



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

VICTOR GOMIDE CARVALHO

AVALIAÇÃO DA VARIAÇÃO DA EXCITABILIDADE CORTICAL APÓS
NEUROESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA NÃO INVASIVA POR CORRENTE
CONTÍNUA EM PACIENTES COM LESÃO MEDULAR E DOR NEUROPÁTICA CRÔNICA

Brasília
2019

VICTOR GOMIDE CARVALHO

AVALIAÇÃO DA VARIAÇÃO DA EXCITABILIDADE CORTICAL APÓS
NEUROESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA NÃO INVASIVA POR CORRENTE
CONTÍNUA EM PACIENTES COM LESÃO MEDULAR E DOR NEUROPÁTICA CRÔNICA

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Médicas da Universidade de Brasília, como
requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Raphael Boechat-Barros

Brasília

2019

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

GC331a Gomide Carvalho, Victor
Avaliação da excitabilidade cortical após neuroestimulação transcraniana não invasiva por corrente contínua em pacientes com lesão medular e dor neuropática crônica / Victor Gomide Carvalho; orientador Raphael Boechat-Barros. - Brasília, 2019.
96 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências Médicas) -- Universidade de Brasília, 2019.

1. Lesão medular. 2. Dor neuropática. 3. Neuroestimulação transcraniana. 4. Excitabilidade cortical. I. Boechat Barros, Raphael, orient. II. Título.

VICTOR GOMIDE CARVALHO

AVALIAÇÃO DA VARIAÇÃO EXCITABILIDADE CORTICAL APÓS
NEUROESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA NÃO INVASIVA POR CORRENTE
CONTÍNUA EM PACIENTES COM LESÃO MEDULAR E DOR NEUROPÁTICA CRÔNICA

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Aprovada em 11 de dezembro de 2019

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Raphael Boechat-Barros
Universidade de Brasília
Presidente

Prof. Dr. Joaquim Brasil-Neto
Centro Universitário Unieuro
Faculdade de Medicina Unieuro
Membro Titular

Prof. Dr. Rivadávio Fernandes Batista de Amorim
Universidade de Brasília
Membro Titular

*Só há um canto do universo em que se pode estar certo de poder
melhorar, e esse lugar é em você mesmo.*

Aldous Huxley

AGRADECIMENTOS

É difícil encontrar os motivos verdadeiros que me moveram a iniciar e a concluir essa caminhada. Talvez seja o afeto maternal oferecido pela cidade de Brasília ou a vontade de resgatar o ainda pujante espírito de descoberta ao caminhar pelos gramados e prédios, aquiá monumentos, da Universidade de Brasília. Foi na Universidade de Brasília, nos recantos da Biblioteca Central, que fui tomado pela vontade de viver a universidade enquanto percorria a cidade de um lado ao outro para estudar.

Eu, filho de Brasília, contudo, fui buscar em outros ares o florescimento da vida adulta universitária. A graduação e a residência médica concluídas na Universidade Federal do Paraná, apesar de me oferecerem a visão de mundo, a técnica, as noites mal-dormidas, os pacientes queridos e os amigos curitibanos eternos, não foram suficientes para aplacar a sensação de dívida com a Universidade de Brasília e a vontade de percorrer os mesmos amplos espaços por onde andaram Darcy Ribeiro, Anísio Teixeira, Vladimir Carvalho, Athos Bulcão, dentre tantos outros. Talvez também deva agradecer à perfeita sintonia entre o céu do cerrado e a arquitetura da Universidade, uma bela junção entre adjetivos aparentemente opostos: livre, amplo, agudo e profundo.

Um outro tanto da força motriz devo-o ao meu querido pai. Como uma espécie de imã, fui levado a seguir seu o ímpeto inquiridor e um tanto de sua trajetória acadêmica como exemplos.

Entre tantos outros motivos, modelos e pessoas, gostaria de estender meu apreço e agradecimento àqueles que, de diferentes formas, contribuíram para esta jornada:

À Bruna, minha companheira perfeita, por estar ao meu lado e me mostrar os acertos e erros, clarezas e confusões que tanto fazem parte de tudo que faço.

Aos pequenos Francisco e João, meus filhos, meus amores, por serem exímios espelhos do meu mundo interno.

Ao Lama Padma Samten, querido mestre, pela energia incansável em mostrar a liberdade que nasce da falência das certezas.

Ao professor Raphael Boechat-Barros, por acolher o projeto de pesquisa e oferecer uma janela para a pós-graduação.

Ao querido amigo, Rodrigo Lanna, que, não bastando conjugar tão bem ciência, clínica e humanidade, ofereceu preciosas orientações para esta jornada.

À amiga Mariana Vieira da Fonseca, agora doutora, que pacientemente ofereceu acolhida para dúvidas metodológicas e estatísticas, uma grande luz num emaranhado de números e dados.

Ao Enio Alberto Comerlato e à Denise Lima Medeiros de Melo, por acolherem e apoiarem a execução deste projeto mesmo eu sendo um forasteiro.

Aos colegas do Hospital Sarah Lago Norte, em especial à Lucimar de Paula, cujas confiança e admiração atravessaram este projeto.

À minha querida mãe, um coração seguro.

RESUMO

GOMIDE CARVALHO, Victor. **Avaliação da variação da excitabilidade cortical pós neuro estimulação transcraniana não invasiva por corrente contínua em pacientes com lesão medular e dor neuropática crônica.** Brasília, 2019. 96 folhas. Dissertação – Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília.

Introdução: O aumento da excitabilidade do córtex motor (ECM) por meio da neuromodulação tem sido apontado como uma estratégia não farmacológica para o tratamento da dor neuropática. A ECM pode estar comprometida na dor neuropática crônica relacionada à lesão medular (DNPLM), prejudicando o tratamento e a qualidade de vida destes indivíduos. Poucos estudos abordaram o comportamento da ECM nesta população. **Objetivos:** O objetivo do presente estudo foi o de investigar o comportamento da ECM e da intensidade da dor em indivíduos com DNPLM crônicos submetidos à estimulação transcraniana não invasiva por corrente contínua (ETCC). **Métodos:** Este foi um ensaio clínico não controlado e não randomizado, os indivíduos participantes foram sequencialmente convidados a participar do experimento conforme critérios de inclusão e exclusão e o número de participantes foi limitado pelo período de inclusão no protocolo experimental de setembro de 2018 a março de 2019. A estimulação transcraniana anodal por corrente contínua foi aplicada no córtex motor primário (M1) a 2mA por 20 minutos por cinco dias consecutivos. M1 foi usado para avaliar a variabilidade temporal dos potenciais evocados motores (PEM) antes e após a estimulação no mesmo dia (intra-dia) e ao longo dos dias (inter-dias). As medidas também foram avaliadas individualmente. As aferições temporais ocorrem no pré-estímulo e em um minuto, cinco minutos e a cada cinco minutos até 30 minutos após o estímulo. A variação na intensidade de dor também foi avaliada utilizando-se a escala visual analógica de dor (EVA) no repouso, no primeiro e trigésimo minuto após a ETCC. Os testes de Friedman e *post hoc* Wilcoxon foram utilizados para avaliar as diferenças entre as medidas. **Resultados:** Onze indivíduos participaram do estudo. As diferenças no PEM foram observadas apenas no terceiro dia ($p = 0,02$) e quinto ($p = 0,06$) (intra-dia) e nos tempos 25MIN ($p = 0,025$) e 30MIN ($p = 0,002$) (inter-dias), distribuídos aleatoriamente nos dias 1, 3 e 4 e nos dias 3, 4 e 5, respectivamente. Medidas incrementais do PEM foram parcialmente sustentadas apenas em três participantes. Não houve variação significativa da dor. **Conclusão:** A ECM não foi suficientemente alterada pelo ETCC e nenhuma redução clinicamente relevante na intensidade do DNPLM foi observada. Fatores chave como duração da dor e da lesão, uso crônico de medicamentos e neuroplasticidade mal adaptativa subjacente podem ter influenciado a responsividade à estimulação cerebral nessa população.

Palavras-chave: Potencial evocado motor. Lesão medular. Dor neuropática. Estimulação transcraniana por corrente contínua.

ABSTRACT

Evaluation of cortical excitability after transcranial direct current stimulation in spinal cord injury and chronic neuropathic pain individuals.

Introduction: Increasing motor cortex excitability (MCE) through neuromodulation is a non-pharmacological strategy for the treatment of neuropathic pain. The MCE may be undermined in chronic neuropathic pain related to spinal cord injury (SCINP), impairing treatment and quality of life improvement. Few studies have addressed MCE in this subset of individuals. **Objectives:** The present study evaluated MCE and pain intensity behavior in individuals with chronic SCINP submitted to electrical non-invasive neuromodulation. **Methods:** This was an uncontrolled and nonrandomized clinical trial, subjects were sequentially invited to participate in the experiment according to inclusion and exclusion criteria and the number of participants was limited by the period of inclusion in the experimental protocol from September 2018 to March 2019. Anodal transcranial direct current stimulation (ETCC) was delivered to the primary motor cortex (M1) at 2mA for 20 minutes for five consecutive days. M1 was used to evaluate the temporal variability of motor evoked potentials (MEP) before and after stimulation in within-day and between-days frameworks. The time-point measurements were set as pre-stimulus, one minute, five minutes, and every five minutes until 30 minutes post-stimulus. Pain intensity was evaluated at rest (before stimulus) and at 1 minute and 30 minutes post-stimulus with a visual analogic scale (VAS). Friedman and *post hoc* Wilcoxon tests were used to evaluate differences between measures. **Results:** Eleven participants were enrolled. Differences in MEP were seen only on day three ($p = 0.02$) and five ($p = 0.06$) (*within-day* framework) and at 25MIN ($p = 0.025$) and 30MIN ($p = 0.002$) (*between-days*), randomly distributed on days 1, 3 and 4 and days 3, 4 and 5, respectively. Incremental measures of MEP were partially sustained only in three participants. **Conclusion:** No significant differences in pain intensity were observed. MCE wasn't sufficiently enhanced by ETCC and no clinically relevant reduction in SCINP intensity was reported. Key factors such as pain and injury duration, chronic medication use and underlying maladaptive neuroplasticity may influence responsiveness to brain stimulation within this population.

Keywords: Motor evoked potential. Spinal cord injury. Neuropathic pain. Transcranial direct current stimulation.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: RESUMO DAS ETAPAS DE AVALIAÇÃO	36
FIGURA 2: GRID DE MAPEAMENTO	37
FIGURA 3: TOPOGRAFIA M1	37
FIGURA 4: POTENCIAL EVOCADO MOTOR – PICO-A-PICO.....	39
FIGURA 5: SELEÇÃO DE PACIENTES PARA INCLUSÃO NO ESTUDO	42
FIGURA 6: VARIAÇÃO QUOCIENTE-PEM INTER-DIAS	46
FIGURA 7: DISPERSÃO QUOCIENTE-PEM INTER-DIAS	47
FIGURA 8: VARIAÇÃO DA INTESIDADE DA DOR INTRA-DIA	48
FIGURA 9: VARIAÇÃO DO QUOCIENTE-PEM INTRA INDIVÍDUO D1-D5	52

LISTA DE QUADROS E TABELAS

QUADRO 1: CLASSIFICAÇÃO AIS (<i>American Spinal Chord Injury Impairment Scale</i>).....	23
QUADRO 2: Predição de recuperação conforme a classificação AIS.....	24
QUADRO 3: Classificação da dor no paciente com lesão medular.....	25
QUADRO 4: Recomendação para o tratamento da DNPLM.....	29
TABELA 1: Características Clínicas	43
TABELA 2: Análise de <i>quociente-PEM</i> intra-dia	44
TABELA 3: Análise <i>post hoc</i> do <i>quociente-PEM</i> em D3 e D5.....	44
TABELA 4: Variação <i>quociente-PEM</i> inter-dias	45
TABELA 5: Análise <i>post hoc</i> do <i>quociente-PEM</i> em 25MIN e 30MIN	45
TABELA 6: Análise de medidas repetidas de intensidade de dor <i>Intra-dia</i>	48
TABELA 7: Avaliação <i>post hoc</i> da intensidade da dor <i>Intra-dia</i>	49
TABELA 8: Análise de medidas repetidas da intensidade da dor ao longo dos dias (inter-dias)	50
TABELA 9: Comportamento global da intensidade da dor	50
TABELA 10: Análise do <i>quociente-PEM</i> intra-indivíduo ao longo dos dias.....	50
TABELA 11: Características individuais dos participantes x sentido da variação do <i>quociente-PEM</i> ao longo dos dias	53

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

AIS - *ASIA (American Spinal Cord Injury Association) Impairment Scale*
ASIA - *American Spinal Cord Injury Association*
DNPLM - dor neuropática relacionada a lesão medular
EMT - estimulação magnética transcraniana
ETCC - estimulação transcraniana por corrente contínua
EVA - escala visual analógica de dor
GABA - ácido gama aminobutírico
ISCIP - *International Spinal Cord Injury Pain*
ISNCSCI - *International Standards for Neurological Classification of SCI*
LM - Lesão medular
LTD - *long term depression*
LTP - *long term potentiation*
M1 - córtex motor primário
MCE - motor cortex excitability
MCID - diferença clínica mimimamente significativa
PEM - potencial evocado motor
QoL – quality of life
SNMI - síndrome do neurônio motor inferior
SNMS - síndrome do neurônio motor superior

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1: Artigo submetido	71
ANEXO 2: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Associação das Pioneiras Sociais (Rede Sarah)	89
ANEXO 3: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	92
ANEXO 4: Planilha para coleta de dados	94
ANEXO 5: Planilha de coleta PEM (paciente individual)	96
ANEXO 6: Planilha quociente – PEM (normalização individual)	99

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	16
2.2 Objetivos específicos	16
2.3 Hipóteses	16
3. REVISÃO DE LITERATURA	17
3.1 Lesão medular	17
3.1.1 Epidemiologia	17
3.1.2 Fisiopatologia da lesão medular	19
3.1.3 Avaliação, classificação e prognóstico	20
3.2 Dor no paciente com lesão medular	24
3.2.1 Dor neuropática relacionada a lesão medular	27
3.2.2 Fisiopatologia da dor neuropática crônica na lesão medular	27
3.2.3 Tratamento farmacológico e não farmacológico	28
3.3 Neuromodulação não invasiva no tratamento da dor neuropática relacionada a lesão medular	30
3.3.1 Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC)	30
3.4 Excitabilidade cortical	33
4. MATERIAIS E MÉTODOS	33
4.1 Desenho	33
4.3 Participantes	34
4.3.1 Critérios de inclusão	34
4.3.2 Critérios de exclusão	34
4.4 Aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa	35
4.4.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	35
4.5 Coleta de dados e etapas da avaliação	35
4.6 Desenho experimental	36
4.6.1 Avaliação inicial	36
4.6.2 Localização dos pontos de estimulação e pulsos de EMT	36
4.6.3 Aferição da excitabilidade cortical	38
4.6.4 Intensidade da dor	39
4.6.5 Estimulação do córtex motor (ETCC)	39
4.7 Análise estatística	40
5.2 Análise de medidas repetidas do <i>quociente-PEM</i> em cada dia (variação intra-dia)	44
5.3 Análise de medidas repetidas do <i>quociente-PEM</i> ao longo dos minutos em cada dia (variação inter-dias).	45
5.4 Análise de global do <i>quociente-PEM</i>	47
5.5 Análise de medidas repetidas de intensidade de dor (EVA) intra-dia	47

5.6 Análise de medidas repetidas de intensidade de dor (EVA) inter-dias	49
5.7 Comportamento global da dor	50
5.8 Análise de medidas repetidas do <i>quociente-PEM</i> intra indivíduo de D1 a D5	50
6. Discussão	53
6.1 Variação temporal intra-dia	54
6.2 Variação temporal inter-dias	54
6.3 Uso da amplitude do PEM como marcador de excitabilidade	55
6.4 Papel da dor crônica na plasticidade mal-adaptativa	56
6.5 Papel da idade e sexo	57
6.6 Papel das medicações de ação central	57
6.7 Limitações da pesquisa	59
7. Conclusões	59
Referências	61
Anexos	71

1. INTRODUÇÃO

A dor neuropática crônica é uma condição prevalente nos portadores de lesão medular (NICHOLSON, 2004), sendo sua prevalência estimada em cerca de 40 a 50% dos casos (FINNERUP, 2013) dos quais apenas 40% obtêm melhora significativa do quadro algico com uso de terapia medicamentosa adequada (DWORKIN et al., 2007).

Acredita-se que, nestes casos, um dos fatores que influenciam na refratariedade ao tratamento farmacológico seja a perda dos mecanismos de inibição centrais da dor (PASERO, 2004). A neuroplasticidade mal-adaptativa, que afeta regiões subcorticais como o tálamo, tronco cerebral e a medula, pode ser evidenciada dias ou anos após a lesão medular (KUMRU et al., 2010; PARKER et al., 2016), havendo uma correlação significativa entre a intensidade da reorganização cortical e a intensidade da dor neuropática (WRIGLEY et al., 2009). Do ponto de vista neurofisiológico, a dor neuropática parece estar relacionada à perda do tônus inibitório ligada ao ácido gama-aminobutírico (GABA) ao nível da medula espinhal associada a um mesmo padrão de desinibição cortical ao nível do Córtex Cingulado Anterior e Tálamo (COSTIGAN; SCHOLZ; WOOLF, 2009), sendo ambas áreas com conectividade funcional com o córtex motor (PEYRON et al., 2007). Em metanálise recente, em que se comparou medidas de facilitação e inibição intracortical em diferentes tipos de dor, reforça-se a ideia de que uma disfunção do efeito inibitório cortical mediado pelo GABA é considerada um dos mecanismos-chave na fisiopatologia da dor crônica, especialmente da dor neuropática (PARKER et al., 2016).

Dessa forma, as terapias de neuromodulação poderiam aumentar a atividade inibitória descendente (LEFAUCHEUR et al., 2006; NGERNYAM et al., 2015) ou ainda modular áreas de controle afetivo e cognitivo da dor (YOON et al., 2014). Em indivíduos saudáveis, por exemplo, a estimulação transcraniana anodal por corrente contínua direta (ETCC) prolongada mostrou efeitos duradouros na alteração da excitabilidade cortical aferida pela variação do Potencial Evocado Motor (PEM) (NITSCHKE; PAULUS, 2001), sendo que o aumento da excitabilidade do córtex motor, por meio da estimulação transcraniana, é descrito como uma ferramenta capaz de alterar a percepção da dor por atuar indiretamente em áreas de modulação da dor como o tálamo e núcleos subtalâmicos (NITSCHKE; PAULUS, 2000; PEYRON et al., 2007). A modulação de redes neuronais relacionadas à dor poderia, dessa forma, diminuir a hiperatividade compensatória dolorosa secundária à lesão do sistema somatosensorial (ANDRADE et al., 2013).

A duração dos efeitos modulatórios não parece ser prolongado. Os estudos que utilizaram o ETCC para tratamento da dor neuropática no paciente com lesão medular mostram que há uma janela terapêutica bastante estreita, uma vez que o tempo de lesão tem se correlacionado inversamente com o efeito terapêutico (FREGNI et al., 2006) e o mecanismo de ação ser mais efetivo, possivelmente, quando houver sinais de mal funcionamento do sistema inibitório descendente da dor e surgimento neuroplasticidade mal-adaptativa (ANDRADE et al., 2013).

O tratamento da dor neuropática crônica no paciente com lesão medular pode ser responsável por grande parte da dificuldade no seu manejo e seguimento longitudinal. É possível

que as incertezas tanto na utilização de medicações de uso crônico, devido a efeitos colaterais significativos, quanto na eficácia das intervenções de reabilitação voltadas para o tratamento da dor estejam ancoradas em fatores relacionados à cronificação e adaptação neurológicas disfuncionais. A neuromodulação não invasiva por estimulação transcraniana por corrente contínua direta (ETCC), portanto, poderia ser uma ferramenta terapêutica adjuvante importante no tratamento da dor neuropática crônica nos pacientes com lesão medular nos casos em que a excitabilidade cortical fosse suscetível a tal modulação, por ser uma ferramenta terapêutica barata, de fácil utilização, sem efeitos colaterais importantes e por não interferir no tratamento habitual dos pacientes.

2. OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi investigar o comportamento da excitabilidade cortical, aferido pela variação da amplitude pico-a-pico do potencial evocado motor induzido por estimulação magnética transcraniana (EMT), em pacientes com dor neuropática relacionada a lesão medular (DNPLM) crônica submetidos a ETCC como tratamento adjuvante para dor neuropática.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o comportamento da excitabilidade cortical ao longo de cada dia do experimento (efeito intra-dia);
- Caracterizar o comportamento cumulativo da excitabilidade cortical ao longo de 5 dias do experimento (efeito inter-dias);
- Avaliar a variação da intensidade da dor ao longo e imediatamente depois de 5 dias do experimento.

2.3 Hipóteses

Hipotetizamos, portanto, que a excitabilidade cortical nos indivíduos com DNPLM, aferida pela variação da amplitude dos potenciais evocados motores é inalterada pela estimulação com o ETCC (hipótese nula), sendo a hipótese alternativa que esta variação da amplitude é alterada pela estimulação. Consideramos também como hipótese nula de que a intensidade da dor não é alterada pela ETCC.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3. 1 Lesão medular

3.1.1 *Epidemiologia*

A lesão medular é considerada uma das grandes síndromes de incapacidade, potencialmente irreversível, com significativo impacto fisiológico, psicológico e de qualidade de vida, exigindo um esforço longo na reabilitação e adaptação à nova condição (ACKERY; TATOR; KRASSIOUKOV, 2004). Os déficits neurológicos decorrentes da lesão, especialmente os motores e sensitivos, condicionam perdas funcionais variáveis no que se refere à realização de atividades de vida diária (marcha, autocuidado, higiene pessoal, mudanças posturais, transferências, etc), além de afetar a capacidade para o trabalho e o convívio social. A lesão pode ocorrer por surgimento de tumores, lesões vasculares, doenças autoimunes ou compressões por estruturas paraespinhais (ex: herniação discal), consideradas nestes casos como lesões não-traumáticas, ou ainda por eventos externos como acidentes automobilísticos, quedas, prática desportiva e agressões, nestes casos consideradas lesões traumáticas (DEVIVO, 2012).

A disfunção neurológica pode ser temporária ou permanente, completa ou incompleta, resultado de variados déficits sensitivos, motores, autonômicos e esfinterianos (MEHRHOLZ; KUGLER; POHL, 2012). De acordo com o nível de lesão apresentado, existe um potencial de reabilitação que permite que o indivíduo alcance determinada funcionalidade seja na prática de atividades físicas, na capacidade laboral e/ou na reinserção social (TAKAMI et al., 2012).

Apesar de não haver dados de boa qualidade descritos no Brasil, estima-se a ocorrência de 10.000 novos casos de lesão medular por ano no país (CAMPOS et al., 2008). Conforme metodologia empregada para investigação, a incidência média mundial varia de 11,5 a 57,8 ou de 15 a 50 casos por milhão de pessoa-ano, (ACKERY; TATOR; KRASSIOUKOV, 2004; DEVIVO, 2012; SINGH et al., 2014), sendo a população masculina mais acometida do que a feminina, com uma proporção de 2:1 a 4:1, variável conforme as condições socioculturais de diferentes países (DEVIVO, 2012; LENEHAN et al., 2012).

A prevalência da lesão medular traumática é bastante diversa, dependendo do país avaliado e da metodologia utilizada para estimá-la. Em revisão sistemática recente conduzida por Singh e colaboradores, a prevalência estimada nos Estados Unidos foi a maior dentre os países avaliados (721 casos por milhão de pessoas), com a menor prevalência na região dos Alpes Franceses (250 casos por milhão de pessoas), por exemplo (SINGH et al., 2014). Nesta mesma revisão, a idade média dos pacientes com lesão medular variou entre 15 a 30 anos, sendo as principais causas de lesões aquelas relacionadas à violência, especialmente em países em desenvolvimento, mas também ligadas a acidentes automobilísticos e atividades esportivas (SINGH et al., 2014). Os países em desenvolvimento, comparados aos países desenvolvidos, apresentam proporções

significativamente maiores de lesões traumáticas (causas externas) em comparação às lesões não traumáticas (ACKERY; TATOR; KRASSIOUKOV, 2004; SINGH et al., 2014).

No Brasil, os dados com relação a prevalência e incidência são bastante difusos e pouco consistentes. Um estudo transversal realizado em 1988 avaliou a prevalência de pacientes internados por lesões espinhais em 36 hospitais do país. Estimou-se uma prevalência de 12,6% internados devido a qualquer lesão espinhal, sendo destes 8,6% com lesão medular associada ao trauma, 1,6% com lesão medular não traumáticas e 2,4% com lesões espinhais sem envolvimento medular (sem déficit neurológico) (CAMPOS DA PAZ et al., 1992). Em 2001, um novo estudo transversal utilizando dados do Sistema Nacional de Informações e Dados do Ministério da Saúde (DATASUS) obtidos a partir de registros de internação de hospitais de diferentes complexidades por todo o país, estimou a incidência de 71 casos/milhão de pessoas-ano (MASINI, 2001).

Em um estudo retrospectivo, Leneham e colaboradores viram que quase metade das lesões traumáticas são cervicais, cerca de um quarto são torácicas e um quarto lombares (LENEHAN et al., 2012). Com relação às lesões não traumáticas, poucos estudos foram direcionados a uma avaliação epidemiológica das causas e do perfil sociodemográfico destes pacientes. Atribui-se a este fato uma falta de registros adequados, tanto de classificação das lesões quanto da definição mais precisa de quais seriam as etiologias a serem consideradas não traumáticas. Contudo, em uma série retrospectiva de casos realizada em um serviço especializado em lesão medular na Austrália entre 1995 e 1997, observou-se uma tendência de pacientes com lesão não traumática terem idade avançada, lesões mais incompletas e menos complicações clínicas durante a fase de reabilitação (NEW; RAWICKI; BAILEY, 2002). Estima-se, também, que estes indivíduos sejam predominantemente homens, apesar de uma proporção maior de mulheres acometidas comparativamente a lesões traumáticas, e apresentem lesões de nível cervical em menor frequência (DEVIVO, 2012).

Considerando as lesões traumáticas, a mortalidade no primeiro ano após a lesão chega a 13%, sendo os fatores de risco mais fortemente envolvidos na mortalidade após a lesão medular aguda a idade, extensão da lesão e o nível neurológico acometido, ou seja, quanto mais idoso, mais completa e mais alta é a lesão, maior a mortalidade (SEKHON; FEHLINGS, 2001). Ainda que se observe uma tendência de redução nas chances de morte ao longo das últimas décadas, a expectativa de vida de um indivíduo com lesão medular ainda é menor do que a da população geral (DEVIVO, 2012).

Apesar da prevalência situar-se na faixa economicamente ativa da população, identifica-se uma tendência no aumento da média de idade da população atingida por lesões traumáticas, refletindo uma tendência de envelhecimento geral da população, bem como uma melhora e/ou maior segurança dos sistemas de transporte em países desenvolvidos, ainda sem contrapartida significativa por parte dos países em desenvolvimento (ACKERY; TATOR; KRASSIOUKOV, 2004; WITIW; FEHLINGS, 2015).

A lesão medular, adicionalmente às repercussões físicas e funcionais, pode, portanto, promover uma redução na força de trabalho, gerar repercussões econômicas aos pacientes e

familiares e ainda afetar a expectativa de vida dos indivíduos acometidos (ACKERY; TATOR; KRASSIOUKOV, 2004; CAMPOS et al., 2008).

3.1.2 Fisiopatologia da lesão medular

A medula espinhal possui origem embrionária no tubo neural. É considerada como sendo uma extensão do tronco cerebral, com seu limite proximal no bulbo e o limite distal na primeira ou segunda vértebra lombar. A medula possui dois componentes principais: a substância cinzenta (H medular), onde estão os neurônios motores inferiores e neurônios de interconexão, fica em posição central na medula e a substância branca, contendo células da glia e fibras nervosas predominantemente mielínicas, dispendo-se periféricamente (MACHADO, 2000). Na substância branca, estão concentrados os tratos e fascículos espinhais ascendentes ou descendentes, permitindo o trânsito de informação sensitivo e motora (aférente e eférente) entre a medula e o cérebro. A medular também alberga vias reflexas (reflexo medular) e vias autonômicas, principalmente em suas porções cervical e sacral (sistema nervoso parassimpático) (MACHADO, 2000).

