

UNIVERSIDADE DE TAUBATÉ
Viviane Cristina Tomaz Correa

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA
(ETCC) NO MANEJO DA DOR NEUROPÁTICA CRÔNICA APÓS LESÃO
MEDULAR: revisão sistemática**

Taubaté
2023

UNIVERSIDADE DE TAUBATÉ
Viviane Cristina Tomaz Correa

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA
(ETCC) NO MANEJO DA DOR NEUROPÁTICA CRÔNICA APÓS LESÃO
MEDULAR: revisão sistemática**

Trabalho de Monografia apresentado para
obtenção de certificado de graduação pelo
curso de Fisioterapia do Departamento de
Fisioterapia da Universidade de Taubaté.

Orientadora: Prof.^a M^a. Karla Rodrigues
Cavalcante

Taubaté

2023

**SISTEMA INTEGRADO DE BIBLIOTECAS – SIBI
GRUPO ESPECIAL DE TRATAMENTO DA INFORMAÇÃO – GETI
UNIVERSIDADE DE TAUBATÉ**

C824e Corrêa, Viviane Cristina Tomaz
Efeitos da estimulação transcraniana por corrente
contínua (ETCC) no manejo da dor neuropática crônica após
lesão medular: revisão sistemática. / Viviane Cristina Tomaz
Corrêa. -- 2023.
36 f. : il.

Monografia (graduação) - Universidade de
Taubaté, Departamento de Biociências, 2023.
Orientação: Profa. Ma. Karla Rodrigues Cavalcante,
Departamento de Fisioterapia.

1. Lesão medular. 2. Estimulação transcraniana. 3. Dor
neuropática. I. Universidade de Taubaté. Departamento de
Fisioterapia. II. Título.

CDD -615.82

Viviane Cristina Tomaz Correa

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA
(ETCC) NO MANEJO DA DOR NEUROPÁTICA CRÔNICA APÓS LESÃO
MEDULAR: revisão sistemática**

Trabalho de Graduação apresentado ao Departamento de Fisioterapia da Universidade de Taubaté, como parte dos requisitos para obtenção do título de Fisioterapeuta.

Orientador: Profa. Ma Karla Rodrigues Cavalcante


Data: 29/07/2023

Resultado: Aprovado

BANCA EXAMINADORA

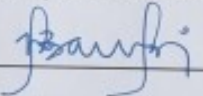
Profa. Ma Karla Rodrigues Cavalcante

Universidade de Taubaté

Assinatura 

Profa. Ma. Nadiely Silva Barros Diniz

Universidade de Taubaté

Assinatura 

Fst Ana Gabriela da Silva

Universidade de Taubaté

Assinatura 

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, fonte de toda sabedoria e inspiração, por guiar meus passos e iluminar meu caminho durante esta jornada.

Ao meu amado esposo, Carlos Gross, pelo incentivo, compreensão e apoio que foram fundamentais para eu superar os desafios e me manter motivada ao longo da minha vida acadêmica. Aos meus pais, Cristina e Marcelino, e ao meu irmão Guilherme, por todo amor, suporte e dedicação e por serem minha fonte de inspiração para trilhar meus caminhos.

Minha sincera gratidão à minha orientadora Karla, que dedicou seu tempo, conhecimento e orientação para me guiar. Sou imensamente grata pela sua disponibilidade em compartilhar sua experiência e seu conhecimento para me auxiliar na conclusão deste trabalho.

RESUMO

A medula espinhal é uma estrutura localizada no canal vertebral responsável por importantes funções como realizar o controle motor e o processamento de informações como temperatura, pressão e dor. A lesão medular (LM), que pode ter origem traumática ou não traumática, é definida como toda injúria nas estruturas da medula espinhal. A LM apresenta uma variedade de disfunções, como as neurológicas, o comprometimento motor, a perda sensorial e outras disfunções que impactam negativamente na qualidade de vida desses pacientes. Além do comprometimento da função motora, os indivíduos com LM podem apresentar dor neuropática crônica. As intervenções farmacológicas são o método mais utilizado para o alívio da dor neuropática associada à LM, no entanto, esses medicamentos costumam ser ineficazes no alívio completo da dor neuropática e apresentam riscos potenciais para diversos efeitos colaterais. A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) é um dos recursos que podem ser utilizados com a finalidade do manejo da dor neuropática de indivíduos com LM. A ETCC age modulando a taxa de disparo dos neurônios e tem o potencial de aumentar a excitabilidade do córtex motor e das vias corticoespinhais. Esta revisão sistemática teve como objetivo investigar o efeito da ETCC comparada à aplicação de placebo no manejo da dor neuropática em pacientes com LM. Foi utilizada a estratégia PICOT para definir os critérios de inclusão e o procedimento de seleção dos artigos. As buscas foram realizadas no período de junho de 2022 na base de dados “PubMed”, com as palavras-chave em inglês: “spinal cord injury”, “tDCS”, “pain” and “neuropathic pain”. Não foram estabelecidos limites de data de publicação dos artigos. Foram incluídos nesta revisão cinco artigos que apresentavam todos os critérios de inclusão. Os trabalhos selecionados faziam referência ao controle da dor neuropática em pacientes com LM. Os resultados dessa revisão indicam que a ETCC não altera o desfecho da dor neuropática nas análises a longo prazo. Embora alguns estudos tenham demonstrado uma redução do nível basal de dor intragrupo ou quando a ETCC foi associada a outra técnica de terapia ativa, a diferença entre os grupos não foi significativa. Os estudos incluídos nesta revisão possuem amostras pequenas e com grande heterogeneidade no número de aplicações. Conclui-se que não há evidências que a ETCC ativa seja superior a aplicação de placebo no manejo da dor neuropática crônica em pacientes com LM.

Palavras-chave: Lesão Medular. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua. Dor. Dor Neuropática.

ABSTRACT

The spinal cord is a structure located on the spinal canal responsible for important functions, such as perform motor control and processing information as temperature, pressure, and pain. The spinal cord injury (SCI), which may have traumatic or non-traumatic source, is defined as every injury in the spinal cord structures. The SCI causes a series of malfunctions, such as neurological, motor compromise, sensory loss, and other malfunctions that negatively impact those patients' quality of life. Besides motor functions compromise, individuals with SCI may present chronic neuropathic pain. Pharmacological interventions are the most used method for relieving neuropathic pain associated with SCI, however these drugs usually are ineffective on the neuropathic pain complete relief and present risks of causing several collateral damages. The Transcranial Direct Current Stimulation (TDCS) is one of the resources that may be used with the objective of controlling neuropathic pain in individuals with SCI. The TDCS acts modulating the neurons firing rate and has the potential of augmenting motor cortex and corticospinal pathways excitability. This systematic review had as goal investigate the effects of TDCS and compare it with administration of placebo for neuropathic pain control in patients with SCI. The PICOT strategy was used to define the addition criteria and the article selection procedure. The research was accomplished in June, 2022 in "PubMed"s database, using the following English keywords: "spinal cord injury", "tDCS", "pain" and "neuropathic pain". Articles publication's date limits were not defined. Five articles which satisfied all adding criteria were included in this review. The selected researches reference neuropathic pain control in patients with SCI. This review's results indicate that TDCS does not change the outcome of neuropathic pain long term analysis. Although some studies stated a pain base level drop in some groups or when TDCS was associated with another active therapy method, the difference between groups was not meaningful. The studies included in this review use small samples with large diversity of applications amount. It is concluded, therefore, that there is no evidence that active TDCS is superior of placebo administration on neuropathic pain control in patients with SCI.

