

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E
COMPORTAMENTO

ERICKSON DUARTE BONIFÁCIO DE ASSIS

**EFEITOS DA NEUROESTIMULAÇÃO NO TRATAMENTO DA DOR
NEUROPÁTICA POR TRAUMATISMO DO PLEXO BRAQUIAL**

JOÃO PESSOA

2019

ERICKSON DUARTE BONIFÁCIO DE ASSIS

**EFEITOS DA NEUROESTIMULAÇÃO NO TRATAMENTO DA DOR
NEUROPÁTICA POR TRAUMATISMO DO PLEXO BRAQUIAL**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento – PPGNeC da Universidade Federal da Paraíba, para obtenção de título de MESTRE em NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E COMPORTAMENTO.

Orientadora: Professora. Dra. Suellen Marinho Andrade

JOÃO PESSOA

2019

B715e Bonifácio de Assis, Erickson Duarte.

Efeitos da Neuroestimulação no Tratamento da Dor Neuropática por Traumatismo do Plexo Braquial / Erickson Duarte Bonifácio de Assis. - João Pessoa, 2019.

84 f. : il.

Orientação: Suellen Marinho Andrade.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCHLA.

1. Estimulação Magnética Transcraniana. 2. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua. 3. Dor Neuropática. 4. Traumatismo do Plexo Braquial. I. Andrade, Suellen Marinho. II. Título.

UFPB/BC

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E
COMPORTAMENTO

ERICKSON DUARTE BONIFÁCIO DE ASSIS


EFEITOS DA NEUROESTIMULAÇÃO NO TRATAMENTO DA DOR
NEUROPÁTICA POR TRAUMATISMO DO PLEXO BRAQUIAL

APROVADO EM 25 DE MARÇO DE 2019.

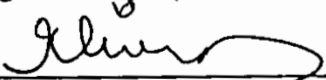
BANCA EXAMINADORA:


Prof.^a Dr.^a Suellen Marinho dos Santos Andrade (Presidente/Orientadora)


Prof. Dr. Nelson Torro Alves (Membro Interno)


Prof. Dr. Christian Diniz Ferreira (Membro Externo)


Prof. Dr. Edgard Morya (Membro Externo)


Prof.^a Dr.^a Eliane Araújo de Oliveira (Membro Externo)

JOÃO PESSOA

2019

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a todos aqueles que estiveram sempre ao meu lado e me ajudaram a enxergar a ciência como instrumento de crescimento em minha vida pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que sem dúvida é o maior mestre que alguém pode conhecer. Agradeço a Ele por ter me dado saúde e força para enfrentar os inúmeros desafios vivenciados.

A Priscila, minha querida esposa, por sempre estar ao meu lado, pela sua disponibilidade em contribuir na execução árdua desse trabalho, com quem compartilho o êxito alcançado.

Aos meus amados filhos, Ana Júlia e Marco Túlio, que souberam superar os meus momentos de ausência, nos momentos em precisei me dedicar ao trabalho.

Ao meus pais, Orlando e Joseilda, que sempre pensaram no melhor para seus filhos oferecendo-lhes educação.

A minha orientadora, Professora Dra. Suellen Marinho Andrade, com sua fragrância acadêmica de fazer a ciência transbordar nesse trabalho, inspirou-me a seguir um caminho responsável, ético e profissional.

A Coordenadoria do Programa de Pós-graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, Prof. Dr. Nelson Torro Alves e Prof.^a Dr.^a Mirian Graciela da Silva Stiebbe Salvadori pela competência na condução deste programa.

A todos os amigos da minha turma do mestrado Gabriela Rique, João Martins, Laysa Soares, Maíra Lopes, Marco Antônio, Mônica Rodrigues, Petra Rodrigues, Poliana Rafaela, Rafaela Martins, Valfredo Felinto e Wanessa Kallyne pelo companheirismo e incentivo, alguns dos quais contribuíram diretamente para realização desse trabalho.

Às acadêmicas Carolina Dias, Clarice Martins, Ruth Gomes e Maria Eduarda pela colaboração direta na realização da pesquisa.

Aos amigos que a vida me presenteou, agradeço o carinho, cuidado e o apoio em cada momento dessa trajetória, em especial a Ussânio Mororó e Fernando Florêncio que tanto me incentivaram a ingressar e apoiaram o curso dessa jornada acadêmico.

Aos professores participantes da banca examinadora que dividiram comigo este momento tão importante e esperado e contribuíram com excelência no aprimoramento desse trabalho.

Aos colaboradores André Jean e Myrella Sales que contribuíram com a organização logística dos experimentos.

A todos os voluntários da pesquisa que engrandeceram esse trabalho e o tornaram possível.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

SUMÁRIO

CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO	13
CAPÍTULO II: DOR NEUROPÁTICA POR TRAUMATISMO DO PLEXO BRAQUIAL.	16
CAPÍTULO III: COMPARAÇÃO DO EFEITO ANALGÉSICO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA DO CÓRTEX MOTOR E DO CÓRTEX PRÉ- FRONTAL: REVISÃO SISTEMÁTICA	28
CAPÍTULO IV: ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA VERSUS ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NO TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA POR TRAUMATISMO DO PLEXO BRAQUIAL: ENSAIO CLÍNICO PILOTO, CRUZADO, PLACEBO-CONTROLADO	47
CAPÍTULO V: CONCLUSÃO	76
REFERÊNCIAS	77

LISTA DE TABELAS

III – Tabela 1. Estratégias de busca por base de dados.

III – Tabela 2. Análise dos artigos de acordo com as características selecionadas para a pesquisa.

IV – Tabela 1. Características clínicas dos pacientes na linha de base.

IV – Tabela 2. Efeitos colaterais observados após as sessões de estimulação.

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

II – Figura 1. Tipos de traumatismo do plexo braquial. A: lesão por estiramento; B: lesão pós-ganglionar; C: lesão pré-ganglionar.

III – Figura 1. Fluxograma de fases do processo de seleção.

IV – Figura 1. Desenho do estudo.

IV – Figura 2A. Estimulador Magnético Neuro-MS/D, desenvolvido pela Neurosoft Ltd.

IV – Figura 2B. Paciente em sessão de EMTr, com bobina posicionada em M1 à esquerda.

IV – Figura 3A. TCT-Research, desenvolvido pela Trans Cranial Technologies Ltd.

IV – Figura 3B. Eletrodos posicionados para estimulação anódica em M1 à esquerda

IV – Figura 4. Fluxograma CONSORT.

IV – Figura 5. Efeitos da EMTr ativa, ETCC ativa e estimulação simulada em média de intensidade da dor contínua pré-estimulação (T0), após 5 sessões (T1) de estimulação e após 30 dias (T2).

IV – Figura 6. Efeitos da EMTr ativa, ETCC ativa e estimulação simulada em média de intensidade da dor paroxística pré-estimulação (T0), após 5 sessões (T1) de estimulação e após 30 dias (T2).

IV – Figura 7. Efeitos da EMTr ativa, ETCC ativa e estimulação simulada em média dos desfechos secundários pré-estimulação (T0), após 5 sessões (T1) de estimulação e após 30 dias (T2). **7A.** Aspectos Multidimensionais da Dor (Questionário de McGill); **7B.** Estado de Ansiedade (Escala IDATE); **7C.** Qualidade de Vida (SF-36).

IV – Quadro 1. Parâmetros da EMTr.

LISTA DE SIGLAS, ABREVIACÕES E SÍMBOLOS

°C – Graus Celsius;

± – Mais ou menos;

® – Marca Registrada;

% – Por cento;

ANOVA – Análise de Variância *One-way*;

APB – Avulsão do Plexo Braquial;

BOCF – *Baseline Observation Carried Forward*;

BDI – *Beck Depression Inventory*

C5 – Quinta Raiz Cervical;

C6 – Sexta Raiz Cervical;

C7 – Sétima Raiz Cervical;

C8 – Oitava Raiz Cervical;

Cm² – Centímetro Quadrado

CPME – Corno Posterior da Medula Espinhal;

DN4 – Questionário para Diagnóstico de Dor Neuropática

DNTPB – Dor Neuropática por Traumatismo do Plexo Braquial;

DREZ – *Dorsal Root Entry Zone*;

EEG – Eletroencefalograma;

EEG – Eletroencefalograma;

EMT – Estimulação Magnética Transcraniana;

EMTr – Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva;

ETCC – Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua;

et al. – E colaboradores;

EVA – Escala Visual Analógica

GABA – Ácido Gama-aminobutírico;

Hz – Hertz;

IDATE – Inventário de Ansiedade Traço e Estado;

IDATE-E – Versão de Estado do Inventário de Ansiedade Traço e Estado

IDATE-T – Versão de Traço do Inventário de Ansiedade Traço e Estado

IMMPACT – *Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials*

ITT – *Intention-to-treat*;

M1 – Área Motora Primária;

mA – Miliampere;

MEPs – *Motor Evoked Potentials*;

MPQ – *McGill Pain Questionnaire*;

NaCl – Cloreto de Sódio;

NMDA – N-metil-D-aspartato;

NPBPI – *Neuropathic Pain after Brachial Plexus Injury*;

OCC – Córtex Occipital;

PFDL – Pré-frontal Dorsolateral;

PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*;

PROSPERO – *International Prospective Register of Systematic Reviews*;

RMF – Ressonância Magnética Funcional;

rTMS – *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*;

S1 – Área Somestésica Primária;

S2 – Área Somestésica Secundária;

SF-36 – Questionário de Qualidade de Vida *The Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey*;

Sham – palavra inglesa para “simulação”;

SNC – Sistema Nervoso Central;

SNP – Sistema Nervoso Periférico;

SPSS – *Statistical Package for Social Sciences*;

STATE – *State-Trait Anxiety Inventory*;

T0 – Pré-estimulação;

T1 – Pós-estimulação;

T1 – Primeira Raiz Torácica;

T2 – Seguimento de 30 Dias

tDCS – *Transcranial Direct Current Stimulation*;

Top-down – palavra inglesa para expressão “de cima para baixo”;

Upregulation – palavra inglesa para “suprarregulação”;

VAS – *Visual Analogic Scale*;

RESUMO

BONIFÁCIO DE ASSIS, E. D. **Efeitos da Neuroestimulação no Tratamento da Dor Neuropática por Traumatismo do Plexo Braquial**. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2019.

Pacientes vítimas de traumatismo do plexo braquial tem alta prevalência de dor neuropática. Devido ao componente central do sintoma e com o crescente desenvolvimento das evidências acerca das técnicas de neuroestimulação não-invasiva, supõe-se que esses pacientes têm mais uma oportunidade de tratamento clínico. O foco do presente estudo foi investigar se as técnicas de EMTr e ETCC são efetivas no tratamento da dor neuropática em pacientes com traumatismo do plexo braquial. Foram desenvolvidos dois artigos, o primeiro corresponde a uma Revisão Sistemática e o segundo foi um Ensaio Clínico Piloto. A revisão sistemática procurou identificar pesquisas na área da dor que compararam a eficácia das técnicas de EMTr aplicadas no córtex motor (M1) e no córtex pré-frontal dorsolateral (PFDL). Foi demonstrado que tanto a EMTr de alta frequência aplicada em M1 como a de baixa frequência no córtex PFDL direito pode induzir um efeito analgésico difuso e seletivo, com um efeito significativo para M1. O segundo artigo envolveu a avaliação de vinte indivíduos, randomicamente alocados em um grupo tratamento e em um grupo controle, que foram submetidos a blocos de 5 sessões de EMTr e ETCC anódica dirigidas para M1. Verificou-se que tanto a EMTr como a ETCC são eficazes na redução da dor e dos desfechos secundários, sendo a EMTr superior, especialmente em reduzir a intensidade da dor paroxística e na melhora dos aspectos multidimensionais da dor.

Palavras-chave: Estimulação Magnética Transcraniana; Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; Dor Neuropática; Traumatismo do Plexo Braquial;

ABSTRACT

BONIFÁCIO DE ASSIS, E. D. Effects of Neurostimulation in the Treatment of Neuropathic Pain after Brachial Plexus Injury. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2019.

Patients suffering from brachial plexus injury have a high prevalence of neuropathic pain. Due to the central component of the symptom and the increasing development of evidence about non-invasive neurostimulation techniques, it is supposed that these patients have one more opportunity for clinical treatment. The aim of the present study was to investigate whether rTMS and tDCS techniques are effective in the treatment of neuropathic pain in patients with brachial plexus trauma. Two articles were developed, the first one was a Systematic Review and the second was a Pilot Clinical Trial. The systematic review sought to identify research in pain that compared the efficacy of rTMS techniques applied to the motor cortex (M1) and dorsolateral prefrontal cortex (DLPF). It has been shown that high frequency rTMS applied to M1 and low frequency applied to right DLPF cortex can induce a diffuse and selective analgesic effect, with a significant effect for M1. The second article involved the evaluation of twenty individuals, randomly allocated in a treatment group and in a control group, who were submitted to blocks of 5 sessions of rTMS and anodal tDCS directed to M1. It has been found that both rTMS and tDCS are effective in reducing pain and secondary outcomes, with rTMS being superior, especially in reducing the intensity of paroxysmal pain and improving the multidimensional aspects of pain.

Keywords: Transcranial Magnetic Stimulation; Transcranial Direct Current Stimulation; Neuropathic Pain; Brachial Plexus Injury.

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

As lesões traumáticas do plexo braquial são diagnosticadas em mais de 1% dos pacientes atendidos em unidade de emergência (Midha, 1997). Segundo Flores (2006) não existem taxas de incidência de lesão de plexo braquial na população brasileira, e mesmo nos Estados Unidos essa taxa é calculada indiretamente a partir da incidência de trauma raquimedular e de trauma cranioencefálico, estimando-se um número entre 0,6 e 3,9 por 100000 habitantes ao ano (Kalsbeek, McLaurin, & Miller, 1980). Atualmente sua incidência deve estar crescendo devido ao aumento do número de acidentes com veículos motorizados de alta velocidade, especialmente nas grandes cidades (Faglioni, Martins, Heise, & Foroni, 2014).

Em geral essas lesões acarretam quadros clínicos altamente incapacitantes, e muitas vezes definitivos, com sérias consequências socioeconômicas (Teixeira, 2011). Além dos déficits motores, sensitivos e autonômicos que comprometem a qualidade de vida desses pacientes, a dor representa um fardo adicional (Teixeira et al., 2015), e afeta 67 a 71% dos pacientes (Flores, 2006; Treede et al., 2008).

A prevalência de dor neuropática nesses pacientes é alta, alcançando 95% em algumas séries (Ciaramitaro et al., 2010), sendo o tratamento clínico pouco eficaz especialmente quando resultante da avulsão do plexo braquial (Telles, Acioly, & Simões, 2011). Os casos refratários são frequentemente tratados com técnicas cirúrgicas de neuroablação e neuromodulação, com taxas de sucesso variável (Teixeira et al., 2015).

Com o desenvolvimento e maior disponibilidade das técnicas de neuroestimulação não-invasiva, como a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) e por Corrente Contínua (ETCC), esses pacientes poderão ter mais uma oportunidade de tratamento clínico, antes da indicação de qualquer tratamento cirúrgico. Nesse contexto, a EMT e a ETCC propõem-se como ferramenta terapêutica, todavia, os dados na literatura referentes ao tema são escassos e algumas perguntas merecem resposta: (1) Essas técnicas são efetivas no tratamento da dor neuropática em pacientes com traumatismo do plexo braquial? (2) Qual o grau de melhora? (3) O alívio é temporário ou definitivo? (4) Existe superioridade de uma técnica sobre a outra? (5) Além da dor, existe melhora da ansiedade e da qualidade de vida?

A presente dissertação está estruturada em capítulos. O capítulo II aborda a dor neuropática por traumatismo do plexo braquial (DNTPB), suas características clínicas e opções terapêuticas. Os capítulos III e IV referem-se a dois artigos desenvolvidos. O primeiro corresponde a uma Revisão Sistemática e o segundo a um Ensaio Clínico Piloto. A revisão sistemática procurou identificar pesquisas na área da dor que compararam a eficácia das

técnicas de EMTr aplicadas no córtex motor (M1) e no córtex pré-frontal dorsolateral (PFDL). O segundo artigo corresponde a um ensaio clínico piloto, cruzado, placebo-controlado, que avaliou e comparou a eficácia das técnicas de EMTr e da ETCC aplicada em M1 quanto a melhora da dor, em sua intensidade e aspectos multidimensionais, além da ansiedade e da qualidade de vida em pacientes com DNTPB.

REFERÊNCIAS

- Ciaramitaro, P., Mondelli, M., Logullo, F., Grimaldi, S., Battiston, B., Sard, A., ... Cocito, D. (2010). Traumatic peripheral nerve injuries: Epidemiological findings, neuropathic pain and quality of life in 158 patients. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 15(2), 120–127. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2010.00260.x>
- Faglioni, W., Martins, R. S., Heise, C. O., & Foroni, L. (2014). The epidemiology of adult traumatic brachial plexus lesions in a large metropolis. *Acta Neurochirurgica*, 156(5), 1025–1028. <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1948-x>
- Flores, L. P. (2006). Estudo epidemiológico das lesões traumáticas de plexo braquial em adultos. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 64(1), 88–94. <https://doi.org/10.1108/00035590610650785>
- Kalsbeek, W. D., McLaurin, R. L., & Miller, J. D. (1980). The national head and spinal cord injury survey: major findings. *Journal of Neurosurgery*, (53), S19-31. Retrieved from <https://europepmc.org/abstract/med/7441329>
- Midha, R. (1997). Epidemiology of brachial plexus injuries in a multitrauma population. *Neurosurgery*, 40(6), 1182–1189. <https://doi.org/10.1097/00006123-199706000-00014>
- Teixeira, M. J. (2011). Tratamento da dor em avulsão de raízes do plexo braquial. In M. G. Siqueira & R. S. Martins (Eds.), *Lesões do plexo braquial* (pp. 277–289). Rio de Janeiro, Brazil: DiLivros.
- Teixeira, M. J., da Paz, M. G. da S., Bina, M. T., Santos, S. N., Raicher, I., Galhardoni, R., ... de Andrade, D. C. (2015). Neuropathic pain after brachial plexus avulsion - central and peripheral mechanisms. *BMC Neurology*, 15(1), 73. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0329-x>
- Telles, C., Acioly, M. A., & Simões, E. L. (2011). Dor neuropática nas lesões do plexo braquial. In P. B. Bijus & J. F. G. C. Guedes (Eds.), *Plexo Braquial* (pp. 97–107). Rio de Janeiro, Brazil: DiLivros.
- Treede, R.-D., Jensen, T. S., Campbell, J. N., Cruccu, G., Dostrovsky, J. O., Griffin, J. W., ... Serra, J. (2008). Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 70(18), 1630–1635. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59>

CAPÍTULO II

DOR NEUROPÁTICA POR TRAUMATISMO DO PLEXO BRAQUIAL

1. Função e anatomia

O plexo braquial é uma estrutura anatômica complexa cuja função é inervar os músculos, articulações e tegumento da cintura escapular e do membro superior. Inicialmente está situado na região supraclavicular em cada lado do pescoço, formado a partir da união dos ramos primários anteriores das raízes de C5, C6, C7, C8 e T1 após estas emergirem pelos respectivos forames intervertebrais da coluna cervical. Esses elementos ao longo do seu trajeto se agrupam nos troncos superior, médio e inferior na região supraclavicular posteriormente ao músculo esternocleidomastóideo, e a seguir subdividem-se na região retroclavicular em seis divisões, para a seguir formarem três cordões dispostos na região infraclavicular a nível da axila e, então, formarem os nervos terminais direcionados a cada membro superior, sendo os principais: axilar, musculocutâneo, mediano, radial e ulnar (Siqueira & Martins, 2006).

2. Mecanismos de traumatismo

Os acidentes com veículos motorizados em alta velocidade, especialmente motocicletas, são responsáveis pela grande maioria dos casos, envolvendo geralmente homens jovens, no início da fase mais produtiva de suas vidas (Midha, 1997; Terzis & Papakonstantinou, 2000).

O plexo braquial pode ser lesado de diversas formas, sendo os traumatismos, resultantes de lesões abertas ou fechadas, a etiologia mais comum, compreendendo 78% dos casos (Narakas, 1985).

A lesão fechada por tração é bem mais frequente que as demais cujo mecanismo é o estiramento intenso dos elementos do plexo braquial, associado, principalmente, a dois tipos de movimentos extremos: o aumento forçado dos ângulos do ombro com o pescoço e da escápula com o úmero (Alnot, 1988; Coene, 1993; Songcharoen, 1995).

Tais mecanismos podem levar ao estiramento ou rompimento proximal ao gânglio da raiz dorsal, caracterizando a avulsão das raízes cervicais da medula espinhal (lesão pré-ganglionar); à lesão distal ao gânglio da raiz dorsal, ou seja, dos troncos e ramos do plexo braquial (lesão pós-ganglionar), ou a uma associação dessas lesões (Siqueira, Martins, & Socolovsky, 2011; Telles et al., 2011), conforme ilustrado na Figura 1.

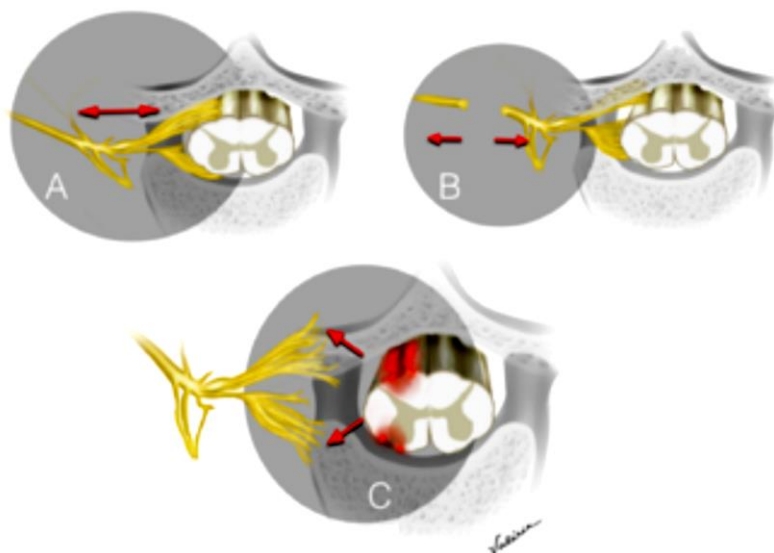


Figura 1. Tipos de traumatismo do plexo braquial. A: lesão por estiramento; B: lesão pós-ganglionar; C: lesão pré-ganglionar.

Fonte: Adaptado de Teixeira *et al.* (2015).

3. Dor neuropática

A dor é principalmente de caráter neuropático e ocorre por desaferenciação, ou seja, pela perda da aferência sensitiva, sendo mais comum em lesões pré-ganglionares, quando há avulsão do plexo braquial (APB) e em lesões completas do plexo braquial (Teixeira, 2011).

Segundo a “Regra dos 70”, em aproximadamente 70% dos pacientes com lesão traumática do plexo braquial, a lesão ocorre na região supraclavicular, e em 70% desses há avulsão de pelo menos uma raiz, e envolve as raízes inferiores (C7, C8, T1) em 70% dos casos, e cerca de 70% dos pacientes com avulsão de raízes inferiores queixam-se de dor persistente (Narakas, 1985). Acrescente-se que, em cerca de 20% das lesões infraclaviculares, há lesão pré-ganglionar associada das raízes inferiores do plexo (Birch, 2001).

Provavelmente a APB afeta principalmente estruturas do sistema nervoso central (SNC) que podem sofrer influência de estruturas do sistema nervoso periférico, resultando em uma síndrome de dor neuropática mista com componente principalmente central. A avulsão compromete parte da medula espinhal, como o trato de Lissauer, Corno Posterior da Medula Espinhal (CPME) e possivelmente parte do fascículo dorsolateral. Inicialmente há um aumento da atividade dos neurônios mais superficiais e da substância gelatinosa, seguido mais tarde pela intensificação da atividade nas camadas mais profundas do CPME. Outras alterações incluem atividade neuronal ectópica e sensibilização central em nível supra-segmentar (Teixeira *et al.*, 2015).

A dor geralmente é intensa, localizada principalmente em antebraço e mão, sob a forma de uma sensação de queimação contínua associada a paroxismos de dor aguda, e indica algum grau de desafferenciação e é fortemente relacionada com APB, em cerca de 90% dos casos (Parry, 1980).

4. Tratamento da dor

O tratamento da dor é a primeira atitude a ser adotada (Teixeira, 2011), e, além do tratamento medicamentoso, deve incluir métodos de medicina física, terapia ocupacional, psicoterapia e condicionamento físico (Telles et al., 2011).

Em pacientes com DNTPB, o tratamento farmacológico ainda é a primeira linha de tratamento, mesmo na ausência de ECR's nessa população, sendo o tratamento baseado em outras síndromes de dor neuropática. A base do tratamento da dor neuropática envolve o uso de medicamentos de primeira linha como antidepressivos (tricíclicos ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina) e antiepilépticos gapapentinóides (gabapentina ou pregabalina), na maioria dos casos, sendo os opioides analgésicos (morfina, metadona e oxicodona) reservados somente a pacientes com dor a eles refratária (Dworkin et al., 2010).

