

ESTIMULAÇÃO DO NERVO VAGO TRANSAURICULAR E BIOMARCADORES DE TMS-EEG NA DOR CRÔNICA PRIMÁRIA

Thaiany Pedrozo Campos Antunes^{1}; Tiago Silva Lopes²; Larissa Conceição Dias Lopes³; Suzana Carolina do Nascimento Smanioto⁴; Mayara Azevedo⁵; Yossi Zana⁶; Abrahão Fontes Baptista⁷*

*Apresentador

1. *Thaiany Pedrozo Campos Antunes*. Centro de Matemática, Computação e Cognição. Universidade Federal do ABC, São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil. thaiany.antunes@ufabc.edu.br (ORCID: 0000-0002-8682-1285)

2. *Tiago Silva Lopes*. Centro de Matemática, Computação e Cognição. Universidade Federal do ABC, São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil. tslopes.physio@gmail.com (ORCID: 0000-0001-8280-240X)

3. *Larissa Conceição Dias Lopes*. Centro de Matemática, Computação e Cognição. Universidade Federal do ABC, São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil. cdias.larissa@gmail.com (ORCID: 0000-0002-7648-4879)

4. *Suzana Carolina do Nascimento Smanioto*. Centro de Matemática, Computação e Cognição. Universidade Federal do ABC, São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil. suzanacnascimento23@gmail.com (ORCID: 0000-0001-6415-3936)

5. *Mayara Azevedo*. Centro de Matemática, Computação e Cognição. Universidade Federal do ABC, São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil. azevedo.mayara@aluno.ufabc.edu.br (ORCID 0000-0003-0676-9948)

6. *Isabela Rocha Fernandes*. Centro de Matemática, Computação e Cognição, Universidade Federal do ABC. São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil. sbl.rocha.fernandes@gmail.com

7. *Yossi Zana*. Centro de Matemática, Computação e Cognição. Universidade Federal do ABC, São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil. yossi.zana@ufabc.edu.br (ORCID: 0000-0003-0539-7492)

8. *Abrahão Fontes Baptista*. School of Physiotherapy, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil. afbaptista@fisioterapia.ufrj.br (ORCID: 0000-0001-7870-3820)

Palavras-chave: Dor crônica primária; Estimulação do Nervo Vago; estimulação magnética transcraniana; Excitabilidade Cortical; eletroencefalografia.

Introdução: Condições de dor crônica primária, como fibromialgia e enxaqueca, estão associadas a prejuízo funcional e resposta limitada ao tratamento (1). Essas condições envolvem reorganização de redes neurais e desequilíbrio entre excitação e inibição cortical (2,3). A identificação de biomarcadores neurofisiológicos da resposta terapêutica é um objetivo central na pesquisa em neuromodulação. A

combinação de TMS–EEG permite a avaliação direta da excitabilidade cortical e da conectividade por meio de potenciais evocados e respostas oscilatórias associadas à atividade GABAérgica e glutamatérgica (4,5). A estimulação transauricular do nervo vago (taVNS) pode modular redes cerebrais em larga escala (6,7), porém seus efeitos sobre biomarcadores derivados de TMS–EEG na dor crônica ainda não estão bem estabelecidos. Este estudo avaliou os efeitos da taVNS sobre a excitabilidade cortical, dinâmica oscilatória e desfechos clínicos de dor.

Método: Este ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por sham incluiu 35 adultos com dor crônica primária. Os participantes, divididos em dois grupos, receberam taVNS por cinco dias consecutivos. No grupo ativo foi aplicada bilateralmente na concha cimba (25 Hz, 30 minutos, no limiar sensorial mínimo) e o grupo sham o equipamento permaneceu ligado por 30s apenas (8). A TMS–EEG foi realizada no baseline e no pós-intervenção sobre o córtex motor primário (M1) e o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (DLPFC) (9), utilizando um sistema de 64 canais. Os biomarcadores de potenciais evocados por TMS (TEP) incluíram, *event-related spectral perturbation* (ERSP), *relative spectral power* (RSP), *inter-trial coherence* (ITC), *global and local mean field power* (GMFP and LMFP), and *phase-locking factor* (PLF) analisados nos componentes precoce, médio e tardio (10,11). Os desfechos clínicos foram avaliados por meio de medidas validadas de dor. Os dados foram analisados por modelos lineares mistos robustos e correlações de Spearman.

Resultados/Discussão: A taVNS não tenha alterado as medidas de tempo-frequência ($p > 0,05$). No entanto, observou-se modulação da excitabilidade cortical tanto em M1 (GMFP e LMFP: estimates= -0.6709 a -0.3418, $p < 0,05$) (Fig. 1) quanto no DLPFC (PLF: estimate= 0.0604, $p = 0,038$) (Fig. 2). Essas alterações neurofisiológicas estavam associadas a melhorias clínicas significativas na sensibilização central e na interferência da dor ($p < 0,001$). Além disso, as associações robustas entre métricas de tempo-frequência e sintomas clínicos — como gravidade da dor e fadiga ($|r| = 0,529–0,718$) (Fig. 3) — destacam seu potencial como biomarcadores neurofisiológicos para avaliação da gravidade da condição.