A lesão medular (LM), independente das diversas etiologias do dano espinhal, habitualmente é considerada um processo de duas etapas que envolvem mecanismos primários e secundários de lesão (SEKHON; FEHLINGS, 2001).

O mecanismo primário está relacionado à injúria mecânica inicial com a deformação da medula e transformação de energia, seguido de uma cascata de eventos bioquímicos e celulares que são iniciados na etapa primária e se perpetuam com o tempo, causando dano e morte celular, ou seja, a etapa secundária (HACHEM; AHUJA; FEHLINGS, 2017).

A cascata bioquímica intra e extracelular é o fator determinante da etapa secundária. Inicialmente ocorre a disruptura vascular com hemorragia aguda, perda da barreira hematoencefálica e a isquemia persistente da medula. Estes fatores promovem o influxo de citocinas pró-inflamatórias, peptídeos vasoativos e de células inflamatórias periféricas contribuindo para o crescente edema espinhal e perpetuação do estado inflamatório (ULNDREAJ et al., 2016). A lesão neuronal e a falha em controlar o processo inflamatório por parte das células gliais ocorre devido ao excesso de substâncias excitatórias glutamatérgicas, levando a morte celular por excitotoxicidade. Ao longo de algumas horas até semanas após o evento inicial, as células seguem liberando substâncias pró-apoptóticas recrutando microglia regionalmente, que por sua vez induz a sobrecarga de produtos citotóxicos localmente propagando a morte celular (HACHEM; AHUJA; FEHLINGS, 2017).

Ao final do processo de lesões primária e secundária, é possível identificar três compartimentos teciduais bem organizados no sítio da lesão: uma zona central não neural, na qual ocorre o processo inflamatório mais intenso, com maior quantidade de células do estroma como fibroblastos e progenitores endoteliais e uma quantidade considerável de matriz extracelular; uma zona cicatricial periférica, ao redor da zona central, com migração de astrócitos, com surgimento iniciado uma semana a lesão, concluída após duas a três semanas, com a função de isolar o tecido inflamatório do tecido nervoso ainda preservado, evitando a progressão periférica da lesão;

e, finalmente, externo à zona cicatricial, há a ocorrência de uma área com tecido nervoso parcialmente preservado com brotamento sináptico e intensa reorganização de circuitos neurais (O'SHEA; BURDA; SOFRONIEW, 2017).

A LM e seus compartimentos representam um desafio às estratégias intrínsecas de regeneração e reparo neural. Do ponto de vista funcional, as lesões completas requerem a restauração da conectividade neural através das zonas centrais não neurais, enquanto as lesões incompletas se beneficiam das áreas de reorganização neural poupadas, porém reativas, que estão na periferia da lesão. São estas áreas que permitem a formação espontânea de conectividade neuronal, seja de origem direta supraespinhal, seja por origem indireta propriospinal. Anatomicamente, as lesões incompletas podem estar associadas a variados graus de preservação motora ou sensitiva, ou podem ser funcionalmente completas, nas situações onde as (re)conexões neurais estão presentes, porém insuficientes para restaurar a funcionalidade (O'SHEA; BURDA; SOFRONIEW, 2017).

A apresentação clínica da lesão medular é um fenômeno síndrômico. A apresentação de espasticidade, hipertonía e hiperreflexia é caracterizada como uma síndrome do neurônio motor superior (SNMS). Já a manifestação de fraqueza seguida de atrofia, fasciculações, hipotonia e hiporreflexia é descrita como uma síndrome do neurônio motor inferior (SNMI). Os neurônios motores superiores são aqueles de localização supraespinhal como os do córtex motor e os núcleos da formação reticular, sendo o dano aos axônios destes neurônios que caracterizam a SMNS. O corpo celular dos neurônios motores inferiores estão localizados na substância cinzenta medular (ou nos núcleos motores dos pares cranianos), sendo a lesão direta destes neurônios causam a SNMI. A depender do nível em que ocorreu a lesão, clinicamente o indivíduo pode manifestar uma SMNS, SMNI ou combinação de ambas (HARKEY et al., 2003).

3.1.3 Avaliação, classificação e prognóstico

A categorização das lesões medulares obedecem a padronização recomendada pela *International Spinal Cord Injury (SCI) Core Data Set*, no qual é recomendada a documentação e classificação das lesões medulares em traumáticas (LMT) e não traumáticas. A avaliação neurológica mínima para registro da extensão do dano neurológico sensitivo e motor em cada hemicorpo é definido pela *ASIA (American Spinal Cord Injury Association) Impairment Scale (AIS)*, em acordo com a *International Standards for Neurological Classification of SCI (ISNCSCI)*. Esse tipo de registro tem como objetivo a padronização e universalização da classificação da lesão neurológica, facilitar a comunicação entre os profissionais envolvidos no cuidado de pacientes com lesão medular e a pesquisa (BURNS et al., 2012).

A descrição da extensão da lesão medular é mais comumente utilizada para as lesões de natureza traumática, enquanto que nas lesões não-traumáticas este detalhamento é menos frequentemente visto, sendo a extensão da lesão, nestes casos, descrita apenas em termos de completa ou incompleta.

A avaliação neurológica proposta pela *ISNCSCI* é estruturada para possibilitar sua execução por diferentes profissionais de saúde, em cenários de prática que oferecem poucos recursos para o exame e em qualquer fase da assistência aos pacientes. O exame dos dermatomos (avaliação sensitiva) e dos miótomos (avaliação motora) constituem o eixo do exame clínico. O exame motor envolve o teste de força de músculos-chave em cada extremidade, com graduação numa escala de 0 (plegia) a 5 (força normal). A integridade sensitiva é testada com uma agulha e algodão nos dermatomos de C2 a S5, onde a sensibilidade dolorosa e tátil, respectivamente, é graduada numa escala de três pontos, em que zero é considerado anestesia, 1 hipoestesia e 2 sensibilidade preservada (BURNS et al., 2012).

Este exame não representa a totalidade do exame neurológico por não incluir obrigatoriamente elementos como a avaliação de reflexos, tônus muscular, sensibilidade profunda, etc. ainda que estes possam ser feitos conforme a necessidade do profissional. O exame determina quantos e quais níveis neurológicos estão afetados, sendo que é possível determinar o *nível neurológico* - segmento mais distal em que há preservação sensitiva e motora em ambos os hemisferos; o *nível sensitivo* - segmento mais distal no qual há preservação sensitiva (tátil e epicrítica) em ambos os hemisferos; e o *nível motor* - segmento mais distal em que há preservação motora em ambos os hemisferos. A extensão da lesão é definida pela presença (incompleta) ou ausência (completa) de função sensitiva ou motora nos segmentos sacrais abaixo do nível de lesão (BURNS et al., 2012; KIRSHBLUM et al., 2011).

De acordo com o segmento vertebral acometido, as lesões podem ser classificadas em paraplegia ou tetraplegia. A tetraplegia se refere ao acometimento sensitivo-motor dos segmentos cervicais da medula espinhal, já a paraplegia está relacionada a lesão ou disfunção dos segmentos medulares torácicos, lombares e sacrais. Os mesmos termos também são utilizados para se referir às síndromes de cone medular e de cauda equina, contudo não para as lesões do plexo lombossacro ou lesões de nervos periféricos que estejam fora do canal medular (BURNS et al., 2012).

De maneira resumida, a *American Spinal Injury Association* (ASIA) usa as seguintes definições:

- *Paraplegia: comprometimento ou perda da função motora e/ou sensitiva dos segmentos torácicos, lombares ou sacrais da medula espinhal, secundária a dano dos elementos neurais contidos no canal medular. Na paraplegia a função dos membros superiores é preservada, mas, a depender do nível da lesão, pode causar comprometimentos variáveis da função de membros inferiores, tronco e órgãos pélvicos. O termo também pode ser utilizado nas lesões de cone medular e cauda equina, mas exclui as lesões de plexo lombossacro e nervos periféricos fora do canal medular;*
- *Tetraplegia: comprometimento ou perda da função motora e/ou sensitiva dos segmentos cervicais da medula espinhal, secundária a dano dos elementos neurais contidos no canal medular. A tetraplegia leva ao comprometimento da*

função de membros superiores, inferiores, tronco e órgãos pélvicos. São excluídas as lesões de plexo braquial ou nervos periféricos fora do canal medular;

- *Tetraparesia and paraparesia: o uso destes termos é desencorajado, pois descreve as lesões incompletas de maneira imprecisa. A classificação proposta pela ASIA oferece uma descrição mais precisa da severidade e extensão da lesão neurológica.*
- *Dermátomo: área da pele inervada por axônios sensoriais dentro de cada segmento nervoso;*
- *Miótomo: refere-se à coleção de fibras musculares inervadas pelos axônios motores dentro de cada segmento nervoso;*
- *Lesão incompleta: Presença de preservação parcial da função sensitiva e/ou motora abaixo do nível da lesão e incluindo-se os segmentos sacrais terminais S4-S5 (ou seja, presença de “preservação sacral”). A sensibilidade sacral inclui o tato na junção mucosa-cutânea anal e a sensação anal profunda. O teste para a função motora envolve a contração voluntária do esfíncter anal externo ao exame de toque retal;*
- *Lesão completa: termo utilizado quando não se identifica função motora ou sensitiva nos segmentos sacrais baixos.*
- *Nível neurológico: é segmento mais caudal da medula espinhal no qual há sensibilidade normal e força contra gravitacional preservada em ambos os hemicorpos, desde que haja preservação sensitivo-motora nos segmentos rostrais. Os segmentos (sensitivo e motores) podem ser diferentes nos dois lados do corpo, portanto, também podemos usar os termos nível sensitivo direito e esquerdo, nível motor direito e esquerdo, contudo o termo nível neurológico se refere ao segmento mais rostral a partir destes níveis (KIRSHBLUM et al., 2011).*

A classificação da lesão medular, recomendada pela *ISNCSCI*, utiliza o *American Spinal Cord Injury Association Impairment Scale* (AIS). Esse sistema segue um espectro de extensão da lesão que vai desde uma lesão completa - AIS A, até lesões incompletas - AIS B-E. A classificação da lesão medular possui, portanto, a seguinte categorização (QUADRO 1): AIS A implica em uma lesão sensitiva e motora completa até os segmentos sacrais S4-S5; AIS B denota lesão motora completa até 3 níveis abaixo no nível de lesão e sensitiva incompleta nos segmentos sacrais de S4 e S5; AIS C com lesão sensitiva e motora incompleta com mais da metade dos músculos-chave abaixo do nível de lesão com força menos do que 3 na escala de 0-5 de teste de força; AIS D com lesão sensitiva e motora incompleta com mais da metade dos músculos-chave abaixo do nível de lesão com força maior ou igual a 3 pela escala de avaliação de força; e AIS E denota lesão medular documentada previamente, porém com recuperação completa de força e sensibilidade ao exame neurológica, ainda podendo apresentar outros indícios de lesão neurológica, como espasticidade (BURNS et al., 2012).

QUADRO 1 | CLASSIFICAÇÃO AIS (American Spinal Cord Injury Impairment Scale)

AIS	Extensão da lesão	Definição
A	Completa	Sem função motora ou sensitiva nos segmentos sacrais de S4-5
B	Incompleta	Sensibilidade presente, porém sem função motora abaixo do nível de lesão, incluindo segmentos sacrais de S4-5
C	Incompleta	A função motora é preservada abaixo do nível de lesão, mas em menos da metade dos músculos-chave testados a força é maior ou igual a 3
D	Incompleta	A função motora é preservada abaixo do nível de lesão e pelo menos metade dos músculos-chave abaixo do nível de lesão possuem força maior ou igual a 3.
E	Normal	Funções sensitiva e motora são normais

Fonte: adaptado da American Spinal Injury Association, 2003

O prognóstico da lesão medular está na dependência da performance neurológica inicial, sendo a extensão de lesão (completa ou incompleta) o principal fator prognóstico. Há uma variação na possibilidade de recuperação conforme o momento, precoce ou tardio, em que o exame classificatório é realizado, sendo que o exame realizado em 72h da lesão mostra-se mais acurado para o prognóstico a longo prazo, visto que este momento está menos suscetível a confundidores como complicações iniciais do trauma, lesões concomitantes, infecções e incapacidade de cooperação do paciente (CONSORTIUM FOR SPINAL CORD MEDICINE, 2000). É perceptível que as lesões do tipo AIS A possuem o pior prognóstico de recuperação neurológica ao longo do tempo (12 meses) e, conseqüentemente, menor capacidade de reativação de marcha funcional, definida como aquela em que se consegue deambular dentro ou fora do domicílio com ou sem auxílio de órteses ou adaptações de maneira independente (HUSSEY; STAUFFER, 1973). A manutenção da classificação de AIS A ocorre em torno de 80% dos casos, a conversão para AIS B em cerca de 8% e para lesões com motricidade voluntária funcional (AIS C e D) a conversão ocorre em 8%, quando o exame neurológico é realizado em 72h da lesão inicial, com uma piora do prognóstico quando o exame inicial é feito em 30 dias da lesão (QUADRO 2). As chances de recuperação neurológica e da capacidade de marcha são variáveis entre as diferentes classificações pela AIS, contudo portadores de AIS B, em geral, recuperam a capacidade de marcha algo em torno de 33%, o mesmo ocorrendo em apenas 2,5 a 3% dos pacientes classificados em AIS A, conforme o momento da avaliação inicial (BURNS et al., 2012; SCIVOLETTO et al., 2014).

QUADRO 2 | Predição de recuperação conforme a classificação AIS

AIS na admissão	A	B	C	D
Primeiro exame AIS realizado em 72h	Conversão neurológica (AIS) após 12 meses da lesão			
A	84%	8%	5%	3%
B	10%	30%	29%	31%
C	2%	2%	25%	67%
D	2%	1%	2%	85%
Primeiro exame AIS realizado em 30 dias	Conversão neurológica (AIS) após 12 meses da lesão			
A	95%	0	2,5%	2,5%
B	0	53%	21%	26%
C	1%	0	45%	54%
D	2%	0	0	96%

Fonte: adaptado de Scivoletto G; *Front Hum Neurosci.* 2014 Mar 13;8:141.

3.2 Dor no paciente com lesão medular

A dor no paciente com lesão medular, como afirmado anteriormente, é uma condição frequente, podendo estar presente em até 80% dos pacientes (DIJKERS; BRYCE; ZANCA, 2009). A dor crônica é uma seqüela com impacto talvez mais significativo do que as outras consequências da lesão medular (VAN LEEUWEN et al., 2012), sendo considerada um desafio terapêutico e com repercussões significativas para a qualidade de vida (DWORKIN et al., 2007; FINNERUP, 2013).

A dor nestes indivíduos é categorizada conforme sua característica clínica, sendo do tipo neuropática, nociceptiva ou mista, associada a uma classificação localizatória como forma adicional para auxiliar no diagnóstico e manejo dos casos (WIDERSTRÖM-NOGA et al., 2014). Sua etiologia é variada, sendo que cada fator causal de dor pode ter mecanismos diferentes contribuindo para a experiência algica, o que explica, de certa maneira, a dificuldade no tratamento (SIDALL; LOESER, 2001).

A *International Spinal Cord Injury Pain Classification* (ISCIP) (BRYCE et al., 2012), propõe uma taxonomia unificada para esta condição clínica. Nesta proposta, é possível verificar que todas

os tipos de dor, relacionadas ou não a lesão medular, em quatro categorias principais: neuropática, nociceptiva, outras dores e indeterminada (QUADRO 3). É adotado um princípio de nivelamento das categorias associado a uma racionalidade etiológica, com base no mecanismo subjacente, e aplicável à investigação científica e ao uso clínico habitual (FINNERUP, 2013).

QUADRO 3 - Classificação da dor no paciente com lesão medular

Nível 1	Nível 2	Nível 3
Dor Nociceptiva	musculoesquelética	espasticidade, fratura, artrose/artrite
	visceral	obstipação, angina, colecistite
	outra dor nociceptiva	cefaléia, úlcera de pressão
Dor Neuropática	DNP relacionada a lesão medular	
	DNP no nível da lesão	cauda equina, compressão raiz, siringomielia
	DNP abaixo do nível de lesão	a própria lesão medular
	Outra dor neuropática	síndrome do túnel do carpo, neuralgia do trigêmeo
Outras dores		fibromialgia, cistite intersticial
Indeterminada		

Fonte: adaptado do International Spinal Cord Injury Pain (ISCIP) Classification, 2012
DNP - dor neuropática

Nota-se uma hierarquização das dores onde o primeiro nível abriga as dores nociceptivas, a dor neuropática, as outras dores e dores desconhecidas. O segundo nível concentra subcategorias das dores nociceptivas e neuropáticas.

O terceiro nível se refere à etiologia primária da dor, seja num órgão específico, seja por uma patologia específica. Também é possível, neste nível, especificar síndromes dolorosas mistas ou que não preenchem critérios para dor nociceptiva ou neuropática.

A dor nociceptiva é o tipo de dor mais comum após a lesão medular, tanto na fase aguda, quanto na fase crônica (SIDALL et al., 2003). Esta categoria fisiopatológica é descrita como qualquer dor que surge a partir de uma lesão real ou potencial de estruturas não neurais, sendo,

contudo, produto da ativação e sensibilização do sistema nociceptivo. Esta descrição enfatiza que o sistema somatossensorial é preservado anatômica e funcionalmente, em contraste com a dor neuropática em que este encontra-se alterado.

No nível 2 de hierarquização, a dor nociceptiva é subcategorizada em dor musculoesquelética (tendinite de ombro, artrose glenoumeral, espasmos de musculatura paraespinal, etc), dor visceral (infarto miocárdico, colecistite, etc) e outras dores (cefaléia tensional, disreflexia autonômica, dor de incisão cirúrgica, etc) (MERSKEY; BOGDUK, 1994). A dor musculoesquelética, especialmente, é descrita como uma entidade frequente e muitas vezes relacionada a inadequações posturais, síndromes de sobrecarga articular, biomecânica desfavorável com desequilíbrio no uso dos diferentes grupos musculares e/ou lesões diretas às estruturas musculares, ósseas e ligamentares, devendo estar localizada em áreas em que existe sensação preservada, acima, abaixo ou ao nível da lesão medular (IRWIN; RESTREPO; SHERMAN, 2007). A dor visceral é outra condição álgica nociceptiva, com uma prevalência estimada em até 30% nos pacientes com lesão medular crônica, também de difícil manejo e, por vezes, refratária ao tratamento (FINNERUP et al., 2008).

A DNP é também muito prevalente nos portadores de lesão medular. Estima-se que cerca de 40-50% dos pacientes com lesão medular apresentam DNP (FINNERUP, 2013) e entre estes apenas 40% obtêm melhora significativa com uso de terapia medicamentosa adequada e até 5% dos casos são refratários a qualquer tipo de tratamento (DWORKIN et al., 2007).

Especificamente na subcategorização da dor neuropática, há uma intenção de diferenciar a DNP no nível da DNP abaixo do nível de lesão, visto que possuem fisiopatologias e repercussões clínicas e terapêuticas distintas (WIDERSTRÖM-NOGA et al., 2014):

- *DNP no nível da lesão (at-level): dor neuropática com distribuição segmentar, seja pela própria lesão na medula ou nas raízes emergentes do segmento afetado. Tem distribuição uni ou bilateral em qualquer região do dermatomo relacionada ao nível de lesão ou em até três dermatomos abaixo do nível, incluindo este. Normalmente é percebida como queimação/ardência, formigamento, agulhamento, dormência, frio doloroso, choque elétrico, é geralmente associado a alodínia, hipoalgesia ou hiperalgesia dentro da área de distribuição da dor. São exemplos etiológicos a compressão de cauda equina, compressão raiz nervosa ou a própria compressão medular e a siringomielia.*
- *DNP abaixo do nível de lesão (below-level): corresponde a dor localizada ou iniciada após 3º dermatomo abaixo do nível de lesão. Pode ser percebida com as mesmas características da dor no nível e também pode estar associada a alodínia, hipoalgesia ou hiperalgesia dentro da área de distribuição da dor. São exemplos etiológicos a própria lesão medular seja por compressão e/ou isquemia medular. (WIDERSTRÖM-NOGA et al., 2014)*

3.2.1 Dor neuropática relacionada a lesão medular

A dor neuropática (DNP), de acordo com a *International Association for the Study of Pain Taxonomy*, é definida pela dor que ocorre em decorrência de uma lesão ou disfunção do sistema somatosensorial (IASP-Pain, 2017). Dessa maneira, a DNP é considerada uma descrição clínica que requer lesão, disfunção ou doença neurológica que afeta o sistema de captação de informações sensoriais de topografias diversas (somatosensorial) - seja de constituintes internos do corpo (vísceras, por exemplo), seja de elementos externos ao corpo (olfato, visão, tato, etc) (BARON; BINDER; WASNER, 2010). Apenas os descritores da DNP (queimação, formigamento, agulhamento, choques, etc) não são, portanto, suficientes para seu diagnóstico, sendo necessário a documentação da alteração somatossensorial para diagnóstico definitivo. Eventualmente, esta certificação de lesão não é perfeitamente possível ou mesmo plausível, sendo que a história clínica e a etiologia do evento, são ferramentas auxiliares importantes para a definição diagnóstica (MERSKEY; BOGDUK, 1994). Em virtude da dificuldade diagnóstica da DNP, Treede e colaboradores propuseram um sistema de gradação diagnóstica que vai de DNP “possível”, “provável” e “definitiva” (TREEDE et al., 2008). Posteriormente, esta abordagem foi revisada pela *International Association for the Study of Pain Neuropathic Pain Special Interest Group (IASP-NeuPSIG)* tendo sido atualizado o sistema de gradação de maneira que o diagnóstico definitivo de DNP requer os seguintes elementos: história de lesão ou disfunção neurológica relevante, dor em distribuição neuroanatômica plausível e um teste confirmatório de lesão ou disfunção do sistema somatossensorial que justifique o quadro apresentado (FINNERUP et al., 2016).

A existência de alterações sensitivas abaixo do nível de lesão é comum em pacientes com lesão medular, isso ocorre independentemente da dor ser de origem nociceptiva ou neuropática. A alteração sensorial, portanto, por si só, não representa um critério de gradação definitiva de DNP relacionada a lesão medular. É comum observar que algumas dessas dores abaixo do nível de lesão são de origem musculoesquelética, diretas ou referidas de outros sítios, especialmente em pacientes com lesão medular incompleta e, até mesmo, em pacientes com lesão medular completa (FINNERUP; BAASTRUP, 2012). Dessa maneira, Finnerup propôs alguns critérios adicionais que apoiam o diagnóstico de DNP relacionado à lesão medular (DNPLM), como o surgimento da dor no primeiro ano; a dor não relacionada ao movimento ou a lesões teciduais locais; uso de descritores mais específicos como queimação, ardência, formigamento, agulhamento, choque-elétrico, frio doloroso; e o surgimento de alodinia ou hiperalgesia na área de distribuição da dor (FINNERUP, 2013).

3.2.2 Fisiopatologia da dor neuropática crônica na lesão medular

A DNPLM costuma a surgir, não exclusivamente, no primeiro ano da lesão, podendo tornar-se crônica a partir de então (WERHAGEN et al., 2004). Esta condição álgica faz parte do que chamamos síndromes de dor central – uma forma de classificação das dores neuropáticas que são associadas a lesão de uma parte do sistema somatossensorial que se encontra dentro sistema

nervoso central (medula espinhal ou cérebro), mais especificamente os componentes do trato espinotalâmico (BARON; BINDER; WASNER, 2010). Embora a DNPLM, também chamada de dor mielopática, e a dor central pós-acidente vascular cerebral (infarto de tálamo ou tronco, por exemplo) sejam ambas classificadas como síndromes de dor central, elas podem possuir etiologias e fisiopatologias distintas, ainda que o mecanismo comum entre elas esteja relacionada a lesão das vias somatossensoriais e a alterações fisiológicas supraespinhais (COSTIGAN; SCHOLZ; WOOLF, 2009; NICHOLSON, 2004).

Do ponto de vista etiológico, a dor mielopática pode ocorrer em decorrência dos seguintes fatores: lesões vasculares da medula (isquêmicas ou hemorrágicas); lesões desmielinizantes (esclerose múltipla, mielite longitudinal ou transversal); lesões traumáticas (incluindo as iatrogênicas); siringomielia; abscessos; tumores intra ou extramedulares, intra ou extradurais (lesão direta pelo tumor ou por mecanismo de compressão); processos inflamatórios não desmielinizantes (mielites virais, sífilis, meningites, etc) (BARON; BINDER; WASNER, 2010).

Os mecanismos envolvidos no surgimento e na manutenção da DNP nos pacientes com lesão medular são diversos e ainda são pouco compreendidos. Há uma dificuldade de transpor estudos feitos *in vitro* para uma realidade *in vivo*, somado a dificuldade de traduzir o comportamento animal, por exemplo, em representações algícas aferíveis em seres humanos. Contudo, a pesquisa em dor tem evoluído de maneira que ferramentas de avaliação migraram da mera observação dos eventos fisiológicos e anatômicos induzidos por lesões à observação de correlatos neurais e comportamentais associados aos modelos de provocação do fenômeno algíco (BARON; BINDER; WASNER, 2010).

3.2.3 Tratamento farmacológico e não farmacológico

Tanto as incertezas quanto ao uso de medicações a longo prazo, quanto a relativa ineficácia na redução da intensidade da dor das intervenções não farmacológicas podem ser responsáveis por grande parte da dificuldade do manejo e seguimento longitudinal do paciente com LM. Ainda é possível dizer que, mesmo havendo uma mesma classificação de dor para dois pacientes distintos como no caso da DNP abaixo do nível de lesão, o mecanismo fisiopatológico subjacente pode ser diferente para cada indivíduo, caracterizando um dos fatores responsáveis pelo efeitos pouco satisfatórios do tratamento farmacológico habitual (WIDERSTRÖM-NOGA, 2017; WIDERSTRÖM-NOGA; TURK, 2003).

A racionalidade empregada na escolha do tratamento medicamentoso, em muitas ocasiões, explora evidências indiretas, incorporando de recomendações de tratamento para neuropatias periféricas (neuropatia diabética, neuralgia do trigêmio, por exemplo) ou de estudos que não foram metodologicamente delineados para a DNP relacionada a lesão medular (ATTAL et al., 2009). Acrescenta-se, ainda, a difícil diferenciação entre dor nociceptiva e dor neuropática nos pacientes crônicos, por vezes levando a tratamentos inadequados para a condição fisiopatológica em questão (CRUZ-ALMEIDA; MARTINEZ-ARIZALA; WIDERSTRÖM-NOGA, 2005).

Embora estudos prospectivos a longo prazo sobre o tratamento medicamentoso para DNPLM sejam exíguos, há alguma evidência para recomendar o uso da pregabalina, apesar do nítido viés de financiamento nos ensaios clínicos que sustentam a recomendação (CARDENAS et al., 2013; SIDDALL et al., 2006). O uso de gabapentina, amitriptilina e duloxetina, apesar de serem efetivos em alguns casos, por outro lado, carecem da mesma qualidade de evidência e dependem significativamente da tolerabilidade no seu uso (FELIX, 2014). A eficácia da gabapentina, apesar de ser utilizada há mais tempo, tem sua recomendação baseada em pelo menos uma avaliação longitudinal observacional (PUTZKE et al., 2002) e de ensaios clínicos pequenos (LEVENDOĞLU et al., 2004; TAI et al., 2002). No caso da amitriptilina, um antidepressivo tricíclico, ela se mostrou mais eficaz nos pacientes com sintomas depressivos associados, em uma análise de subgrupos, expondo dessa maneira a dificuldade em encontrar recomendações robustas para o seu uso (RINTALA et al., 2007). A duloxetina tem sido recomendada para o tratamento da dor neuropática em geral, sendo que a evidência para seu uso na DNPLM é proveniente de um estudo que também incluiu pacientes com dor central de origem não-medular que demonstrou apenas uma tendência na redução da intensidade da dor em doses elevadas (VRANKEN et al., 2011).