Os casos que persistem refratários, principalmente os resultantes da avulsão do plexo braquial, são frequentemente tratados com técnicas de neuroablação e neuromodulação, com taxas de sucesso variável (Teixeira et al., 2015).

4.1. Técnicas de neuroablação

Segundo Telles, Acioly e Simões (2011), a cordotomia cervical anterolateral, a tratotomia mesencefálica, a talamotomia medial e a cingulotomia são alguns dos procedimentos cirúrgicos destrutivos já utilizados para o tratamento da dor por APB. Esses procedimentos caracterizam-se pela baixa efetividade no tratamento da dor a longo prazo, pelo alto índice de recidiva, bem como pela elevada possibilidade de complicações graves.

Dentre as técnicas ablativas, a lesão microcirúrgica da zona de entrada da raiz dorsal (DREZ) na medula espinhal (microdrezotomia) é a mais indicada para o tratamento da dor por desafferenciação decorrente de APB (Telles et al., 2011), por promover excelentes resultados no alívio imediato na maioria dos pacientes e ainda com bons resultados no seguimento de 1 ano em cerca de dois terços dos pacientes, porém não é isento de complicações cirúrgica e neurológicas (Sindou, Blondet, Emery, & Mertens, 2005).

4.2. Técnicas de neuromodulação

Por definição, neuromodulação significa o uso de estimulação elétrica controlada no SNC ou no SNP (Andrews, 2003) e vem sendo utilizada no tratamento de inúmeras condições neurológicas.

A neuromodulação ou neuroestimulação compreende técnicas invasivas e não-invasivas. As técnicas invasivas compreendem a estimulação de nervos periféricos, a estimulação medular, a estimulação do córtex motor e a estimulação encefálica profunda, que em geral são consideradas seguras, com pouca incidência de complicações maiores (Cruccu et al., 2016).

A estimulação invasiva do córtex motor tem sido estudada no tratamento de pacientes com dor decorrente de APB. Nguyen et al. (2000) observou alívio em 1 de 2 doentes com estimulação elétrica do córtex motor; Garcia-March et al. (1987) observou melhora em 2 de 4 doentes; em 3 doentes, a drezotomia não havia aliviado a dor, e 1 tinha sido submetido previamente à cordotomia anterolateral.

Nas últimas décadas, técnicas não-invasivas estão trazendo de volta o uso da estimulação elétrica como ferramenta na modulação da atividade cerebral, em diversas patologias psiquiátricas e neurológicas, como no tratamento da dor crônica (Simis & Fregni, 2010).

Uma vez que, a dor crônica resulta de alterações plásticas inadequadas do sistema nervoso central e periférico (J.-P. Lefaucheur et al., 2014), terapia elétricas não-invasivas como a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) vem há algum tempo se desenvolvendo (J.-P. Lefaucheur et al., 2008) como opção terapêutica, inclusive na dor neuropática refratária, dadas as evidências em modular a atividade de uma extensa rede neuronal (Attal et al., 2016; Simis & Fregni, 2010).

Em relação a EMTr, a estimulação do córtex motor é provavelmente o melhor alvo para estimulação no tratamento de dor neuropática refratária a tratamento medicamentoso que acomete a face e membros devido a lesão do sistema nervoso central ou periférico (J P Lefaucheur, Drouot, & Nguyen, 2001).

Lefaucheur (2004) tratou doentes com dor neuropática, incluindo 5 com dor decorrente de APB com estimulação magnética transcraniana da área motora correspondente ao membro desferenciado, e observou melhora.

Na prática, um pulso único de EMT é utilizado como ferramenta para mapeamento e exploração da excitabilidade da área motora, com medida do limiar motor ou registro de potenciais evocados (MEPs) (Hoogendam, Ramakers, & Di Lazzaro, 2010). Se, no entanto, um

trem de múltiplos pulsos da mesma intensidade é aplicado em uma frequência particular, a estimulação é chamada repetitiva (EMTr), a qual é capaz de modular a excitabilidade cortical e induzir neuroplasticidade de longa duração (Hallett, 2007). A EMTr surgiu, então, como ferramenta para reproduzir as propriedades analgésicas da estimulação cortical motora epidural (ECM), permitindo melhor selecionar os pacientes para um subsequente implante de ECM, mas também permitiu melhor compreender os mecanismos subjacentes dos efeitos analgésicos da ECM (J. P. Lefaucheur, Drouot, Menard-Lefaucheur, Keravel, & Nguyen, 2006).

A técnica de EMTr consiste, basicamente, em aplicar com uma bobina posicionada paralelamente ao crânio, em pessoas acordadas, aplicando-se um trem de múltiplos pulsos seriados de um campo magnético rapidamente variável, o que induz uma corrente elétrica transitória na superfície cortical e modulando o funcionamento neuronal diretamente abaixo da bobina, e nas regiões cerebrais conectadas (Wassermann, E.; Epstein, C.; Ziemann, 2008).

A ETCC foi inicialmente estudada na segunda metade do século passado no tratamento de doenças psiquiátricas (Lefaucheur *et al.*, 2017). A técnica mostrou-se modular de forma confiável a função do córtex cerebral em humanos ao induzir alterações focais, prolongadas – mas ainda reversíveis – da excitabilidade cortical (J.-P. Lefaucheur *et al.*, 2017; Nitsche *et al.*, 2008), sendo considerada bastante segura (Cruccu *et al.*, 2016).

A técnica consiste em aplicar uma corrente elétrica de fraca intensidade com 0,5 a 3 mA sobre o couro cabeludo do paciente, o que induz a uma despolarização ou hiperpolarização dos neurônios subjacentes. Em geral, a estimulação anódica resulta em excitação neuronal enquanto a estimulação catódica, em inibição, sendo necessária uma duração mínima de 5 minutos de estimulação para produzir efeitos biológicos (Cruccu *et al.*, 2016).

As evidências apontam o córtex motor como alvo preferencial da ETCC anódica na abordagem de pacientes com dor crônica, conforme estudos clínicos randomizados em pacientes com dor central após lesão medular (Fregni, Boggio, *et al.*, 2006) e fibromialgia (Fregni, Gimenes, *et al.*, 2006; Roizenblatt *et al.*, 2007), e vem sendo estudada em pacientes com dor neuropática de origem periférica, como trigeminalgia (Hagenacker *et al.*, 2014) e radiculopatia (Attal *et al.*, 2016).

Segundo Cruccu *et al.* (2016), os mecanismos analgésicos subjacentes à ETCC ainda não estão claros. Entretanto, estudos em modelos animais e observações em seres humanos demonstram que a estimulação do córtex motor reduz a hiperatividade dos núcleos talâmicos e do tronco encefálico relacionados à dor (Garcia-Larrea & Peyron, 2007).

Assim, os pacientes com dor neuropática por traumatismo do plexo braquial (DNTPB) e que são refratários ao tratamento clínico tem alta probabilidade de apresentarem avulsão de raízes do plexo braquial, e possivelmente serão encaminhados para tratamento cirúrgico.

Com o desenvolvimento e maior disponibilidade das técnicas de neuroestimulação não-invasiva, esses pacientes poderão ter mais uma oportunidade de tratamento clínico, antes da indicação de qualquer tratamento cirúrgico, seja por técnica neuroablativa como a drezotomia ou pelas técnicas invasivas de neuroestimulação.

Nesse contexto clínico, com base nas evidências científicas atuais, a EMTr e a ETCC propõem-se como ferramenta terapêutica. Todavia, os dados na literatura referentes ao tema são escassos, o que suscita muitas dúvidas a serem, ainda, esclarecidas: (1) A EMTr e a ETCC são efetivas no tratamento da dor neuropática em pacientes com traumatismo do plexo braquial? (2) Qual o grau de melhora? (3) O alívio é temporário ou definitivo? (4) Existe superioridade de uma técnica sobre a outra? (5) Além da dor, existe melhora da ansiedade e da qualidade de vida?

REFERÊNCIAS

- Alnot, J. Y. (1988). Traumatic brachial plexus palsy in the adult. Retro- and infraclavicular lesions. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (237), 9–16. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3191644>
- Andrews, R. J. (2003). Neuroprotection Trek-The Next Generation Neuromodulation I. Techniques— Deep Brain Stimulation, Vagus Nerve Stimulation, and Transcranial Magnetic Stimulation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 993(1), 1–13. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07506.x>
- Attal, N., Ayache, S. S., Ciampi De Andrade, D., Mhalla, A., Baudic, S., Jazat, F., ... Bouhassira, D. (2016). Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct-current stimulation in neuropathic pain due to radiculopathy: a randomized sham-controlled comparative study. *PAIN*, 157(6), 1224–1231. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000510>
- Birch, R. (2001). Injuries to the brachial plexus: controversies and possibilities. *Neurosurgery Clinics of North America*, 12(2), 285–294. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11525207>
- Coene, L. N. J. E. M. (1993). Mechanisms of brachial plexus lesions. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 95(SUPPL.), 24–29. [https://doi.org/10.1016/0303-8467\(93\)90030-K](https://doi.org/10.1016/0303-8467(93)90030-K)
- Cruccu, G., Garcia-Larrea, L., Hansson, P., Keindl, M., Lefaucheur, J. P., Paulus, W., ... Attal, N. (2016). EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *European Journal of Neurology*, 23(10), 1489–1499. <https://doi.org/10.1111/ene.13103>
- Dworkin, R. H., O'Connor, A. B., Audette, J., Baron, R., Gourlay, G. K., Haanpää, M. L., ... Wells, C. D. (2010). Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(3 SUPPL.). <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0649>
- Fregni, F., Boggio, P. S., Lima, M. C., Ferreira, M. J. L., Wagner, T., Rigonatti, S. P., ... Pascual-Leone, A. (2006). A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*, 122(1), 197–209. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.02.023>
- Fregni, F., Gimenes, R., Valle, A. C., Ferreira, M. J. L., Rocha, R. R., Natalle, L., ... Boggio, P. S. (2006). A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 54(12), 3988–3998. <https://doi.org/10.1002/art.22195>
- Garcia-Larrea, L., & Peyron, R. (2007). Motor cortex stimulation for neuropathic pain: From phenomenology to mechanisms. *NeuroImage*, 37(SUPPL. 1), S71–S79. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.05.062>
- Garcia-March, G., Sánchez-Ledesma, M. J., Diaz, P., Yagüe, L., Anaya, J., Gonçalves, J., & Broseta, J. (1987). Dorsal Root Entry Zone Lesion versus Spinal Cord Stimulation in the Management of Pain from Brachial Plexus Avulsion. *Acta Neurochirurgica Supplementum*, 39, 155–158. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-8909-2_41
- Hagenacker, T., Bude, V., Naegel, S., Holle, D., Katsarava, Z., Diener, H.-C., & Obermann, M. (2014). Patient-conducted anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex alleviates pain in trigeminal neuralgia. *The Journal of Headache and Pain*, 15(1),

78. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-78>

- Hallett, M. (2007). Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron*, 55(2), 187–199. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>
- Hoogendam, J. M., Ramakers, G. M. J., & Di Lazzaro, V. (2010). Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimulation*, 3(2), 95–118. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.10.005>
- Lefaucheur, J.-P. (2004). Transcranial magnetic stimulation in the management of pain. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 57(C), 737–748. [https://doi.org/10.1016/S1567-424X\(09\)70415-5](https://doi.org/10.1016/S1567-424X(09)70415-5)
- Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., ... Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, 125, 2150–2206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
- Lefaucheur, J.-P., Antal, A., Ahdab, R., Ciampi de Andrade, D., Fregni, F., Khedr, E. M., ... Paulus, W. (2008). The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimulation*, 1(4), 337–344. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.07.003>
- Lefaucheur, J.-P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., ... Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56–92. <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2016.10.087>
- Lefaucheur, J., Antal, A., & Ayache, S. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245716306344>
- Lefaucheur, J. P., Drouot, X., Menard-Lefaucheur, I., Keravel, Y., & Nguyen, J. P. (2006). Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology*, 67(9), 1568–1574. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000242731.10074.3c>
- Lefaucheur, J. P., Drouot, X., & Nguyen, J. P. (2001). Interventional neurophysiology for pain control: Duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiologie Clinique*, 31(4), 247–252. [https://doi.org/10.1016/S0987-7053\(01\)00260-X](https://doi.org/10.1016/S0987-7053(01)00260-X)
- Midha, R. (1997). Epidemiology of brachial plexus injuries in a multitrauma population. *Neurosurgery*, 40(6), 1182–1189. <https://doi.org/10.1097/00006123-199706000-00014>
- Narakas, A. O. (1985). The treatment of brachial plexus injuries. *International Orthopaedics*, 9(1), 29–36. <https://doi.org/10.1007/BF00267034>
- Nguyen, J. P., Lefaucheur, J. P., Le Guerinel, C., Eizenbaum, J. F., Nakano, N., Carpentier, A., ... Keravel, Y. (2000). Motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. *Archives of Medical Research*, 31(3), 263–265. [https://doi.org/10.1016/S0188-4409\(00\)00078-3](https://doi.org/10.1016/S0188-4409(00)00078-3)
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., ... Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>
- Parry, C. B. W. (1980). Pain in avulsion lesions of the brachial plexus. *Pain*, 9(1), 41–53.

[https://doi.org/10.1016/0304-3959\(80\)90027-5](https://doi.org/10.1016/0304-3959(80)90027-5)

- Roizenblatt, S., Fregni, F., Gimenez, R., Wetzel, T., Rigonatti, S. P., Tufik, S., ... Valle, A. C. (2007). Site-specific Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Sleep and Pain in Fibromyalgia: A Randomized, Sham-controlled Study. *Pain Practice*, 7(4), 297–306. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2007.00152.x>
- Simis, M., & Fregni, F. (2010). Transcranial magnetic stimulation and neuromodulation. In A. Cukiert (Ed.), *Neuromodulation* (pp. 369–385). São Paulo, Brazil: Alaúde.
- Sindou, M. P., Blondet, E., Emery, E., & Mertens, P. (2005). Microsurgical lesioning in the dorsal root entry zone for pain due to brachial plexus avulsion: a prospective series of 55 patients. *Journal of Neurosurgery*, 102(6), 1018–1028. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.6.1018>
- Siqueira, M. G., & Martins, R. S. (2006). Plexo Braquial. In M. G. Siqueira & R. S. Martins (Eds.), *Anatomia cirúrgica das vias de acesso aos nervos periféricos* (pp. 3–21). Rio de Janeiro, Brazil: DiLivros.
- Siqueira, M. G., Martins, R. S., & Socolovsky, M. (2011). Mecanismos das lesões traumáticas do plexo braquial em adultos. In M. G. Siqueira & R. S. Martins (Eds.), *Lesões do plexo braquial* (pp. 37–47). Rio de Janeiro: DiLivros.
- Songcharoen, P. (1995). Brachial plexus injury in Thailand: A report of 520 cases. *Microsurgery*, 16(1), 35–39. <https://doi.org/10.1002/micr.1920160110>
- Teixeira, M. J. (2011). Tratamento da dor em avulsão de raízes do plexo braquial. In M. G. Siqueira & R. S. Martins (Eds.), *Lesões do plexo braquial* (pp. 277–289). Rio de Janeiro, Brazil: DiLivros.
- Teixeira, M. J., da Paz, M. G. da S., Bina, M. T., Santos, S. N., Raicher, I., Galhardoni, R., ... de Andrade, D. C. (2015). Neuropathic pain after brachial plexus avulsion - central and peripheral mechanisms. *BMC Neurology*, 15(1), 73. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0329-x>
- Telles, C., Acioly, M. A., & Simões, E. L. (2011). Dor neuropática nas lesões do plexo braquial. In P. B. Bijus & J. F. G. C. Guedes (Eds.), *Plexo Braquial* (pp. 97–107). Rio de Janeiro, Brazil: DiLivros.
- Terzis, J. K., & Papakonstantinou, K. C. (2000). The surgical treatment of brachial plexus injuries in adults. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 106(5), 1094–1097. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11039383>
- Wassermann, E.; Epstein, C.; Ziemann, U. (2008). *Oxford handbook of transcranial stimulation*. New York: Oxford University Press.
- Alnot, J. Y. (1988). Traumatic brachial plexus palsy in the adult. Retro- and infraclavicular lesions. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (237), 9–16. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3191644>
- Andrews, R. J. (2003). Neuroprotection Trek-The Next Generation Neuromodulation I. Techniques— Deep Brain Stimulation, Vagus Nerve Stimulation, and Transcranial Magnetic Stimulation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 993(1), 1–13. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07506.x>
- Attal, N., Ayache, S. S., Ciampi De Andrade, D., Mhalla, A., Baudic, S., Jazat, F., ... Bouhassira, D. (2016). Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct-current stimulation in neuropathic pain due to radiculopathy: a randomized sham-

controlled comparative study. *PAIN*, 157(6), 1224–1231.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000510>

Birch, R. (2001). Injuries to the brachial plexus: controversies and possibilities. *Neurosurgery Clinics of North America*, 12(2), 285–294. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11525207>

Coene, L. N. J. E. M. (1993). Mechanisms of brachial plexus lesions. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 95(SUPPL.), 24–29. [https://doi.org/10.1016/0303-8467\(93\)90030-K](https://doi.org/10.1016/0303-8467(93)90030-K)

Cruccu, G., Garcia-Larrea, L., Hansson, P., Keindl, M., Lefaucheur, J. P., Paulus, W., ... Attal, N. (2016). EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *European Journal of Neurology*, 23(10), 1489–1499.
<https://doi.org/10.1111/ene.13103>

Dworkin, R. H., O'Connor, A. B., Audette, J., Baron, R., Gourlay, G. K., Haanpää, M. L., ... Wells, C. D. (2010). Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(3 SUPPL.). <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0649>

Fregni, F., Boggio, P. S., Lima, M. C., Ferreira, M. J. L., Wagner, T., Rigonatti, S. P., ... Pascual-Leone, A. (2006). A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*, 122(1), 197–209. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.02.023>

Fregni, F., Gimenes, R., Valle, A. C., Ferreira, M. J. L., Rocha, R. R., Natalle, L., ... Boggio, P. S. (2006). A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 54(12), 3988–3998. <https://doi.org/10.1002/art.22195>

Garcia-Larrea, L., & Peyron, R. (2007). Motor cortex stimulation for neuropathic pain: From phenomenology to mechanisms. *NeuroImage*, 37(SUPPL. 1), S71–S79.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.05.062>

Garcia-March, G., Sánchez-Ledesma, M. J., Diaz, P., Yagüe, L., Anaya, J., Gonçalves, J., & Broseta, J. (1987). Dorsal Root Entry Zone Lesion versus Spinal Cord Stimulation in the Management of Pain from Brachial Plexus Avulsion. *Acta Neurochirurgica Supplementum*, 39, 155–158. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-8909-2_41

Hagenacker, T., Bude, V., Naegel, S., Holle, D., Katsarava, Z., Diener, H.-C., & Obermann, M. (2014). Patient-conducted anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex alleviates pain in trigeminal neuralgia. *The Journal of Headache and Pain*, 15(1), 78. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-78>

Hallett, M. (2007). Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron*, 55(2), 187–199.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>

Hoogendam, J. M., Ramakers, G. M. J., & Di Lazzaro, V. (2010). Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimulation*, 3(2), 95–118.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.10.005>

Lefaucheur, J.-P. (2004). Transcranial magnetic stimulation in the management of pain. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 57(C), 737–748.
[https://doi.org/10.1016/S1567-424X\(09\)70415-5](https://doi.org/10.1016/S1567-424X(09)70415-5)

Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., ... Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of

repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, 125, 2150–2206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>

- Lefaucheur, J.-P., Antal, A., Ahdab, R., Ciampi de Andrade, D., Fregni, F., Khedr, E. M., ... Paulus, W. (2008). The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimulation*, 1(4), 337–344. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.07.003>
- Lefaucheur, J.-P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., ... Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56–92. <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2016.10.087>
- Lefaucheur, J., Antal, A., & Ayache, S. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245716306344>
- Lefaucheur, J. P., Drouot, X., Menard-Lefaucheur, I., Keravel, Y., & Nguyen, J. P. (2006). Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology*, 67(9), 1568–1574. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000242731.10074.3c>
- Lefaucheur, J. P., Drouot, X., & Nguyen, J. P. (2001). Interventional neurophysiology for pain control: Duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiologie Clinique*, 31(4), 247–252. [https://doi.org/10.1016/S0987-7053\(01\)00260-X](https://doi.org/10.1016/S0987-7053(01)00260-X)
- Midha, R. (1997). Epidemiology of brachial plexus injuries in a multitrauma population. *Neurosurgery*, 40(6), 1182–1189. <https://doi.org/10.1097/00006123-199706000-00014>
- Narakas, A. O. (1985). The treatment of brachial plexus injuries. *International Orthopaedics*, 9(1), 29–36. <https://doi.org/10.1007/BF00267034>
- Nguyen, J. P., Lefaucheur, J. P., Le Guerinel, C., Eizenbaum, J. F., Nakano, N., Carpentier, A., ... Keravel, Y. (2000). Motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. *Archives of Medical Research*, 31(3), 263–265. [https://doi.org/10.1016/S0188-4409\(00\)00078-3](https://doi.org/10.1016/S0188-4409(00)00078-3)
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., ... Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>
- Parry, C. B. W. (1980). Pain in avulsion lesions of the brachial plexus. *Pain*, 9(1), 41–53. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(80\)90027-5](https://doi.org/10.1016/0304-3959(80)90027-5)
- Roizenblatt, S., Fregni, F., Gimenez, R., Wetzel, T., Rigonatti, S. P., Tufik, S., ... Valle, A. C. (2007). Site-specific Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Sleep and Pain in Fibromyalgia: A Randomized, Sham-controlled Study. *Pain Practice*, 7(4), 297–306. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2007.00152.x>
- Simis, M., & Fregni, F. (2010). Transcranial magnetic stimulation and neuromodulation. In A. Cukiert (Ed.), *Neuromodulation* (pp. 369–385). São Paulo, Brazil: Alaúde.
- Sindou, M. P., Blondet, E., Emery, E., & Mertens, P. (2005). Microsurgical lesioning in the dorsal root entry zone for pain due to brachial plexus avulsion: a prospective series of 55 patients. *Journal of Neurosurgery*, 102(6), 1018–1028. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.6.1018>

- Siqueira, M. G., & Martins, R. S. (2006). Plexo Braquial. In M. G. Siqueira & R. S. Martins (Eds.), *Anatomia cirúrgica das vias de acesso aos nervos periféricos* (pp. 3–21). Rio de Janeiro, Brazil: DiLivros.
- Siqueira, M. G., Martins, R. S., & Socolovsky, M. (2011). Mecanismos das lesões traumáticas do plexo braquial em adultos. In M. G. Siqueira & R. S. Martins (Eds.), *Lesões do plexo braquial* (pp. 37–47). Rio de Janeiro: DiLivros.
- Songcharoen, P. (1995). Brachial plexus injury in Thailand: A report of 520 cases. *Microsurgery*, *16*(1), 35–39. <https://doi.org/10.1002/micr.1920160110>
- Teixeira, M. J. (2011). Tratamento da dor em avulsão de raízes do plexo braquial. In M. G. Siqueira & R. S. Martins (Eds.), *Lesões do plexo braquial* (pp. 277–289). Rio de Janeiro, Brazil: DiLivros.
- Teixeira, M. J., da Paz, M. G. da S., Bina, M. T., Santos, S. N., Raicher, I., Galhardoni, R., ... de Andrade, D. C. (2015). Neuropathic pain after brachial plexus avulsion - central and peripheral mechanisms. *BMC Neurology*, *15*(1), 73. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0329-x>
- Telles, C., Acioly, M. A., & Simões, E. L. (2011). Dor neuropática nas lesões do plexo braquial. In P. B. Bijus & J. F. G. C. Guedes (Eds.), *Plexo Braquial* (pp. 97–107). Rio de Janeiro, Brazil: DiLivros.
- Terzis, J. K., & Papakonstantinou, K. C. (2000). The surgical treatment of brachial plexus injuries in adults. *Plastic and Reconstructive Surgery*, *106*(5), 1094–1097. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11039383>
- Wassermann, E.; Epstein, C.; Ziemann, U. (2008). *Oxford handbook of transcranial stimulation*. New York: Oxford University Press.

CAPÍTULO III

COMPARAÇÃO DO EFEITO ANALGÉSICO DAS TÉCNICAS DE ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA APLICADAS NO CÓRTEX MOTOR E NO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL DORSOLATERAL: REVISÃO SISTEMÁTICA

*Comparison of the Analgesic Effect of Transcranial Magnetic Stimulation Techniques Applied
in the Motor Cortex and the Dorsolateral Prefrontal Cortex: Systematic Review*

Erickson Duarte Bonifácio de Assis¹; Humberto Hugo Nunes de Andrade¹; Laysa Karen

Soares de Lima¹; Maíra Lopes da Costa¹; Poliana Rafaela Dos Santos Araújo¹;

Suellen Marinho Andrade¹

¹Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, Universidade Federal da Paraíba – UFPB.

Correspondência: *Suellen Marinho Andrade. Departamento de Fisioterapia. Laboratório de Estudos em Envelhecimento Humano e Neurociências. Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências da Saúde – Departamento de Fisioterapia. Cidade Universitária – Campus I – Castelo Branco – João Pessoa – PB – Brasil. CEP: 58051-900. E-mail: suellenandrade@gmail.com

Registro PROSPERO: CRD42018088041, em 07 de março de 2018.