Keywords: Spinal Cor Injury. Transcranial Direct Current Stimulation. Pain. Neuropathic Pain.

LISTA DE ABREVIações

- ASIA – Associação Americana de Lesões Espinhais
- BDI – Inventário da Depressão de Beck
- BreESTim – Estímulo Elétrico dado pela Respiração
- CGI – Avaliação Clínica Global
- ECR – Ensaio Clínico Randomizado
- EMT – Estimulação Magnética Transcraniana
- ETCC – Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
- EVA – Escala Visual Analógica
- IASP – Associação Internacional para Estudo da Dor
- GC – Grupo Controle
- GE – Grupo Experimental
- LM – Lesão Medular
- MEEM – Mini Exame do Estado Mental
- NPS – Escala de Dor Neuropática
- NRS – Inventário de Sintomas da Dor
- PGA – Avaliação Clínica Global do Paciente
- PHQ-9 – Questionário de Saúde do Paciente
- SNC – Sistema Nervoso Central
- SWLS – Escala de Satisfação com a Vida

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Descrição das estratégias PICOT	18
TABELA 2 – Critérios de avaliação PEDro	20
TABELA 3 – Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos	22
TABELA 4 – Síntese dos estudos incluídos	23

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVO	13
3 REFERENCIAL TEÓRICO	14
4 METODOLOGIA	18
4.1 Critérios de seleção	18
4.2 Extração de dados	19
4.3 Avaliação da qualidade metodológica	19
5 RESULTADOS	21
6 DISCUSSÃO	28
7 CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

A medula espinhal é uma estrutura do sistema nervoso, localizada no interior do canal vertebral, sendo composta por fibras nervosas que conduzem e transmitem impulsos nervosos que tem como principais funções realizar o controle motor, receber e enviar informações sensoriais e controlar o sistema autonômico do organismo.^[1] A medula espinhal é responsável por receber, por meio das fibras aferentes, informações sensoriais como temperatura, pressão e dor, além de enviar pelas vias eferentes os comandos motores para que os músculos executem o movimento. Ademais, controla funções autonômicas como a respiração e a digestão.
[1,2]

A lesão medular (LM), ou lesão da medula espinhal pode ser definida como toda injúria às estruturas que compõem a medula espinhal.^[3] A etiologia pode ser de origem traumática, como nos casos de acidentes automobilísticos ou de ferimentos por arma de fogo, ou não traumática que corresponde aos casos de patologias, como os tumores e os acidentes vasculares, que afetam a medula espinhal ou suas estruturas adjacentes.^[2] A LM pode gerar uma variedade de disfunções, como o comprometimento motor, que pode ser a paraplegia ou tetraplegia, a perda sensorial, a disfunção autonômica, e os outros sintomas que acarretam uma importante limitação funcional.^[4] Após a LM o indivíduo torna-se totalmente ou parcialmente dependente para realizar suas atividades de vida diária, o que leva a uma série de desafios físicos e emocionais para a pessoa afetada, bem como para sua família e cuidadores.^[2,3] Além do comprometimento da função motora e sensorial abaixo do nível da lesão, os indivíduos com LM podem apresentar dor neuropática crônica, uma complicação secundária comum após a lesão.^[3]

De acordo com a Associação Internacional para Estudo da Dor (IASP), a dor é conceituada como “uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada ou não a uma lesão tecidual real ou potencial.”^[5] A dor pode ser classificada de acordo com o seu mecanismo fisiopatológico em dor nociceptiva em que há uma lesão nos tecidos que levam à ativação dos nociceptores, dor

nociplástica ocorre por meio da sensibilização da dor nos receptores de dor localizados no sistema nervoso central ou dor neuropática em que uma lesão ou disfunção gera alteração dos receptores dolorosos.^[6,7] Ainda segundo a IASP, a dor neuropática é originada por lesão ou patologia que acomete o sistema nervoso somatossensorial, que provoca alterações no processamento da informação nociceptiva no sistema nervoso central (SNC), e pode estar associada à hiperalgesia e à alodinia.^[3,7] Estima-se que, aproximadamente 61% das pessoas com LM apresentam dor neuropática crônica.^[8] A dor ainda é capaz de causar outros sintomas secundários aos indivíduos com LM, incluindo a depressão e a insônia, que também influenciam na diminuição da qualidade de vida do paciente.^[3,7]

As intervenções farmacológicas são o método mais utilizado para o alívio da dor neuropática associada à LM, de modo que medicamentos como antidepressivos, anticonvulsivantes e opioides são usados rotineiramente para promover analgesia nesses casos.^[3,7] No entanto, esses medicamentos costumam ser ineficazes no alívio completo da dor neuropática, além de apresentar riscos potenciais de causarem diversos efeitos colaterais por conta de sua toxicidade, tais como constipação, possíveis vícios e ulceração gástrica pelo uso prolongado.^[3,9]

Em razão da refratariedade da dor neuropática, somente de 30% a 50% dos pacientes reagem ao tratamento farmacológico, sendo que apenas de 4% a 6% conseguem alívio a longo prazo.^[10,11] Diante dessa condição, pesquisas para outras abordagens não farmacológicas se intensificaram nas últimas três décadas.^[12] Dentre esses estudos, destacam-se duas técnicas de neuromodulação, a estimulação magnética transcraniana (EMT) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), os quais são métodos não invasivos que consistem na distribuição de corrente magnética ou elétrica por meio de aparelhos.^[10] Ambas são técnicas de neuromodulação que podem ser vantajosas no manejo da dor neuropática por serem métodos não invasivos, apresentarem efeitos colaterais mínimos, de fácil aplicabilidade e acessível para a prática clínica.^[7]

A técnica de ETCC consiste em uma corrente elétrica de baixa intensidade (1-2 mA) oferecida por eletrodos, um ânodo e um cátodo, posicionados no couro cabeludo.^[13] A ETCC age modulando a taxa de disparo de neurônios, sendo que se

a estimulação for aplicada a partir do ânodo aumenta a excitabilidade do córtex, e o oposto ocorre se a estimulação for aplicada a partir do cátodo, diminuindo a excitabilidade do córtex.^[7]

Contudo, por tratar-se de uma técnica relativamente nova, é necessário avaliar cuidadosamente sua efetividade no tratamento da dor neuropática de pacientes com LM.^[10] Neste trabalho, será apresentada uma revisão sistemática cujo objetivo é investigar os efeitos da ETCC e compará-los com os efeitos de placebos na modulação da dor neuropática decorrente de LM.

