



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
CAMPUS 1 – CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE FISIOTERAPIA**

**FRANCIELLY GUEDES DOS SANTOS**

**TÉCNICAS DE NEUROMODULAÇÃO NÃO-INVASIVA NO TRATAMENTO DA  
DOR CRÔNICA: UMA REVISÃO NARRATIVA**

**CAMPINA GRANDE- PB  
2017**

**FRANCIELLY GUEDES DOS SANTOS**

**TÉCNICAS DE NEUROMODULAÇÃO NÃO-INVASIVA NO TRATAMENTO DA  
DOR CRÔNICA: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao departamento de Fisioterapia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Fisioterapia.

**Orientador:** Prof. Dr. Danilo de Almeida Vasconcelos

**CAMPINA GRANDE- PB  
2017**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

S237t Santos, Francielly Guedes dos..  
Técnicas de neuromodulação não-invasiva no tratamento da dor crônica [manuscrito] : uma revisão narrativa / Francielly Guedes dos Santos. - 2017.  
42 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2018.

"Orientação : Não Informado, ."

1. 1. Dor crônica. 2. Estimulação Magnética Transcraniana. 3. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua. 4. Eletroterapia..

21. ed. CDD 615.84

FRANCIELLY GUEDES DOS SANTOS

TÉCNICAS DE NEUROMODULAÇÃO NÃO-INVASIVA NO TRATAMENTO DA DOR  
CRÔNICA: UMA REVISÃO NARRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao departamento de Fisioterapia da  
Universidade Estadual da Paraíba, como  
requisito para obtenção do título de Bacharel  
em Fisioterapia.

Aprovada em: 05/04/2017.

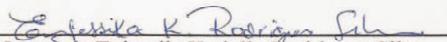
**BANCA EXAMINADORA**



Prof. Dr. Danilo de Almeida Vasconcelos (Orientador)  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Me. Windsor Ramos da Silva Junior  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Mestranda Eujessika Katielly Rodrigues Silva  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, por mais um de seus presentes em minha vida. Sim, sei que Ele me deu a graça de estar neste curso, me cuidou e conduziu ao longo da jornada e me acompanhará pelos novos desafios que estão por vir.

Aos meus pais, Geraldo e Gilvanete, que sempre acreditaram no meu potencial, sonharam e lutaram junto a mim. Aos meus irmãos, Fernanda e Pedro Henrique, que sempre me motivaram em meios às dificuldades e me encheram de amor. Esta é uma vitória nossa!

Aos meus irmãos de grupo de oração, agradeço por todo suporte na presença e na oração, por serem afago de Deus em meio as dificuldades. Aos meus amigos conquistados ao longo do curso, em especial Evely Marques, Belízia Luana, Élide Lígia, Camylla Evely, Jéssica e Tatiane Milena por toda companhia e amizade compartilhada. É bom caminhar junto e crescer ao lado de quem quer nosso bem!

Ao professor Danilo Vasconcelos, orientador deste trabalho, exemplo de profissional. Suas aulas refletem sua competência, dinamismo e fé na fisioterapia. Amar o que se faz e fazer sempre o melhor, quando ninguém está vendo ou cobrando, são lições que aprendi com o senhor.

Agradeço a todos os mestres que contribuíram para minha formação, no compartilhamento de saberes teóricos e na partilha de experiências de vida.

Aos funcionários da UEPB, onde passamos mais tempo do que em nossas casas, Milena, Karla, Ângela, Seu Roberto, Jane, Dona Graça, Maria do laboratório, por todo acolhimento e serviço prestados, me auxiliando sempre que necessário.

Cada um destes é peça fundamental na construção e concretização desta etapa, muito obrigada!

“Tudo o que fizerdes, fazei-o de bom coração”. (Colossenses 3, 23a)

## RESUMO

A dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável que decorre de uma lesão real ou potencial aos tecidos, atuando como sinal de alerta ao organismo. No entanto, a cronificação deste sintoma não possui utilidade biológica e é mediada por mecanismos de neuroplasticidade não funcionais, relacionados ao aprendizado e memorização da dor mesmo quando não há estímulo. Logo, o tratamento da dor crônica é desafiador e deve ser capaz de promover alterações no padrão funcional do cérebro. Neste âmbito estão inseridas as promissoras técnicas de neuromodulação não-invasiva, capazes de alterar a excitabilidade e funcionamento cortical, dentre elas, a Eletroestimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) e a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT). Sendo assim, este estudo teve como objetivo expor as evidências sobre as técnicas de neuromodulação não-invasiva no tratamento da dor crônica. Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, cujas informações foram advindas de bases de dados eletrônicas MEDLINE/Pubmed e LILACS/Scielo com os descritores considerados em língua portuguesa e inglesa: Dor Crônica; Estimulação Magnética Transcraniana; Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; bem como por livros relacionados a temática. Os resultados sugerem a ETCC anódica como potencial tratamento da dor crônica capaz de aumentar o fluxo sanguíneo cerebral, alterar o padrão de ondas cerebrais, aumentar o limiar doloroso e reduzir a sintomatologia da dor, indicada em casos de fibromialgia, Disfunção Temporomandibular (DTM) e enxaqueca, podendo ser utilizada concomitantemente a outras técnicas. No que se refere a dor lombar crônica os resultados mencionam ineficácia da ETCC. Quanto a EMT na dor crônica, as evidências da literatura indicam efeitos analgésicos em casos de dor neuropática, fibromialgia, cefaleia, dor orofacial refratária e na síndrome da dor miofascial. Em casos de dor lombar crônica a EMT profunda observou resultados positivos. Portanto, as técnicas de neuromodulação não-invasiva apresentam efeitos analgésicos importantes principalmente se realizadas a longo prazo, sendo uma terapêutica promissora de baixo custo, indolor e que atua diretamente nos componentes da dor.

**Palavras-Chave:** Dor crônica. Estimulação Magnética Transcraniana. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua. Eletroterapia

## ABSTRACT

Pain is an unpleasant sensory and emotional experience that results from a real or potential injury to the tissues, acting as a warning to the organism. However, the chronification of this symptom has no biological utility and is mediated by non-functional mechanisms of neuroplasticity related to learning and memorizing pain even when there is no stimulation. Therefore, the treatment of chronic pain is challenging and should be able to promote changes in the functional pattern of the brain. In this context, promising noninvasive neuromodulation techniques capable of altering cortical excitability and functioning, among them, Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) and Transcranial Magnetic Stimulation (TMS). Therefore, this study aimed to expose the evidence on the techniques of noninvasive neuromodulation in the treatment of chronic pain. It is a bibliographic narrative review, whose information was derived from electronic databases MEDLINE / Pubmed and LILACS / Scielo with descriptors considered in Portuguese and English: Chronic Pain; Transcranial Magnetic Stimulation; Transcranial Direct Current Stimulation; as well as books related to the subject. The results suggest that anodic tDCS is a potential treatment of chronic pain capable of increasing cerebral blood flow, altering the brain wave pattern, increasing the pain threshold and reducing the pain symptomatology indicated in cases of fibromyalgia, Temporomandibular Disorders (TMD) and Migraine, and can be used concomitantly with other techniques. With regard to chronic low back pain, the results mention tDCS ineffectiveness. As for TMS in chronic pain, evidence from the literature indicates analgesic effects in cases of neuropathic pain, fibromyalgia, headache, refractory orofacial pain and myofascial pain syndrome. In cases of chronic low back pain, the deep TMS observed positive results. Therefore, noninvasive neuromodulation techniques have important analgesic effects, especially if performed in the long term, being a promising low-cost, painless therapy that acts directly on pain components.

**Keywords:** Chronic pain. Transcranial Magnetic Stimulation. Transcranial Direct Current Stimulation. Electric Stimulation Therapy.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Vias aferentes nociceptivas para dor aguda e crônica .....	16
Figura 2 –	Um dos modelos de mecanismos de LTP/LTD.....	22

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPA	Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico
BDFN	Fator neurotrófico derivado do cérebro
Ca ++	Cálcio
CBZ	Carbamazepina
CGRP	Peptídeo relacionado ao Gene da Calcitonina
DLPFC	Córtex pré-frontal dorsolateral
DMO	Dextrometorfana
DTM	Disfunção Temporomandibular
EEG	Eletroencefalograma
EMT	Estimulação Magnética Transcraniana
EMTr	Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva
ETCC	Eletroestimulação Transcraniana por Corrente Contínua
EVA	Escala Visual Analógica da dor
GABA	Ácido-gama-aminobutírico
IASP	Associação Internacional para Estudo da Dor
K++	Potássio
LTP	Potencialização a longo prazo
LTD	Depressão a longo prazo
Mg ++	Magnésio
Na +	Sódio
NE	Neurônios Nociceptivos Específicos
NMDA	N-metil-D-aspartato
M1	Córtex motor primário
PEM	Potencial Evocado Motor
SNC	Sistema Nervoso Central
S1	Córtex sensorial primário
SP	Substância P
TNF $\alpha$	Fator de necrose tumoral alpha
TPI	Injeção de pontos-gatilho
WDR	Neurônios de Ampla Faixa Dinâmica

## LISTA DE SÍMBOLOS

<b><math>\alpha</math></b>	Alpha
<b>B</b>	Beta
<b><math>\Delta</math></b>	Delta
<b>Hz</b>	Hertz
<b>mA</b>	Miliampere
<b><math>\mu</math>l</b>	Microlitros
<b>%</b>	Porcentagem

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>DESENVOLVIMENTO .....</b>	<b>12</b>
2.1	O SINTOMA DOLOROSO .....	12
2.1.1	Via nociceptiva .....	13
2.1.2	Cronificação do sintoma doloroso e sua repercussão .....	17
2.2	NEUROMODULAÇÃO NÃO-INVASIVA .....	19
2.2.1	Contextualização histórica .....	19
2.2.2	Técnicas de Neuromodulação .....	20
2.2.2.1	Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) .....	20
2.2.2.1	Eletroestimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) .....	23
2.3	NEUROMODULAÇÃO NÃO-INVASIVA NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA .....	26
2.3.1	EMT e dor crônica .....	26
2.3.2	ETCC e dor crônica .....	30
<b>3</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>35</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>36</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a um dano real ou potencial aos tecidos (MARTELLI; ZAVARIZE, 2013; MENDONÇA; FREGNI, 2012; MAIA, 2014). O episódio de dor aguda é um processo fisiológico que indica ameaças externas ao corpo, atuando como sinal de alerta. Porém, a cronificação desse sintoma é mediada por mecanismos de neuroplasticidade não funcionais, sem utilidade biológica, relacionado ao aprendizado e memorização do sintoma doloroso mesmo quando não há estímulo externo, capaz de provocar alterações anatomofuncionais, metabólicas e de excitabilidade do SNC (MENDONÇA; FREGNI, 2012).

Considerada uma entidade patológica do sistema somatossensorial, (DUVAL NETO, 2009), estima-se que no Brasil, entre 30% e 40% da população seja acometida por dor crônica, sendo esta a principal causa de absenteísmo, licenças médicas, aposentadoria precoce e baixa produtividade, podendo ser considerada como um problema de saúde pública (RUVIARO; FILIPPIN, 2012). No entanto, na atualidade, o tratamento da dor encontra-se limitado com maior enfoque em seu componente físico e na redução de crises, não levando em consideração os componentes envolvidos em seu processo e em sua cronificação (OLIVEIRA; SILVA, 2009).