Não houve conflitos de interesse entre os autores quanto à autorização para sua reprodução.

RESUMO

A estimulação magnética transcraniana é capaz de modular a excitabilidade cortical e induzir neuroplasticidade de longa duração. A EMTr constitui um método seguro de estimulação cerebral não-invasiva e que apresenta efeitos positivos em pacientes com dor neuropática e naqueles com dor associada a quadro depressivo. Apesar das evidências bem definidas do efeito analgésico da EMTr aplicada no córtex motor (M1) alguns estudos já sugeriram um papel do córtex pré-frontal dorsolateral (PFDL) na modulação da dor não-neuropática. O presente estudo tem como objetivo identificar, através de uma revisão sistemática, pesquisas na área da dor que comparam a eficácia das técnicas de EMTr aplicadas em M1 e no córtex PFDL. Fonte de dados: a partir da busca ativa de informações nas bases de dados foi realizada através da PubMed, Science Direct, EBSCO, Web of Science, Scopus, LILACS e Cochrane Library. Critérios de Elegibilidade: considerou-se os seguintes critérios de inclusão: 1) Encontrar o artigo completo, em qualquer idioma, para que se possa ter acesso a todas as etapas da pesquisa; 2) Possuir os seguintes desenhos de estudo: ensaio clínico randomizado, estudo comparativo ou estudo observacional; 3) Amostra clínica ou experimental com dor em humanos; 4) Utilizar a EMTr como método de intervenção; 5) Utilizar como alvos de estimulação o córtex motor e o córtex PFDL; 6) Apresentar resultados comparando ambos os alvos de estimulação em relação ao efeito analgésico. Foram excluídos estudos de revisão de literatura, relato ou série de casos, estudos de meta-análise, teses e dissertações, bem como estudos com animais. Resultados: A busca nas bases de dados resultou em 118 citações, sendo excluídas 51 por estarem repetidas, restando 67 publicações. Após a leitura dos títulos e resumos, foram excluídos mais 53 manuscritos que se encontravam explicitamente discrepantes dos critérios de elegibilidade. Os 14 estudos remanescentes foram lidos na íntegra, sendo selecionados ao final 7 artigos, compreendidos entre os anos de 2005 até 2014, sendo considerados estudos atuais. Foram retiradas as seguintes informações: autores e ano de publicação, objetivos, quantidade de participantes e características da amostra, instrumentos ou intervenções utilizadas e principais resultados. Conclusão: Os estudos demonstram que tanto a EMTr de alta frequência aplicada em M1 como a de baixa frequência no córtex PFDL direito pode induzir um efeito analgésico difuso e seletivo, com ênfase no M1 que obteve um efeito analgésico significativo em comparação com outras áreas corticais. Em ambos os alvos, os efeitos analgésicos não parecem depender da ativação de sistemas inibitórios descendentes. Futuras investigações devem comparar o papel desses dois alvos, em especial parâmetros como lado de aplicação e a frequência, e nos pacientes com fibromialgia alguns aspectos clínicos devem ser incluídos nos desfechos como sensório-discriminativo, afetivo-emocional e componentes cognitivos.

Palavras-chave: Dor; Estimulação Magnética Transcraniana; Córtex Motor; Pré-frontal Dorsolateral; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Transcranial magnetic stimulation is able to modulate cortical excitability and induce long-term neuroplasticity. The rTMS is a safe method of non-invasive brain stimulation and has positive effects in patients with neuropathic pain and in those with pain associated with depressive symptoms. Despite the well-defined evidence for the analgesic effect of rTMS applied to the motor cortex (M1), some studies have already suggested a role of the dorsolateral prefrontal (DLPF) cortex in pain modulation. The present study aims to identify, through a systematic review, researches on pain comparing the efficacy of MRT techniques applied in M1 and in DLPF cortex. Data source: from the active search of information in the databases was performed through PubMed, Science Direct, EBSCO, Web of Science, Scopus, LILACS and Cochrane Library. Eligibility Criteria: The following inclusion criteria were considered: 1) Find the complete article, in any language, so that all stages of the research can be accessed; 2) Have the following study designs: randomized clinical trial, comparative study or observational study; 3) Clinical or experimental sample with pain in humans; 4) Use rTMS as an intervention method; 5) Use as stimulation targets the motor cortex and DLPF cortex; 6) Present results comparing both stimulation targets to the analgesic effect. We excluded studies of literature review, case report or series, meta-analysis studies, theses and dissertations, as well as animal studies. Results: The search in the databases resulted in 118 citations, being excluded 51 because they were repeated, remaining 67 publications. After reading the titles and abstracts, a further 53 manuscripts that were explicitly disagreeing with the eligibility criteria were excluded. The remaining 14 studies were read in their entirety, with 7 articles being selected at the end, between 2005 and 2014, being considered current studies. The following information was extracted: authors and year of publication, objectives, number of participants and characteristics of the sample, instruments or interventions used and main results. Conclusion: Studies demonstrate that high frequency rTMS applied to M1 and low frequency rTMS applied to right DLPF cortex may induce a diffuse and selective analgesic effect, with an emphasis on M1 that obtained a significant analgesic effect compared to other cortical areas. In both targets, the analgesic effects do not seem to depend on the activation of descending inhibitory systems. Future investigations should compare the role of these two targets, especially parameters such as application side and frequency, and in patients with fibromyalgia some clinical aspects should be included in the outcomes as sensory-discriminative, affective-emotional and cognitive components.

Keywords: Pain; Transcranial Magnetic Stimulation; Motor Cortex; Dorsolateral Prefrontal; Systematic Review.

1. Introdução

Desde a introdução da estimulação magnética não-invasiva por Barker, Jalinous, & Freeston (1985), inicialmente descrita para localizar a área cortical motora, inúmeras aplicabilidades clínicas do método foram publicadas, em especial a técnica de estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) (J.-P. Lefaucheur et al., 2014), capaz de modular a excitabilidade cortical e induzir neuroplasticidade de longa duração (Hallett, 2007).

No contexto da dor crônica, a EMTr constitui um método seguro de estimulação cerebral não-invasiva e que apresenta efeitos positivos em pacientes com dor neuropática (J. P. Lefaucheur et al., 2006) e naqueles com dor associada a quadro depressivo (Avery et al., 2015). As principais síndromes de dor crônica relatadas com o emprego da EMTr em seu tratamento são a dor neuropática, a fibromialgia e a síndrome de dor complexa regional (Galhardoni et al., 2015).

O alívio da dor crônica com a EMTr é maior que 30% quando comparada ao grupo controle na maioria dos ensaios clínicos, especialmente com a estimulação de alta frequência aplicada no córtex motor (M1) (Galhardoni et al., 2015; J.-P. Lefaucheur et al., 2014), em uma metanálise envolvendo 511 pacientes, recomendam com nível A de evidência, a EMTr de alta frequência, com alvo na área motora contralateral, para alívio da dor crônica neuropática.

Segundo (Nardone et al., 2016), atualmente poucos estudos tem relatado os efeitos analgésicos após estimulação de outras áreas corticais, como, por exemplo, do córtex pré-frontal dorsolateral (PFDL).

Os mecanismos analgésicos da EMTr do córtex PFDL parecem não ser os mesmos da estimulação de M1, podendo envolver modulação *top-down* do sistema espinotalâmico medial e um efeito preferencial nos aspectos afetivos e avaliadores da dor (Ciampi de Andrade, Mhalla, Adam, Texeira, & Bouhassira, 2014; Nardone et al., 2016).

A estimulação de baixa frequência do córtex PFDL direito está associada a uma redução da intensidade da dor maior que 50% em pacientes com dor neuropática refratária e sem depressão (Sampson, Kung, McAlpine, & Sandroni, 2011), embora mais estudos sejam necessários para sua recomendação (J.-P. Lefaucheur et al., 2014).

Apesar das evidências bem definidas do efeito analgésico da EMTr aplicada em M1, e alguns estudos já sugerirem um papel do córtex PFDL na neuromodulação da dor (J.-P. Lefaucheur et al., 2014), não se tem definido, na literatura, em que situações uma técnica seria mais eficaz que a outra. Dessa forma, o presente estudo tem por objetivo identificar, através de uma revisão sistemática, pesquisas na área da dor que comparam a eficácia das técnicas de EMTr aplicadas no córtex motor e no córtex pré-frontal dorsolateral.

2. Métodos

A elaboração da presente revisão sistemática foi baseada nas diretrizes da iniciativa PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*; <http://www.prisma-statement.org>) para pesquisas bibliográficas e comunicação de dados em revisões sistemáticas.

O registro desta revisão foi realizado na base *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número CRD42018088041.

2.1. Busca da Literatura

Trata-se de um estudo de revisão sistemática de caráter exploratório e abordagem descritiva, realizado por meio da busca ativa de informações nas bases de dados eletrônicas PubMed, *Science Direct*, EBSCO, *Web of Science*, *Scopus*, LILACS e *Cochrane Library*. Em relação a literatura cinzenta, foram analisados os estudos presentes nas referências dos artigos que compuseram a amostra desta revisão, sendo desconsideradas bibliotecas digitais de teses e dissertações.

Para a busca dos estudos nas bases de dados, foram utilizados os descritores “*pain*”, “*repetitive transcranial magnetic stimulation*” ou com sua sigla “rTMS”, “*motor cortex*” ou “*motor area*” e “*prefrontal cortex*” ou “*dorsolateral prefrontal*”. Foram consideradas publicações desde maio de 1985, quando a técnica de EMT foi descrita pela primeira vez (Barker, Jalinous, & Freeston, 1985), até maio de 2018. Os descritores elencados deveriam estar presentes no título e/ou resumo.

A tabela 1 apresenta as estratégias de busca adaptadas para cada base de dados pesquisada, com base nos descritores mencionados.

2.2. Critérios de Elegibilidade

Para a seleção dos estudos que compuseram a amostra desta revisão sistemática, consideraram-se os seguintes critérios de inclusão: encontrar o artigo completo, em qualquer idioma, para que se possa ter acesso a todas as etapas da pesquisa; possuir os seguintes desenhos de estudo: ensaio clínico randomizado, estudo comparativo ou estudo observacional; amostra clínica ou experimental com dor em humanos; utilizar a EMTr com método de intervenção; utilizar como alvos de estimulação o córtex motor e o córtex PFDL; apresentar resultados comparando ambos os alvos de estimulação em relação ao efeito analgésico.

Tabela 1 – Estratégias de busca por base de dados	
Pubmed	("pain") [Title/Abstract] AND ("rTMS" OR "repetitive transcranial magnetic stimulation" [Title/Abstract]) AND ("motor cortex" OR "motor área" [Title/Abstract]) AND ("prefrontal cortex" OR "dorsolateral prefrontal" [Title/Abstract])
Web of Science	(TI=(pain) AND TI=(rTMS OR repetitive transcranial magnetic stimulation) AND TI=(motor cortex OR motor area) AND TI=(prefrontal cortex OR dorsolateral prefrontal))
Scopus	TITLE-ABS-KEY("pain") AND TITLE-ABS-KEY("rTMS" OR "repetitive transcranial magnetic stimulation") AND TITLE-ABS-KEY("motor cortex" OR "motor area") AND TITLE-ABS-KEY("prefrontal cortex" OR "dorsolateral prefrontal")
EBSCO	AB pain AND AB "rTMS OR repetitive transcranial magnetic stimulation" AND AB "motor cortex OR motor área" AND AB "prefrontal cortex OR dorsolateral prefrontal"
Science Direct	(pain AND rTMS OR repetitive transcranial magnetic stimulation AND motor cortex OR motor área AND prefrontal cortex OR dorsolateral prefrontal)
LILACS	(tw:(pain)) AND (tw:(repetitive transcranial magnetic stimulation)) OR (tw:(rTMS)) AND (tw:(motor cortex)) OR (tw:(motor area)) AND (tw:(prefrontal córtex)) OR (tw:(dorsolateral prefrontal))
Cochrane	("pain") [título, resumo e palavras chaves] AND ("rTMS" OR "repetitive transcranial magnetic stimulation") [título, resumo e palavras chaves] AND ("motor cortex" OR "motor área" AND "prefrontal cortex" OR "dorsolateral prefrontal") [título, resumo e palavras chaves]

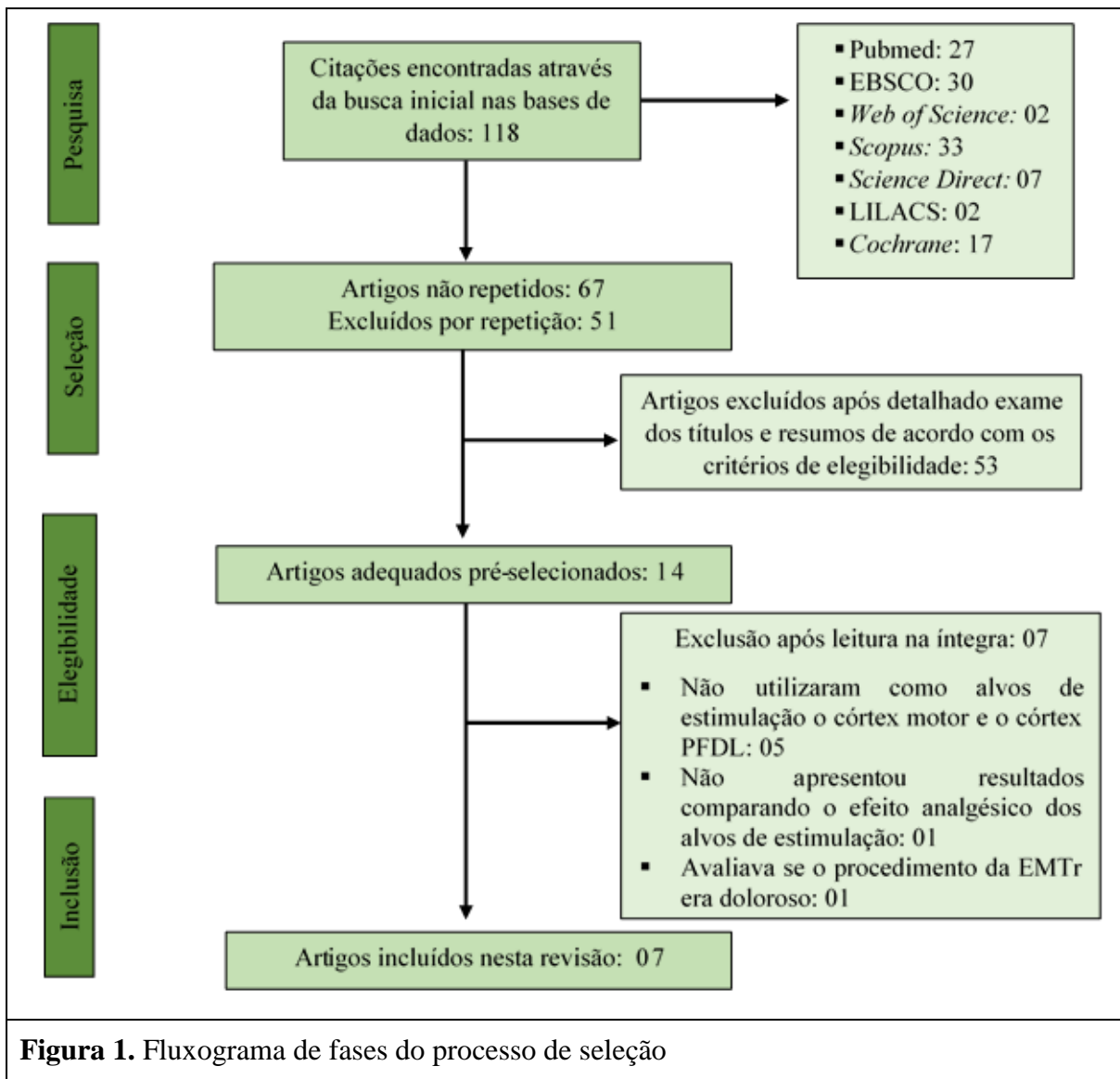
Estudos de revisão de literatura, relato ou série de casos, estudos de meta-análise, teses e dissertações, bem como estudos com animais, foram excluídos dos resultados.

2.3. Seleção dos Estudos

Para a seleção dos estudos, foi realizada primeiramente uma busca nas bases de dados com as estratégias inseridas na Tabela 1. Participaram da busca inicial quatro revisores (EDBA, HHNA, MLC, LKSL) que avaliaram, de maneira independente, títulos e resumos de cada artigo, selecionando aqueles que, a partir destas seções, apresentavam potencial para compor a amostra desta revisão. Os resultados das diferentes bases de dados foram comparados, sendo excluídos os manuscritos repetidos.

A partir desta seleção, os quatro revisores independentes previamente citados, fizeram a leitura completa dos manuscritos selecionados, e definiram aqueles que se enquadraram definitivamente nos critérios de elegibilidade deste estudo. Devido à ausência de divergência na seleção dos artigos, não foi necessário reunião de consenso.

Ao final, foram incluídos na revisão 7 artigos que compararam o efeito analgésico das técnicas de EMTr aplicadas no córtex motor e no córtex PFDL, conforme a Figura 1.



2.4. Coleta de Dados

Após a definição dos estudos, três revisores (PRSA, MLC, HHNA) realizaram a extração dos dados a serem analisados. Com isso, para cada artigo selecionado, foram coletadas as seguintes variáveis: autor principal, ano de publicação, característica da amostra, tipo de dor, parâmetros do estímulo, aparelho, viés e principais resultados. Estas informações encontram-se detalhadas na Tabela 2.

3. Resultados

A pesquisa inicial realizada nas bases de dados permitiu a identificação de 118 citações, entre as quais foram excluídos 51 artigos por estarem indexados em mais de uma base de dados, restando 67 publicações. Após a leitura dos títulos e resumos, foram excluídos 53 artigos que

se encontravam explicitamente discrepantes aos critérios de elegibilidade. Assim, restaram 14 estudos, que foram lidos na íntegra e analisados quanto a consonância com os critérios desta revisão. Destes, foram retirados 7 artigos, sendo designados 7 citações consideradas elegíveis para compor a amostra deste estudo. Esses encontram-se detalhados na Figura 1, que corresponde ao fluxograma de busca desta revisão.

No aspecto da dor, os estudos concentraram-se na dor induzida com o uso de estímulos térmicos (frio e calor) (D. C. de Andrade, Mhalla, Adam, Texeira, & Bouhassira, 2011; Ciampi de Andrade et al., 2014; Graff-Guerrero et al., 2005; Nahmias, Debes, de Andrade, Mhalla, & Bouhassira, 2009; Valmunen et al., 2009) e farmacológicos (Sacco, Prior, Poole, & Nurmikko, 2014), em contrapartida um estudo clínico apresentou a dor característica da fibromialgia (Lee, Kim, Chun, & Kim, 2012).

No que concerne a técnica utilizada, os estudos apresentaram a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) como técnica principal, variando entre modo repetitivo e o uso de alta e baixa frequência; um estudo utilizou a mais a Ressonância Magnética Funcional (RMF) e o Eletroencefalograma (EEG) (Valmunen et al., 2009).

Os resultados obtidos pelos estudos foram analisados separadamente, e podem ser observados a seguir na Tabela 2, junto às demais informações dos artigos.

Tabela 2 – Análise dos artigos de acordo com as características selecionadas para a pesquisa.

AUTOR/ANO	OBJETIVO	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA	DOR/ ESTÍMULO	APARELHO	PRINCIPAIS ACHADOS
Repetitive transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex increases tolerance to human experimental pain. Brain Research.					
Graff-Guerrero <i>et.al.</i> (2005).	- Avaliar se a EMTr* de 1 Hz [†] do PFDL [‡] modifica o limiar e a tolerância na dor experimental.	- 180 indivíduos saudáveis; - 99 homens e 81 mulheres; - Idade entre 18 e 22 anos.	- Teste pressor frio (CPT) como estímulo doloroso.	- Mc-b70 transducer, Dantec MagPro, Medical A/S, Skovlunde, Denmark; - Bobina em forma de 8; - Frequência de 1 Hz.	- Não houve diferenças nas medidas de dor basal entre os grupos para ambas as experiências; -O estudo mostra que durante uma sessão de EMTr de 1 Hz no PFDL direito, a tolerância experimental à dor aumenta de forma altamente seletiva em relação a outras regiões corticais, como PFDL esquerdo ou M1 [¶] bilateral; -Não houve efeito após uma sessão EMTr de 1 Hz em medidas de dor experimental.
Modulation of facial sensitivity by navigated rTMS in healthy subjects					
Valmunen <i>et al.</i> (2009).	- Determinar a influência de EMTr de alta frequência com navegação precisa em termos térmicos faciais e sensibilidade à dor em indivíduos saudáveis.	-29 indivíduos em boa saúde geral, e sem uso de medicamentos regulares, ou abuso de álcool ou drogas; -18 mulheres e 11 homens; -26 destros; -Idade entre 18 e 30 anos.	- Dor térmica induzida.	-TMS** de navegação (eXimia NBS Navigation System and eXimia TMS stimulator, Nexstim Ltd., Helsinki, Finland); - Bobina em forma de 8; - Frequência de 10 Hz.	-A estimulação de M1 diminuiu a capacidade de discriminar a dor de calor; -O Limiar de Dor Calorífica (HPT) aumentou após a estimulação do córtex somatossensorial secundário (S2) e do PFDL; - A estimulação de M1 diminuiu a capacidade de discriminar o calor doloroso sem influenciar o HPT; - O limiar de detecção para o aquecimento inócuo aumentou de forma semelhante após EMTr em todas as áreas corticais estudadas.
Diffuse analgesic effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS) in healthy volunteers					
Nahmias, Debes, Andrade, Mhalla e Bouhassira (2009).	-Investigar os efeitos analgésicos da EMTr unilateral no M1 ou no PFDL em dois modelos de dor experimental em voluntários saudáveis.	- 52 voluntários saudáveis, sem história clínica ou sinais e sintomas de distúrbios do Sistema Nervoso, e que não fizeram uso de medicação no último mês.	- Dor térmica induzida.	-MagPROX100 (Magventure Tonika Elektronik, Farum, Danemark); - Bobina em forma de 8; - Frequência de 10 Hz.	-A estimulação em ambas áreas corticais induziu efeitos analgésicos difusos; -Os efeitos analgésicos foram seletivos, como eles não estavam associados a mudanças nas sensações térmicas não dolorosas; - Os efeitos de uma única sessão de EMTr em M1 ou PFDL em dor experimental pode não depender da ativação de sistemas moduladores descendentes.

Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids					
Andrade, Mhalla, Adam, Teixeira e Bouhassira (2011).	- Investigar o papel dos sistemas opióides endógenos (naloxona) nos efeitos analgésicos induzidos por EMTr.	-36 voluntários saudáveis; -12 mulheres e 24 homens.	-Dor induzida por uma série de estímulos frios de temperatura fixa (5, 10 e 15 °C).	- MagPROX100 (Magriche Tonika Elektronic, Farum, Dinamarca); - Bobina em forma de 8; - Frequência de 10 Hz.	-Envolvimento de sistemas opióides endógenos na analgesia induzida pela EMTr; - A injeção de naloxona diminuiu significativamente os efeitos analgésicos da estimulação do M1, mas não alterou os efeitos da EMTr simulada ou da EMTr no PFDL; - Os efeitos diferenciais da naloxona na estimulação do M1 e PFDL sugerem que os efeitos analgésicos induzidos pela estimulação desses dois sites corticais são mediados por mecanismos diferentes.
The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on fibromyalgia: a randomized sham-controlled trial with 1-mo follow-up					
Lee, Kim D.Y, Chun e Kim Y.G (2012).	-Determinar se a EMTr de baixa frequência aplicada ao PFDL direito ou EMTr de alta frequência aplicada no M1 esquerdo poderia influenciar o nível de dor ou estado de humor em pacientes com fibromialgia intratável.	-15 mulheres com diagnóstico de fibromialgia.	-Fibromialgia.	- Magstim Rapid Magnetic Stimulator (Magstim Company Ltd, Dyfed, United Kingdom); - Bobina circular; - Frequência de 1 e 10 Hz.	- Em ambos os grupos (baixa e alta frequência) os escores do Inventário de Depressão diminuíram significativamente após a EMTr; - O Questionário de Impacto da Fibromialgia mostrou redução significativa dos escores após a EMTr.
Repetitive transcranial magnetic stimulation over primary motor vs non-motor cortical targets; effects on experimental hyperalgesia in healthy subjects					
Sacco, Prior, Poole e Nurmikko (2014).	-Comparar os efeitos analgésicos da EMTr em diferentes locais corticais na hiperalgesia induzida pelo uso tópico de creme de capsaicina.	-14 indivíduos saudáveis; -Oito mulheres e seis homens; -Idade entre 18 e 51 anos.	-Aplicação de creme de capsaicina no pulso direito.	- Nexstim NBS System (Nexstim, Helsinki); - Bobina em forma de 8; - Frequência de 10 Hz.	-A aplicação de capsaicina resultou em mudanças substanciais na sensibilidade térmica tanto ao calor quanto ao frio; - A EMTr sobre o córtex motor primário resulta em um efeito analgésico significativo em comparação com outras áreas corticais.
Repetitive transcranial magnetic stimulation induced analgesia depends on N-methyl-D-aspartate glutamate receptors					
Ciampi de Andrade, Mhalla, Adam, Teixeira e Bouhassira (2014)	-Investigar o papel dos receptores de glutamato N-metil- D- aspartato (NMDA) nos efeitos analgésicos induzidos por EMTr.	- 36 indivíduos saudáveis.	-Dor induzida por estímulos frios.	-MagPROX100 (MagVenture Tonika Elektronic, Farum, Denmark); - Bobina em forma de 8; - Frequência de 10 Hz.	- A Ketamina diminuiu significativamente os efeitos analgésicos da estimulação M1 e PFDL; - A diminuição do efeito analgésico da EMTr não foi associada a alterações nos parâmetros de excitabilidade cortical; - A analgesia induzida por EMTr depende dos receptores de NMDA de glutamato e pode envolver mecanismos de potencialização a longo prazo.