2 OBJETIVO

Investigar o efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua comparada à aplicação de placebo no manejo da dor neuropática em pacientes com lesão medular, por meio de uma revisão sistemática.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

A lesão na medula espinhal é um acometimento grave que gera um grande impacto na vida do paciente e resulta em importantes repercussões nos âmbitos físico, psíquico e social.^[2] Denominam-se lesão medular (LM) os danos causados às estruturas localizadas no canal vertebral e que resultam em alterações motoras, sensitivas, autonômicas e até psicossociais.^[2,3]

De acordo com a Associação Americana de Lesões Espinhais (ASIA), classifica-se a LM como completa ou incompleta dependendo do nível e da proporção da lesão.^[3] Nos casos em que há lesão completa, o indivíduo não apresenta nenhum movimento nem sensibilidade abaixo do segmento atingido.^[12] Já nos casos em que há lesão incompleta, permanecem preservadas certas conexões entre a medula espinhal e o tronco encefálico, de modo que as manifestações clínicas apresentadas são específicas de acordo com cada caso.^[12] Ainda de acordo com a ASIA, as sequelas mais comuns causadas pela LM são a paralisia ou paresia dos membros, alterações dos reflexos superficiais e profundos, perda do controle esfinteriano e dor neuropática.^[12,14]

Embora a perda de movimento seja vista, pelos pacientes e cuidadores, como o comprometimento mais grave após a lesão, a dor neuropática é considerada uma das complicações mais impactantes,^[15] pois, além do sofrimento imediato que ela causa, também interfere diretamente na participação e no desempenho da recuperação, degradando significativamente a qualidade de vida do indivíduo e conseqüentemente a evolução do seu quadro.^[7,16]

Segundo a IASP, a dor é definida como “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial”.^[5] A dor pode ser classificada de acordo com os mecanismos fisiopatológicos em nociceptiva que ocorre por meio de uma lesão no tecido que gera a ativação dos nociceptores, nociplástica que está relacionada a sensibilização dos receptores de dor no sistema nervoso central e neuropática decorrente de lesão ou disfunção do sistema nervoso.^[5,17]

A dor neuropática resulta de danos ao sistema somatossensorial que produz impulsos nociceptivos anormais e que o cérebro passa a identificar como dor.^[18] Os circuitos neuronais localizados no tálamo também podem gerar e intensificar esses impulsos nociceptivos irregulares, resultando no processamento alterado da informação somatossensorial,^[19] acentuando sintomas como dormência, formigamento, calafrios, queimação, entre outros.^[20] A presença de dor é muito frequente em pessoas com LM. Estima-se que de 65 a 85% dos pacientes manifestam dor neuropática, e entre essas, aproximadamente 33% desenvolvem dor neuropática crônica, o que gera um quadro clínico extremamente incapacitante.^[14,15]

Os principais mecanismos que levam à sensibilização e posteriormente à dor na LM ainda não foram completamente compreendidos. Sabe-se que a dor neuropática resulta da percepção central que acomete as estruturas límbicas como o cíngulo anterior, córtex, hipocampo, além dos núcleos talâmicos.^[21] Dessa forma, quando ocorre o aumento da excitabilidade na medula espinhal, gera-se uma informação nociceptiva nas estruturas cerebrais, que por sua vez é identificada como um estímulo doloroso.^[18] Possivelmente, os circuitos neuronais localizados no tálamo também podem gerar e ampliar esses impulsos nociceptivos irregulares, o que resulta em alterações no sistema somatossensorial.^[18,21]

Ainda que existam diversos métodos de tratamento para a dor advinda da lesão central, sendo o farmacológico o mais comum, estudos de ensaios clínicos randomizados (ECR), como o de Fregni e colaboradores,^[22] apontam que apenas um terço dos pacientes obtêm um alívio significativo de pelo menos 50% da dor.^[19, 22] Além de não atingirem uma boa eficácia com o tratamento medicamentoso, o uso prolongado de fármacos pode acarretar efeitos colaterais, tais como dependência, abstinência, constipação e sedação.^[9,14] Diante disso, estudam-se por meio dos ECR métodos de tratamento, como a neuromodulação, por exemplo, que sejam capazes de converter ou modular o circuito somatossensorial para a remodelação dessa via neural e que, conseqüentemente, sejam eficazes no tratamento da dor neuropática.^[18]

A neuromodulação é uma técnica de tratamento que começou a ser pesquisada e aplicada na área da saúde por tratar-se de um método terapêutico

utilizado em diversas disfunções neurológicas, cujo potencial é capaz de gerar efeitos que induzem a transmissão de sinais de forma excitatória, inibitória ou modulatória dos circuitos neuronais por meio de aparelhos invasivos ou não invasivos que funcionam por métodos químicos ou por eletricidade.^[10,12] Dentre as técnicas, destacam-se a estimulação magnética transcraniana (EMT) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), que são métodos não invasivos para neuromodulação da dor.^[6]

A ETCC é uma técnica não invasiva de estimulação do córtex que foi elaborada com o propósito de modular a atividade do cérebro e da medula espinhal a fim de estimular a neuroplasticidade.^[2,16] Esse método tem sido aplicado como tratamento em inúmeras patologias neurológicas e psiquiátricas, como na depressão, nos distúrbios cognitivos e na dor crônica.^[23] A técnica consiste em uma aplicação de corrente contínua de baixa intensidade (1-2mA) com dois eletrodos (um cátodo e um ânodo) posicionados no couro cabeludo. Como seus efeitos colaterais não causam lesão tecidual, são leves e transitórios, é considerada um método de tratamento seguro, desde que utilizada de maneira adequada.^[11,19]

A eficácia do efeito modulador da estimulação do córtex depende da polaridade dos eletrodos. Quando um estímulo é aplicado do ânodo ao córtex motor primário (M1), o potencial de membrana se despolariza, aumentando assim a excitabilidade do córtex. A estimulação aplicada a partir do cátodo causa hiperpolarização, o que reduz a excitabilidade cortical.^[11,19] A direção do campo elétrico é determinada pela magnitude, localização e polaridade da corrente. Para que a aplicação seja efetiva, os eletrodos devem ser posicionados adequadamente para favorecer o fluxo de corrente elétrica do ânodo em direção ao cátodo.^[11]

A ETCC anódica é a técnica escolhida mais frequente no tratamento da dor neuropática,^[21] pois estudos como os de Li et al.,^[14] demonstraram que é provável que a ETCC anódica sobre o córtex motor primário (M1) module principalmente a excitabilidade das vias do tálamo, córtex somatossensorial, bem como ative o sistema límbico. Desta maneira, a ETCC é capaz de reduzir ou até mesmo suspender o processamento nociceptivo e modificar a percepção sensorial, alterando o limiar da dor.^[11,14] Para tal, o posicionamento do anodo ocorre sobre o

córtex motor primário e cátodo em contato com a área supraorbital contralateral, com uma intensidade de corrente de 1mA a 2mA por 20 minutos.^[13]

Na última década, intensificaram-se os estudos acerca da ETCC na analgesia de pacientes com LM, visto que, são acometidos pela dor neuropática. Sendo assim, a ETCC mostra ser uma técnica promissora que, por ser capaz de favorecer a neuroplasticidade, tem potencial de aumentar a excitabilidade do córtex motor e das vias corticoespinhais para modular e conseqüentemente diminuir a dor.^[23,24]

4 METODOLOGIA

A presente pesquisa trata-se de uma revisão sistemática na qual a estratégia utilizada foi a PICOT (P = paciente, I = intervenção, C = comparativo, O = desfecho de interesse, T = tempo) para definir a pergunta do estudo, com a finalidade de apurar os critérios e procedimentos de seleção das pesquisas. A pergunta elaborada foi: Em pacientes com LM crônicos a ETCC é melhor que aplicação de placebo na melhora da dor neuropática?

Tabela 1: Descritores utilizados no PICOT

P	Indivíduos com LM, independente de idade e sexo
I	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC)
C	Placebo
O	Manejo da dor neuropática
T	Pacientes crônicos

Fonte: Autoria própria

Para realização deste estudo foram incluídos ensaios clínicos randomizados comparando os efeitos do uso da ETCC ao uso de placebo. As buscas ocorreram no período de junho a dezembro de 2022 nas bases de dados “Physiotherapy Evidence Database” (PEDro) e “PubMed”. As palavras-chave utilizadas foram: em inglês (spinal cord injury, tDCS, pain and neuropathic pain).