As técnicas de neuromodulação, por sua vez, podem ser consideradas promissoras neste cenário, pois estas estão desenvolvendo-se para promover mudança no padrão cortical desses pacientes e retorno da ativação normal de centros de processamento da dor (MENDONÇA, FREGNI, 2012). As principais representantes destas técnicas são a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) e a Eletroestimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) com ações baseadas em seu potencial para modular a excitabilidade cortical e plasticidade neural que facilitam ou inibem a atividade sináptica. (CLEMENTINO, 2014; ROSA; ROSA, 2017).

A modulação neural e tratamento da dor decorrente da eletroestimulação leva em consideração a grande rede cerebral que é ativada durante o processamento do sintoma doloroso, coletivamente chamada neuromatrix com efeitos sobre o controle descendente da dor (VASEGHI; ZOGHI; JABERZADEH, 2015).

Diante do exposto, a fim de nortear a prática clínica e contribuir na intervenção deste sintoma tão comum, este estudo teve como objetivo expor as evidências sobre as técnicas de neuromodulação não-invasiva no tratamento da dor crônica.

## 2 DESENVOLVIMENTO

### 2.1 O SINTOMA DOLOROSO

A dor é uma experiência sensorial multidimensional, associada a desconforto e sofrimento, que sofre variações quanto à intensidade (leve, moderada, severa), características (punctiforme, queimação, surda), duração (transitória, intermitente, persistente ou aguda e crônica) e localização (superficial ou profunda, localizada ou difusa) (DUVAL NETO, 2009). A sensação dolorosa está presente sempre que há lesão tecidual e atua como mecanismo protetor, presente na maior parte das enfermidades, pois possibilita que o indivíduo reaja removendo o estímulo doloroso (HALL, 2011).

De acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), a dor pode ser compreendida como “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em tais termos” (MARTELLI; ZAVARIZE, 2013; MENDONÇA; FREGNI, 2012; MAIA, 2014). Sua compreensão deve incluir os componentes sensitivo-discriminativo e afetivo-motivacional envolvidos neste processo. O componente sensitivo-discriminativo relaciona-se a percepção e à detecção do estímulo de dor quanto a sua intensidade, localização, duração e qualidade, estando relacionado à dor aguda. Por sua vez, o componente afetivo-motivacional da percepção é responsável pela integração dessa informação com a experiência emocional que conduz a reações comportamentais, relacionado à dor crônica (OLIVEIRA; SILVA, 2009).

A dor pode ser classificada em dois tipos: rápida e lenta. A dor rápida é também nomeada aguda, e a lenta, crônica. A dor rápida é sentida em 0,1 segundo após o estímulo doloroso e alcança os tecidos superficiais. A dor lenta é sentida após 1 segundo, aumentando lentamente por até minutos, está associado à destruição tecidual, com sofrimento prolongado (HALL, 2011). O episódio de dor aguda é um processo fisiológico que indica ameaças externas ao corpo. Se a dor aguda funciona como sinal de alerta, a cronificação da dor é um processo disfuncional, relacionado ao aprendizado e memorização do sintoma doloroso mesmo quando não há estímulo externo (MENDONÇA; FREGNI, 2012). Esta disfunção do sistema somatossensorial, que resulta em cronificação, é considerada uma entidade patológica do sistema somatossensorial, sendo por si só, uma doença (DUVAL NETO, 2009).

A dor pode ser dividida ainda em dois grandes grupos: adaptativa e não adaptativa. A dor adaptativa é aquela que contribui com a preservação da integridade do organismo humano por proteção contra os estímulos agressivos, ou seja, a dor nociceptiva aguda. A dor não adaptativa é aquela em que há uma disfunção do sistema somatossensorial, diz respeito à cronicidade da dor, podendo ser expressa por dor neuropática (lesão do sistema nervoso periférico ou central) ou dor funcional (disfunção do sistema nervoso) (DUVAL NETO, 2009). O processo que envolve a transmissão do estímulo doloroso através da nocicepção, e posteriormente a disfunção deste processo que leva a cronificação, será descrito a seguir.

### **2.1.1 Via Nociceptiva**

A percepção dolorosa por um estímulo externo se dá inicialmente pela ativação de receptores específicos, distribuídos por todo o organismo. Estes receptores para a dor são chamados nociceptores, os quais são terminações nervosas livres de neurônios aferentes primários sensíveis a estímulos térmicos, mecânicos e químicos de alta intensidade e responsáveis pela transdução dos mesmos para outras estruturas (MENDONÇA; FREGNI, 2012; LOESER, 2011).

Em resposta aos estímulos nocivos, os nociceptores são capazes de gerar sinais elétricos (potenciais de ação), que serão conduzidos por fibras específicas para o corno posterior da medula espinal onde ocorre a primeira sinapse da transmissão da informação dolorosa. Os sinais dolorosos que desencadeiam a dor aguda são transmitidos por nociceptores mecânicos ou térmicos por meio de fibras A $\delta$  de médio calibre, pouco mielinizadas e com velocidade entre 6 e 30m/s. O tipo de dor lenta crônica é gerado principalmente por estímulos químicos, podendo ser desencadeado por estímulos mecânicos e térmicos persistentes, a partir de fibras tipo C de pequeno calibre, amielinizadas e com velocidade de condução de 0,5 a 2,0 m/s. Devido esta dupla inervação, há diferença na velocidade da condução, e, quando ocorre um estímulo nocivo na superfície da pele, de forma súbita provoca percepção dupla da dor: inicialmente aguda e pontual pelas fibras A $\delta$  e, posteriormente a uma dor difusa e lenta mediada por fibras tipo C (TEIXEIRA, 2009; GASPAROTTO, 2011; HALL, 2011; MARTELLI; ZAVARIZE, 2013).

Os nociceptores não codificam apenas o tipo de estímulo, mas também sua localização e intensidade. A intensidade de um estímulo nocivo está associada à frequência e número dos potenciais de ação produzidos, explicados a partir do fenômeno de somação temporal e

espacial. Neste fenômeno, um potencial de ação único pode ser incapaz de gerar dor, sendo necessário vários potenciais de ação sucessivos ou a ativação simultânea de vários nociceptores (LOPES, 2003).

Há outro tipo de nociceptores, chamados nociceptores silenciosos ou mecano-insensíveis que se referem a 10-20% das fibras do tipo C que não respondem a estímulos em condições normais, capazes de ser sensibilizados apenas por mediadores químicos em processos inflamatórios, os quais nesta situação passam a responder a diversos estímulos, podendo mesmo tornar-se espontaneamente ativos. O recrutamento desses nociceptores em condições patológicas deve contribuir para o aumento da sensibilidade aos estímulos nocivos que acompanham algumas doenças, dentre elas a patologia articular inflamatória (LOPES, 2003; TEIXEIRA, 2009).

O potencial de ação provocado pelo estímulo nocivo se propaga para ramificações da fibra ativada, induzindo a liberação de peptídeos como a substância P (SP) e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP). Estes tem ação vasodilatadora e aumentam a permeabilidade vascular, o que induz a um processo inflamatório com edema local e liberação de substâncias químicas que diminuem o limiar de excitabilidade das membranas dos nociceptores, aumentando a resposta inflamatória a lesão (alodínia). Em seguida, ocorre a liberação de diversas substâncias que atuam direta ou indiretamente na degradação de ácidos graxos em substâncias como a bradicinina, um dos principais agentes algogênicos. Todos estes processos tornam as células mais vulneráveis a estímulos dolorosos, exacerbando a percepção da dor em um fenômeno chamado hiperalgesia (GASPAROTTO, 2011; MENDONÇA; FREGNI, 2012).

Pode ocorrer ainda a extensão da sensibilidade álgica para os tecidos vizinhos à lesão em um fenômeno chamado hiperalgesia secundária. A presença da hiperalgesia é capaz de iniciar o processo de transcrição gênica, responsável por alterações fenotípicas que resultarão em ampliação da eficiência da transmissão sináptica, o que pode caracterizar uma fase inicial do processo de disfunção do sistema somatossensorial, ou seja, a transição da dor aguda para a dor crônica (DUVAL NETO, 2009).

Ao entrarem na medula espinhal pelas raízes espinhais dorsais, as fibras da dor (sejam elas A $\delta$  ou C) convergem e fazem sinapses excitatórias em neurônios de segunda ordem situados no corno posterior da medula espinhal (aferências provenientes de tronco e membros) e no corno dorsal trigeminal do bulbo (aferências provenientes do segmento cefálico) (HALL, 2011).

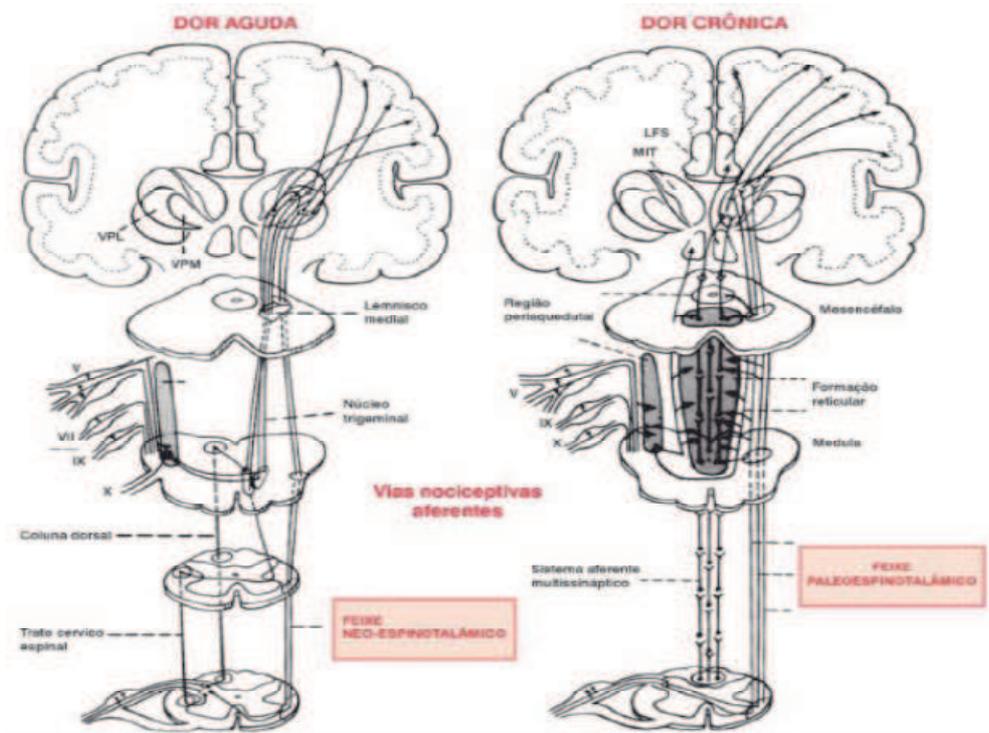
Diversas substâncias estão envolvidas na transmissão nociceptiva, chamadas neurotransmissores. O glutamato é considerado um dos principais neurotransmissores envolvidos na transmissão da informação nociva no corno posterior da medula. Acredita-se que esteja relacionado a fibras de dor rápida (tipo A $\delta$ ) e ao ser liberado pelos axônios dos neurônios aferentes primários, ativa receptores glutamatérgicos ionotrópicos AMPA e NMDA, que promovem a abertura dos canais de Na<sup>+</sup> e Ca<sup>++</sup>, despolarizando o neurônio pós-sináptico. Sugere-se ainda que o principal provável neurotransmissor das fibras lentas de dor (tipo C) seja a SP, que é liberada lentamente, diferente do glutamato, e tem sua concentração aumentada mesmo em minutos, dando caráter persistente a dor (HALL, 2011; TEIXEIRA, 2009).