Conclusão: Os resultados demonstraram que a taVNS pode reduzir a sensibilização central e interferência da dor, juntamente com alterações em marcadores específicos de excitabilidade cortical. Adicionalmente, as correlações entre métricas de TMS–EEG no domínio tempo-frequência e sintomas clínicos sugerem que essas medidas podem atuar como indicadores neurofisiológicos úteis para orientar futuras abordagens de neuromodulação na dor crônica.

Financiamento: Este estudo foi financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES - 88887.976525/2024-00).

Conflito de interesse: Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses.

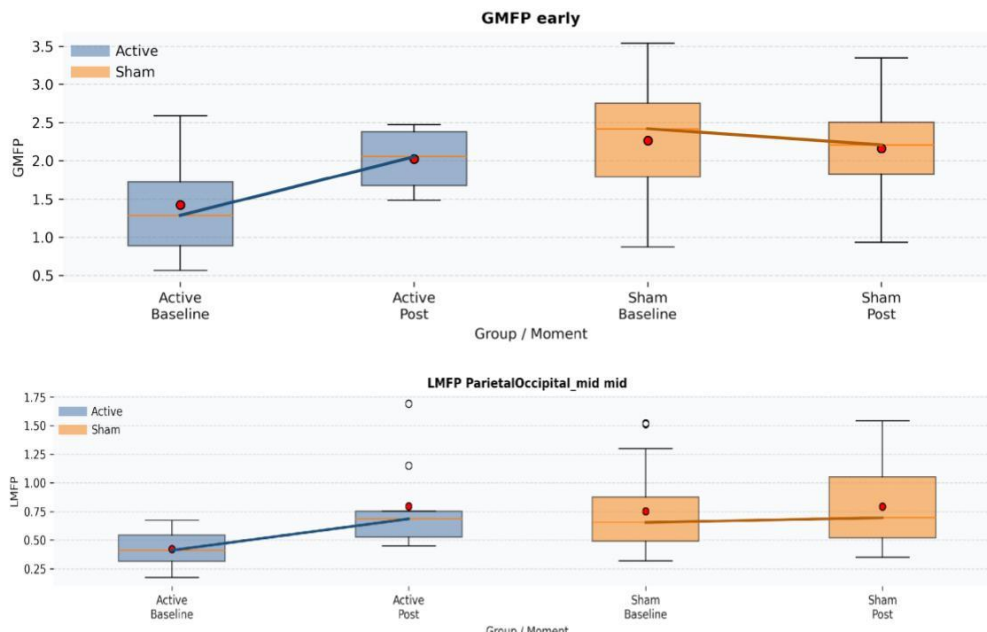


Figura 1. Efeitos do tratamento TMS no córtex motor. GMFP= potência média do campo global, do inglês, global mean field power; early= componentes iniciais do TEP; LMFP= potência média do campo local, do inglês, local mean field power; ParietalOccipital_mid= região parieto occipital mediana; mid= componentes médios do TEP.

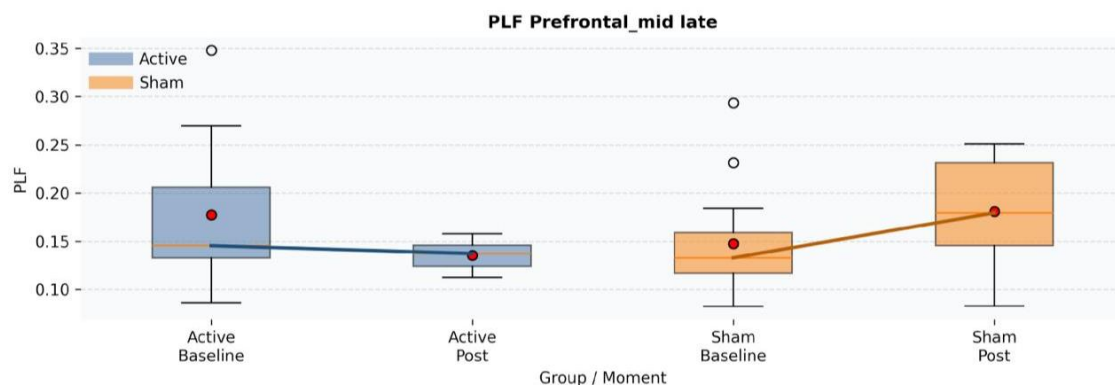


Figura 2. Efeitos do tratamento com TMS no córtex pré-frontal dorsolateral. PLF= fator de sincronização de fase, do inglês, phase locking factor; Prefrontal_mid= região prefrontal mediana; late= componentes finais do TEP.