4. Discussão

A dor crônica resulta de alterações plásticas inadequadas do sistema nervoso central e periférico (J.-P. Lefaucheur et al., 2014). Nesse contexto, a Estimulação Magnética Transcraniana tem se estabelecido como uma ferramenta com potenciais benefícios clínicos, pois é capaz de induzir alterações plásticas e assim modular a atividade cerebral, promovendo alterações na excitabilidade cortical que vão além do período de estimulação (Saavedra & Fregni, 2014).

A estimulação do córtex motor primário ativa as suas camadas superficiais, principalmente os interneurônios intracorticais e ainda os neurônios de projeção corticoespinhal (Simis & Fregni, 2010). Essa ativação propaga-se em sentido ortodrômico e antidrômico, e gera uma cascata de eventos sinápticos resultando em modulação de uma extensa rede neuronal que inclui os núcleos talâmicos, sistema límbico, núcleos do tronco cerebral, e medula espinhal (Holsheimer, Nguyen, Lefaucheur, & Manola, 2007; Simis & Fregni, 2010). A EMTr de alta frequência induz a *upregulation* da atividade do receptor NMDA e aumenta a inibição mediada pelo GABA (Drumond Marra et al., 2015).

Como já relatado, os mecanismos analgésicos da EMTr do córtex PFDL parecem não ser os mesmos da estimulação de M1, podendo envolver modulação *top-down* do sistema espinotalâmico medial e um efeito preferencial nos aspectos afetivos e avaliadores da dor (Ciampi de Andrade et al., 2014; Nardone et al., 2016).

As evidências do uso clínico do córtex motor como alvo da EMTr no tratamento da dor crônica já estão melhor estabelecidas (J.-P. Lefaucheur et al., 2014), e poucos estudos tem sugerido um papel do córtex PFDL como alvo para neuromodulação da dor (Nardone et al., 2016). Ademais, muito menos se tem definido, na literatura, em que situações uma técnica seria mais eficaz que a outra.

Nesse sentido, esta revisão sistemática buscou identificar pesquisas na área da dor que comparam a eficácia das técnicas de EMTr aplicadas no córtex motor e no córtex pré-frontal dorsolateral. Como o córtex PFDL encontra-se ainda em processo de estabelecimento de sua eficácia, foram incluídos tanto estudos com amostra clínica como experimental em humanos.

Graff-Guerrero *et al.* (2005) avaliaram se a estimulação em baixa frequência (1Hz) aplicada no córtex PFDL poderia modificar o limiar de percepção e a tolerância à dor experimental induzidos pelo frio e calor em comparação a outros alvos (também em baixa frequência de 1 Hz), em uma amostra de 181 indivíduos saudáveis. Um total de seis grupos de alvos foram comparados em paralelo: os córtex PFDL e M1 dos lados direito e esquerdo, o vértice e um alvo simulado. No primeiro experimento, quando comparou-se o limiar e

tolerância ao frio medido antes e durante a EMTr, demonstrou-se na estimulação do córtex PFDL direito um aumento transitório e estatisticamente significante ($p < 0,001$) no tempo de tolerância tanto da mão esquerda de 17,63 s para 30,94 s como da mão direita de 18,65 s para 26,74 s. Em um segundo experimento, o qual avaliou a persistência do efeito da estimulação prévia por EMTr em alterar, em um momento posterior, o limiar de percepção e tolerância ao frio e calor, porém nenhuma diferença foi obtida. Nenhum outro alvo de estimulação modificou nenhuma das medidas de dor durante ou após a EMTr. Os resultados demonstram, segundo os autores, que a EMTr de 1 Hz do córtex PFDL direito tem um efeito seletivo ao aumentar a tolerância à dor e também sustenta uma preferência do hemisfério direito no processamento da dor.

Sacco *et al.* (2014), por outro lado, compararam os efeitos analgésicos da EMTr de alta frequência (10 Hz) aplicada em M1, córtex PFDL e linha occipital em um experimento de hiperalgesia ao calor induzida pelo uso de creme de capsaicina tópica, quando esta foi aplicada no pulso direito de quatorze indivíduos saudáveis. Inicialmente, a aplicação de capsaicina resultou em mudanças substanciais na sensibilidade térmica ao calor e frio, sem diferenças entre os grupos pré-EMTr e pós-EMTr. Os alvos estimulados não revelaram alterações no limiar de dor ao calor, porém os escores da escala numérica de dor para a curva de hiperalgesia foram significativamente menores após estimulação de M1 em comparação a linha occipital média (-24,7%, $p < 0,001$) e ao córtex PFDL (-18,3%, $p < 0,02$). O estudo concluiu que a EMTr sobre o córtex motor primário resulta em um efeito analgésico significativo em comparação com outras áreas corticais.

Andrade *et al.* (2011) investigaram o papel do sistema de opióides endógenos no efeito analgésico induzido pela EMTr de alta frequência (10 Hz) em 36 indivíduos saudáveis após dor induzida pelo frio, em um estudo placebo-controlado. Houve diminuição significativa do limiar de dor induzida pelo frio na mão esquerda com a estimulação de M1 do lado direito após a injeção de naloxona (antagonista opióide) por via intravenosa ($p < 0,001$), o que não foi verificado na estimulação do córtex PFDL direito, bem como nos controles, seja a estimulação simulada, seja com a infusão de solução salina. Quando avaliado a pontuação na EVA com estímulos fixos de temperatura (5, 10 e 15° C), os efeitos da EMTr do córtex motor foram significativamente menores após a infusão de naloxona ($F=4,86$, $P < 0,001$). Os autores afirmam que os efeitos diferenciados da naloxona na estimulação de M1 e do córtex PFDL sugerem que os efeitos analgésicos induzidos pela estimulação desses dois alvos são mediados por mecanismos diferentes. Os opióides endógenos demonstram estar envolvidos nos efeitos analgésicos da estimulação magnética transcraniana repetitiva do córtex motor. Ainda segundo os pesquisadores, em relação ao córtex PFDL direito, os mecanismos de ação após EMTr

podem depender de interações corticocorticais não-opioidérgicas com áreas envolvidas na percepção da dor (por exemplo, o cíngulo anterior e/ou ínsula) ou com estruturas diencefálicas subcorticais, nomeadamente através de alça corticotalamocortical, a envolver provável liberação de serotonina e dopamina.

Ciampi de Andrade *et al.* (2014), em um estudo cruzado, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, investigaram o papel dos receptores glutamatérgicos tipo NMDA (N-metil-D-aspartato) após uma sessão de EMTr de alta frequência (10 Hz) aplicada nos lados direitos de M1, córtex PFDL e em um controle divididos em três grupos paralelos com 12 voluntários saudáveis cada. Foram avaliadas diferenças após o uso de cetamina, um antagonista NMDA. A sessão foi repetida em 2 semanas com o uso de solução salina (sem cetamina). Foi avaliado o limiar de dor induzida pelo frio na eminência tenar da mão esquerda antes, logo após e 1 h após cada sessão. A Injeção de cetamina diminuiu o efeito analgésico induzida pela EMTr ativa, seja na análise intragrupos (em M1, $p = 0,007$; em córtex PFDL, $p = 0,039$) seja na análise entre os grupos ($F = 8,54$, $P = 0,039$). porém sem alterações nos parâmetros de excitabilidade cortical medidos por registro eletrofisiológico, os quais também não foram influenciados pelo EMTr após a administração de solução salina. Os resultados sugerem que os receptores glutamatérgicos tipo NMDA podem participar dos mecanismos da analgesia induzida pela EMTr, e, nesse sentido, envolver mecanismos de potencialização de longo prazo.

Lee *et al.* (2012), em um ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, com uma pequena amostra composta por quinze mulheres com fibromialgia intratável, compararam os efeitos, em dez sessões consecutivas, da EMTr de baixa frequência (1 Hz) aplicada no córtex PFDL direito e da EMTr de alta frequência (10 Hz) aplicada em M1 esquerdo em influenciar o nível de dor ou estado de humor nesses pacientes. No grupo de baixa frequência (PFDL), o score do Inventário de Depressão de Beck (BDI) diminuiu significativamente em 1 mês de seguimento ($p = 0,025$); já a pontuação na Escala Visual Analógica (EVA) e no Questionário de Impacto da Fibromialgia (QIF) diminuíram apenas, significativamente, imediatamente após a intervenção. No grupo de alta frequência (M1), a pontuação na EVA, no QIF e no BDI também diminuíram apenas, significativamente, imediatamente após a intervenção. As evidências desse estudo apontam principalmente para um papel da EMTr de baixa frequência no tratamento a longo prazo de fibromialgia. Adicionalmente, os achados deste estudo são os primeiros a mostrar os efeitos, embora que imediatos, da EMTr do córtex PFDL direito ou do córtex motor esquerdo em relação à depressão e como modulador da dor nessa população, com os maiores efeitos obtidos no grupo PFDL.

Nahmias *et al.* (2009), em um estudo cruzado, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, investigaram os efeitos analgésicos de uma sessão única de EMTr de alta frequência

(10 Hz) aplicada no lado direito em M1 ou no córtex PFDL em dois modelos de dor experimental em 52 voluntários saudáveis, divididos em dois grupos em paralelo. Na primeira série de experiências, a análise dos efeitos da EMTr sobre detecção térmica (calor e frio) revelou um aumento significativo dos limiares de dor térmica, medidos para ambas as mãos e o pé esquerdo, sendo este efeito mais marcado para o frio, com $p < 0,005$ após 1h no pé esquerdo; e $p < 0,01$ em teste *post hoc* para ambas as mãos em 5 min e 1h após. Como observado, em geral, esses efeitos duraram pelo menos 1 h e foram seletivos, pois não foram associados com mudanças em medidas de sensações térmicas não dolorosas. Ressalta-se que o tamanho do efeito em aumentar o limiar de dor térmica foi grande ($R > 0,5$) na na estimulação de M1 e variou de médio ($R > 0,3$ e $< 0,5$) a grande ($R > 0,5$) quando aplicada no córtex PFDL apesar que ambos alvos não diferiram na intensidade de dor (EVA) em estímulos dolorosos supralimiais. Na segunda série de experiências, os autores mediram o recrutamento do reflexo nociceptivo RIII em ambos membros inferiores – evocado pela estimulação elétrica transcutânea de fibras A-delta e C do nervo sural e gravado no bíceps femoral ipsilateral, e não obtiveram efeito significativo. Os achados demonstram que a EMTr de M1 ou córtex PFDL do lado direito induz um efeito analgésico difuso e seletivo em voluntários saudáveis. A falta de efeito sobre o reflexo RIII sugere que tais efeitos analgésicos podem não depender da ativação de sistemas inibidores descendentes.

Valmunen *et al.* (2009) avaliaram a modulação da sensibilidade térmica da pele da face em 28 indivíduos saudáveis por EMTr de alta frequência (10 Hz) por técnica de localização por neuronavegação em M1 na área dos músculos da mímica facial, no córtex somatossensorial primário (S1) na área que representa a bochecha, e nos córtices PFDL e somatossensorial secundário (S2); o local de controle foi o córtex occipital (OCC). O estudo foi baseado na teoria da detecção de sinal, ao investigar se as mudanças induzidas pela EMTr no limiar de dor referem-se a uma alteração na capacidade discriminativa do sujeito (fator sensorial) ou viés de resposta (fator não sensorial). O limiar de dor induzida pelo calor aumentou após estimulação de S2 ($p < 0,01$ em 0' e $p < 0,005$ em 45'), mas também 45 minutos após a estimulação do córtex PFDL ($p < 0,01$) e OCC ($p < 0,005$). A estimulação de S2 produziu a hipoalgesia ao calor mais efetiva e duradoura, com $p < 0,05$ em 120' para um aumento do limiar em $3,6^\circ$, o qual foi associada com diminuição da capacidade discriminativa ($p < 0,01$ em 0') e aumento do viés de resposta ($p < 0,005$ em 120'). O limiar de dor induzida pelo frio foi elevado após estimulação de S2 apenas em homens. A estimulação da M1 não influenciou o limiar de dor. O limiar de detecção para o aquecimento inócua aumentou de forma semelhante após o EMTr de M1, S1, PFDL, S2 e OCC; a sensibilidade ao resfriamento inócua melhorou transitoriamente após EMTr em S1.

Os resultados de Valmunen *et al.* (2009) indicam que a EMTr por neuronavegação em S2 pode produzir analgesia na face através de múltiplos mecanismos, em parte dependendo do gênero, e envolvendo diminuição da capacidade discriminativa como também pelo aumento do viés de resposta. Apesar da limitação metodológica por utilizar um aparelho de EMTr bifásico que poderia causar co-ativação de M1 e S1 pela proximidade anatômica, sendo menos preciso do que um aparelho monofásico, ainda assim seria possível uma diferenciação com o estímulo no córtex PFDL localizado mais distante, porém este foi menos significativo que o controle (OCC).

Verifica-se que existem poucos estudos na literatura comparando diretamente as técnicas de EMTr aplicadas no córtex motor e no córtex pré-frontal dorsolateral. Um único estudo clínico (Lee et al., 2012) investigou e comparou diretamente aqueles alvos em uma condição clínica de dor, no caso, em pacientes com fibromialgia.

De fato, seis dos sete estudos comparam os efeitos da EMTr na dor experimentalmente provocada em indivíduos saudáveis. Foram estudos heterogêneos quanto aos métodos de indução da dor e padrão de estimulação. Os dados obtidos a partir de estudos experimentais não podem ser transpostos para questões clínicas, mas os desfechos, por exemplo, de mudanças na intensidade e dos limiares de dor podem subsidiar estudos clínicos embasados.

O possível papel da estimulação do córtex PFDL no tratamento da dor ainda não é certo e foi pouco investigada, embora exista eficácia comprovada da estimulação do córtex PFDL no tratamento da depressão, bem como uma relação conhecida entre depressão e dor crônica (J.-P. Lefaucheur et al., 2014). O córtex pré-frontal dorsolateral (PFDL) é uma região funcional e estruturalmente heterogênea e um ponto-chave de várias redes cerebrais, implicadas no processamento cognitivo, afetivo e sensorial. Assim sendo, o PFDL é comumente ativado em estudos experimentais de dor e mostra uma função anormalmente aumentada em populações de dor crônica (Seminowicz & Moayedí, 2017).

Embora o córtex motor seja um alvo definido para o controle da dor neuropática, com nível A de evidência para a EMTr de alta frequência aplicada na área motora contralateral, e o córtex pré-frontal tenha sido investigado para uma série de condições de dor nociceptiva (Seminowicz & Moayedí, 2017), poucos estudos foram publicados em condições de dor crônica para esse último alvo (J.-P. Lefaucheur et al., 2014).

Na dor neuropática, por exemplo, apenas dois estudos pilotos, com menos de 10 pacientes cada, avaliaram o papel do córtex PFDL no tratamento da dor (Borekardt et al., 2009; Sampson et al., 2011). O primeiro estudo, sugeriu alívio da dor e aumento do limiar de dor térmica e mecânica, com a estimulação de alta frequência aplicada no córtex PFDL esquerdo.

O segundo estudo sugeriu alívio da dor com a estimulação de baixa frequência no córtex PFDL direito

Na fibromialgia, uma condição fortemente associada com depressão, existem mais estudos acerca da aplicação da técnica de EMTr no córtex PFDL, embora ainda não existam pelo menos dois estudos controlados e independentes com número de adequado de participantes recebendo estimulação ativa e simulada tanto para a estimulação com baixa frequência no córtex PFDL direito, seja com alta frequência aplicada no córtex PFDL esquerdo, que possam estabelecer algum grau de recomendação (J.-P. Lefaucheur et al., 2014).

Dois estudos pilotos, com menos de 10 pacientes em cada um, sugeriram um efeito de alívio da dor em pacientes com dor neuropática seja com baixa frequência no córtex PFDL direito, seja com alta frequência aplicada no córtex PFDL esquerdo, independente das mudanças no estado de humor induzidas pela estimulação (Borckardt et al., 2009; Sampson et al., 2011). Um ensaio clínico com EMTr de alta frequência aplicada no córtex PFDL esquerdo, em 20 pacientes com fibromialgia e depressão, demonstrou eficácia analgésica (Short et al., 2011). Outro estudo, com 10 pacientes, confirmou a eficácia da estimulação de alta frequência do córtex PFDL esquerdo, porém demonstrou que a estimulação de baixa frequência do córtex PFDL direito parece ser mais eficaz (Lee et al., 2012). Outro estudo, com mais de 20 pacientes, avaliou a estimulação de baixa frequência do córtex PFDL direito em pacientes com fibromialgia e depressão e não obteve efeito analgésico algum (Carretero et al., 2009).

Nessa revisão sistemática, podemos observar que apenas 3 dos 6 artigos de dor experimental utilizaram parâmetros que possuem algum grau de evidência quando aplicado no córtex PFDL como antes mencionado, como baixa frequência no lado direito (Graff-Guerrero et al., 2005; Valmunen et al., 2009) e alta frequência no lado esquerdo (Sacco et al., 2014). A estimulação de M1 foi realizada com alta frequência no lado contralateral a dor induzida em 5 dos 6 artigos experimentais. O estudo clínico de Lee *et al.* (2012) aplicou baixa frequência no lado direito do córtex PFDL e alta frequência em M1 esquerdo.

Esta revisão tem algumas potenciais limitações. É importante ressaltar a presença de apenas um estudo com uma amostra clínica, o que pode influenciar a generalização dos resultados, ou seja, a validade externa da revisão, considerando que pacientes com dor crônica apresentam alterações plásticas no sistema nervoso diferentemente de pacientes em situações de dor agudamente induzida. Outra limitação foi a avaliação do tamanho do efeito dos resultados na maioria dos estudos experimentais que não foram encontrados no texto do artigo. Por fim, uma limitação diz respeito à restrição da estratégia metodológica pré-definida, o que pode ter resultado não inclusão de estudos relevantes presentes em teses e dissertações excluídas pelos critérios de elegibilidade.

5. Conclusões

A maioria dos estudos incluídos nesta revisão que investigou o efeito analgésico da EMTr aplicado no córtex motor e no córtex PFDL consistiu em experimentos de dor induzida em indivíduos saudáveis. Foi demonstrado que a EMTr de 10 Hz (alta frequência) aplicada em M1 pode induzir um efeito analgésico difuso e seletivo, de modo significativo em comparação com outras áreas corticais. Acredita-se que os opioides endógenos estejam envolvidos nesses efeitos da EMTr em M1, assim como os receptores glutamatérgicos semelhantes à NMDA, sendo este último provavelmente a partir de mecanismos de potenciação de longo prazo. No entanto, para EMTr aplicada ao córtex PFDL direito, um papel de estimulação de 1 Hz (baixa frequência) é adicionado, com um efeito seletivo, aumentando a tolerância à dor, e também apoiando uma preferência do hemisfério direito no processamento da dor; É provável que os mecanismos de ação da EMTr nesta área possam depender de interações corticocorticais não opioidérgicas. Em ambos os alvos, os efeitos analgésicos não parecem depender da ativação de sistemas inibitórios descendentes. Os resultados do único estudo clínico apontam principalmente para um papel modulador da EMTr de 1 Hz aplicado no córtex PFDL no tratamento a longo prazo de pacientes com fibromialgia.

Futuras investigações devem comparar o papel desses dois alvos, em especial parâmetros como lado de aplicação e a frequência. Nos pacientes com fibromialgia alguns aspectos clínicos devem ser incluídos nos desfechos como sensório-discriminativo, afetivo-emocional e componentes cognitivos. Uma abordagem personalizada deve reduzir a variabilidade muito alta na resposta analgésica da EMTr entre indivíduos (J.-P. Lefaucheur et al., 2014).

6. Financiamento

A presente revisão sistemática foi realizada sem a necessidade de financiamento público ou privado, com recursos dos próprios pesquisadores.

REFERÊNCIAS

- Andrade, D. C. de, Mhalla, A., Adam, F., Texeira, M. J., & Bouhassira, D. (2011). Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids. *Pain, 152*(2), 320–326. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.10.032>
- Avery, D. H., Zarkowski, P., Krashin, D., Rho, W.-K., Wajdik, C., Joesch, J. M., ... Roy-Byrne, P. (2015). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic widespread pain: a randomized controlled study. *The Journal of ECT, 31*(1), 57–66. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000125>
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet (London, England), 1*(8437), 1106–1107. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2860322>
- Borckardt, J. J., Smith, A. R., Reeves, S. T., Madan, A., Shelley, N., Branham, R., ... George, M. S. (2009). A pilot study investigating the effects of fast left prefrontal rTMS on chronic neuropathic pain. *Pain Medicine (Malden, Mass.), 10*(5), 840–849. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00657.x>
- Carretero, B., Martín, M. J., Juan, A., Pradana, M. L., Martín, B., Carral, M., ... García-Toro, M. (2009). Low-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with fibromyalgia and major depression. *Pain Medicine, 10*(4), 748–753. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00625.x>
- Ciampi de Andrade, D., Mhalla, A., Adam, F., Texeira, M. J., & Bouhassira, D. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation induced analgesia depends on N-methyl-D-aspartate glutamate receptors. *Pain, 155*(3), 598–605. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.12.022>
- Drumond Marra, H. L., Myczkowsk, M. L., Mia Memoria, C., Aranaut, D., Leite Ribeiro, P., Sardinha Mansur, C. G., ... Forlenza, O. V. (2015). Transcranial Magnetic Stimulation to Address Mild Cognitive Impairment in the Elderly: A Randomized Controlled Study. *Behavioural Neurology*. Retrieved from <https://www.hindawi.com/journals/bn/aa/287843/>
- Galhardoni, R., Correia, G. S., Araujo, H., Yeng, L. T., Fernandes, D. T., Kaziyama, H. H., ... Ciampi De Andrade, D. (2015). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Chronic Pain: A Review of the Literature. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 96*, S156–S172. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.11.010>
- Graff-Guerrero, A., González-Olvera, J., Fresán, A., Gómez-Martín, D., Méndez-Núñez, J. C., & Pellicer, F. (2005). Repetitive transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex increases tolerance to human experimental pain. *Brain Research. Cognitive Brain Research, 25*(1), 153–160. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.05.002>
- Hallett, M. (2007). Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron, 55*(2), 187–199. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>
- Holsheimer, J., Nguyen, J. P., Lefaucheur, J. P., & Manola, L. (2007). Cathodal, anodal or bifocal stimulation of the motor cortex in the management of chronic pain? *Acta Neurochirurgica, Supplementum, 97*(97 PART 2), 57–66. https://doi.org/10.1007/978-3-211-33081-4_7

- Lee, S. J., Kim, D. Y., Chun, M. H., & Kim, Y. G. (2012). The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on fibromyalgia: a randomized sham-controlled trial with 1-mo follow-up. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, *91*(12), 1077–1085. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3182745a04>
- Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., ... Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, *125*, 2150–2206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
- Lefaucheur, J. P., Drouot, X., Menard-Lefaucheur, I., Keravel, Y., & Nguyen, J. P. (2006). Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology*, *67*(9), 1568–1574. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000242731.10074.3c>
- Nahmias, F., Debes, C., de Andrade, D. C., Mhalla, A., & Bouhassira, D. (2009). Diffuse analgesic effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers. *Pain*, *147*(1–3), 224–232. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.09.016>
- Nardone, R., Höller, Y., Langthaler, P. B., Lochner, P., Golaszewski, S., Schwenker, K., ... Trinkka, E. (2016). rTMS of the prefrontal cortex has analgesic effects on neuropathic pain in subjects with spinal cord injury. *Spinal Cord*, *55*, 20. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1038/sc.2016.87>
- Saavedra, L. C., & Fregni, F. (2014). Transcranial magnetic stimulation. In: CUKIERT, A. (Ed.). *Functional neurosurgery*. São Paulo: Alaúde, 2014. p. 659-676. In A. CUKIERT (Ed.), *Functional neurosurgery* (pp. 659–676). São Paulo, Brazil: Alaúde.
- Sacco, P., Prior, M., Poole, H., & Nurmikko, T. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation over primary motor vs non-motor cortical targets; effects on experimental hyperalgesia in healthy subjects. *BMC Neurology*, *14*(1), 166. <https://doi.org/10.1186/s12883-014-0166-3>
- Sampson, S. M., Kung, S., McAlpine, D. E., & Sandroni, P. (2011). The use of slow-frequency prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in refractory neuropathic pain. *The Journal of ECT*, *27*(1), 33–37. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e31820c6270>
- Seminowicz, D. A., & Moayedi, M. (2017). The Dorsolateral Prefrontal Cortex in Acute and Chronic Pain. *Journal of Pain*, *18*(9), 1027–1035. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.03.008>
- Short, E. B., Borckardt, J. J., Anderson, B. S., Frohman, H., Beam, W., Reeves, S. T., & George, M. S. (2011). Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: A randomized, controlled pilot study. *Pain*, *152*(11), 2477–2484. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.05.033>
- Simis, M., & Fregni, F. (2010). Transcranial magnetic stimulation and neuromodulation. In A. Cukiert (Ed.), *Neuromodulation* (pp. 369–385). São Paulo, Brazil: Alaúde.
- Valmunen, T., Pertovaara, A., Taiminen, T., Virtanen, A., Parkkola, R., & Jääskeläinen, S. K. (2009). Modulation of facial sensitivity by navigated rTMS in healthy subjects. *Pain*, *142*(1–2), 149–158. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.12.031>

CAPÍTULO IV

ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA *VERSUS* ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NO TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA POR TRAUMATISMO DO PLEXO BRAQUIAL: ENSAIO CLÍNICO PILOTO, CRUZADO, PLACEBO-CONTROLADO

*Transcranial Magnetic Stimulation versus Transcranial Direct Current Stimulation
in the Treatment of Neuropathic Pain after Brachial Plexus Injury:
Pilot, Crossover, Placebo-controlled, Clinical Trial*

Erickson Duarte Bonifácio de Assis¹, Suellen Marinho Andrade^{1*}

¹Laboratório de Estudos em Envelhecimento Humano e Neurociências, Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, Universidade Federal da Paraíba – UFPB.