A diretriz de tratamento para DNPLM publicada por um grupo de trabalho em Dor Neuropática na Lesão Medular (CanPainSCI) usou um modelo consensual, adaptando o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* (ver Capítulos 1 e 2 em Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Disponível em gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html) de maneira que a força de recomendação não fosse rebaixada nos casos em que os ensaios clínicos para tratamento de DNPLM incluíssem número reduzido de pacientes, ou que não fossem majoritariamente multicêntricos ou se a acessibilidade ao tratamento fosse dispendiosa. Para que houvesse uma diretriz baseada qualidade da evidência e na força de recomendação, ainda foram respeitados elementos como experiência clínica de uso, perfil de efeitos colaterais e tamanho de efeito em populações com outros tipos de dor neuropática (GUY et al., 2016). As recomendações nesta diretriz estão resumidamente descritos na Quadro 4.

QUADRO 4 - Recomendações para o tratamento da DNPLM

	Primeira opção	Segunda opção	Terceira opção
Grau de recomendação			
Primeira Linha	pregabalina	gabapentina	amitriptilina
Segunda Linha	tramadol	lamotrigina	
Terceira linha	ETCC ou ETCC + ilusão visual		
Quarta linha	TENS, Oxiconona, DREZtomia		

Fonte: adaptado do *CanPain SCI Clinical Practice Guidelines for Rehabilitation Management of Neuropathic Pain after Spinal Cord: Recommendations for treatment, 2016*

Outras modalidades de tratamento não farmacológico envolvem minuciosa avaliação biopsicossocial como método de estabelecimento do plano terapêutico. Considerações com relação às estratégias de enfrentamento, auto-eficácia, rotina de atividades diária, engajamento em atividade física regular, atividades sociais e de lazer, autoconhecimento e compreensão sobre a dor e a própria disfunção neurológica, o manejo efetivo de outras condições fisiológicas disfuncionais, como o manejo adequado da bexiga e do intestino neurogênicos, melhora na qualidade do sono, expectativas sobre o tratamento e compreensão e tratamento de distúrbios afetivos e de humor formam o complexo cenário com o qual o tratamento do indivíduo com DNPLM se depara (MULTIDISCIPLINARY ASSOCIATION OF SPINAL CORD INJURY PROFESSIONALS, 2008; PERGOLIZZI, 2011). O uso de estratégias multidimensionais neste manejo, apesar de não serem suficientes para redução na intensidade da dor, tem se mostrado eficaz em prover enfrentamento psicológico mais favorável, redução na prevalência de sintomas de ansiedade e depressão e melhora da qualidade do sono (BURNS et al., 2013; NORRBRINK BUDH; KOWALSKI; LUNDEBERG, 2006).

3.3 Neuromodulação não invasiva no tratamento da dor neuropática relacionada a lesão medular

Considerando a fisiopatologia da DNPLM, estratégias de neuromodulação poderiam aumentar a atividade inibitória descendente (LEFAUCHEUR et al., 2006; NGERNYAM et al., 2015) ou ainda modular áreas de controle afetivo e cognitivo da dor (YOON et al., 2014). O aumento da excitabilidade do córtex motor, por meio da estimulação transcraniana, é descrito como uma ferramenta passível de alteração na percepção da dor por atuar indiretamente em áreas de modulação da dor como o tálamo e núcleos subtalâmicos (NITSCHKE; PAULUS, 2000; PEYRON et al., 2007). A modulação de redes neuronais relacionadas a dor poderia, dessa forma, diminuir a hiperatividade compensatória dolorosa secundária à lesão do sistema somatosensorial (ANDRADE et al., 2013). Dentre as várias terapias modulatórias de dor utilizadas, a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) tem se apresentado como uma opção terapêutica por proporcionar um efeito moderado na redução da intensidade da dor neuropática, baixo perfil de efeitos colaterais e facilidade de execução (MEHTA et al., 2015).

3.3.1 Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC)

O uso da estimulação transcraniana tem ganhado interesse e repercussão significativa nos últimos anos em decorrência das evidências sobre sua atividade modulatória da excitabilidade cortical neuronal e pela documentação dos efeitos sobre algumas condições clínicas e comportamentais (STAGG; NITSCHKE, 2011). Para que os efeitos sobre a excitabilidade cortical sejam suficientes para induzir alterações comportamentais é necessário que a estimulação tenha uma dose e duração adequadas à condição de interesse. As alterações corticais induzidas pela estimulação são proporcionadas pelo aumento ou redução da conectividade sináptica da região estimulada, ou seja, da plasticidade sináptica regional. Os efeitos duradouros corticais parecem

estar relacionados a diferentes componentes celulares, especialmente aqueles relacionados a síntese de proteínas e modificação dos níveis intracelulares de 3´5´-adenosina-monofosfato-cíclico (cAMP) e cálcio, aumento na expressão de receptores glutamatérgicos n-metil-D-aspartato (NMDA) dependentes e redução na neurotransmissão GABA-dependente localmente (STAGG; NITSCHKE, 2011), aumentando a efetividade sináptica, algo parecido com os fenômenos de potencial a longo prazo (*long term potentiation - LTP*) e depressão a longo prazo (*long term depression - LTD*), quando uma ativação neuronal relacionada a eventos cognitivos induz efeitos a longo prazo sobre outras redes neuronais, apesar de não desencadear despolarização de membrana como no LTP (BLISS; COLLINGRIDGE; MORRIS, 2003; LIEBETANZ, 2002; NITSCHKE et al., 2008). Segundo Nitsche e colaboradores, o uso de ETCC aumenta a permeabilidade neuronal aos íons positivamente carregados, como o sódio, resultando no influxo celular. Este influxo causaria uma despolarização parcial do neurônio, o que aumentaria a probabilidade de geração de potenciais de ação quando neurônios regionais interagirem. Essa despolarização parcial também favorece uma regulação para cima de alguns receptores, explicando o possível efeito de potenciação a longo prazo induzida pela ETCC (NITSCHKE et al., 2003).

Portanto, a aplicação de uma corrente elétrica de baixa intensidade, por um determinado período de tempo, parece ser capaz de induzir alterações na atividade neuronal e, possivelmente, comportamental de indivíduos saudáveis e pacientes.

A ETCC difere de outras técnicas de estimulação transcraniana por não induzir potenciais de ação, ou seja, seus efeitos são exclusivamente relacionados ao aumento ou redução da polarização de membrana dos neurônios, uma forma de aumentar o tônus da atividade neuronal. Portanto, mais do que uma estratégia de neuroestimulação, é uma ferramenta de neuromodulação, hiper ou hipo-polarizando a membrana em repouso, dificultando ou facilitando, respectivamente, que os potenciais de ação possam ocorrer (NITSCHKE et al., 2003). A direção da excitabilidade cortical depende da polaridade utilizada do eletrodo sobre o escalpo, sendo que a aplicação do anodo sobre o córtex motor primário e o catodo sobre o pólo frontal contralateral aumenta a excitabilidade corticoespinal e a diminui quando os pólos são invertidos (LANG et al., 2004). Em estudo conduzido por Priori A e colaboradores, foi demonstrado que a estimulação anódica transcraniana por curto período de tempo foi capaz de aumentar a excitabilidade cortical enquanto que a estimulação catódica reduz a excitabilidade corticoespinal aferida pelo potencial evocado motor (PRIORI et al., 1998). Os efeitos da modulação são mantidos para além do período da estimulação, contudo, durações prolongadas de estímulo, acima de 20 a 30 minutos, não parecem interferir nestes efeitos (NITSCHKE; PAULUS, 2001).

O estímulo anodal sobre a área motora tem mostrado melhora do desempenho motor em indivíduos saudáveis (BOGGIO et al., 2006) e da motricidade em portadores de sequelas pós-acidente vascular encefálico (HUMMEL; COHEN, 2005). Esse comportamento decorre, principalmente, da modulação dos circuitos intracorticais, onde ocorre aumento da efetividade sináptica local. Contudo, os outros benefícios da neuromodulação com o ETCC como no controle da dor, parecem decorrer, principalmente, dos efeitos subcorticais ou córtico-subcorticais, inibindo,

por exemplo, vias sensitivas talâmicas por modulação do córtex motor primário ipsilateral (NITSCHKE; PAULUS, 2000; PEYRON et al., 2007). A modulação da conectividade funcional entre o córtex motor e áreas subcorticais foi demonstrada também por Polanía e colaboradores, utilizando a ressonância magnética funcional antes e após o ETCC, em que o eletrodo anodal foi aplicado em córtex motor primário (M1) e o eletrodo catódico em região supra orbitária contralateral. Esta montagem foi capaz de modular o circuito córtico-estriado-tálamo-cortical por aumentar o acoplamento funcional entre a área motora e as regiões subcorticais (POLANÍA; PAULUS; NITSCHKE, 2012).

Outra maneira de se avaliar a modulação da excitabilidade cortical é submeter o indivíduo à medição repetida do Potencial Evocado Motor (PEM) no qual registro eletromiográfico é captado em um músculo periférico após um pulso de estimulação magnética transcraniana (EMT) administrado na área previamente modulada pelo ETCC, em que variações do PEM estimam as mudanças na excitabilidade (NITSCHKE; PAULUS, 2001).

Habitualmente, descreve-se a dose de ETCC oferecida medindo-se a densidade de corrente, ou seja, uma razão entre a intensidade e o tamanho do eletrodo aplicado ao escalpo (mA/cm^2), sendo que a intensidade de corrente anódica parece induzir efeitos mais pronunciados sobre a excitabilidade cortical até determinado valor (NITSCHKE; PAULUS, 2000). Existe alguma evidência de que não há diferença na magnitude da variação da excitabilidade cortical com a estimulação anódica por ETCC entre as intensidade de 0,8-1,2mA (0.032 e 0.048 mA/cm^2) (KIDGELL et al., 2013). Em trabalho conduzido por Ho K e colaboradores, um tamanho maior do eletrodo (35cm^2) provocou maior efeito cumulativo sobre a excitabilidade cortical medido pelo PEM comparado a eletrodos menores (16cm^2), essa avaliação foi corroborada por modelo computacional em que o eletrodo maior parece determinar uma campo elétrico maior sobre o córtex estimulado, apesar de sabermos que eletrodos ainda maiores promovem maior dispersão do campo elétrico perdendo seu possível efeito terapêutico alvo-dependente (HO et al., 2016). Percebe-se, portanto, uma relação não linear entre o aumento da intensidade da corrente e/ou aumento do tamanho do eletrodo com o aumento da excitabilidade cortical.

Resumidamente, alguns fatores são considerados importantes quando consideramos o uso de ETCC: tamanho do eletrodo considerando a área alvo, localização do campo elétrico em relação à área alvo, direção do campo elétrico, densidade de corrente e duração da modulação.

Sendo assim, especificamente para o uso terapêutico em pacientes com dor, ainda que existam diferenças entre a lateralidade e a patologia subjacente à etiologia da dor, a montagem do ETCC segue um certo padrão ao utilizar eletrodos de 35cm^2 e intensidades de corrente entre 1 a 2mA, com durações variáveis de 10 a 20min por sessão, desde 5 a 20 sessões, com o eletrodo anódico sobre o córtex motor primário M1 e o catodo sobre região supra-orbitária contralateral (LEFAUCHEUR et al., 2017).

Com relação à segurança, em revisão de literatura recente, Bikson M e colaboradores concluíram que o uso de ETCC é suficientemente seguro quando comparado a modelos animais que utilizaram intensidades de corrente muito acima daqueles usadas em humanos, não

encontrando evidência de danos cerebrais que justificassem recomendações contra o seu uso. Nesta mesma revisão, foi possível estimar o efeito seguro de protocolos variados de ETCC em que os parâmetros de estimulação chegavam até a 40min de duração, até 4mA de intensidade e uma carga de até 7,2 C (*coulombs* - intensidade x duração) (BIKSON et al., 2016). Os efeitos colaterais possíveis - prurido, queimação, formigamento - são mínimos e geralmente limitados à duração do estímulo. Os pós-efeitos, como náuseas e fadiga, parecem estar mais relacionados à patologia subjacente do que ao estímulo em si, com baixa incidência destes efeitos quando comparados a outras formas de estimulação transcraniana (POREISZ et al., 2007).

3.4 Excitabilidade cortical

Ao longo dos últimos anos, as técnicas de estimulação transcraniana não invasiva possibilitaram a administração de estímulos elétricos diretamente ao córtex humano de maneira em que se pudesse medir seus efeitos periféricamente. A estimulação magnética transcraniana (EMT) é, por exemplo, um método que provê um estímulo elétrico descendente ao córtex humano a partir da geração de campo magnético variável, conforme o princípio de Faraday. O campo magnético é criado pela passagem de uma corrente elétrica variável por uma bobina circular de maneira que o campo magnético é paralelo a esta mesma bobina. A corrente elétrica é gerada perpendicularmente ao campo magnético à medida em que este muda sucessivamente. A direção da corrente elétrica tem um sentido descendente, atingindo estruturas corticais, dessa maneira evitando o desconforto e a dor gerados caso a corrente elétrica fosse aplicada diretamente ao escalpo (TOFTS, 1990). Ainda que o campo magnético gerado pela bobina possa ser reduzido por fatores ligados a resistência e impedância dos tecidos (pêlo, pele, gordura, osso, meninges), ela é capaz de despolarizar os axônios superficiais e ativar redes neuronais a partir do estímulo (LEFAUCHEUR et al., 2014). Enquanto estímulos repetitivos de EMT podem mudar a atividade cortical para além do período de estimulação, o estímulo único ou estímulo pareado de EMT proporciona uma janela de investigação com relação a funcionalidade cerebral, de maneira que é possível avaliar, a partir de uma resposta periférica, o que ocorre quando estes pulsos são oferecidos ao cérebro. A medida de amplitude pico-a-pico do PEM é uma estimativa indireta da excitabilidade do trato corticoespinal, de modo que o estímulo aplicado no córtex induz despolarização descendente do trato piramidal sobre os motoneurônios espinhais. Essa ativação dos neurônios motores da medula espinhal é registrada pela eletromiografia de superfície captada sobre o ventre muscular (KLOMJAI; KATZ; LACKMY-VALLÉE, 2015).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho

Trata-se de um estudo não controlado do tipo pré-pós com o objetivo de avaliar a variação

temporal (minutos e dias) da excitabilidade cortical, aferida pela variação dos potenciais evocados motores (PEM) por estimulação magnética transcraniana (EMT), após o uso de estimulação transcraniana por corrente contínua direta (ETCC) em pacientes com dor neuropática relacionada à lesão medular (DNPLM).

4.2 Local da pesquisa

Todo o experimento foi realizado no Laboratório de Neurofisiologia da Unidade Centro-Brasília da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação. À exceção da avaliação inicial, as demais etapas do experimento foram executadas pelo mesmo médico neurofisiologista do Laboratório.

A Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação é mantida pela Associação das Pioneiras Sociais (APS), órgão instituído pela Lei nº 8.246/91, de 22 de outubro de 1991. Em Brasília (DF), estão localizados o hospital SARAH Centro, primeira unidade da Rede, e o Centro Internacional de Neurociências e Reabilitação, o SARAH Lago Norte, voltado para pesquisa científica, desenvolvimento de novas tecnologias e cooperação internacional.

4.3 Participantes

Os participantes foram consecutivamente convidados a participar do estudo entre setembro e novembro de 2018. Todos os pacientes mantinham seguimento longitudinal no ambulatório de dor em lesão medular na Unidade Lago Norte - Brasília da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, sendo candidatos potenciais para terapia adjuvante ao tratamento da DNPLM com uso de ETCC. Após a seleção dos participantes elegíveis, o período estipulado para a realização do protocolo experimental foi de setembro de 2018 a março de 2019 conforme disponibilidade dos participantes em comparecer ao hospital e a disponibilidade de agendamento do Serviço de Neurofisiologia. O número de pacientes foi, portanto, limitado pelos períodos considerados e pelos critérios de inclusão e exclusão.

4.3.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão compreendiam pacientes com idade igual ou acima de 18 anos, lesão medular de qualquer etiologia e dor neuropática como sendo o tipo predominante de dor, tempo de lesão e dor acima de 1 ano de duração, nível de lesão abaixo de T1, estar em uso de pelo menos uma classe de medicações para dor crônica (antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes ou opióides), intensidade da dor maior ou igual a 4 na escala visual analógica de dor (EVA) (PALOS et al., 2006).

4.3.2 Critérios de exclusão

A exclusão ocorreu em caso de qualquer contraindicação absoluta ou relativa para a

realização de ETCC ou TMS como: história prévia de perda de consciência ou amnésia pós-traumática à época do trauma; falha óssea em calota craniana, epilepsia, implantes para tratamento de dor, uso de marcapasso cardíaco ou desfibriladores implantados. A exclusão também ocorreu em caso de qualquer dificuldade que pudesse impedir a adequada interpretação e leitura da excitabilidade cortical como a progressão da lesão medular (ex.: siringomielia), distúrbio psiquiátrico não controlado ou não tratado, déficit cognitivo significativo, uso ou abuso de drogas ilícitas, procedimentos cirúrgicos para tratamento de dor prévios, ou outros procedimentos que impedissem a aferição periférica dos potenciais evocados motores (ex.: neurotização, transferência de nervo periférico). O uso de medicina complementar ou alternativa dentro do mês que antecedeu a participação no estudo também impediu a inclusão.

Foi solicitado aos pacientes que estivessem seguros de que conseguiriam comparecer ao serviço de neurofisiologia do hospital por 5 dias consecutivos, caso não fosse possível também foram excluídos do estudo.

4.4 Aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa

O projeto de pesquisa foi registrado na Plataforma Brasil com o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética número 74796817.3.0000.0022, passou por apreciação e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Associação das Pioneiras Sociais no parecer consubstanciado número 2.357.788, datado de 30 de outubro de 2017.

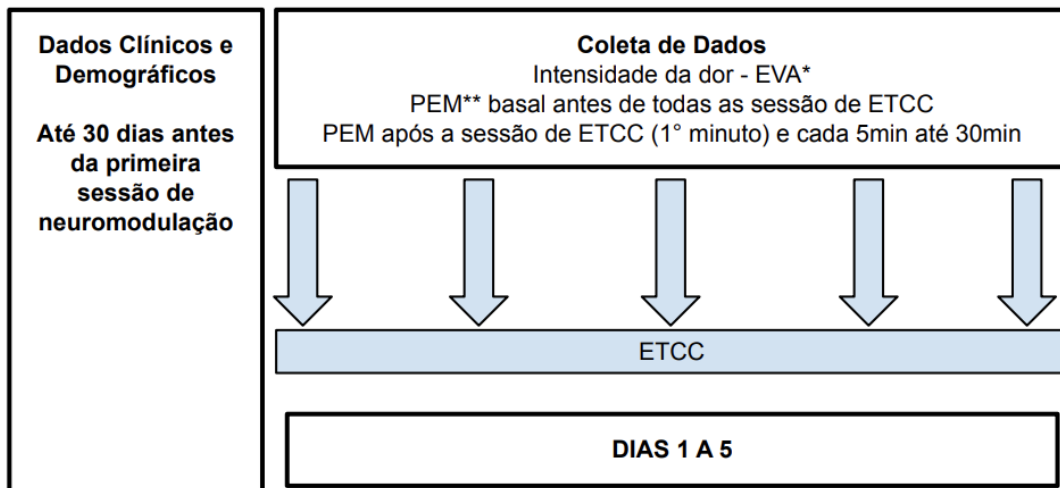
4.4.1 *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido*

A participação ocorreu de forma voluntária, confirmada com a assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 3), sem qualquer remuneração para os participantes.

4.5 Coleta de dados e etapas da avaliação

Os dados foram coletados por meio de planilha estruturada (anexo 4), a partir de avaliação de registros no prontuário eletrônico da instituição (Versão 2019.10.8.1 - desenvolvido pelo setor de informática da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação). Além de dados epidemiológicos (idade, gênero, escolaridade, estado civil), informações sobre o diagnóstico da lesão medular (nível, classificação AIS em pacientes com lesão traumática, causa e tempo de lesão), uso de medicações (posologia, classe farmacológica e tipo de medicamento) e comorbidades. As características da dor neuropática como topografia, duração e intensidade da dor (EVA) foram obtidos por meio de entrevista ou exame clínico diretamente com o participante. Todos os dados foram obtidos preferencialmente em até 30 dias antes do agendamento da neuromodulação (FIGURA 1).

Figura 1: Resumo das etapas de avaliação



Fonte: autor

* EVA - escala visual analógica de dor

** PEM - potencial evocado motor

4.6 Desenho experimental

4.6.1 Avaliação inicial

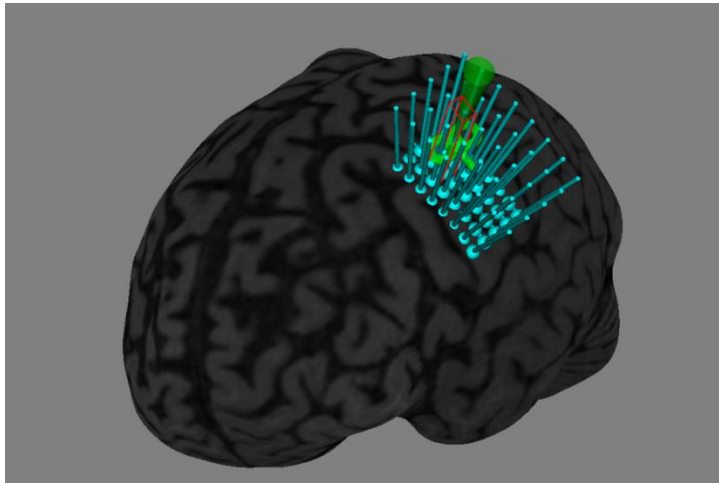
Todos os participantes foram avaliados e classificados de acordo com o ISNCSCI (KIRSHBLUM et al., 2011) e a classificação da dor neuropática foi realizada de acordo com a recomendação da *ISCIP* (BRYCE et al., 2012). Os demais dados clínicos e demográficos também foram colhidos neste momento: idade, sexo, duração da lesão medular, nível de lesão, intensidade da dor, utilizando a escalada EVA e etiologia da lesão medular. A avaliação inicial foi realizada no momento do convite à participação no projeto de pesquisa pelo pesquisador principal.

4.6.2 Localização dos pontos de estimulação e pulsos de EMT

Cada paciente foi posicionado de maneira semirreclinada, de forma que o ponto de estimulação cortical com o ETCC e o uso da EMT para a aferição do PEM fosse o córtex motor primário (M1). O hemisfério escolhido foi baseado na lateralidade da dor. Para pacientes com dor assimétrica, foi utilizado o hemisfério (M1) contralateral à dor, e para pacientes com dor simétrica utilizamos o hemisfério dominante (LEFAUCHEUR et al., 2004). A área motora foi localizada utilizando-se EMT por neuronavegação, tomando por base um ressonância nuclear magnética padrão como modelo computacional com ajustes manuais individuais das referências anatômicas antes de cada sessão de EMT (nasum, orbex, tragus bilateral) (*Axilum Robotics TMS-Robot*, <http://www.axilumrobotics.com>). Um *grid* de pontos ao redor do M1 foi gerado automaticamente pelo programa computacional (Figura 2 e Figura 3). A topografia de interesse correspondeu à região em que foi possível a evocação de uma amplitude aproximada de 1mV do PEM ou, quando

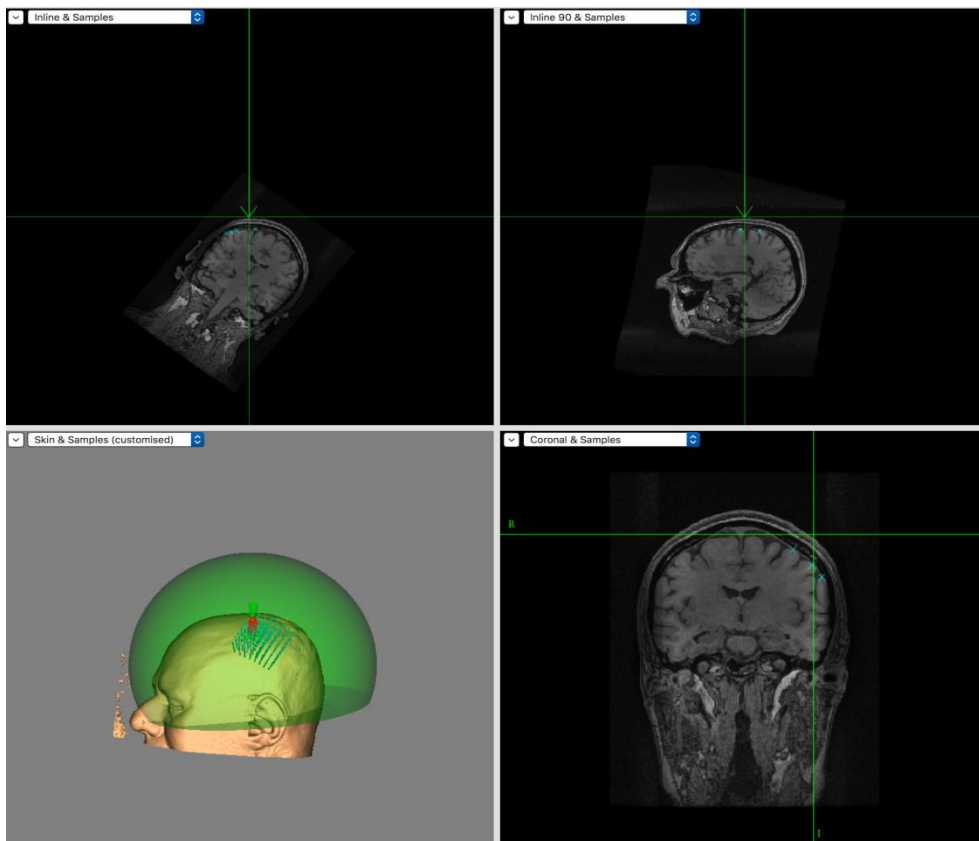
não fosse possível, a amplitude referente a contração efetiva e perceptível do abdutor do dedo mínimo contralateral. A intensidade do estímulo do EMT foi ajustada para o PEM de melhor amplitude e mantido constante ao longo de todo os 5 dias do experimento .