É importante destacar que o corno posterior tem características que excedem apenas sua função de local de transmissão, sendo participador ativo no processo e na modulação do estímulo doloroso. No corno posterior, as terminações dos axônios dos neurônios aferentes nociceptivos conectam-se com neurônios localizados principalmente nas lâminas I, II e V. Podem ser descritos três grupos de neurônios relacionados a nocicepção no corno posterior da medula: O primeiro grupo denomina-se Neurônios Nociceptivos Específicos (NE), os quais recebem estímulos nocivos de alta intensidade através de fibras A $\delta$  e C, e estão situados na lâmina I e na parte externa da lâmina II da medula espinhal, podendo ser encontrados também na lâmina V. O segundo tipo são os Neurônios de Ampla Faixa Dinâmica (WDR), que se concentram principalmente na lâmina V e podem ser ativados por estímulos mecânicos, térmicos e químicos inócuos ou nocivos mediados respectivamente pelas fibras A $\beta$ , A $\delta$  e C. O terceiro grupo diz respeito aos Interneurônios inibitórios e excitatórios, concentrados principalmente na lâmina II, denominada substância gelatinosa. Estes realizam sinapses com neurônios de outras lâminas e sua ativação ou inativação possibilitam interações que podem resultar na facilitação ou inibição da sensibilidade dolorosa. Ainda, o corno posterior recebe um grande número de projeções rostrocaudais de centros encefálicos que permitem a modulação da entrada sensorial nociceptiva (OLIVEIRA; SILVA, 2009).

Após serem integradas, as informações nociceptivas são transmitidas por axônios de neurônios de segunda ordem, também chamados neurônios de projeção, para estruturas acima da medula. Essa transmissão é feita pela via espinotalâmica, que pode ser subdividida de acordo com componentes em trato neoespinotalâmico e trato paleoespinotalâmico. O neoespinotalâmico é composto por um número reduzido de sinapses, monossináptico que possibilita alta velocidade na condução da informação nociceptiva e por esta razão, associado ao tipo de dor rápida, aguda. As fibras deste trato fazem conexão na lâmina I do corno

posterior da medula e dão origem a fibras longas que cruzam imediatamente para o lado oposto pela comissura anterior e ascendem para o encéfalo nas colunas anterolaterais. Algumas dessas fibras terminam nas áreas reticulares do tronco cerebral, mas a maioria segue até o tálamo sem interrupção, terminando no complexo ventrobasal junto com o trato da coluna dorsal-lemnisco medial para sensações táteis. Algumas fibras terminam também no grupo nuclear posterior do tálamo. Dessas áreas talâmicas, os sinais são transmitidos para outras áreas basais do encéfalo, bem como para o córtex somatossensorial (figura 1) (DUVAL NETO, 2009; HALL, 2011).

**Figura 1.** Vias aferentes nociceptivas para dor aguda e crônica



Fonte: Alves Neto *et al.* (2009)

O trato paleoespinotalâmico, por sua vez, é polissináptico no seu trajeto rostral, permitindo que a informação nociva seja conduzida com baixa velocidade, com implicações nas dores lentas ou crônicas. Neste trato, as fibras se encerram nos cornos dorsais na substância gelatinosa. Em seguida, a maior parte dos sinais passa por um ou mais neurônios de fibra curta, dentro dos cornos dorsais, antes de entrar na lâmina V. Neste local os neurônios dão origem a axônios longos, aos quais a maioria se une as fibras da via de dor rápida (neoespinotalâmica), passando pela comissura anterior para o lado oposto da medula e ascendem ao encéfalo na coluna anterolateral. Suas múltiplas sinapses distribuem a

informação nociceptiva para vários sua característica polissináptica distribui a informação nociceptiva para vários níveis do sistema nervoso periférico e central, principalmente para a medula alta, o sistema reticular ativador, a substância cinzenta periaquedutal, o sistema límbico e o córtex afetivo-motivacional. Esse tipo de distribuição da informação nociceptiva resulta em ativação de vários mecanismos de processamento do sinal nociceptivo, por exemplo: sistema reticular ativador/reação de estresse, substância cinzenta periaquedutal/sistema analgésico central (opióides endógenos) e córtex frontal/reação afetiva à dor (figura 1) (DUVAL NETO, 2009).

Um mecanismo fisiológico importante na compreensão do sintoma doloroso diz respeito ao sistema de analgesia descendente. Os neurônios localizados nas áreas periventriculares e da substância cinzenta periaquedutal enviam sinais para o núcleo magno da rafe e o núcleo reticular paragigantocelular. Desses núcleos, os sinais são transmitidos pelas colunas dorsolaterais da medula para o complexo inibitório da dor localizada no corno dorsal da medula. Nesse ponto, os sinais de analgesia podem bloquear a dor antes dela ser transmitida para o encéfalo. Muitos neurotransmissores estão envolvidos no sistema de analgesia, dentre eles o opioide encefalina, liberado pelas terminações das fibras do núcleo magno da rafe que causa inibição pré e pós-sináptica das fibras de dor em suas sinapses nos cornos dorsais (HALL, 2011).

### **2.1.2 Cronificação do sintoma doloroso e sua repercussão**

O processo de cronificação do sintoma doloroso pode ser compreendido como um aprendizado não funcional de memorização da dor, mesmo quando o estímulo nocivo foi retirado. As sensibilizações periférica e central são a expressão deste fenômeno que modifica as funções neuronais envolvidas no processamento da dor. Este processo se relaciona a sensibilização central e ocorre por um maior influxo de  $Ca^{++}$  e ativação pelo glutamato do receptor NMDA, o qual está relacionado ao aprendizado por sua característica de manutenção do tempo de um estímulo. Ocorre ainda o fenômeno de *Wind up*, causado por estimulação aferente repetitiva de baixa frequência que bloqueia o retorno do íon magnésio para o receptor NMDA, pela liberação de neurotransmissores excitatórios no corno posterior da medula, o que mantém prolongado o estímulo doloroso. Deste modo, a manutenção do estímulo da dor e o maior influxo de  $Ca^{++}$  na célula ativa a transcrição de proto-oncogenes, que resultam em alteração fenotípica da célula com aumento do campo receptivo e exacerbação do estímulo,

que levam a mudanças plásticas no Sistema Nervoso Central (SNC). (MENDONÇA; FREGNI, 2012; DUVAL NETO, 2009).

Sendo possível a visualização de alterações morfológicas em que há diminuição da densidade da substância cinzenta, principalmente no córtex cingulado, córtex insular, motor, pré-frontal, pré-frontal dorsolateral e córtex somatossensorial, tálamo e troncocerebral (MENDONÇA; FREGNI, 2012).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Estudo da Dor [201-] a dor crônica, quando presente, comporta-se como uma doença em si, podendo apresentar os seguintes sintomas: imobilidade, depressão, alterações do sono, problemas nutricionais, dependência de medicamentos, de profissionais da saúde, de cuidadores e de instituições, incapacidade para o trabalho, ansiedade, medo, amargura, frustração, depressão e suicídio.

A repercussão e prejuízos da dor crônica são multidimensionais. Em um estudo transversal realizado por Dellarozza *et al.* (2013) a fim de verificar a relação entre a dor crônica e a capacidade funcional de idosos institucionalizados, constatou-se que a dor crônica com duração superior há 6 meses ocorreu em 29,7% dos idosos, com predomínio na região lombar (25,4%), de forma intensa em 46% dos idosos e que a dor crônica esteve associada a maior dependência e pior mobilidade entre estes. Em concordância com o estudo citado anteriormente, foi verificado por Reis; Torres (2011) dor com duração variada de 8 meses a 25 anos em 73,3% de uma amostra de 60 idosos, os quais apresentaram índice de dependência (70%) principalmente em atividades como banho, vestir-se, transferência para higiene íntima, transferência de cama e cadeira, deambulação e subir escadas. Mascarenhas; Santos (2014) observaram que entre 17 indivíduos com dor lombar crônica, apenas 23,5% foram classificados como portadores de incapacidade funcional. Este estudo afirma o fato de que a dor raramente é incapacitante, mas altamente limitante para a realização de algumas atividades. A relação entre dor e incapacidade funcional associada aos sintomas psicológicos de estresse, depressão e ansiedade foi estudada por Santos (2015) onde foi constatado que indivíduos adultos com dor crônica apresentam maiores níveis de depressão, ansiedade e incapacidade funcional, e que quando na faixa etária dos idosos pode ser somado ainda a estes o sintoma psicológico do estresse.

O estudo transversal de Luz *et al.* (2014) confirmou que há frequência de sintomas depressivos em mulheres com dor crônica pélvica. Pinheiro *et al.* (2014) associou a presença e maiores níveis de sintomas psicológicos de ansiedade e depressão com aumento da intensidade da dor. Bahouq *et al.* (2013) ainda verificaram a relação entre dor lombar crônica e a qualidade de vida sexual de 100 indivíduos, onde pode-se constatar o impacto negativo da

dor crônica em 81% destes, com 97,5% de queixas sobre relações sexuais dolorosas em decorrente da dor lombar, e diminuição da libido em 14,8% dos casos. Segundo Maia (2014), as alterações da vida pessoal de um indivíduo com dor crônica envolve comorbidades como os distúrbios do sono, dos quais, a insônia pode ser relatada em até 88% dos casos.

Além destas alterações anatomofuncionais e das repercussões multidimensionais, ainda podem ser destacadas modificações metabólicas e de excitabilidade do SNC em indivíduos com dor crônica. Portanto, o tratamento da dor crônica é desafiador e deve envolver todos os aspectos sensorio-discriminativos e afetivo-motivacional envolvidos no processo. Na atualidade, no entanto, o tratamento da dor crônica tem sido limitado, com enfoque no componente sensorio-discriminativo e na melhora física do paciente. As técnicas de neuromodulação, por sua vez, podem ser consideradas promissoras neste cenário, pois estas estão desenvolvendo-se para promover mudança no padrão cortical desses pacientes e retorno da ativação normal de centros de processamento da dor (MENDONÇA, FREGNI, 2012).

## 2.2 NEUROMODULAÇÃO NÃO-INVASIVA

### 2.2.1 Contextualização histórica

Os primeiros relatos da estimulação elétrica cerebral não controlada datam do século I, onde o médico Scribonius Largus descreveu o uso do peixe-torpedo sobre o escalpo para liberação de uma corrente elétrica com fins analgésicos no alívio da cefaleia. Com o avanço dos anos, a eletroterapia tornou-se uma conduta popular utilizada principalmente na melhora mental e poder do julgamento. Em 1802, Giovanni Aldini realizou a estimulação elétrica das meninges e superfícies corticais de cadáveres recentemente decapitados e obteve contrações dos músculos de uma hemiface, concluindo que a superfície cortical era eletricamente excitável (SCHESTATSKY, 2017; FOERSTER, 2013).

