ROGÉRIO ADAS AYRES DE OLIVEIRA

**O efeito da estimulação magnética transcraniana repetitiva
do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo na
dor central decorrente de acidente vascular cerebral**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Rogério Adas Ayres de

O efeito da estimulação magnética transcraniana repetitiva do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo na dor central decorrente de acidente vascular cerebral / Rogério Adas Ayres de Oliveira. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.

Orientador: Manoel Jacobsen Teixeira.

Descritores: 1.Dor 2.Acidente vascular cerebral 3.Sistema nervoso central
4.Neuralgia 5.Estimulação magnética transcraniana 6.Córtex pré-frontal 7.Dor
neuropática

USP/FM/DBD-382/16

DEDICATÓRIA

A Gisela e Gabriela, minhas alegrias

A Newton (in memoriam), meu pai, cuja curiosidade e

respeito pela vida, desde cedo, me cativaram

A Suzana, minha mãe, de quem tudo recebi

Com carinho, dedico-lhes este trabalho.

AGRADECIMENTOS

Aos doentes e seus familiares que, a despeito de toda sorte de limitações e dificuldades, não hesitaram em colaborar com a pesquisa e nela depositar sua confiança e esperança.

Ao Prof. Dr. Daniel Ciampi Araújo de Andrade pelo apoio irrestrito, pelas recomendações valiosas e, sobretudo, pelo acolhimento; o seu comprometimento foi determinante para o pleno desenlace deste projeto.

Ao Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira, que tanto me estimulou a desvendar os mecanismos por detrás dos sinais e sintomas, pelo privilégio da orientação em mais esta etapa. O seu olhar sobre os aspectos humanos e funcionais da Medicina influenciou de maneira determinante o meu raciocínio clínico e meu pensamento como médico.

Ao Dr. Marco Antonio Marcolin pela generosidade e cativante incentivo desde o início do projeto, pelas sugestões e também pelas críticas. O seu apoio nos momentos difíceis não serão esquecidos.

Ao Dr. Rubens José Gagliardi e aos demais membros da Banca de Qualificação, pelas importantes contribuições para esta Tese.

Aos neuropsicólogos Martin Luiz Myczkowski e Tatiana Barreto Luisotto por toda a dedicação e cuidado na aplicação das escalas psicométricas.

À Dra. Melina Mendonça e ao Dr. Rafael Barros, então acadêmicos da Liga de Dor do Centro Acadêmico Oswaldo Cruz da FMUSP e Centro Acadêmico XI de Agosto da EEUSP, pela cuidadosa aplicação das escalas de dor.

Às enfermeiras e secretárias do Ambulatório da Neurologia do Instituto Central e do Ambulatório da Divisão de Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP, pelo trato cuidadoso com os doentes e com os profissionais.

Ao Dr. Dagoberto Callegaro, Dr. Rubens Hirsel Bergel, Dr. Clemente Augusto Brito Pereira e Dr. Patrick Raymond Nicolas Stump que, por conselhos e exemplos, na Medicina e na vida, inspiraram-me a perseverar nesta jornada.

A Khrisna Das, a Kanti Devi e a todos os Mestres da linhagem de Yoga Sivananda Vedanta que, pelos ensinamentos do luminoso universo da Yoga e da meditação, foram suporte precioso no longo caminho deste projeto.

Esta Tese está em conformidade com as seguintes normas:

Referências: adaptado de *International Comimittee of Medical Journal Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo, Divisão de Biblioteca e Documentação – Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journal Indexed in index Medicus*

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Lista de figuras, gráficos, quadros e tabelas

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	7
2.1	Objetivo primário	8
2.2	Objetivos secundários	8
3	REVISÃO DA LITERATURA	9
3.1	Dor central	10
3.1.1	Aspectos históricos	10
3.1.2	Conceitos e denominações	13
3.1.3	Anatomia das vias somatossensitivas do SNC	15
3.1.4	Etiologias e localizações das lesões encefálicas	21
3.1.5	Fisiopatologia da dor central pós-acidente vascular cerebral (DCAVC)	25
3.1.6	Epidemiologia da DCAVC	29
3.1.7	Quadro clínico	29
3.1.8	Diagnóstico	33
3.1.9	Tratamento	35
3.1.9.1	Tratamento farmacológico	36
3.1.9.2	Neuromodulação	37
3.1.9.3	Neuroablação	39
3.2	Estimulação magnética transcraniana (EMT)	39
3.2.1	Introdução	39
3.2.2	Fundamentos e parâmetros técnicos	41
3.2.2.1	EMT de pulso único e potencial evocado motor (PEM)	43
3.2.2.2	EMT de pulso pareado	44
3.2.2.3	EMT de pulsos repetitivos (EMTr)	45
3.2.3	Efeitos biológicos em modelos animais e no ser humano	46
3.2.4	Segurança	48
3.2.5	EMT em condições de dor	50
3.2.5.1	EMT em doentes com DCAVC	52
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	54
4.1	Aspectos éticos	55
4.2	Casuística	56
4.2.1	Critérios de inclusão	56
4.2.2	Critérios de exclusão	57

4.3	Métodos	57
4.3.1	Desenho do estudo	57
4.3.2	Avaliação clínica	60
4.3.3	Exame da imagem encefálica	60
4.3.4	Randomização	60
4.3.5	Avaliações instrumentalizadas	61
4.3.5.1	Escala numérica visual analógica (EVA) de dor.....	61
4.3.5.2	Questionário de Dor Neuropática (QDN)	61
4.3.5.3	Questionário de Dor McGill (QDM)	61
4.3.5.4	Escala Hamilton para Ansiedade (HAMA).....	62
4.3.5.5	Escala Hamilton para Depressão com 17 itens (HAD)	62
4.3.5.6	Questionário de qualidade de vida com 36 itens (SF-36).....	62
4.3.5.7	Questionário de segurança para o uso de estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr).....	62
4.3.6	Estimulação magnética transcraniana.....	63
4.3.6.1	Efeitos adversos.....	64
4.3.7	Desfechos	64
4.3.8	Análise interina.....	64
4.3.9	Análise estatística	65
5	RESULTADOS	66
5.1	Dados demográficos, clínicos e caracterização da DCAVC.....	67
5.2	Parâmetros basais dos grupos ativo (EMTr-A) e placebo (EMTr-S)	69
5.2.1	Dor	69
5.2.2	Humor e qualidade de vida	73
5.3	Análise interina sobre o desfecho primário (EVA em D10)	74
5.4	Desfechos secundários.....	75
5.4.1	Dor	75
5.4.2	Humor e qualidade de vida	78
5.5	Efeitos adversos	79
5.6	Finalização do estudo	79
6	DISCUSSÃO	80
7	CONCLUSÕES	88
8	ANEXOS	90
A.	Protocolo de avaliação clínica, da imagem encefálica e critérios de inclusão e de exclusão	91
B.	Escala Visual Analógica (EVA) de dor.....	100
C.	Questionário de Dor Neuropática (QDN)	101
D.	Questionário de Dor McGill (QDM) adaptado para a Língua Portuguesa	103
E.	Escala de Hamilton para Ansiedade (HAMA)	104
F.	Escala Hamilton para Depressão com 17 itens (HAD)	105
G.	Questionário de Qualidade de Vida SF-36 - versão brasileira.....	106

H. Protocolo de segurança para EMTr	109
I. Formulário para notificação de efeitos adversos da EMTr.....	110
9 REFERÊNCIAS.....	111
10 APÊNDICES	143
A. Termo de Consentimento Informado	
B. Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq)	
C. Artigo e licença para publicação: <i>The Journal of Pain</i> . 2014; 15(12):1271-1281.	
D. Citações segundo SCOPUS	

LISTAS

Abreviaturas, Siglas e Símbolos

ACTH	hormônio adrenocorticotrófico
ADEM	encefalomielite desmielinizante aguda
Amp	ampere
AVC	acidente vascular cerebral
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CPFDL	córtex pré-frontal dorsolateral
CPM	córtex pré-motor
D	dia
dB	decibéis
DC	dor central
DCAVC	dor central pós-acidente vascular cerebral
DCE	dor central encefálica
DCM	dor central mielopática
DCV	doença cerebrovascular
DLP	dislipidemia
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
ECM	estimulação elétrica do córtex motor
ECP	estimulação cerebral profunda
EEUSP	Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo
EMT	estimulação magnética transcraniana
EMTr	estimulação magnética transcraniana repetitiva
EMTr-A	grupo ativo
EMTr-S	grupo placebo
EVA	Escala Visual Analógica
FIC	facilitação intracortical
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FSE	fluxo sanguíneo encefálico

HAD	Escala Hamilton para Depressão com 17 itens
HAMA	Escala Hamilton para Ansiedade
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Hz	Hertz
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
IIC	inibição intra-cortical
IPQ-FMUSP	Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
LM	limiar motor
m/s	metro por segundo
M1	córtex motor primário
mm	milímetro
ms	milissegundo
mV	milivolts
NMDA	receptores N-metil-D-aspartato
PEM	potencial evocado motor
PET	tomografia por emissão de pósitrons
PNP	polineuropatia periférica
PO	complexo nuclear posterior
QDM	Questionário de Dor McGill
QDN	Questionário de Dor Neuropática
RM	ressonância magnética r
s	segundo
S	semana
SCPA	substância cinzenta periaquedutal
SDM	síndrome dolorosa miofascial
SFM	síndrome fibromiálgica
SF-36	<i>Short Form Survey with 36 items</i>
SHPC	sistema hipotálamo-pituitária-córtico-adrenal
SI	área somatossensitiva primária
SII	área somatossensitiva secundária
SNC	sistema nervoso central

T	tesla
TC	tomografia computadorizada
VcPc	porção inferior do núcleo ventral posterior do tálamo
VIM	núcleo ventral intermediário
VL	núcleo ventral lateral do tálamo
VP	núcleo ventral posterior do tálamo
VPL	núcleo ventral posterolateral do tálamo
VPLc	porção caudal do núcleo ventral posterolateral do tálamo
VPM	núcleo ventral posteromedial do tálamo
VPMpc	divisão parvicelular do núcleo ventral posterior do tálamo

Figuras, Gráficos e Quadros

Figura 1 -	Desenho do estudo.....	59
Gráfico 1 -	Representação gráfica dos valores médios dos escores da intensidade da dor de acordo como a EVA em casuística de 21 doentes com dor central pós-acidente vascular cerebral tratados com EMTr-A (grupo ativo) ou EMTr-S (grupo placebo).....	74
Gráfico 2 -	Representação gráfica da variação diária da média dos escores da Escala Numérica Analógica de Dor (EVA) antes e logo após cada sessão diária de EMTr nos doentes dos grupos de EMTr-A (ativo) e EMTr-S (placebo) em casuística de 21 doentes com dor central pós-acidente vascular cerebral.....	75
Gráfico 3 -	Representação gráfica dos escores da Escala de Depressão de Hamilton (HAD) e da Escala de Ansiedade de Hamilton (HAMA) dos doentes dos grupos ativo (EMTr-A) e placebo (EMTr-S) nos momento de avaliação em casuística de 21 doentes com dor central pós-acidente vascular cerebral.....	78
Quadro 1 -	Etiologias de dor central	22
Quadro 2 -	Parâmetros de segurança para a estimulação magnética transcraniana	50

Tabelas

- Tabela 1 -** Distribuição dos doentes do grupo ativo (A) e sham (S) de acordo com os dados demográficos, morbididades, tipo e localização do AVC, sinais neurológicos de 21 doentes com dor central pós-acidente vascular cerebral.68
- Tabela 2 -** Distribuição dos doentes do grupo ativo (A) e sham (S) de acordo com a duração, localização e características da DCAVC, síndromes álgicas associadas e medicação em uso de 21 doentes com dor central pós-acidente vascular cerebral.....70
- Tabela 3 -** Distribuição dos valores das idades (em anos), duração das queixas álgicas (em meses), escores de dor de acordo com a Escala Visual Analógica (EVA) de dor, Questionário de Dor McGill (QDM), escores dos Inventários Hamilton para ansiedade (HAMA) e depressão (HAD) e dos subgrupos do Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) nos doentes dos grupos ativo (EMTr-A) e placebo (EMTr-S) em casuística de 21 doentes com dor central pós-acidente vascular cerebral72
- Tabela 4 -** Distribuição dos valores dos escores médios basais (D0) e de suas modificações após a quinta (D5) e a décima (D10) sessões de EMTr e após a primeira (S1), a segunda (S2) e a quarta (S4) semanas após o fim dos estímulos nos doentes dos grupos ativo (EMTr-A) e placebo (EMTr-S) em casuística de 21 doentes com dor central pós-acidente vascular cerebral.....77

RESUMO

Oliveira RAA. *O efeito da estimulação magnética transcraniana repetitiva do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo na dor central decorrente de acidente vascular cerebral* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução e objetivos: A dor central pós-acidente vascular cerebral (DCAVC) é causada pela lesão vascular de estruturas somatossensitivas encefálicas e comumente refratária aos tratamentos farmacológicos disponíveis atualmente. A estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) do córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) pode alterar o limiar da dor térmica de indivíduos saudáveis e exercer efeito analgésico na dor aguda pós-operatória e em doentes com síndrome fibromiálgica. No entanto, seu efeito na dor neuropática e na DCAVC, em particular, ainda não foi avaliado. O objetivo do presente estudo, delineado de modo prospectivo, duplamente encoberto e controlado com placebo foi o de se avaliar o efeito analgésico da EMTr do CPFDL em doentes com DCAVC.

Casuística e métodos: 21 doentes foram incluídos aleatoriamente em dois grupos, os do grupo ativo (EMTr-A) e os do grupo placebo (EMTr-S) e tratados, respectivamente, com dez sessões diárias de EMTr verdadeira (EMTr-A) ou sham (EMTr-S) do CPFDL esquerdo (10 Hz, 1250 pulsos/dia). A Escala Visual Analógica (EVA), o Questionário de Dor Neuropática e o Questionário de Dor McGill foram utilizados para avaliar-se a DCAVC. A depressão, a ansiedade e a qualidade de vida foram avaliadas, respectivamente, com a Escala de Hamilton para Depressão, Escala de Hamilton para Ansiedade e o *Short Form Health Survey* com 36 itens. As avaliações foram realizadas antes do início do estudo, durante a fase de estimulação e uma, duas e quatro semanas após a aplicação da última sessão de EMTr-A ou EMTr-S. O desfecho principal foi a alteração da intensidade da dor medida no último dia de estimulação em relação à intensidade do seu valor basal de acordo com a EVA. Foi programada uma análise interina dos resultados ao término da avaliação da metade dos doentes programados de acordo com o protocolo de tratamento.