4.1 Critérios de seleção

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR), com participantes com mais de seis meses após a LM. Não foram estabelecidos limites de data de publicação para os artigos. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada por meio da Escala PEDro.

A presente pesquisa foi elaborada por três autores e foram incluídos ECR em que os participantes apresentaram pelo menos seis meses desde a LM. Foram excluídos os artigos cuja variável de desfecho não era a analgesia, que não estudavam pacientes crônicos pós LM e que não compararam o tratamento utilizando ETCC ao utilizando placebo na modulação da dor em paciente com LM e que usassem apenas uma aplicação de ETCC. Não houve limitação da data de publicação dos artigos como critério de inclusão no estudo.

Após a busca na base de dados, os artigos nos quais o título correspondia ou fazia menção aos critérios de inclusão foram selecionados. Dois autores analisaram os resumos dos trabalhos e selecionaram aqueles que cumpriam os critérios de inclusão conforme definido pela equipe. Em caso de discordância entre os autores, procedeu-se à leitura na íntegra. Quando ainda persistiu dúvida sobre a inclusão ou não do estudo no presente trabalho, a decisão foi tomada pelo terceiro autor.

Ademais, foi realizada busca manual nas referências bibliográficas selecionadas e, sobretudo, nos trabalhos de revisão sistemática que corresponderam às buscas.

4.2 Extração de dados

Foi utilizado um formulário que continha itens pré-definidos, pelos autores deste trabalho, para extração de dados dos artigos, tais como: nomes dos autores, ano de publicação, tempo transcorrido após LM, classificação da ASIA, número de sujeitos do grupo controle (GC), e do grupo experimental (GE), tipo de ETCC, local onde a estimulação foi aplicada, número de sessões, intervenção nos GC e GE, desfecho principal, desfecho secundário, resultado do desfecho intragrupo e intergrupo e, por fim, conclusão.

4.3 Avaliação da qualidade metodológica

A Escala PEDro foi utilizada para avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos nesta pesquisa. O objetivo da escala é qualificar, por meio de uma

nota de 0 a 10, os estudos, o que auxilia os pesquisadores a identificar a qualidade deles. Para essa avaliação, foram utilizados os critérios conforme descritos na Tabela 2, a seguir.

Tabela 2: Critérios de avaliação PEDro.

Itens
Os critérios de elegibilidade foram especificados?
Os sujeitos foram distribuídos aleatoriamente por grupos (num estudo cruzado, os sujeitos foram colocados em grupos de forma aleatória de acordo com o tratamento recebido?)
A alocação dos sujeitos foi secreta?
Inicialmente, os grupos eram semelhantes no que diz respeito aos indicadores de prognóstico mais importantes?
Todos os sujeitos participaram de forma cega no estudo?
Todos os terapeutas que administraram a terapia fizeram-no de forma cega?
Todos os avaliadores que mediram pelo menos um resultado-chave, fizeram-no de forma cega?
Mensurações de, pelo menos, um resultado-chave foram obtidas em mais de 85% dos sujeitos inicialmente distribuídos pelos grupos?
Todos os sujeitos a partir dos quais se apresentaram mensurações de resultados receberam o tratamento ou a condição de controle conforme a alocação ou, quando não foi esse o caso, fez-se a análise dos dados para, pelo menos, um dos resultados-chave por “intenção de tratamento”?
Os resultados das comparações estatísticas intergrupos foram descritos para, pelo menos, um resultado-chave?
O estudo apresenta tanto medidas de precisão como medidas de variabilidade para, pelo menos, um resultado-chave?

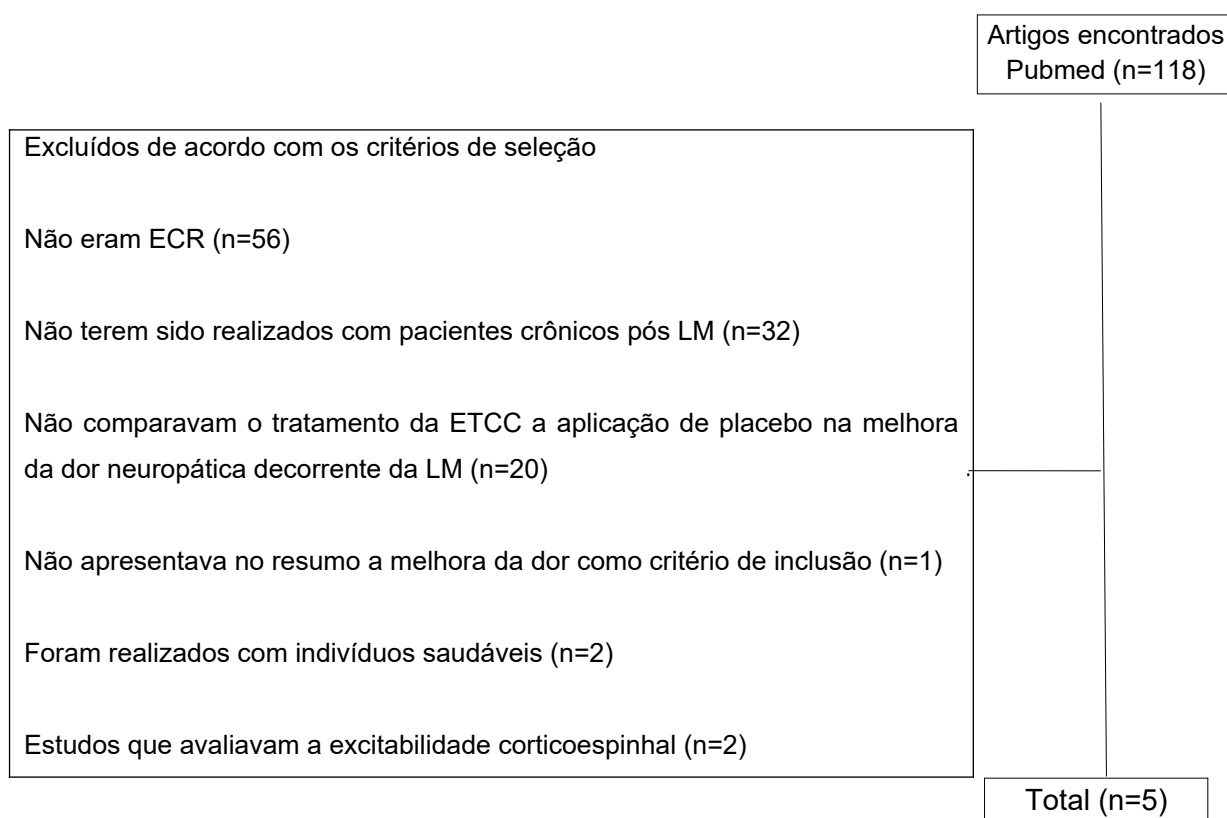
Fonte: Autoria própria

5 RESULTADOS

Ao realizar as buscas de acordo com os critérios descritos, foram encontrados 118 artigos na base de dados PubMed. Primeiramente, a seleção dos artigos foi realizada pelo título, que, após a leitura dos resumos, foram selecionados ao final cinco artigos com desfecho da ETCC na modulação da dor neuropática em indivíduos com LM. Foram excluídos 32 artigos por não terem sido realizados com pacientes crônicos pós LM adultos, 20 por não compararem o tratamento com ETCC a aplicação de placebo na melhora da dor neuropática, 1 por não apresentar no resumo a melhora dor como critério de inclusão, 2 por terem sido realizados com indivíduos saudáveis e 2 por avaliarem a excitabilidade corticoespinal. Durante a busca manual, foi encontrado mais um artigo, porém ele não foi incluído, pois o grupo experimental recebeu apenas uma sessão de ETCC.