As pesquisas persistiram ao longo do início do século XX. No entanto, com o advento da farmacoterapia e da estimulação transcraniana de alta intensidade (Eletroconvulsoterapia) estas pesquisas foram diminuindo. Até que ao final do século XX, em decorrência de alto custo e efeitos colaterais, houve uma nova ascensão do uso e pesquisa de técnicas neuromodulatórias não-invasivas, tais como a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) e

a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) (SCHESTATSKY, 2017; MONTENEGRO, *et al.* 2013).

## 2.2.2 Técnicas de Neuromodulação

As técnicas de estimulação cerebral não-invasiva nas disfunções humanas estão baseadas no seu potencial para modular a excitabilidade cortical e a plasticidade (CLEMENTINO, 2014). Inclui principalmente duas técnicas: Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) e a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) (CAVENAGHI, *et al.* 2013).

### 2.2.2.1 Estimulação Magnética Transcraniana (EMT)

A Estimulação Magnética Transcraniana é uma técnica de modulação do tecido neural, que se baseia no princípio de Indução Magnética proposto por Faraday em 1831. Segundo a lei, uma corrente variando no tempo cria um campo magnético que, por sua vez, pode induzir um campo elétrico e uma corrente secundária dentro de um meio condutor próximo. Nesta técnica uma corrente elétrica intensa passa através de uma bobina, criando um campo magnético, que em contato com materiais condutores, neste caso, o tecido cerebral, induz um campo elétrico (ROSA; ROSA, 2017; LEFAUCHER, *et al.* 2014).

Neste caso de estimulação, a corrente atravessa diretamente o crânio, sem deflexão ou atenuação, permitindo alcance focal das estruturas. A corrente despolariza populações neuronais piramidais e interneurônios provocando efeitos diretos e indiretos, capaz de aumentar ou diminuir a excitabilidade cortical a depender de seus parâmetros. Este é o objetivo da EMT, intensificar a ativação de áreas cerebrais que demonstram uma redução da atividade, ou inibir áreas hiperativas (MENDONÇA; FREGNI, 2012; ROSA; ROSA, 2017).

Muitas são as variáveis que influenciam os efeitos físicos e biológicos da EMT: tipo e orientação da bobina, a distância entre a bobina e o cérebro, intensidade da estimulação, área alvo, tipo de pulso utilizado e frequência. Os tipos de bobina são em formato circular, em oito, em H e cone duplo, a profundidade e foco são diferentes em cada formato. Quanto maior a distância da bobina ao escalpo há uma queda exponencial da intensidade. Os alvos

terapêuticos mais comuns de estimulação são o córtex motor, o córtex pré-frontal dorsolateral, o córtex temporoparietal e a área motora suplementar (LEFAUSCHER, *et al.* 2014)

Um ponto de referência na utilização da EMT diz respeito ao Potencial Evocado Motor (PEM) que pode ser compreendido como a intensidade mínima de estímulo capaz de produzir potenciais de ação musculares, pelo menos 5 contrações entre 10 estímulos, que sejam observados a olho nu ou por captação eletromiográfica (SILVA, 2013).

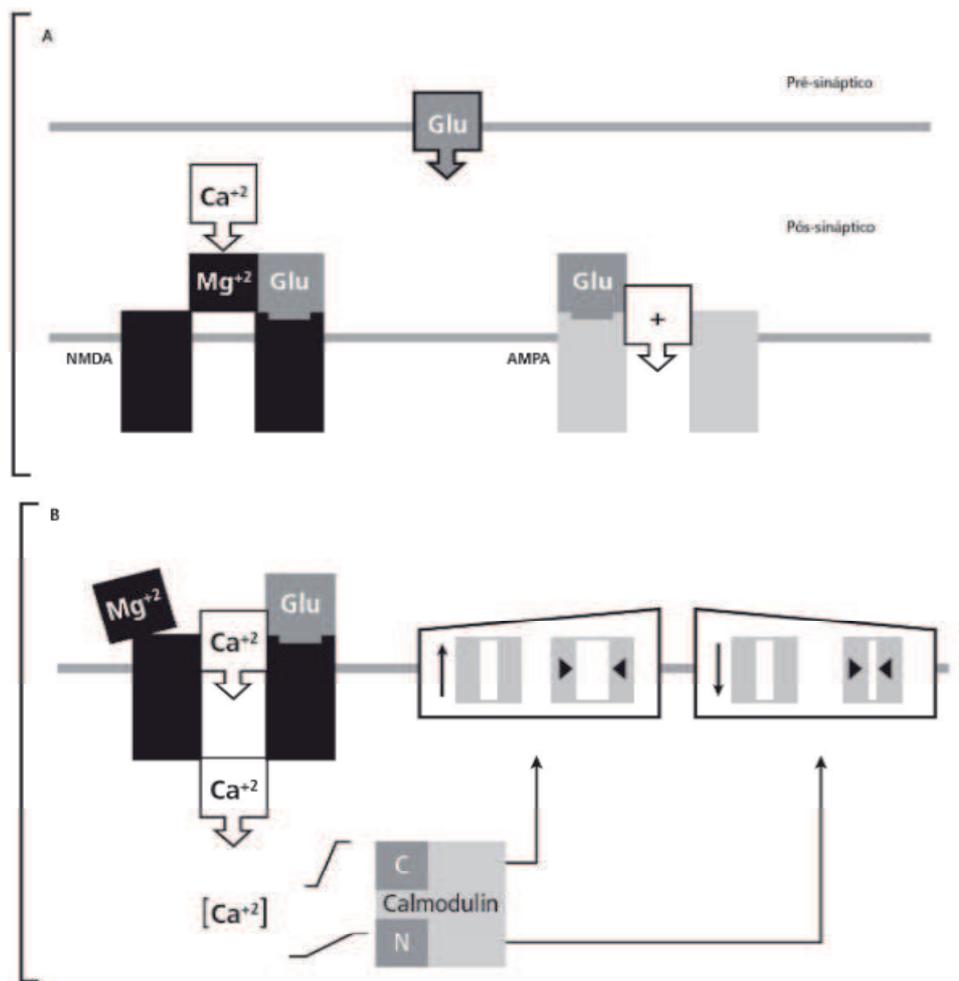
A utilização de altas frequências (aproximadamente 10 Hz) é capaz de induzir um aumento duradouro da excitabilidade neuronal da região em foco, ao passo que a EMT de baixa frequência (cerca de 1Hz), inversamente, induz uma redução de excitabilidade cortical que perdura por horas ou dias após a aplicação dos estímulos (OKANO, *et al.* 2013; SILVA, *et al.* 2013). Pode-se observar redução do PEM após estimulação com 1Hz em EMTr (Estimulação magnética Transcraniana repetitiva) administrada sobre o córtex motor primário (M1) e melhoria do PEM após estimulação com 10Hz (LEFAUCHER, *et al.* 2014). A EMTr rápida é aquela que utiliza altas frequências e aumenta a excitabilidade cortical e induz aumento do fluxo sanguíneo, enquanto a EMTr lenta induz efeito inverso (PICARELLI, 2009).

Os pulsos podem ser simples, pareados ou repetitivos. No pulso simples, o estímulo é dado uma única vez e tem efeitos biológicos claros como a contração quando estimulado o córtex motor. Pulsos pareados se referem a dois pulsos sequenciais. Pulsos simples e pareados são utilizados para verificar a excitabilidade cortical, realizar mapeamento de regiões encefálicas, não para modificá-la. Pulsos repetitivos são aqueles trens de pulsos são ofertados, capazes de modular a atividade cerebral, facilitando ou inibindo circuitos neuronais nos núcleos estimulados (ROSA; ROSA, 2017; PICARELLI, 2009).

Os efeitos da EMT estão baseados na facilitação ou inibição sináptica com ação sobre a plasticidade neural a partir das frequências de estimulação, tendo relação a modelos de potencialização a longo prazo (LTP) e de depressão a longo prazo (LTD). O modelo explicativo mais aceito para esta fundamentação leva em consideração moléculas de receptores glutamatérgicos (NMDA e AMPA) e íons ( $\text{Ca}^{++}$   $\text{Mg}^{++}$ ) (figura 2). O glutamato é liberado na fenda e se liga ao receptor AMPA, que fica permeável a cátions como  $\text{Na}^{++}$  e  $\text{K}^{++}$ , gerando um potencial excitatório pós-sináptico. O glutamato se liga também a receptores NMDA que se encontra bloqueado pelo íon  $\text{Mg}^{++}$ . E, por esta razão não há influxo de  $\text{Ca}^{++}$  no receptor NMDA. Quando ocorre a despolarização suficiente, o  $\text{Mg}^{++}$  é liberado e ocorre um influxo de  $\text{Ca}^{++}$  através do NMDA. Esse influxo é o gatilho para a plasticidade sináptica. Quando há estimulação intensa e rápida (alta frequência) ocorre aumento rápido da

concentração de  $\text{Ca}^{++}$ . Quando há estimulação lenta (frequência baixa) este aumento será lento. Os efeitos da velocidade do influxo de  $\text{Ca}^{++}$  vão disparar cascatas de sinalização intracelular. Aumentos rápidos levarão a excitose e aumento da permeabilidade de AMPA, enquanto aumentos lentos de  $\text{Ca}^{++}$  levarão a endocitose, com redução do número de receptores e diminuição de sua permeabilidade. O  $\text{Ca}^{++}$  liga-se a uma das regiões da molécula de Calmodulina (C ou N) de acordo com a quantidade e a taxa de aumento da concentração de  $\text{Ca}^{++}$ . Com aumento rápido da concentração de  $\text{Ca}^{++}$ , este se liga ao C e dispara uma cascata de reação (fosfoquinase) que resulta em aumento na densidade e condutância de superfície de receptores AMPA. Isso corresponde aos efeitos de potencialização a longo prazo (LTP). Quando ocorre aumento menor e lento de  $\text{Ca}^{++}$ , o  $\text{Ca}^{++}$  liga-se ao N e dispara uma cascata de reação (fosfatase) com consequente redução de receptores AMPA (ROSA; ROSA, 2017).

**Figura 2:** Um dos modelos de mecanismos de LTP/LTD.



Fonte: Rosa; Rosa (2017)

A aplicação de EMT em dias consecutivos provoca mudanças plásticas cumulativas e tem sido amplamente utilizada como método terapêutico em diversas patologias (MARCOLIN, *et al.* 2009). No *Guideline Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)*, elaborado por Lefaucher *et al.* (2014) as evidências do uso da EMTr são de nível A (eficácia definida) quando em alta frequência com efeitos analgésicos sobre o córtex motor primário (M1) contralateral à dor e do efeito antidepressivo da alta frequência da EMTr no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (DLPFC). Nível B (eficácia provável) para o efeito antidepressivo de baixa frequência do DLPFC direito, EMTr de alta frequência no DLPFC esquerdo para os sintomas negativos de esquizofrenia e EMTr de baixa frequência de M1 contralesional de acidente vascular cerebral. As evidências C (possível eficácia) incluem a estimulação de baixa frequência do córtex temporoparietal esquerdo em zumbido e alucinações auditivas.