Figura 2: Grid de mapeamento



Fonte: autor

Figura 3: Topografia M1

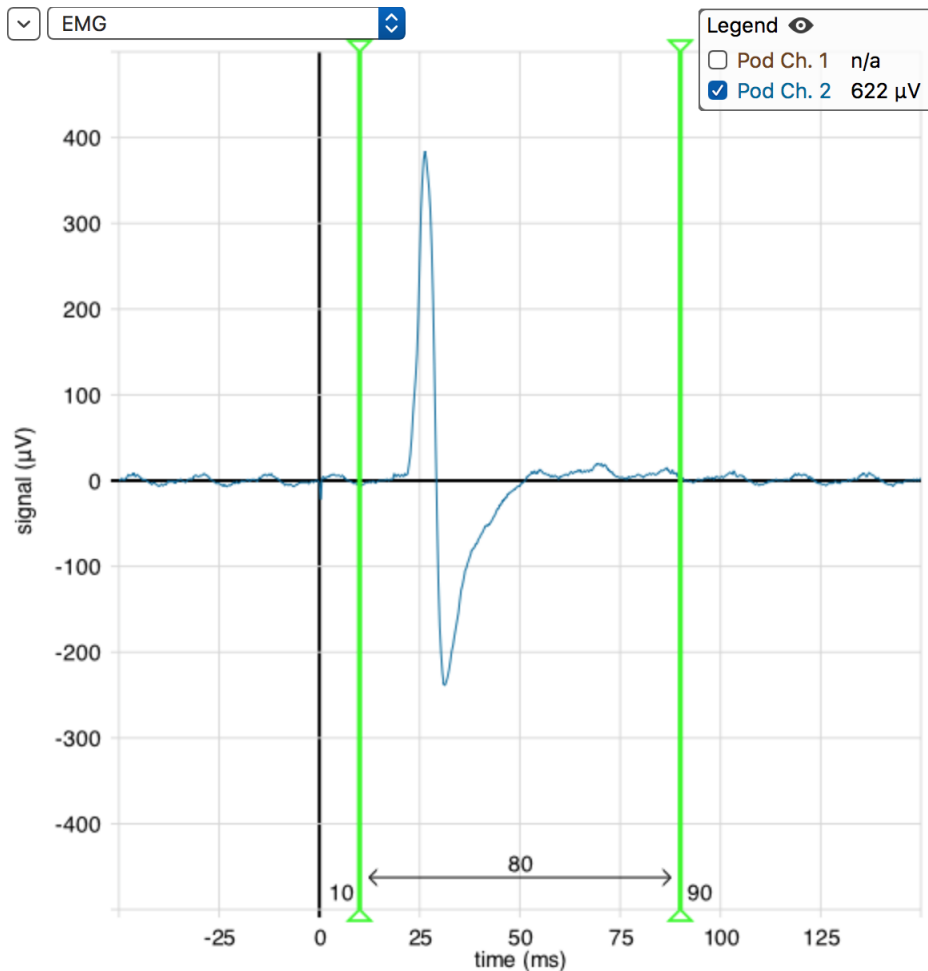


Fonte: autor

4.6.3 Aferição da excitabilidade cortical

A EMT foi aplicada com o uso de uma bobina em forma de oito (Magaven MagPro X10; <http://www.magventure.com>). Pulsos únicos de EMT foram aplicados sobre a área motora correspondente à mão contralateral, sendo a mesma área no qual a neuroestimulação com ETCC foi aplicada (Figura 4). Os potenciais evocados motores (PEM) foram registrados com eletromiografia de superfície aplicado no músculo abductor do dedo mínimo. Este músculo foi escolhido por representar um ventre muscular único e pela facilidade na colocação de eletrodos superficiais. A amplitude pico-a-pico do PEM foi medida automaticamente pelo mesmo programa utilizado para o registro eletromiográfico (*Brainsight* Version 2.3.12). Foram obtidos PEM's seriados pré e pós às sessões de estimulação com ETCC. As mudanças na excitabilidade cortical foram avaliadas pela aferição das amplitudes pico-a-pico destes potenciais (NITSCHKE; PAULUS, 2001). Pulsos únicos de EMT foram aplicados à topografia previamente definida a cada 4 segundos (0,25Hz) para se obter 20 PEM's no registro da atividade cortical basal (baseline) em cada um dos dias do experimento (pré-estimulação). As medidas pós-estimulação foram obtidas no primeiro minuto pós-ETCC e a cada 5 minutos até completar 30 minutos após a ETCC. Cinco PEM's, ao longo de um minuto (frequência de 0,08Hz), foram registrados a cada tempo de aferição. Ao total foram registrados 8 momentos de aferição em cada um dos 5 dias consecutivos: 20 PEM's de repouso (pré-estimulação), 5 PEM's nos minutos 1, 5, 10, 15, 20, 25 e 30 (pós-estimulação) (Anexo 5).

Figura 4: Potencial Evocado Motor – pico-a-pico



Fonte: autor

4.6.4 Intensidade da dor

A intensidade da dor foi aferida em todos os momentos pré-estimulação (basal) e nos tempos 1 e 30 min pós-estimulação. Para o registro da intensidade da dor foi utilizado a EVA.

4.6.5 Estimulação do córtex motor (ETCC)

Estimulação anodal foi aplicada sobre o ponto de referência da área motora primária (M1), com localização conforme descrito acima. Usou-se para o estímulo eletrodos de 5x7cm (35 cm²) embebidos em solução salina por 20 minutos com uma corrente de 2mA. O eletrodo catódico foi posicionado na região supra-orbital contralateral (LEFAUCHEUR et al., 2004). O Aparelho utilizado em todos os pacientes foi o *DC stimulator (NeuroConn DC-Stimulator, <http://www.neurocaregroup.com>)*. Uma sessão de neuroestimulação com ETCC foi realizada em 5 dias consecutivos, mantendo todos os parâmetros de estimulação fixos ao longo de todas as sessões.

4.7 Análise estatística

Foi calculado o valor médio para cada tempo de aferição – repouso (pré-estimulação) e tempos (pós-estimulação) 1, 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos, em todos os dias do experimento (D1 a D5). As médias foram, então, normalizadas em relação ao valor determinado pela média do PEM da pré-estimulação (*repouso*), para cada participante (Anexo 6). Todos os valores foram, portanto, descritos como um quociente pós-/pré-ETCC(*repouso*) (*quociente-PEM*), de maneira similar ao que foi realizado por *Nitsche e Paulus* em estudo clássico publicado em 2001.

Duas análises de medidas repetidas do *quociente-PEM* da amostra foram realizadas: primeiramente, o *repouso* utilizado para o quociente de normalização foi o do dia analisado (pós-/pré-ETCC), de forma que a comparação de medidas repetidas fosse realizado para cada dia separadamente (variação *quociente-PEM* intra-dia); na segunda análise, utilizou-se o valor de *repouso* do primeiro dia (D1) do experimento para a normalização, de forma que este valor fosse o denominador do quociente para todas as medidas até o quinto dia [(pós-/pré-ETCC(D1))], de maneira que a comparação das medidas repetidas ocorresse ao longo dos dias (variação *quociente-PEM* inter-dias). Nesta última análise, optou-se por realizar o teste de correlação de Spearman para avaliar a dispersão do valores do quociente-PEM ao longo dos dias.

Para a comparação e análise das medidas repetidas foi utilizado o teste não-paramétrico de Friedman. Nos casos em que houve diferença estatística, utilizou-se o Teste de Wilcoxon *post hoc* para determinação dos pontos de diferença, usando o *repouso* (intra-dia ou inter-dias) como ponto de referência.

Para analisar o comportamento global da estimulação, o Teste de Wilcoxon também foi usado a fim de comparar os valores do repouso de D1 e o tempo 1 minuto do quinto dia (D5_1MIN) e o tempo 30 minutos de D5 (D5_30min).

O teste não paramétrico de Friedman também foi utilizado para comparar medidas repetidas de intensidade da dor (EVA), utilizando-se os valores absolutos - comparação de medidas repetidas entre o *repouso* e os tempos 1 e 30 minutos pós-estímulo em cada dia (*EVA intra-dia*). O teste de Friedman também foi usado na comparação das medidas repetidas do *repouso*, 1min e 30min ao longo dos dias (*EVA inter-dias*). O Teste Wilcoxon também foi utilizado para comparar a intensidade da dor do repouso de D1 (D1_*repouso*) e D5_30MIN. Neste caso, para efeitos de análise estatística, somente a dor mais significativa (no nível) foi considerada para as aferições de intensidade da dor. A redução de 33% na intensidade da dor foi considerada como

a diferença clínica minimamente significativa (MCID) (HANLEY et al., 2006).

Uma última análise foi realizada para cada participante individualmente. Usou-se, neste caso, como denominador do *quociente-PEM* o valor de repouso de D1 (anexo 5). A análise de medidas repetidas, portanto, foi usada para avaliar a variação do *quociente-PEM* ao longo dos cinco dias intra individualmente utilizando o Teste de Friedman. Para os casos em que houvesse diferença significativa entre os dias, foi realizada a avaliação *post hoc* com o Teste de Wilcoxon, para a determinação dos pontos de diferença utilizou-se sempre D1 como ponto de referência (D1xD2; D1xD3; D1xD4; D1xD5).

Para todas as análises, utilizou-se o nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$) para o erro tipo

1. Nos casos avaliações múltiplas, como em algumas avaliações *post hoc*, optou-se pelo fator de correção de Bonferroni para ajuste da significância estatística (valor *P*) (JAFARI; ANSARI-POUR, 2019).

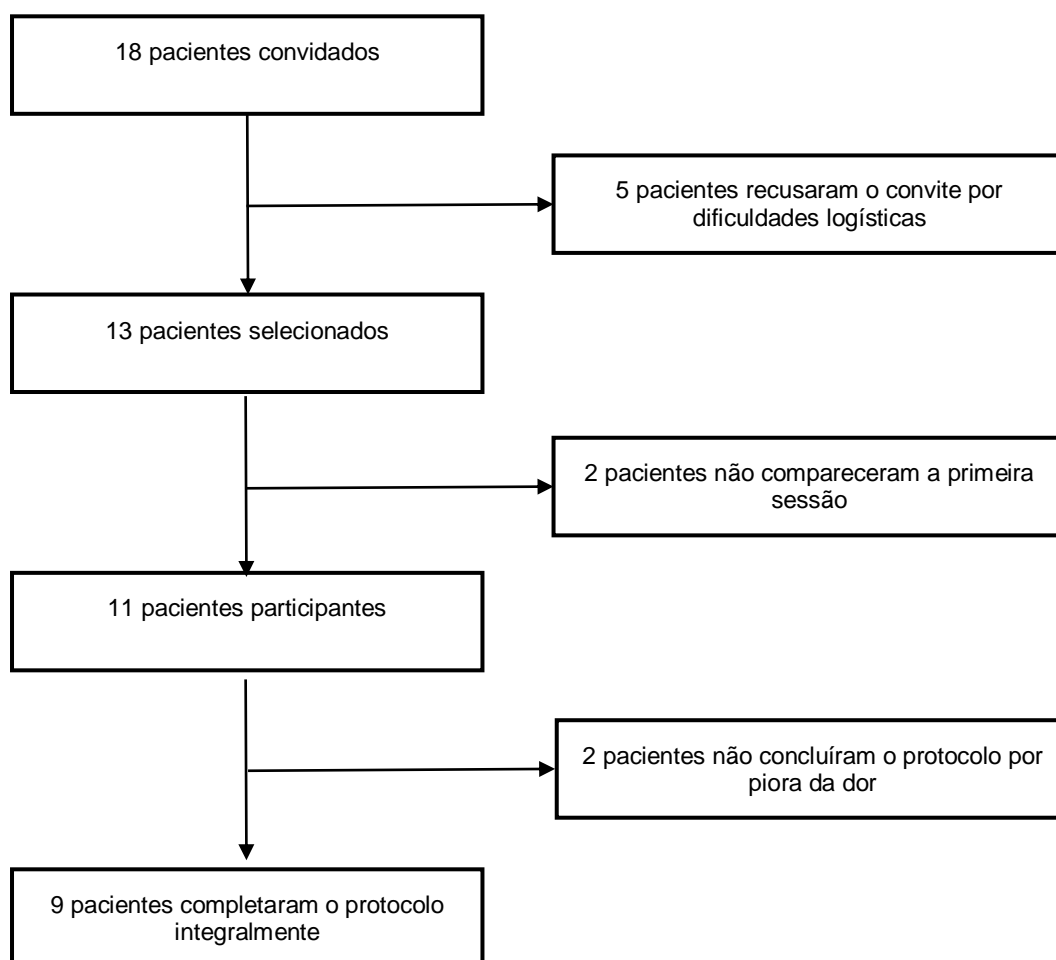
Todos os cálculos estatísticos foram realizados utilizando-se o *IBM SPSS Statistics version 21*.

5. RESULTADOS

5.1 Características dos participantes

Ao todo, 18 pacientes foram convidados a participar do estudo. Cinco recusaram o convite por dificuldades em comparecer ao estudo por 5 dias consecutivos, dois pacientes não compareceram à primeira sessão do protocolo de pesquisa, mesmo após um segundo convite em uma outra data. Por fim, onze paciente foram incluídos. Houve duas desistências após o segundo dia do protocolo por acentuação da dor neuropática no dia subsequente à estimulação. Nenhum outro efeito adverso foi relatado pelos demais participantes (Figura 6).

Figura 5: Seleção de pacientes para inclusão no estudo



Fonte: autor

Houve predomínio do sexo masculino (63,6%). A idade média foi de 42 anos (DP \pm 13 anos), o tempo médio de lesão e de dor neuropática foi de 5,9 anos (DP \pm 3,9 anos). A dor abaixo do nível de lesão estava presente em 5 participantes, outros 5 apresentavam dor no nível de lesão e apenas 1 participante apresentava ambos os tipos de dor. Oitenta e dois por cento dos pacientes apresentavam lesão motora completa (AIS - A ou B). Todos os pacientes estavam em uso de anticonvulsivantes (gabapentina ou pregabalina), sendo que pelo menos 70% deles estavam em uso concomitante de um anticonvulsivante associado a algum antidepressivo. A tabela 1 sumariza demais características clínicas dos participantes.

Tabela 1 | Características Clínicas

	<i>anos (DP)</i>
Idade	42 (\pm 13)
Tempo desde a lesão/dor	6 (\pm 3,9)
	<i>EVA (DP)</i>
Intensidade da dor inicial	6 (\pm 1,2)
	<i>n (%)</i>
Sexo (masculino)	7 (63,6)
Etiologia da LM	
Acidente veicular	3 (28)
Queda de altura	1 (9)
Lesão por arma de fogo	4 (36)
Outras lesões traumáticas	1 (9)
Lesões não-traumáticas	2 (18)
Classificação (AIS)	
Motor completo (A-B)	9 (82)
Motor incompleto (C-D)	2 (18)
Localização da dor	
Abaixo do nível de lesão	5 (45,5)
No nível da lesão	5 (45,5)
Abaixo e no nível de lesão	1 (9)
Medicações*	
Anticonvulsivantes	11 (100)
Antidepressivos**	8 (73%)
Opióides	2 (18)
Relaxantes musculares (baclofeno)	1 (9)
Benzodiazepínicos	1 (9)

AIS - American Spinal Cord Injury Impairment Scale; LM - lesão medular; EVA - escala visual analógica de dor
* os participantes poderiam estar em uso de mais de uma classe de medicações, ** antidepressivos tricíclicos ou inibidores de recaptção de serotonina-noradrenalina

5.2 Análise de medidas repetidas do *quociente-PEM* em cada dia (variação intra-dia)

Em geral, não foi observada diferença significativa entre as medidas repetidas na maioria dos dias. Foi encontrada diferença apenas no terceiro (D3) ($p = 0,019$) e quinto dia (D5) ($p = 0,05$) (Tabela 2). Na avaliação *post hoc* evidenciou-se diferença significativa em D3 no 5° minuto e no 30° minuto pós-estímulo. Em D5 observou-se diferença no minutos 5, 15 e 30 pós-estímulo. As medianas e o intervalo interquartil estão demonstrados na Tabela 3.

Tabela 2 | Análise de *quociente-PEM* intra-dia

Dia	Valor p
D1	0,24
D2	0,41
D3	0,02*
D4	0,28
D5	0,05*

* significância estatística definido como $p \leq 0,05$

Tabela 3 | Análise *post hoc* do *quociente-PEM* em D3 e D5

Tempos de aferição	D3		D5	
	<i>Mediana (IQR)</i>	Valor p	<i>Mediana (IQR)</i>	Valor p
1MIN	1,16 (0,83; 1,44)	0,47	1,19 (1,03; 1,36)	0,10
5MIN	1,31 (1,11; 1,57)	0,05*	1,21 (0,99; 1,96)	0,026*
10MIN	1,33 (0,93; 1,57)	0,09	1,09 (0,85; 1,36)	0,42
15MIN	1,2 (1,08; 1,7)	0,06	1,13 (1,08; 1,36)	0,05*
20MIN	1,3 (0,71; 1,43)	0,15	1,3 (1,11; 1,36)	0,07
25MIN	1,22 (0,88; 1,32)	0,18	1,16 (0,89; 2,26)	0,10
30MIN	1,31 (1,12; 1,76)	0,03*	1,37 (1,22; 2,0)	0,01*

IQR – intervalo interquartil

* significância estatística definido como $p \leq 0,05$

5.3 Análise de medidas repetidas do *quociente-PEM* ao longo dos minutos em cada dia (variação inter-dias).

Não foi observada diferença entre as medidas de *repouso* ao longo dos dias ($p = 0,5$). Foi observada diferença apenas nas medidas do *quociente-PEM* nos minutos 25 ($p = 0,025$) e 30 pós-estímulo ($p = 0,002$) (Tabela 4). No tempo 25MIN, a análise *post hoc* mostrou diferenças significativas em D1 ($p = 0,026$), D3 ($p = 0,026$) e D4 ($p = 0,009$). No tempo de aferição 30MIN, a diferença foi encontrada em D3, D4 e D5 ($p = 0,003$, $p = 0,008$ e $p = 0,012$, respectivamente) (Tabelas 5). Nos casos em que a diferença foi significativa, os valores apresentados foram sempre maiores do que D1_*repouso* (Figura 7). O teste de correlação de Spearman não demonstrou qualquer tendência da dispersão temporal dos valores do *quociente-PEM* (R de Spearman 0,106) (Figura 8).

Tabela 4 | Variação *quociente-PEM* inter-dias*

Tempos de aferição	Valor p
<i>repouso</i>	0,508
1MIN	0,645
5MIN	0,38
10MIN	0,206
15MIN	0,315
20MIN	0,217
25MIN	0,025**
30MIN	0,002**

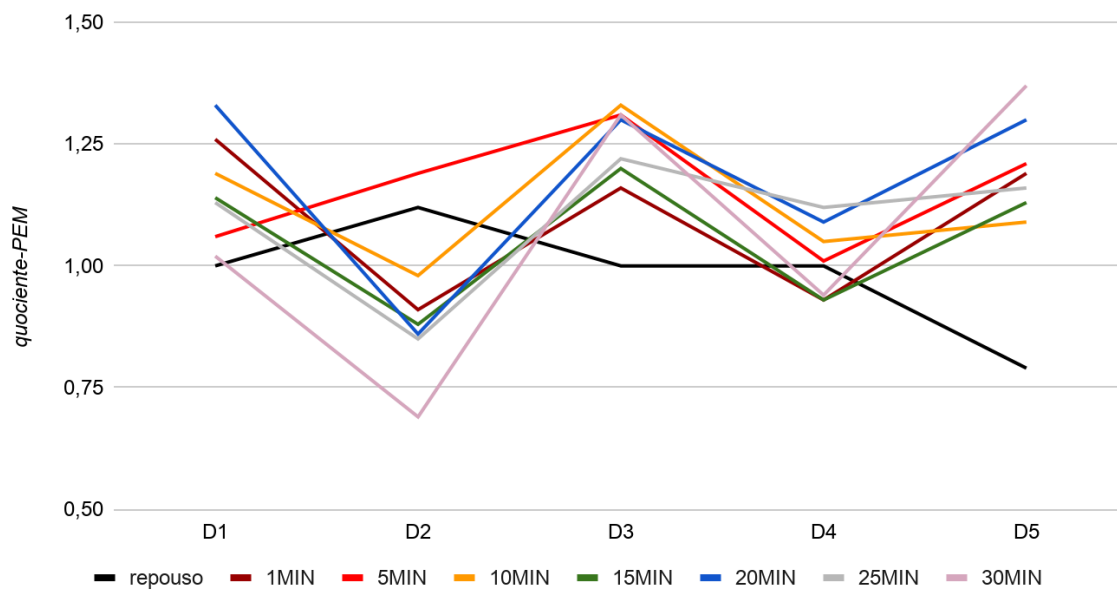
* significância estatística definido como $p \leq 0,05$

Table 5 | Análise *post hoc* do *quociente-PEM* em 25MIN e 30MIN

Dia	25MIN		30MIN	
	<i>Mediana (IQR)</i>	Valor p	<i>Mediana (IQR)</i>	Valor p
D1	1,13 (1,05; 1,81)	0,026*	1,02 (0,89; 1,64)	0,213
D2	0,9 (0,59; 1,5)	0,756	0,91 (0,64; 1,63)	0,929
D3	1,03 (1,01; 3,06)	0,026*	1,63 (1,59; 2,42)	0,003*
D4	1,12 (1,08; 1,63)	0,009*	1,4 (1,17; 1,87)	0,008*
D5	1,11 (0,71; 2,13)	0,229	1,42 (1,42; 2,65)	0,012*

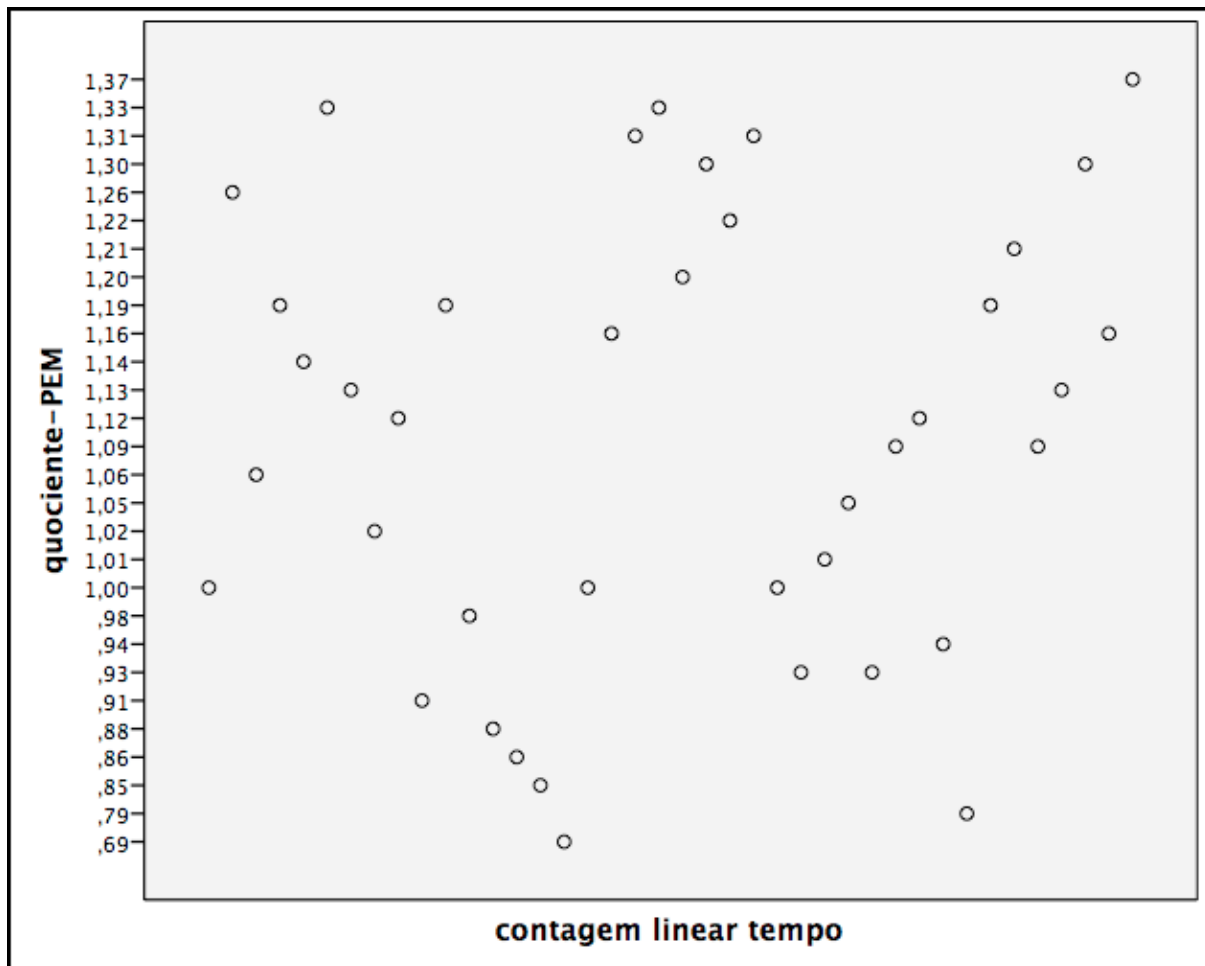
* significância estatística definido como $p \leq 0,05$; IQR – intervalo interquartil

Figura 6: Variação quociente-PEM inter-dias



Fonte: autor

Figura 7: Dispersão quociente-PEM inter-dias



Fonte: autor

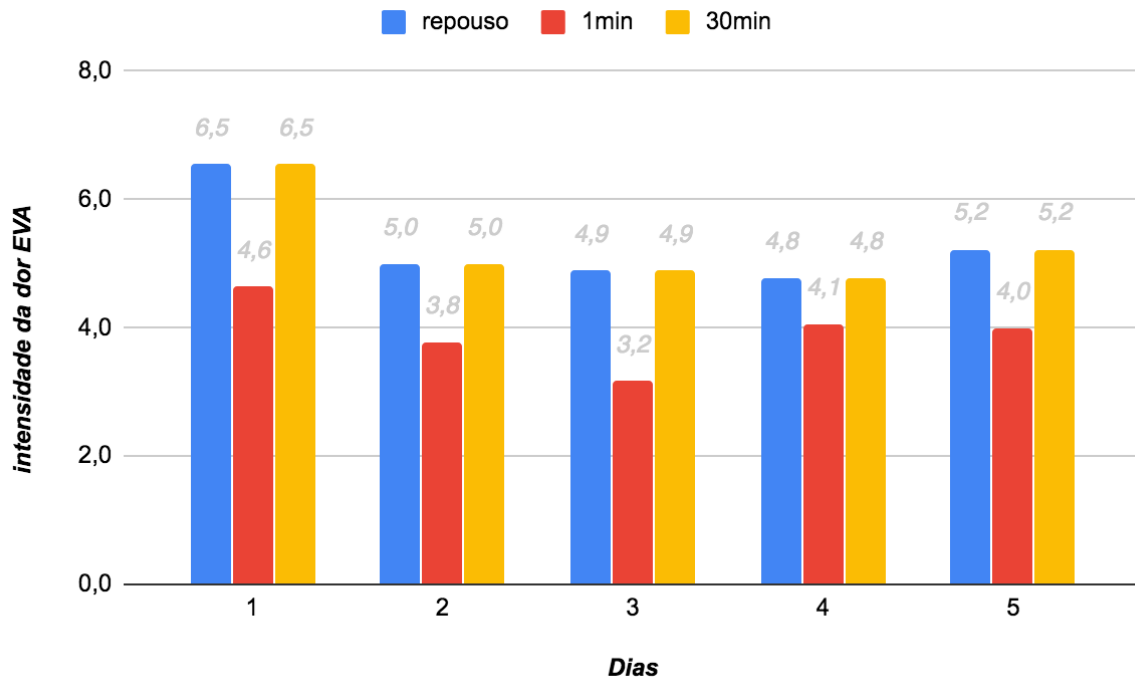
5.4 Análise de global do *quociente-PEM*

Não encontramos diferença na comparação entre os valores de D1_*repouso* e D5_1MIN ($p = 0,758$), porém, houve diferença entre o D1_*repouso* e D5_30MIN ($m = 1,4$; IQR 1,2 - 2; $p = 0,01$).

5.5 Análise de medidas repetidas de intensidade de dor (EVA) intra-dia

Os valores médios de EVA em cada dia estão demonstrados na figura 8. Em todos os dias foi observada diferença significativa entre as medidas do EVA conforme demonstrado na tabela 6. Na avaliação *post hoc* do comportamento do EVA, não observou-se diferença significativa na redução da intensidade da dor em nenhuma das medidas após (1MIN e 30MIN) quando tomado o *repouso* como ponto de referência, neste caso foi utilizado o fator de correção de Bonferroni para ajuste da significância estatística (Tabela 7).

Figura 8: Variação da intensidade da dor Intra-dia



Fonte: autor

Tabela 6 | Análise de medidas repetidas de Intensidade de dor *Intra-dia**

Dia	Valor <i>p</i>
D1	0,002*
D2	0,002*
D3	<0,00*
D4	0,007*
D5	0,002*

* significância estatística definido como $p \leq 0,05$

Tabela 7 | Avaliação *post hoc* da intensidade da dor *Intra-dia**

Dia	Valor <i>p</i>
D1	
<i>repouso</i> x 1MIN	0,027
<i>repouso</i> x 30MIN	1,00
30MIN X 1MIN	0,027
D2	
<i>repouso</i> x 1MIN	0,027
<i>repouso</i> x 30MIN	1,00
30MIN X 1MIN	0,027
D3	
<i>repouso</i> x 1MIN	0,011
<i>repouso</i> x 30MIN	1,00
30MIN X 1MIN	0,011
D4	
<i>repouso</i> x 1MIN	0,042
<i>repouso</i> x 30MIN	1,00
30MIN X 1MIN	0,042
D5	
<i>repouso</i> x 1MIN	0,027
<i>repouso</i> x 30MIN	1,00
30MIN X 1MIN	0,027

* significância estatística definida como $p \leq 0,0033$ (fator de correção de Bonferroni)

5.6 Análise de medidas repetidas de intensidade de dor (EVA) inter-dias

Embora tenha sido encontrada uma tendência de resposta no primeiro minuto pós-estímulo, essa diferença não foi significativa ($p = 0,092$), tampouco foi observada diferença significativa nas medidas de *repouso* e 30MIN pós-estímulo ao longo dos dias, conforme demonstrado na tabela 8.