Correspondência: *Suellen Marinho Andrade. Departamento de Fisioterapia. Laboratório de Estudos em Envelhecimento Humano e Neurociências. Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências da Saúde – Departamento de Fisioterapia. Cidade Universitária – Campus I – Castelo Branco – João Pessoa – PB – Brasil. CEP: 58051-900. E-mail: suellenandrade@gmail.com

Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos: RBR-5xnjbc, em 03 de agosto de 2018.

RESUMO

A dor neuropática tem alta prevalência em pacientes vítimas de traumatismo do plexo braquial, sendo os casos refratários tratados cirurgicamente. Com o desenvolvimento das técnicas de estimulação não-invasiva, esses pacientes têm mais uma oportunidade de tratamento clínico, porém não existem estudos randomizados e controlados que avaliem a eficácia dessas técnicas em pacientes com dor neuropática por traumatismo do plexo braquial (DNTPB). O presente estudo tem o objetivo de avaliar e comparar a efetividade das técnicas de Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMTr) e Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) no tratamento da dor em pacientes com DNTPB. Foi realizado um estudo piloto randomizado e placebo-controlado, cruzado, em um amostra de vinte pacientes, randomicamente alocados em 1 de 2 grupos na ordem de 1:1; o grupo 1 recebeu estimulação ativa (EMTr seguida de ETCC ou ETCC seguida de EMTr) e o grupo 2 recebeu estimulação simulada (EMTr seguida de ETCC ou ETCC seguida de EMTr). Cada bloco de estimulação consistiu de 5 sessões consecutivas, onde o paciente recebeu EMTr ou ETCC, com intervalo entre os blocos de tratamento de 30 dias. Os participantes do grupo 2 que não apresentaram resposta foram convidados a receber estimulação ativa após seguimento de 30 dias. Avaliações foram realizadas em cada grupo antes do início do protocolo, após cada bloco de 5 sessões de EMTr ou ETCC, e após o seguimento de 30 dias. O desfecho primário foi a melhora na intensidade da Escala Visual Analógica (EVA), enquanto os desfechos secundários foram o Questionário de McGill, o IDATE – Inventário de Ansiedade Traço-Estado, e o SF-36, na avaliação da melhora dos descritores multidimensionais da dor, da ansiedade e da qualidade vida, respectivamente. Verificou-se que a EMTr e a ETCC são ambas eficazes na redução da dor e dos desfechos secundários, sendo a EMTr superior, especialmente em reduzir a intensidade da dor paroxística e na melhora dos aspectos multidimensionais da dor.

Palavras-chave: Estimulação Magnética Transcraniana; Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; Dor Neuropática; Traumatismo do Plexo Braquial.

ABSTRACT

Neuropathic pain has a high prevalence in patients with brachial plexus injury, with refractory cases treated surgically. With the development of noninvasive stimulation techniques, patients have another opportunity for clinical treatment, but there are no randomized controlled trials that present techniques in patients with neuropathic pain after brachial plexus injury (NPBPI). The present study aims to comparatively evaluate the technique of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) and Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in the treatment of patients with NPBPI. A randomized, placebo-controlled, crossover design pilot trial was conducted in a sample of twenty patients randomly allocated in 1 of 2 groups on the order of 1: 1; group 1 received active stimulation (rTMS followed by tDCS or tDCS followed by rTMS) and group 2 received simulated stimulation (rTMS followed by tDCS or tDCS followed by rTMS). Each pacing block consisted of 5 consecutive sessions, where the patient received rTMS or tDCS, with interval between the 30-day treatment blocks. Participants in group 2 who did not respond were invited to receive active stimulation after 30-day follow-up. Evaluations were performed in each group prior to initiation of the protocol, after each block of 5 rTMS or tDCS sessions, and after the 30-day follow-up. The primary endpoint was pain improvement in the Visual Analogic Scale (VAS), while the secondary outcomes were the McGill Questionnaire, the STATE- State-Trait Anxiety Inventory, and the SF-36, in assessing the improvement of multidimensional pain descriptors, anxiety and quality of life, respectively. It has been found that rTMS and tDCS are both effective in reducing pain and secondary outcomes, with rTMS being superior, especially in reducing the intensity of paroxysmal pain and improving multidimensional aspects of pain.

Keywords: Transcranial Magnetic Stimulation; Transcranial Direct Current Stimulation; Neuropathic Pain; Brachial Plexus Injury.

CAPÍTULO IV

ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA *VERSUS* ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NO TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA POR TRAUMATISMO DO PLEXO BRAQUIAL: ENSAIO CLÍNICO PILOTO, CRUZADO, PLACEBO-CONTROLADO

*Transcranial Magnetic Stimulation versus Transcranial Direct Current Stimulation
in the Treatment of Neuropathic Pain after Brachial Plexus Injury:
Pilot, Crossover, Placebo-controlled, Clinical Trial*

Erickson Duarte Bonifácio de Assis¹, Suellen Marinho Andrade^{1*}

¹Laboratório de Estudos em Envelhecimento Humano e Neurociências, Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, Universidade Federal da Paraíba – UFPB.

Correspondência: *Suellen Marinho Andrade. Departamento de Fisioterapia. Laboratório de Estudos em Envelhecimento Humano e Neurociências. Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências da Saúde – Departamento de Fisioterapia. Cidade Universitária – Campus I – Castelo Branco – João Pessoa – PB – Brasil. CEP: 58051-900. E-mail: suellenandrade@gmail.com

Registro Brasileiro de Ensaaios Clínicos: RBR-5xnjbc, em 03 de agosto de 2018.

RESUMO

A dor neuropática tem alta prevalência em pacientes vítimas de traumatismo do plexo braquial, sendo os casos refratários tratados cirurgicamente. Com o desenvolvimento das técnicas de estimulação não-invasiva, esses pacientes têm mais uma oportunidade de tratamento clínico, porém não existem estudos randomizados e controlados que avaliem a eficácia dessas técnicas em pacientes com dor neuropática por traumatismo do plexo braquial (DNTPB). O presente estudo tem o objetivo de avaliar e comparar a efetividade das técnicas de Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMTr) e Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) no tratamento da dor em pacientes com DNTPB. Foi realizado um estudo piloto randomizado e placebo-controlado, cruzado, em um amostra de vinte pacientes, randomicamente alocados em 1 de 2 grupos na ordem de 1:1; o grupo 1 recebeu estimulação ativa (EMTr seguida de ETCC ou ETCC seguida de EMTr) e o grupo 2 recebeu estimulação simulada (EMTr seguida de ETCC ou ETCC seguida de EMTr). Cada bloco de estimulação consistiu de 5 sessões consecutivas, onde o paciente recebeu EMTr ou ETCC, com intervalo entre os blocos de tratamento de 30 dias. Os participantes do grupo 2 que não apresentaram resposta foram convidados a receber estimulação ativa após seguimento de 30 dias. Avaliações foram realizadas em cada grupo antes do início do protocolo, após cada bloco de 5 sessões de EMTr ou ETCC, e após o seguimento de 30 dias. O desfecho primário foi a melhora na intensidade da Escala Visual Analógica (EVA), enquanto os desfechos secundários foram o Questionário de McGill, o IDATE – Inventário de Ansiedade Traço-Estado, e o SF-36, na avaliação da melhora dos descritores multidimensionais da dor, da ansiedade e da qualidade vida, respectivamente. Verificou-se que a EMTr e a ETCC são ambas eficazes na redução da dor e dos desfechos secundários, sendo a EMTr superior, especialmente em reduzir a intensidade da dor paroxística e na melhora dos aspectos multidimensionais da dor.

Palavras-chave: Estimulação Magnética Transcraniana; Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; Dor Neuropática; Traumatismo do Plexo Braquial.

ABSTRACT

Neuropathic pain has a high prevalence in patients with brachial plexus injury, with refractory cases treated surgically. With the development of noninvasive stimulation techniques, patients have another opportunity for clinical treatment, but there are no randomized controlled trials that present techniques in patients with neuropathic pain after brachial plexus injury (NPBPI). The present study aims to comparatively evaluate the technique of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) and Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in the treatment of patients with NPBPI. A randomized, placebo-controlled, crossover design pilot trial was conducted in a sample of twenty patients randomly allocated in 1 of 2 groups on the order of 1: 1; group 1 received active stimulation (rTMS followed by tDCS or tDCS followed by rTMS) and group 2 received simulated stimulation (rTMS followed by tDCS or tDCS followed by rTMS). Each pacing block consisted of 5 consecutive sessions, where the patient received rTMS or tDCS, with interval between the 30-day treatment blocks. Participants in group 2 who did not respond were invited to receive active stimulation after 30-day follow-up. Evaluations were performed in each group prior to initiation of the protocol, after each block of 5 rTMS or tDCS sessions, and after the 30-day follow-up. The primary endpoint was pain improvement in the Visual Analogic Scale (VAS), while the secondary outcomes were the McGill Questionnaire, the STATE- State-Trait Anxiety Inventory, and the SF-36, in assessing the improvement of multidimensional pain descriptors, anxiety and quality of life, respectively. It has been found that rTMS and tDCS are both effective in reducing pain and secondary outcomes, with rTMS being superior, especially in reducing the intensity of paroxysmal pain and improving multidimensional aspects of pain.

Keywords: Transcranial Magnetic Stimulation; Transcranial Direct Current Stimulation; Neuropathic Pain; Brachial Plexus Injury.

1. Introdução

As lesões traumáticas do plexo braquial são diagnosticadas em mais de 1% dos pacientes atendidos em unidade de emergência (Midha, 1997). Segundo Flores (2006) não existem taxas de incidência de lesão de plexo braquial na população brasileira, e mesmo nos Estados Unidos essa taxa é calculada indiretamente a partir da incidência de trauma raquimedular e de trauma cranioencefálico, estimando-se um número entre 0,6 e 3,9 por 100000 habitantes ao ano (Kalsbeek et al., 1980). Atualmente sua incidência deve estar crescendo devido ao aumento do número de acidentes com veículos motorizados de alta velocidade, especialmente nas grandes cidades (Faglioni et al., 2014).

Em geral essas lesões acarretam quadros clínicos altamente incapacitantes, e muitas vezes definitivos, com sérias consequências socioeconômicas (Teixeira, 2011). Além dos déficits motores, sensitivos e autonômicos que comprometem a qualidade de vida desses pacientes, a dor representa um fardo adicional (Teixeira et al., 2015), e afeta 67 a 71% dos pacientes (Flores, 2006; Treede et al., 2008).

A prevalência de dor neuropática nesses pacientes é alta, alcançando 95% em algumas séries (Ciaramitaro et al., 2010). A dor ocorre por desaferenciação, ou seja, pela perda da aferência sensitiva, sendo mais comum em lesões pré-ganglionares, quando há avulsão do plexo braquial (APB) e em lesões completas do plexo braquial (Teixeira, 2011). A dor geralmente é intensa, localizada principalmente em antebraço e mão, sob a forma de uma sensação de queimação contínua associada a paroxismos de dor aguda, e indica algum grau de desaferenciação e é fortemente relacionada com APB, em cerca de 90% dos casos (Parry, 1980).

Os casos refratários são frequentemente tratados com técnicas cirúrgicas de neuroablação e neuromodulação, com taxas de sucesso variável (Teixeira et al., 2015), porém nas últimas décadas, técnicas não-invasivas de neuromodulação estão trazendo de volta o uso da estimulação elétrica como ferramenta na modulação da atividade cerebral na prática clínica, em diversas patologias (Simis & Fregni, 2010).

Uma vez que, a dor crônica resulta de alterações plásticas inadequadas do sistema nervoso central e periférico (J.-P. Lefaucheur et al., 2014), terapias elétricas não-invasivas como a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) vem há algum tempo se desenvolvendo (Lefaucheur et al., 2017) como opção terapêutica, inclusive na dor neuropática refratária, dadas as evidências em modular a atividade de uma extensa rede neuronal (Attal et al., 2016; Simis e Fregni, 2010).

A EMTr constitui um método seguro de estimulação cerebral não-invasiva e que apresenta efeitos positivos em pacientes com dor neuropática refratária a tratamento

medicamentoso, e que acomete a face e membros seja devido a lesão do sistema nervoso central ou periférico (J. P. Lefaucheur et al., 2006; J P Lefaucheur et al., 2001), atualmente, com nível A de recomendação quanto ao efeito analgésico da EMTr de alta frequência aplicada no córtex motor (M1) contralateral ao lado da dor. A estimulação de M1 ativa os interneurônios intracorticais e ainda os neurônios de projeção corticoespinhal, e gera uma cascata de eventos sinápticos, resultando em modulação de uma extensa rede neuronal que inclui os núcleos talâmicos, sistema límbico, núcleos do tronco cerebral, e medula espinhal (Holsheimer et al., 2007; Simis & Fregni, 2010). A EMTr de alta frequência induz a *upregulation* da atividade do receptor NMDA e aumenta a inibição mediada pelo GABA (Drumond Marra et al., 2015).

As evidências também apontam o córtex motor como alvo preferencial da ETCC anódica na abordagem de pacientes com dor crônica, conforme estudos clínicos randomizados em pacientes com dor central após lesão medular e na fibromialgia, ou em pacientes com dor neuropática de origem periférica, como trigeminalgia e radiculopatia (Lefaucheur *et al.*, 2017) Segundo Cruccu *et al.* (2016), os mecanismos analgésicos subjacentes à ETCC ainda não estão claros. Entretanto, estudos em modelos animais e observações em seres humanos demonstram que a estimulação do córtex motor reduz a hiperatividade dos núcleos talâmicos e do tronco encefálico relacionados à dor (Garcia-Larrea & Peyron, 2007).

No presente ensaio clínico, avaliamos e comparamos o efeito analgésico das técnicas de EMTr e ETCC aplica em M1 em pacientes como DNTPB. Nossa hipótese é que as estimulações ativas sejam superiores a placebo. Até onde temos conhecimento, nenhum estudo clínico randomizado avaliou previamente tal efeito nessa população c, sendo que apenas um único estudo comparou as técnicas de EMTr e ETCC no tratamento da dor em situação clínica distinta (Attal et al., 2016).

2. Material e Métodos

Foi conduzido um ensaio clínico piloto, placebo-controlado, duplo-cego e aleatorizado, cruzado, em conformidade com as diretrizes CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) (Eldridge et al., 2016; Moher et al., 2010), envolvendo pacientes com dor neuropática por traumatismo do plexo braquial, egressos do ambulatório de um hospital público referência em trauma, especializado em patologias de natureza traumática do plexo braquial e de nervos periféricos. Os pacientes selecionados foram submetidos a sessões de EMTr e ETCC, realizadas em laboratório institucional de neuromodulação.

O estudo foi realizado respeitando os princípios éticos expressos na Declaração de Helsinque (World Medical Association, 2013), sendo previamente aprovado por um comitê de

ética e pesquisa institucional. O protocolo desse estudo encontra-se registrado na plataforma “ensaiosclínicos.gov.br” sob o número RBR-5xñjbc.

Foram incluídos pacientes com idade entre 18 e 60 anos, com escore de 4 a 10 pontos na Escala Visual Analógica (EVA), com dor crônica neuropática refratária a tratamento clínico, persistente por no mínimo 6 meses, e que tenham recebido tratamento farmacológico adequado para dor com associação de antidepressivos, antiepilépticos gabapentinóides e opioides analgésicos (Dworkin et al., 2010), por no mínimo 1 mês antes do início do estudo (Attal et al., 2016). Embora a apresentação clínica fosse típica de DNTPB, sendo a dor uma experiência subjetiva, foi aplicado o questionário DN4 para ratificar a presença de dor neuropática (Baron, Binder, & Wasner, 2010; Bouhassira et al., 2005). Não foram permitidas alterações nos regimes de medicação durante o estudo. Os critérios de exclusão foram a presença de outras doenças neurológicas ou psiquiátricas, incluindo depressão em curso major, história pregressa de abuso de substâncias, além de contraindicações formais para EMTr e/ou ETCC (Lefaucheur *et al.*, 2014; Lefaucheur *et al.*, 2017). Para identificação e gradação da sintomatologia depressiva, foi aplicado o Inventário de Depressão de Beck (BDI) (Beck, Steer, & Brown, 1996; Gorenstein, Pang, Argimon, & Werlang, 2011).

2.1. *Delineamento do estudo*

Os participantes foram randomicamente alocados em 1 de 2 grupos, na ordem de 1:1, conforme demonstrado no desenho da Figura 1. Foi utilizado um gerador de números aleatórios em um programa de randomização online (www.random.org). A alocação foi oculta com envelopes sequenciais numerados, opacos e selados. Os procedimentos relativos à alocação, randomização, avaliação e intervenção foram realizados por investigadores independentes que não tinham conhecimento do trabalho um do outro.

Durante as intervenções, o grupo 1 recebeu EMTr ativa seguida de ETCC ativa ou vice-versa (ETCC ativa seguida de EMTr ativa) e o grupo 2 recebeu EMTr simulada seguida de ETCC simulada ou vice-versa, conforme randomização.

Cada bloco de estimulação consistiu de 5 sessões consecutivas, onde cada paciente recebeu EMTr ou ETCC, por até 20 minutos por sessão, com intervalo entre os blocos de tratamento de 30 dias. Desta forma, cada participante recebeu 10 sessões de neuromodulação, seja ativa ou simulada. Esse delineamento foi baseado em um estudo, previamente publicado, tipo comparativo placebo-controlado (Attal et al., 2016).

Em uma segunda fase, os participantes do grupo 2 que não apresentaram resposta foram convidados a receber estimulação ativa após término do período *follow-up* (30 dias), e passaram

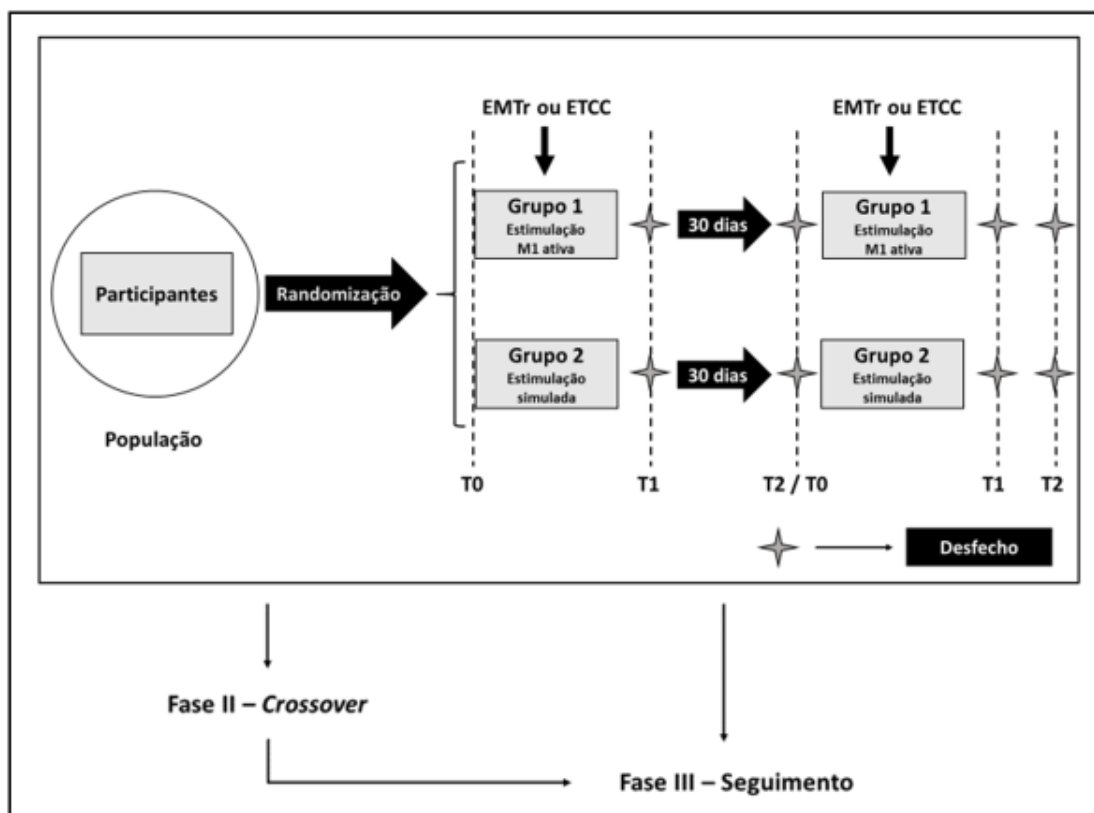


Figura 1. Desenho do Estudo.

Fase I: os pacientes são randomizados em 1 de 2 grupos (ativo e simulado) para estimulação EMTr seguida de ETCC ou vice-versa (ETCC seguida de EMTr).

T0: Início das sessões de estimulação em M1 com EMTr ou ETCC no grupo 1 (estimulação ativa) e grupo 2 (estimulação simulada), em cada bloco de estimulação; T1: Término do primeiro ou segundo bloco de estimulação com EMTr ou ETCC – equivalente ao final da 1ª semana; T2: Término do seguimento de 30 dias do primeiro ou segundo bloco;

Fase II: os pacientes que receberam estimulação simulada foram convidados a receber voluntariamente estimulação ativa.

Fase III: seguimento longitudinal por 30 dias após término de cada bloco (T2).

novamente pelas avaliações retro mencionadas.

Durante todo o estudo, o pesquisador responsável pela avaliação não tinha conhecimento de qual grupo o paciente havia sido alocado. Ainda nesse sentido, o pesquisador responsável pela intervenção não teve acesso às avaliações. Finalmente, a análise dos dados foi realizada por um pesquisador não envolvido em qualquer estágio de recrutamento, triagem, avaliação ou intervenção. O cegamento também foi estendido aos participantes, que não estavam cientes do grupo de alocação.

2.2. Desfechos clínicos

Os participantes foram previamente submetidos à avaliação neurológica, para coleta de informações clínicas e sociodemográficas. Os questionários relativos aos desfechos primários

e secundários foram aplicados no dia anterior à primeira sessão de tratamento, um dia após a última sessão de tratamento e 30 dias após.

O instrumento de avaliação do desfecho primário foi a Escala Visual Analógica (EVA), e para os desfechos secundários foram aplicados: o Questionário de McGill (MPQ – McGill Pain Questionnaire), a Escala de Ansiedade Traço-Estado (IDATE – State-Trait Anxiety Inventory) e o Questionário de Qualidade de Vida SF-36 (The Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey). Os participantes também foram solicitados a preencher uma lista de verificação no final de cada sessão, que incluía perguntas sobre os efeitos adversos percebidos. Tais desfechos primários e secundários foram construídos a partir das recomendações do IMMPACT para ensaios clínicos relacionados a tratamento da dor crônica (Dworkin et al., 2008).

Em relação ao desfecho primário (EVA), ou seja, as alterações na intensidade da dor, foi utilizada uma escala unidimensional, resultado da associação entre uma escala numérica de dor de 0 a 10 associada e uma escala visual analógica, com elementos gráficos subjacentes (Haefeli & Elfering, 2006).

Para avaliar o desfecho secundário da dor, foi utilizado o questionário de McGill (MPQ), um instrumento de avaliação multidimensional projetado para medir aspectos sensorial, afetivo e avaliativo da dor, bem como sua intensidade em adultos, incluindo dor de origem neuropática, com validação na língua portuguesa. O MPQ reflete a dor presente no momento da avaliação, e é organizado com 78 descritores distribuídos em 20 grupos de caracterização da dor, que contém entre 3 a 6 descritores (Melzack, 1975; Pimenta & Teixeira, 1996).