A EMTr tem demonstrado resultados positivos com o aumento da atividade do CPFDL com redução dos sintomas de fissura em casos de dependência química (SILVA, *et al.* 2013). Utilizada ainda em doenças neuropsiquiátricas como epilepsia, doença de Parkinson, dor neuropática, depressão, demência, sequelas de acidente vascular cerebral, esquizofrenia, mapeamento cirúrgico (CAVENAGHI, *et al.* 2013), bem como na resposta motora em lesões medulares incompletas (ARAÚJO, 2014).

As contraindicações para a técnica envolvem: presença de metais na região cortical, prótese coclear, geradores implantáveis ou de infusão de medicamentos e condições que aumentam o risco de induzir crises epilépticas, neoplasias, infecções ou lesões metabólicas cerebrais, etilismo, uso de drogas que abaixam o limiar convulsivo, e gravidez (SILVA, 2013).

Dentre os efeitos adversos observados, destaca-se a cefaleia, seguida de cansaço, náuseas e zumbido, relatados também por grupos de estimulação placebo (MENDONÇA; FREGNI, 2012).

#### 2.2.2.2 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC)

A técnica consiste na aplicação de corrente elétrica fraca e contínua que varia entre 0,4 – 2mA durante 3 a 20 minutos sobre o córtex por meio de eletrodos dispostos no couro cabeludo do paciente. Os eletrodos (1 cátodo e 1 ânodo) são envolvidos por esponja embebida

em solução salina e colocado sobre a área que se deseja estimular (SILVA, *et al.* 2013; MONTENEGRO, *et al.* 2014).

A ETCC atua por induzir mudanças sustentadas no potencial de membrana das células neurais e seus efeitos variam de acordo com a direção da corrente elétrica, ou seja, a localização dos eletrodos ânodo e cátodo. Os eletrodos geralmente são dispostos em uma montagem dita céfalo-cefálica onde os eletrodos, seja ele anódico ou catódico estão localizados no escalo. Os padrões mais comuns são córtex motor primário e região pré-frontal; região dorsolateral e pré-frontal; estimulação parietal bilateral; estimulação frontal e occipital (CLEMENTINO, 2014; SILVA, 2013). Os eletrodos também podem seguir uma montagem extracefálica, no entanto, sua prática não é amplamente utilizada uma vez que a corrente elétrica tem efeito inverso na estimulação do sistema nervoso periférico (ânodo inibe e cátodo excita) o que pode influenciar nos efeitos da corrente (MENDONÇA; FREGNI, 2012;).

Por modificar o potencial neuronal, a corrente modula a frequência de disparos neuronais e influencia o limiar de excitabilidade das estruturas neurais. Durante uma única aplicação, os eletrodos realizam funções diferentes, ânodo excitando e cátodo inibindo, sendo necessária a compreensão sobre a melhor área para aumentar ou inibir a excitação cortical, este é o desafio da aplicação da ETCC. O ânodo atua favorecendo a despolarização neuronal, com efeito estimulador, e por sua vez, o cátodo atua favorecendo a hiperpolarização, ou seja, a inibição do potencial de ação neuronal (MENDONÇA; FREGNI, 2012; IOSA, *et al.* 2012).

A estimulação elétrica sinaliza receptores neuronais por meio da manipulação de canais iônicos ou por modificação de gradiente elétrico, os quais influenciam o equilíbrio elétrico de íons dentro e fora da membrana neural. Ocorre modulação do limiar de repouso da membrana e o envolvimento de neurotransmissores químicos tanto pré como pós-sinápticos. A despolarização que ocorre pela estimulação anódica aumenta a concentração de Glutamato, o que induz a influxo de corrente que ocorre via receptor NMDA voltagem dependente e a despolarização da membrana pós-sináptica acompanhada por estímulo pré-sináptico aumentado. Essas ações levam a um aumento da força de expressão sináptica mediada por receptor NMDA provavelmente por meio do aumento dos níveis de Cálcio intracelular potencializando mecanismos de LTP e LTD (CLEMENTINO, 2014). O envolvimento dos receptores NMDA na neuroplasticidade, pela estimulação anódica ou catódica, é um indicativo do papel destes receptores na manutenção dos efeitos ao longo do tempo, com papel conhecido no modelo de LTP LTD (ANDRADE; OLIVEIRA, 2015).

A relação entre ETCC e receptores NMDA pode ser observada pela administração de um bloqueador de canais de  $\text{Na}^{++}$ , a carbamazepina (CBZ), e um antagonista do receptor NMDA, a dextrometorfana (DMO) na análise de suas interferências sobre os efeitos da estimulação. Há supressão dos efeitos tanto catódicos quanto anódicos após administração de DMO, o que elucida o envolvimento dos receptores NMDA nos mecanismos de neuroplasticidade nos dois tipos de ETCC. Há supressão dos efeitos anódicos (excitabilidade) perante a CBZ, indicando participação dos canais de  $\text{Na}^{++}$  nesta polaridade (MONTENEGRO, *et al.* 2014).

Os neurônios inibitórios GABAérgicos predominam no córtex cerebral e sua atividade está também relacionada aos efeitos neuroplásticos da eletroestimulação, pelo mecanismo LTP. A estimulação anódica em M1 leva a redução dos receptores do ácido-gama-aminobutírico (GABA) e uma consequente alteração de maior rapidez no grau de aprendizagem motora (ANDRADE; OLIVEIRA, 2015).

Montenegro *et al.* (2014) ressaltam que a função da ETCC é alterar a força sináptica, o que permite que os processos de plasticidade cerebral sejam duradouros. Andrade; Oliveira (2015) menciona que a ETCC é capaz de alterar o fluxo sanguíneo cerebral, induzindo aumento significativo do fluxo em estimulação anódica e o inverso com corrente catódica. Os efeitos modulam a atividade neural não apenas na área estimulada e nem apenas regiões subjacentes à área, mas também em uma rede de regiões corticais que são funcionalmente relacionadas com o local onde o eletrodo se encontra posicionado.

Para que os efeitos da ETCC sejam induzidos é necessária estimulação com tempo mínimo de três minutos. A técnica ainda permite estimulação fictícia, estimulação *sham*, que permite sua utilização em ensaios clínicos duplos cegos, e por esta razão as pesquisas são promissoras (CLEMENTINO, 2014). A partir de 1998 as pesquisas com ETCC ressurgiram largamente (SCHESTATSKY, 2017).

A técnica apresenta efeitos positivos na intervenção de pacientes com sequelas de acidente vascular cerebral, com melhora no desempenho de tarefas complexas com a mão parética na estimulação anódica (IOSA, *et al.* 2012), e com melhoras funcionais e clínicas destes indivíduos (ANDRADE; OLIVEIRA, 2015).

Tem sido estudada como tratamento de doenças neurológicas como Alzheimer e Parkinson. A corrente anódica utilizada devido padrão hipotativo das áreas temporoparietais melhorou em 3 sessões de 15 minutos a 1,5M a memória de reconhecimento de indivíduos com Alzheimer. Na doença de Parkinson, os mecanismos neuromoduladores incluem aqueles

que induzem a liberação de dopamina e que podem normalizar a excitabilidade cortical anormal (MONTENEGRO, *et al.* 2014).

Fregni *et al.* (2006) observaram evidências iniciais dos benefícios da ETCC anódica (2mA) sobre M1 na melhora da dor de mulheres com fibromialgia. Útil ainda em casos de dor lombar e outras síndromes de dor crônicas, segundo Andrade; Oliveira (2015).

A técnica ainda apresenta efeitos sobre compulsões por drogas lícitas, ilícitas e alimentos. Além de efeitos neuroplásticos sobre o desempenho físico, sendo observadas melhorais no aumento da produção de força e na resistência, bem como da capacidade aeróbia (MONTENEGRO, *et al.* 2014).

Considerada um dos sete dispositivos para o futuro da reabilitação, a técnica é considerada segura, de fácil aplicação e baixo custo, com poucos efeitos colaterais como leve cefaleia, prurido e eritema no local do eletrodo, (IOSA, *et al.* 2012) e que pode ser utilizada juntamente com outras técnicas de reabilitação (MENDONÇA; FREGNI, 2012).

## 2.3 NEUROMODULAÇÃO NÃO-INVASIVA NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA

### 2.3.1 EMT e dor crônica

Embora heterogêneo, há um conjunto suficiente de evidências para aceitar com nível A (eficácia definida) o efeito analgésico da EMTr de alta frequência do córtex motor primário contralateral à dor (LEFAUCHER *et al.*, 2014). Em concordância, Galhardoni *et al.* (2015) menciona que os estudos com alívio significativo da dor por EMT utilizam a estimulação de alta frequência sobre M1 realizado em sessões de tratamento consecutivas. Sendo verificado nos estudos atuais que a redução do sintoma doloroso alívio foi frequentemente superior a 30% em comparação com o tratamento controle, e que, dores crônicas neuropáticas, fibromialgia e síndrome de dor regional complexa foram as síndromes de dor mais estudadas. Segundo Mendonça; Fregni (2012), embora o córtex motor seja a principal área estimulada por ser uma peça-chave no paciente com dor crônica, novos estudos tem sido desenvolvidos em áreas como DLPFC e o córtex parietal, porém sem homogeneidade nos resultados e parâmetros.

A plausibilidade da técnica se baseia tanto nas conexões entre o tálamo e o córtex motor, quanto na possibilidade de aumentar a excitabilidade do córtex motor favorecendo a

melhor do controle motor. A estimulação sobre o córtex motor ativa secundariamente o tálamo, uma estrutura relacionada ao controle descendente da dor que faz conexões com estruturas límbicas e medula rostroventromedial, tendo portanto efeito multidimensional no sintoma álgico, pois envolve os componentes discriminativos e emocionais da dor. O efeito analgésivo da técnica ainda envolve a liberação de opioides endógenos (MENDONÇA; FREGNI, 2012).

Utilizando o M1 como área alvo, Dall’Agnol *et al.* (2014) fizeram uso da EMTr de 10 Hz com 80% do PEM em 24 mulheres (12 placebo e 12 grupo ativo) com Síndrome de Dor Miofascial Crônica durante 10 sessões em trens de pulsos constituídos por 16 séries de pulsos de 10 segundos, e um intervalo de 26 segundos, perfazendo um total de 1.600 pulsos por sessão. O estudo tinha como finalidade avaliar a relação entre os níveis de dor, o uso de analgésicos, a excitabilidade cortical e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Foi observado redução do sintoma doloroso pelos escores da EVA em 30,21% em 12 semanas após as intervenções, menor uso de analgésicos em 44,56% nas semanas de intervenção em comparação ao grupo placebo, aumento do PEM em 52,02% e aumento dos níveis séricos de BDNF de 12,38 ng/ml. O BDNF pode constituir um marcador de neuroplasticidade subjacente, indicando que os efeitos analgésicos da EMTr na Síndrome de Dor Miofascial Crônica são mediados por mecanismos de regulação descendente da dor na melhoria do sistema corticoespinhal inibitório.