Tabela 8 | Análise de medidas repetidas da intensidade da dor ao longo dos dias (inter-dias)*

Dia do protocolo	Valor <i>p</i>
<i>repouso</i>	0,119
1MIN	0,092
30MIN	0,119

* significância estatística definida como $p \leq 0,05$

5.7 Comportamento global da dor

Na avaliação do comportamento global da dor em resposta ao estímulo, apesar de encontrarmos diferença significativa na redução da dor entre o D1_*repouso* e D5_1MIN ($p = 0,025$), não houve diferença significativa na comparação entre os valores de intensidade da dor entre o D1_*repouso* e D5_30MIN ($p = 0,105$) (Tabela 9). Em média, houve uma redução absoluta da dor em 1,37 pontos pela escala EVA ao longo dos dias (redução média de 26,2% na intensidade da dor).

Tabela 9 | Comportamento global da intensidade da dor*

emparelhamento	Valor <i>p</i>
D1_ <i>repouso</i> x D5_30MIN	0,105
D1_ <i>repouso</i> x D5_1MIN	0,025*

* significância estatística definido como $p \leq 0,05$

5.8 Análise de medidas repetidas do *quociente-PEM* intra indivíduo de D1 a D5

Foi observada diferença significativa na variação D1 a D5 do *quociente-PEM* intra indivíduo em 7 participantes (Tabela 10). Destes, quatro apresentaram variação decrescente do *quociente-PEM* e três, variação crescente, quando tomado o D1_*repouso* como valor de base para o *quociente-PEM* (Figura 6). Para facilitar a discussão de possíveis fatores de resposta significativa (positiva ou negativa) inerentes à cada paciente, descreveremos resumidamente os casos na tabela 11.

Tabela 10 | Análise de *quociente-PEM* intra indivíduo ao longo dos dias

Participante	Dia	Mediana (IQR)	Valor <i>p</i>	Valor <i>p post hoc</i>
1	D1	1,05 (1; 1,18)	0,00*	D1 x D2 0,02*
	D2	0,9 (0,83; 1)		D1 x D3 0,09*
	D3	0,96 (0,9; 1,06)		D1 x D4 0,01*

	D4	0,86 (0,71; 0,97)		D1 x D5 0,01*
	D5	0,58 (0,72; 0,98)		
2	D1	1,03 (0,82; 1,55)		D1 x D2 0,01*
	D2	4,92 (2,39; 7,84)		D1 x D3 0,26
	D3	2,65 (0,69; 4,76)	0,02*	D1 x D4 0,05*
	D4	2,16 (1,31; 3,29)		D1 x D5 0,01*
	D5	3,76 (3,05; 4,86)		
3	D1	1,16 (1; 1,48)	0,5	-
	D2	1,28 (0,98; 1,81)		
	D3	1,08 (0,67; 1,08)		
	D4	0,98 (0,66; 1,15)		
	D5	1,02 (0,7; 1,41)		
4**	D1	0,82 (0,78; 1,01)	0,16	-
	D2	1,1 (0,94; 1,26)		
	D3	-		
	D4	-		
	D5	-		
5	D1	1,43 (1; 1,87)		D1 x D2 0,01*
	D2	0,73 (0,59; 0,86)		D1 x D3 0,03*
	D3	0,98 (0,85; 1,01)	0,00*	D1 x D4 0,61
	D4	1,29 (1,14; 1,6)		D1 x D5 0,02*
	D5	0,7 (0,67; 0,77)		
6	D1	1,2 (1,03; 1,39)		D1 x D2 0,53
	D2	1,13 (1,08; 1,28)		D1 x D3 0,01*
	D3	2,32 (2; 2,51)	0,00*	D1 x D4 0,01*
	D4	1,93 (1,77; 2,05)		D1 x D5 0,01*
	D5	1,5 (1,33; 1,63)		
7	D1	0,99 (0,97; 1,22)	0,06	-
	D2	0,6 (0,54; 0,85)		
	D3	0,98 (0,82; 1,02)		
	D4	0,84 (0,55; 1,06)		
	D5	0,69 (0,37; 1,05)		
8	D1	1,14 (0,99; 1,51)		D1 x D2 0,01*
	D2	2,29 (1,94; 2,67)		D1 x D3 0,01*
	D3	3,67 (2,87; 4,57)	0,00*	D1 x D4 0,01*
	D4	3,88 (3,44; 4,92)		D1 x D5 0,01*
	D5	5,52 (4,48; 6,25)		
9	D1	1,89 (1,71; 2,11)		D1 x D2 0,122
	D2	1,47 (1,38; 1,62)	0,01*	D1 x D3 0,73
	D3	1,96 (1,5; 2,42)		D1 x D4 0,29

	D4	1,64 (1,52; 1,88)		D1 x D5 0,03*
	D5	1,08 (0,82; 1,36)		
10**	D1	1,14 (0,64; 1,7)	0,15	-
	D2	0,65 (0,4; 0,77)		
	D3	-		
	D4	-		
	D5	-		
11	D1	1,48 (1,02; 1,62)		D1 x D2 0,01*
	D2	0,67 (0,61; 0,87)		D1 x D3 0,89
	D3	1,18 (0,81; 2,4)	0,01*	D1 x D4 0,09*
	D4	0,99 (0,69; 1,31)		D1 x D5 0,44
	D5	1,15 (1,05; 1,59)		

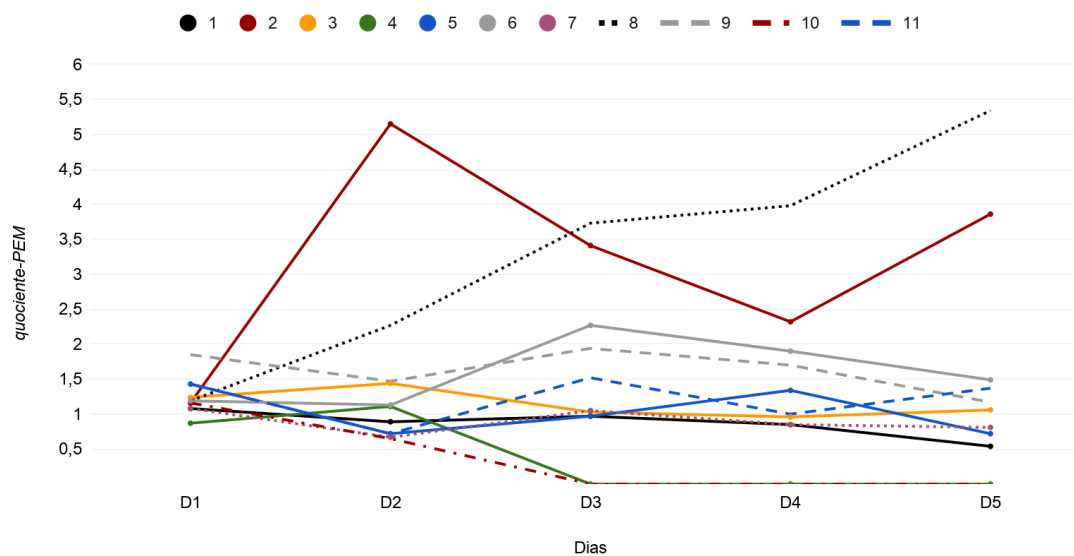
* significância estatística definido como $p \leq 0,05$

IQR – intervalo interquartil

** participantes completaram apenas os dias D1 e D2 do experimento

Figura 9: Variação do quociente-PEM intra indivíduo D1-D5

participantes 2, 6 e 8 com variação positiva do quociente-PEM



Fonte: autor

Tabela 11 | Características individuais dos participantes X sentido da variação do *quociente-PEM* ao longo dos dias

Participante	Sexo	Idade (anos)	Classificação da lesão medular	Tempo de lesão/dor (anos)	Medicações (mg/dia)	EVA em D1_ <i>repouso</i>	EVA em D5_30min	Característica da DNPLM (no nível ou abaixo do nível)
<i>Pacientes com variação positiva de quociente_PEM</i>								
2	F	32	AIS-B	6,4	Gabapentina 600mg/dia	4	3,5	Abaixo do nível
6	F	45	AIS-B	15,4	Pregabalina 300mg/dia; Duloxetina 60mg/dia	4	4	Abaixo do nível
8	F	53	AIS-A	7,5	Gabapentina 3600mg/dia; Amitriptilina 50mg/dia	6	6	Abaixo do nível
<i>Pacientes com variação negativa de quociente_PEM</i>								
1	M	29	AIS-A	2,4	Gabapentina 1600mg/dia; Lamotrigina 75mg/dia	4	2	Abaixo do nível
5	M	38	AIS-B	2,4	Gabapentina 1500mg/dia; Amitriptilina 25mg/dia	6	6	No nível
9	M	23	AIS-B	2,2	Gabapentina 2400mg/dia; Nortriptilina 50mg/dia; Metadona 5mg/dia	8	0	No nível
11	M	31	AIS-A	7,5	Gabapentina 2400mg/dia; Duloxetina 60mg/dia	8	8	Abaixo do nível

6. Discussão

De uma maneira geral, pode-se observar que a variação dos potenciais evocados motores, em diferentes cenários de análise, não foi significativamente alterada pela neuromodulação não invasiva terapêutica, não sendo possível rejeitar a hipótese nula. Ao mesmo tempo, a variação na

intensidade da dor também seguiu este mesmo comportamento. Na tentativa de abordar os resultados de maneira mais clara, a discussão será apresentada em tópicos de acordo com cada objetivo proposto.

6.1 Variação temporal intra-dia

Foram encontradas diferenças nas aferições 5MIN e 30MIN em D3 e 5MIN, 15MIN, 20MIN e 30MIN em D5, com valores médios do *quociente-PEM* sempre maiores em comparação com o *repouso* do respectivo dia. Era de se esperar que houvesse uma variação crescente do valor de *repouso* em cada dia a partir de D2 e conseqüentemente uma variação crescente no valor do *quociente-PEM* em cada dia do experimento. Contudo, na avaliação inter-dias não houve diferença entre os valores do *quociente-PEM* na análise das medidas em *repouso*. Ou seja, as diferenças consideradas como significativas em D3 e D5 não seriam um produto do efeito cumulativo da estimulação e, possivelmente, por fatores que não foram devidamente controlados pelo desenho do estudo. Apesar destes achados, na comparação global entre o D1_*repouso* e o D5_30MIN foi encontrada diferença significativa.

De maneira oposta, observou-se uma variação na intensidade da dor (EVA) em cada dia do experimento sempre no primeiro minuto após o estímulo, de maneira que essa variação não foi sustentada nas aferições de 30 minutos, com os valores médios de intensidade de dor retornando praticamente ao seu valor de *repouso*. Neste caso, tratando-se de testes repetitivos, optou-se por uma estratégia conservadora de análise, usando-se o fator de correção de Bonferroni de modo a reduzir a probabilidade de erro tipo 1 ($p = 0,0033$), portanto esta diferença encontrada no primeiro minuto não foi significativa. Ademais, a redução média na intensidade da dor foi de 26,2%, não correspondendo ao MCID de 33% descrita para esta população (HANLEY et al., 2006). Notou-se, também, ausência de efeito quanto à redução na intensidade da dor ao término do experimento quando a sua intensidade no momento D1_*repouso* foi comparada à intensidade no momento D5_30MIN. Ou seja, apesar de encontrarmos diferença entre o início e o final do experimento na medida do *quociente-PEM* (D1_*repouso* X D5_30MIN), essa variação não é acompanhada de uma redução na intensidade da dor.

6.2 Variação temporal inter-dias

Como já descrito anteriormente, não foi possível observar uma variação significativa ao longo dos minutos entre os dias. Apesar de encontrar uma variação positiva e significativa nas aferições 25MIN e 30MIN em alguns dias (tabela 5, figura 7), não é possível estabelecer uma variação incremental nos valores de PEM, especialmente por não haver variação entre as medidas de *repouso* e 1MIN pós estímulo, em que se esperaria um valor de *repouso* maior a cada dia e um pós-efeito com aumento na amplitude do PEM e também pela dispersão significativa dos valores do *quociente-PEM* ao longo dos dias (Figura 8). Da mesma maneira, a redução na intensidade da dor nos minutos avaliados ao longo dos dias não foi significativa (tabela 8).

De maneira geral, pode-se observar que os efeitos neuromodulatórios não foram relevantes quando submetidos à análise da variação dos PEMs em cada dia e, tampouco, não observou-se um efeito cumulativo ao longo dos dias. A ausência de redução significativa na intensidade da dor também reforça a hipótese de que esta população possui um córtex menos excitável à despeito da estimulação ser oferecida sequencialmente. Nos casos individuais, em que a variação do *quociente-PEM* foi positiva, não se observou uma redução na intensidade da dor. Dos 3 casos com variação positiva do *quociente-PEM*, apenas um participante apresentou redução de 0,5 pontos da intensidade da dor pela EVA (Tabela 11).

A título de facilitar a interpretação sobre a baixa eficácia do ETCC em modular positivamente o córtex motor e a resposta à dor, os tópicos abaixo foram considerados para discussão.

6.3 Uso da amplitude do PEM como marcador de excitabilidade

O uso de EMT para a avaliação da excitabilidade cortical abrange diferentes medidas de inibição e facilitação e, ao nos reportarmos à excitabilidade neuronal, habitualmente nos referimos a diferentes modalidades de análise e interpretação do que ocorre com a atividade intra e interneuronal (CHEN, 2004). Mais especificamente, ao usarmos medidas de excitabilidade, estas podem ser divididas nas modalidades que utilizam do paradigma do pulso-pareado (facilitação intracortical de latência curta; inibição intracortical de latência curta; facilitação intracortical, por exemplo) e as medidas de pulso-único (potencial evocado motor, limiar motor de repouso e período silente) (CHEN, 2004). Em metanálise recente, conduzida por Parker e colaboradores, na qual se avaliaram diversas medidas de excitabilidade cortical em diferentes tipos de dor crônica comparadas a pessoas saudáveis, a redução nas medidas de inibição intracortical (período silente e inibição intracortical de latência curta) e o aumento na facilitação intracortical de latência curta foram os marcadores neurofisiológicos mais relacionados à fisiopatologia da dor crônica, especialmente à dor neuropática (PARKER et al., 2016). Ainda que as medidas que dependam de estímulo único pela EMT, como a variação de PEM e limiar motor de repouso, não sejam os melhores marcadores para justificar estes efeitos, a amplitude pico-a-pico do PEM evocado por EMT tem sido considerada um bom indicador da excitabilidade cortical em pessoas saudáveis (NITSCHKE; PAULUS, 2001). As variações de amplitude do PEM são, portanto, uma maneira indireta de medir as mudanças na excitabilidade cortical induzida por corrente direta transcraniana, sendo que quanto maior a variação no PEM, maior a excitabilidade do córtex (CHIPCHASE et al., 2012; HO et al., 2016).

Em indivíduos saudáveis, o uso de ETCC tem sido amplamente utilizado para avaliar a excitabilidade cortical por meio das medidas do PEM induzido pelo EMT, porém com durabilidade e tamanho de efeito variável entre indivíduos (BASHIR et al., 2019; LABRUNA et al., 2016; MOLIADZE; FRITZSCHE; ANTAL, 2014; NITSCHKE; PAULUS, 2001), adicionalmente estes efeitos possuem uma variabilidade significativa nas aferições repetidas, mesmo em dias diferentes (HASHEMIRAD et al., 2017). Fatores como orientação e estabilidade da bobina, topografia

estimulada, relaxamento muscular e intervalo entre os pulsos de EMT (CHIPCHASE et al., 2012; ELLAWAY et al., 1998) e fatores individuais como a depressão cortical pós-exercício (BRASILNETO; COHEN; HALLETT, 1994), nesta população explicada pelo uso de cadeira de rodas e/ou auxílio locomoção antes de realizar as aferições, podem indicar uma redução na eficácia na geração dos potenciais descendentes a partir do córtex motor. A eficácia da variação da amplitude do PEM na avaliação da funcionalidade do sistema nervoso central a partir do córtex motor também parece estar relacionada à quantidade de pulsos únicos oferecidos a essa topografia no escalpo, sendo que a confiabilidade das aferições ainda não é precisa em portadores de condições de saúde crônicas (CAVALERI; SCHABRUN; CHIPCHASE, 2017). Neste estudo, optamos por usar 5 aferições para definir a amplitude média do PEM nas aferições pós-estímulo e 20 aferições de repouso acrescido ao uso da neuronavegação como instrumento de reprodutibilidade topográfica em todas as aferições de maneira que se pudesse minimizar estes fatores. Outros elementos de interferência na aferição da excitabilidade cortical como uso de cadeira de rodas e o tempo de repouso antes de iniciar o experimento não foram passíveis de controle por tratar-se de um serviço assistencial, com rotinas de atendimento terapêutico e diagnóstico estabelecidos que não puderam ser alteradas para a execução do protocolo experimental.

6.4 Papel da dor crônica na plasticidade mal-adaptativa

A reorganização cortical consequente à dor crônica está relacionada ao processo de perda do efeito inibitório cortical mediado pelo GABA é considerada um dos mecanismos-chave na fisiopatologia da dor crônica, especialmente da dor neuropática (JACOBS; DONOGHUE, 1991; PARKER et al., 2016). Como mencionado anteriormente, a redução nas medidas de inibição intracortical e o aumento na facilitação intracortical parecem ser os principais marcadores deste processo em portadores de dor crônica, especialmente quando comparados a indivíduos saudáveis (PARKER et al., 2016), ao passo que a restauração da inibição intracortical, quando da estimulação do córtex motor primário (M1), é acompanhada da redução da dor (BOTELHO et al., 2016; CASTILLO SAAVEDRA; MENDONÇA; FREGNI, 2014; LEFAUCHEUR, 2016). Em metanálise conduzida por Metha e colaboradores, o uso de ETCC em pacientes com DNPLM mostrou-se uma opção terapêutica com um tamanho de efeito moderado na redução da intensidade da dor, porém não sustentado na maioria dos estudos avaliados, sendo a cronicidade da dor um fator determinante na qualidade da resposta (resposta mais favorável em quadros de dor com duração inferior a 5 anos) (MEHTA et al., 2015). Em 2006, Fregni e colaboradores também demonstraram uma redução significativa da intensidade da DN em pacientes com lesão medular quando a estimulação anodal do córtex motor primário em comparação ao ETCC do tipo placebo. Contudo, neste mesmo estudo, foi possível observar uma correlação negativa entre a duração da lesão e a redução na intensidade da dor, indicando que haveria uma janela temporal estreita para o uso da ETCC como terapia adjuvante nesta população (FREGNI et al., 2006). Os prováveis mecanismos de ação da neuromodulação seriam mais efetivos quando oferecidos previamente à perda dos mecanismos inibitórios descendentes da dor (desinibição cortical) e ao

surgimento da neuroplasticidade mal-adaptativa (ANDRADE et al., 2013). A neuroplasticidade mal-adaptativa que afeta regiões corticais e subcorticais pode ser evidenciada dias ou anos após a lesão medular, frequentemente associadas com redução da atividade neuronal nestas regiões (HSIEH et al., 1995; IADAROLA et al., 1995; KUMRU et al., 2010), havendo uma correlação significativa entre a intensidade da reorganização cortical e a intensidade da dor neuropática (WRIGLEY et al., 2009). Esta plasticidade disfuncional é relacionada a alterações anatômicas e funcionais somatosensoriais talâmicas (GUSTIN et al., 2010) e a reorganização do córtex somatosensorial primário (WRIGLEY et al., 2009), embora a reorganização cortical e a hipoatividade talâmica seja variável nas diferentes etiologias de dor neuropática (MOISSET; BOUHASSIRA, 2007).

Em comparação com ao ensaio clínico conduzido por Fregni em 2006, Wrigley e colaboradores realizaram o mesmo protocolo de estimulação, porém com participantes com tempo médio de lesão maior do que 20 anos, sem apresentar redução significativa na intensidade da dor a curto ou longo prazo (WRIGLEY et al., 2013). No presente estudo, o tempo de médio de lesão e dor foi de 5,9 anos e, similarmente à metanálise conduzida por Mehta e colaboradores, o tempo de duração da dor parece ser um fator relevante para a uma resposta menos favorável à intensidade da dor e à variabilidade do PEM. Embora não exista uma temporalidade precisa para que as alterações neuroplásticas ocorram, isso implica na possibilidade de que as alterações funcionais e anatômicas estejam consolidadas a longo prazo, reduzindo, portanto a eficácia da ETCC em modular a atividade neuronal e, conseqüentemente, a capacidade de redução na intensidade da dor.

6.5 Papel da idade e sexo

Na avaliação de resposta individual, apenas os participantes do sexo feminino apresentaram resposta positiva do *quociente-PEM* (Tabela 11), contudo, as diferenças no sexo biológico não parecem desempenhar papel relevante na variação da excitabilidade cortical (CHAGAS et al., 2018) e, embora o envelhecimento pareça contribuir para a redução da excitabilidade cortical (BHANDARI et al., 2016; OLIVIERO et al., 2006), o tamanho da amostra não permitiu estabelecer medidas de relação entre as variáveis idade e sexo e respondedores positivos e negativos que pudessem determinar o papel destes fatores como influenciadores de resposta ao estímulo aplicado.

6.6 Papel das medicações de ação central

Os neurotransmissores GABA e glutamato parecem estar envolvidos nos mecanismos de ação do ETCC (FRESNOZA et al., 2014a, 2014b; STAGG et al., 2009) e, da mesma maneira, a serotonina, norepinefrina, dopamina e acetilcolina, podem também modular os efeitos finais do ETCC no córtex (NITSCHKE et al., 2009). É sabido, portanto, que as medicações de ação central, especialmente os anticonvulsivantes, ao modular a ação destes neurotransmissores,

consequentemente, influenciam a excitabilidade cortical na dependência de qual estímulo está sendo oferecido ao córtex - anódico ou catódico (MCLAREN; NISSIM; WOODS, 2018). Contudo, as variações nos parâmetros de excitabilidade têm sido mais bem estudadas em indivíduos saudáveis e no uso agudo dessas medicações, com pouco ou nenhuma avaliação dos seus efeitos com o uso crônico (ZIEMANN et al., 1996).

Neste estudo, todos os participantes estavam em uso crônico de medicações de ação central para controle de dor. Todos em uso de um anticonvulsivante análogo ao GABA, sendo oito em uso concomitante de antidepressivos tricíclicos ou inibidores de recaptção de serotonina-noradrenalina e pelo menos um participante em uso de baclofeno e outro em uso de benzodiazepínico. Conforme revisão realizada por Ulf Ziemann, é esperado que neurotransmissores como o glutamato e GABA e determinados neuromoduladores de ação central (dopamina, norepinefrina, serotonina e acetilcolina) tenham influência sobre a amplitude do PEM (ZIEMANN, 2004). Contudo, o efeito de redução da amplitude do PEM foi encontrado apenas após o uso de benzodiazepínicos e agonistas noradrenérgicos (guanfacina) e o aumento em sua amplitude foi evidenciado apenas no uso de antagonistas dopaminérgicos (haloperidol), em alguns agonistas noradrenérgicos (metilfenidato, por exemplo) e no uso inibidores seletivos de recaptção de serotonina (citalopram) (ZIEMANN, 2004). Neste último caso, o uso da medicação em dose única aumentou tanto a amplitude do PEM quanto a duração da excitabilidade anodicamente induzida e reverteu a inibição catodicamente induzida pelo ETCC (NITSCHKE et al., 2009). Em ensaio clínico conduzido por Kuo e colaboradores, demonstrou-se que o uso crônico de citalopram facilitou a neuroplasticidade do tipo LTP induzida pelo ETCC, sendo que a serotonina parece agir de maneira indireta sobre a plasticidade cerebral, por, principalmente, modular positivamente o sistema glutamatérgico (KUO et al., 2016). Em 2001, Rizzo e colaboradores avaliaram o efeito de uma dose única de gabapentina em indivíduos saudáveis sob diversos parâmetros de excitabilidade cortical, sendo constatado um aumento da inibição intracortical e uma diminuição da facilitação intracortical por curto período após a medicação, ou seja, um aparente restabelecimento da modulação inibitória descendente da dor, não sendo possível, contudo, avaliar o efeito do uso de gabapentinoides à longo prazo (RIZZO et al., 2001).

As diferentes classes de medicação de ação central influenciam, portanto, ora negativamente, ora positivamente a neuroplasticidade. Isto parece bem documentado nas doenças psiquiátricas, em que se demonstra uma estreita interação entre os diferentes sintomas clínicos, as alterações neuroplásticas e a capacidade da estimulação transcraniana não invasiva em evidenciar e estimar o sentido das alterações neuroplásticas conforme a administração dessas medicações (NITSCHKE et al., 2012). O comportamento da EC em indivíduos com dor crônica e em uso de medicações de ação central, contudo, ainda carece de melhor análise dos efeitos a curto e longo prazo, especialmente ao considerar que as alterações induzidas pela estimulação transcraniana não invasiva poderiam servir como um biomarcador de resposta às drogas e favorecer ajustes individuais, na dose e classe medicamentosa.

6.7 Limitações da pesquisa

O estudo realizado apresentou limitações quanto ao número da amostra. A população definida para este estudo seguiu o critério de limitação temporal, ou seja, uma amostra de conveniência, portanto sujeito a dificuldades de recrutamento e de disponibilidade relacionadas a questões logísticas e recursos disponíveis em um serviço assistencial. O pequeno número de participantes não possibilitou análises estatísticas mais complexas no intuito de considerar fatores de associação entre tempo de lesão e dor, tipo de dor neuropática, tipo de medicação em uso e tipo de lesão medular (completa ou incompleta) e a resposta ao ETCC sobre a variabilidade da EC. Existe, ademais, também em função do tamanho da amostra, maior probabilidade de ocorrência de erro tipo 2.

Apesar do estudo estar delineado para avaliar o comportamento da EC em indivíduos que já teriam indicação de tratamento adjuvante para dor, neste caso, a realização da ETCC, ao se optar pela avaliação apenas da intervenção, sem a presença de um grupo controle, não foi possível controlar vieses de seleção e de confundimento. Neste sentido, o presente estudo mais se assemelha a uma coorte ou ainda a uma série de casos, em que fundamentalmente observamos o comportamento da EC em indivíduos que estão sendo submetidos a uma intervenção clínica não farmacológica para o tratamento de dor.

7. Conclusões

A excitabilidade cortical aferida por medidas repetidas do PEM não foi suficientemente ressaltada ou sustentada pela neuromodulação do córtex motor usando ETCC como ferramenta adjuvante no tratamento da DNPLM crônico. Apesar de encontrarmos variações significativas na amplitude do PEM no pós-estímulo, estas não foram suficientes para estabelecer um comportamento incremental da amplitude ao longo de cada dia do experimento ou mesmo ao longo de dias subsequentes. As diferenças encontradas parecem ser de natureza aleatória ou ainda de falso-positivos, uma vez que o uso de estratégias conservadoras de correção de testes repetitivos reduziu o achado de resultados significativos. Outra consideração importante é a condição imprecisa de alguns dos resultados encontrados, ainda que significativos estatisticamente. Os intervalos interquartis apresentaram variabilidade importante, desde dez até 80% em alguns casos, reduzindo a força da associação.

Nenhuma redução clinicamente relevante na intensidade da dor nos participantes foi observada neste estudo, embora a estimulação tenha sido oferecida ao longo de cinco dias consecutivos com o uso de parâmetros de estimulação classicamente apresentados na literatura científica e em protocolos clínicos.