Desta forma, foram incluídos neste trabalho cinco artigos que corresponderam a todos os critérios de inclusão. O processo de seleção está demonstrado a seguir, na figura 1.9

Figura 1: Fluxograma da seleção dos artigos.



Fonte: Autoria própria

A Tabela 3 a seguir, demonstra a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos nesta revisão.

	Fregni et al. - 2006	Li et al. - 2018	Soler et al. - 2010	Thibaut et al. - 2017	Wrigley et al. - 2013
Crêterios de elegibilidade especificados	Atende	Atende	Atende	Atende	Atende
Sujeitos aleatoriamente distribuídos por grupo	Atende	Não atende	Atende	Não atende	Atende
Aloca�o cega	Não atende	Não atende	Não atende	Não atende	Atende
Grupos semelhantes na linha de base	Atende	Atende	Atende	Atende	Atende
Indivíduos cegos	Atende	Atende	Atende	Atende	Atende
Terapeutas cegos	Não atende	Não atende	Não atende	Não atende	Não atende
Avaliadores cegos	Atende	Atende	Atende	Atende	Atende
Seguimento adequado	Atende	Atende	Atende	Não atende	Atende
Análise por inten�o de tratar	Atende	Não atende	Não atende	Atende	Atende
Compara�o intergrupos	Atende	Atende	Atende	Atende	Atende
Medidas precisão e variabilidade	Não atende	Não atende	Atende	Não atende	Não atende
Escore PEDro	8	6	6	6	9

Legenda Atende ao critério Não atende ao critério

A síntese dos artigos incluídos nesta revisão encontra-se abaixo na Tabela 4.

Autor e ano	Nº Sujeito	Grupos	Dose (corrente e número de sessões)	Local	Desfecho	Diferença intra-grupo (AxD)	Diferença inter grupo (GCXGE)
Fregni et al. (2006)	17	Grupo Controle (GC): 11, Grupo Experimental (GE): 6	Anódica, 2 mA, foram realizadas 5 sessões em dias consecutivos	O eletrodo anódico foi posicionado sobre C3 ou C4 (sistema EEG 10/20) e o eletrodo catódico sobre a área supraorbitária contralateral	Escala Visual Analógica (EVA), Avaliação Clínica Global (CGI), Avaliação Global do Paciente (PGA), Mini Exame do Estado Mental (MEEM), Stroop Test, Teste de Reação Simples	Mostrou-se uma diferença significativa após a terceira sessão para o grupo ETCC ativa, a maior redução da dor foi alcançada após a quinta sessão de estimulação, porém não conseguiram manter a longo prazo	Não houve diferença significativa
Soler et al. (2010)	40	GC: 10, GE: Os participantes foram divididos em 4 grupos com 10 sujeitos em cada grupo experimental	Anódica, 2 mA, foram realizadas 10 sessões em um período de duas semanas	O eletrodo anódico foi posicionado sobre C3 ou C4 (sistema EEG 10/20) e o eletrodo catódico sobre a área supraorbitária contralateral	Percepção geral da intensidade de dor. Inventário de Sintomas de Dor (NRS) Neuropática, Inventário Breve de Dor	Houve uma redução significativa da percepção da dor no grupo que recebeu a ETCC ativa associada a imagética motora	Os escores basais da intensidade da dor foram melhores no grupo que recebeu a ETCC ativa associada a imagética motora. Não houve diferenças significativas nos demais grupos
Wrigley et al. (2013)	10	GC: 10, GE: 10	Anódica, 2 mA, foram realizadas 5 sessões em dias consecutivos, com um intervalo de 4 semanas entre cada tipo de tratamento (ativo e simulado)	O eletrodo anódico foi posicionado sobre C3 ou C4 (sistema de EEG 10/20) e o eletrodo catódico sobre a área supraorbitária contralateral	Escala de Dor Neuropática (NPS), Inventário da Depressão de Beck (BDI)	Não houve diferença significativa	Não houve diferença significativa após o tratamento com ETCC ativa ou com aplicação de ETCC simulada
Thibaut et al. (2017)	16	GC: 16, GE: 17	Anódica, 2 mA, 5 dias consecutivos na fase I e 10 sessões adicionais na fase II	O eletrodo anódico foi posicionado sobre C3 ou C4 (sistema EEG 10/20) e o eletrodo catódico sobre a área supraorbitária contralateral	Escala Visual Analógica (EVA), Questionário de Saúde do Paciente (PHQ-9), Escala de Satisfação com a Vida (SWLS)	Houve uma diferença significativa do nível basal de dor nos pacientes que apresentavam EVA maior 7 e receberam ETCC ativa	Não houve diferença significativa

Autor e ano	Nº Sujeito	Grupos	Dose (corrente e número de sessões)	Local	Desfecho	Diferença intra-grupo (AxD)	Diferença inter grupo (GCXGE)
Li et al. (2018)	12	GC: 12, GE: 12	Anódica, 2 mA, 3 sessões com pelo menos 1 dia de intervalo entre as mesmas	O eletrodo anódico foi colocado na região de C3, enquanto o eletrodo catódico na área supraorbital no lado oposto. No tratamento com BreEStim os eletrodos de superfície foram colocados transcutaneamente sobre o nervo mediano 3 cm acima do punho	Escala Visual Analógica (EVA)	Houve uma diferença significativa do nível basal da EVA para dor nos pacientes que receberam ETCC ativa associada a BreEStim	O BreEStim teve efeitos analgésicos imediatos. A pontuação na EVA diminuiu significativamente no grupo que recebeu ETCC ativa associada ao BreEStim. Não houve diferença nos pacientes que receberam ETCC simulada.

Fonte: Autoria própria

Foram incluídos trabalhos que compararam a aplicação da ETCC ativa pura ou associada a outras técnicas com a aplicação de placebo para o controle da dor neuropática crônica em pacientes acometidos por LM. Para a aplicação da ETCC o eletrodo anódico foi posicionado na região de C3 ou C4 (sistema EEG 10/20), para atingir o córtex motor primário (M1), e o eletrodo catódico foi posicionado na região supraorbitária contralateral.

Fregni e colaboradores^[22] estudaram os efeitos da ETCC ativa comparada a aplicação de placebo no controle da dor neuropática. Os participantes foram randomizados para receberem ETCC ativa ou simulada com intensidade de 2 mA, com uma duração de 20 minutos por 5 dias consecutivos. As avaliações foram feitas de maneira cega por meio das escalas EVA, Avaliação Clínica Global (CGI), Avaliação Global do Paciente (PGA), Inventário da Depressão de Beck (BDI), EVA para ansiedade, Miniexame do Estado Mental (MEEM), Stroop Test e Teste de Reação Simples para mensurar pré-intervenção e pós-intervenção. Houve uma diferença significativa após a terceira sessão para o grupo que recebeu a ETCC ativa e a maior redução da dor foi alcançada após a quinta sessão de estimulação, mas não houve diferença após a estimulação simulada. A diferença significativa foi observada entre os grupos, no entanto, a melhora da dor não se sustentou no grupo que recebeu a ETCC ativa. Não houve diferença significativa nos desfechos que analisaram depressão e ansiedade, visto que são fatores que podem influenciar negativamente impactando na melhora da dor.