No que se refere ao tratamento da dor crônica neuropática, Papuč; Rejdak (2013) menciona que a maior vantagem da EMTr é o fato da técnica poder ser usada em pacientes com resistência à fármacos, porém, pontua as limitações da EMTr que não deve ser utilizada como único tratamento para tais condições devido seu efeito modesto e de curta duração, sendo considerado terapêutico apenas se as sessões de estimulação forem repetidas por dias ou semanas. Na metanálise realizada por Yu Jin *et al.* (2013) a respeito da dor neuropática, os autores afirmam que os tratamentos sobre M1 com 5, 10 e 20 Hz tem efeitos analgésicos com efeitos prolongados por pelo menos um mês após cinco aplicações, mas que são necessários estudo controlados e em grande escala para o conhecimento efetivo da manutenção da aplicação e efeitos prolongados. Galhardoni *et al.* (2015) também menciona a importância da manutenção nas sessões da estimulação magnética para subsidiar os estudos sobre os efeitos da técnica e suas aplicações.

Esta frequência de aplicação foi investigada por Hodaj *et al.* (2015) que buscaram avaliar a manutenção a longo prazo da analgesia induzida pela EMTr de alta frequência, aplicada em 2.000 pulsos sobre o córtex motor em 55 pacientes com dor facial refratária

crônica. Para tal investigação, o protocolo de intervenção consistiu em duas fases: fase de indução e fase de manutenção. Na fase de indução era realizada aplicação de EMTr em cinco dias da semana por duas semanas, e em seguida, na fase de manutenção eram realizadas duas sessões durante 1 semana, uma sessão nas semanas 4 e 6 e uma sessão mensal durante os próximos cinco meses. O efeito analgésico da EMTr foi avaliado numa escala numérica visual 0-10 de 15 a 180 dias após o início do tratamento. Os resultados constataram diminuição significativa de todas as medidas de dor (intensidade da dor permanente, dor paroxística, número diário de ataques dolorosos) até o dia 15. No dia 180, 40% dos indivíduos pontuaram dor reduzida  $\geq 30\%$  da inicial. O que permitiu a conclusão segundo os autores de que este protocolo de manutenção de longo prazo de EMTr pode ser uma opção terapêutica no tratamento clínico da dor facial refratária crônica. No estudo da dor orofacial crônica Fricová *et al.* (2013) compararam os efeitos analgésicos da EMTr de alta frequência de 10Hz e 20Hz sobre o córtex motor, verificando que os melhores resultados no que se refere a avaliação subjetiva pela EVA da dor e objetiva pelo teste sensorial quantitativo se dão na aplicação da frequência de 20Hz.

Um protocolo com semelhanças ao Hodaj *et al.* (2015) que objetivava verificar a manutenção dos efeitos a longo prazo da EMTr aplicada em fases de indução e manutenção, foi praticado por Mhalla *et al.* (2011). A amostra envolvia quarenta mulheres com dor crônica generalizada em decorrência de fibromialgia e o protocolo de estimulação consistiu em 14 sessões de EMTr sobre M1 de frequência de 10Hz, 1.500 pulsos por sessão (15 séries de 10 segundos) com 80% do PEM. A fase de indução continha 5 sessões em dias consecutivos, e a fase de manutenção consistia em 3 sessões por semana, 3 sessões com uma quinzena de intervalo e 3 sessões por mês de intervalo. Os resultados finais destacaram que a EMTr ativa reduziu significativamente a intensidade da dor do dia 5 para a semana 25. Estes efeitos analgésicos foram associados a uma melhoria a longo prazo de itens relacionados com a qualidade de vida (incluindo fadiga, cansaço matinal, atividade geral, caminhada e sono) e foram diretamente correlacionados com alterações na inibição intracortical. Em conclusão, estes resultados sugerem que o TMS pode ser uma nova opção terapêutica valiosa e segura em pacientes com fibromialgia.

A mesma frequência de 10 Hz foi utilizada por Short *et al.* (2011) em 10 sessões de EMTr em mulheres com fibromialgia, porém aplicadas sobre o DLPFC esquerdo em 4.000 pulsos e com intensidade equivalente a 120% do PEM. Neste estudo as 10 sessões ocorreram durante 2 semanas, sendo avaliadas as variáveis dor, humor, estado funcional, pontos dolorosos, depressão pela Escala Hamilton e o questionário de Impacto da fibromialgia. Os

valores iniciais não observaram diferenças estatísticas nos grupos quanto a dor antes da estimulação ativa e *sham*, no entanto, após 1 e 2 semanas houve redução significativa que acompanhava o maior número de aplicações somente no grupo ativo. Na semana 2 foi verificado que o grupo de tratamento ativo teve uma redução média de 29% (estatisticamente significativa) da dor média diária em comparação com a dor basal. No grupo *sham*, houve uma redução de 4% (estatisticamente insignificante). Duas semanas após as intervenções, foram verificados menos pontos dolorosos no grupo ativo, e, no que se refere aos níveis de depressão, o grupo *sham* apresentou uma queda não significativa em 1 ponto, enquanto o grupo de tratamento teve uma diminuição de 7 pontos na Escala de Depressão de Hamilton.

Leung *et al.* (2016) sugerem a EMTr como terapêutica inovadora no tratamento da dor de cabeça leve relacionada a lesão cerebral traumática. A sugestão deu-se a partir de um estudo prospectivo. Dentre uma amostra de 400 indivíduos com diagnóstico de cefaleia relacionada a lesão cerebral traumática, 6 destes foram selecionados para aplicação de quatro sessões de EMTr de 10Hz sobre os córtex motor e DPFLC de 2.000 pulsos por sessão (20 trens com 100 pulsos) com 80% PEM por uma bobina em 8. Foram avaliadas a intensidade medida da dor dos pacientes com cefaleia persistente (dor com duração superior a 48 horas), a frequência média diária, a intensidade do sintoma através de escala numérica e a duração das crises de cefaleia antes e depois da intervenção. Ao final, o escore pré- EMTr da escala numérica de intensidade foi reduzido em 53% após a técnica, a frequência média de exacerbação de dor de cabeça (episódios por semana) foi reduzida em 78,97%, com 2 pacientes relatando cessação completa de episódios de cefaleia intensa. E, para aqueles com exacerbações persistentes de cefaleia, a duração média e a intensidade dessas exacerbações foram reduzidas em 50,0% e 31,7%, respectivamente.

Com intuito de estimular estruturas cerebrais profundas relacionadas a dor, como o córtex cingulado anterior, Tzabazis *et al.* (2013) fizeram uso de uma multi-bobina de EMTr para alcance da estrutura que permitiria uma melhor eficácia, segurança e tolerabilidade tanto em modelo induzido de dor (aguda) como em pacientes crônicos com fibromialgia. Uma única sessão de 30 minutos utilizando uma das três configurações de bobina EMTr testadas operadas a 1 Hz produziu consistentemente uma redução robusta (média de 70% na escala numérica da dor) na dor evocada em voluntários. Em pacientes com fibromialgia, as 20 sessões de EMTr também produziram uma significativa inibição da dor (redução de 43% na dor pela escala numérica nas últimas 24 horas), mas apenas quando operadas a 10 Hz. Este grau de controle da dor foi mantido durante pelo menos 4 semanas após a sessão final. A EMT profunda também envolve efeitos positivos em casos de lombalgia crônica, tornando-se

uma terapêutica em potencial para a dor lombar refratária, segundo Yates; Balu (2016). O mecanismo de ação é mediado pelo aumento da conectividade entre o DLPFC e o tálamo e cingulado subgenual reduzido à conectividade caudada, áreas cerebrais relacionadas a modulação do humor, importante nos casos de transtorno depressivo maior, comum em pessoas com dor lombar crônica.

Em síntese, a EMT na dor crônica envolve: estimulação do córtex motor que está associada ao alívio de dor intratável de vários tipos síndromes; estimulação do córtex motor altera o limiar sensorial em indivíduos saudáveis; supressão da transmissão de informação sensorial no segmento espinotalâmico; indução do aumento de longo prazo na transmissão sináptica (ROKYTA; FRICOVÁ, 2016) e apresenta bons resultados no manejo da dor crônica, no entanto, Galhardoni *et al.* (2015) acentua que o tratamento com estimulação diária para a dor crônica é inviável diante de uma condição de saúde tão prevalente, e, por isso, os novos estudos devem se basear no efeito analgésico prolongado das sessões realizadas de forma sistemática com intervalos mais longos como semanas, quinzenas e meses.

### **2.3.2 ETCC e dor crônica**

A modulação neural e tratamento da dor decorrente da eletroestimulação leva em consideração a grande rede cerebral que é ativada durante o processamento do sintoma doloroso, coletivamente chamada neuromatrix. Esta rede inclui superficialmente estruturas como córtex sensorial primário (S1), córtex motor primário (M1) e córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC), e estruturas mais profundas como o tálamo, o córtex cingulado anterior e a substância cinzenta pré-aquedutal. S1 parece ser responsável pelo componente discriminativo da dor que inclui localização, intensidade, discriminação e qualidade do estímulo. M1 apresenta relações tanto com S1 quanto com a funcionalidade do tálamo e ativação das estruturas profundas da neuromatrix. O DLPFC afeta ainda os aspectos de cognição, atenção, antecipação e emoção da dor durante seu processamento. Logo, a estimulação destas estruturas interfere no processamento doloroso e seu manejo (VASEGHI; ZOGHI; JABERZADEH, 2015).

Os efeitos da ETCC sobre a dor crônica foram verificados por Jales Júnior *et al.* (2015) em 20 mulheres com fibromiagia dispostas em dois grupos. Neste estudo as variáveis em foco eram a dor e a qualidade de vida avaliados através de Escala Visual Analógica da dor (EVA), Questionário de qualidade de vida SF-36, Questionário sobre Impacto da fibromiagia

e mensuração do nível de dor em pontos sensíveis por meio de algômetro. Um dos grupos recebeu estimulação anódica de 1mA por 20 minutos em M1 à esquerda e cátodo na região supraorbital direita, uma vez por semana durante 10 semanas consecutivas. O outro grupo recebeu estimulação *sham* (simulação). Após as intervenções, no grupo efetivo observou-se impacto significativo sobre os escores obtidos por EVA de 6,05 para 3,60, bem como reflexos no aumento da qualidade de vida nos domínios de capacidade funcional, aspectos físicos e emocionais, e redução no escore de 55,36 para 35,42 no Questionário de Impacto da Fibromialgia. O estudo verificou ainda alterações do fluxo sanguíneo cerebral através de cintilografia: inicialmente havia hipoperfusão biparietal, e ao final observaram-se novas áreas de hiperperfusão em núcleos da base. O efeito redutor do sintoma doloroso da ETCC na fibromialgia corrobora com os observados por Villamar *et al.* (2013) em ensaio clínico randomizado duplo-cego em 18 pacientes com fibromialgia. Porém, a intensidade da corrente aplicada era de 2mA durante 20 minutos através de um adaptador multicanal 4x1 ETCC-HD. Neste modo de aplicação, um eletrodo central foi colocado em M1 esquerdo, enquanto os outros 4 canais foram dispostos 7,5 cm de distância nos pontos Cz, F3, T7 e P3 pelo sistema 10/20. Foram realizadas três aplicações de estimulação catódica, anódica ou *sham*, resultando em redução significativa e imediata da dor no grupo catódico, e evidente após 30 minutos de estimulação em ambos os grupos catódico e anódico. Ainda, a estimulação anódica induziu a um aumento bilateral significativo do limiar doloroso verificado através de algômetro.