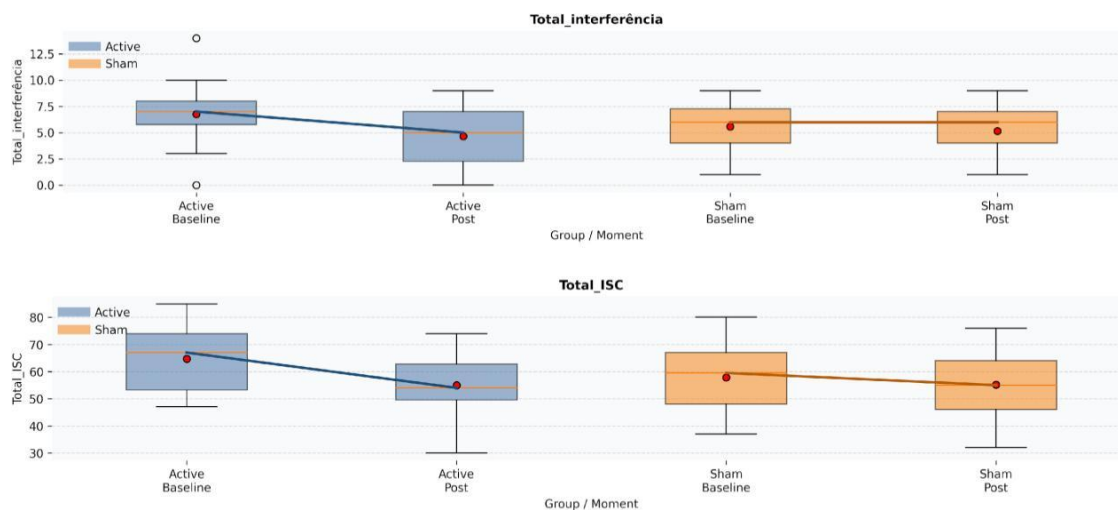


Figura 3. Efeitos do tratamento nos sintomas clínicos.

References

1. Whealy M, Nanda S, Vincent A, Mandrekar J, Cutrer FM. Fibromyalgia in migraine: a retrospective cohort study. *J Headache Pain*. 2018 Jul 31;19(1):61.
2. Schwedt TJ, Vargas B. Neurostimulation for treatment of migraine and cluster headache. *Pain Med*. 2015 Sep;16(9):1827–34.
3. Nir RR, Yarnitsky D. Conditioned pain modulation. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2015 Jun;9(2):131–7.
4. Premoli I, Perales Castellanos N, Rivolta D, Belardinelli P, Bajo R, Zipser C, et al. P1088: TMS-EEG signatures of GABAergic neurotransmission. *Clin Neurophysiol*. 2014 Jun;125:S338.
5. Belardinelli P, König F, Liang C, Premoli I, Desideri D, Müller-Dahlhaus F, et al. TMS-EEG signatures of glutamatergic neurotransmission in human cortex. *Sci Rep*. 2021 Apr 14;11(1):8159.
6. van Midden VM, Demšar J, Pirtošek Z, Kojović M. The effects of transcutaneous auricular vagal nerve stimulation on cortical GABAergic and cholinergic circuits: A transcranial magnetic stimulation study. *Eur J Neurosci*. 2023 Jun;57(12):2160–73.
7. Gerges ANH, Graetz L, Hillier S, Uy J, Hamilton T, Opie G, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation modifies cortical excitability in middle-aged and older adults. *Psychophysiology*. 2025 Jan;62(1):e14584.

8. Yap JYY, Keatch C, Lambert E, Woods W, Stoddart PR, Kameneva T. Critical review of transcutaneous vagus nerve stimulation: Challenges for translation to clinical practice. *Front Neurosci.* 2020 Apr 28;14:284.
9. De Martino E, Casali A, Casarotto S, Hassan G, Couto BA, Rosanova M, et al. Evoked oscillatory cortical activity during acute pain: Probing brain in pain by transcranial magnetic stimulation combined with electroencephalogram. *Hum Brain Mapp.* 2024 Apr 15;45(6):e26679.
10. De Martino E, Nascimento Couto BA, Jakobsen A, Casali AG, Bonde-Heriksen PD, Graven-Nielsen T, et al. Pretreatment TMS-EEG connectivity assessment as a potential predictor of rTMS effectiveness in chronic pain: A feasibility pilot study. *Clin Neurophysiol.* 2025 Aug;176(2010681):2010681.
11. Donati FL, Kaskie R, Reis CC, D'Agostino A, Casali AG, Ferrarelli F. Reduced TMS-evoked fast oscillations in the motor cortex predict the severity of positive symptoms in first-episode psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021 Dec 20;111(110387):110387.