Resultados: Os escores médios basais da EVA foram 6,86 (+/- 1,79) e 6,8 (+/- 2,20) para os doentes dos grupos EMTr-A e EMTr-S, respectivamente; a variação média da EVA após o décimo dia de estimulação foi de - 0,07 (+/- 0,24) para os doentes do grupo EMTr-A e 0,1 (+/- 0,7) para os do grupo EMTr-S. O tamanho do efeito do tratamento foi 0,02 (d de Cohen= 0,04). O estudo foi encerrado devido à significativa falta de eficácia da EMTr-A. **Conclusão:** A EMTr do CPFDL esquerdo não proporcionou efeito analgésico em doentes com DCAVC.

Descritores: Dor; Acidente vascular cerebral; Sistema nervoso central; Neuralgia; Estimulação magnética transcraniana; Córtex pré-frontal; Dor neuropática.

ABSTRACT

Oliveira RAA. *The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in central post-stroke pain* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

Introduction and objectives: Central post-stroke pain (CPSP) is caused by an encephalic vascular lesion of the somatosensory pathways and is refractory to current pharmacological treatments. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) can change thermal pain threshold and cause analgesia in healthy subjects and also in acute post operative pain as well as in fibromyalgia patients. However, its effect on neuropathic pain and particularly in CPSP patients has not been assessed yet. The aim of this prospective, double blind, sham-controlled study was to evaluate the analgesic effect of left DLPFC rTMS in CPSP patients. **Patients and methods:** 21 patients were randomly included in two groups: the active (A-rTMS) group and the placebo (S-rTMS) group and were treated, respectively, with 10 daily sessions of real rTMS (A-rTMS) or sham (S-rTMS) of the left DLPFC (10 Hz, 1250 pulses/day). Visual Analogue Scale (VAS), Neuropathic Pain Questionnaire and McGill Pain Questionnaire were used to evaluate the CPSP. The depression, the anxiety and the quality of life were evaluated, respectively, with the Hamilton Scale for Depression, Hamilton Scale for anxiety and the Short Form Health Survey with 36 items. Outcomes were assessed at the baseline, during the stimulation phase and at one, two and four weeks after the last session of A-rTMS or S-rTMS. The main outcome was pain intensity change measured with the VAS at the last session of A-rTMS or S-rTMS, compared to the baseline. Interim analysis was scheduled when the first half of the patients have completed the study. **Results:** The average baseline scores of VAS were 6.86 (+/- 1.79) and 6.8 (+/- 2.20), respectively, for the groups A-rTMS and S-rTMS. The average variation of VAS after the 10th stimulation session was - 0.07 (+/- 0.24) for A-rTMS and 0.1 (+/- 0.7) to the S-rTMS group and the effect size of A-EMTr was 0.02 (Cohen's d= 0.04). The study was discontinued due to the significant lack of efficacy of the A-rTMS. **Conclusion:** Repetitive transcranial magnetic stimulation of the left DLPFC did not provide an analgesic effect in CPSP patients.

Descriptors: Pain; Stroke; Central nervous system; Neuralgia; Transcranial magnetic stimulation; Prefrontal cortex; Neuropathic pain.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A dor central encefálica (DCE) é síndrome de dor neuropática decorrente de lesão das vias somatossensitivas do encéfalo. Caracteriza-se pela ocorrência de dor espontânea e ou evocada e déficits somatossensitivos distribuídos em uma mesma área do corpo (Leijon et al., 1989; Boivie et al., 1989; Bowsher et al., 1998; Treede et al., 2008; Klit et al., 2009; Cruccu et al., 2010).

A dor central (DC) decorre de lesão vascular encefálica em mais de 85% dos casos. É cognominada como dor central pós-acidente vascular cerebral (DCAVC) (Boivie; Leijon, 1991; Tasker et al., 1991; Boivie, 2006).

Cumpre-nos comentar a denominação “acidente vascular cerebral” (AVC) empregada nesta Tese. Apesar da sua intrínseca impropriedade anatômica em designar os eventos isquêmicos e hemorrágicos nas estruturas encefálicas, dado que estes podem acometer também o tronco encefálico e o cerebelo, o termo “AVC” é consagrado nos meios acadêmicos, reconhecido pela população e amplamente veiculado nos meios de comunicação em nosso país, sendo o de recomendação pela Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares e pela Academia Brasileira de Neurologia. Tais fatores levaram-nos a empregá-lo, diferentemente do estudo prévio que resultou em nossa Dissertação (Oliveira, 2001).

A DCAVC ocorre em 8-10,5% das vítimas de AVC em geral e em 25% daquelas com déficits somatossensitivos por ocasião do ictus vascular (Andersen et al., 1995; Hansen et al., 2012). Apesar da sua significativa prevalência, é comumente subdiagnosticada ou negligenciada. Isto significa que doentes com DCAVC comumente tardam a receber plano

terapêutico adequado (Boivie et al., 1989; Klit et al., 2009; Oliveira et al., 2012).

Os mecanismos para a gênese da DCAVC não são plenamente conhecidos; sabidamente envolvem a hiperexcitabilidade das vias somatossensitivas (Boivie et al., 1989, Leijon et al., 1989), a desinibição talâmica (Head; Holmes, 1911; Lenz et al., 2004) e a desinibição termossensitiva (Craig, 1998).

A DCAVC costuma localizar-se em amplas regiões do corpo, mas pode também ocorrer em regiões restritas. Distribui-se superposta e ou margeada pelas regiões onde se identificam déficits termo sensitivos e outras anormalidades sensitivas. Pode abranger todo um dimídeo corporal ou restringir-se à(s) extremidade(s) ipsilateral(is) do(s) membro(s) ou segmento(s) de uma hemiface (Boivie et al., 1989; Oliveira et al., 2012). A DCAVC comumente ocorre conjuntamente com outras síndromes álgicas, marcadamente as que acometem o aparelho locomotor (Klit et al., 2009) como, por exemplo, o ombro doloroso (Gamble et al., 2002) e as síndromes dolorosas miofasciais (SDM) (Oliveira et al., 2012), dentre outras (Hansen et al., 2012).

A dor é contínua, persistente e predominantemente diuturna na maioria dos casos; pode ser intensa, incapacitante e gerar muito sofrimento aos que dela padecem. As vítimas de DCAVC tem elevada prevalência de transtornos depressivos e ou de ansiedade, marcante comprometimento funcional e da qualidade de vida (Leijon et al., 1989; Widar et al., 2004; Boivie, 2006; Klit et al., 2009; Loubinoux et al., 2012; Oliveira et al., 2012).

A DCAVC implica em distorções cognitivo-avaliativas e afetivo-emocionais que, à semelhança das demais condições dolorosas crônicas, é difícil de ser avaliada e quantificada (Oliveira et al., 2012). Ademais, suas vítimas comumente apresentam déficits motores, de linguagem e ou cognitivos que, somados às limitações funcionais decorrentes do AVC, adicionam complexidade à sua expressão sintomática.

A DCAVC é uma das condições dolorosas mais refratárias ao tratamento antálgico. Apesar dos significativos avanços recentemente ocorridos, na maioria dos doentes o controle da DCAVC é parcial, mesmo com a associação de fármacos e terapêutica prolongada; o controle pleno ocorre na minoria dos doentes. A polifarmácia, por vezes a base de doses elevadas de drogas psicotrópicas e opióides, expõe os doentes aos efeitos adversos neurológicos e sistêmicos, às interações medicamentosas, aos riscos da baixa aderência e aos custos elevados da assistência (Klit et al., 2009). Em muitos casos, a DCAVC persiste durante o restante da vida do doente. Portanto, outras opções de tratamento são necessárias e oportunas.

Os procedimentos de neuromodulação constituem instrumentos terapêuticos progressivamente mais utilizados no campo das algias crônicas (Cruccu et al., 2007). Emergiram como ferramentas potencialmente efetivas e promissoras a compor o arsenal terapêutico direcionado às dores neuropáticas de origem central (Hosomi et al., 2015). De acordo com alguns autores, a estimulação crônica do giro pré-central com eletródios implantados pode gerar alívio significativo em cerca de metade dos doentes com DCAVC (Tsubokawa et al., 1991; Meyerson et al., 1993; Nguyen et al., 1997; Nuti et al., 2005). Contudo, o emprego de tal técnica é limitado devido aos riscos do ato cirúrgico, custos elevados e acesso restrito a centros especializados (Tsubokawa et al., 1991; Nguyen et al., 1997; Garcia Larrea et al., 1999; Nuti et al., 2005; Hosomi et al., 2015). Adicionalmente, são escassos os estudos prospectivos controlados e a técnica não é consensual ou amplamente difundida (Lefaucheur; de Andrade, 2009).

Os métodos de neuromodulação não invasiva têm sido crescentemente estudados. Demonstrou-se que a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) exerce propriedades analgésicas em condições de dor experimental em voluntários saudáveis (Mylius et al., 2007; Nahmias et al., 2009; de Andrade et al., 2011) e em doentes com dor crônica (Pleger et al., 2004; Picarelli et al., 2010; Mhalla et al., 2011). A

EMTr do córtex motor primário (M1) parece apresentar efeito antálgico significativo em doentes com DCAVC (Lefaucher et al., 2001; Lefaucher et al., 2004). Em algumas casuísticas, verificou-se inicialmente que havia efeito analgésico prolongado com a aplicação EMTr com alta frequência do M1 (Khedr et al., 2005). Contudo, em pesquisas subsequentes envolvendo doentes com DCAVC, demonstrou-se que a EMTr do M1 exerce efeito analgésico modesto e temporário (André-Obadia et al., 2006; Hirayama et al., 2006; Hosomi et al., 2013) nestes doentes e estudos meta-analíticos não suportaram o seu uso como terapêutica eficaz no controle da dor crônica (O'Connell et al., 2010).

Foram propostos novos alvos terapêuticos focalizados no córtex cerebral para controlar a DCAVC. Demonstrou-se que a estimulação do córtex pré-frontal pode minimizar o comportamento nocivo e reduzir a atividade de neurônios mesencefálicos envolvidos na experiência dolorosa em animais (Hardy; Haigler, 1985). O córtex pré-frontal dorso lateral (CPFDL) está envolvido na modulação da dor, de acordo com os estudos de imagem funcional do encéfalo (Baron et al., 1999; Lorenz et al., 2003; Apkarian et al., 2005; Avery et al., 2007). A EMTr do CPFDL proporcionou efeitos analgésicos em indivíduos saudáveis (Graff-Guerrero et al., 2005; Borckardt et al., 2008; Nahmias et al., 2009; Taylor et al., 2012), no controle da dor aguda pós-operatória (Borckardt et al., 2008) e em doentes com síndrome fibromiálgica (SFM) (Short et al., 2011), além de ter-se estabelecido como opção terapêutica eficaz e segura em casos de transtorno depressivo maior (George et al., 2000; Rumi et al., 2005; O'Reardon et al., 2007; Hadley et al., 2011), a principal indicação terapêutica da EMTr, com eficácia atestada em revisões sistemáticas (Kedzior; Reitz, 2014).

Dado que a EMTr do M1 não proporciona efeito duradouro e ou clinicamente significativo em doentes com DCAVC e, posto que em nenhum estudo se avaliou a ação analgésica da EMTr especificamente nesta condição, propusemo-nos a realizar estudo que avaliasse os

possíveis efeitos analgésicos da EMTr do CPFDL esquerdo nos doentes com DCAVC.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Primário

Testar a hipótese da existência de efeitos analgésicos imediato e tardio da EMTr com alta frequência do CPFDL esquerdo em doentes com DCAVC.

2.2 Secundários

Avaliar as possíveis variações dos aspectos multidimensionais da dor, das variáveis psicométricas e da qualidade de vida dos doentes com DCAVC tratados com EMTr do CPFDL esquerdo.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 DOR CENTRAL

3.1.1 Aspectos históricos

As primeiras descrições de dor diretamente gerada por lesão no sistema nervoso central (SNC) advieram de estudos anátomo-clínicos realizados no final do século XIX. De acordo com Bonica (1990), Greiff, em 1883, descreveu o caso de um doente com dor contínua decorrente de lesão vascular encefálica envolvendo o tálamo.

Wallenberg (1895) caracterizou os achados clínicos do infarto látero-bulbar decorrente da oclusão da artéria cerebelosa póstero-inferior, ramo da artéria vertebral. Incluiu a dor como componente possível da manifestação clínica, conjuntamente com as disfunções somatossensitivas alternadas entre a hemiface ipsi e o dimídeo contralateral, a presença de disfunções cerebelares e de nervos cranianos; estes achados iriam posteriormente definir síndrome cognominada com o nome deste autor, denominação até hoje empregada no meio neurológico.

Déjérine & Roussi (1906) valendo-se da análise minuciosa do quadro clínico e do exame anatomopatológico de seis doentes que sofreram AVC envolvendo o tálamo, descreveram a síndrome neurológica de relevância cardinal na área, cujos achados compõem a síndrome talâmica ou a síndrome de Dejerine e Roussi, constituída por:

- Ocorrência de dor espontânea, persistente, paroxística e intolerável;
- Anormalidades das sensibilidades superficial e profunda;

- Hemiparesia discreta, por vezes transitória;
- Hemiataxia e hemiastereognosia;
- Movimentos coreoatetósicos.

Head & Holmes (1911) descreveram o conjunto das alterações sensitivas em doentes com lesões no SNC, incluindo aqueles com lesões da medula espinal, tronco encefálico, tálamo e córtex cerebral, com base em detalhada análise anátomo-clínica. Seus achados reiteraram os de Déjérine & Roussi (1906) e consolidaram o conceito da síndrome talâmica. Reiteraram ainda a grande magnitude e a refratariedade da dor decorrente de lesões presentes no SNC. Descreveram-na como “paroxismos persistentes de dor frequentemente intoleráveis e não controlados com analgésicos”. Estes autores pormenorizaram as manifestações somatossensitivas do infarto látero-bulbar previamente descrito por Wallenberg (1895) e destacaram a ocorrência de:

- Anormalidades sensitivas na hemiface ipsilateral à lesão;
- Analgesia e completa perda da sensibilidade ao calor e ao frio em todo o dimídio contralateral;
- Redução do reconhecimento da postura e do movimento passivo;
- Preservação da discriminação espacial com os testes de discriminação de dois pontos, de tamanho e de formas;
- Discreta incoordenação cerebelar ipsilateral à lesão.