As alterações do fluxo de corrente elétrica pela analgesia da ETCC em M1 de indivíduos com enxaqueca crônica foram observadas por Silva *et al.* (2012) através de um modelo computacional de alta resolução. A amostra foi composta por 13 indivíduos com enxaqueca, randomizados para aplicação de 10 sessões de ETCC anódica de 2mA sobre M1 ao longo de 4 semanas. Após a estimulação pode-se verificar importante fluxo de corrente elétrica em várias regiões superficiais e profundas como ínsula, córtex cingulado, tálamo e tronco encefálico, áreas relacionadas a dor. Para Parra *et al.* (2015) a ETCC anódica em enxaqueca é capaz de gradualmente diminuir a intensidade e duração dos episódios de dor. Sendo um grande aliado no tratamento desta patologia, principalmente como potencializador da terapia medicamentosa. Em contrapartida, Martelletti *et al.* (2013) relata o efeito analgésico em enxaqueca da estimulação catódica como método profilático entre as crises ou no tratamento agudo no início destas.

Um dos benefícios da ETCC é a sua utilização concomitante a outras técnicas. Choi *et al.* (2014) objetivaram avaliar os efeitos adicionais da ETCC e a Injeção de pontos-gatilho (TPI) na redução da dor de 21 indivíduos com Síndrome da dor miofascial. Os indivíduos

foram dispostos de modo aleatório em 3 grupos, dos quais 2 receberam a terapia ativa de TPI associado a ETCC, e 1 a TPI com simulação da estimulação. Os parâmetros utilizados em ETCC foram 2mA durante 20 minutos durante 5 dias consecutivos e em grupo o alvo cortical foi o córtex motor primário (M1) e em outro o córtex pré-frontal dorso lateral (DLPFC). As medidas de dor foram realizadas inicialmente por Escala analógica visual (EVA), Pain Threshold Test e a forma abreviada do McGill Pain Questionnaire com reavaliação após as 5 sessões. Os valores finais indicaram diminuição dos níveis de dor nos 3 grupos, sendo considerada redução significativa apenas no grupo que recebeu TPI e ETCC em DLPFC. Logo, a ETCC com seu mecanismo neuroplástico pode ser utilizada na Síndrome da dor miofascial, e alvo cortical mais efetivo é o DLPFC.

A ETCC pode ser incluída em uma proposta terapêutica juntamente com exercícios, devendo ser sempre aplicada primeiramente. Segundo Santos *et al.* (2016), a ETCC é capaz de melhorar a receptividade do cérebro aos estímulos provenientes dos exercícios. Os autores mencionam a realização anódica da eletroestimulação na intervenção de pacientes com disfunções reumatológicas como osteoartrite de joelhos. No entanto, os estudos de Oliveira *et al.* (2015), não comprovaram benefícios adicionais do protocolo de ETCC e exercícios orofaciais e bucais em indivíduos com Disfunção Temporomandibular (DTM). Foi possível constatar redução da intensidade da dor no período experimental e após 5 meses dos atendimentos, porém, esta redução não foi observada de modo significativo pela estatística. Os parâmetros de ETCC utilizados consistiram na estimulação anódica por 20 minutos de M1 em 2mA de intensidade por cinco sessões consecutivas nos primeiros cinco dias das 4 semanas do protocolo.

Utilizando apenas a técnica de eletroestimulação em pacientes com DTM com os mesmos parâmetros supracitados (ETCC anódica por 5 sessões de 20 minutos com 2mA sobre M1), Donnel *et al.* (2015) verificam melhoras significativas para a dor clínica e medidas motoras no grupo de ETCC ativa, sendo observado alívio da dor acima de 50% na EVA após quatro semanas e abertura indolor da boca durante uma semana. Concluindo que a estimulação de M1 por ETCC melhorou seletivamente a dor sensorial-discriminativa e medidas motoras durante a estimulação e até quatro semanas após o tratamento em pacientes com dor miofascial crônica por DTM.

Estes parâmetros de estimulação também foram utilizados por Volz; Farmer; Sigmund (2016) em um estudo clínico randomizado e controlado sobre a dor abdominal crônica de indivíduos com doença de Crohn ou colite ulcerativa. Ao fim da intervenção foi confirmado efeito analgésico da ETCC, evidente nas alterações da intensidade da dor pela EVA e no

limiar da dor de pressão nos lados esquerdo e direito do abdômen. Na análise dos marcadores inflamatórios e na atividade da doença não foi demonstrada diferença ao longo experimento, o que leva a concluir que os efeitos analgésicos da ETCC não estão relacionados com a inflamação e com a atividade da doença, mas enfatiza mecanismos neuromodulatórios de dor central na dor crônica abdominal.

No entanto, no que se refere a dor lombar crônica não específica, com parâmetros semelhantes aos anteriores, Luedtke *et al.* (2015) em estudo controlado randomizado duplo-cego com 135 indivíduos ressalta que a ETCC não teve eficácia e nem efeito adicional ao manejo cognitivo-comportamental no tratamento da dor crônica. A ineficácia da ETCC já havia sido observada na dor lombar crônica por O'Connel *et al.* (2013) em estudo randomizado duplo-cego com oito participantes. Os autores relacionaram tais resultados a pequena amostra e as evidências da detecção entre estimulação simulada e ativa pelos participantes.

A fim de verificar a ação da ETCC sobre a plasticidade mal adaptativa da dor crônica, Adachi *et al.* (2012) testaram a reversibilidade da eletroestimulação sobre os níveis de corticosterona, interleucina-1 $\beta$  no soro e níveis de TNF $\alpha$  no hipocampo em ratos submetidos a estresse crônico por restrição durante 11 semanas para a promoção de hiperalgesia e alodínia mecânicas. Após o estresse, um dos grupos foi exposto a ETCC anódica durante 20 minutos por 8 dias e 0,5mA sobre região parietal. Os testes finais de placa quente mostraram um efeito analgésico, e o teste de Von Frey, um efeito anti-alodínico, bem como uma diminuição significativa nos níveis de TNF $\alpha$  no hipocampo, o que indica reversibilidade dos efeitos prejudiciais do estresse crônico. Em concordância com estes achados, Laste *et al.* (2012) constataram os efeitos da ETCC na inflamação crônica induzida pela injeção de adjuvante completo de Freund (100 $\mu$ l). Após 15 dias da injeção, a ETCC foi aplicada em parâmetros semelhantes ao estudo anterior, com resultados antinociceptivos avaliados pelos testes de placa quente e Von Frey. Após 24 horas da última estimulação, houve aumento da latência de retirada no teste de Von Frey, que confirma segundo os autores a hipótese de que a ETCC induz efeitos neuroplásticos duradouros.

A respeito dos padrões de ondas cerebrais na dor crônica, sabe-se que nestas condições há um aumento da atividade das ondas cerebrais rápidas do tipo beta (13-35Hz) e uma diminuição das ondas lentas, alfa (8-12Hz) e theta (4-7.5Hz). Diante disso, Jensen *et al.* (2013) objetivaram através de eletroencefalograma (EGG) constatar as possíveis alterações da atividade cerebral após a aplicação de técnicas não-farmacológicas, dentre elas a ETCC. Foram eleitos 28 indivíduos com lesão medular e dor crônica, expostos a uma única aplicação

de ETCC anódica de 2mA com duração de 20 minutos. Em 22 destes, o eletrodo anódico foi posicionado sobre o córtex motor (indivíduos com dor bilateral) e em 6 sobre o córtex motor primário direito (indivíduos com dor com predomínio esquerdo) e eletrodo catódico na região supraorbitária contralateral. O resultado obtido foi de aumento intenso de onda lenta theta após a aplicação. Os autores afirmam que o aumento das atividades de ondas lentas (theta e alfa) e diminuição das ondas rápidas estão associados com reduções na intensidade da dor.

### 3 CONCLUSÃO

Através desta pesquisa pode-se concluir que as técnicas de neuromodulação não-invasiva como EMT e ETCC possuem efeitos analgésicos importantes capazes de contribuir no tratamento de pacientes com dor crônica. Maior fluxo sanguíneo cerebral, aumento do limiar doloroso, elevação da atividade de ondas lentas theta, maior concentração de marcadores de neuroplasticidade e redução da intensidade da dor estão entre os efeitos evidenciados na aplicação das técnicas. Os principais locais alvos de estimulação são M1 e DLPFC e as patologias mais investigadas envolvem fibromialgia, DTM, enxaqueca, dor orofacial e dor neuropática, sendo observado efeito redutor da dor. As características de fácil aplicação, indolor, pouco ou nenhum efeito adverso e a possibilidade de ser usada concomitantemente a outras técnicas reforçam os benefícios das técnicas de neuromodulação. Porém, ainda há lacunas sobre a manutenção das frequências de aplicação, importante para que os efeitos analgésicos a longo prazo sejam conhecidos e haja a consolidação dos parâmetros terapêuticos.

## REFERÊNCIAS

ADACHI, L. N. S. *et al.* Reversal of chronic stress-induced pain by transcranial direct current stimulation (tDCS) in an animal model. **Brain research**, v. 1489, p. 17-26, 2012.

ANDRADE, S. M; OLIVEIRA, E. A. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua no Tratamento do Acidente Vascular Cerebral: Revisão de Literatura. **Revista Neurociências**, São Paulo, v. 23, n. 2, p. 281-290, 2015.

ARAÚJO, A. V. L. de. **Resposta motora da Estimulação Magnética Transcraniana de alta frequência em indivíduos com lesão medular incompleta**. Campina Grande, 2014, 56 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Fisioterapia) – Universidade Estadual da Paraíba.

BAHOUC, H. et al. Profile of sexuality in Moroccan chronic low back pain patients. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 14, n. 63, p. 1-6, 2013.

CAVENAGHI, V. B. *et al.* Estimulação cerebral não-invasiva na prática clínica: Atualização. **Arquivos Médicos dos Hospitais e Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, São Paulo, p. 1-5, 2013.

CHOY, Y. E. *et al.* Additional Effects of Transcranial Direct-Current Stimulation and Trigger-Point Injection for Treatment of Myofascial Pain Syndrome: A Pilot Study with Randomized, Single-Blinded Trial. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 20, n. 9, p. 698-704, setembro, 2014.

CLEMENTINO, A. C. C. R. **Impacto da estimulação transcraniana por corrente contínua associada ao treinamento de marcha com pistas na mobilidade funcional na Doença de Parkinson**. Recife, 204, 116 f. Tese (Doutorado em Neuropsiquiatria e ciências do comportamento) – Universidade Federal de Pernambuco.

DALL'AGNOL, L. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the corticospinal inhibition and the brain-derived neurotrophic factor in chronic myofascial pain syndrome: an explanatory double-blinded, randomized, sham-controlled trial. **Journal the pain**, v. 15, n. 8, p. 845-855, agosto, 2014.

DELLAROZA, M. S. G. *et al.* Dor crônica em idosos residentes em São Paulo, Brasil: prevalência, características e associação com capacidade funcional e mobilidade (Estudo SABE). **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 2, p. 325-334, fevereiro, 2013.

DONNELL, A. *et al.* High-Definition and Non-invasive Brain Modulation of Pain and Motor Dysfunction in Chronic TMD. **Brain Stimulation**, v. 8, n. 6, p. 1085-1092, novembro-dezembro, 2015.

