after the first week of treatment. It is hypothesized that after one week of duloxetine treatment, duloxetine responders will improve their performances in the attentional test even without any subjective improvement in pain perception.

## **2 - Materials and methods**

### **2.1 - Initial sample (Chronic pain patients):**

The initial sample consisted of 74 patients with chronic pain. The authors assisted all patients personally. Subjective pain perception was checked by a visual analog pain intensity and depression scale with the aid of the diagnostic criteria of DSM-V (20). This initial sample was subsequently reduced by the application of inclusion and exclusion criteria. All patients provided written informed consent, and the corresponding ethical review committee approved the research protocol ("Plataforma Brasil" number 46348415.3.0000.5646).

### **2.2 - Visual numeric pain intensity scale:**

A Visual Numeric Scale is a ruler divided into eleven equal parts successively numbered 0-10. The patients should make an equivalence between the intensity of their pain and the numerical rating, 0 corresponding to "no pain" and 10 classified as "maximum pain" (maximum intensity of pain imaginable). The other values of the scale are one to three, corresponding to "low-intensity pain"; four to six, "moderate pain"; and seven to nine, "severe pain". Only patients with perceived pain intensity equal to or greater than seven points on the scale were included in this study.

### **2.3 - Inclusion criteria:**

Patients must be classified according to the ACR 2010 revised criteria for fibromyalgia [8]: female under 69 years old; ineffective treatment prior to the first appointment as indicated by scores on the visual analogue pain intensity scale (above or equal to 7); and no significant subjective improvement of pain (visual analogue scale of pain above or equal to 7) in the second appointment (after seven days of using duloxetine). Therefore, the selection criteria included only patients who not were responsive to duloxetine in the first week of treatment.

### **2.4 - Exclusion criteria:**

The exclusion criteria are as follows: use of duloxetine in any dose before the first consultation; use of any of the drugs listed below: trazodone, mirtazapine, benzodiazepines, modafinil, opioids, gabapentin or pregabalin. Previous use of duloxetine was an exclusion criterion because the purpose of this study was to

evaluate the therapeutic efficacy of this drug. The other drugs listed above affect reaction time and attentional span.

### **2.5 - Differential diagnosis:**

The differential diagnosis was performed to exclude patients with other diseases that could cause chronic pain, such as rheumatoid arthritis, lupus erythematosus systemic, Sjögren's syndrome, hypothyroidism, repetitive strain injury, and diabetes mellitus. Furthermore, magnetic resonance imaging (MRI) of the cervical spine and posterior fossa was performed to exclude cervical spine stenosis and Chiari malformation.

The following blood tests were performed: blood count, erythrocyte sedimentation rate, fasting glucose, thyroid hormones (TSH and FT4), serum vitamin B12 and folic acid, markers of rheumatic diseases, serology (HIV, herpes simplex, hepatitis B and C) tumor markers, hepatic and renal function, and hematologic markers (eg, serum immunoglobulin, IgG, IgA, IgM, protein immunoelectrophoresis).

### **2.6 - Scheme treatment and experimental design:**

During the first three days, all selected patients were treated with 30 mg of duloxetine once daily. From the fourth day until the second examination date (the seventh day), the dose was increased to 60mg once daily. From the second query until the sixth week, the dose was increased to 90 mg once daily. Zolpidem was prescribed at a dose of 10 mg once daily in all cases of insomnia. All patients underwent two CVATs: In the first appointment (no treatment) and seven days after starting duloxetine treatment. After the sixth week of treatment, the total group was subdivided into two groups: responsive and non-responsive subjects. The responsive group consisted of patients that rated three or less on the visual analog pain intensity scale after six weeks of duloxetine treatment. Non-respondents kept rates of 7 or above on the visual scale. In the two groups, pairwise comparisons were performed using the parameters of the attention performance test before (no treatment) and after one week of the duloxetine treatment. The experimenters who tested the subjects (attention test) remained blinded concerning the pain intensity numeric scale.