Ao analisar as reações dos doentes com lesões do SNC frente aos estímulos sensitivos, inclusive os dolorosos, Head & Holmes (1911) postularam, pioneiramente, que o “tálamo óptico”- denominação utilizada à época para designar os núcleos ventrais posteriores e correspondentes aos núcleos ventrais laterais e pulvinar do tálamo – atua como integrador das experiências somatossensitivas, especialmente de seus aspectos afetivos. Os autores descreveram: “o achado mais significativo no grupo de casos com lesões talâmicas não foi a perda da sensação propriamente dita, mas sim a excessiva resposta aos estímulos afetivos” e postularam a existência de vias moduladoras inibitórias córtico-talâmicas e de hiperatividade talâmica na gênese da dor central, conceito arrojado para a época e que seria

confirmado, décadas após, com os registros eletrofisiológicos do encéfalo em doentes com DC (Lenz, 1992; Lenz et al. 1993; Wessel et al., 1994) e com os resultados de experimentação realizados em animais com modelos de lesões do SNC (Bender; Jaffe, 1958; Garcin, 1968; Jeanmonod et al., 1994; Gerke et al., 2003). Tais conceitos ulteriormente somaram-se aos modelos de hipersensibilidade neuronal pós-desnervação (Loeser, 1968) (vide item 3.1.5).

O advento das técnicas de imagem encefálica por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) relacionaram a DC ao envolvimento direto das vias somatossensitivas (Boivie et al., 1989; Vestergaard et al., 1995; Bowsher et al., 1998) e aprimoraram os conceitos sobre a natureza, distribuição, número e ou volume das lesões encefálicas passíveis de gerar DCE (vide item 3.1.4).

Os métodos modernos de imagem funcional reiteraram as evidências sobre a hiperatividade talâmica e aprofundaram conceitos quanto à participação de um conjunto de estruturas encefálicas envolvidas na experiência dolorosa em humanos, tanto na dor aguda experimental e em doentes com dor crônica (Apkarian et al., 2005).

Ao produto da atividade das estruturas encefálicas envolvidas na integração da experiência dolorosa, Melzack (1989) cunhou o conceito de “neuromatriz” da dor. O tálamo, os córtices dos giros cingulado anterior e insular e de outras estruturas da neuromatriz da dor foram relacionadas a ocorrência de DCAVC (Geha; Apkarian, 2005; Peyron et al., 2007).

Várias concepções fisiopatológicas para justificar a gênese da DC foram propostas, desde as primeiras descrições da síndrome, no início do século XX, a maioria, entretanto, com base empírica. Dificuldades em se estudar a expressão sintomática da DCAVC, a inexistência de modelos experimentais minimamente fidedignos para reproduzi-la limitam o entendimento dos seus mecanismos. Hipersensibilidade por desnervação (Tasker, 1991), desinibição neoespinalâmica (Boivie et al., 1989; Casey,

1991) e, mais modernamente, desinibição termossensitiva (Craig, 1998), são algumas das principais teorias propostas (vide item 3.1.5).

A despeito da sua significativa prevalência (Vestergaard et al., 1995; Hansen et al., 2012) e marcante repercussão funcional, DCAVC é ainda condição pouco estudada em relação a outras síndromes dolorosas crônicas (Klit et al., 2009), a despeito do crescente interesse de alguns pesquisadores quanto ao espectro de sua apresentação, epidemiologia (Boivie et al., 1989; Casey, 1991, Klit et al. 2009; Hansen et al., 2012; Oliveira et al., 2012), terapêutica farmacológica (Vestergaard et al., 2001; Dworkin et al., 2007; Vranken et al., 2008) e procedimentos de neuromodulação (Tsubokawa, 1991, Garcia-Larrea et al. 1999, Hirayama et al. 2006; Hosomi et al., 2013; Hosomi et al., 2015).

3.1.2 Conceitos e denominações

Atualmente conceitua-se DC como a dor decorrente de lesão das vias somatossensitivas centrais, representadas anatomicamente pelas vias espinotalâmicas ou espinotálamo-corticais (Boivie et al., 1989; Casey, 1991; Carpenter, 1991) especializadas na transmissão e integração das sensações térmicas, dolorosas e tácteis superficiais. A DC está, portanto, condicionada à presença de uma ou mais lesões nestas vias (Leijon et al., 1989; Bonica, 1991; Bowsher, 1998; Boivie, 2006).

A DC já recebeu variadas denominações desde a sua descrição original e estudos clássicos. Considerada a apresentação mais característica da síndrome talâmica (Déjérine; Roussi, 1906), durante décadas, a dor oriunda das lesões no SNC foi denominada de “dor talâmica”, pois decorreria do envolvimento comum do tálamo na gênese e perpetuação da DCAVC, conceitos aventados desde o início do século XX (Head; Holmes, 1911; Garcin, 1937; Riddoch, 1938). Ulteriormente, evidenciou-se que a síndrome talâmica completa era incomum e que, de fato, a ocorrência de DC não decorria exclusivamente de lesões alocadas apenas no tálamo, mas também na medula espinal, tronco encefálico especialmente na região látero-bulbar

(Sacco et al., 1993; Macgowan et al., 1997) e projeções tálamo-corticais parietais (Bowsher et al., 1984; Bowsher et al., 1998; Schammahn; Leifer, 1992).

O termo “dor pseudotalâmica” foi empregado para designar a DCAVC decorrente de lesões extratalâmicas, particularmente as localizadas no lobo parietal (Schammahn; Leifer, 1992). “Dor por desaferentação” é denominação comumente empregada para designar a dor neuropática relacionada a lesões neurais sediadas no sistema nervoso periférico (SNP) ou SNC (Tasker, 1991).

A multiplicidade de termos e definições empregadas para esta condição reflete a complexidade da DC em termos de mecanismos e manifestações clínicas. Entretanto, as repercussões das lesões vasculares encefálicas na fisiologia das vias somatossensitivas e as decorrentes do rearranjo funcional das redes sinápticas regionais, dos fenômenos moleculares e celulares envolvidos na plasticidade neural e das suas respectivas implicações na expressão sintomática nos doentes com DCAVC ainda são precariamente compreendidas (Boivie, 2006; Hosomi et al., 2015) (vide item 3.1.5).

Em 1986 a *International Association for the Study of Pain* (IASP), definiu como central, a “dor causada por lesão ou disfunção no sistema nervoso central”. Incluía, portanto, os fenômenos dolorosos que acompanham lesões e ou disfunções do encéfalo e da medula espinal. Esta definição, corroborada pelo comitê de taxonomia da IASP (Merskey; Bondur, 1994), não era específica para definir as condições dolorosas com características eminentemente neuropáticas, próprias da DC (Boivie; Osterberg, 1995), pois envolvia afecções dolorosas somáticas e viscerais, incluindo as do aparelho locomotor com mecanismos nociceptivos, entre outras, muito prevalentes nestes doentes (Leijon et al., 1989; Oliveira et al., 2012).

Mais recentemente, o Subcomitê de Dor Neuropática da IASP redefiniu a DC como aquela diretamente decorrente da lesão das vias

somatossensitivas centrais (Treede et al., 2008). Tal conceituação condicionou a ocorrência de anormalidades somatossensitivas e a presença inequívoca de lesão nestas vias para que o diagnóstico seja de DC. O diagnóstico DC é provável quando a dor se apresenta com distribuição corporal compatível com a lesão identificada no SNC, associadamente a anormalidades somatossensitivas negativas e ou positivas, com a mesma distribuição e relacionados a uma mesma lesão no SNC. Para que o diagnóstico seja definitivo de DC, é necessário exame comprobatório, como, por exemplo, a RMN atestando a presença de lesão encefálica ou da medula espinal (Klit et al., 2009). A depender do local da lesão, a DC é denominada encefálica (DCE) ou mielopática (DCM) (Haanpää et al., 2011).

Dor central pós-AVC (DCAVC) é a denominação mais utilizada nas últimas duas décadas para designar a DCE decorrente da doença cerebrovascular (DCV) (Vestergaard et al., 1995; Bowsher et al., 1998; Klit et al., 2009). Esta define a síndrome algica com suas características clínicas, instalação e aspectos evolutivos próprios. Comparadas às demais encefalopatias causadoras de DCE, a DCAVC apresenta aspectos peculiares, de modo a poder constituir síndrome relativamente estereotipada e homogênea.

Portanto, a DCAVC é definida como síndrome algica decorrente de lesões vasculares nas vias somatossensitivas encefálicas, associadamente a déficits somatossensitivos e a dor com caráter neuropático que compartilham entre si, sincronicamente, as mesmas áreas de distribuição corporal e a mesma lesão encefálica.

3.1.3 Anatomia das vias somatossensitivas do SNC

O feixe espinotalâmico representa a principal via caudorostral para a discriminação da sensibilidade dolorosa. Parte de suas fibras alcança, sem interrupção, o tálamo. Entretanto, o maior componente destas projeta-se na formação reticular do tronco encefálico onde estão alocadas cadeias de neurônios que se projetam nos núcleos talâmicos (Bowsher, 1957). Número

significativo de neurônios intercala-se ao longo das vias de sensibilidade dolorosa, desde sua origem no CPME até o tálamo.

De acordo com Oliveira (2001), as aferências nociceptivas primárias A δ e C projetam-se nos neurônios do corno dorsal da substância cinzenta da medula espinal (CPME). Estas originam as vias espinotalâmicas e ou espino-reticulo-talâmicas cujos axônios ganham os tratos presentes nos quadrantes anterolaterais ipsi e contralaterais da medula espinal; 15% dessas fibras são homolaterais e 85%, contralaterais (Keravel; Sindou, 1991). No cordão anterolateral, as fibras apresentam organização somatotópica de acordo com suas origens sacral, lombar, torácica ou cervical; as fibras sacrais são mais periféricas e, as cervicais, mais profundas. O trato anterolateral é constituído de dois tipos de fibras; as que correspondem ao fascículo neo-espinotalâmico e que alcançam as vias lemniscais e se projetam no núcleo ventral-posterolateral (VPL) do tálamo e o profundamente situado fascículo paleoespinoreticulotalâmico que se projeta bilateralmente na formação reticular pontobulbar e mesencefálica e, via estas estruturas, nos núcleos intralaminares do tálamo, hipotálamo e lobo temporal (Teixeira, 1990; Keravel; Sindou, 1991).

O fascículo neo-espinotalâmico desempenha papel fundamental no mecanismo de discriminação dos estímulos dolorosos, enquanto que o fascículo paleo-espino-reticulo-talâmico, graças às suas projeções difusas na formação reticular do tronco encefálico e, a seguir, no tálamo, hipotálamo, rinencéfalo e córtex cerebral está envolvido no mecanismo de alerta e nas reações de naturezas neurovegetativa, neuroimunitária, endócrina e psíquica decorrentes da dor (Teixeira, 1999). O fascículo paleo-espino-retículo-talâmico não é um trato neuroanatômico com limites precisos. É filogeneticamente antigo, posto que a formação reticular deriva da região interna do tubo neural (Carpenter, 1991).

As fibras de condução da dor e temperatura concentram-se na região lateral da formação reticular do tronco encefálico. Ao feixe espinotalâmico apõem-se fibras oriundas da via quintotalâmica que veicula a sensibilidade

dolorosa e térmica da face e das estruturas profundas craniofaciais; este trato decussa profunda e quase transversalmente na formação reticular do tronco encefálico. Na formação reticular lateral do bulbo, as fibras do feixe espinotalâmico apresentam arranjo somatotópico; fibras que conduzem a sensibilidade térmica e dolorosa dos membros inferior e superior, tronco, região cervical e face, ocupam setores estratificados no interior dele. No tronco encefálico, as fibras oriundas das regiões caudais do corpo são mais laterais e, as trigeminais, mais mediais (Garcin, 1937). Na ponte, o lemnisco medial situa-se lateralmente ao feixe espinotalâmico e recebe, pela sua face lateral, o feixe espinotalâmico posterior. Recebe também, em sua face externa, a via sensitiva trigeminal. No bulbo, o trato trigeminotalâmico ventral é adjacente ao lemnisco medial e na ponte, distalmente aos núcleos olivares, localiza-se dorso-medianamente (Brodal, 1981). Dorsalmente, situa-se a formação reticular bulbar onde, no núcleo gigante-celular, situam-se predominantemente os neurônios de projeção do trato paleo-retículo-espino-trigêmino-talâmico.

A somatotopia dos tratos sensitivos mantém-se inalterada no pedúnculo cerebral. A partir da ponte, o lemnisco medial e o feixe espinotalâmico constituem uma única formação, deslocam-se rostralmente na região ventral do pedúnculo cerebral e inclinam-se sobre núcleos externos da região posterior e inferior do tálamo.

Os dois tálamos apresentam forma ovóide e são separados pelo terceiro ventrículo, tendo como eixo maior o anterossuperior. Rostralmente, o tálamo é separado do núcleo caudado pela cápsula interna anterior; lateralmente, o núcleo reticular talâmico é limitado pelas fibras da cápsula interna; ventralmente, a zona incerta separa-o do hipotálamo e região sub-talâmica (campo de Forel e núcleo sub-talâmico de Luys); caudalmente limita-se com a região superior do mesencéfalo que contém o núcleo rubro, a substância negra e a área tegmentar ventral.

As fibras neo-espinotalâmicas projetam-se na região lateral do núcleo ventral lateral e suas equivalentes aferências do território trigeminal, ou seja,

as fibras trigêmino-talâmicas, projetam-se sobretudo no núcleo ventral medial do tálamo (Carpenter, 1991). O complexo nuclear que constitui o núcleo ventral posterior (VP) do tálamo é a principal estação de intermediação das vias sensitivas para córtex cerebral. Também chamado de complexo ventrobasal, é constituído anteriormente pelo núcleo ventral intermediário e posteriormente, pelo núcleo ventral póstero-lateral (VPL) que recebe as aferências sensitivas do corpo excluindo-se o segmento cefálico e pelo núcleo ventral póstero-medial (VPM), que recebe aferências do crânio e face. O grupamento posterior é parte da divisão parvicelular do núcleo ventral posterior e apresenta algumas subdivisões do núcleo suprageniculado, do pulvinar e do corpo geniculado medial. A aferência principal do VPL é constituída do lemnisco medial, que se projeta, seguindo organização somatotópica, essencialmente na sua região caudal (VPLc). O feixe espinotalâmico e o feixe espino-cérvico-talâmico também se projetam no VPL. A região mais anterior do VPL recebe algumas projeções provenientes da formação reticular mesencefálica e do VPM e núcleos reticulares, assim como do córtex cerebral, especialmente das áreas somestésicas SI e SII e, talvez, das áreas motoras. Essas aferências projetam-se no núcleo VPL e VPM (VP) depois de emitir colaterais destinados aos núcleos reticulares.

Craig et al. (1994) observaram que há extensa projeção espinotalâmica oriunda da lâmina I do CPME no VPL e no componente posterior do VPM. De acordo com os autores, este núcleo é composto quase exclusivamente de neurônios responsáveis pelo processamento das informações térmicas frias e dor. Em estudo com vítimas de AVC talâmico, Kim et al. (2007) demonstraram que o envolvimento do núcleo ventral caudal do VPL, correlaciona-se com o déficit sensitivo ao frio e à ocorrência da DCAVC.