Soler et al.^[18] avaliaram 40 participantes, os quais foram divididos em 4 grupos, sendo 10 indivíduos no grupo controle e 10 em cada grupo experimental. Os sujeitos foram distribuídos aleatoriamente para receberem ETCC ativa e simulada aplicada isoladamente ou combinadas com técnicas de imagética motora. Os participantes foram randomizados em quatro grupos recebendo ETCC ativa com imagética motora de andar, ETCC ativa associada a imagética motora simulada, ETCC simulada associada a imagética motora de andar e um grupo controle que recebeu ETCC e imagética motora simuladas. Cada grupo recebeu dez sessões de tratamento durante duas semanas consecutivas e foram reavaliados durante um período que totalizou 12 semanas. Para mensurar os efeitos do tratamento, a avaliação clínica incluiu os seguintes questionários: Percepção Geral da Intensidade

da Dor, Inventário de Sintomas de Dor Neuropática e Inventário Breve de Dor (NRS), os quais foram aplicados previamente ao tratamento e ao término das sessões. Além disso, foram aplicados após 2 e 4 semanas de seguimento e após 12 semanas.

A NRS apresentou escores basais semelhantes nos quatro grupos avaliados. Porém, houve uma diferença significativa entre os grupos. Os indivíduos que receberam ETCC ativa associada a imagética motora apresentaram uma redução da gravidade geral da dor neuropática, sendo essa a intervenção que apresentou maior redução do quadro algico comparada com as demais intervenções isoladas. Além disso, os pacientes que receberam a terapia combinada de ETCC ativa com imagética motora experimentaram uma melhora significativa na dor, porém, o resultado não foi mantido nas avaliações de seguimento.

Wrigley et al.^[15] investigaram, a partir de um ECR anterior,^[25] que demonstrou reduções significativas da dor neuropática a curto prazo,^[25] os efeitos da ETCC em um período de avaliação maior, a eficácia a curto, médio e longo prazo para o tratamento da dor neuropática após LM. Para tal, foi realizado um estudo do tipo crossover, ou seja, todos os participantes (n=10) participaram de um período de tratamento ativo e outro período de tratamento simulado. As avaliações da dor e demais variáveis relacionadas com o desfecho foram aplicadas nos períodos pré e pós-intervenção e no seguimento após 4 semanas e após 6 meses. Para a ETCC ativa, foi aplicada uma corrente com intensidade de 2mA (rampa de 30 segundos e 8 segundos de desligamento) por 20 minutos em 5 dias consecutivos. Houve um intervalo de 4 semanas entre o tratamento ativo e o simulado. Para o tratamento simulado a intensidade de 2mA foi fornecida apenas por 10 segundos (rampa de 30 segundos e 8 segundos de desligamento). As avaliações utilizadas para mensurar os desfechos das intervenções foram a Escala de Dor Neuropática (NPS) e o Inventário da Depressão de Beck (BDI). Os resultados observados foram que não houve diferenças significativas entre os grupos durante o seguimento e nem após a intervenção.

Thibaut et al.^[24] realizaram um ECR com 33 participantes. O estudo foi dividido em duas fases, a primeira fase os pacientes receberam 5 dias consecutivos de ETCC ativa e foram acompanhados por um período de três meses pós-

intervenção. Já a segunda fase do estudo consistiu em 10 dias de intervenção com aplicação da ETCC simulada e os pacientes foram acompanhados por 8 semanas pós-intervenção. O nível de dor foi avaliado por meio da Escala Visual Analógica (EVA) e variáveis como a Questionário de Saúde do Paciente (PHQ-9) e a Escala de Satisfação com a Vida (SWLS) foram mensuradas para comparar os efeitos pré e pós-intervenção. Notou-se redução da dor em pacientes com EVA basal superior a 5, contudo, não houve diferença significativa nos desfechos secundários. Pacientes com maior nível de dor na escala EVA tiveram uma tendência para uma resposta melhor a ETCC quando comparados aos pacientes com níveis basais menores de dor neuropática.

Li et al.^[14] analisaram os efeitos da ETCC associada a estimulação elétrica controlada pela respiração (BreEStim) na modulação da dor crônica em indivíduos com LM. Os sujeitos do estudo receberam 20 minutos de 2mA de ETCC ativa ou simulada seguida da estimulação dada pela BreEStim em três sessões, com pelo menos um dia de intervalo entre as aplicações. Os participantes foram submetidos a aplicação de ETCC ativa e ETCC simulada, ambas de forma isolada e associadas à BreEStim por tratar-se de um estudo do tipo crossover.

Foi evidenciada uma redução significativa da Escala Visual Analógica (EVA) para dor nos indivíduos que receberam terapia combinada da ETCC ativa associada ao BreEStim quando comparados ao grupo que recebeu apenas a ETCC ativa ou simulada. Não houve diferença significativa entre os grupos que receberam a ETCC ativa ou simulada. A pontuação da EVA diminuiu significativamente após a intervenção com BreEStim, apesar disso, esse efeito não foi aumentado quando associada a ETCC ativa.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo analisou a eficácia da ETCC no manejo da dor neuropática em pacientes com LM. Os resultados encontrados nesta revisão indicam que a ETCC não altera o desfecho da dor neuropática em investigações a longo prazo quando comparada a aplicação de placebo. Apesar de alguns estudos demonstrarem diferenças entre os grupos que receberam a ETCC associada a outras terapias, quando comparadas ao efeito de aplicação do placebo, constatou-se que não há redução significativa da dor e os resultados não se mantêm a longo prazo. O estudo de Wrigley et al.^[15] apontou uma redução a curto prazo, no entanto, os resultados não se sustentaram a médio e a longo prazo.

Outra revisão sistemática, com objetivos semelhantes ao desta, apresentou resultados similares. Metha et al.^[11] examinaram o efeito da ETCC ativa na redução da dor neuropática em indivíduos com LM. Embora o critério de seleção dos autores tenha sido um pouco diferente dos aplicados nesse trabalho, alguns dos trabalhos incluídos aqui estavam presentes na revisão, além de outros estudos. Apesar da diferença nos critérios de seleção e inclusão dos estudos, os autores também não encontraram efeitos duradouros na intervenção com a ETCC ativa na diminuição da dor neuropática proveniente da LM.

Em outra revisão sistemática Boldt et al.^[25] avaliaram o efeito de diversas intervenções não farmacológicas no manejo da dor neuropática em pacientes com LM. Embora os autores tenham achado uma diminuição de 1,9 pontos na EVA após uso da ETCC no curto prazo e de 1,87 pontos na mesma escala no longo prazo, dado a diferença na metodologia e na qualidade metodológica dos trabalhos incluídos, os autores concluíram que as evidências eram insuficientes para indicar o uso de intervenções não farmacológicas para essa população.