Os resultados de mudança na intensidade de dor foram expressos em percentual de melhora ou piora, tendo em vista a variabilidade na dor basal dos pacientes que foram inclusos, compreendendo dor moderada a severa, isto é, de 4 a 10 pontos na escala numérica de dor. Resultados percentuais tem se mostrado mais consistentes com alterações na escala de impressão global da mudança para pacientes, quando comparada a resultados brutos (Farrar, Jr, LaMoreaux, Pain, & 2001, 2001).

Reduções na intensidade da dor crônica de 10% a 20% refletem mudanças minimamente importante. Melhoria de pelo menos 30% refletem resultado moderadamente importante, sendo recomendado que ensaios clínicos de tratamento de dor crônica respondendo com este grau de alívio de dor sejam reportados. Além disso, reduções acima de 50% refletem melhoria substancial, com o tratamento (Dworkin et al., 2008).

O perfil do estado de humor foi avaliado através da Escala de Ansiedade Traço-Estado (IDATE). Como foi utilizado o Inventário de Depressão de Beck durante a fase de recrutamento para excluir pacientes com depressão em curso major, foi sensato utilizar uma escala não

relacionada a sintomas depressivos na avaliação do estado de humor. O IDATE consiste em 20 itens na versão de traço (IDATE-T) para medir uma forma geral de ansiedade de longo prazo e 20 itens na versão de estado (IDATE-E) para medir uma forma temporária de ansiedade. Cada item é classificado em uma escala de 4 pontos (1 = nada; 4 = muito). Tanto o IDATE-T quanto o IDATE-E têm escores que variam de 20 a 80, com uma pontuação maior indicando maior ansiedade de traço e de estado, respectivamente (Spielberger, 1970).

Para complementar a análise dos resultados obtidos relacionados a mudanças na dor, foram avaliadas mudanças na qualidade de vida através Questionário de Qualidade de Vida SF-36, as quais pudessem impactar em importância na prática clínica (Dworkin et al., 2008). O SF-36 é um instrumento de avaliação genérica de saúde, constituído por 36 questões, que abrangem oito componentes: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental avaliadas por 35 questões e mais uma questão comparativa entre a saúde atual e a de um ano atrás (Ciconelli, 1997).

2.3. Intervenções

2.3.1. EMTr

O aparelho de EMTr utilizado foi o “Estimulador Magnético Neuro-MS/D” desenvolvido pela Neurosoft Ltd. (Figura 2A). Durante a realização das sessões, uma bobina em figura-de-oito angulada e refrigerada foi dirigida, então, à área-alvo de M1, conforme os parâmetros demonstrados no Quadro 1:

Quadro 1 - Parâmetros de EMTr

Alvo	Freq.	Intens.	Séries	Duração	Intervalo	Sessões	Pulsos
M1*	10 Hz	100%	25	27''	17''	5	12.500

* Córtex motor contralateral ao lado da dor

Fonte: Bonifácio de Assis (2017) APUD Lefaucheur *et al.* (2014)

Na primeira sessão, uma touca elástica de cor branca foi posicionada sobre a cabeça do paciente para sinalizar com caneta apropriada a área-alvo do córtex motor contralateral ao lado da dor com base no (1) Sistema Internacional 10/20, (2) referências da anatomia de superfície e (3) registro do limiar motor de repouso; aquela touca era de uso pessoal e usada nas sessões subsequentes, para facilitar a marcação (Figura 2B).



Figura 2A. Estimulador Magnético Neuro-MS/D, desenvolvido pela Neurosoft Ltd.



Figura 2B. Paciente em sessão de EMTr, com bobina posicionada em M1 à esquerda.

Fonte: Adaptado de Bonifácio de Assis (2017)

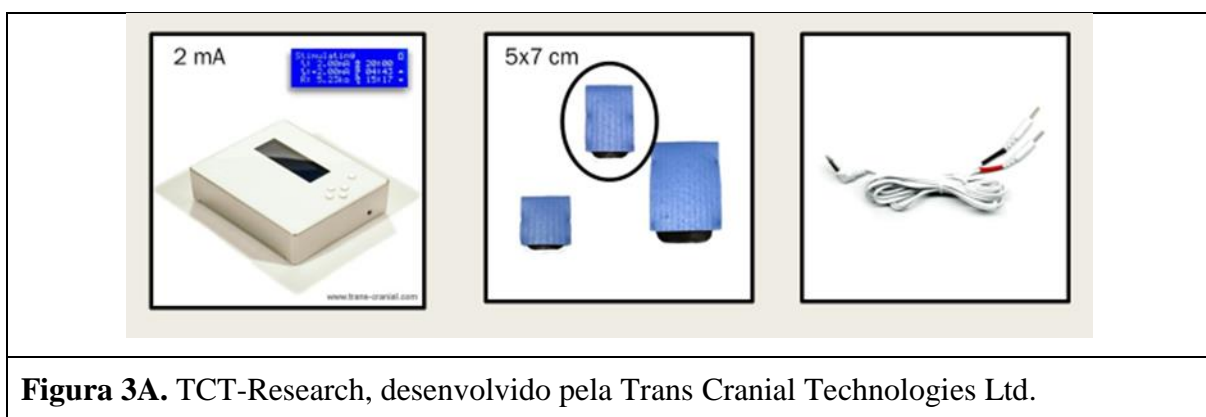
O *hot-spot* da área motora primária foi definido ao se aplicar uma EMT com pulso único que evocasse uma mínima contração visível em um músculo dos dedos da mão contralateral (por exemplo: m. abductor curto do polegar ou m. primeiro interósseo dorsal), em pelo menos 5 de 10 pulsos (Hanajima et al., 2007; Hosomi et al., 2013). Esse método foi aplicado em pacientes com função motora útil da mão. No caso dos pacientes com função motora não-útil ou ausente, utilizou-se como referencial a musculatura da hemiface ipsilateral ao membro

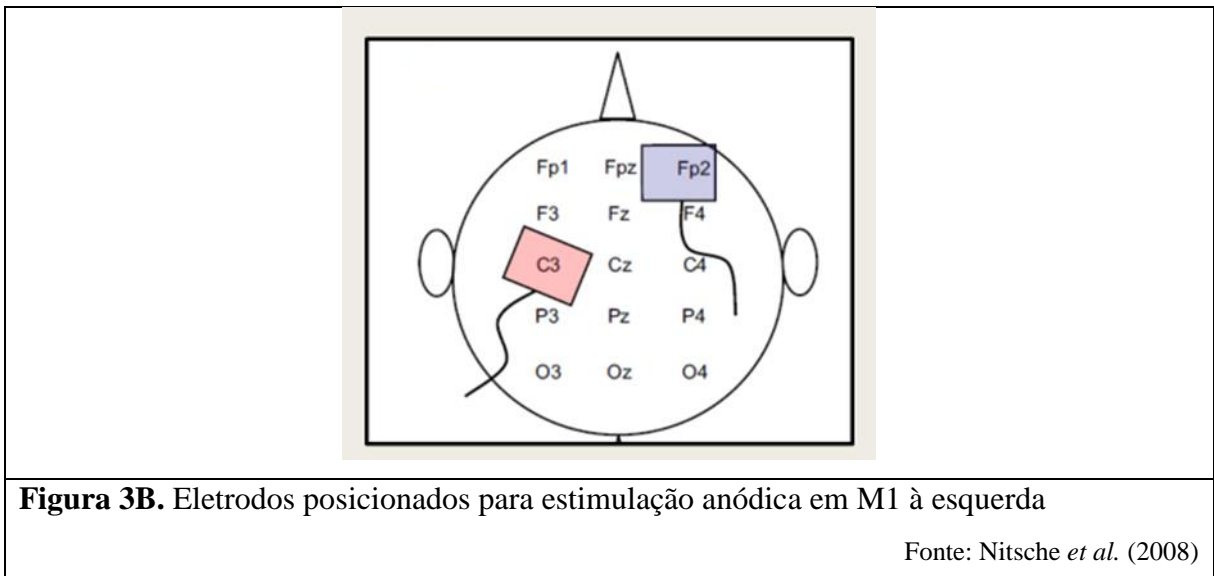
doloroso devido à proximidade somatotópica em M1 (Ahmed, Mohamed, & Sayed, 2011; Kang, Shin, & Bang, 2009; J. P. Lefaucheur et al., 2004).

Para a EMTr aplicada no grupo placebo, os procedimentos para localização de M1 e determinação do limiar motor de repouso foram os mesmos. Para simular as sessões de EMTr, foi utilizado a mesma bobina em figura-de-oito, porém elevada e inclinada para fora da cabeça para se reproduzir alguma da sensação subjetiva de EMTr e ainda evitar a indução de corrente no cérebro. Uma vez que nenhum dos pacientes havia experimentado EMTr anteriormente, eles não tinham ideia de como seria um estímulo realmente ativo (Ahmed et al., 2011; Kang et al., 2009; Khedr et al., 2015, 2005). A bobina foi mantida na posição por um suporte articulado, e todos os sujeitos ouviram claramente os cliques da bobina.

2.3.2. ETCC

O aparelho de ETCC utilizado foi o “TCT-Research[®]”, desenvolvido pela Trans Cranial Technologies Ltd. (Figura 3A). O protocolo de estimulação foi norteado em evidências de estudos prévios (Lefaucheur et al., 2017; Nitsche et al., 2008), com a corrente ativa aplicada sobre a área motora contralateral ao membro doloroso, posicionada conforme o (1) Sistema Internacional 10/20 e (2) referências da anatomia de superfície, e o eletrodo de referência posicionado na região supraorbitária contralateral àquele eletrodo ativo (S. M. Andrade et al., 2017). Foram 5 sessões de estimulação em 5 dias seguidos, com duração de 20 minutos cada. Os eletrodos empregados foram envoltos por esponjas de 5 x 7 cm, umedecidas com soro fisiológico (NaCl 0,9%), com corrente aplicada de 2 mA, sendo a densidade de corrente equivalente a 0,057 mA/cm².





O protocolo para estimulação placebo foi idêntico, porém o aparelho deixa de emitir corrente após 30 segundos do início da estimulação. Desta maneira, simulam-se os efeitos da estimulação ativa (leve sensação de formigamento e coceira), um método de cegamento considerado confiável, com os efeitos desaparecendo logo após o início da estimulação (Nitsche *et al.*, 2008).

2.4. Planejamento Estatístico

As análises foram realizadas seguindo o princípio da intenção de tratar (ITT). As variáveis clínicas e demográficas foram comparadas, na linha de base, através de análise de variância *one-way* (ANOVA), para dados contínuos, ou de teste qui-quadrado, para dados categóricos.

Todas as medidas de eficácia, correspondentes ao desfecho primário (escore médio da intensidade da dor, segundo a EVA) e todas as variáveis secundárias de eficácia (escores MPQ, IDATE e SF-36), foram analisadas por uma ANOVA *split plot* (análise de variância em parcela subdividida), com um modelo de efeitos mistos. Para reduzir o erro tipo I proveniente de múltiplas comparações, todas as comparações entre grupos foram consideradas *post hoc* e corrigidas pelo método Bonferroni. O modelo incluiu as seguintes variáveis explicativas: grupo (EMTr, ETCC ou estimulação simulada), tempo (T0, T1 e T2), ordem das sessões (EMTr seguida de ETCC ou inversamente) e a interação do grupo com tempo.

O método de *baseline observation carried forward* (BOCF) foi usado para tratar os dados perdidos. Teste exato de Fisher foi usado para comparar proporções. Em todos os casos, valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. Utilizamos os testes *eta* quadrado parcial e *d* de Cohen, de acordo com cada tipo de comparação, para avaliar a estimativa do tamanho de

efeito. Todas as análises foram realizadas por um pesquisador independente e cego, por meio do programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows, versão 22.0).

3. Resultados

3.1. Pacientes

Potenciais 27 pacientes como DNTPB e refratários a tratamento clínico, foram recrutados, sendo todos do sexo masculino. Destes, dois foram excluídos por não preencherem os critérios de elegibilidade e quatro por recusa em participar do estudo. Os 21 pacientes remanescentes foram randomicamente alocados em grupos de estimulação ativa ($n = 12$) ou estimulação passiva ($n = 9$), porém um destes participantes desistiu de participar antes da primeira sessão ser realizada. Dessa forma, os dados foram obtidos a partir de 20 pacientes que realizaram pelo menos uma sessão de estimulação ativa ou simulada (Figura 2).

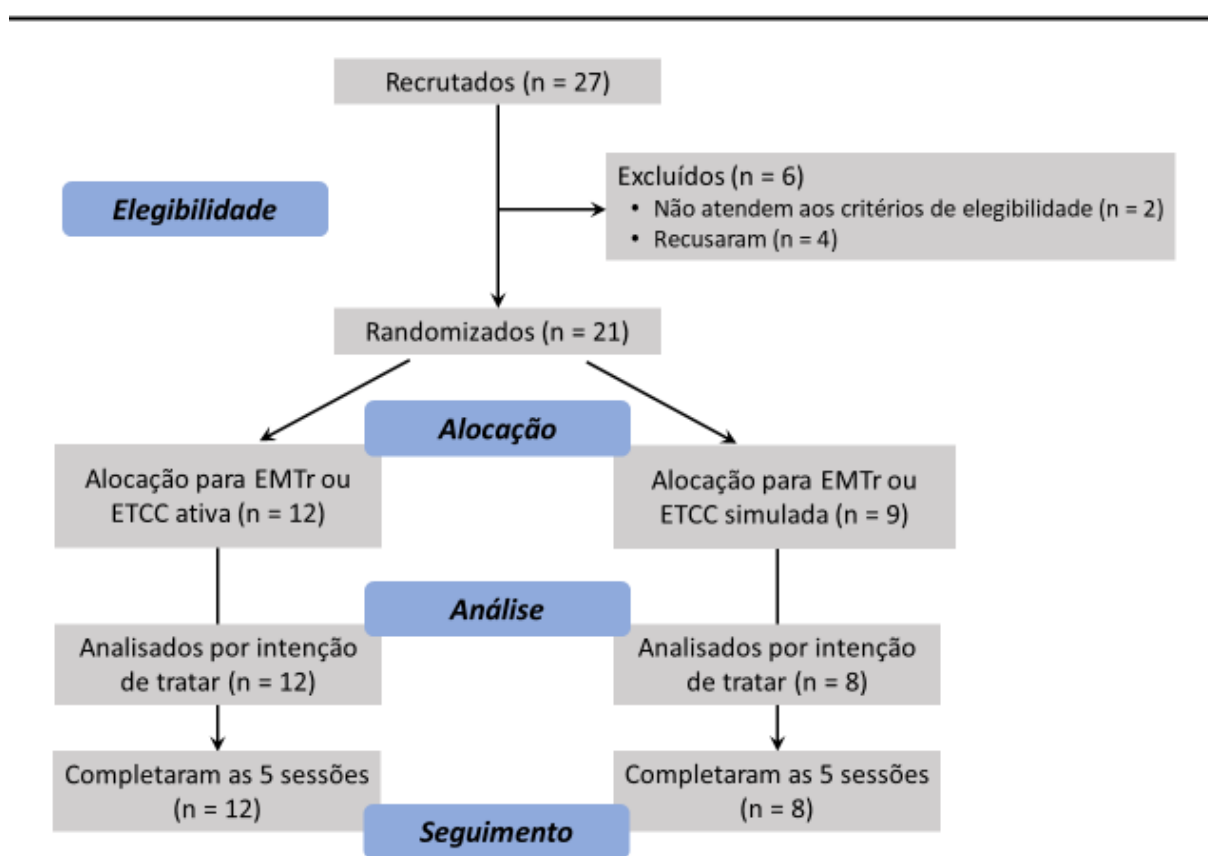


Figura 4. Fluxograma CONSORT (Eldridge et al., 2016; Moher et al., 2010).

Características clínicas e sociodemográficas, como intensidade da dor, pontuação no questionário DN4 (Bouhassira et al., 2005), topografia da dor, pontuação no MPQ, IDATE e SF-36, não diferiram entre os grupos nas linhas de base (Tabelas 1).

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes na linha de base.

	Grupo 1 (estimulação ativa)	Grupo 2 (estimulação simulada)
Idade (média ± DP)	33,53 ± 9,99	30,62 ± 6,80
Sexo, % (n)		
Masculino	100 (12)	100 (8)
Tempo de lesão em meses (média ± DP)	34,01 ± 31,04	44,44 ± 36,86
Membro acometido, % (n)		
Direito	58,33 (7)	37,5 (3)
Esquerdo	41,66 (5)	62,5 (5)
Local da dor, % (n)		
Mão	58,33 (7)	37,5 (3)
Mão e antebraço	16,67 (2)	37,5 (3)
Braço	8,33 (1)	12,5 (1)
Ombro	8,33 (1)	
Todo membro	8,33 (1)	12,5 (1)
Déficit em dermatômos		
Déficit sensitivo	4,53 ± 0,87	4,63 ± 0,74
Hipoestesia	2,35 ± 1,54	2,25 ± 1,58
Anestesia	2,18 ± 1,70	2,25 ± 1,39
Déficit por dermatomo, % (n)		
C5	83,33 (10)	87,5 (7)
C6	100 (12)	100 (8)
C7	100 (12)	100 (8)
C8	91,67 (11)	100 (8)
T1	75 (9)	100 (8)
Sinal de Horner	9 (75)	6 (75)
Função motora, % (n)		
Útil	41,66 (5)	37,5 (3)
Residual	50,0 (6)	50,0 (4)
Ausente	8,33 (1)	12,5 (1)
Local com função motora, % (n)		
Ombro	50,0 (6)	50,0 (4)
Cotovelo	8,33 (1)	25,0 (2)
Punho	16,67 (2)	25,0 (2)
Mão	25,0 (3)	25,0 (2)
Todo membro	8,33 (1)	
Medicações utilizadas, % (n)		
Opióides	100 (12)	100 (8)
Antiepilépticos	83,33 (10)	75,0 (6)
Antidepressivos	75,0 (9)	75,0 (6)
Fisioterapia, % (n)		
Sim, no momento	66,67 (8)	87,5 (7)
Não, mas já fez	16,67 (2)	12,5 (1)
Nunca fez	16,67 (2)	
BDI (média ± DP)	17,29 ± 8,62	20,88 ± 7,18
DN4 (média ± DP)	7,06 ± 0,97	7,00 ± 1,20

BDI: Inventário de Depressão de Beck; DN4: Questionário de Dor Neuropática;

Nos tópicos a seguir, serão mostrados os efeitos do tratamento em relação aos grupos em cada linha de tempo. A ordem do tipo de estimulações (EMTr, ETCC, simulada) foi levada em consideração em nossas análises e não afetou os resultados alcançados ($p > 0,05$).

3.2. Eficácia da EMTr, ETCC e estimulação simulada

3.2.1. Dor contínua

A comparação de mudanças na intensidade da dor entre EMTr, ETCC e estimulação simulada mostrou um efeito significativo de "grupo" ($F = 11,76$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,56$) e 'tempo' ($F = 10,08$; $p = 0,02$; $\eta_p^2 = 0,42$), com interação significativa entre 'grupo' e 'tempo' ($F = 3,18$; $p = 0,01$), indicando que tanto a EMTr, quanto a ETCC são superiores a estimulação simulada ($p < 0,04$). Contudo, a EMTr foi capaz de induzir efeitos analgésicos significativamente mais fortes do as demais terapias durante o curso de tratamento (EMTr versus estimulação simulada: $t = 9,11$; $p = 0,02$; $d = 0,81$; ETCC versus estimulação simulada: $t = 10,43$; $p = 0,03$; $d = 0,76$). De modo mais específico, em relação ao tamanho do efeito, houve superioridade de pequena magnitude quando comparamos EMTr e ETCC (EMTr versus ETCC: $t = 8,09$; $p = 0,01$; $d = 0,21$).

No período de seguimento, comparações entre pares mostraram que a EMTr foi mais eficaz que a estimulação simulada ($t = 7,02$; $p = 0,02$; $d = 0,72$), mas não que a ETCC em T2 ($t = 0,29$; $p = 1,47$; $d = 0,10$). A ETCC também se mostrou superior a estimulação simulada na fase de seguimento ($t = 5,64$; $p = 0,04$; $d = 0,68$). Neste estágio, embora as duas estimulações ativas tenham provocado redução da dor, houve aumento dos valores na escala de dor (EVA), ou seja, os pacientes que receberam estimulações ativas voltaram a referir sintomas, ainda que em grau menor que na linha de base (Figura 3).

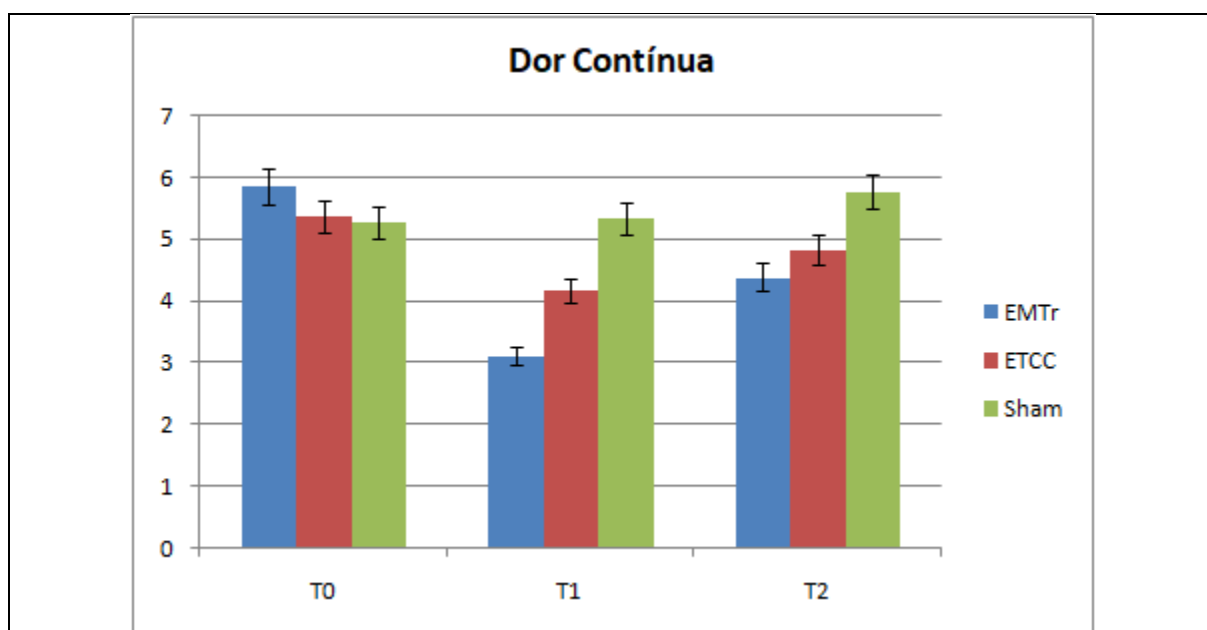


Figura 5. Efeitos da EMTr ativa, ETCC ativa e estimulação simulada em média de intensidade da dor contínua pré-estimulação (T0), após 5 sessões (T1) de estimulação e após 30 dias (T2).

3.2.2. Dor paroxística

Podemos constatar, de acordo com a Figura 4, um efeito de “grupo” ($F = 18,46$; $p = 0,04$; $n_p^2 = 0,61$), mas não de “tempo” ($F = 0,97$; $p = 2,49$; $n_p^2 = 0,16$) em relação à dor paroxística, sendo confirmada eficácia das estimulações ativas (EMTr e ETCC) logo após o término da última sessão (T1), em relação ao grupo de estimulação simulada ($p < 0,05$). Comparações pareadas revelaram efeito superior da EMTr sobre a ETCC, com pequeno tamanho de efeito ($t = 4,76$; $p = 0,03$; $d = 0,31$). No seguimento de 30 dias (T2), não foi observada diferença entre os três tipos de estimulação (EMTr ativa, ETCC ativa, estimulação simulada) ($F = 2,36$; $p = 1,19$; $n_p^2 = 0,07$) (Figura 4).

A proporção de respondedores com melhora de pelo menos 30% foi maior na EMTr ativa do que na ETCC ativa ($p = 0,01$) e estimulação simulada ($p=0,02$). O mesmo padrão foi observado na proporção de respondedores com melhora de pelo menos 50% nos níveis de dor.