O VPM recebe dois grupos de aferências provenientes do complexo trigeminal: o feixe cruzado, oriundo dos núcleos trigeminal espinal e trigeminal principal, cujas fibras acompanham o lemnisco medial, e o grupo ipsilateral proveniente da região dorsal do núcleo principal do nervo

trigêmeo. A somatotopia das conexões, bem como as relações entre o córtex cerebral e os núcleos reticulares é idêntica às conexões do VPL. A subdivisão parvi-celular do VPM (VPMpc) recebe as aferências provenientes do núcleo do trato solitário e veicula essencialmente a sensibilidade gustatória. Os neurônios do VPMpc projetam-se nas áreas gustatórias do córtex temporal (Carpenter, 1991).

As fibras oriundas do VPL e do VPM projetam-se com distribuição somatotópica principalmente no córtex pós-central, essencialmente nas áreas somatossensitivas primária (SI) e secundária (SII). Estas apresentam conexões recíprocas com o núcleo VP. As projeções em SI dispõem-se em lâminas concêntricas dos neurônios do VPL que se projetam separadamente no córtex cerebral. As vias talamocorticais destinadas à área SI não se projetam na área SII. Cada grupo de neurônios conecta-se a um conjunto de neurônios corticais dispostos em colônias. Cada subdivisão de SI conecta-se a áreas delimitadas do núcleo VPL. A representação cortical do corpo humano nas regiões parietais corticais SI e SII é bem delineada topograficamente. Pequeno contingente de neurônios da região anterior do VPL projeta-se no córtex orbitário. Os axônios talamocorticais originam colaterais destinados aos núcleos reticulares. Estes últimos projetam-se reciprocamente no VP e constituem um circuito de retro-inibição. Cada região do corpo, especialmente as extremidade dos membros, é representada no VP em neurônios com campos receptivos bastante restritos. A organização somatotópica sensitiva do VP é apropriada para transmitir ao córtex cerebral informações codificadas precisando topografia, intensidade, duração e modalidade de cada estímulo somestésico (Keravel et al., 1991).

O núcleo ventral intermédio (VIM) situa-se anteriormente entre o VP, posteriormente, e o núcleo ventral-lateral (VL), anteriormente, e recebe aferências sensitivas provenientes dos fusos neuromusculares veiculadas pela via lemniscal, aferências cerebelares, espino-talâmicas e aferências vestibulares, estas últimas, que nele se projetam bilateralmente. As eferências do VIM projetam-se nos córtices motor e sensitivo, justificando o papel fundamental deste núcleo na fisiologia da postura e do equilíbrio. As

relações corticais do VIM, bem como suas conexões com os núcleos reticulares obedecem à mesma sistematização do que ocorre com o VPL (Carpenter, 1991).

O núcleo dorsomediano ocupa região entre a lâmina medular interna e a superfície ventricular. Recebe aferências do trato paleo-espino-retículo-talâmico e apresenta extensas conexões com os núcleos intralaminares e talâmicos laterais. A região magnocelular medial do núcleo dorsomediano recebe fibras do complexo amigdalóide, néo-córtex temporal e córtex órbito-frontal. Acredita-se que o núcleo dorsomediano relacione-se à integração das atividades somáticas e viscerais. Impulsos transmitidos ao córtex pré-frontal a partir dele geram reações psico-comportamentais (Carpenter, 1991).

Os núcleos talâmicos intralaminares representam grupamentos celulares no interior da lâmina medular interna e recebem projeções espino-retículo-talâmicas e são muito desenvolvidos nos seres humanos e em primatas em relação aos neurônios de projeção de outros núcleos talâmicos, o que sugere que participem de mecanismos regulatórios complexos relacionados a diversas funções talâmicas; são considerados marca-passos que controlam as atividades corticais (Carpenter, 1991).

O complexo nuclear posterior (PO), situado posteriormente ao VPL, recebe fibras provenientes dos feixes espinotalâmico e espino-cérvico-talâmico. Grande parte dos seus neurônios é ativada por estímulos nocivos. A estimulação elétrica da região inferior do VP (VcPc) evoca sensação dolorosa em seres humanos (Lenz et al., 1993). Este grupo parece constituir importante estrutura talâmica relacionada ao processamento das sensibilidade no córtex cerebral. Os neurônios do PO projetam-se na área SI (VcPc) e região posterior de SII (conjunto do complexo PO). Similarmente ao que ocorre com os demais núcleos sensitivos talâmicos, há conexões recíprocas talamocorticais (SI, SII) e aferências inibitórias provenientes do núcleo reticular para o PO (Keravel et al., 1991).

As vias paleo-espinotalâmicas compõem o sistema medial e são compostas de terminações primitivas, polissinápticas, com condução mais lenta, menor organização somatotópica e amplas projeções para o hipotálamo, amígdala, giro do cíngulo e córtex pré-frontal, dentre outras estruturas. As projeções paleoespinotalâmicas relacionam-se às reações neurovegetativas e aos aspectos afetivos e motivacionais do fenômeno doloroso (Defrin et al., 1989, Keravel et al., 1991).

As regiões mais rostrais das vias neoespinotalâmicas são representadas pelos núcleos ventrais laterais do tálamo e suas projeções no córtex somatossensitivo. Estas projeções apresentam grande organização somatotópica, campos receptivos pequenos, elevada velocidade de condução e são responsáveis pelos aspectos discriminativos e localizatórios da dor. (Teixeira, 1990; Oliveira, 2001)

A lesão das estruturas discriminativas previamente mencionadas é condição necessária a ocorrência da DC (Leijon et al., 1989; Tasker, 1991; Vestergaard et al., 1995; Oliveira, 2001).

3.1.4 Etiologias e localizações das lesões encefálicas

A DC pode ser gerada por muitas afecções que acometem o encéfalo e ou a medula espinal. A DCAVC representa mais de 85% dos casos de DC decorrentes de lesão encefálica (Tasker, 1991; Boivie, 2006).

As causas mais frequentes de DC estão apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1 - Etiologias de dor central

Vasculares	AVC isquêmico AVC hemorrágico Hemorragia intraparenquimatosa Hemorragia subaracnóidea e vasoespasma Malformações artério-venosas
Desmielinizantes	Esclerose múltipla Neuromielite óptica Encefalomielite desmielinizante aguda
Traumáticas	Traumatismo raquimedular Traumatismo craniencefálico
Inflamatórias e infecciosas	Encefalite Mielite Abscesso
Malformações congênitas	Siringomielia Siringobulbia
Tumorais	Neoplasias primárias ou metastáticas
Epilepsia	
Iatrogenias	Pós-operatórios de cirurgias de medula espinal ou encéfalo

Legendas: AVC= acidentes vasculares cerebrais.

A DCAVC decorre de lesões isquêmicas ou hemorrágicas. Deve-se a mecanismos, sítios e volumes lesionais variados (Boivie et al., 1989; Boivie, 2006). Os AVCs isquêmicos são responsáveis por 80 a 90% dos casos de DCAVC (Leijon et al., 1989; Tasker, 1991; Oliveira et al., 2012). São decorrentes de lesões lacunares isquêmicas pequenas, causadas pela oclusão de vasos perfurantes de pequeno calibre, trombose, lipohialinólise ou micro embolos (Pantoni, 2010) ou oclusão de artérias de grande, médio ou pequeno calibre em decorrência de fenômenos embólicos, aterotrombóticos, dissecções arteriais, vasoespasma ou vasculites (Caplan, 2012).

Os AVCs hemorrágicos correspondem a cerca de 20% dos casos de DCAVC (Bowsher et al., 1984; Leijon et al., 1989; Tasker, 1991; Oliveira et al., 2012). Esta proporção é a razão entre as prevalências dos AVCs hemorrágicos e isquêmicos que é de aproximadamente 1/6 (Caplan, 2009). Os AVCs hemorrágicos devem-se geralmente aos hematomas intraparenquimatosos causados pela rotura de aneurismas fusiformes em doentes com histórico de hipertensão arterial sistêmica, angiopatia amilóide, hemorragias subaracnóideas (HSAs) causadas pela rotura de aneurismas saculares congênitos ou malformações arteriovenosas (Tasker, 1991; Caplan, 2009).

A distribuição das lesões encefálicas nos casos de DCAVC foi extensamente estudada por vários pesquisadores (Déjérine; Roussi, 1906; Head; Holmes, 1911; Riddoch, 1938; Bowsher et al., 1984; Leijon et al., 1989; Tasker, 1991; Andersen et al., 1995; Oliveira et al., 2012). O acometimento pelas lesões vasculares das unidades somatossensitivas centrais em qualquer local do encéfalo, podem causar DCAVC. A dimensão e a localização das lesões vasculares encefálicas não se correlacionam com a magnitude ou outros aspectos da expressão sintomática da DCAVC (Leijon et al., 1989; Tasker, 1991; Oliveira et al., 2012); lesões pequenas podem gerar quadro algico de grande magnitude e com marcante repercussão funcional.

Embora a natureza das lesões encefálicas ou medulares possa participar da gênese da DC, provavelmente sua localização seja mais importante para sua ocorrência (Boivie, 2006). Há locais em que as lesões predisõem os doentes à ocorrência da DCAVC, destacando-se a região bulbar lateral, a região profunda do lobo parietal próximo ao córtex insular e o VP e suas projeções talamocapsulares posteriores (Bogousslavsky et al., 1988; Boivie et al., 1989; Tasker et al., 1991; Schamahmann; Leifer, 1992; Sacco et al., 1993; MacGowan et al., 1997), contudo, a presença de lesão vascular nestas regiões não é específica ou suficiente para causar DCAVC, o que sugere que haja participação de mecanismos funcionais ainda não

bem compreendidos para definir a suscetibilidade individual na gênese da DCAVC.

A ocorrência de DCAVC nas lesões do lobo parietal, especialmente nas projeções talamocorticais e próximas ao córtex insular, está bem estabelecida (Schamahmann; Leifer, 1992). As lesões do tronco encefálico que causam DCE predominam no bulbo. Em 25% dos casos de síndrome de Wallenberg, condição decorrente de infarto lateroposterior do bulbo, instala-se DCAVC (MacGowan et al., 1997; Sacco et al., 1993).

Lesões supratentoriais extratálâmicas cursam com maior prevalência de síndrome dolorosa miofascial (SDM) (Oliveira et al., 2012). Outras condições dolorosas que afetam o sistema músculo-esquelético, como a síndrome do ombro doloroso (Zeilig et al., 2013), são comuns em doentes com AVC, especialmente naqueles com marcantes déficits motores e espasticidade (vide item 3.1.8).

É comum que doentes com DCV apresentem numerosas lesões encefálicas, fenômeno que pode participar da gênese da DCAVC. Bowsher et al. (1998) avaliaram os achados de ressonância magnética do encéfalo de 73 doentes com DCAVC e concluíram que havia várias lesões vasculares na maioria dos casos, mas com distribuição semelhante às do grupo controle, em que havia déficits somatossensitivos na ausência de dor. Em mais de 50% dos doentes com dor, havia lesões no VPL e VPM. Cumpre salientar que comumente os doentes com DCV, principalmente quando há hipertensão arterial sistêmica, apresentam várias lesões microvasculares, muitas das quais oligo ou assintomáticas, apenas evidenciáveis por técnicas de RM do encéfalo (Vestergaard et al., 1995), ou não evidenciáveis aos exames de imagem hoje disponíveis (Oliveira et al., 2012).

3.1.5 Fisiopatologia da dor central pós-acidente vascular encefálico (DCAVC)

Os mecanismos envolvidos na gênese e na perpetuação da DCAVC não são plenamente compreendidos. As primeiras teorias que versaram sobre a fisiopatologia da DCAVC foram pautadas empiricamente a partir dos estudos anátomo-clínicos clássicos (vide item 3.1.1). Os estudos de imagem anatômica e de imagem funcional do encéfalo, as análises dos registros eletrofisiológicos em vítimas de DCAVC e a análise dos modelos experimentais animais contribuíram significativamente para justificar a ocorrência da DC.

A inexistência de um modelo experimental animal consistente para reproduzir a DC, as limitações éticas para a experimentação em seres humanos, bem como a complexidade dos mecanismos potenciais envolvidos na sua instalação dificultam seu entendimento. À semelhança das demais condições de dor neuropática *sensu latu*, é possível que possam concorrer variados mecanismos de dor, com diferentes graus de importância em cada caso e que, para a gênese da DCAVC em doentes com manifestações clínicas similares haja diferentes mecanismos concorrentes (Von Hehn et al., 2012).

Limitações em se qualificar e quantificar a experiência dolorosa nos seres humanos, que é intrinsecamente subjetiva, multidimensional e passível de marcantes variações individuais, são inerentes às pesquisas clínicas sobre dor e podem adicionar vieses às análises dos dados e na interpretação dos mecanismos de dor (Von Hehn et al., 2012).

O comprometimento das vias espinotalâmicas é considerado cardinal para a gênese da DCAVC (Vestergaard et al., 1995; Hong et al., 2010; Borsook, 2012). A presença de uma ou mais lesões nestas estruturas desbalança e gera reorganização funcional do sistema somatossensitivo, expressos como fenômenos de hipo e hipersensibilidade que, dependendo do rearranjo funcional da rede neural, pode gerar DCAVC (Hosomi et al., 2015).

A teoria mais aceita atualmente para a patogênese da DCAVC é a da desinibição termossensitiva proposta por Craig (1998). De acordo com este autor, os mecanismos da DCAVC envolvem a desinibição das vias do sistema espinotalâmico medial e dos circuitos límbicos nos centros moduladores da dor alocados no tronco encefálico, como o núcleo parabraquial e substância cinzenta periaquedutal mesencefálica (SCPA), tálamo medial e córtex do giro cingulado anterior (Craig, 2003). Esta adveio de experimento realizado em macacos submetidos à microinjeção de traçadores anterógrados na lâmina I do CPME, região rica em aferências das fibras finas dos aferentes nociceptivos e térmicos primários. Este método definiu as zonas de projeção específicas para os grupamentos neuronais talâmicos relacionados à percepção da dor e da temperatura, localizados nos núcleos VP e dorsomediano do tálamo. Com o uso do registro eletrofisiológico das estruturas encefálicas profundas, os autores demonstraram a presença de neurônios responsivos especificamente aos estímulos frios aplicados na região posterior do VPM, onde a citoarquitetura é bem definida e semelhante à encontrada nos seres humanos, ou seja, é organizada somatotopicamente e com projeções para o córtex insular e vias límbicas (Craig, 1994). A presença de lesão vascular no VP, nas projeções tálamo-capsulares ou insulares posteriores ou nas áreas corticais parietais profundas como ocorre em doentes com DCAVC (vide item 3.1.5) e que sempre cursam hipo ou hiperestesia térmica (Leijon et al., 1989; Vestergaard et al., 1995, Oliveira et al., 2012) é achado que reforça tal hipótese. As lesões vasculares parassilvianas posteriores envolvendo a região opérculo-insular geram alterações das percepções térmicas e dolorosas e alterações nos potenciais evocados a laser (Garcia-Larrea et al., 2010). De acordo com o estudo de imagens encefálicas com RM fundidos com atlas neuroanatômicos em doentes com lesões isquêmicas lacunares talâmicas, é necessário o envolvimento do VPLc para a ocorrência de DCAVC, fenômeno relacionado à hipoestesia aos estímulos frios (Kim et al., 2007).