## 2.7 - Evaluation of attention performance:

Continuous Visual Attention Test (CVAT). The CVAT computer program was developed by Schmidt and Manhães (18) and approved for clinical use in Brazil by the Federal Council of Psychology. Testing sessions were non-invasive and were carried out in a quiet room: only the subject and the examiner were allowed to stay in the room during the testing session. The testing equipment consisted of a laptop computer linked to a 13-inch liquid-crystal display. Subjects were seated in front of the computer in such a way as to allow the hands to be comfortably placed over the keyboard. The distance between the center of the monitor and the eyes was approximately 50 cm. Before each task, the examiner instructed the subject to press the spacebar on the keyboard as fast as possible each time a specific visual target stimulus was displayed on the monitor. The test started with instructions and a practice session. There were six blocks with three sub-blocks each of 20 trials (two figures presented whether targets or not). For each block, the sub-blocks had different interstimulus time intervals (ISI): 1, 2, or 4 seconds. The order of the ISIs varied between blocks. Each stimulus was displayed for 250 milliseconds. The total test took 15 minutes to complete. The types of measures included omission errors, commission errors, reaction times of correct responses, and variability of reaction times. Previous studies show that this test is highly reliable in the condition of re-tests. As there is no learning effect, every interpretation of improvement in the performance should be made considering an actual improvement (18).

## 2.8 - Sample size calculation:

The formula for the sample size ( $N_p$ ) required to compare pairwise

difference is: 
$$N_p = \left[ \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}) \cdot \sigma}{D} \right]^2$$
, were:

$\alpha$  = Type I error; for  $\alpha = 0.05$ ,  $Z_{\alpha/2} = 1.96$

$\beta$  = Type II error; for  $\beta = 0.20$ ,  $Z_{\beta} = 0.84$

$\sigma$  = Common Standard Deviation (Based on a previous test-retest reliability study with 200 subjects)

D: Minimum difference accepted.

For omission errors,  $D = 5$  errors; commission errors,  $D = 8$  errors; Reaction time,  $D = 80$  ms; Variability of reaction time,  $D = 30$  ms.

For each parameter of CVAT the values of  $N_p$  were: Omission errors = 5.25; Commission errors = 5.45; Reaction time = 5.89; Variability of reaction time = 5.35. Therefore, a minimum of six subjects was required for the pairwise comparisons.

## **2.9 - Demographics:**

Fourteen female patients with ages between 29 and 68 years (mean 46 years, standard deviation = 5.2 years) were selected. The minimum level of education was high school (11 years of formal education). The initial group of 14 patients was divided into two subgroups depending on therapeutic responses. Eight patients showed significant improvements in the visual analog scale of pain after six weeks of treatment (rate three or less in the visual scale). Six patients showed no improvement after six weeks of treatment (equal or greater than seven in the visual scale). Therefore, the minimal sample sizes for the pairwise comparisons were achieved for both sub-groups. There were no significant differences in age or education between the two sub-groups.

## **2.10 - Statistical Analysis:**

The sample ( $n=14$ ) was divided into two groups based on the therapeutic responses to duloxetine after the sixth week of treatment: responsive and non-responsive groups. Paired t-tests were applied to each group to evaluate the differences in the performances of each subject between the first visit (no treatment) and after 1 week of treatment. The significance level was set at 0.05 (bilateral). An exploratory multivariate linear regression was applied to identify the variables of CVAT that are predictors of the therapeutic efficacy of duloxetine. We applied two methods of analysis, one with simultaneous input parameters and one parameter by parameter (method: "Stepwise"). The variables were those obtained from the attentional tests of both groups in the first visit (no treatment) and after one week of duloxetine treatment. The value 0 (zero) was attributed to a lack of subjective response after six weeks, and the value 1 (one) was assigned to an effective response to treatment after six weeks. This multiple regression should be considered exploratory analysis due to the small sample size.

### 3 - Results

Before the treatment, the prevalence of attentional problems in patients with fibromyalgia reached 65% of the sample based on the norms of the CVAT. After the first week of treatment, duloxetine responders showed a decrease in the prevalence of attentional problems (63% to 25%). In contrast, no differences were found among non-responders (67% before and after treatment). Among depressive patients in the subgroup with a therapeutic response, 75% showed improvements in depression. Among depressive patients in the nonresponsive group, 50% reported improvements in depressive symptoms.

Paired t-tests indicated no significant differences for the omission errors before treatment and one week after the treatment in both groups (responsive and non-responsive). No significant differences were observed for the reaction time for the two groups, as well. A significant improvement in commission errors was found in the responsive group ( $t = 4.11$ ,  $df = 7$ ,  $P < 0.01$ ). In contrast, there was no significant difference in the non-responsive group (Fig. 1). The variability of reaction times also showed a significant improvement after the first week of treatment in the responsive group ( $t = 2.55$ ,  $df = 7$ ,  $P < 0.05$ ). No difference was observed in the non-responsive group (Figure. 1).