Os resultados sugerem que pode haver neuroplasticidade mal-adaptativa nestes indivíduos em decorrência da cronicidade da dor e da disfunção neurológica. O fato da amostra ser pequena não possibilitou a realização de análise estatística mais sofisticada para o estabelecimento de relação entre as variáveis tempo de lesão/dor, uso de medicações e tipo de dor (abaixo do nível ou

acima do nível), tanto em respondedores quanto em não respondedores, e, embora estudos prévios que avaliem o efeito específico das medicações utilizadas por estes indivíduos sejam exíguos, acredita-se que as mesmas influenciaram os efeitos da ETCC sobre o córtex motor primário.

Apesar de não ter sido possível controlar fatores de confusão devido ao desenho do estudo, acreditamos que este experimento aponta na mesma direção de estudos anteriores com relação a ineficácia do ETCC no tratamento da dor crônica e na incapacidade de alterar os correlatos neurofisiológicos da plasticidade cortical em portadores de lesão medular e dor neuropática. Com base neste e em outros estudos, a força de recomendação do ETCC como tratamento adjuvante em indivíduos com DNPLM crônica torna-se fraca. Do ponto de vista clínico, isto é ainda mais relevante, uma vez que seu uso pode implicar em sobretratamento, ou seja, com indicação terapêutica redundante ou desnecessária, e acréscimo de custos pessoais, como nos gastos com locomoção até o centro de tratamento e absenteísmo ao trabalho, e institucionais, como nos custos de aquisição e manutenção de equipamentos.

Por fim, a dor crônica é uma condição complexa que envolve tanto fatores psicossociais quanto biológicos, não havendo uma hierarquia entre estes aspectos no que se refere ao seu manejo. Ao estabelecer-se um plano terapêutico, seria importante para o clínico, ao deparar-se com o escopo de evidências sobre o uso da neuromodulação terapêutica, reconhecer as limitações destas intervenções e considerar estratégias multidimensionais para estes indivíduos.

Referências

- ACKERY, A.; TATOR, C.; KRASSIOUKOV, A. A Global Perspective on Spinal Cord Injury Epidemiology. **Journal of Neurotrauma**, v. 21, p. 1355–1370, 2004.
- ANDRADE, D. C. et al. Therapeutic time window of noninvasive brain stimulation for pain treatment: inhibition of maladaptive plasticity with early intervention. **Expert Review of Medical Devices**, v. 10, n. 3, p. 339–352, 9 maio 2013.
- ATTAL, N. et al. Chronic neuropathic pain management in spinal cord injury patients. What is the efficacy of pharmacological treatments with a general mode of administration? (oral, transdermal, intravenous). **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 52, n. 2, p. 124–141, mar. 2009.
- BARON, R.; BINDER, A.; WASNER, G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. **The Lancet Neurology**, v. 9, n. 8, p. 807–819, ago. 2010.
- BASHIR, S. et al. Effects of anodal transcranial direct current stimulation on motor evoked potentials variability in humans. **Physiological Reports**, v. 7, n. 13, 1 jul. 2019.
- BHANDARI, A. et al. A meta-analysis of the effects of aging on motor cortex neurophysiology assessed by transcranial magnetic stimulation. **Clinical Neurophysiology**, v. 127, n. 8, p. 2834–2845, 1 ago. 2016.
- BIKSON, M. et al. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. **Brain Stimulation**, vol. 9, n. 5, p. 641-661, 1 set. 2016.
- BLISS, T. V. P.; COLLINGRIDGE, G. L.; MORRIS, R. G. M. Long-term potentiation: Enhancing neuroscience for 30 years - Introduction. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 358, n. 1432, p. 607–611, 1 jan. 2003.
- BOGGIO, P. S. et al. Enhancement of non-dominant hand motor function by anodal transcranial direct current stimulation. **Neuroscience Letters**, v. 404, n. 1–2, p. 232–236, 14 ago. 2006.
- BOTELHO, L. M. et al. A framework for understanding the relationship between descending pain modulation, motor corticospinal, and neuroplasticity regulation systems in chronic myofascial pain. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 10, 27 jun. 2016.
- BRASIL-NETO, J. P.; COHEN, G.; HALLETT, M. Central fatigue as revealed by postexercise decrement of motor evoked potentials. **Muscle and Nerve**, v. 17, p. 713–719, 1994.
- BRYCE, T. N. et al. International Spinal Cord Injury Pain Classification: Part I. Background and description. **Spinal Cord**, v. 50, n. 6, p. 413–417, 20 jun. 2012.

BURNS, A. S. et al. Evaluation of an Interdisciplinary Program for Chronic Pain After Spinal Cord Injury. **PM&R**, v. 5, n. 10, p. 832–838, out. 2013.

BURNS, S. et al. International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury, Revised 2011. **Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation**, v. 18, n. 1, p. 85–99, 1 jan. 2012.

CAMPOS DA PAZ, A. et al. Traumatic injury to the spinal cord. Prevalence in brazilian hospitals. **Paraplegia**, v. 30, n. 9, p. 636–640, 1992.

CAMPOS, M. F. DE et al. Epidemiologia do traumatismo da coluna vertebral. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 35, n. 2, p. 88–93, abr. 2008.

CARDENAS, D. D. et al. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. **Neurology**, v. 80, n. 6, p. 533–9, 5 fev. 2013.

CASTILLO SAAVEDRA, L.; MENDONCA, M.; FREGNI, F. Role of the primary motor cortex in the maintenance and treatment of pain in fibromyalgia. **Medical Hypotheses**, v. 83, n. 3, p. 332–336, 2014.

CAVALERI, R.; SCHABRUN, S. M.; CHIPCHASE, L. S. The number of stimuli required to reliably assess corticomotor excitability and primary motor cortical representations using transcranial magnetic stimulation (TMS): A systematic review and meta-analysis. **Systematic Reviews**, v. 6, n. 1, 6 mar. 2017.

CHAGAS, A. P. et al. Cortical excitability variability: Insights into biological and behavioral characteristics of healthy individuals. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 390, p. 172–177, 15 jul. 2018.

CHEN, R. Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. **Experimental Brain Research**, vol. 154, n. 1, p. 1-10, 1 jan. 2004.

CHIPCHASE, L. et al. A checklist for assessing the methodological quality of studies using transcranial magnetic stimulation to study the motor system: An international consensus study. **Clinical Neurophysiology**, v.: 123, n. 9, p. 1698-1704, set. 2012.

CONSORTIUM FOR SPINAL CORD MEDICINE. Outcomes following traumatic spinal cord injury: clinical practice guidelines for health-care professionals. **The journal of spinal cord medicine**, v. 23, n. 4, p. 289–316, jan. 2000.

COSTIGAN, M.; SCHOLZ, J.; WOOLF, C. J. Neuropathic Pain: A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage. **Annual Review of Neuroscience**, v. 32, n. 1, p. 1–32, jun. 2009.

CRUZ-ALMEIDA, Y.; MARTINEZ-ARIZALA, A.; WIDERSTRÖM-NOGA, E. G. Chronicity of pain associated with spinal cord injury: A longitudinal analysis. **Journal of Rehabilitation Research and**

Development, v. 42, n. 5, p. 585–594, 17 out. 2005.

DEVIVO, M. J. Epidemiology of traumatic spinal cord injury: trends and future implications. **Spinal Cord**, v. 50, n. 5, p. 365–372, 24 maio 2012.

DIJKERS, M.; BRYCE, T.; ZANCA, J. Prevalence of chronic pain after traumatic spinal cord injury: a systematic review. **Journal of rehabilitation research and development**, v. 46, n. 1, p. 13–29, 2009.

DWORKIN, R. H. et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. **Pain**, v. 132, n. 3, p. 237–251, 5 dez. 2007.

ELLAWAY, P. H. et al. Variability in the amplitude of skeletal muscle responses to magnetic stimulation of the motor cortex in man. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology - Electromyography and Motor Control**, v. 109, n. 2, p. 104–113, 1998.

FELIX, E. R. Chronic neuropathic pain in SCI. Evaluation and treatment. **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America**, v. 25, n. 3, p. 545-571, 1 ago. 2014.

FINNERUP, N. B. et al. Abdominal pain in long-term spinal cord injury. **Spinal Cord**, v. 46, n. 3, p. 198–203, 10 mar. 2008.

FINNERUP, N. B. Pain in patients with spinal cord injury. **Pain**, v. 154, p. S71–S76, dez. 2013.

FINNERUP, N. B. et al. Neuropathic pain: An updated grading system for research and clinical practice. **Pain**, v. 157, n. 8, p. 1599–1606, 2016.

FINNERUP, N. B.; BAASTRUP, C. Spinal Cord Injury Pain: Mechanisms and Management. **Current Pain and Headache Reports**, v. 16, n. 3, p. 207–216, 4 jun. 2012.

FREGNI, F. et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. **Pain**, v. 122, n. 1, p. 197–209, 1 maio 2006.

FRESNOZA, S. et al. Nonlinear dose-dependent impact of D1 receptor activation on motor cortex plasticity in humans. **Journal of Neuroscience**, v. 34, n. 7, p. 2744–2753, 12 fev. 2014a.

FRESNOZA, S. et al. Dosage-dependent effect of dopamine D2 receptor activation on motor cortex plasticity in humans. **Journal of Neuroscience**, v. 34, n. 32, p. 10701–10709, 6 ago. 2014b.

GUSTIN, S. M. et al. Brain anatomy changes associated with persistent neuropathic pain following spinal cord injury. **Cerebral Cortex**, v. 20, n. 6, p. 1409–1419, 1 jun. 2010.

GUY, S. D. et al. The CanPain SCI Clinical Practice Guidelines for Rehabilitation Management of Neuropathic Pain after Spinal Cord: Recommendations for treatment. **Spinal Cord**, v. 54 (S1), p. S14-S2, 1 ago. 2016.

HACHEM, L. D.; AHUJA, C. S.; FEHLINGS, M. G. Assessment and management of acute spinal cord injury: From point of injury to rehabilitation. **The Journal of Spinal Cord Medicine**, v. 40, n. 6, p. 665–675, 2 nov. 2017.

HANLEY, M. A. et al. Clinically Significant Change in Pain Intensity Ratings in Persons With Spinal Cord Injury or Amputation. **Clin J Pain**. v. 22, n. 1, p. 25-31, jan. 2006.

HARKEY, H. L. et al. A clinician's view of spinal cord injury. **The Anatomical Record**, v. 271B, n. 1, p. 41–48, 1 mar. 2003.

HASHEMIRAD, F. et al. Reliability of motor evoked potentials induced by transcranial magnetic stimulation: The effects of initial motor evoked potentials removal. **Basic and Clinical Neuroscience**, v. 8, n. 1, p. 43–50, 2017.

HO, K.-A. et al. The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation (ETCC) Electrode Size and Current Intensity on Motor Cortical Excitability: Evidence From Single and Repeated Sessions. **Brain Stimulation**, v. 9, n. 1, p. 1–7, jan. 2016.

HSIEH, J. C. et al. Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. **Pain**, v. 63, n. 2, p. 225–236, 1 nov. 1995.

HUMMEL, F.; COHEN, L. G. Improvement of motor function with noninvasive cortical stimulation in a patient with chronic stroke. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 19, n. 1, p. 14–19, 30 mar. 2005.

HUSSEY, R. W.; STAUFFER, E. S. Spinal cord injury: requirements for ambulation. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 54, n. 12, p. 544–7, dez. 1973.

IADAROLA, M. J. et al. Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. **Pain**, v. 63, n. 1, p. 55–64, 1 out. 1995.

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN. IASP Terminology. Disponível em: <<https://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576#Neuropathicpain>>. Acesso em: 19 nov. 2019.

IRWIN, R. W. R. W.; RESTREPO, J. A. J. A.; SHERMAN, A. Musculoskeletal pain in persons with spinal cord injury. **Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation**, v. 13, n. 2, p. 43–57, 2007.

JACOBS, K. M.; DONOGHUE, J. P. Reshaping the Cortical Motor Map by Unmasking Latent Intracortical Connections. **Science (New York, N.Y.)**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.sciencemag.org>.

JAFARI, M.; ANSARI-POUR, N. Why, when and how to adjust your P values? **Cell Journal**, v. 20, n. 4, p. 604–607, 2019.

KIDGELL, D. J. et al. Different Current Intensities of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation Do Not Differentially Modulate Motor Cortex Plasticity. **Neural Plasticity**, v. 2013, p. 1–9, 18 mar. 2013.

KIRSHBLUM, S. C. et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (Revised 2011) The authors are the members of the International Standards Committee of ASIA. **The journal of spinal cord medicine**, v. 34, n. 6, p. 535–46, 19 nov. 2011.

KLOMJAI, W.; KATZ, R.; LACKMY-VALLÉE, A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 58, n. 4, p. 208–213, 1 set. 2015.

KUMRU, H. et al. Alterations in Excitatory and Inhibitory Brainstem Interneuronal Circuits after Severe Spinal Cord Injury. **Journal of Neurotrauma**, v. 27, n. 4, p. 721–728, abr. 2010.

KUO, H. I. et al. Chronic Enhancement of Serotonin Facilitates Excitatory Transcranial Direct Current Stimulation-Induced Neuroplasticity. **Neuropsychopharmacology**, v. 41, n. 5, p. 1223–1230, 1 abr. 2016.

LABRUNA, L. et al. Efficacy of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation is Related to Sensitivity to Transcranial Magnetic Stimulation. **Brain Stimulation**, v. 9, n. 1, p. 8–15, 1 jan. 2016.

LANG, N. et al. Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. **Experimental Brain Research**, v. 156, n. 4, p. 439–443, 1 jun. 2004.

LEFAUCHEUR, J.-P. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). **Clinical Neurophysiology**, v. 125, n. 11, p. 2150–2206, nov. 2014.

LEFAUCHEUR, J. P. et al. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 75, n. 4, p. 612–616, 1 abr. 2004.

LEFAUCHEUR, J. P. et al. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. **Neurology**, v. 67, n. 9, p. 1568–1574, 14 nov. 2006.

LEFAUCHEUR, J. P. Cortical neurostimulation for neuropathic pain: State of the art and perspectives. **Pain**. v. 157 (S1), p. S81-S89, fev. 2016

LEFAUCHEUR, J. P. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). **Clinical Neurophysiology**, v. 128, n. 1, p. 56-92, 2017.

LENEHAN, B. et al. The epidemiology of traumatic spinal cord injury in British Columbia, Canada.

Spine, v. 37, n. 4, p. 321–329, 15 fev. 2012.

LEVENDOĞLU, F. et al. Gabapentin Is a First Line Drug for the Treatment of Neuropathic Pain in Spinal Cord Injury. **Spine**, v. 29, n. 7, p. 743–751, 1 abr. 2004.

LIEBETANZ, D. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. **Brain**, v. 125, n. 10, p. 2238–2247, 1 out. 2002.

MACHADO, A. B. M. Anatomia macroscópica da medula espinhal e seus envoltórios. In: MACHADO, A. B. M. (Ed.). **Neuroanatomia Funcional**. 2. ed. [s.l.] Atheneu, 2000. p. 35–42.

MASINI, M. Estimativa da incidência e prevalência de lesão medular no Brasil. **Jornal Brasileiro de Neurocirurgia**, v. 12, n. 2, p. 97–100, 2001.

MCLAREN, M. E.; NISSIM, N. R.; WOODS, A. J. The effects of medication use in transcranial direct current stimulation: A brief review. **Brain Stimulation**, v. 11, n. 1, p. 52–58, 1 jan. 2018.

MEHRHOLZ, J.; KUGLER, J.; POHL, M. Locomotor training for walking after spinal cord injury. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Issue 11. Art. No.: CD006676. DOI:10.1002/14651858.CD006676.pub3

MEHTA, S. et al. Effectiveness of transcranial direct current stimulation for the management of neuropathic pain after spinal cord injury: a meta-analysis. **Spinal Cord**, v. 53, n. 11, p. 780–785, 21 nov. 2015.

MERSKEY, H.; BOGDUK, N. Classification of Chronic Pain. **IASP Pain Terminology**, 1994.

MOISSET, X.; BOUHASSIRA, D. Brain imaging of neuropathic pain. **NeuroImage**, v. 37, n. SUPPL. 1, p. S80–S88, 1 jan. 2007.

MOLIADZE, V.; FRITZSCHE, G.; ANTAL, A. Comparing the efficacy of excitatory transcranial stimulation methods measuring motor evoked potentials. **Neural Plasticity**, v. 2014, p. 1–6, 2014.

MULTIDISCIPLINARY ASSOCIATION OF SPINAL CORD INJURY PROFESSIONALS. **Guidelines for the Management of Neuropathic Pain in Adults following Spinal Cord Injury**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.mascip.co.uk/wp-content/uploads/2015/02/MASCIP-Neuropathic-Pain-Management-Guidelines-v2-2008.pdf>>. Acesso em: 14 nov. 2019.

NEW, P. W.; RAWICKI, H. B.; BAILEY, M. J. Nontraumatic spinal cord injury: Demographic characteristics and complications. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 83, n. 7, p. 996–1001, 1 jul. 2002.

NGERNYAM, N. et al. The effects of transcranial direct current stimulation in patients with

neuropathic pain from spinal cord injury. **Clinical Neurophysiology**, v. 126, n. 2, p. 382–390, 1 fev. 2015.

NICHOLSON, B. D. Evaluation and treatment of central pain syndromes. **Neurology**, v. 62, n. Issue 5, Supplement 2, p. S30–S36, 9 mar. 2004.

NITSCHKE, M. A. et al. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. **Clinical Neurophysiology**, v. 114, n. 4, p. 600–604, 1 abr. 2003.

NITSCHKE, M. A. et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. **Brain Stimulation**, v. 1, n. 3, p. 206–223, jul. 2008.

NITSCHKE, M. A. et al. Serotonin Affects Transcranial Direct Current-Induced Neuroplasticity in Humans. **Biological Psychiatry**, v. 66, n. 5, p. 503–508, 1 set. 2009.

NITSCHKE, M. A. et al. The pharmacology of neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation: building models for the clinical use of CNS active drugs. **The Journal of Physiology**, v. 590, n. 19, p. 4641–4662, out. 2012.

NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. **The Journal of Physiology**, v. 527, n. 3, p. 633–639, 15 set. 2000.

NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. **Neurology**, v. 57, n. 10, p. 1899–1901, 27 nov. 2001.

NORRBRINK BUDH, C.; KOWALSKI, J.; LUNDEBERG, T. A comprehensive pain management programme comprising educational, cognitive and behavioural interventions for neuropathic pain following spinal cord injury. **Journal of Rehabilitation Medicine**, v. 38, n. 3, p. 172–180, maio 2006.

O'SHEA, T. M.; BURDA, J. E.; SOFRONIEW, M. V. Cell biology of spinal cord injury and repair. **Journal of Clinical Investigation**, v. 127, n. 9, p. 3259–3270, 24 jul. 2017.

OLIVIERO, A. et al. Effects of aging on motor cortex excitability. **Neuroscience Research**, v. 55, n. 1, p. 74–77, 1 maio 2006.

PALOS, G. R. et al. Asking the community about cutpoints used to describe mild, moderate, and severe pain. **Journal of Pain**, v. 7, n. 1, p. 49–56, jan. 2006.

PARKER, R. S. et al. Is Motor Cortical Excitability Altered in People with Chronic Pain? A Systematic Review and Meta-Analysis. **Brain Stimulation**. v. 9, n. 4, p. 488-500, 1 jul. 2016.

PASERO, C. Pathophysiology of neuropathic pain. **Pain management nursing : official journal of**

the American Society of Pain Management Nurses, v. 5, n. 4 Suppl 1, p. 3–8, dez. 2004.

PERGOLIZZI, J. Towards a multidisciplinary team approach in chronic pain management.

Grünenthal. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.pae-eu.eu/wp-content/uploads/2013/12/Multidisciplinary-approach-in-chronic-pain-management.pdf>>. Acesso em: 14 nov. 2019.

PEYRON, R. et al. Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. **NeuroImage**, v. 34, n. 1, p. 310–321, 1 jan. 2007.

POLANÍA, R.; PAULUS, W.; NITSCHKE, M. A. Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. **Human Brain Mapping**, v. 33, n. 10, p. 2499–2508, 1 out. 2012.

POREISZ, C. et al. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. **Brain Research Bulletin**, v. 72, n. 4–6, p. 208–214, 2007.

PRIORI, A. et al. Polarization of the human motor cortex through the scalp. **NeuroReport**, v. 9, n. 10, p. 2257–2260, jul. 1998.

PUTZKE, J. D. et al. Long-Term Use of Gabapentin for Treatment of Pain After Traumatic Spinal Cord Injury. **The Clinical Journal of Pain**, v. 18, n. 2, p. 116–121, mar. 2002.

RINTALA, D. H. et al. Comparison of the Effectiveness of Amitriptyline and Gabapentin on Chronic Neuropathic Pain in Persons With Spinal Cord Injury. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 88, n. 12, p. 1547–1560, 1 dez. 2007.

RIZZO, V. et al. Modification of cortical excitability induced by gabapentin: A study by transcranial magnetic stimulation. **Neurological Sciences**, v. 22, n. 3, p. 229–232, 1 jun. 2001.

SCIVOLETTO, G. et al. Who is going to walk? A review of the factors influencing walking recovery after spinal cord injury. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 8, n. MAR, p. 141, 13 mar. 2014.

SEKHON, L. H. S.; FEHLINGS, M. G. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. **Spine**, v. 26 (S24), p. S2-12, 15 dez. 2001.

SIDDALL, P. J. et al. A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury. **Pain**, v. 103, n. 3, p. 249–257, 2003.

SIDDALL, P. J. et al. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: A placebo-controlled trial. **Neurology**, v. 67, n. 10, p. 1792–1800, 28 nov. 2006.

SIDDALL, P. J.; LOESER, J. D. Pain following spinal cord injury. **Spinal Cord**, 2001.

- SINGH, A. et al. Global Prevalence and incidence of traumatic spinal cord injury. **Clinical Epidemiology**, v. 6, p. 309–331, 2014.
- STAGG, C. J. et al. Polarity-Sensitive Modulation of Cortical Neurotransmitters by Transcranial Stimulation. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 16, p. 5202–5206, 22 abr. 2009.
- STAGG, C. J.; NITSCHKE, M. A. Physiological Basis of Transcranial Direct Current Stimulation. **The Neuroscientist**, v. 17, n. 1, p. 37–53, 2011.
- TAI, Q. et al. Gabapentin In The Treatment Of Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Crossover Trial. **The Journal of Spinal Cord Medicine**, v. 25, n. 2, p. 100–105, jul. 2002.
- TAKAMI, M. DA P. et al. Spinal cord injury: rehabilitation. **Acta Fisiátrica**, v. 19, n. 2, p. 90–98, 2012.
- TOFTS, P. S. The distribution of induced currents in magnetic stimulation of the nervous system. **Physics in Medicine and Biology**, v. 35, n. 8, p. 1119–1128, 1 ago. 1990.
- TREEDE, R.-D. et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. **Neurology**, v. 70, n. 18, p. 1630–5, 29 abr. 2008.
- ULNDREAJ, A. et al. Modulating the immune response in spinal cord injury. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 16, n. 10, p. 1127–1129, 2 out. 2016.
- VAN LEEUWEN, C. M. C. et al. Life satisfaction in people with spinal cord injury during the first five years after discharge from inpatient rehabilitation. **Disability and Rehabilitation**, v. 34, n. 1, p. 76–83, 2012.
- VRANKEN, J. H. et al. Duloxetine in patients with central neuropathic pain caused by spinal cord injury or stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Pain**, v. 152, n. 2, p. 267–73, 1 fev. 2011.
- WERHAGEN, L. et al. Neuropathic pain after traumatic spinal cord injury - Relations to gender, spinal level, completeness, and age at the time of injury. **Spinal Cord**, v. 42, p. 665–673, 2004.
- WIDERSTRÖM-NOGA, E. et al. The international spinal cord injury pain basic data set (version 2.0). **Spinal Cord**, v. 52, n. 4, p. 282–286, 2014.
- WIDERSTRÖM-NOGA, E. Neuropathic Pain and Spinal Cord Injury: Phenotypes and Pharmacological Management. **Drugs**, v. 77, n. 9, p. 967–984, 1 jun. 2017.
- WIDERSTRÖM-NOGA, E. G.; TURK, D. C. Types and effectiveness of treatments used by people with chronic pain associated with spinal cord injuries: Influence of pain and psychosocial

characteristics. **Spinal Cord**, v. 41, n. 11, p. 600–609, nov. 2003.

WITIW, C. D.; FEHLINGS, M. G. Acute Spinal Cord Injury. **Journal of Spinal Disorders and Techniques**, v. 28, n. 6, p. 202–210, 1 jul. 2015.

WRIGLEY, P. J. et al. Neuropathic pain and primary somatosensory cortex reorganization following spinal cord injury. **Pain**, v. 141, n. 1–2, p. 52–59, 1 jan. 2009.

WRIGLEY, P. J. et al. Longstanding neuropathic pain after spinal cord injury is refractory to transcranial direct current stimulation: a randomized controlled trial. **Pain**, v. 154, n. 10, p. 2178–84, out. 2013.

YOON, E. J. et al. Transcranial Direct Current Stimulation to Lessen Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 28, n. 3, p. 250–259, 8 mar. 2014.

ZIEMANN, U. et al. Effects of Antiepileptic Drugs on Motor Cortex Excitability in Humans: A Transcranial Magnetic Stimulation Study. **Annals of Neurology**, v. 40, n. 3, p. 367–378, 1996.

ZIEMANN, U. TMS and drugs. **Clinical Neurophysiology**, v. 115, n. 8, p. 1717–1729, 1 ago. 2004.

Anexos

ANEXO 1 - Artigo submetido

Title: Variation of cortical excitability after non-invasive transcranial direct current stimulation in spinal cord injury and chronic neuropathic pain individuals

Running title: Cortical excitability after ETCC in spinal cord injury and chronic neuropathic pain

Authors: Victor Gomide Carvalho M.D.¹ Internal medicine consultant

Rodrigo Lanna de Almeida M.D. MSc¹ Internal medicine consultant

Raphael Boechat-Barros M.D. Ph.D²

¹Department of Spinal Cord Injury, SARAH Rehabilitation Hospital Network/SARAH Brasília, Brasília, Brazil

²Faculty of Medicine, University of Brasília, Brasília, Brazil

Corresponding author

Victor Gomide Carvalho

E-mail: gomide80@gmail.com

Address: *SMHS 501 Bloco A, Asa Sul, Brasília, Distrito Federal, Brazil*

Postal code: 70355-901

Declaration of interest:

None

Abstract

Study design: Pre-post study

Objective: Increasing motor cortex excitability (MCE) through neuromodulation is a non-pharmacological strategy for the treatment of neuropathic pain. The MCE may be undermined in chronic neuropathic pain related to spinal cord injury (SCINP), impairing treatment and quality of life improvement. Few studies have addressed MCE in this subset of individuals. The objective of this study was to investigate the MCE behavior in individuals with chronic SCINP submitted to electrical non-invasive neuromodulation.

Setting: A tertiary rehabilitation hospital in Brazil.

Methods: Non-controlled pre-post study. Anodal transcranial direct current stimulation was delivered to the primary motor cortex (M1) at 2mA for 20 minutes for five consecutive days. M1 was used to evaluate the temporal variability of motor evoked potentials (MEP) before and after stimulation in within-day and between-days frameworks. The time-point measurements were set as pre-stimulus, one minute, five minutes, and every five minutes until 30 minutes post-stimulus. Friedman and *post hoc* Wilcoxon tests were used to evaluate differences between measures.

Results: Eleven participants were enrolled. Differences in MEP were seen only on day three ($p = 0.02$) and five ($p = 0.06$) (*within-day* framework) and at 25MIN ($p = 0.025$) and 30MIN ($p = 0.002$) (*between-days*), randomly distributed on days 1, 3 and 4 and days 3, 4 and 5, respectively. Incremental measures of MEP were partially sustained only in three participants.

Conclusion: MCE wasn't sufficiently enhanced by ETCC and no clinically relevant reduction in SCINP intensity was reported. Key factors such as pain and injury duration, chronic medication use and underlying maladaptive neuroplasticity may influence responsiveness to brain stimulation within this population.