Além da participação no processamento da percepção térmica, o córtex insular integra os mecanismos emocionais da experiência dolorosa. A

“assimbolia da dor” (reação emocional ausente ou inadequada frente aos estímulos dolorosos) foi relacionada a lesões presentes nas regiões insulares posteriores (Berthier et al., 1988; Masson et al., 1991). Head e Holmes (1911) observaram que havia reação afetiva excessiva em doentes com lesões talâmicas e DCAVC e postularam que esta decorreria da hiperatividade talâmica e do déficit da inibição cortical (item 3.1.1).

Há décadas reconhece-se que a desaferentação exerce papel importante na gênese da DC. Loeser et al. (1968) demonstraram a ocorrência de hipersensibilidade neuronal medular após a rizotomia espinal. Em modelo experimental realizado em ratos submetidos à lesão medular evidenciou-se hiperatividade talâmica associadamente à alodínea mecânica (Gerke et al., 2003). Evidências experimentais corroboraram a presença de hiperatividade talâmica quando ocorre dor decorrente da desaferentação (Lenz et al., 1992). A microestimulação elétrica do VP pode evocar dor em doentes com DCAVC, mas não em doentes sem dor (Lenz et al., 1993), achado que reitera a hipótese de haver hipersensibilidade neuronal talâmica nesta condição.

Há evidências de que haja hiperatividade glutamatérgica e de que os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) relacionem-se ao mecanismo de sensibilização dos neurônios talâmicos de doentes com DC (Salt, 1992; Backonja et al., 1994). O desequilíbrio entre a atividade glutamatérgica no VP, zona de convergência das aferências somatossensitivas, e das unidades intratalâmicas e corticotálâmicas, ambas gabaérgicas, poderia participar da gênese da DCAVC (Canavero; Bonicalzi, 1998). A lesão dos núcleos reticulares gabaérgicos inibitórios talâmicos reduziria a atividade inibidora nos núcleos intralaminares e geraria a hipersensibilidade no VP. A melhora da DCAVC com o uso de medicamentos antilutamatérgicos como a cetamina (Backonja et al., 1994) e a lamotrigina (Vestergaard et al., 2001), ou gabaérgicos, como o propofol (Canavero; Bonicalzi, 2004), corrobora tal hipótese.

A hiperatividade neuronal pode ocorrer em circuitos restritos de doentes com DC. Baseando-se na ocorrência de desaparecimento da dor após novo AVC parietal (Soria; Fine, 1991) postulou-se que a DCAVC poderia decorrer da anormalidade localizada no circuito reverberatório corticotalâmico, passível de sofrer melhora com a indução de lesões ou lesões espontâneas (Canavero, 1994).

As lesões do SNC não apenas privam regiões do encéfalo de suas aferências como também rompem o padrão normal da atividade neuronal que, em grande parte, é definida em etapas precoces do desenvolvimento embrionário e constitui fator determinante para a percepção sensitiva e do esquema corporal no ser humano (Gerke et al., 2003). Os neurônios especializados no processamento da experiência nociceptiva podem modificar sua reatividade duradouramente após a privação, transitória ou permanente, das suas aferências e, desse modo, alterar a atividade dos mecanismos excitatórios ou inibitórios à distância da lesão original (Lenz et al., 1993; Jensen; Lenz, 1995) e gerar desbalanço das interações entre as diferentes modalidades sensitivas, em especial da dor e da temperatura, e causar DCAVC (Hosomi et al., 2015).

Sabe-se que o encéfalo é continuamente ativo e gera e modifica as experiências, mesmo na ausência de estímulos aferentes (Melzack; Loeser, 1978). Em condições fisiológicas, as experiências sensitivas e a percepção corporal decorrem da atividade intrínseca do SNC e são continuamente moduladas e ativadas pelas aferências somáticas. Melzack (1989) definiu o produto desta atividade como “neuromatriz da dor”. Em casos de DCAVC, os fenômenos de desinibição e a hipo e a hipersensibilidade da rede sináptica desorganizam e deformam a “neuromatriz”, fenômenos evidenciados em estudos com o uso da imagem funcional encefálica (Apkarian et al., 2005; Peyron et al., 2007).

3.1.6 Epidemiologia da DCAVC

A DCAVC é prevalente em 8,3 a 10,5% dos AVC (Andersen et al., 1995; Hansen et al., 2012; Klit et al., 2014). Segundo o estudo prospectivo com duração de um ano realizado por Andersen et al. (1995) envolvendo 267 vítimas de AVC, a prevalência da DCAVC foi de 8,4% e elevou-se para 18% quando havia déficits somatossensitivos. Em 2/3 dos doentes com DCAVC, a intensidade da dor foi moderada a intensa. De acordo com Hansen (2012), ocorrem novas condições dolorosas *sensu latu* em 45,8% dos doentes e há instalação de DCAVC em 8,0% nos seis primeiros meses que sucedem o AVC.

Não existem dados epidemiológicos sobre DCAVC na população brasileira. Contudo, baseando-se na prevalência da DCV em nosso meio, estimada em 29 casos por 1000 habitantes (Lessa et al., 1982), sugere-se ser relevante a ocorrência da DCAVC em nosso país (Oliveira, 2009).

Variáveis como idade, sexo, distribuição, lateralidade e volume lesional não se correlacionam com a ocorrência da DCAVC em relação ao grupo controle representado por doentes com déficit somatossensitivo decorrente do AVC, mas sem dor (Leijon et al., 1989; Andersen et al., 1995; Vestergaard et al., 1995). De acordo com Oliveira (2001), o volume e a localização das lesões não se correlacionam com a intensidade ou características específicas da expressão sintomática da dor em doentes com DCAVC.

3.1.7 Quadro clínico

Muitas dores ocorrem em doentes com AVC. A dor pós-AVC constitui amplo grupo de condições dolorosas que sucedem o icto vascular encefálico, da qual DCAVC é componente minoritário. Ocorre dor pós-AVC em 11% a 45,8% dos doentes (Jonsson et al., 2006; Hansen et al., 2012). De acordo com o estudo prospectivo de Hansen et al. (2012) envolvendo 275 doentes avaliados nos primeiros seis meses após o AVC, os principais

tipos de dor foram, ombro doloroso (16,4%), outras dores articulares (11,7%), cefaleia (13,1%), outros tipos de dor (20,0%), mais de um tipo de dor (36,5%) e possível DCAVC (10,5%). As condições dolorosas do sistema músculo-esquelético e as dores mistas são as principais causas da dor em doentes com AVC (Klit et al., 2009).

A DCAVC constitui síndrome algica em que a dor e os déficits de sensibilidade convergem em uma mesma área da superfície corporal; esta se distribui superposta e ou é margeada por déficits termossensitivos, dentre outras disfunções somatossensitivas (Vestergaard et al., 1995; Oliveira et al., 2012). Esta combinação é critério diagnóstico (vide item 3.1.9) para a DC (Treede et al., 2008).

A DCAVC pode distribuir-se como “ilhas de dor” em meio a áreas disestésicas, hipoestésicas e ou hiperestésicas, manifestadas como alodíneas tátil, térmica ou cinestésica e ou hiperpatia (Oliveira, 2009).

A DCAVC costuma acometer extensas áreas da superfície corporal, ou seja, todo um dimídeo ou sua metade caudal ou rostral. Pode, contudo, ter distribuição mais restrita como as extremidades dos membros ou um segmento de uma hemiface. O predomínio distal é característico da DCAVC. A dor pode ser referida na superfície ou na profundidade do corpo, ou ocorrer em ambas as regiões (Leijon et al., 1989; Amancio, 1995; Oliveira, 2001; Boivie, 2006; Klit et al., 2009).

A localização das lesões encefálicas determina a distribuição das alterações somatossensitivas e a DCAVC. Lesões localizadas na região talâmica ventral posterior (VP) ou no braço posterior da cápsula interna causam dor em um dimídeo corporal; lesões vasculares bulbares desencadeiam dor na hemiface e hemicrânio ipsilateral à lesão e ou no dimídeo corporal contralateral (Wallenberg, 1895) em decorrência da lesão do trato e do núcleo do trato espinal do trigêmeo e do feixe espinotalâmico ipsilateral (Sacco et al., 1993; Macgowan et al., 1997).

Não existe descritor específico para cognominar a DCAVC. Muitos doentes utilizam as mais variadas denominações para expressar seu

sofrimento; alguns descrevem a dor não como dor em si, mas sim como desconfortos ou sensações difíceis de serem definidas e que são tecnicamente denominadas de disestesias. Dor em queimor, choque, formigamento, ardor ou fria foram os descritores mais utilizados na casuística nacional de Oliveira (2001). Em estudo prévio realizado no Centro de Dor da Clínica Neurológica do HCFMUSP, as expressões utilizadas remetiam a descritores térmicos como, “água fervente em contato com a pele”, “queimor profundo localizado nos ossos”, ou “sensação de penetração de agulhas em brasa” associadamente ou não às sensações de “chuva de choques elétricos”, sensação de ter o “membro lacerado”, sensação de estar com a “pele sendo arrancada ou de a pele apresentar úlceras”, como se “alfinetes estivessem espetados dentro dos dedos”, como uma “roda passando sobre o braço”, dentre outras (Amâncio, 1995). Tais expressões ressaltam o caráter polimorfo do desconforto e a magnitude do sofrimento e sua acentuada repercussão. Há grande multiplicidade de descritores de dor entre os doentes e assim como no mesmo doente, a depender do momento da avaliação (Boivie, 2006).

Comumente insidiosa em sua instalação, a DCAVC costuma ser contínua e tem intensidade estável ou flutuante. A dor pode ser fraca ou intensa e excruciante. Em mais de 2/3 dos casos a dor é intensa; em cerca de 15% dos casos, há intervalos de acalmia com duração de poucas horas e, raramente, de dias ou meses; possivelmente devido a sua constância, é causa de marcante repercussão funcional (Leijon et al., 1989; Andersen et al., 1995; Oliveira, 2001; Klit et al., 2009). A DCAVC pode instalar-se concomitantemente ou nos primeiros três meses que se seguem ao ictu vascular em 15% a 75% dos casos, respectivamente (Leijon et al., 1989; Vestergaard et al., 1995; Oliveira et al., 2012). Foram descritas, contudo, instalações tardias, até anos após o evento vascular. Alguns autores questionam a ocorrência da latência prolongada entre o AVC e a DCAVC, pois esta poderia decorrer de novas lesões isquêmicas (Lundstrom et al., 2009).

Os fatores agravantes da DCAVC podem ser ambientais, somáticos e ou psicológicos (Boivie, 2006). Modificações da temperatura e da umidade do ar, variações da pressão atmosférica, estímulos cutâneos, mecânicos ou térmicos, estímulos visuais e ou acústicos, marcha, atividade musculoesquelética e ou visceral podem influenciar a manifestação da dor. Os estímulos viscerais, particularmente os gerados pela plenitude vesical ou retal, podem também agravar o desconforto. Muitos doentes melhoram com o repouso e alguns com ambientes com temperaturas quentes (Boivie, 2006). Os estresses emocionais, as variações climáticas, principalmente o frio, e os movimentos foram os principais fatores agravantes da DCAVC na casuística de Oliveira et al.(2012).

Os déficits sensitivos podem variar da discreta hipoestesia tátil-térmico-dolorosa até a anestesia completa. Parestesias, disestesias e dor evocada com estímulos não nocivos ou alodínea, principalmente ao toque e ao frio, são comumente observados nos doentes com DC (Vestergaard et al., 1995; Bowsher et al., 1998; Oliveira et al., 2012). A hiperpatia, a alodínea, a hiperalgesia e a somação espacial e ou temporal dos estímulos associam-se ou não às disestesias. As alterações da sensibilidade térmica são as mais evidentes e universalmente encontradas em doentes com DCAVC (Leijon et al., 1989; Vestergaard et al., 1995; Oliveira et al., 2012). Alguns doentes descrevem-na como percepção de frio e calor ao mesmo tempo ou queimor frio (McKhenry, 2002). Alguns doentes podem apresentar hiperestesia ao frio ou calor. A hiperpatia ou a somação temporal e a alodínea ocorrem em mais de $\frac{3}{4}$ dos casos de DCAVC e correspondem aos fenômenos de hipersensibilidade somatossensitiva e comumente combinam-se aos fenômenos hipoestésicos (Vestergaard et al., 1995; Bowsher et al., 1998; Oliveira et al., 2012, Hosomi et al., 2015). Déficits da sensibilidade profunda, artrestésica e vibratória, podem ser encontrados em doentes com DCE, mas não se vinculam à sua ocorrência (Oliveira, 2001).

Segundo o estudo prospectivo de Klit et al. (2014), a ocorrência de alodínea, hiperalgesia ou disestesia nos primeiros quatro dias após o AVC e, sobretudo, a combinação de hipoalgesia ou hipoestesia ao frio combinada à

dor evocada e disestesia são fatores preditivos da ocorrência de DCAVC em seis meses.

A DCAVC comumente associa-se a outras síndromes álgicas (Boivie, 2006; Oliveira et al., 2012). São também causas importantes de dor nos doentes que sofrem AVC, a síndrome do ombro doloroso (Gamble et al., 2002; Lindgren et al., 2007), a síndrome ombro-mão e a síndrome complexa de dor regional, condições decorrentes das alterações da dinâmica articular consequentes à paresia e à espasticidade, assim sendo, os espasmos dolorosos, as escaras (Sackley et al., 2008) e síndrome dolorosa miofascial (SDM). A SDM foi diagnosticada em 67,5% dos doentes da casuística de Oliveira et al. (2012) com DCAVC sendo predominante quando o infarto cerebral é lobar e extenso. A dor oriunda da síndrome do imobilismo ou das morbidades musculoesqueléticas e ou viscerais associadas podem mascarar, mimetizar ou agravar a DCAVC (Sackley et al., 2008).