FIGURE 1 ABOUT HERE

The exploratory multivariate analysis (stepwise B) indicated that the parameters of the CVAT that could predict the therapeutic efficacy were the percentage of errors and variability of reaction time ( $p < 0.05$ ). The percentage of omission was not significant ( $p = 0.161$ ). However, this parameter improved the outcome of the model when compared with the previous one (stepwise A). Reaction time did not improve the model. The application of the equation has shown that the correct classification of patients for the efficacy of treatment was 86.7% by the linear regression model.

### 4 - Discussion

The parameters of the CVAT that predict the therapeutic efficacy were the percentage of commission errors and the variability of reaction times. The percentage of omission errors improved the outcome of the model. The results indicate that the percentage of commission errors and the variability of reaction times on CVAT performance correctly identified the patients who will respond to the use of

duloxetine. The responsive patients had shown early improvements in these two parameters of the attention test before they were even able to demonstrate any subjective improvement. Reaction time does not predict duloxetine response.

The variables derived from continuous performance tests (CPTs) such as the CVAT include errors of omission and commission, mean hit reaction times, mean hit reaction time variability, and signal detection measures (21). The interpretation of each CPT parameter has largely been based upon clinical assumptions and the face validity of each measure (e.g. omission errors measures inattention and commission errors measures impulsivity) (22,23). In the present study, all variables of the CVAT except RT are related to attentional improvement in duloxetine respondents. Although Epstein et al. (21) failed to demonstrate a relationship between various CPT variables and phenotypic behaviors in children diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder, it is largely accepted that commission errors measure impulsivity and, thus, have some specificity in their link with symptoms of hyperactivity (23,24).

Hyperactivity may be related to the pre-frontal cortex that is also affected by chronic pain. Accordingly, in the present investigation, there is a significant improvement in the commission errors of the CVAT in the responsive group. CPTs have sensitivity to dysfunctions of the attentional system (25). Interpersonal schizotypal personality disorder symptoms were primarily related to omission errors while disorganized symptoms were primarily related to false alarm errors (26). CPT errors of omission and commission were significantly correlated with parent-reported attention problems and academic achievement scores (27). Uno et al. (28) found a significant difference observed in all measurements, except mean reaction time, between the control and ADHD groups. Therefore, the present finding of an effect of attention problems on two parameters of the CVAT, namely commission errors and mean hit reaction time variability, as well as the absence of effect on reaction time, are largely supported by other studies. It should be mentioned that after including omission errors in the linear equation, there was an increase in the predictive power of the equation. However, the difference in the percentage of omission errors between the first and the second assessment did not reach significance. This finding may be explained by a ceiling effect observed in the omission errors.

Abnormal temporal summation of second pain (wind-up) and central sensitization have been described in fibromyalgia (29). Central sensitization is

correlated with gray matter volume decrease in the prefrontal cortex as well as changes in the PPC(30). Pain in fibromyalgia is maintained, among other factors, by central sensitization (31). It has been suggested that the presence of a cerebral plastic time-dependent reorganization is related to the maintenance of pain. Early stages of this cortical reorganization can be driven by spinal cord and peripheral events. Recent studies using functional MRI showed that patients with chronic pain exhibit intense alterations in the functional connectivity of cortical regions known to be active at rest, i.e., the components of the "default mode network" (16,32). In particular, patients with chronic pain exhibit atrophy of the DLPFC (33). The DLPFC and the PPC also participate in attention, as demonstrated by brain activation during the performance of the visual attention test (19). Consistent with this idea, several studies have shown that persistent and long-term pain affects brain functions in response to attention tasks (6,17,34). Our data support this hypothesis since most of the patients had significant changes in the attention test before the treatment.

The magnitude of the improvement observed in the CVAT is clinically significant. In fact, in the first test (no treatment), 63% of the patients in the responsive group had abnormal attention performances. After one week, only 25% still showed abnormal attentional performances.

One limitation of this study is the sample size. Further investigation should include more patients. Therefore caution is necessary on the interpretation of these findings. However, to our knowledge, this is the first study showing that an improvement in the attentional test is a reliable predictor of the treatment response even without any improvement in the perception of pain. In accordance to other studies, this result seems to be independent of the improvement of depression (14,35). Therefore, the results are due to differences in the way the brain is affected by pain in people who do not respond to medication compared to those who do.

### **Funding**

No funding sources were provided.

Guilherme J. Schmidt has awarded a fellowship from CAPES.

### **Conflict of interest**

The authors have no conflicts of interest to declare.