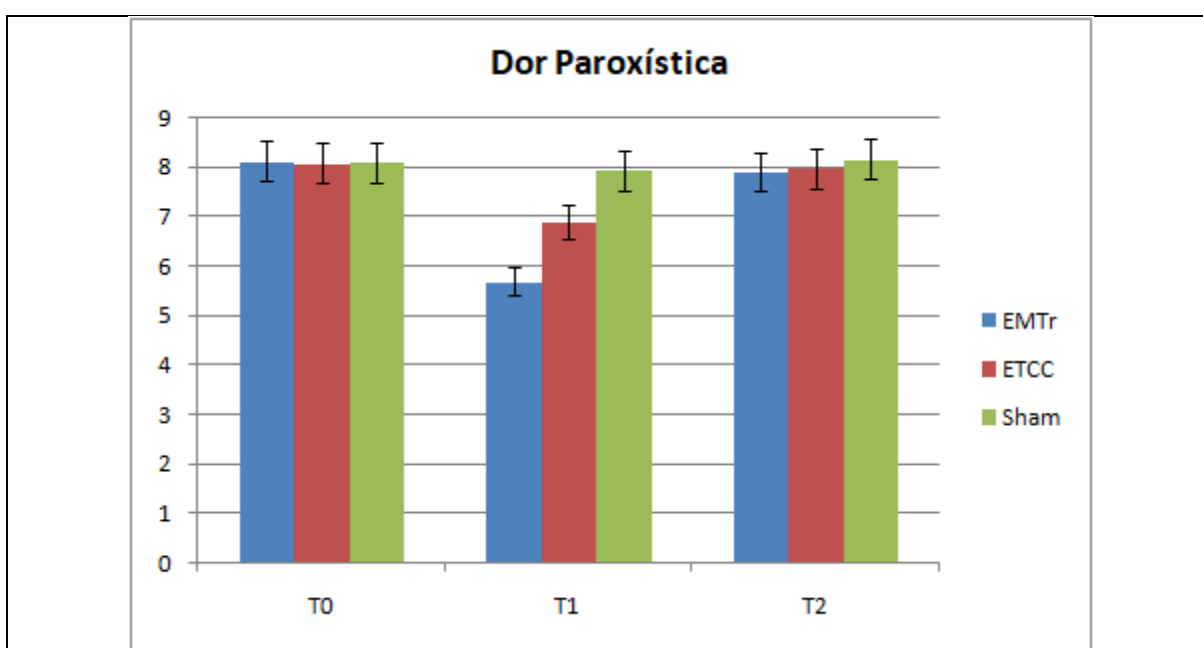


Figura 6. Efeitos da EMTr ativa, ETCC ativa e estimulação simulada em média de intensidade da dor paroxística pré-estimulação (T0), após 5 sessões (T1) de estimulação e após 30 dias (T2).

3.3. Comparação dos efeitos nos grupos secundários

Não houve diferenças entre os tipos de estimulação (EMTr ativa, ETCC ativa, estimulação simulada) na linha de base (T0) em relação aos questionários de McGill, IDATE e SF-36 ($p > 0,05$) (Figura 5). As diferenças entre os grupos em relação ao tempo são demonstradas na Figura 5 para cada desfecho secundário, descritos com maiores detalhes a seguir.

Em relação aos escores alcançados no Questionário de McGill, foi constatado apenas efeito de "grupo" ($F = 15,28$; $p = 0,01$; $\eta_p^2 = 0,73$) em relação ao aspecto multidimensional da dor. Observou-se um efeito significativo das estimulações ativas (EMTr e ETCC) após o término da última sessão (T1), sendo maior no grupo EMTr quando comparado a ETCC ($t = 2,14$; $p = 0,01$; $d = 0,48$) e estimulação simulada ($t = 8,23$; $p = 0,02$; $d = 0,82$). A ETCC também foi superior, embora em menor efeito, a estimulação simulada ($t = 8,13$; $p = 0,03$; $d = 0,71$). Contudo, no seguimento de 30 dias (T2), não foi observado diferença entre os três tipos de estimulações ($p > 0,05$) (Figura 5A).

A proporção de respondedores com melhora de pelo menos 30% foi maior na EMTr ativa do que na ETCC ativa e estimulação simulada. O mesmo padrão foi observado na proporção de respondedores com melhora de pelo menos 50%.

Em relação aos escores alcançados na avaliação da ansiedade e qualidade de vida dos participantes, foi constatado também apenas efeito "grupo" ($F = 9,73$; $p = 0,04$; $\eta_p^2 = 0,43$). Ambas as técnicas de estimulação ativa (EMTr e ETCC) apresentaram resultados superiores à estimulação simulada logo após o término da última sessão (T1) nas medidas do IDATE (Figura 5B) e SF-36 (Figura 5C), encontrando-se valores significativos de EMTr versus estimulação simulada ($t = 8,93$; $p = 0,02$; $d = 0,81$) e ETCC versus estimulação simulada ($t = 10,28$; $p = 0,01$; $d = 0,85$). Comparações pareadas demonstraram que não houve diferenças entre as técnicas ativas ($t = 0,98$; $p = 2,16$; $d = 0,08$). Os níveis alcançados de melhora se mantiveram no seguimento de 30 dias para os grupos que receberam tratamento ativo (T2).

3.4. Segurança

A proporção de pacientes com efeitos colaterais foi baixa e sem diferenças entre os tipos de estimulação ativa e simulada (Tabela 2). Nenhum paciente desistiu do tratamento em decorrência de tais efeitos.

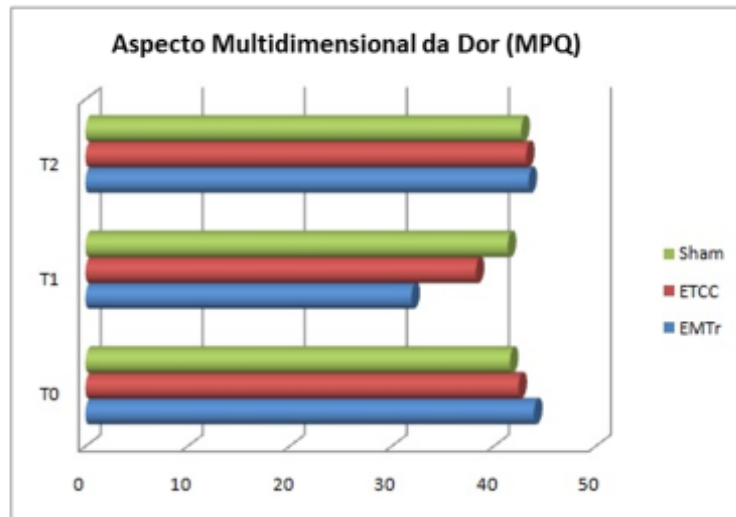
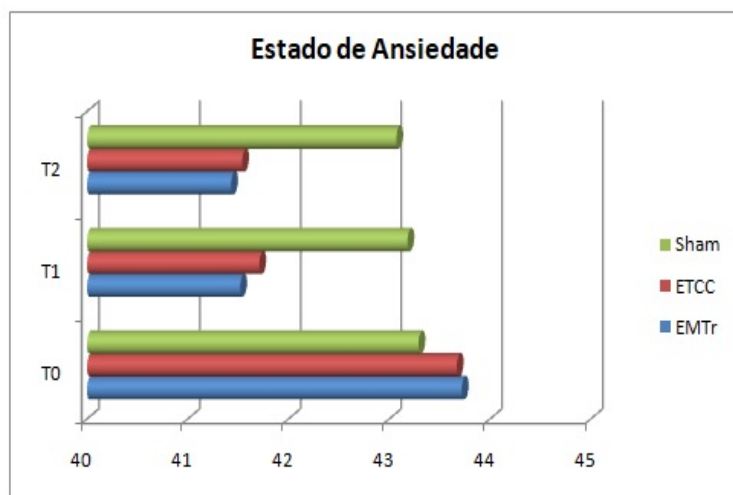
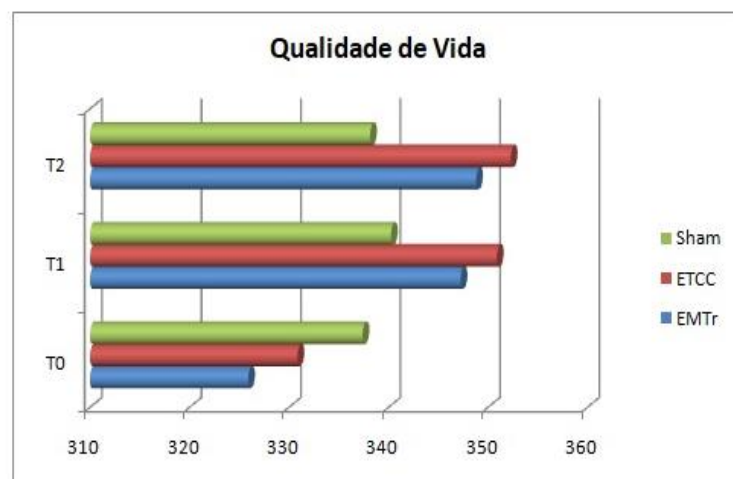
A**B****C**

Figura 7. Efeitos da EMTr ativa, ETCC ativa e estimulação simulada em média dos desfechos secundários pré-estimulação (T0), após 5 sessões (T1) de estimulação e após 30 dias (T2). **7A.** Aspectos Multidimensionais da Dor (Questionário de McGill); **7B.** Estado de Ansiedade (Escala IDATE); **7C.** Qualidade de Vida (SF-36).

Tabela 2. Efeitos colaterais observados após as sessões de estimulação.				
	EMTr Ativa (n = 12)	EMTr Simulada (n = 8)	ETCC Ativa (n = 12)	ETCC Simulada (n = 8)
Cefaléia n (%)	1 (8,33)		1 (8,33)	
Cervicalgia n (%)			1 (8,33)	
Vertigem n (%)	1 (8,33)			
Aumento da dor, n (%)				
<i>Contínua</i>	1 (8,33)	2 (25)	4 (33,3)	1 (12,5)
<i>Paroxística</i>		1 (12,5)	3 (25,0)	
Alterações autonômicas n (%)				
<i>Edema no membro</i>			1 (8,33)	
<i>Piora do sinal de Horner</i>			1 (8,33)	

EMTr: estimulação magnética transcraniana repetitiva; ETCC: estimulação transcraniana por corrente contínua.

4. Discussão

Verificou-se que a EMTr e a ETCC são ambas eficazes na redução da dor, sendo a EMTr superior, especialmente em reduzir a intensidade da dor paroxística e na melhora dos aspectos multidimensionais da dor (MPQ). Os resultados obtidos sugerem que há mecanismos de modulação semelhantes envolvidos, embora as áreas envolvidas em cada uma delas possam ser distintas, o que poderia explicar um maior efeito analgésico da EMTr em preponderância à ETCC.

Até onde sabemos, apenas um único estudo havia comparado os efeitos da EMTr e ETCC em pacientes com dor neuropática (Attal et al., 2016), sendo o presente estudo o primeiro a avaliar os efeitos dessas técnicas de neuroestimulação não-invasiva em pacientes com dor neuropática por traumatismo do plexo braquial (Lefaucheur *et al.*, 2014; Lefaucheur *et al.*, 2017).

Apesar de se tratar de um estudo cruzado, somente os participantes que foram inicialmente randomicamente alocados no grupo controle, e que não apresentaram resposta, receberam posteriormente, em uma segunda fase, estimulação ativa (Figura 1), ou seja, os pacientes que receberam na primeira fase estimulação ativa não receberam estimulação simulada posteriormente, evitando uma possível interferência no resultado da dor em decorrência de sessões prévias de EMTr ativa por mecanismos de aprendizagem condicionada inconsciente (André-Obadia, Magnin, & Garcia-Larrea, 2011; Khedr et al., 2015).

Embora a aplicação prolongada de qualquer dos dois métodos possa levar a mudanças na excitabilidade do córtex que podem durar mais do que o período de estimulação, com mecanismos de plasticidade sináptica subjacente, a EMTr produz uma estimulação mais focal, com maior resolução temporal e espacial em relação a ETCC que possui maior dispersão cortical (Priori, Hallett e Rothwell, 2009; Nitsche *et al.*, 2008). A EMTr aplicada no córtex

motor primário ativa as suas camadas superficiais, principalmente os interneurônios intracorticais e ainda os neurônios de projeção corticoespinhal (Simis & Fregni, 2010). Essa ativação gera uma cascata de eventos sinápticos resultando em modulação de uma extensa rede neuronal que inclui os núcleos talâmicos, sistema límbico, núcleos do tronco cerebral, e medula espinhal (Holsheimer et al., 2007; Simis & Fregni, 2010). A EMTr de alta frequência induz a *upregulation* da atividade do receptor NMDA e aumenta a inibição mediada pelo GABA (Drumond Marra et al., 2015). A ETCC induz mudanças na excitabilidade ao longo de uma grande área do córtex, sendo essa excitabilidade aumentada após estimulação anódica (Lefaucheur *et al.*, 2017). Em particular, foi demonstrado que a ETCC do córtex motor induz efeitos remotos em estruturas críticas envolvidas na modulação da dor, incluindo o tálamo e as áreas pré-frontal e parietal. (Attal et al., 2016).

A EMTr de alta frequência aplicada em M1 possui eficácia definida para dor neuropática quando comparada ao grupo controle na maioria dos ensaios clínicos (Lefaucheur *et al.*, 2014), especialmente quando acomete face e membro superior, embora não se tenha um ensaio clínico exclusivo com pacientes com DNTPB. Apesar da ETCC possuir um nível de eficácia menor do que a EMTr na dor crônica, a ETCC tem se revelado possivelmente eficaz para analgesia em indivíduos com dor neuropática de membro inferior devido a lesão da medula espinhal, quando realizado estimulação anódica em M1 esquerdo ou no lado contralateral a dor (Fregni, Boggio, et al., 2006; Kim et al., 2013; Soler et al., 2010; Yoon et al., 2013). Atualmente as alterações proporcionadas pela ETCC variam fortemente de acordo com muitas considerações e relações técnicas, com resultados variáveis fornecidos pelos ensaios clínicos (Lefaucheur *et al.*, 2017), explicando-se, talvez, assim, o resultado significativo da ETCC evidenciado no presente estudo quanto a melhora da dor neuropática que acomete o membro superior, por traumatismo do plexo braquial.

Contudo, analisando-se o resultado quanto ao tamanho do efeito das técnicas de EMTr e ETCC ativas empregadas nesse estudo, verificamos que há pouca distinção quando comparamos o resultado imediato após 5 dias de estimulação (T1) em separado, nas análises dentre grupos. Acrescente-se, ainda, que a proporção de respondedores foi maior no grupo EMTr ativa, em relação a dor paroxística e resultado do MPQ.

Ambas as técnicas são não invasivas, mas a ETCC tem baixo custo, facilidade técnica de execução e portabilidade, quando comparada com a EMTr (Priori, Hallett e Rothwell, 2009), o que provavelmente tem levado a um crescente aumento das pesquisas clínicas em ETCC nos últimos anos (Lefaucheur *et al.*, 2017), a despeito de evidências já bem definidas para EMTr, inclusive, na dor neuropática (Lefaucheur *et al.*, 2014). Nesse sentido, mesmo diante de uma superioridade da EMTr sobre a ETCC, a obtenção de um resultado favorável para ambas as

técnicas de curta duração (T1) em todos desfechos avaliados, e ainda a obtenção de diferenças no seguimento de 30 dias (T2) para a dor contínua, quando comparadas com a estimulação simulada, talvez seja um obstáculo para emprego de uma técnica nem sempre disponível como a EMTr, e talvez propicie um maior emprego da ETCC na prática clínica futura.

Quanto a outros aspectos avaliados, como o perfil do estado de humor (IDATE) e qualidade de vida (SF-36), surpreendentemente, foi verificado um efeito positivo de ambas as técnicas, mantendo-se essa melhora no seguimento de 30 dias. Todavia, diante de constructos complexos, talvez um tempo maior de estimulação e seguimento fosse necessário para corroborar tal resultado.

Algumas potenciais limitações no presente estudo devem ser discutidas. Como em estudos prévios, o investigador que realizou a estimulação simulada ou ativa não era cego, e os pacientes não foram sistematicamente avaliados quanto ao cegamento. Para minimizar esse viés, o investigador não participou do recrutamento ou avaliação dos pacientes, restringindo-se sua participação à aplicação das sessões de EMTr ou ETCC (Attal et al., 2016); e, como comentado previamente, nenhum paciente que recebeu estimulação ativa na primeira fase foi submetido a estimulação simulada em uma segunda fase (André-Obadia et al., 2011). Outra limitação refere-se ao número de participantes e o número de sessões realizadas, pois talvez, com uma amostra maior e com a realização de 10 sessões, tivesse sido obtido uma maior melhora clínica, incluindo melhores resultados no tamanho do efeito das técnicas e na durabilidade do efeito no seguimento de 30 dias. Apesar das limitações discutidas, os resultados deste estudo fornecem evidências de que a ETCC anódica aplicada em M1 pode melhorar a dor neuropática localizada em membro superior, como também corrobora a evidência da EMTr aplicada em M1 na melhora da dor neuropática, porém, em uma situação clínica ainda não investigada, nesse caso, dor neuropática por traumatismo do plexo braquial. A aplicabilidade da ETCC nesse tipo de dor deve ser reproduzida e melhor avaliada em ensaios clínicos futuros, com maior número de participantes e com maior número de sessões, para verificar um resultado mais duradouro em associação com melhora na qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- Ahmed, M. A., Mohamed, S. A., & Sayed, D. (2011). Long-term antalgic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex and serum beta-endorphin in patients with phantom pain. *Neurological Research*, 33(9), 953–958. <https://doi.org/10.1179/1743132811Y.0000000045>
- Andrade, S. M., de Brito Aranha, R. E. L., de Oliveira, E. A., de Mendonça, C. T. P. L., Martins, W. K. N., Alves, N. T., & Fernández-Calvo, B. (2017). Transcranial direct current stimulation over the primary motor vs prefrontal cortex in refractory chronic migraine: A pilot randomized controlled trial. *Journal of the Neurological Sciences*, 378, 225–232. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.05.007>
- André-Obadia, N., Magnin, M., & Garcia-Larrea, L. (2011). On the importance of placebo timing in rTMS studies for pain relief. *Pain*, 152(6), 1233–1237. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.12.027>
- Attal, N., Ayache, S. S., Ciampi De Andrade, D., Mhalla, A., Baudic, S., Jazat, F., ... Bouhassira, D. (2016). Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct-current stimulation in neuropathic pain due to radiculopathy: a randomized sham-controlled comparative study. *PAIN*, 157(6), 1224–1231. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000510>
- Baron, R., Binder, A., & Wasner, G. (2010). Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *The Lancet Neurology*, 9(8), 807–819. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70143-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70143-5)
- Beck, A., Steer, R., & Brown, G. (1996). Beck depression inventory-II. *San Antonio*, 78(2), 490–498.
- Bonifácio de Assis, E. D. (2017). Estimulação magnética transcraniana no tratamento da dor neuropática. In E. A. O. & C. K. T. M. S.M. Andrade (Ed.), *Saúde baseada em evidências* (pp. 92–102). Brazil: Virtualbooks.
- Bouhassira, D., Attal, N., Alchaar, H., Boureau, F., Brochet, B., Bruxelle, J., ... Vicaut, E. (2005). Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*, 114(1–2), 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.010>
- Ciaramitaro, P., Mondelli, M., Logullo, F., Grimaldi, S., Battiston, B., Sard, A., ... Cocito, D. (2010). Traumatic peripheral nerve injuries: Epidemiological findings, neuropathic pain and quality of life in 158 patients. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 15(2), 120–127. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2010.00260.x>
- Ciconelli, R. (1997). Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF. Retrieved from <http://www.repositorio.unifesp.br/handle/11600/15360>
- Cruccu, G., Garcia-Larrea, L., Hansson, P., Keindl, M., Lefaucheur, J. P., Paulus, W., ... Attal, N. (2016). EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *European Journal of Neurology*, 23(10), 1489–1499. <https://doi.org/10.1111/ene.13103>
- Drumond Marra, H. L., Myczkowsk, M. L., Mia Memoria, C., Aranaut, D., Leite Ribeiro, P., Sardinha Mansur, C. G., ... Forlenza, O. V. (2015). Transcranial Magnetic Stimulation

- to Address Mild Cognitive Impairment in the Elderly: A Randomized Controlled Study. *Behavioural Neurology*. Retrieved from <https://www.hindawi.com/journals/bn/aa/287843/>
- Dworkin, R. H., O'Connor, A. B., Audette, J., Baron, R., Gourlay, G. K., Haanpää, M. L., ... Wells, C. D. (2010). Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(3 SUPPL.). <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0649>
- Dworkin, R. H., Turk, D. C., Wyrwich, K. W., Beaton, D., Cleeland, C. S., Farrar, J. T., ... Zavisic, S. (2008). Interpreting the Clinical Importance of Treatment Outcomes in Chronic Pain Clinical Trials: IMMPACT Recommendations. *Journal of Pain*, 9(2), 105–121. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.09.005>
- Eldridge, S. M., Chan, C. L., Campbell, M. J., Bond, C. M., Hopewell, S., Thabane, L., & Lancaster, G. A. (2016). CONSORT 2010 statement: extension to randomised pilot and feasibility trials. *Pilot and Feasibility Studies*, 2(1), 64. <https://doi.org/10.1186/s40814-016-0105-8>
- Faglioni, W., Martins, R. S., Heise, C. O., & Foroni, L. (2014). The epidemiology of adult traumatic brachial plexus lesions in a large metropolis. *Acta Neurochirurgica*, 156(5), 1025–1028. <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1948-x>
- Farrar, J., Jr, J. Y., LaMoreaux, L., Pain, J. W., & 2001, U. (2001). Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Elsevier*. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304395901003499>
- Flores, L. P. (2006). Estudo epidemiológico das lesões traumáticas de plexo braquial em adultos. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 64(1), 88–94. <https://doi.org/10.1108/00035590610650785>
- Fregni, F., Boggio, P. S., Lima, M. C., Ferreira, M. J. L., Wagner, T., Rigonatti, S. P., ... Pascual-Leone, A. (2006). A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*, 122(1), 197–209. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.02.023>
- Garcia-Larrea, L., & Peyron, R. (2007). Motor cortex stimulation for neuropathic pain: From phenomenology to mechanisms. *NeuroImage*, 37(SUPPL. 1), S71–S79. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.05.062>
- Gorenstein, C., Pang, W. Y., Argimon, I. L., & Werlang, B. S. G. (2011). *Manual do Inventário de depressão de Beck-BDI-II*. (A. Beck, R. Steer, & G. Browns, Eds.). São Paulo, Brazil: Casa do Psicólogo.
- Haefeli, M., & Elfering, A. (2006). Pain assessment. *European Spine Journal*, 15(S1), S17–S24. <https://doi.org/10.1007/s00586-005-1044-x>
- Hanajima, R., Wang, R., Nakatani-Enomoto, S., Hamada, M., Terao, Y., Furubayashi, T., ... Ugawa, Y. (2007). Comparison of different methods for estimating motor threshold with transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 118(9), 2120–2122. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.05.067>
- Holsheimer, J., Nguyen, J. P., Lefaucheur, J. P., & Manola, L. (2007). Cathodal, anodal or bifocal stimulation of the motor cortex in the management of chronic pain? *Acta Neurochirurgica, Supplementum*, 97(97 PART 2), 57–66. [72](https://doi.org/10.1007/978-3-</p>
</div>
<div data-bbox=)

- Hosomi, K., Shimokawa, T., Ikoma, K., Nakamura, Y., Sugiyama, K., Ugawa, Y., ... Saitoh, Y. (2013). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: A randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial. *Pain*, *154*, 1065–1072. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.03.016>
- Kalsbeek, W. D., McLaurin, R. L., & Miller, J. D. (1980). The national head and spinal cord injury survey: major findings. *Journal of Neurosurgery*, *(53)*, S19-31. Retrieved from <https://europepmc.org/abstract/med/7441329>
- Kang, B. S., Shin, H. I., & Bang, M. S. (2009). Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over the Hand Motor Cortical Area on Central Pain After Spinal Cord Injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *90*(10), 1766–1771. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2009.04.008>
- Khedr, E. M., Kotb, H. I., Mostafa, M. G., Mohamad, M. F., Amr, S. A., Ahmed, M. A., ... Kamal, S. M. M. (2015). Repetitive transcranial magnetic stimulation in neuropathic pain secondary to malignancy: A randomized clinical trial. *European Journal of Pain*, *19*(4), 519–527. <https://doi.org/10.1002/ejp.576>
- Khedr, E. M., Kotb, H., Kamel, N. F., Ahmed, M. A., Sadek, R., & Rothwell, J. C. (2005). Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *76*(6), 833–838. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.055806>
- Kim, Y. J., Ku, J., Kim, H. J., Im, D. J., Lee, H. S., Han, K. A., & Kang, Y. J. (2013). Randomized, sham controlled trial of transcranial direct current stimulation for painful diabetic polyneuropathy. *Annals of Rehabilitation Medicine*, *37*(6), 766–776. <https://doi.org/10.5535/arm.2013.37.6.766>
- Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., ... Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, *125*, 2150–2206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
- Lefaucheur, J. P., Drouot, X., Menard-Lefaucheur, I., Keravel, Y., & Nguyen, J. P. (2006). Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology*, *67*(9), 1568–1574. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000242731.10074.3c>
- Lefaucheur, J. P., Drouot, X., Menard-Lefaucheur, I., Zerah, F., Bendib, B., Cesaro, P., ... Nguyen, J. P. (2004). Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *75*(4), 612–616. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.022236>
- Lefaucheur, J P, Drouot, X., & Nguyen, J. P. (2001). Interventional neurophysiology for pain control: Duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiologie Clinique*, *31*(4), 247–252. [https://doi.org/10.1016/S0987-7053\(01\)00260-X](https://doi.org/10.1016/S0987-7053(01)00260-X)
- Lefaucheur, Jean Pascal, Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., ... Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>
- Melzack, R. (1975). The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods.