O uso da ETCC ativa para tratamento da dor neuropática baseia-se em estudos como o de Nitsche e Paulus^[26], que afirmam que a ETCC é capaz de modular a excitabilidade cortical no córtex motor primário. A dor neuropática está relacionada com a hiperexcitabilidade dos receptores dolorosos, diante disso, um tratamento como a ETCC ativa, que visa as estruturas centrais, pode ser mais

promissor devido aos seus baixos efeitos colaterais e a fácil aplicabilidade da técnica.^[22]

Na ETCC o córtex é estimulado por uma corrente de baixa intensidade a partir de dois eletrodos (um cátodo e um ânodo) posicionados no couro cabeludo.^[13] Segundo, Lang et al.^[21] a ETCC não modula apenas as áreas em que são posicionados os eletrodos, e sim resulta na atividade de áreas corticais distantes, provavelmente gerada por interconexões da área motora primária.^[21] Estima-se que a ETCC anódica voltada ao córtex motor primário (M1) modula notadamente a excitabilidade das vias corticotalâmicas, o que modifica o componente sensorial da dor.^[11] Tal hipótese é baseada de acordo com achados de aumento da percepção sensorial e do limiar doloroso após intervenção com ETCC anódica visando M1.^[11,22]

Contudo, os mecanismos centrais relacionados com a dor, não são claros. Osinski e colaboradores^[27], ao realizar uma revisão sistemática de estudos de neuroimagem, encontrou que as mudanças estruturais e funcionais nas áreas cerebrais, incluíram a chamada matriz da dor, ou seja, apresentaram comprometimento de áreas como o tálamo, e os córtices insular e cingulado. A dor, para os autores, seria uma forma de plasticidade mal adaptativa, mais do que algo relacionado com mecanismos de deafferentação. Foram achadas também alterações no córtex pré-frontal dorso lateral, sugerindo que lesões neuronais nessa região poderiam estar envolvidas com a percepção de dor. Por fim, os autores reportam ainda um aumento de volume de substância cinzenta no córtex motor e somestésico primário.^[27]

Todos os estudos incluídos nesse trabalho, estimularam a área motora primária. Embora, o próprio Osinski e seus colaboradores^[27], salientam que M1 é uma área definitivamente, envolvida no mecanismo da dor, talvez a estimulação de outras áreas, como o córtex pré-frontal dorsolateral e até mesmo a estimulação catódica do córtex motor primário possam ser mais eficientes no tratamento da dor. Visto também que a dor pode ser uma forma de plasticidade mal adaptativa, a ETCC pode ter um papel importante na prevenção dessa, sendo necessário mais estudos para avaliar essa afirmação. Chimenti et al.^[28], afirmam que embora uma abordagem baseada no mecanismo de dor, seja nova para a fisioterapia, a farmacologia tem um

longo uso de tratamentos voltados para mecanismos específicos, com o objetivo de maximizar os benefícios terapêuticos.

Outros fatores que podem interferir na eficácia do tratamento com a ETCC na modulação da dor neuropática são o tempo de duração das sessões, o intervalo entre as mesmas e a intensidade aplicada. Segundo Fregni et al.^[22] intervenções mais longas, consecutivas e com intensidade mais alta, como a de 2 mA utilizada nos artigos deste estudo, geram resultados mais eficazes na excitabilidade corticoespinal, o que não foi constatada nas intervenções com intensidade de 1 mA ou na estimulação simulada. Todavia, todos os estudos incluídos nessa revisão utilizaram a corrente de 2mA, não podendo, portanto, ser essa a causa da não superioridade do tratamento.

O número de sessões pode interferir diretamente na eficácia do tratamento dado pela ETCC. Fregni et al.^[22] demonstraram em seu estudo, que após três sessões de ETCC ativa houve uma redução no nível basal da dor nos pacientes com LM que permaneceu significativa até a última sessão. No entanto, a diferença entre o tratamento com ETCC ativa e ETCC simulada tornou-se significativa após a segunda sessão, mas, os efeitos diminuíram na última intervenção. Os estudos incluídos nesta revisão sistemática apresentam uma heterogeneidade no número de sessões, o que é um fator importante a ser considerado, pois a quantidade das intervenções pode estar associada ao efeito mais duradouro e a eficácia da ETCC na dor neuropática.

Sabe-se que, baseado nos conhecimentos da neurociência moderna da dor, o tratamento da dor neuropática envolve diversos pilares. Entre eles estão a prática regular de exercícios físicos, a educação do paciente, e a inclusão de fatores psicossociais na abordagem. Li et al.^[14] e Soler et al.^[18] compararam a ETCC ativa concomitante a outras intervenções como a Estimulação Elétrica dada pela Respiração (BreEStim) e a imagética motora respectivamente. Nota-se que o efeito analgésico foi melhor e mais duradouro quando a ETCC ativa foi combinada às demais terapias. No entanto, não houve diferença significativa intragrupo e o efeito não se manteve a longo prazo. Isso quer dizer que quando a ETCC foi comparada com terapias mais ativas houve um melhor resultado. A ETCC, por tratar-se de uma técnica passiva poderia não trazer, benefícios, por si só, contudo, quando associada

a técnicas mais ativas, agiria com um agente facilitador na introdução de terapias mais ativas, e quando associadas duas técnicas mostra-se mais eficaz no manejo da dor neuropática.

A dor é um fator que limita e impacta negativamente na adesão ao tratamento. Diante disso, Fregni e colaboradores^[22] avaliaram aspectos que podem estar relacionados ao manejo da dor como a ansiedade e a depressão. Embora as avaliações do pré e da pós-intervenção não mostrarem diferenças significativas, são fatores biopsicossociais que devem ser considerados na avaliação, pois podem influenciar na adesão ao tratamento e na redução do quadro algico. Tran et al.^[29] ao estudar os aspectos psicossociais de pacientes com dor após LM, mostrou que as principais e frequentes dificuldades associadas com a dor eram de natureza psicológica. Isso reforça a ideia de que, a ETCC, como terapia única pode não trazer os benefícios esperados, mas associado a outras terapias pode potencializá-las.

A presente revisão sistemática tem algumas limitações. Primeiramente, não foram pesquisadas as bases de dados como a Embase e Web of Science por não possuir acesso às mesmas. Para evitar a perda dos estudos, foram efetuadas buscas nas revisões bibliográficas de outras revisões sistemáticas com objetivos similares ao desta pesquisa e não foram encontrados ECR além dos escolhidos que correspondem a todos os critérios de seleção dos estudos.

Os estudos foram compostos por amostras pequenas e por heterogeneidade de duração do tratamento, o que torna difícil a comparação. Embora os estudos incluídos tenham uma qualidade metodológica de moderada a boa, houve muita heterogeneidade no tratamento. Apesar de, o risco de viés dos artigos ter sido baixo, de acordo com a escala utilizada, o tamanho da amostra não foi considerado como critério de inclusão desta revisão.

Os efeitos da ETCC para tratamento da dor neuropática decorrente de LM ainda são iniciais e heterogêneos, sendo assim, faz-se necessários mais estudos com amostras maiores e maior homogeneidade para avaliar a eficácia do tratamento não medicamentoso, bem como seus efeitos colaterais no manejo da dor neuropática crônica em pacientes com LM.

7 CONCLUSÃO

Os ECR incluídos nesta revisão sistemática apontam que não há evidências que a ETCC seja superior ao placebo no manejo da dor neuropática crônica em pacientes com LM.