INTRODUCTION

Spinal cord injury (SCI) is considered one of the most significant neurologic disability syndromes, with major physiological and psychological impact leading to a reduction in quality of life (QoL) that requires great efforts in rehabilitation and lifelong management of secondary complications¹. Among its main complications, pain of any kind is present in up to 80% of individuals². In addition, the prevalence of neuropathic pain related to spinal cord injury (SCINP) is estimated at 40-50% of the cases^{3,4}. Among these, only 40% obtain significant improvement with adequate drug therapy⁵, therefore it is considered a therapeutic challenge and has significant repercussions on disability⁵.

One of the factors believed to influence the refractoriness of the pharmacological treatment of SCINP is the loss of central pain inhibitory mechanisms⁶. Maladaptive neuroplasticity phenomenon affects subcortical regions such as the thalamus, brainstem, and spinal cord and can be evidenced early (subacute) or years (chronic) after the spinal cord injury⁷. From a neurophysiological perspective, it is related to the loss of cortical inhibitory tonus from gamma-Aminobutyric acid (GABA) pathways at the level of the spinal cord⁸. Both cortical and subcortical areas seem to have a functional connectivity with the motor cortex⁹. The results of a recent meta-analysis, comparing measures of facilitation and intracortical inhibition in different types of pain

reinforce the hypothesis that the disruption of the GABA-mediated cortical inhibitory effect is one of the key mechanisms in the pathophysiology of chronic pain, especially neuropathic pain¹⁰.

Increased excitability of the motor cortex through transcranial direct current stimulation (ETCC) has been described as a non-pharmacological strategy for the treatment of pain by acting indirectly in areas of pain modulation such as the thalamus and subthalamic nuclei¹¹, by increasing downward inhibitory activity^{12,13}. This technique has been tested in SCINP with favorable outcomes in pain intensity, although seemingly less effective within chronic SCI individuals¹⁴. It also has been used in other clinical scenarios^{15,16}. Thus, the effectiveness of neuromodulation could rely on the potential excitability of the cortex motor, which can be measured by means of the variability of motor evoked potentials (MEP) elicited by cortical transcranial magnetic stimulation (TMS)¹⁷. Therefore, this measurable neurophysiologic phenomena is an indirect evaluation of how the motor cortex changes overtime after a given stimulus. However, this potential excitability behavior hasn't been tested in chronic SCINP individuals to the present date. Identifying group of patients susceptible to neuromodulation could help in the decision-making process, as with to offer or not ETCC as adjuvant therapy.

The objective of this study is, therefore, to evaluate the behavior of cortical excitability in individuals with chronic SCINP submitted to adjuvant ETCC neuromodulation therapy to the usual pain care management.

METHODS

Design

This is a non-controlled pre-post study aimed to evaluate the temporal variability of the cortical excitability after a ETCC intervention in individuals with SCINP.

Participants

All consecutive participants were invited to participate in the study between September and November 2018. All participants were regularly followed at a specialized rehabilitation pain clinic at the Spinal Cord Outpatient Unit at the Sarah Hospital Brasilia and were potential candidates for chronic pain adjunctive therapy with ETCC due to SCINP refractory to treatment. The selection criteria included individuals with age equal to or above 18 years, SCI of any etiology and neuropathic pain as the most significant type of pain, time from injury and pain duration over 1 year, level of injury below T1 (in order access preserved contraction of the *abductor digitalis minimus*), being in use of at least one class of pain control medications (tricyclic antidepressants and/or anticonvulsants and/or opioids), pain intensity greater than or equal to 4 on the visual analog pain scale (VAS). Exclusion occurred if there was any contraindication for ETCC or TMS such as a history of loss of consciousness or post-traumatic amnesia at the time of trauma, bony failure of the

skull cap, epilepsy, implanted devices for treatment of previous pain, cardiac pacemakers or implantable defibrillators. Exclusion also occurred if there were any clinical finding that could make it difficult to evaluate cortical excitability such as progression of spinal injury, uncontrolled and/or untreated psychiatric disorders, significant cognitive deficit, use or abuse of illicit drugs, spinal surgical procedures for treatment of prior pain, or other surgical procedures that could make it impossible to evaluate the motor evoked potential (eg, nerve transfer procedure). The use of alternative complementary medicine within one month prior to the start of the study also precluded participation. Participants were asked to make sure they were able to attend the neurophysiology service for 5 consecutive days. All participants provided free and informed consent to participate in the research approved by the local Research Ethics Committee.

Experimental design

Baseline evaluation: All participants were evaluated according to the International Standards for Neurological Classification of SCI (ISNCSCI)¹⁸ and the classification of neuropathic pain was performed according to the recommendation of the International Spinal Cord Injury Pain (ISCIP) Classification¹⁹. This evaluation was held at the time of invitation and acceptance. Other clinical and demographic data were collected at baseline: age, gender, time since injury, level of injury, pain intensity and etiology of injury.

Location of the point for stimulus and TMS pulses: Each patient was positioned in the seated position, the chosen point for cortical stimulation (ETCC) and TMS induced MEP was the primary motor cortex (M1). The chosen hemisphere was based on pain lateralization. For individuals with asymmetric pain, we used the contralateral M1 and for individuals with symmetric pain, we used the dominant, left (for right-handed patients) hemisphere²⁰. The motor area was localized by means of TMS neuronavigation using a standard computer model with manual adjustments of individual anatomical references before each session (nasum, orbix, bilateral tragus) (Axilum Robotics TMS-Robot, <http://www.axilumrobotics.com>). The location of interest corresponded to effective and perceptible contraction of the abductor of the minimum finger. The intensity was adjusted to corresponded to the MEP of best amplitude (~1mV) and maintained the same throughout all the 5 consecutive days. The site was marked with a skin marker to ensure that the anode-ETCC stimulus would be delivered to the same area throughout the experiment.

Measures of cortical excitability: Transcranial magnetic stimulation (TMS) was applied with an eight-shaped coil device (Magaven MagPro X10; <http://www.magventure.com>). Single-pulses of TMS were performed over the motor area correspondent to the contralateral hand, which was the same area in which ETCC was applied. Motor evoked potentials (MEP) were recorded with an electromyographic surface electrode placed on the abductor muscle of the minimal finger, measured by the peak-to-peak amplitude automatically generated by the embedded computer software used for the electromyographic register (Brainsight Version 2.3.12). The subjects were instructed to relax. Serial MEP's were obtained before and after the ETCC sessions, and changes

in cortical excitability were assessed by peak-to-peak amplitude measurements of these potentials¹⁷. Single-pulse TMS was delivered to obtain 20 MEPs as *resting* measures (pre-stimulus) in each day of the protocol. Five post-stimulus MEPs were obtained at the first minute after the stimulus, then every 5min until 30min post-ETCC.

Pain measurement: Pain intensity was measured at *rest*, and at first and 30 minutes post-ETCC, using the visual analog scale for pain (VAS).

Motor cortex stimulation (ETCC): Anodal stimulation was performed over the motor cortical representation (M1) localized as mentioned above. The stimulus was delivered with an electrode size of 5x7cm (35 cm²) embedded in a saline solution for 20 minutes with a current of 2mA. The cathodic electrode was placed in the contralateral supraorbital region²⁰. DC stimulator (NeuroConn DC-Stimulator; <http://www.neurocaregroup.com>) was used in all participants. Five sessions of neuromodulation with ETCC were performed, on 5 consecutive days, keeping the ETCC settings unchanged in all sessions.

The entire evaluation took place at Neurophysiology Unit at the Sarah Network of Rehabilitation Hospitals - Brasilia.

Statistical analysis

The mean value was calculated for all the time-point measures - *resting* (pre-ETCC) and 1MIN, 5MIN, 10MIN, 15MIN, 20MIN, 25MIN, 30MIN post-ETCC stimulus for each of the five days of the experiment (D1, D2, D3, D4, and D5). The mean values were then normalized by using the mean MEP at rest (pre-ETCC) for each participant. All values were, therefore, given as pos-/pre-ETCC quotient (*MEP-quotient*), similarly as done by Nitsche and Paulus in a landmark study in 2001¹⁷. Two repetitive measures analysis were undertaken: at first, the *resting* value for *MEP-quotient* was the one derived from each day separately in order to observe MEP variability in a *within-day* framework; secondly, only the time-point *resting* at D1 (*resting_D1*) value was used for the *MEP-quotient* throughout D1 until D5, in order to compare repeated time-point measures *between-days*. The non-parametric Friedman test was used to compare *MEP-quotient* measures. *Post hoc* Wilcoxon test was used to determine the points of difference (according to framework analysis undertaken - *within* or *between-days*).

The Wilcoxon test was also used to analyse the overall behaviour of the experiment - *resting_D1* and timepoints 1MIN at D5 (*1MIN_D5*) and 30MIN at D5 (*30MIN_D5*) (*between-days* framework).

The last analysis was undertaken individually. The Friedman test was applied to compare *MEP-quotient* measures throughout all 5 five days, using *resting_D1* as a denominator, for each participant separately. Wilcoxon *post-hoc* test was performed whenever needed to determine the points of difference between-days (D1xD2; D1xD3; D1xD4; D1xD5).

Significance difference was established at 5% ($p < 0,05$).

RESULTS

Overall 18 individuals were invited to participate in the study, five did not accept the invitation because of the difficulty to come to the hospital for consecutive days, and two didn't show up at day one, although a new invitation was attempted. Lastly, eleven individuals were selected to participate in the study. There were two dropouts because of the worsening of neuropathic pain on day 2, in this case the median MEP value was applied for *intention-to-treat* analysis. No other adverse effect was reported. For the purpose of analysis, only the worst pain (at level) was considered for analysis. One patient-reported quality of sleep improvement. Table 1 summarizes the clinical characteristics of individuals.

Within-day MEP-quotient repetitive measures

The *post hoc* analysis showed a significant difference at 5MIN ($p = 0.05$) and at 30MIN ($p = 0.033$) on D3 ($p = 0.02$), and differences were seen on D5 ($p = 0.06$) at 5MIN ($p = 0.026$), 15MIN ($p = 0.05$) and 30MIN ($p = 0.01$) post-stimulus (Table 2).

Between-days MEP-quotient repetitive measures

No difference was observed between D1-D5 at *resting* time-points ($p = 0.5$). Differences were found at 25MIN ($p = 0.025$) and 30MIN ($p = 0.002$) time-points. At the 25MIN measures the *post hoc* differences were found at D1 ($p = 0.026$), D3 ($p = 0.026$) and D4 ($p = 0.009$). At 30MIN differences were seen at D3, D4 e D5 ($p = 0.003$, $p = 0.008$ and $p = 0.012$, respectively) (Table 3). Whenever the *MEP-quotient* measures were significantly different the values were always greater than *resting_D1* (Figure 1).

Individual between-days MEP-quotient repeated measures analysis

Overall 7 participants were found to have significant differences between-days analysis for repetitive measures. Figure 2 outlines the variation the *post hoc* day differences whenever Friedman test demonstrated a significant difference among repeated measures (table 4). Individually these participants did not report any change in pain intensity scores at the end of each day nor at the end of the experiment.

Discussion

Although differences were found in the *within-day* experimental framework (D3 and D5), we suppose that it is related to non-controlled factors related to the study design, especially because

the variation did not happen immediately after ETCC stimulation (1MIN). This seems to be the same overall impression when the between-days framework is analyzed, at which the time-point measures did not vary consistently throughout the days. The fact that only 3 participants responded with a positive variation between-days on MEP measures (not accompanied by subjective pain response) and other 4 negatively (lower MEPs compared to baseline) implies in non-consistent responsiveness in this specific set of participants.

The small sample size did not allow further exploration using as dependent variables time of injury/pain, medication use or type of pain (at or below the level of injury), although the chronicity of the health condition could ratify the hypothesis that this population has a less excitable cortex than healthy individuals.

Although single pulse TMS measurements, such as MEP and resting motor threshold, may not be the best markers to determine neurophysiological effects in chronic pain individuals¹⁰, the peak-to-peak amplitude of the TMS induced MEP has been considered a good indicator of cortical excitability in healthy people^{17,21}. Motor evoked potentials amplitude variations are therefore an indirect way of measuring changes in transcranial direct current induced cortical excitability, and the greater the variation in MEP, the greater the cortex excitability^{22,23}. In healthy subjects the use of ETCC has been widely used to evaluate modulating cortical excitability through EMT-induced MEP measurements, but with varying durability and effect size between individuals^{17,24-26}, additionally these effects have significant variability in repeated measurements even on different days²⁷. Factors such as coil orientation and stability, stimulated topography, muscle relaxation, and time between TMS pulses^{23,28} and individual factors such as exercise and, in our study sample, the use of wheelchairs or canes for locomotion before taking measurements may indicate a reduction in the efficiency in the generation of MEP's over time²⁹ and the reliability of measurements may not be accurate in individuals with chronic health conditions³⁰. In this study, we chose to use 5 measurements to define the mean amplitude of PEM in post-stimulus measurements and 20 resting measurements associated to neuronavigation for site reproducibility in all measurements so that these factors could be minimized.

The role of chronic pain in maladaptive plasticity is widely reported in other studies. In a meta-analysis conducted by Parker et al¹⁰, which evaluated various measures of cortical excitability in different types of chronic pain compared to healthy people, the reduction in intracortical inhibition measures (silent period and short-interval intracortical inhibition) and increased short-interval intracortical facilitation reinforces the idea that a disruption of gamma-aminobutyric acid-mediated cortical inhibitory effect (GABA) is considered a key mechanism in the pathophysiology of chronic pain, and this seems to be especially present in neuropathic pain individuals. Otherwise, the restoration of intracortical inhibition through primary motor cortex stimulation (M1)³¹ has been shown to be followed by a reduction in the intensity of some chronic pain groups^{12,32}.

In a meta-analysis conducted by Metha et al, the use of ETCC in patients with SCINP proved to be a therapeutic option with a moderate effect size in reducing pain intensity, but with no

sustained effect in most of the evaluated studies³³. Chronicity of pain seems to be a determining factor in the quality of response (<5 years of pain as the most favorable response)³³. In 2006, Fregni and colleagues also demonstrated a significant reduction in SCINP intensity when subjected to anodal stimulation of the primary motor cortex when compared to placebo. However, in this same study, it was possible to establish a negative correlation between the reduction in pain intensity and injury duration, indicating that there would be a narrow therapeutic window for the use of ETCC as adjuvant therapy in this population¹⁴, suggesting that the possible mechanisms of action of neuromodulation would be more effective when the first signs of disruption of the descending pain inhibitory mechanisms (cortical disinhibition) and maladaptive neuroplasticity are present³⁴. Maladaptive neuroplasticity affecting subcortical regions can also be evidenced days or years after spinal cord injury, often associated with reduced neuronal activity in these regions^{7,35,36}, with a significant correlation between the intensity of cortical reorganization and the intensity of neuropathic pain³⁷. This dysfunctional plasticity is related to thalamic somatosensory anatomical and functional changes³⁸ and to the reorganization of the primary somatosensory cortex³⁷, although cortical reorganization and thalamic hypoactivity are variable in different individuals and different neuropathic pain etiologies³⁹.

In our study the mean duration of injury and pain was 5.9 years, corroborating the fact that pain duration is a relevant factor for a less favorable response regarding pain intensity and MEP variability. Similarly to the clinical trial conducted by Fregni in 2006¹⁴, Wrigley and colleagues performed the same stimulation protocol, but with participants with a mean time since injury over 20 years, finding no short or long term significant reduction in pain intensity⁴⁰. Although there is no precise temporality for neuroplastic changes to occur, it does imply that functional and anatomical changes are consolidated over the long term, thus reducing the effectiveness of ETCC in modulating neuronal activity and, consequently, the ability to reduce pain intensity.

Aging also appears to contribute to reduced cortical excitability^{41,42}. Otherwise, sex does not play differences in cortical excitability⁴³.

In our study, all participants were on chronic use of centrally acting pain control medications. Although studies that evaluate the action over cortical excitability related to these specific drugs are scarce, we believe that they may take part in the MEP non-response to ETCC modulation. Glutamate and GABA appear to be involved in the mechanisms of action of ETCC^{44,45}, together with other neurotransmitters they can modulate the final effects of ETCC on the cortex⁴⁶, depending on which stimulus is offered to the cortex - anodic or cathodic⁴⁷. Variations in excitability parameters are best studied in healthy subjects and in acute use of specific drugs, with little or no evaluation of their effects with chronic use has been studied⁴⁸. In 2001 Rizzo et al evaluated the effect of a single dose of gabapentin on healthy subjects under various cortical excitability parameters, except for MEP variability. Overall less excitability and greater inhibition with the use of a single dose of gabapentin was seen in a short time frame⁴⁹. It seems reasonable to assume that drugs involved in the availability and mechanism of action of these neurotransmitters could play an important role in clinical and neurophysiological responsiveness to cortical stimulation.

Conclusion

Cortical excitability measured by repetitive TMS evoked MEP's wasn't sufficiently enhanced or sustained by motor cortex neuromodulation using ETCC, and no clinically relevant reduction in pain in individuals with SCI and chronic neuropathic pain was observed in this study, although the stimulation was offered along 5 consecutive days. The differences found appear to be of random nature, moreover, they were not necessarily incremental in MEP amplitudes within or between days of the experiment. The results suggest that there may be maladaptive neuroplasticity within these individuals. Further randomized studies are necessary to evaluate confounders.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors gratefully acknowledge Mrs. Mariana Vieira da Fonseca Ph.D. for the valuable statistical and methodological consulting, and Dr. Enio Alberto Comerlato and Dr. Denise Lima Medeiros de Melo for gently helping in acquisition of the neurophysiological parameters.

STATEMENT OF ETHICS

The present study was approved by the Associação das Pioneiras Sociais ethics committee (process number 2.357.788). We certify that all applicable institutional and governmental regulations concerning the ethical use of human health data were followed during the course of this research.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

AUTHOR'S CONTRIBUTIONS

VGC was responsible for designing the study protocol, writing the protocol, enrolling patients, extracting and analyzing data, interpreting results, updating reference lists, and drafting the final report.

RLA was responsible for reviewing the study protocol, interpreting results and reviewing critically the final report for important intellectual content

RBB was responsible for reviewing the protocol, providing feedback on the final report and final approval of the version to be submitted

FUNDING

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

DATA AVAILABILITY

The datasets generated and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request

REFERENCES

- 1 Ackery, A., Tator, C. & Krassioukov, A. A global perspective on spinal cord injury epidemiology. *J Neurotrauma* **21**, 1355-1370 (2004).
- 2 Dijkers, M., Bryce, T. & Zanca, J. Prevalence of chronic pain after traumatic spinal cord injury: a systematic review. *J Rehabil Res Dev* **46**, 13-29 (2009).
- 3 Nicholson, B. D. Evaluation and treatment of central pain syndromes. *Neurology* **62**, S30-36, doi:10.1212/wnl.62.5_suppl_2.s30 (2004).
- 4 Finnerup, N. B. Pain in patients with spinal cord injury. *Pain* **154 Suppl 1**, S71-76, doi:10.1016/j.pain.2012.12.007 (2013).
- 5 Dworkin, R. H. *et al.* Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* **132**, 237-251, doi:10.1016/j.pain.2007.08.033 (2007).
- 6 Pasero, C. Pathophysiology of neuropathic pain. *Pain Manag Nurs* **5**, 3-8, doi:10.1016/j.pmn.2004.10.002 (2004).
- 7 Kumru, H., Vidal, J., Kofler, M., Portell, E. & Valls-Sole, J. Alterations in excitatory and inhibitory brainstem interneuronal circuits after severe spinal cord injury. *J Neurotrauma* **27**, 721-728, doi:10.1089/neu.2009.1089 (2010).
- 8 Costigan, M., Scholz, J. & Woolf, C. J. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci* **32**, 1-32, doi:10.1146/annurev.neuro.051508.135531 (2009).
- 9 Peyron, R., Faillenot, I., Mertens, P., Laurent, B. & Garcia-Larrea, L. Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. *Neuroimage* **34**, 310-321, doi:10.1016/j.neuroimage.2006.08.037 (2007).

- 10 Parker, R. S., Lewis, G. N., Rice, D. A. & McNair, P. J. Is Motor Cortical Excitability Altered in People with Chronic Pain? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimul* **9**, 488-500, doi:10.1016/j.brs.2016.03.020 (2016).
- 11 Nitsche, M. A. & Paulus, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* **527 Pt 3**, 633-639, doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x (2000).
- 12 Lefaucheur, J. P., Drouot, X., Menard-Lefaucheur, I., Keravel, Y. & Nguyen, J. P. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology* **67**, 1568-1574, doi:10.1212/01.wnl.0000242731.10074.3c (2006).
- 13 Ngernyam, N. *et al.* The effects of transcranial direct current stimulation in patients with neuropathic pain from spinal cord injury. *Clin Neurophysiol* **126**, 382-390, doi:10.1016/j.clinph.2014.05.034 (2015).
- 14 Fregni, F. *et al.* A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* **122**, 197-209, doi:10.1016/j.pain.2006.02.023 (2006).
- 15 Grippe, T. C., Brasil-Neto, J. P., Boechat-Barros, R., Cunha, N. S. & Oliveira, P. L. Interruption of Epilepsia Partialis Continua by Transcranial Direct Current Stimulation. *Brain Stimul* **8**, 1227-1228, doi:10.1016/j.brs.2015.08.004 (2015).
- 16 Cavalcanti, K., Brasil-Neto, J. P., Allam, N. & Boechat-Barros, R. A Double-blind, Placebo-controlled Study of the Effects of Daily ETCC Sessions Targeting the Dorsolateral Prefrontal Cortex on Tinnitus Handicap Inventory and Visual Analog Scale Scores. *Brain Stimul* **8**, 978-980, doi:10.1016/j.brs.2015.06.019 (2015).
- 17 Nitsche, M. A. & Paulus, W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* **57**, 1899-1901, doi:10.1212/wnl.57.10.1899 (2001).
- 18 Kirshblum, S. C. *et al.* International standards for neurological classification of spinal cord injury (revised 2011). *J Spinal Cord Med* **34**, 535-546, doi:10.1179/204577211X13207446293695 (2011).
- 19 Bryce, T. N. *et al.* International spinal cord injury pain classification: part I. Background and description. March 6-7, 2009. *Spinal Cord* **50**, 413-417, doi:10.1038/sc.2011.156 (2012).
- 20 Lefaucheur, J. P. *et al.* Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **75**, 612-616, doi:10.1136/jnnp.2003.022236 (2004).
- 21 Nitsche, M. A. *et al.* Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol* **56**, 255-276 (2003).

- 22 Ho, K. A. *et al.* The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation (ETCC) Electrode Size and Current Intensity on Motor Cortical Excitability: Evidence From Single and Repeated Sessions. *Brain Stimul* **9**, 1-7, doi:10.1016/j.brs.2015.08.003 (2016).
- 23 Chipchase, L. *et al.* A checklist for assessing the methodological quality of studies using transcranial magnetic stimulation to study the motor system: an international consensus study. *Clin Neurophysiol* **123**, 1698-1704, doi:10.1016/j.clinph.2012.05.003 (2012).
- 24 Labruna, L. *et al.* Efficacy of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation is Related to Sensitivity to Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Stimul* **9**, 8-15, doi:10.1016/j.brs.2015.08.014 (2016).
- 25 Bashir, S. *et al.* Effects of anodal transcranial direct current stimulation on motor evoked potentials variability in humans. *Physiol Rep* **7**, e14087, doi:10.14814/phy2.14087 (2019).
- 26 Moliadze, V., Fritzsche, G. & Antal, A. Comparing the efficacy of excitatory transcranial stimulation methods measuring motor evoked potentials. *Neural Plast* **2014**, 837141, doi:10.1155/2014/837141 (2014).
- 27 Hashemirad, F., Zoghi, M., Fitzgerald, P. B. & Jaberzadeh, S. Reliability of Motor Evoked Potentials Induced by Transcranial Magnetic Stimulation: The Effects of Initial Motor Evoked Potentials Removal. *Basic Clin Neurosci* **8**, 43-50, doi:10.15412/J.BCN.03080106 (2017).
- 28 Ellaway, P. H. *et al.* Variability in the amplitude of skeletal muscle responses to magnetic stimulation of the motor cortex in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **109**, 104-113, doi:10.1016/s0924-980x(98)00007-1 (1998).
- 29 Brasil-Neto, J. P., Cohen, L. G. & Hallett, M. Central fatigue as revealed by postexercise decrement of motor evoked potentials. *Muscle Nerve* **17**, 713-719, doi:10.1002/mus.880170702 (1994).
- 30 Cavaleri, R., Schabrun, S. M. & Chipchase, L. S. The number of stimuli required to reliably assess corticomotor excitability and primary motor cortical representations using transcranial magnetic stimulation (TMS): a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* **6**, 48, doi:10.1186/s13643-017-0440-8 (2017).
- 31 Castillo Saavedra, L., Mendonca, M. & Fregni, F. Role of the primary motor cortex in the maintenance and treatment of pain in fibromyalgia. *Med Hypotheses* **83**, 332-336, doi:10.1016/j.mehy.2014.06.007 (2014).
- 32 Botelho, L. M. *et al.* A Framework for Understanding the Relationship between Descending Pain Modulation, Motor Corticospinal, and Neuroplasticity Regulation Systems in Chronic Myofascial Pain. *Front Hum Neurosci* **10**, 308, doi:10.3389/fnhum.2016.00308 (2016).

- 33 Mehta, S., McIntyre, A., Guy, S., Teasell, R. W. & Loh, E. Effectiveness of transcranial direct current stimulation for the management of neuropathic pain after spinal cord injury: a meta-analysis. *Spinal Cord* **53**, 780-785, doi:10.1038/sc.2015.118 (2015).
- 34 Andrade, D. C., Borges, I., Bravo, G. L., Bolognini, N. & Fregni, F. Therapeutic time window of noninvasive brain stimulation for pain treatment: inhibition of maladaptive plasticity with early intervention. *Expert Rev Med Devices* **10**, 339-352, doi:10.1586/erd.12.90 (2013).
- 35 Hsieh, J. C., Belfrage, M., Stone-Elander, S., Hansson, P. & Ingvar, M. Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain* **63**, 225-236, doi:10.1016/0304-3959(95)00048-w (1995).
- 36 Iadarola, M. J. *et al.* Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. *Pain* **63**, 55-64, doi:10.1016/0304-3959(95)00015-k (1995).
- 37 Wrigley, P. J. *et al.* Neuropathic pain and primary somatosensory cortex reorganization following spinal cord injury. *Pain* **141**, 52-59, doi:10.1016/j.pain.2008.10.007 (2009).
- 38 Gustin, S. M., Wrigley, P. J., Siddall, P. J. & Henderson, L. A. Brain anatomy changes associated with persistent neuropathic pain following spinal cord injury. *Cereb Cortex* **20**, 1409-1419, doi:10.1093/cercor/bhp205 (2010).
- 39 Moisset, X. & Bouhassira, D. Brain imaging of neuropathic pain. *Neuroimage* **37 Suppl 1**, S80-88, doi:10.1016/j.neuroimage.2007.03.054 (2007).
- 40 Wrigley, P. J. *et al.* Longstanding neuropathic pain after spinal cord injury is refractory to transcranial direct current stimulation: a randomized controlled trial. *Pain* **154**, 2178-2184, doi:10.1016/j.pain.2013.06.045 (2013).
- 41 Oliviero, A. *et al.* Effects of aging on motor cortex excitability. *Neurosci Res* **55**, 74-77, doi:10.1016/j.neures.2006.02.002 (2006).
- 42 Bhandari, A. *et al.* A meta-analysis of the effects of aging on motor cortex neurophysiology assessed by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* **127**, 2834-2845, doi:10.1016/j.clinph.2016.05.363 (2016).
- 43 Chagas, A. P. *et al.* Cortical excitability variability: Insights into biological and behavioral characteristics of healthy individuals. *J Neurol Sci* **390**, 172-177, doi:10.1016/j.jns.2018.04.036 (2018).
- 44 Fresnoza, S., Paulus, W., Nitsche, M. A. & Kuo, M. F. Nonlinear dose-dependent impact of D1 receptor activation on motor cortex plasticity in humans. *J Neurosci* **34**, 2744-2753, doi:10.1523/JNEUROSCI.3655-13.2014 (2014).
- 45 Stagg, C. J. *et al.* Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci* **29**, 5202-5206, doi:10.1523/JNEUROSCI.4432-08.2009 (2009).