Depressão é encontrada em significativa parcela das vítimas de AVC (Hackett et al., 2005; Loubinoux et al., 2012). Os transtornos de humor e os transtornos de ansiedade ocorrem em mais de 50% dos casos de DCAVC (Oliveira et al., 2012). Depressão e a ansiedade agravam significativamente a DCAVC. Notoriamente a ansiedade, o medo e a alegria, quando intensos ou súbitos podem acentuar a DC; o agravamento da dor relacionada aos estresses é bastante comum (Boivie, 2006). Alguns doentes referem acentuação da dor em situações de emoções prazerosas, como receber boas notícias, reencontrar entes queridos, excitação sexual ou orgasmo (Oliveira, 2001). O reconhecimento das morbidades álgicas e dos transtornos psicocomportamentais associados à DCAVC, ainda pouco estudados, têm relevância clínica e implicações terapêuticas diretas (Boivie, 2006; Oliveira, 2009).

3.1.8 Diagnóstico

De acordo com o Consenso do Subcomitê de Dor Neuropática da International Association for the Study of Pain (IASP) (Treede et al., 2008;

Haanpää et al., 2011), o diagnóstico de DC é possível quando há déficits somatossensitivos na área onde a dor se localiza e esta tem distribuição topograficamente compatível com a lesão do SNC. Para o diagnóstico ser definitivo é necessária a confirmação da presença de lesão no SNC com exames de imagem do encéfalo ou da medula espinal.

O diagnóstico da DCAVC é clínico. Envolve a anamnese centrada nas características da dor, nos sintomas neurológicos, na instalação e sintomatologia do AVC e na presença de sinais neurológicos indicativos de disfunção somatossensitiva evidenciados por meio do exame neurológico. A ocorrência de dor de caráter neuropático associadamente a sinais neurológicos que indiquem lesão do SNC relacionadas topograficamente à dor e à síndrome sensitiva sugerem o diagnóstico. Os exames de imagem, incluindo-se a TC e a RM, podem demonstrar lesões no SNC relacionadas anatomicamente à DC e possibilitam estabelecer diagnóstico definitivo da DCAVC. Pode, entretanto, ocorrer DCAVC na ausência de lesões encefálicas detectáveis com as técnicas de TC ou RM do encéfalo (Bowsher et al., 1998; Oliveira, 2001).

Apesar de a dor ser o principal fator de morbidade em muitos dos doentes com DCAVC, ela é comumente negligenciada, pouco reconhecida diante dos comprometimentos das funções motoras, cognitivas e da linguagem, próprios das vítimas dos AVCs e frequentemente subdiagnosticada. Estes doentes costumam submeter-se a inúmeras consultas médicas sem que a condição seja identificada (Oliveira, 2001). As dificuldades diagnósticas decorrem, em parte, do desconhecimento da condição por grande parte dos profissionais de saúde envolvidos no tratamento dos doentes com lesões localizadas no SNC (Boivie, 2006; Oliveira, 2009; Klit et al., 2009). Advém também das dificuldades inerentes em se avaliar o fenômeno doloroso, que por sua vez é intrinsicamente subjetivo, complexo e multidimensional e que para sua quantificação, qualificação e manejo adequados requerem, dentre outros elementos, da anamnese direcionada, do exame neurológico com ênfase na avaliação da sensibilidade somática e do exame do sistema músculo-esquelético. A

demora em se diagnosticar a DCAVC e em se implementar as devidas medidas terapêuticas podem limitar as perspectivas de evolução favorável de muitos doentes (Klit et al., 2014).

3.1.9 Tratamento

O tratamento da DC representa um desafio (Jensen; Lenz, 1995). A despeito dos avanços na compreensão dos processos fisiopatológicos envolvidos e do desenvolvimento de novos fármacos, a minoria dos doentes com dor crônica tratados obtém alívio completo da dor. Apesar da significativa melhora dos recursos farmacoterápicos direcionados à dor neuropática ocorrida nas últimas décadas, o tratamento da DCAVC é ainda insatisfatório (Dworkin et al., 2007). Na maioria dos doentes, o controle da dor é parcial e obtido com farmacoterapia prolongada, comumente empregando-se doses elevadas e associação de drogas, ou seja, condições que impõem riscos de toxicidade, baixa aderência e custos elevados (Klit et al., 2009).

A redução da intensidade da dor, mesmo quando de pequena magnitude, é valorizada e considerada relevante pela maioria dos doentes. Alguns são refratários a qualquer intervenção farmacológica e mantêm-se em condição de grande sofrimento e de incapacidade, tendo a dor como razão de grave comprometimento funcional para executar suas atividades cotidianas (Oliveira, 2009).

A cronicidade da dor e a magnitude do sofrimento demandam atenções específicas dos profissionais de saúde. O atendimento em centros especializados, o bom relacionamento médico-doente e o suporte de profissionais de saúde mental e de reabilitadores são recomendáveis na maioria dos casos (Boivie, 2006; Oliveira, 2009; Klit et al., 2009).

3.1.9.1 Tratamento farmacológico

Em poucos ensaios clínicos controlados foram testados fármacos para tratar a DC (Dworkin et al., 2007). Baseando-se em estudos de casos isolados ou com base empírica muitas drogas são utilizadas (Leijon; Boivie, 1991). Os antidepressivos, conjuntamente aos anticonvulsivantes e aos gabapentinóides, são os principais fármacos empregados para controlar a DC (Leijon; Boivie 1989; Leijon; Boivie, 1991; Vestergaard et al., 2001; Vranken et al., 2008). Devido à refratariedade à terapêutica antálgica, é comum a associação de fármacos para tratar a DCAVC (Jensen et al., 2009).

A amitriptilina revelou-se eficaz no tratamento da DCAVC (Leijon; Boivie, 1989); é considerada medicação de primeira linha (Finnerup et al., 2015). Paralelamente ao seu efeito analgésico primário, exerce ações ansiolítica, antidepressiva e reguladora do sono, muito oportunas no tratamento de doentes com DC (Saarto; Wifen, 2007). Contudo, não se mostrou eficaz na profilaxia da DCAVC em doentes com AVC e déficits somatossensitivos (Lampl et al., 2002).

A gabapentina, fármaco de eficácia estabelecida no tratamento da neuropatia diabética dolorosa, neuralgia do trigêmeo e neuralgia pós-herpética (Dworkin et al., 2007), também é opção terapêutica eficaz em casos de DCAVC. A carbamazepina (Leijon; Boivie, 1989) e, mais recentemente, a lamotrigina (Vestergaard et al., 2001) e a pregabalina (Vranken et al., 2008), foram avaliadas em ensaios clínicos controlados e também revelaram-se eficazes. A lamotrigina, a pregabalina e a gabapentina parecem particularmente úteis para tratar os fenômenos positivos ou de hipersensibilidade como as alodíneas tátil ou térmica, a hiperalgesia e a hiperpatia (Oliveira, 2009), embora tal efeito terapêutico ainda não tenha sido especificamente estudado.

As fenotiazinas são opções adjuvantes para controlar a DCAVC. Entretanto, não há estudos controlados que atestem a sua eficácia. A clorpromazina, a fenotiazina mais consagrada, exerce ações analgésicas,

ansiolíticas e sedativas e pode ser útil no controle da dor refratária de doentes selecionados. Sua utilização deve ser restrita na população geriátrica e em doentes com outras morbidades devido aos seus efeitos adversos extrapiramidais, como as discinesias e o parkinsonismo, efeitos anticolinérgicos e hipotensão postural (Taub et al., 1974).

A lidocaína administrada por via parenteral é eficaz em doentes com DCAVC (Attal et al., 2000). Contudo, o seu efeito antálgico é temporário e requer estrutura hospitalar para ser administrado, o que limita a sua aplicabilidade clínica. A mexiletina, por sua vez, apresenta ação antiálgica modesta e é pouco tolerada (Jensen et al., 2009).

Opióides, associadamente aos antidepressivos, anticonvulsivantes e gabapentinóides podem ser utilizados em casos refratários. O tramadol exerce ação moduladora e bloqueadora da receptura de serotonina e a metadona, ação analgésica e bloqueadora dos receptores NMDA, podem proporcionar analgesia significativa (Baron et al., 2010). Entretanto, também carecem de ensaios clínicos que atestem sua eficácia terapêutica na DCAVC. A morfina administrada pela via parenteral revelou-se eficaz (Attal et al., 2001), mas apresenta aplicabilidade terapêutica restrita.

O midazolam, agonista gabaérgico, administrado pela via intratecal, o propofol pela infusão intravenosa em doses sub-anestésicas e outros bloqueadores dos receptores NMDA (cetamina), dentre outras substâncias, também exercem ação antálgica não sustentada e restrita em casos de DCAVC (Canavero et al., 2004; Vranken et al., 2005).

3.1.9.2 Neuromodulação

O interesse pelas técnicas de neuromodulação no controle das algias crônicas, em especial da DC, é crescente. Em contexto da já comentada refratariedade da DCAVC a farmacoterapia, as técnicas de neuromodulação despontaram como modalidades terapêuticas de muito interesse (Cruccu et al., 2007; Hosomi et al., 2015).

Em estudo pioneiro, Tsubokawa et al. (1991) demonstraram que a estimulação elétrica do giro pré-central ou do córtex M1 com eletródios epidurais implantados cirurgicamente poderia aliviar a DCAVC, achado ulteriormente corroborado por outros autores (Nguyen et al., 1997; Garcia-Larrea et al., 1999). Tal procedimento revelou-se significativamente eficaz, sendo a analgesia sustentada em cerca de 50% dos casos. Seu efeito analgésico é mais consistente e pronunciado em doentes com menos déficits motores na região do corpo onde a dor está presente, achado que sugere que o efeito antálgico demanda integridade das vias corticoespinhais (Katayama et al., 1998).

De acordo com uma revisão sistemática dos principais 14 estudos de casos, a melhora com a estimulação elétrica do córtex motor (ECM) é satisfatória (≥ 40 -50% da dor) em 55% dos doentes com dor neuropática. Contudo, foram observadas complicações infecciosas (5,7%), convulsões (12,0%) e disfunções do equipamento (5,1%) em número significativo dos casos. Além disso, não existe estudo controlado sobre o tema (Fontaine et al., 2009) e a técnica é de alto custo e restrita aos centros melhor equipados (Lefaucher; de Andrade, 2009).

Os efeitos analgésicos da ECM são similares aos obtidos com EMTr. Ambas as técnicas parecem usufruir mecanismos similares (Nuti et al., 2004, Lefaucher et al., 2011; Andre-Obadia et al., 2014).

A estimulação cerebral profunda (ECP) do VP, braço posterior da cápsula interna, SCPA e córtex cingulado anterior foram utilizadas no passado para tratar a dor crônica refratária e, em menor escala, a DCAVC (Levy et al., 1987; Kumar et al. 1997; Hamani et al., 2006). De acordo com uma revisão sistemática, a ECP pode ser mais eficaz em casos de dor crônica refratária não neuropática do que da dor neuropática periférica e desta mais do que da DC (Bittar et al., 2005). Os mecanismos analgésicos não são conhecidos. Admite-se que a ECM pode influenciar a atividade das vias moduladoras rostrocaudais e caudorostrais via mecanismos opioidérgicos e não opioidérgicos, enquanto que a estimulação talâmica

pode modular circuitos corticocorticais e corticotalâmicos (Lefaucher; de Andrade, 2009; Nguyen et al., 2011).

3.1.9.3 Neuroablação

A tratotomia mensecefálica e a talamotomia medial estereotácticas com radiofrequência (Hitchcock; Teixeira, 1981) podem contribuir para aliviar a DCAVC em doentes com sequelas motoras. Estes procedimentos são eficazes em 22% a 50% dos doentes com DCE. A radiocirurgia do núcleo centro mediano do tálamo pode também proporcionar bons resultados (Keep et al., 2006), apesar de não replicado por outros autores. A nucleotomia trigeminal é opção terapêutica eficaz para tratar a DCAVC decorrente do infarto laterobulbar, ou seja, a síndrome de Wallenberg (Teixeira et al., 2012), a neuralgia pós-herpética e a dor oncológica craniana (Hitchcock; Teixeira, 1987; Teixeira et al., 2003).

Os procedimentos ablativos vêm sendo substituídos pelos de neuromodulação nas últimas décadas. Contudo, em doentes selecionados, especialmente com DCAVC e déficits motores importantes, a talamotomia medial pode ser uma boa opção terapêutica, desde que a dor e os déficits motores ocorram no mesmo dimídeo. A nucleotomia trigeminal é excelente opção terapêutica para tratar DCAVC facial em doentes com síndrome de Wallenberg (Teixeira et al., 2012).

3.2 ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA (EMT)

3.2.1 Introdução

A EMT baseia-se no princípio fundamental do eletromagnetismo descrito por Faraday em 1838. Este pesquisador descreveu os campos magnéticos decorrentes das correntes elétricas que, quando variáveis em

meios condutores, geram correntes elétricas (Kobayashi; Pascual-Leone, 2003). A EMT é procedimento não invasivo que visa a estimular o córtex cerebral, as raízes nervosas, os nervos periféricos, os nervos cranianos e a medula espinal.

Os estudos preliminares mais relevantes sobre EMT datam da década de 1950. Demonstrou-se que a aplicação de pulsos eletromagnéticos no nervo ciático ativava as unidades motoras do músculo gastrocnêmio de rãs, achados que foram reproduzidos em coelhos e em voluntários humanos submetidos à estimulação direta dos nervos periféricos (Barker, 2002).

A tecnologia atualmente empregada para a EMT foi configurada na década de 1980 quando se criou um equipamento miniaturizado capaz de gerar pulsos eletromagnéticos localizados, breves e potentes suficientes para evocar corrente elétrica nos nervos periféricos, na medula espinal e no córtex cerebral humano pela equipe de Anthony Barker, médico e físico da Universidade de Sheffield (Piccarelli, 2009). O método possibilitou pioneiramente a geração de movimentos na mão de humanos, por meio da aplicação de pulsos magnéticos na região escalpeana contralateral correspondente à região do córtex motor (Barker et al., 1985). A EMT tornou-se um dos primeiros métodos não invasivos capazes de estimular o córtex motor humano e testar a integridade das vias motoras do SNC.

Ainda na década de 1980, a EMT foi inserida como método não invasivo de propedêutica neurológica para avaliar as afecções neuromusculares, como alternativa indolor à estimulação elétrica direta das estruturas do sistema nervoso periférico (Amassian et al., 1987) e possibilitou iniciar os estudos sobre EMT em modelos experimentais e sobre as doenças do SNC, aplicada na investigação de várias afecções neuropsiquiátricas.

A EMT também é instrumento de investigação e de propedêutica neurológica que possibilita aferir a integridade das vias motoras e sensitivas do SNC, além de auxiliar a avaliação de vários parâmetros eletrofisiológicos da reatividade neural e da excitabilidade cortical que auxiliam o diagnóstico e

evidenciam as repercussões de algumas afecções neurológicas que cursam ou são geradas por disfunções nas clínicas neurológica e psiquiátrica.