REFERÊNCIAS

1. Bican O, Minagar A, Pruitt AA. The spinal cord: a review of functional neuroanatomy. *Neurol Clin.* 2013 Feb;31(1):1-18. doi: 10.1016/j.ncl.2012.09.009. PMID: 23186894.
2. Hofer AS, Schwab ME. Enhancing rehabilitation and functional recovery after brain and spinal cord trauma with electrical neuromodulation. *Curr Opin Neurol.* 2019 Dec; 32 (6): 828-835.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de Atenção à Pessoa com Lesão Medular / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas e Departamento de Atenção Especializada. – 2. ed – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
4. Cerezetti CRN, Nunes GR, Cordeiro DRCL, Tedesco S. Traumatic Medullary Injury and strategies for coping: a critical survey. *Mundo Saúde.* 2012; 36(2): 318-326.
5. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song XJ, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020 Sep 1;161(9):1976-1982.
6. DeSantana JM, Perissinotti DMN, Oliveira Junior JO de, Correia LMF, Oliveira CM de, Fonseca PRB da. Revised definition of pain after four decades. *BrJP [Internet].* 2020Jul;3(3):197–8. Available from: <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20200191>
7. Li L, Huang H, Yu Y, Jia Y, Liu Z, Shi X, Wang F, Zhang T. Non-invasive Brain Stimulation for Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Neurosci.* 2022 Feb 11;15:800560.
8. Burke D, Fullen BM, Stokes D, Lennon O. Neuropathic pain prevalence following spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain.* 2017 Jan;21(1):29-44. doi: 10.1002/ejp.905. Epub 2016 Jun 24. PMID: 27341614.
9. Van Gorp S, Kessels AG, Joosten EA, van Kleef M, Patijn J. Pain prevalence and its determinants after spinal cord injury: a systematic review. *Eur J Pain.* 2015 Jan;19(1):5-14. doi: 10.1002/ejp.522. Epub 2014 May 13. PMID: 24824334.
10. Yu B, Qiu H, Li J, Zhong C, Li J. Noninvasive Brain Stimulation Does Not Improve Neuropathic Pain in Individuals With Spinal Cord Injury: Evidence

- From a Meta-Analysis of 11 Randomized Controlled Trials. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020 Sep;99(9):811-820.
11. Mehta S, McIntyre A, Guy S, Teasell RW, Loh E. Effectiveness of transcranial direct current stimulation for the management of neuropathic pain after spinal cord injury: a meta-analysis. *Spinal Cord.* 2015 Nov;53(11):780-5.
 12. Zheng Y, Mao YR, Yuan TF, Xu DS, Cheng LM. Multimodal treatment for spinal cord injury: a sword of neuroregeneration upon neuromodulation. *Neural Regen Res.* 2020 Aug;15(8):1437-1450.
 13. Gunduz A, Rothwell J, Vidal J, Kumru H. Non-invasive brain stimulation to promote motor and functional recovery following spinal cord injury. *Neural Regen Res.* 2017 Dec;12(12):1933-1938.
 14. Li S, Stampas A, Frontera J, Davis M, Li S. Combined transcranial direct current stimulation and breathing-controlled electrical stimulation for management of neuropathic pain after spinal cord injury. *J Rehabil Med.*, n. 50, v. 9, p. 814-820, set. 2018.
 15. Wrigley PJ, Gustin SM, MCindoe LN, Chakiath RJ, Henderson LA, Sidall, P. J. Longstanding neuropathic pain after spinal cord injury is refractory to transcranial direct current stimulation: a randomized controlled trial. *Pain*, v. 154, n. 10, p. 2178-2184, out. 2013.
 16. Kumru H, Flores A, Rodríguez-Cañón M, Soriano I, García L, Vidal-Samsó J. Estimulación no invasiva cerebral y medular para la recuperación motora y funcional tras una lesión medular [Non-invasive brain and spinal cord stimulation for motor and functional recovery after a spinal cord injury]. *Rev Neurol.* 2020 Jun 16;70(12):461-477. Spanish. doi: 10.33588/rn.7012.2019453. PMID: 32500525.
 17. Miranda CCV, Seda Junior L de F, Pelloso LRC do A. New physiological classification of pains: current concept of neuropathic pain. *Rev dor [Internet].* 2016;17:2–4. Available from: <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160037>.
 18. Soler MD, Kumru H, Pelayo R, Vidal J, Tormos JM, Fregni F, Navarro X, Pascual-Leone A. Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain.* 2010 Sep;133(9):2565-77. doi: 10.1093/brain/awq184. Epub 2010 Aug 4. PMID: 20685806; PMCID: PMC2929331.
 19. Nardone R, Höller Y, Taylor A, Thomschewski A, Orioli A, Frey V, Trinka E, Brigo F. Noninvasive Spinal Cord Stimulation: Technical Aspects and Therapeutic Applications. *Neuromodulation.* 2015 Oct;18(7):580-91; discussion 590-1. doi: 10.1111/ner.12332. Epub 2015 Aug 5. PMID: 26245458.

20. David MCM, Moraes AA, Costa MLD, Franco CIF. Transcranial direct current stimulation in the modulation of neuropathic pain: a systematic review. *Neurol Res.* 2018 Jul;40(7):555-563. doi: 10.1080/01616412.2018.1453190. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29600889.
21. Lang N, Siebner HR, Ward NS, Lee L, Nitsche MA, Paulus W, Rothwell JC, Lemon RN, Frackowiak RS. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci.* 2005 Jul;22(2):495-504. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04233.x. PMID: 16045502; PMCID: PMC3717512.
22. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP, Castro AW, Souza DR, Riberto M, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain.* 2006 May;122(1-2):197-209. doi: 10.1016/j.pain.2006.02.023. Epub 2006 Mar 27. PMID: 16564618.
23. Yang S, Chang MC. Transcranial Direct Current Stimulation for the Management of Neuropathic Pain: A Narrative Review. *Pain Physician.* 2021 Sep;24(6):E771-E781. PMID: 34554695.
24. Thibaut A, Carvalho S, Morse LR, Zafonte R, Fregni F. Delayed pain decrease following M1 tDCS in spinal cord injury: A randomized controlled clinical trial. *Neurosci Lett.* 2017 Sep 29;658:19-26. doi: 10.1016/j.neulet.2017.08.024. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28822837.
25. Boldt I, Eriks-Hoogland I, Brinkhof MWG, de Bie R, Joggi D, Von Elm E. Non-pharmacological interventions for chronic pain in people with spinal cord injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 11. Art. No.: CD009177.DOI: 10.1002/14651858.CD009177.pub2
26. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology.* 2001 Nov 27;57(10):1899-901. doi: 10.1212/wnl.57.10.1899. PMID: 11723286.
27. Osinski T, Acapo S, Bensmail D, Bouhassira D, Martinez V. Central Nervous System Reorganization and Pain After Spinal Cord Injury: Possible Targets for Physical Therapy-A Systematic Review of Neuroimaging Studies. *Phys Ther.* 2020 Jun 23;100(6):946-962. doi: 10.1093/ptj/pzaa043. PMID: 32201890.
28. Chimenti RL, Frey-Law LA, Sluka KA. A Mechanism-Based Approach to Physical Therapist Management of Pain. *Phys Ther.* 2018 May 1;98(5):302-314. doi: 10.1093/ptj/pzy030. PMID: 29669091; PMCID: PMC6256939.
29. Tran J, Dorstyn DS, Burke AL. Psychosocial aspects of spinal cord injury pain: a meta-analysis. *Spinal Cord.* 2016 Sep;54(9):640-8. doi: 10.1038/sc.2016.66. Epub 2016 May 10. PMID: 27163453.