DUVAL NETO, G. F. Dor aguda *versus* dor crônica. In: ALVES NETO, O *e cols.* **Dor: Princípios e prática**. Porto Alegre: Editora Artmed, 2009, p. 319-334.

FOERSTER, A. S. **Estimulação transcraniana por corrente contínua associada à prática mental**: Efeitos dependentes dos parâmetros da estimulação sobre o aprendizado motor de indivíduos saudáveis. Recife, 2013, 89 f. Dissertação (Mestrado em Fisioterapia) - Universidade Federal de Pernambuco.

FREGINI, F. *et al.* A Randomized, Sham-Controlled, Proof of Principle Study of Transcranial Direct Current Stimulation for the Treatment of Pain in Fibromyalgia. **Revista Arthritis e Rheumatism**, v. 54, n. 12, p. 3988-3998, dezembro, 2006.

FRICOVÁ, J. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic orofacial pain. **Physiological research**, Praga, v. 62, n. 1, p. 125-134, 2013.

GALHARDONI, R. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic Pain: a review of the literature. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, Reston, v. 96, n. 4, p. 156-172, 2015.

GASPAROTTO, O. C. Somestesia e dor. In: CURI, R; ARAÚJO FILHO, J. P. **Fisiologia Básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, p. 206-225.

HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HODAJ, H. *et al.* Treatment of chronic facial pain including cluster headache by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex with maintenance Sessions: A Naturalistic Study. **Brain stimulation**, v. 8, n. 4, p. 801-807, julho-agosto, 2015.

IOSA, M. *et al.* Seven Capital Devices for the Future of Stroke Rehabilitation. **Stroke Research and Treatment**, p. 1-9, 2012.

JALES JÚNIOR, L. H. *et al.* Transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: effects on pain and quality of life evaluated clinically and by brain perfusion scintigraphy. **Revista Dor**, São Paulo, v. 16, n. 1, p. 37-42, janeiro-março, 2015.

JENSEN, M. P. *et al.* Baseline brain activity predicts response to neuromodulatory pain treatment. **Pain Medicine**, v. 15, n. 12, p. 2055-2063, dezembro, 2014.

LASTE, G. *et al.* After-effects of consecutive sessions of transcranial direct current stimulation (tDCS) in a rat model of chronic inflammation. **Experimental Brain Research**, v. 221, p. 75-83, 2012.

LEFAUCHER, J. P. *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). **Revista Clinical Neurophysiology**, Tübingen, v.125, p. 2150–2206, 2014.

LEUNG, A. *et al.* rTMS in Alleviating Mild TBI Related Headaches - A case series. **Pain Physician**, Paducha, v. 19, p. 347-353, 2016.

LOESER, J. D. Aspectos atuais do controle da dor. In: ROENN, J. H. V; PAICE, J. A; PREODOR, M. E. **Current: diagnóstico e tratamento da dor**. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2011, p. 1-9.

LOPES, J. M. C. **Fisiopatologia da dor**. Lisboa: Permanyer Portugal, 2003.

MARCOLIN, M. A. *et al.* Estimulação magnética Transcraniana e dor. In: ALVES NETO, ONOFRE *e cols.* **Dor: Princípios e prática**. Porto Alegre: Editora Artmed, 2009, p. 429-438.

LUEDTKE, K. *et al.* Effectiveness of transcranial direct current stimulation preceding cognitive behavioural management for chronic low back pain: sahm controlled duple blinded randomised controlled trial. **BMJ**, Reino Unido, v. 350, abril, 2015.

LUZ, R. A. da. *et al.* Sintomas depressivos em mulheres com dor pélvica crônica. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 2, p. 79-83, 2014.

MAIA, G. P. **A relação entre dor crônica e alterações da qualidade do sono: revisão sistemática**. Salvador, 2014, 25 p. Monografia (Graduação em Medicina) – Universidade Federal da Bahia.

MARTELLETTI, P. *et al.* Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. **The Journal of Headache and Pain**, Roma, v. 14, n. 86, p. 1-16, 2016.

MARTELLI, A; ZAVARIZE, S. F. Vias Nociceptivas da Dor e seus Impactos nas Atividades da Vida Diária. Revista **Uniciências**, Cuiabá, v. 17, n. 1, p. 47-51, dezembro, 2013.

MASCARENHAS, C. H. M; SANTOS, L. S. Avaliação da dor e da capacidade funcional em indivíduos com lombalgia crônica. **Journal of the Health Sciences Institute, São Paulo**, v. 29, n. 3, p. 205-208, 2011.

MENDONÇA, M; FREGNI, F. Dor crônica. In: FREGNI, F; BOGGIO, P. S; BRUNONI, A. R. **Neuromodulação Terapêutica: Princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia**. São Paulo: Editora Sarvier, 2012, p. 199-217.

MHALLA, A. *et al.* Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. **Pain**, v.152, p. 1478–1485, 2011.

MONTENEGRO, R. A. *et al.* Estimulação transcraniana por corrente contínua: da aplicação clínica ao desempenho físico. **Revista HUPE**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 4, p. 27-37, 2013.

O'CONNELL, N. E. *et al.* Transcranial direct current stimulation of the motor cortex in the treatment of chronic nonspecific low back pain: a randomized, double-blind exploratory study. **The Clinical Journal of Pain**, v. 29, n.1, p. 26-34, janeiro, 2013.

OKANO, A. H. *et al.* Estimulação cerebral na promoção da saúde e melhoria do desempenho físico. **Revista Brasileira e Educação Física e Esporte**, São Paulo, p. 1-18, 2013.

OLIVEIRA, L. B. *et al.* Transcranial direct current stimulation and exercises for treatment of chronic temporomandibular disorders: a blind randomised-controlled trial. **Journal of Oral Rehabilitation**; v. 42, n. 10, p. 723-32, outubro, 2015.

OLIVEIRA, L. M. de; SILVA, L. F. S. da. Mecanismos neurais e modulação da dor. In: ALVES NETO, ONOFRE *e co/s.* **Dor: Princípios e prática**. Porto Alegre: Editora Artmed, 2009, p. 235-246.

PAPUĆ, E; REDJAK, K. The role of neurostimulation in the treatment of neuropathic pain. **Annals of agricultural and environmental medicine**, Lublin, edição especial v. 1, p. 14-17, 2013.

PARRA, C. N. *et al.* Revisión Sistemática - Estimulación Transcraneal de Corriente Directa en Migraña Crónica. **Revista Ingeniería Biomédica**, Envigado, v. 9, n. 18, p. 109-115, julho-dezembro, 2015.

PICARELLI, H. **Os efeitos da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr)**. São Paulo, 2009, 234 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade de São Paulo.

PINHEIRO, R. C. *et al.* Prevalência de sintomas depressivos e ansiosos em pacientes com dor crônica. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 63, n. 3, p. 213-219, 2014.

REIS, L. A; TORRES, G. V. Influência da dor crônica na capacidade funcional de idosos institucionalizados. **Revista Brasileira de Enfermagem, Brasília**, v. 62, n. 2, p. 274-280, março-abril, 2011.

ROKYTA, R; FRICOVÁ, J. Neurostimulation Methods in the treatment of chronic pain. **Physiological research**, Praga, v. 61, n. 2, p. 23-31, 2012.

ROSA, M. A; ROSA, M. O. Mecanismos de ação da Estimulação Magnética Transcraniana. In: **Princípios e práticas do uso da neuromodulação não invasiva em psiquiatria**. Porto Alegre: Editora Artmed, 2017, p. 34-50.

RUVIARO, L. F; FILIPPIN, L. I. Prevalência de dor crônica em uma Unidade Básica de Saúde de cidade de médio porte. **Revista Dor**, São Paulo, v. 13, n. 2, p. 128-131, abril-junho, 2012.

SANTOS, C. L. *et al.* Exercícios e eletroestimulação na dor, função e plasticidade cerebral de indivíduos com osteoartrite de joelho: o estado da arte. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, Salvador, v. 6, n. 1, p. 45-55, fevereiro, 2016.

SANTOS, M. C. F. dos. **Relação da ansiedade, depressão e estresse com a incapacidade funcional em indivíduos com dor lombar**. Londrina, 2015, 76 p. Dissertação (Mestrado Acadêmico em Ciências da Reabilitação) – Universidade Norte do Paraná.

SCHESTATSKY, P. Introdução e histórico da neuromodulação não-invasiva. In: BRUNONI, A. R. **Princípios e práticas do uso da neuromodulação não invasiva em psiquiatria**. Porto Alegre: Editora Artmed, 2017, p. 17-33.

SHORT, B. E. *et al.* 10 sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: a randomized, controlled, pilot study. **Pain**, v. 152, n. 11, p. 2477-2482, novembro, 2011.

SILVA, A. F. da. *et al.* tDCS-Induced Analgesia and Electrical Fields in Pain-Related Neural Networks in Chronic Migraine, **Headache**, Mount Royal, v. 52, n. 8, p. 1283-1295, setembro, 2012.

SILVA, K. C. da. **Técnicas de neuromodulação no tratamento de pacientes com acúfenos crônicos e déficit auditivo**. Brasília, 2013, 60 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade de Brasília.

SILVA, M. E. da. *et al.* Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) e Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) no tratamento da dependência química: revisão sistemática da literatura. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, São Paulo, v. 58, n. 3, p.134-140, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ESTUDO DA DOR. **Porque a Dor é uma questão também de Saúde Pública**. São Paulo. SP, [201-]. Disponível em: <[http://www.sbed.org.br/materias.php?cd\\_secao=74](http://www.sbed.org.br/materias.php?cd_secao=74)>. Acesso em 13 abr. 2016.

TEIXEIRA, M. J. Fisiopatologia da Dor. In: ALVES NETO, ONOFRE e *co/s.* **Dor: Princípios e prática**. Porto Alegre: Editora Artmed, 2009, p. 145-175.

TZABAZIS, A. *et al.* Shaped magnetic field pulses by multi-coil repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) differentially modulate anterior cingulate cortex responses and pain in volunteers and fibromyalgia patients. **Molecular Pain**, v. 9, n. 33, p. 1-9, 2013.

VASEGHI, B; ZOGHI, M; JABERZADEH. A Meta-analysis of site-specific effects of cathodal transcranial direct current stimulation on sensory perception and pain. **Plos one**, v. 15, maio, 2015. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0123873>> Acesso em 1 de março de 2017.

VILLAMAR, M. F. *et al.* Focal modulation of the primary motor cortex in fibromyalgia using 4x1-ring high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS): Immediate and delayed analgesic effects of cathodal and anodal stimulation. **The Journal of Pain**, v.14, n. 4, p. 371-383, abril, 2013.

VOLZ, M. S; FARMER, A; SIEGMUND, B. Reduction of chronic abdominal pain in patients with inflammatory bowel disease through transcranial direct current stimulation: a randomized controlled trial. **Pain**, v. 157, n. 2, p. 429-437, fevereiro, 2016.

YATES, E; BALU, G. Deep Transcranial Magnetic Stimulation: A Promising Drug-Free Treatment Modality in the treatment of chronic low back pain. **Delaware Medical Journal**, Delaware, v. 88, n. 3, p. 90-92, março, 2016.

YU JIN, M. S. *et al.* High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for chronic neuropathic pain: A meta-analysis. **Pain physician**, Paducah, v. 18, p. 1029-1046, 2015