Ocorreu aumento do interesse sobre a utilização da EMT para modular a atividade encefálica na década de 1990 com o desenvolvimento de estimuladores capazes de gerar estímulos magnéticos seriados repetidos.

A observação de modificações do humor em indivíduos submetidos a estímulos magnéticos repetitivos do encéfalo motivou as primeiras pesquisas sobre EMT no tratamento dos transtornos depressivos (Bickford et al., 1987). Atualmente, o tratamento do transtorno depressivo maior com a EMT é o mais estudado e reconhecidamente o de maior indicação desta técnica (Pascual-Leone et al., 1996; George et al., 2000; Fitzgerald et al., 2002). Possibilita potencializar e antecipar a ação dos antidepressivos (Rumi et al., 2005), apresenta eficácia comparável à eletroconvulsoterapia (ECT) em doentes com transtorno depressivo refratário não psicóticos (Rosa et al., 2006) e proporciona efeito antidepressivo moderado (Kedzior; Reitz, 2014).

A EMT tem sido utilizada para avaliar e tratar doentes com afecções neurológicas e psiquiátricas como as anormalidades dos movimentos, as afecções degenerativas do neurônio motor, o transtorno obsessivo compulsivo, o zumbido, a dor, etc. (Lefaucher et al., 2011; Galhardoni et al., 2015).

3.2.2 Fundamentos e parâmetros técnicos

Durante a execução da EMT, um pulso breve de corrente elétrica de alta amperagem (até 5000 A) é gerado na bobina aplicada contra o couro cabeludo. A mudança rápida da intensidade da corrente elétrica induz campo magnético (1,5 – 2,2 Teslas (T)), com linhas de fluxo perpendiculares à bobina e com intensidade máxima em 100 µseg, que decai imediatamente depois de decorrido este período de tempo. A rápida mudança da intensidade do campo magnético induz corrente iônica e campo elétrico no

tecido nervoso perpendicularmente ao campo magnético situado a 1,5 - 2 cm de profundidade em relação ao couro cabeludo e atingindo aproximadamente 100 mV/mm no tecido encefálico. Quanto maior a intensidade da corrente aplicada na bobina, maior o campo magnético, a corrente iônica e o campo elétrico induzidos no córtex cerebral e, conseqüentemente, maior a extensão da despolarização das membranas celulares e a área de ativação dos neurônios (Conforto et al., 2003; Kobayashi; Pascual-Leone, 2003).

A despolarização neuronal induzida pela EMT em neurônios depende da corrente iônica transmembrana gerada; é descrita matematicamente como a derivada espacial do campo elétrico ao longo da fibra nervosa; a despolarização ocorre onde esta é máxima (Barker, 2002; Kobayashi; Pascual- Leone, 2003). O potencial transmembrana gera potencial de ação ao longo das terminações nervosas e espalha-se para a zona de abrangência. A EMT pode ativar as conexões aferentes e eferentes de qualquer região do córtex cerebral de modo que suas ações biológicas não se restringem à região estimulada, mas podem envolver áreas distantes interconectadas entre si. O limiar para gerar efeitos à distância depende da intensidade dos estímulos (Padberg et al., 2002).

A depender da orientação da corrente iônica induzida no córtex motor, a EMT pode ativar indiretamente, por meio de ação transináptica, as células piramidais ou ativar diretamente as zonas de gatilho dos axônios das células nervosas (Day et al., 1989). Axônios com alta velocidade de condução ($>75\text{m/s}$) apresentam menor limiar de ativação direta, enquanto os de menor velocidade ($<55\text{m/s}$) apresentam limiar menor de ativação indireta (Edgley et al., 1997). O foco do campo magnético varia de acordo com o tipo da bobina. A bobina em forma de oito possibilita que o foco seja mais localizado, o que facilita o mapeamento cortical. A bobina circular induz campo magnético e elétrico mais difuso e possibilita a estimulação bi-hemisférica (Rossini et al., 1998).

A EMT pode ser aplicada como pulsos simples, pulsos pareados separados por diferentes intervalos ou trens de estímulos repetidos com frequências variadas (Kobayashi; Pascual-Leone, 2003). Pulsos simples podem ativar neurônios, enquanto estímulos repetidos podem modificar a excitabilidade cortical nas proximidades da área de estimulação e à distância dela, graças às conexões anatômicas, e modificar a liberação de substâncias neurotransmissoras e neuromoduladoras, modular receptores e canais iônicos e fenômenos de neurogênese (Keck, 2007) (vide item 3.2.3).

3.2.2.1 EMT com pulso único e potencial evocado motor (PEM)

Um pulso único da EMT aplicada no córtex cerebral pode ativar neurônios na dependência dos parâmetros de estimulação e da excitabilidade cortical. A aplicação da EMT com pulso único no córtex motor pode ativar interneurônios justacorticais ou diretamente as fibras do trato corticoespinal e gerar potencial evocado motor (PEM) que pode ser registrado nos músculos das extremidades em eletródios de superfície alocados sobre os músculos contralaterais ao hemisfério cerebral avaliado. Define-se limiar motor (LM) como a menor intensidade da EMT necessária para evocar PEM nos músculos-alvo a gerar picos de ao menos 50 μ V em pelo menos 50% das tentativas com a EMT de pulso único (Rossini et al., 1994). O LM reflete a excitabilidade da membrana das fibras corticoespinais e da rede de interneurônios que nele se projetam, assim como dos neurônios motores da medula espinal, da junção neuromuscular e dos músculos (Mann et al., 1996). Quanto à excitabilidade de membrana *per se*, o LM reflete a atividade do conjunto de interneurônios inibitórios e facilitatórios que aferem às células piramidais e que alteram a excitabilidade de suas membranas resultando na atividade da rede sináptica dos neurônios corticais até os músculos (Kobayashi; Pascual-Leone, 2003; Conforto et al., 2003).

A análise do LM pode gerar informações quanto à patogênese e integridade das vias encefálicas em uma série de afecções que acometem o

SNC. Por exemplo, o LM pode aumentar em doentes com AVC, afecções desmielinizantes e lesões traumáticas encefálicas e ou medulares. Por exemplo, nas fases pré-sintomáticas ou iniciais da esclerose lateral amiotrófica, afecção degenerativa que acomete os neurônios motores superiores e inferiores, os doentes apresentam redução do LM; em fases avançadas, ocorre aumento do LM quando há maior comprometimento dos neurônios motores inferiores (Mills; Nithi, 1997; Kobayashi; Pascual-Leone, 2003; Conforto et al., 2003).

A aplicação da EMT com pulso simples no córtex occipital pode gerar fosfenas que, analogamente ao LM, reflete a excitabilidade do córtex visual. Em doentes com migrânea e auras visuais pode-se evidenciar limiar menor para a geração de fosfenas (Aurora et al., 1998).

3.2.2.2 EMT com pulso pareado

As interações inibitórias e facilitadoras no córtex podem ser avaliadas combinando-se estímulos subliminares com estímulos supralimiais em determinados intervalos de tempo (1-20ms) no mesmo local de estimulação. A intensidade do primeiro pulso situa-se abaixo e, a do segundo, acima do LM com a EMT com pulso pareado. A intervalos menores (< 5 ms) entre dois pulsos, pode-se identificar redução da amplitude do PEM, em relação à EMT com pulso único. A este fenômeno denomina-se inibição intracortical (IIC). A intervalos maiores do que 5 ms entre dois pulsos, ocorre fenômeno oposto, ou seja, há aumento da amplitude do PEM ou fenômeno de facilitação intracortical (FIC).

Postula-se que os fenômenos de IIC e de FIC expressem a atividade de circuitos inibitórios e excitatórios diferentes no córtex motor (Ziemann, 1999; Chen, 2000) e atuem como assinatura e registro neuroeletrofisiológico de variadas condições nosológicas que, direta ou indiretamente, são passíveis de modificações dos padrões fisiológicos da excitabilidade neuronal. A EMT com pulsos pareados está sendo utilizada para se avaliar ampla gama de anormalidades neurológicas e psiquiátricas. A EMT com

pulso pareado também é empregada para se analisar as relações inter-hemisféricas entre os estímulos em várias regiões cerebrais e lados opostos do corpo. Por exemplo, ao se estimular o córtex motor com estímulo supraliminar e após intervalo (7 a 15 ms), aplicar-se outro estímulo no córtex motor contralateral, ocorre aumento do LM e redução da excitabilidade cortical. A este fenômeno denomina-se inibição inter-hemisférica do córtex motor (Ferber et al., 1992) que se torna maior e mais duradoura na dependência da maior intensidade dos estímulos condicionadores. A interação inter-hemisférica foi também evidenciada em estudos com EMT repetidas do córtex pré-frontal (Pascual-Leone et al., 1996; Fitzgerald et al., 2009).

3.2.2.3 EMT de pulsos repetitivos (EMTr)

A EMT com pulsos repetitivos ou EMT repetitiva (EMTr) consiste da aplicação de um trem de pulsos com a mesma intensidade aplicado na mesma área do córtex cerebral.

Considera-se que a EMTr seja rápida ou de frequência elevada, quando tem frequência superior a 1 Hz e lenta, quando tem frequência inferior a 1 Hz. Demonstrou-se que, do ponto de vista da excitabilidade cortical, a EMT pode ser inibitória quando são aplicados estímulos com baixa frequência (1 Hz ou menos) ou excitatória, no caso da estimulação com frequências maiores (5- 20Hz) (Pascual-Leone et al., 1994; Chen et al., 1997). Quanto maior a frequência e a intensidade do pulso, maior a disfunção cortical nas esferas sensitiva, motora ou cognitiva, na dependência da região estimulada; esta ocorre exclusivamente no momento da estimulação. Por exemplo, o estímulo dos córtices frontal e temporal ventrais pode gerar afasia transitória. Tais disfunções são transitórias e desaparecem logo após a interrupção da sessão. Graças a seu efeito no desempenho de diferentes tarefas, a EMTr tornou-se uma importante ferramenta para se investigar o papel fisiológico de diferentes áreas encefálicas.

A EMTr pode induzir modulação sustentada da excitabilidade cortical. Portanto, as modulações corticais podem ser inibitórias ou excitatórias, na dependência, principalmente, da frequência das estimulações. De acordo com estudos de imagem funcional com EMTr, há redução ou aumento do fluxo sanguíneo e do metabolismo encefálico nas áreas estimuladas com a EMTr lenta (1 Hz) ou EMTr rápida (10-20 Hz), respectivamente (George et al., 2010). Os mecanismos envolvidos nos efeitos duradouros da EMTr na excitabilidade cortical não são plenamente conhecidos, mas parecem envolver potenciação de longa duração (Gustafsson et al., 1998), modulação de neurotransmissores e indução gênica (Keck, 2007).

3.2.3 Efeitos biológicos em modelos animais e no ser humano

Com o uso da EMTr foi possível modular a atividade do sistema hipotálamo-pituitária-corticoadrenal (SHPC), como a liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e corticotrofina, correlacionada a mudanças comportamentais como o recrutamento de novas estratégias de enfrentamento mediante estressores induzidos evidenciado em modelo experimental de ansiedade em ratos. Este método proporcionou redução da liberação de vasopressina-arginina, neuropeptídeo ativador do SHPC, cuja hiperatividade participa dos mecanismos dos transtornos do humor em seres humanos (Keck et al., 2000).

De acordo com experimentos utilizando-se técnicas de microdiálise, a EMTr de alta frequência (20 Hz) modifica a liberação de aminas biogênicas e aminoácidos no encéfalo de ratos (Keck, 2007). Estas moléculas sinalizam alterações regionais quanto à liberação de neurotransmissores e neuromoduladores em unidades sinalizadoras intra e extracelulares e transcrição gênica. A EMTr a 20Hz de regiões frontais exerce ação moduladora nos sistemas dopaminérgicos mesolímbicos e mesoestriais e desencadeia liberação seletiva de dopamina, mas não de serotonina ou noradrenalina (Keck et al., 2000).

A neurogênese hipocampal é importante nos modelos experimentais de depressão. Em seres humanos, este processo é muito dinâmico e regulado positiva ou negativamente pela atividade neuronal e eventos ambientais (Gould; Fuchs, 2000). A remodelação do hipocampo pode fornecer a base biológica para o entendimento da redução da neuroplasticidade nos processos depressivos. Tal processo parece associar-se à desregulação dos hormônios do SHPC. De acordo com um estudo que analisou a ativação deste sistema e a neurogênese hipocampal de ratos submetidos a estresse psicossocial crônico, a aplicação de EMTr a 20 Hz normalizou a liberação de ACTH e de corticotrofina, mas não atuou na supressão da neurogênese hipocampal (Keck et al., 2000).

Os efeitos biológicos da EMT ainda não são plenamente conhecidos. As restrições da pesquisa em seres humanos e as limitações dos modelos experimentais dificultam este entendimento. De acordo com Keck (2007), é necessário melhorar a compreensão das ações celulares e moleculares da EMT e dos mecanismos que controlam a intensidade da corrente induzida no tecido nervoso e os seus fatores reguladores.

Uma das principais limitações do modelo animal em ratos é a dificuldade técnica em relação às dimensões das bobinas e dos campos magnéticos gerados e o tamanho do animal, pois geralmente todo o encéfalo é estimulado (Belmaker; Grisaru, 1998) o que limita a translocação dos resultados para as pesquisas experimentais em seres humanos.

Os estudos de imagem funcional com tomografia com emissão de pósitrons (PET) ou RM podem auxiliar a compreender abrangência dos efeitos da EMTr no encéfalo humano. Demonstrou-se com eles, que a EMTr atua localmente sob a bobina e gera hiperatividade metabólica cortical e efeitos transinápticos secundários (George et al., 2007).

A EMT pode modular a excitabilidade neuronal e induzir modificações funcionais em áreas corticais relacionadas às funções sensitivas, motoras e cognitivas (Fleischmann et al., 1996; Kole et al., 1999) e a ação de diferentes grupos neuronais e das células gliais, induzindo efeitos excitatórios ou

inibitórios relacionados à região encefálica estimulada de acordo com os parâmetros da estimulação (George et al., 2003).

3.2.4 Segurança

É senso comum que a EMT realizada dentro dos protocolos de segurança (Wassermann, 1998) é procedimento seguro. O crescente número de estudos e o aumento do corpo de conhecimento nesta área corrobora esta afirmação (Lefaucher et al., 2011).

O risco da aplicação da EMTr em áreas não motoras de doentes e indivíduos normais é considerado baixo; foram poucos e brandos os efeitos adversos relatados (Machii et al., 2006). Os estudos de segurança em doentes submetidos à EMTr do córtex pré-frontal para tratar a depressão não revelaram que este procedimento causa deterioração cognitiva, déficits auditivos significativos ou alterações eletroencefalográficas (Loo et al., 2001; Martis et al., 2003).