46 Nitsche, M. A. *et al.* Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans. *Biol Psychiatry* **66**, 503-508, doi:10.1016/j.biopsych.2009.03.022 (2009).

47 McLaren, M. E., Nissim, N. R. & Woods, A. J. The effects of medication use in transcranial direct current stimulation: A brief review. *Brain Stimul* **11**, 52-58, doi:10.1016/j.brs.2017.10.006 (2018).

48 Ziemann, U., Lonnecker, S., Steinhoff, B. J. & Paulus, W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* **40**, 367-378, doi:10.1002/ana.410400306 (1996).

49 Rizzo, V. *et al.* Modification of cortical excitability induced by gabapentin: a study by transcranial magnetic stimulation. *Neurol Sci* **22**, 229-232, doi:10.1007/s100720100002 (2001).

FIGURE LEGENDS

Figure 1 - *Between-days* MEP-quotient variation

Figure 2 - Individual *MEP-quotient* variation D1-D5

TABLE LEGENDS

Table 1 | Clinical characteristics

Table 2 | Within-day MEP-quotient and post hoc at D3 and D5

Table 3 | Between-days MEP-quotient and post hoc at 25MIN and 30MIN

Table 4 | Individual between-days MEP-quotient analysis

FIGURE LEGENDS

Figure 1 - *Between-days* MEP-quotient variation

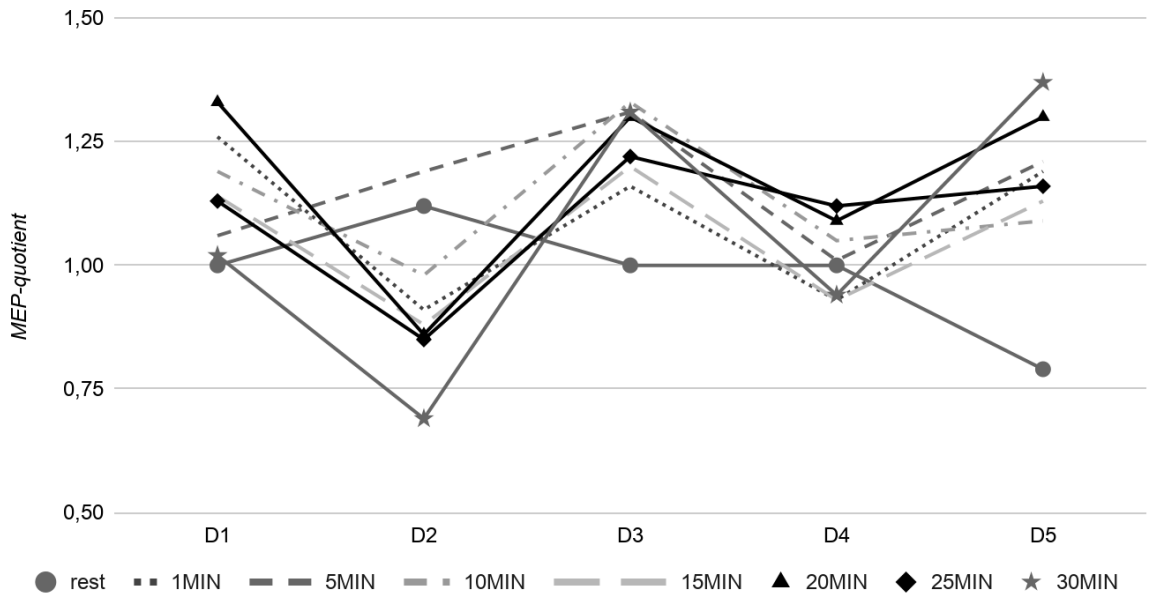


Figure 2 - Individual *MEP-quotient* variation D1-D5

participants 2, 6 and 8 with positive *MEP-quotient* variation

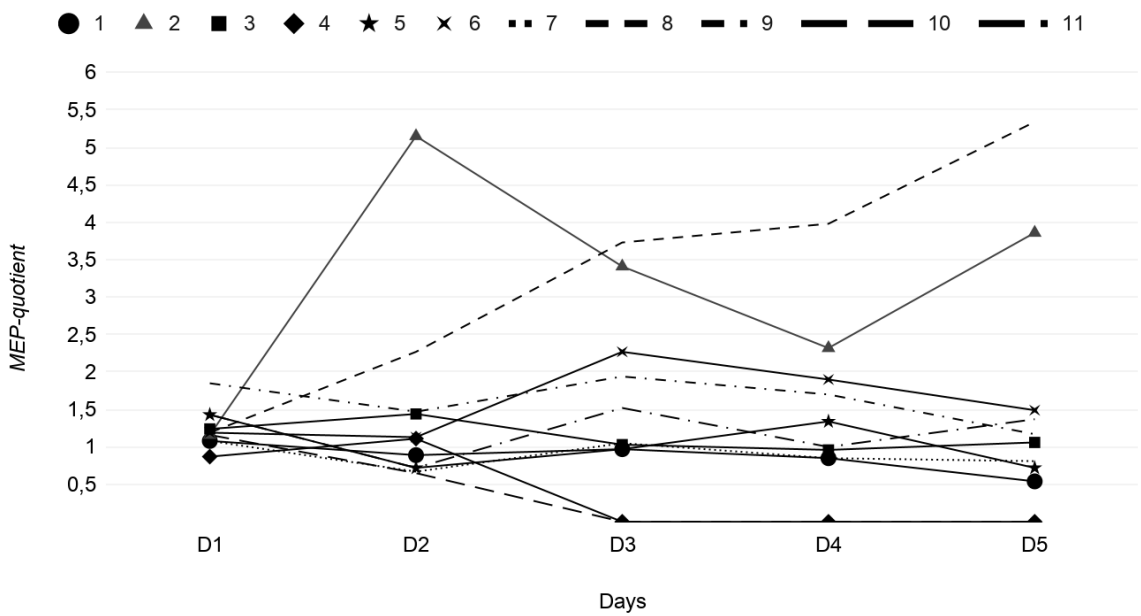


TABLE LEGENDS

Table 1 | Clinical characteristics

	<i>years (SD)</i>
Age	42 (\pm 13.3)
Time since injury/pain	6 (\pm 3.9)
Baseline VAS score	6 (\pm 1.2)

	<i>n (%)</i>
Sex (male)	7 (63.6)
SCI etiology	
Vehicle accident	3 (28)
Falls	1 (9)
Gun shot trauma	4 (36)
Other traumatic	1 (9)
Non-traumatic	2 (18)
SCI classification (AIS)	
Motor complete (A-B)	9 (82)
Motor incomplete (C-D)	2 (18)
Pain location	
Below level SCINP	5 (45,5)
At level SCINP	5 (45,5)
Below and At Level SCINP	1 (9)
Medication*	
Gabapentinoids	11 (100)
Antidepressants**	8 (73%)
Opioids	2 (18)
Muscle relaxants (baclofen)	1 (9)
Benzodiazepines	1 (9)

AIS - American Spinal Cord Injury Impairment Scale; VAS - Visual Analog Scale

*participants could be in use of more then one class of medication; ** tricyclic or serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors;

Table 2 | *Within-day* MEP-quotient and *post hoc* at D3 and D5

Day	<i>p</i> Value	Time-point measures	D3		D5	
			<i>Median ratio (IQR)</i>	<i>p</i> Value	<i>Median ratio (IQR)</i>	<i>p</i> Value
D1	0.24	1MIN	1.16 (0.83;1.44)	0.47	1.19 (1.03;1.36)	0.10
D2	0.41	5MIN	1.31 (1.11;1.57)	0.05*	1.21 (0.99; 1.96)	0.026*
D3	0.02*	10MIN	1.33 (0.93;1.57)	0.09	1.09 (0.85; 1.36)	0.42
D4	0.28	15MIN	1.2 (1.08;1.7)	0.06	1.13 (1.08;1.36)	0.05*
D5	0.06*	20MIN	1.3 (0.71;1.43)	0.15	1.3 (1.11;1.36)	0.07
		25MIN	1.22 (0.88;1.32)	0.18	1.16 (0.89; 2.26)	0.10
		30MIN	1.31 (1.12;1.76)	0.03*	1.37 (1.22; 2.0)	0.01*

* statistical difference at $p = 0.05$

Table 3 | *Between-days* MEP-quotient and *post hoc* at 25MIN and 30MIN

Time-point measures	<i>p</i> Value	25MIN	30MIN
---------------------	----------------	-------	-------

<i>resting</i>	0.508	Day	Median ratio (IQR)	p Value	Day	Median ratio (IQR)	p Value
1MIN	0.645	D1	1.13 (1.05; 1.81)	0.026*	D1	1.02 (0.89; 1.64)	0.213
5MIN	0.38	D2	0.9 (0.59; 1.5)	0.756	D2	0.91 (0.64; 1.63)	0.929
10MIN	0.206	D3	1.03 (1.01; 3.06)	0.026*	D3	1.63 (1.59; 2.42)	0.003*
15MIN	0.315	D4	1.12 (1.08; 1.63)	0.009*	D4	1.4 (1.17; 1.87)	0.008*
20MIN	0.217	D5	1.11 (0.71; 2.13)	0.229	D5	1.42 (1.42; 2.65)	0.012*
25MIN	0.025*						
30MIN	0.002*						

* statistical difference at $p = 0.05$
IQR - interquartile range

Table 4 | Individual *between-days* MEP-quotient analysis

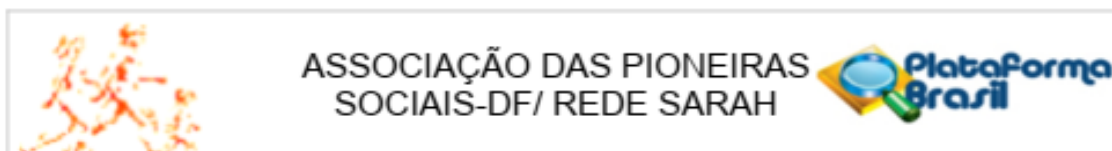
Participant	Day	Median ratio (IQR)	p Value	post hoc p Value
1	D1	1.05 (1 - 1.18)	0,00*	D1 x D2 0,02*
	D2	0.9 (0.83 - 1)		D1 x D3 0,09*
	D3	0.96 (0.9 - 1.06)		D1 x D4 0,01*
	D4	0.86 (0.71 - 0.97)		D1 x D5 0,01*
	D5	0.58 (0.72 - 0.98)		
2	D1	1.03 (0.82 - 1,55)	0,02*	D1 x D2 0,01*
	D2	4.92 (2.39 - 7.84)		D1 x D3 0,26
	D3	2.65 (0.69 - 4.76)		D1 x D4 0,05*
	D4	2.16 (1.31 - 3.29)		D1 x D5 0,01*
	D5	3.76 (3.05 - 4.86)		
3	D1	1.16 (1 - 1.48)	0,5	-
	D2	1.28 (0.98 - 1.81)		
	D3	1.08 (0.67 - 1.08)		
	D4	0.98 (0.66 - 1.15)		
	D5	1.02 (0.7 - 1.41)		
4**	D1	0.82 (0.78 - 1.01)	0,16	-
	D2	1.1 (0.94 - 1.26)		
	D3			
	D4			
	D5			
5	D1	1.43 (1 - 1.87)	0,00*	D1 x D2 0,01*
	D2	0.73 (0.59 - 0.86)		D1 x D3 0,03*
	D3	0.98 (0.85 - 1.01)		D1 x D4 0,61
	D4	1.29 (1.14 - 1.6)		D1 x D5 0,02*
	D5	0.7 (0.67 - 0.77)		
6	D1	1.2 (1.03 - 1.39)	0,00*	D1 x D2 0,53
	D2	1.13 (1.08 - 1.28)		D1 x D3 0,01*

	D3	2.32 (2 - 2.51)		D1 x D4 0,01*
	D4	1.93 (1.77 - 2.05)		D1 x D5 0,01*
	D5	1.5 (1.33 - 1.63)		
7	D1	0.99 (0.97 - 1.22)	0,06	-
	D2	0.6 (0.54 - 0.85)		
	D3	0.98 (0.82 - 1.02)		
	D4	0.84 (0.55 - 1.06)		
	D5	0.69 (0.37; 1.05)		
8	D1	1.14 (0.99 - 1.51)		D1 x D2 0,01*
	D2	2.29 (1.94 - 2.67)		D1 x D3 0,01*
	D3	3.67 (2.87 - 4.57)	0,00*	D1 x D4 0,01*
	D4	3.88 (3.44 - 4.92)		D1 x D5 0,01*
	D5	5.52 (4.48 - 6.25)		
9	D1	1.89 (1.71 - 2.11)		D1 x D2 0,122
	D2	1.47 (1.38 - 1.62)		D1 x D3 0,73
	D3	1.96 (1.5 - 2.42)	0,01*	D1 x D4 0,29
	D4	1.64 (1.52 - 1.88)		D1 x D5 0,03*
	D5	1.08 (0.82 - 1.36)		
10**	D1	1.14 (0.64 - 1.7)	0,15	-
	D2	0.65 (0.4 - 0.77)		
	D3			
	D4			
	D5			
11	D1	1.48 (1.02 - 1.62)		D1 x D2 0,01*
	D2	0.67 (0.61 - 0.87)		D1 x D3 0,89
	D3	1.18 (0.81 - 2.4)	0,01*	D1 x D4 0,09*
	D4	0.99 (0.69 - 1.31)		D1 x D5 0,44
	D5	1.15 (1.05 - 1.59)		

* statistical difference at $p = 0.05$

** dropouts after D2

ANEXO 2 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Associação das Pioneiras Sociais
(Rede Sarah)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Variabilidade da excitabilidade cortical após neuromodulação transcraniana não invasiva em pacientes com lesão medular e dor neuropática crônica

Pesquisador: VICTOR GOMIDE CARVALHO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 74796817.3.0000.0022

Instituição Proponente: ASSOCIACAO DAS PIONEIRAS SOCIAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Outros

Detalhe: novo TCLE

Justificativa: Novo TCLE com alterações textuais conforme parecer consubstanciado do CEP

Data do Envio: 09/02/2018

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.588.807

Apresentação da Notificação:

A dor neuropática crônica é considerada uma condição prevalente e de difícil manejo nos pacientes com lesão medular e com repercussões sobre a funcionalidade e qualidade de vida. Tem se buscado, portanto, tratamentos não farmacológicos na tentativa de modular o sistema de inibitório central da dor. Postula-se que a neuromodulação não invasiva por estimulação transcraniana por corrente contínua direta (tDCS) poderia ser uma ferramenta terapêutica adjuvante no tratamento da dor neuropática crônica nesses pacientes, nos casos em que a excitabilidade cortical fosse suscetível a tal modulação.

Objetivo da Notificação:

Avaliar a variabilidade da excitabilidade cortical aferida pela amplitude dos potenciais evocados motores seriados obtidos por meio de estimulação magnética transcraniana antes e após estimulação anódica transcraniana por corrente contínua do córtex motor (M1) - tDCS - em

Endereço: SMHS Quadra 301 Bloco B nº 45 Entrada A Edifício Pioneiras Sociais - Terceiro Andar
Bairro: SMHS **CEP:** 70.334-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3319-1494 **E-mail:** comiteeticapesquisa@sarah.br



Continuação do Parecer: 2.588.807

pacientes com lesão medular e dor neuropática crônicas. Em caso de variabilidade cortical significativa, relacionaremos esta variação aos confundidores clássicos da lesão medular (tempo de lesão, nível e extensão da lesão), uso de medicações de ação central e variação na intensidade da dor.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Esta pesquisa não agregará risco físico além do risco ao qual os pacientes serão expostos ao longo do tratamento de rotina que receberão (estudo do potencial evocado motor pela estimulação magnética transcraniana). A pesquisa pode sim acarretar risco psicológico mínimo decorrente de possível desconforto ou ansiedade para o paciente ao responder perguntas que envolvam informações sobre si. Este risco poderá ser minimizado com os esclarecimentos necessários por parte dos pesquisadores. O principal benefício desta pesquisa é a ampliação do conhecimento a respeito da aplicação da neuromodulação transcraniana não invasiva em pacientes com lesão medular e dor neuropática crônica.

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

Estudo observacional, prospectivo, com o objetivo de avaliar a excitabilidade cortical, aferida pela variação dos potenciais evocados motores (motor evoked potentials - MEP) por estimulação magnética transcraniana, antes e depois da aplicação de 5 sessões de estimulação transcraniana por corrente contínua direta (tDCS) em pacientes com lesão medular que estão em tratamento para dor neuropática crônica de moderada a alta intensidade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados e adequados.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O autor atendeu à PENDÊNCIA da revisão anterior. ANEXO NOVO TCLE.

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-APS recomenda aos Pesquisadores: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da

Endereço: SMHS Quadra 301 Bloco B nº 45 Entrada A Edifício Pioneiras Sociais - Terceiro Andar
Bairro: SMHS CEP: 70.334-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3319-1494 E-mail: comiteeticapesquisa@sarah.br



Continuação do Parecer: 2.588.807

pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP - APS de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se a favor da situação "APROVADO" para a notificação do projeto de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	TCLE_3.pdf	09/02/2018 14:14:06	VICTOR GOMIDE CARVALHO	Postado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 09 de Abril de 2018

Assinado por:
Mauren Alexandra Sampaio
(Coordenador)

Endereço: SMHS Quadra 301 Bloco B nº 45 Entrada A Edifício Pioneiras Sociais - Terceiro Andar
Bairro: SMHS CEP: 70.334-900
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3319-1494 E-mail: comiteeficapesquisa@sarah.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: “***Variabilidade da excitabilidade cortical após neuromodulação transcraniana não invasiva em pacientes com lesão medular e dor neuropática crônica***”

Prezado Sr(a),

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que estudará os efeitos da neuromodulação transcraniana por corrente direta contínua sobre a excitabilidade cortical em pacientes com lesão medular e dor neuropática crônicos.

Você foi selecionado(a) porque se enquadra nos seguintes critérios de inclusão: *Paciente com indicação clínica, pelo médico assistente, de realização de estimulação transcraniana por corrente contínua direta (ETCC) para tratamento de dor neuropática; idade igual ou acima de 18 anos; lesão medular traumática ou não traumática; nível de lesão igual ou abaixo de T1; dor exclusivamente neuropática abaixo ou no nível da lesão; tempo de lesão medular acima de 12 meses; tempo de dor neuropática acima de 12 meses; estar em uso de pelo menos uma classe de medicações para controle de dor (tricíclicos, e/ou anticonvulsivantes e/ou opióides); intensidade de dor maior ou igual a 4 na escala visual analógica da dor; não ter utilizado tratamentos alternativos ou de medicina complementar no mês anterior ao início do estudo (ervas, acupuntura) e não apresentar os seguintes critérios de exclusão: Evidência clínica de complicação secundária a lesão medular (progressão de lesão); uso ou abuso de drogas ilícitas; distúrbios psiquiátricos relatadas e não tratadas; déficit cognitivo significativo; histórico de perda de consciência ou amnésia pós-traumática no momento do trauma; falha ósseas da calota craniana; epilepsia; dispositivos implantados para tratamento de dor (neuroestimulador medular ou central; bomba implantável de medicamentos) prévios; marcapassos cardíacos, desfibriladores implantáveis ou outras próteses metálicas que contra indiquem a realização de estimulação magnética transcraniana.*

A sua participação neste estudo é voluntária e consiste em ser submetido a uma estimulação magnética transcraniana (EMT) para obtenção de potenciais evocados motores (PEM) seriados, antes e após as sessões de ETCC. A aplicação da EMT será realizada antes da primeira sessão de ETCC, sendo obtidos 20 PEM; posteriormente à primeira sessão, sendo obtidos 8 PEM (potencial evocado motor) (1 e 5 minutos após a sessão, e posteriormente a cada 5 minutos até 30 minutos após a sessão). Ao final da 5ª sessão de ETCC, também serão obtidos 8 PEM.

Você não receberá nenhum pagamento ou custeio direto ou indireto por participar deste estudo. As medidas de variação dos potenciais evocados motores não acarretam qualquer prejuízo do seguimento clínico do paciente na instituição.

As informações obtidas nesse estudo serão confidenciais, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação, quando da apresentação dos resultados em publicação científica ou educativa, uma vez que os resultados serão sempre apresentados como retrato de um grupo e não de uma

pessoa. Você poderá se recusar a participar ou a responder algumas das questões a qualquer momento, não havendo nenhum prejuízo pessoal ou para o seu tratamento nesta Instituição, se esta for a sua decisão.

Os resultados desta pesquisa servirão para traçar um perfil de plasticidade cerebral (excitabilidade cortical modulável ou não) dos pacientes com dor crônica neuropática e lesão medular.

Você receberá uma via deste termo onde consta o telefone e endereço do pesquisador responsável, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Pesquisador responsável:

Victor Gomide Carvalho

SHIN QL 13 Área Especial C – Sarah Lago Norte

Telefone: 3319-1884/1885.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Associação das Pioneiras Sociais, que poderá ser contatado em caso de questões éticas, pelo telefone: (61) 3319-1494 ou email: comiteeticapesquisa@sarah.br.

Nome do participante (em letra de forma)

Assinatura do participante ou representante legal

Data

VICTOR GOMIDE CARVALHO

Assinatura do pesquisador

Data

ANEXO 4 - Planilha para coleta de dados

ID	PARA ALTO	PARA BAIXO	COMPLETO	INCOMPLETO	NÍVEL DE LESÃO	AIS A	AIS B	AIS C

NORTRIPTILINA OPIOIDE	TRAMADOL	METADONA	ANTIESPÁSTICO	TIZANIDINA	BACLOFENO	BENZODIAZEPÍNICOS	CLONAZEPAM

DATA LESÃO	data atual	TEMPO DE LESÃO	TEMPO LESÃO (ANOS)	IDADE	TRAUMÁTICO	NAO TRAUMÁT

ANEXO 5 – Planilha de coleta PEM (paciente individual)

ID	D1 - REPOUSO	D1 - 1MIN	D1 - 5MIN	D1 - 10MIN	D1 - 15MIN	D1 - 20MIN	D1 - 25MIN	D1 - 30MIN
1	963	1446	1130	1532	1387	1639	1191	1120
1	1666	1607	1243	1476	1512	1136	1156	1012
1	1417	1611	1183	1249	1333	1168	1463	1122
1	1300	1256	1323	1418	1296	1196	1248	1212
1	1413	1312	1152	1430	1241	1148	1197	1122
1	1357							
1	1189							
1	980							
1	1155							
1	1400							
1	974							
1	1245							
1	1058							
1	1235							
1	1115							
1	1136							
1	1012							
1	1246							
1	1116							
1	826							

MÉDIA	1190,150	1446,400	1206,200	1421,000	1353,800	1257,400	1251,000	1117,600
DESVIO-PADRÃO	199,90	163,71	77,91	106,09	103,23	214,53	122,98	70,90
MÍNIMO	826	1256	1130	1249	1241	1136	1156	1012
MÁXIMO	1666	1611	1323	1532	1512	1639	1463	1212

D2 - REPOUSO	D2 - 1MIN	D2 - 5MIN	D2 - 10MIN	D2 - 15MIN	D2 - 20MIN	D2 - 25MIN	D2 - 30MIN	D3 - REPOUSO
1738	114	1199	978	966	1070	874	1090	927
536	1018	1223	1152	984	1016	1536	834	1204
1486	1006	927	1452	1077	1159	1037	923	1175
1286	1008	878	1385	997	869	989	1233	823
1300	859	845	1155	852	1278	889	1396	982
1191								1040
1247								115
1185								1157
1359								1096
1479								878
1260								1154
1344								887
1189								857
1309								997
1229								916
1313								1045
1336								830
925								1016
1070								797
1203								1138

1249,250	801,000	1014,400	1224,400	975,200	1078,400	1065,000	1095,200	951,700
234,82	389,65	182,02	192,59	80,90	153,42	271,96	227,69	235,26
536	114	845	978	852	869	874	834	115
1738	1018	1223	1452	1077	1278	1536	1396	1204

D3 - 1MIN	D3 - 5MIN	D3 - 10MIN	D3 - 15MIN	D3 - 20MIN	D3 - 25MIN	D3 - 30MIN	D4 - REPOUSO	D2 - 1MIN
1064	787	1280	1293	1476	1002	1900	1463	1178
1251	1271	1526	1150	1313	1613	1307	1155	1164
1063	1035	1217	1146	1232	1060	1429	1108	1343
958	1231	933	1026	1088	1032	1098	1015	1254
1165	954	1375	1008	1079	1104	1062	1197	1336
							1029	
							948	
							1092	
							1046	
							1149	
							1439	
							1112	
							1054	
							1179	
							1181	
							1392	
							1115	
							1249	
							1241	
							1364	

1100,200	1055,600	1266,200	1124,600	1237,600	1162,200	1359,200	1176,400	1255,000
111,64	200,03	219,64	114,87	165,90	254,79	337,87	144,28	84,43
958	787	933	1008	1079	1002	1062	948	1164
1251	1271	1526	1293	1476	1613	1900	1463	1343

D4 - 5MIN	D4 - 10MIN	D4 - 15MIN	D4 - 20MIN	D4 - 25MIN	D4 - 30MIN	D5 - REPOUSO	D5 - 1MIN	D5 - 5MIN
934	867	1003	646	1196	1075	748	340	817
813	1082	964	842	1187	859	498	618	895
785	1115	1007	886	1247	973	728	468	659
822	1201	846	827	924	954	749	283	508
972	886	1227	1020	1010	174	683	521	498
						807		
						511		
						617		
						574		
						582		
						723		
						781		
						569		
						473		
						576		
						700		
						683		
						661		
						716		
						338		

865,200	1030,200	1009,400	844,200	1112,800	807,000	635,850	446,000	675,400
82,41	147,03	137,98	134,38	138,43	362,07	119,74	135,55	178,91
785	867	846	646	924	174	338	283	498
972	1201	1227	1020	1247	1075	807	618	895

ANEXO 6 - Planilha quociente-PEM (normalização individual)

tempo	D1 - REPOUSO	D1	D2	D3	D4	D5		
repouso		1190,2	1190,2	1249,3	951,7	1176,4	635,9	
1MIN		1190,2	1446,4	801,0	1100,2	1255,0	446,0	
5MIN		1190,2	1206,2	1014,4	1055,6	865,2	675,4	
10MIN		1190,2	1421,0	1224,4	1266,2	1030,2	693,4	
15MIN		1190,2	1353,8	975,2	1124,6	1009,4	686,0	
20MIN		1190,2	1257,4	1078,4	1237,6	844,2	579,0	
25MIN		1190,2	1251,0	1065,0	1162,2	1112,8	740,8	
30MIN		1190,2	1117,6	1095,2	1359,2	807,0	688,8	
MÉDIA GRUPO		1190,15	1280,44	1062,86	1157,16	1012,53	643,16	
NORMALIZAÇÃO A PARTIR DE BASELINE_D1								
ID	D1	D2	D3	D4	D5			
repouso	1,00	1,05	0,80	0,99	0,53			
1MIN	1,22	0,67	0,92	1,05	0,37			
5MIN	1,01	0,85	0,89	0,73	0,57			
10MIN	1,19	1,03	1,06	0,87	0,58			
15MIN	1,14	0,82	0,94	0,85	0,58			
20MIN	1,06	0,91	1,04	0,71	0,49			
25MIN	1,05	0,89	0,98	0,93	0,62			
30MIN	0,94	0,92	1,14	0,68	0,58			
	1,08	0,89	0,97	0,85	0,54			
	REPOUSO	1MIN	5MIN	10MIN	15MIN	20MIN	25MIN	30MIN
D1	1,00	1,22	1,01	1,19	1,14	1,06	1,05	0,94
D2	1,05	0,67	0,85	1,03	0,82	0,91	0,89	0,92
D3	0,80	0,92	0,89	1,06	0,94	1,04	0,98	1,14
D4	0,99	1,05	0,73	0,87	0,85	0,71	0,93	0,68
D5	0,53	0,37	0,57	0,58	0,58	0,49	0,62	0,58