- PAIN, 1(3), 277–299. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(75\)90044-5](https://doi.org/10.1016/0304-3959(75)90044-5)
- Midha, R. (1997). Epidemiology of brachial plexus injuries in a multitrauma population. *Neurosurgery*, 40(6), 1182–1189. <https://doi.org/10.1097/00006123-199706000-00014>
- Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gøtzsche, P. C., Devereaux, P. J., ... Altman, D. G. (2010). CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 340, c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., ... Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>
- Parry, C. B. W. (1980). Pain in avulsion lesions of the brachial plexus. *Pain*, 9(1), 41–53. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(80\)90027-5](https://doi.org/10.1016/0304-3959(80)90027-5)
- Pimenta, C. A., & Teixeira, M. J. (1996). [Proposal to adapt the McGill Pain Questionnaire into Portuguese]. *Revista Da Escola de Enfermagem Da U S P*, 30(3), 473–483. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9016160>
- Priori, A., Hallett, M., & Rothwell, J. C. (2009). Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain Stimulation*, 2(4), 241–245. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.02.004>
- Simis, M., & Fregni, F. (2010). Transcranial magnetic stimulation and neuromodulation. In A. Cukiert (Ed.), *Neuromodulation* (pp. 369–385). São Paulo, Brazil: Alaúde.
- Soler, M. D., Kumru, H., Pelayo, R., Vidal, J., Tormos, J. M., Fregni, F., ... Pascual-Leone, A. (2010). Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain*, 133(9), 2565–2577. <https://doi.org/10.1093/brain/awq184>
- SPIELBERGER, C. D. (1970). *STAI manual for the state-trait anxiety inventory. Self-Evaluation Questionnaire*. Mind Garden, Inc.
- Teixeira, M. J. (2011). Tratamento da dor em avulsão de raízes do plexo braquial. In M. G. Siqueira & R. S. Martins (Eds.), *Lesões do plexo braquial* (pp. 277–289). Rio de Janeiro, Brazil: DiLivros.
- Teixeira, M. J., da Paz, M. G. da S., Bina, M. T., Santos, S. N., Raicher, I., Galhardoni, R., ... de Andrade, D. C. (2015). Neuropathic pain after brachial plexus avulsion - central and peripheral mechanisms. *BMC Neurology*, 15(1), 73. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0329-x>
- Treede, R.-D., Jensen, T. S., Campbell, J. N., Cruccu, G., Dostrovsky, J. O., Griffin, J. W., ... Serra, J. (2008). Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 70(18), 1630–1635. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59>
- World Medical Association. (2013). Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *64th WMA General Assembly*. Fortaleza, Brazil. Retrieved from <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
- Yoon, E. J., Kim, Y. K., Kim, H.-R., Kim, E. S., Lee, Y., & Shin, H. I. (2013). Transcranial Direct Current Stimulation to Lessen Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 28(3), 250–259.

<https://doi.org/10.1177/1545968313507632>

CAPÍTULO V

CONCLUSÃO

A Revisão Sistemática demonstrou que a tanto a EMTr de alta frequência aplicada em M1 quanto a EMTr de baixa frequência no córtex PFDL direito pode induzir um efeito analgésico difuso e seletivo, com ênfase no M1 que obteve um efeito analgésico significativo em comparação com outras áreas corticais. Em ambos os alvos, os efeitos analgésicos não parecem depender da ativação de sistemas inibitórios descendentes. Futuras investigações devem comparar o papel desses dois alvos, em especial parâmetros como lado de aplicação e a frequência, e nos pacientes com fibromialgia alguns aspectos clínicos devem ser incluídos nos desfechos como sensório-discriminativo, afetivo-emocional e componentes cognitivos.

O Estudo Piloto Controlado Randomizado fornece evidências de que a ETCC anódica aplicada em M1 pode melhorar a dor neuropática localizada em membro superior, como também corrobora a evidência da EMTr aplicada em M1 na melhora da dor neuropática, porém, em uma situação clínica ainda não investigada, nesse caso, dor neuropática por traumatismo do plexo braquial. Verificou-se ainda superioridade da EMTr, especialmente em reduzir a intensidade da dor paroxística e na melhora dos aspectos multidimensionais da dor (MPQ). Os resultados obtidos sugerem que há mecanismos de modulação semelhantes envolvidos, embora as áreas envolvidas em cada uma delas possam ser distintas, o que poderia explicar um maior efeito analgésico da EMTr em preponderância à ETCC. A aplicabilidade da ETCC nesse tipo de dor deve ser reproduzida e melhor avaliada em ensaios clínicos futuros, com maior número de participantes e com maior número de sessões, para verificar um resultado mais duradouro em associação com melhora na qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- Ahmed, M. A., Mohamed, S. A., & Sayed, D. (2011). Long-term antalgic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex and serum beta-endorphin in patients with phantom pain. *Neurological Research*, 33(9), 953–958. <https://doi.org/10.1179/1743132811Y.0000000045>
- Alnot, J. Y. (1988). Traumatic brachial plexus palsy in the adult. Retro- and infraclavicular lesions. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (237), 9–16. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3191644>
- Andrade, D. C. de, Mhalla, A., Adam, F., Texeira, M. J., & Bouhassira, D. (2011). Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids. *Pain*, 152(2), 320–326. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.10.032>
- Andrade, S. M., de Brito Aranha, R. E. L., de Oliveira, E. A., de Mendonça, C. T. P. L., Martins, W. K. N., Alves, N. T., & Fernández-Calvo, B. (2017). Transcranial direct current stimulation over the primary motor vs prefrontal cortex in refractory chronic migraine: A pilot randomized controlled trial. *Journal of the Neurological Sciences*, 378, 225–232. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.05.007>
- André-Obadia, N., Magnin, M., & Garcia-Larrea, L. (2011). On the importance of placebo timing in rTMS studies for pain relief. *Pain*, 152(6), 1233–1237. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.12.027>
- Andrews, R. J. (2003). Neuroprotection Trek-The Next Generation Neuromodulation I. Techniques— Deep Brain Stimulation, Vagus Nerve Stimulation, and Transcranial Magnetic Stimulation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 993(1), 1–13. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07506.x>
- Attal, N., Ayache, S. S., Ciampi De Andrade, D., Mhalla, A., Baudic, S., Jazat, F., ... Bouhassira, D. (2016). Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct-current stimulation in neuropathic pain due to radiculopathy: a randomized sham-controlled comparative study. *PAIN*, 157(6), 1224–1231. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000510>
- Avery, D. H., Zarkowski, P., Krashin, D., Rho, W.-K., Wajdik, C., Joesch, J. M., ... Roy-Byrne, P. (2015). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic widespread pain: a randomized controlled study. *The Journal of ECT*, 31(1), 57–66. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000125>
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet (London, England)*, 1(8437), 1106–1107. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2860322>
- Baron, R., Binder, A., & Wasner, G. (2010). Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *The Lancet Neurology*, 9(8), 807–819. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70143-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70143-5)
- Beck, A., Steer, R., & Brown, G. (1996). Beck depression inventory-II. *San Antonio*, 78(2), 490–498.
- Birch, R. (2001). Injuries to the brachial plexus: controversies and possibilities. *Neurosurgery Clinics of North America*, 12(2), 285–294. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11525207>

- Bonifácio de Assis, E. D. (2017). Estimulação magnética transcraniana no tratamento da dor neuropática. In E. A. O. & C. K. T. M. S.M. Andrade (Ed.), *Saúde baseada em evidências* (pp. 92–102). Brazil: Virtualbooks.
- Borckardt, J. J., Smith, A. R., Reeves, S. T., Madan, A., Shelley, N., Branham, R., ... George, M. S. (2009). A pilot study investigating the effects of fast left prefrontal rTMS on chronic neuropathic pain. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, *10*(5), 840–849. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00657.x>
- Bouhassira, D., Attal, N., Alchaar, H., Boureau, F., Brochet, B., Bruxelle, J., ... Vicaut, E. (2005). Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*, *114*(1–2), 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.010>
- Carretero, B., Martín, M. J., Juan, A., Pradana, M. L., Martín, B., Carral, M., ... García-Toro, M. (2009). Low-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with fibromyalgia and major depression. *Pain Medicine*, *10*(4), 748–753. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00625.x>
- Ciampi de Andrade, D., Mhalla, A., Adam, F., Texeira, M. J., & Bouhassira, D. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation induced analgesia depends on N-methyl-D-aspartate glutamate receptors. *Pain*, *155*(3), 598–605. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.12.022>
- Ciaramitaro, P., Mondelli, M., Logullo, F., Grimaldi, S., Battiston, B., Sard, A., ... Cocito, D. (2010). Traumatic peripheral nerve injuries: Epidemiological findings, neuropathic pain and quality of life in 158 patients. *Journal of the Peripheral Nervous System*, *15*(2), 120–127. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2010.00260.x>
- Ciconelli, R. (1997). Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF). Retrieved from <http://www.repositorio.unifesp.br/handle/11600/15360>
- Coene, L. N. J. E. M. (1993). Mechanisms of brachial plexus lesions. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *95*(SUPPL.), 24–29. [https://doi.org/10.1016/0303-8467\(93\)90030-K](https://doi.org/10.1016/0303-8467(93)90030-K)
- Cruccu, G., Garcia-Larrea, L., Hansson, P., Keindl, M., Lefaucheur, J. P., Paulus, W., ... Attal, N. (2016). EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *European Journal of Neurology*, *23*(10), 1489–1499. <https://doi.org/10.1111/ene.13103>
- Drumond Marra, H. L., Myczkowski, M. L., Mia Memoria, C., Aranaut, D., Leite Ribeiro, P., Sardinha Mansur, C. G., ... Forlenza, O. V. (2015). Transcranial Magnetic Stimulation to Address Mild Cognitive Impairment in the Elderly: A Randomized Controlled Study. *Behavioural Neurology*. Retrieved from <https://www.hindawi.com/journals/bn/aa/287843/>
- Dworkin, R. H., O'Connor, A. B., Audette, J., Baron, R., Gourlay, G. K., Haanpää, M. L., ... Wells, C. D. (2010). Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update. *Mayo Clinic Proceedings*, *85*(3 SUPPL.). <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0649>
- Dworkin, R. H., Turk, D. C., Wyrwich, K. W., Beaton, D., Cleeland, C. S., Farrar, J. T., ... Zavisic, S. (2008). Interpreting the Clinical Importance of Treatment Outcomes in Chronic Pain Clinical Trials: IMMPACT Recommendations. *Journal of Pain*, *9*(2), 105–121. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.09.005>

- Eldridge, S. M., Chan, C. L., Campbell, M. J., Bond, C. M., Hopewell, S., Thabane, L., & Lancaster, G. A. (2016). CONSORT 2010 statement: extension to randomised pilot and feasibility trials. *Pilot and Feasibility Studies*, 2(1), 64. <https://doi.org/10.1186/s40814-016-0105-8>
- Faglioni, W., Martins, R. S., Heise, C. O., & Foroni, L. (2014). The epidemiology of adult traumatic brachial plexus lesions in a large metropolis. *Acta Neurochirurgica*, 156(5), 1025–1028. <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1948-x>
- Farrar, J., Jr, J. Y., LaMoreaux, L., Pain, J. W., & 2001, U. (2001). Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Elsevier*. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304395901003499>
- Flores, L. P. (2006). Estudo epidemiológico das lesões traumáticas de plexo braquial em adultos. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 64(1), 88–94. <https://doi.org/10.1108/00035590610650785>
- Fregni, F., Boggio, P. S., Lima, M. C., Ferreira, M. J. L., Wagner, T., Rigonatti, S. P., ... Pascual-Leone, A. (2006). A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*, 122(1), 197–209. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.02.023>
- Fregni, F., Gimenes, R., Valle, A. C., Ferreira, M. J. L., Rocha, R. R., Natalle, L., ... Boggio, P. S. (2006). A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 54(12), 3988–3998. <https://doi.org/10.1002/art.22195>
- Galhardoni, R., Correia, G. S., Araujo, H., Yeng, L. T., Fernandes, D. T., Kaziyama, H. H., ... Ciampi De Andrade, D. (2015). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Chronic Pain: A Review of the Literature. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 96, S156–S172. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.11.010>
- Garcia-Larrea, L., & Peyron, R. (2007). Motor cortex stimulation for neuropathic pain: From phenomenology to mechanisms. *NeuroImage*, 37(SUPPL. 1), S71–S79. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.05.062>
- Garcia-March, G., Sánchez-Ledesma, M. J., Diaz, P., Yagüe, L., Anaya, J., Gonçalves, J., & Broseta, J. (1987). Dorsal Root Entry Zone Lesion versus Spinal Cord Stimulation in the Management of Pain from Brachial Plexus Avulsion. *Acta Neurochirurgica Supplementum*, 39, 155–158. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-8909-2_41
- Gorenstein, C., Pang, W. Y., Argimon, I. L., & Werlang, B. S. G. (2011). *Manual do Inventário de depressão de Beck-BDI-II*. (A. Beck, R. Steer, & G. Browns, Eds.). São Paulo, Brazil: Casa do Psicólogo.
- Graff-Guerrero, A., González-Olvera, J., Fresán, A., Gómez-Martín, D., Méndez-Núñez, J. C., & Pellicer, F. (2005). Repetitive transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex increases tolerance to human experimental pain. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 25(1), 153–160. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.05.002>
- Haefeli, M., & Elfering, A. (2006). Pain assessment. *European Spine Journal*, 15(S1), S17–S24. <https://doi.org/10.1007/s00586-005-1044-x>
- Hagenacker, T., Bude, V., Naegel, S., Holle, D., Katsarava, Z., Diener, H.-C., & Obermann, M. (2014). Patient-conducted anodal transcranial direct current stimulation of the motor

- cortex alleviates pain in trigeminal neuralgia. *The Journal of Headache and Pain*, 15(1), 78. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-78>
- Hallett, M. (2007). Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron*, 55(2), 187–199. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>
- Hanajima, R., Wang, R., Nakatani-Enomoto, S., Hamada, M., Terao, Y., Furubayashi, T., ... Ugawa, Y. (2007). Comparison of different methods for estimating motor threshold with transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 118(9), 2120–2122. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.05.067>
- Holsheimer, J., Nguyen, J. P., Lefaucheur, J. P., & Manola, L. (2007). Cathodal, anodal or bifocal stimulation of the motor cortex in the management of chronic pain? *Acta Neurochirurgica, Supplementum*, 97(97 PART 2), 57–66. https://doi.org/10.1007/978-3-211-33081-4_7
- Hoogendam, J. M., Ramakers, G. M. J., & Di Lazzaro, V. (2010). Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimulation*, 3(2), 95–118. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.10.005>
- Hosomi, K., Shimokawa, T., Ikoma, K., Nakamura, Y., Sugiyama, K., Ugawa, Y., ... Saitoh, Y. (2013). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: A randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial. *Pain*, 154, 1065–1072. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.03.016>
- Kalsbeek, W. D., McLaurin, R. L., & Miller, J. D. (1980). The national head and spinal cord injury survey: major findings. *Journal of Neurosurgery*, (53), S19-31. Retrieved from <https://europepmc.org/abstract/med/7441329>
- Kang, B. S., Shin, H. I., & Bang, M. S. (2009). Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over the Hand Motor Cortical Area on Central Pain After Spinal Cord Injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 90(10), 1766–1771. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2009.04.008>
- Khedr, E. M., Kotb, H. I., Mostafa, M. G., Mohamad, M. F., Amr, S. A., Ahmed, M. A., ... Kamal, S. M. M. (2015). Repetitive transcranial magnetic stimulation in neuropathic pain secondary to malignancy: A randomized clinical trial. *European Journal of Pain*, 19(4), 519–527. <https://doi.org/10.1002/ejp.576>
- Khedr, E. M., Kotb, H., Kamel, N. F., Ahmed, M. A., Sadek, R., & Rothwell, J. C. (2005). Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76(6), 833–838. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.055806>
- Kim, Y. J., Ku, J., Kim, H. J., Im, D. J., Lee, H. S., Han, K. A., & Kang, Y. J. (2013). Randomized, sham controlled trial of transcranial direct current stimulation for painful diabetic polyneuropathy. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 37(6), 766–776. <https://doi.org/10.5535/arm.2013.37.6.766>
- Lee, S. J., Kim, D. Y., Chun, M. H., & Kim, Y. G. (2012). The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on fibromyalgia: a randomized sham-controlled trial with 1-mo follow-up. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 91(12), 1077–1085. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3182745a04>
- Lefaucheur, J.-P. (2004). Transcranial magnetic stimulation in the management of pain. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 57(C), 737–748.

[https://doi.org/10.1016/S1567-424X\(09\)70415-5](https://doi.org/10.1016/S1567-424X(09)70415-5)

- Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., ... Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, *125*, 2150–2206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
- Lefaucheur, J.-P., Antal, A., Ahdab, R., Ciampi de Andrade, D., Fregni, F., Khedr, E. M., ... Paulus, W. (2008). The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimulation*, *1*(4), 337–344. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.07.003>
- Lefaucheur, J.-P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., ... Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, *128*(1), 56–92. <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2016.10.087>
- Lefaucheur, J., Antal, A., & Ayache, S. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245716306344>
- Lefaucheur, J. P., Drouot, X., Menard-Lefaucheur, I., Keravel, Y., & Nguyen, J. P. (2006). Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology*, *67*(9), 1568–1574. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000242731.10074.3c>
- Lefaucheur, J. P., Drouot, X., Menard-Lefaucheur, I., Zerah, F., Bendib, B., Cesaro, P., ... Nguyen, J. P. (2004). Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *75*(4), 612–616. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.022236>
- Lefaucheur, J P, Drouot, X., & Nguyen, J. P. (2001). Interventional neurophysiology for pain control: Duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiologie Clinique*, *31*(4), 247–252. [https://doi.org/10.1016/S0987-7053\(01\)00260-X](https://doi.org/10.1016/S0987-7053(01)00260-X)
- Lefaucheur, Jean Pascal, Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., ... Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>
- Melzack, R. (1975). The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *PAIN*, *1*(3), 277–299. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(75\)90044-5](https://doi.org/10.1016/0304-3959(75)90044-5)
- Midha, R. (1997). Epidemiology of brachial plexus injuries in a multitrauma population. *Neurosurgery*, *40*(6), 1182–1189. <https://doi.org/10.1097/00006123-199706000-00014>
- Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gøtzsche, P. C., Devereaux, P. J., ... Altman, D. G. (2010). CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *340*, c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>
- Nahmias, F., Debes, C., de Andrade, D. C., Mhalla, A., & Bouhassira, D. (2009). Diffuse analgesic effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers. *Pain*, *147*(1–3), 224–232. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.09.016>
- Narakas, A. O. (1985). The treatment of brachial plexus injuries. *International Orthopaedics*,

9(1), 29–36. <https://doi.org/10.1007/BF00267034>

- Nardone, R., Höller, Y., Langthaler, P. B., Lochner, P., Golaszewski, S., Schwenker, K., ... Trinka, E. (2016). rTMS of the prefrontal cortex has analgesic effects on neuropathic pain in subjects with spinal cord injury. *Spinal Cord*, 55, 20. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1038/sc.2016.87>
- Nguyen, J. P., Lefaucher, J. P., Le Guerinel, C., Eizenbaum, J. F., Nakano, N., Carpentier, A., ... Keravel, Y. (2000). Motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. *Archives of Medical Research*, 31(3), 263–265. [https://doi.org/10.1016/S0188-4409\(00\)00078-3](https://doi.org/10.1016/S0188-4409(00)00078-3)
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., ... Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>
- Parry, C. B. W. (1980). Pain in avulsion lesions of the brachial plexus. *Pain*, 9(1), 41–53. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(80\)90027-5](https://doi.org/10.1016/0304-3959(80)90027-5)
- Pimenta, C. A., & Teixeira, M. J. (1996). [Proposal to adapt the McGill Pain Questionnaire into Portuguese]. *Revista Da Escola de Enfermagem Da U S P*, 30(3), 473–483. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9016160>
- Priori, A., Hallett, M., & Rothwell, J. C. (2009). Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain Stimulation*, 2(4), 241–245. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.02.004>
- Roizenblatt, S., Fregni, F., Gimenez, R., Wetzel, T., Rigonatti, S. P., Tufik, S., ... Valle, A. C. (2007). Site-specific Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Sleep and Pain in Fibromyalgia: A Randomized, Sham-controlled Study. *Pain Practice*, 7(4), 297–306. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2007.00152.x>
- Saavedra, L. C., & Fregni, F. (2014). Transcranial magnetic stimulation. In: CUKIERT, A. (Ed.). *Functional neurosurgery*. São Paulo: Alaúde, 2014. p. 659-676. In A. CUKIERT (Ed.), *Functional neurosurgery* (pp. 659–676). São Paulo, Brazil: Alaúde.
- Sacco, P., Prior, M., Poole, H., & Nurmikko, T. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation over primary motor vs non-motor cortical targets; effects on experimental hyperalgesia in healthy subjects. *BMC Neurology*, 14(1), 166. <https://doi.org/10.1186/s12883-014-0166-3>
- Sampson, S. M., Kung, S., McAlpine, D. E., & Sandroni, P. (2011). The use of slow-frequency prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in refractory neuropathic pain. *The Journal of ECT*, 27(1), 33–37. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e31820c6270>
- Seminowicz, D. A., & Moayed, M. (2017). The Dorsolateral Prefrontal Cortex in Acute and Chronic Pain. *Journal of Pain*, 18(9), 1027–1035. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.03.008>
- Short, E. B., Borckardt, J. J., Anderson, B. S., Frohman, H., Beam, W., Reeves, S. T., & George, M. S. (2011). Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: A randomized, controlled pilot study. *Pain*, 152(11), 2477–2484. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.05.033>
- Simis, M., & Fregni, F. (2010). Transcranial magnetic stimulation and neuromodulation. In A. Cukiert (Ed.), *Neuromodulation* (pp. 369–385). São Paulo, Brazil: Alaúde.

- Sindou, M. P., Blondet, E., Emery, E., & Mertens, P. (2005). Microsurgical lesioning in the dorsal root entry zone for pain due to brachial plexus avulsion: a prospective series of 55 patients. *Journal of Neurosurgery*, *102*(6), 1018–1028. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.6.1018>
- Siqueira, M. G., & Martins, R. S. (2006). Plexo Braquial. In M. G. Siqueira & R. S. Martins (Eds.), *Anatomia cirúrgica das vias de acesso aos nervos periféricos* (pp. 3–21). Rio de Janeiro, Brazil: DiLivros.
- Siqueira, M. G., Martins, R. S., & Socolovsky, M. (2011). Mecanismos das lesões traumáticas do plexo braquial em adultos. In M. G. Siqueira & R. S. Martins (Eds.), *Lesões do plexo braquial* (pp. 37–47). Rio de Janeiro: DiLivros.
- Soler, M. D., Kumru, H., Pelayo, R., Vidal, J., Tormos, J. M., Fregni, F., ... Pascual-Leone, A. (2010). Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain*, *133*(9), 2565–2577. <https://doi.org/10.1093/brain/awq184>
- Songcharoen, P. (1995). Brachial plexus injury in Thailand: A report of 520 cases. *Microsurgery*, *16*(1), 35–39. <https://doi.org/10.1002/micr.1920160110>
- SPIELBERGER, C. D. (1970). *STAI manual for the state-trait anxiety inventory. Self-Evaluation Questionnaire*. Mind Garden, Inc.
- Teixeira, M. J. (2011). Tratamento da dor em avulsão de raízes do plexo braquial. In M. G. Siqueira & R. S. Martins (Eds.), *Lesões do plexo braquial* (pp. 277–289). Rio de Janeiro, Brazil: DiLivros.
- Teixeira, M. J., da Paz, M. G. da S., Bina, M. T., Santos, S. N., Raicher, I., Galhardoni, R., ... de Andrade, D. C. (2015). Neuropathic pain after brachial plexus avulsion - central and peripheral mechanisms. *BMC Neurology*, *15*(1), 73. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0329-x>
- Telles, C., Acioly, M. A., & Simões, E. L. (2011). Dor neuropática nas lesões do plexo braquial. In P. B. Bijus & J. F. G. C. Guedes (Eds.), *Plexo Braquial* (pp. 97–107). Rio de Janeiro, Brazil: DiLivros.
- Terzis, J. K., & Papakonstantinou, K. C. (2000). The surgical treatment of brachial plexus injuries in adults. *Plastic and Reconstructive Surgery*, *106*(5), 1094–1097. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11039383>
- Treede, R.-D., Jensen, T. S., Campbell, J. N., Cruccu, G., Dostrovsky, J. O., Griffin, J. W., ... Serra, J. (2008). Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, *70*(18), 1630–1635. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59>
- Valmunen, T., Pertovaara, A., Taiminen, T., Virtanen, A., Parkkola, R., & Jääskeläinen, S. K. (2009). Modulation of facial sensitivity by navigated rTMS in healthy subjects. *Pain*, *142*(1–2), 149–158. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.12.031>
- Wassermann, E.; Epstein, C.; Ziemann, U. (2008). *Oxford handbook of transcranial stimulation*. New York: Oxford University Press.
- World Medical Association. (2013). Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *64th WMA General Assembly*. Fortaleza, Brazil. Retrieved from <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

Yoon, E. J., Kim, Y. K., Kim, H.-R., Kim, E. S., Lee, Y., & Shin, H. I. (2013). Transcranial Direct Current Stimulation to Lessen Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 28(3), 250–259.
<https://doi.org/10.1177/1545968313507632>