Convulsões são uma das principais preocupações com o uso da técnica. Foram descritas crises convulsivas com diferentes métodos, incluindo-se a EMT de pulso único, a EMTr ou a EMTr com intervalo curto entre os trens de estímulos (Pascual-Leone et al., 1993) durante a realização dos estudos desde a década de 1980. Com o desenvolvimento e aplicação sistemática dos critérios de segurança (Wassermann, 1998), raramente foram relatadas crises relacionadas ao procedimento. Alguns casos isolados de possíveis manifestações epiléticas foram relatados (Conca et al., 2000). O risco de ocorrência de crise convulsiva durante a aplicação da EMT de pulso simples ou pareado é desprezível (Rossi et al., 2009), enquanto que, com a EMTr do córtex pré-frontal em doentes com depressão, é muito baixo (George et al., 2000).

As crises convulsivas parecem associar-se com estimulação com intensidade e frequências mais elevadas, com menores intervalos entre os trens de estímulos e com o uso de medicações concomitantes, sobretudo

quando a EMTr foi realizada na região do córtex motor (Rossi et al., 2009). A utilização das tabelas de segurança onde se indicam a duração de tempo máximo de segurança de acordo com a intensidade de estimulação e frequência (Chen et al., 1997; Wassermannn, 1998) conferem segurança adicional a técnica. O risco de crises convulsivas aumenta em doentes epiléticos, vítimas de AVC ou esclerose múltipla. De acordo com Bae et al. (2007), a incidência de crises convulsivas com o uso de EMTr em doentes epiléticos é de 1,4% e não foram descritos casos de estado de mal epilético. As crises descritas com EMT foram predominantemente focais, autolimitadas e com evolução favorável.

A EMTr é contraindicada quando o doente apresenta dispositivo eletrônico ou objetos metálicos intracranianos, falhas nos ossos de crânio ou hipertensão intracraniana. O uso de medicações que reduzem o limiar convulsivo como neurolépticos e antidepressivos tricíclicos, a depender do contexto clínico, também constitui contraindicação relativa (Wassermannn, 1998).

A cefaleia é efeito adverso relativamente comum; ocorre em 9,6% das sessões (Rossi et al., 2009), tem fraca intensidade, é autolimitada e de caráter predominantemente tensional e pode acompanhar-se de tonturas e ou vertigens, decorre do estímulo das terminações nervosas ou de grupos musculares pericranianos e costuma melhorar com o uso de analgésicos simples (Picarelli, 2009). A corrente que flui na calota craniana e no couro cabeludo, estruturas que têm alta impedância, é pequena, o que minimiza o desconforto potencialmente gerado pela excitação de terminações nervosas escalpeanas (Kobayashi; Pascual-Leone, 2003).

Não foram descritas anormalidades neurovegetativas, cognitivas ou neuroendócrinas clinicamente significativas nos doentes submetidos à EMT (Rossi et al., 2009). Não foram descritas anormalidades na frequência cardíaca, pressão arterial, concentrações hormonais séricas ou no eletroencefalograma após a aplicação da EMT (Picarelli, 2009). O “clique” gerado pela bobina em atividade e posicionada a 10 cm da orelha, tem

intensidade sonora de 120 a 130 dB de modo a gerar desconforto auditivo e aumento do limiar auditivo a depender da duração das sessões, o que motiva o uso de protetores auriculares (Wassermann, 1998).

A despeito do risco teórico de histotoxicidade em doentes com o uso de neuroestimuladores implantáveis, em modelos animais e análises de casuísticas sobre EMT prolongados, não se evidenciou tal complicação (McCreery et al., 1990). O protocolo de segurança preconizado para a utilização da EMT em pesquisa ou como ferramenta terapêutica (Chen, 1997; Wassermann, 1998) está sumarizado no Quadro 2.

Quadro 2 - Parâmetros de segurança para a estimulação magnética transcraniana

1. Obtenção de consentimento informado. Trata-se de metodologia experimental cujos efeitos biológicos ainda não são plenamente conhecidos
2. Utilização de parâmetros de segurança sobre a duração de cada sessão na dependência da respectiva frequência e intensidade dos estímulos empregados (Wassermann, 1998)
3. Realização das sessões em ambiente controlado com disponibilidade de plenos recursos humanos e técnicos para tratar possíveis intercorrências
4. Utilização de estímulos abaixo do LM
5. Utilização de intervalo mínimo de 5 segundos entre as séries em estimulações com frequência a 20Hz e intensidades superiores às do LM
6. Monitoramento fisiológico observacional ou com o uso de eletroencefalograma ou eletromiografia para detecção precoce da disseminação da excitação cortical
7. Monitorização neuropsicológica

Legenda: LM= limiar motor; Hz= Hertz.

3.2.5 EMT em condições de dor

A EMTr exerce propriedades analgésicas de acordo com estudos sobre dor experimental em voluntários saudáveis (Mylius et al., 2007; Nahmias et al., 2009; de Andrade et al., 2011), em doentes com dor crônica

de origem variada (Pleger et al., 2004; Picarelli et al., 2010; Mhalla et al., 2011) ou dor neuropática (Lefaucher et al., 2001, Lefaucher et al., 2004; Khedr et al., 2005; Hirayama et al., 2006; Andre-Obadia et al., 2006; Hosomi et al., 2013), incluindo-se a DCAVC (item 3.2.6).

O mecanismo analgésico da EMTr não foi elucidado. De acordo com estudos de imagem funcional realizados em doentes com dor neuropática, a EMTr do córtex M1 induz ativação de áreas relacionadas ao processamento da dor, como o tálamo medial, córtex cingulado, córtex orbitofrontal, ínsula anterior e estruturas rostrais do tronco encefálico (Garcia-Larrea et al., 1999; Chouinard et al., 2003). Estas dentre outras regiões, incluindo-se o CPFDL, estão envolvidas na modulação da dor (Valet et al., 2004; Apkarian et al., 2005).

Os efeitos analgésicos da EMTr e da ECM parecem ser similares. Ambas geram estimulação neuronal comparáveis entre si (Lefaucher; de Andrade, 2009) e com características de efeito analgésico similares (Hosomi et al., 2008; Lefaucher et al., 2011), o que sugere que usufruam o mesmo mecanismo analgésico frente à dor neuropática (Hosomi et al., 2015). Peyron et al. (2007) avaliaram os efeitos biológicos da ECM de 19 pacientes com dor neuropática, incluindo-se os com DCAVC, com a PET encefálica. O período pós-estimulação associou-se ao aumento do FSC em várias regiões corticais e subcorticais, como os córtices cingulado posterior, pregenual, orbitofrontal, CPFDL, putâmem, tálamos e estruturas no tronco encefálico como a SCPA mesencefálica e região caudal da ponte. A análise da conectividade funcional indicou haver correlação entre a ativação das conexões entre o córtex cingulado e a SCPA e o efeito analgésico. Os autores concluíram que a ação analgésica da ECM deve envolver centros inibitórios rostrocaudais e ambos os córtices orbitofrontais, cingulados e CPFDLs, bem como os gânglios basais, o tálamo e o tronco encefálico.

Em estudos experimentais sobre dor em indivíduos saudáveis demonstrou-se que a analgesia proporcionada pela EMTr do córtex M1, mas não do CPFDL direito, pode envolver a atividade opióidérgica; o efeito da

estimulação no CPFDL não foi bloqueado com a naloxona (de Andrade et al., 2011). Taylor et al. (2012), por sua vez, sugeriram que a analgesia induzida com a EMTr do CPFDL esquerdo depende da ativação de sistemas neuroniais opióides.

3.2.5.1 EMT em doentes com DCAVC

A EMTr do córtex M1 proporcionou efeito analgésico em doentes com DCAVC em estudos de sessão única (Lefaucher et al., 2001; Lefaucher et al., 2004). O mesmo ocorreu em casuísticas de doentes com dor neuropática que incluiu a DCAVC, observou-se que a analgesia perdurou durante até três horas após o término das estimulações (Hirayama et al., 2006). Os efeitos analgésicos mais sustentados ocorreram com o uso da EMTr com frequência mais elevada (20 Hz) (Khedr et al., 2005). Entretanto, no trabalho de André-Obadia et al. (2006), o efeito analgésico da EMTr a 20Hz não foi superior ao proporcionado com os estímulos placebo. Estudos preliminares sugeriam que o efeito da EMTr no córtex M1 de doentes com DCAVC exerciam pequeno tamanho de efeito e eram temporários (Hirayama et al., 2006).

Avaliou-se o efeito analgésico da EMTr de alta frequência sobre o córtex M1 em doentes com dor neuropática segundo estudos randomizados e controlados com placebo (Lefaucher et al., 2001; Lefaucher et al., 2004; Khedr et al., 2005; André-Obadia et al., 2006; Hirayama et al., 2006; Saitoh et al., 2007; Hosomi et al., 2013). Quase todos eles demonstraram que havia efeito positivo muito variável em termos de magnitude da resposta analgésica durante horas a dias após sessão única de EMTr (Lefaucher et al., 2001; André-Obadia et al., 2006; Hirayama et al., 2006; Saitoh et al., 2007). A partir destes estudos, sugeriu-se que o efeito clínico poderia também ocorrer com sessões repetidas de EMTr.

De acordo com estudo multicêntrico randomizado, controlado com placebo e cruzado, a eficácia e a segurança de dez sessões diárias de EMTr a 5 Hz da área M1 em 64 doentes com dor neuropática, sendo 52 com

DCAVC, o efeito analgésico foi significativo, modesto e transitório (Hosomi et al., 2013), à semelhança de estudo prévio em que se demonstrou efeito analgésico durante apenas 180 minutos após o final da estimulação (Hirayama et al., 2006).

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo recebeu aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq), do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o número 799/05 (Apêndice A).

Os doentes selecionados apresentavam DCAVC de difícil controle e concordaram voluntariamente em participar da pesquisa. Todos foram devidamente informados quanto ao caráter experimental da intervenção, dos seus potenciais riscos e benefícios e dos detalhes de sua participação na pesquisa de acordo com o Protocolo de Consentimento Informado (Apêndice B), apresentado em linguagem acessível e, quando cabível, também a seus respectivos familiares ou responsáveis legais. Após os esclarecimentos, o protocolo foi por eles assinado.

Os que não concordaram em participar da pesquisa ou que deixaram de fazer parte do estudo tiveram assegurada a continuidade do seu acompanhamento no Ambulatório de Dor Encefálica do Centro de Dor do HCFMUSP. Doentes ou familiares não receberam qualquer auxílio ou compensação financeira para participar do estudo.

Esta pesquisa não recebeu suporte financeiro de agência de fomento à pesquisa ou das indústrias e não houve conflitos de interesse potenciais.

4.2 CASUÍSTICA

Foram recrutados prospectivamente doentes do Ambulatório de Dor Central Encefálica do Centro Multidisciplinar de Dor do Departamento de Neurologia do HCFMUSP no período de janeiro de 2007 a janeiro de 2009, de acordo com os seguintes critérios.

4.2.1 Critérios de inclusão

1. Diagnóstico definitivo de DCAVC

O diagnóstico foi estabelecido baseando-se na ocorrência de dor crônica com caráter neuropático em doentes com déficits somatossensitivos síncronos e convergentes em uma mesma distribuição corporal relacionados à lesão (ões) vascular (es) encefálica (s) inequívoca (s), de acordo com exame de imagem de RM e cumprindo os critérios diagnósticos da IASP para dor neuropática de origem central (Treede et al., 2008).

2. Refratariedade terapêutica

Os doentes foram acompanhados ambulatoriamente durante período mínimo de seis meses e tratados com fármacos direcionados à terapêutica da DC, ou seja, antidepressivos tricíclicos ou duais, neurolépticos, anticonvulsivantes e analgésicos, de acordo com o protocolo de tratamento de dor neuropática do Centro de Dor da Clínica Neurológica do HCFMUSP e com as recomendações da IASP (Dworkin et al., 2007). Apesar da terapêutica, em todos os doentes, a intensidade da DCAVC deveria ter o escore mínimo de quatro (0-10) de acordo com a escala visual analógica (EVA), atestando sua resistência às medidas terapêuticas farmacológicas de primeira linha.

4.2.2 Critérios de exclusão

1. Presença de dor pós-AVC que não a DCAVC como principal queixa algica;
2. Presença de cliques metálicos intracranianos ou de marca-passo cardíaco;
3. Histórico de convulsões e ou epilepsia;
4. Déficits cognitivos e ou de linguagem que pudessem dificultar a avaliação;
5. Transtorno psicótico ou de personalidade;
6. Não adesão à terapêutica e mudanças da medicação nos 30 dias que antecederam a avaliação inicial;
7. Presença de AVC acometendo o CPFDL esquerdo.

Os doentes foram orientados a manter a mesma medicação no decorrer do estudo. Modificações da farmacoterapia ou a introdução de nova medicação analgésica foram consideradas quebra de protocolo e motivo de exclusão do estudo.

Os critérios de inclusão e exclusão constituíram instrumentos essenciais do protocolo de avaliação (ANEXO A).

4.3 MÉTODOS

4.3.1 Desenho do estudo

O ensaio foi prospectivo, duplamente encoberto, randomizado e controlado com placebo.

O tamanho da amostra foi calculado para um nível de significância de $p < 0,05$ e baseado em outras casuísticas e relatos (Khedr et al., 2005;

Hirayama et al., 2006; Lefaucher; de Andrade, 2009). Inicialmente estimou-se que 40 doentes deveriam participar do estudo.

Após o consentimento informado e as avaliações preliminares, os doentes atenderam protocolo de estimulação que consistiu de dez sessões diárias de EMTr ou placebo durante duas semanas consecutivas, excetuando-se o final de semana intermediário.

As avaliações clínicas foram realizadas no momento basal (D0), no quinto (D5) e décimo (D10) dias das sessões de EMTr e uma (S1), duas (S2) e quatro (S4) semanas após a última estimulação. O diagrama de fluxo da fase preliminar e dos períodos de estimulação, de acompanhamento e da análise dos dados está ilustrado na Figura 1.

Legenda: A= ativa; D= Dia; DCAVC= Dor central pós-acidente vascular cerebral; EMTr= Estimulação magnética transcraniana repetitiva; EVA= Escala Visual Analógica de dor; LM= Limiar motor; S= sham; S(1-4)= Semana; QDN = Questionário de Dor Neuropática; HAD= Escala de Depressão de Hamilton com 17 itens; HAMA= Escala de Ansiedade de Hamilton; QDM= Questionário de Dor McGill; SF-36= Escala de Qualidade de Vida com 36 itens (*The MOS 36-Item Short-Form Health Survey*)

Figura 1 - Desenho do estudo

4.3.2 Avaliação clínica

Os doentes foram submetidos à anamnese e ao exame neurológico completo, com ênfase nos sintomas e sinais somatossensitivos, motores, exame do sistema músculo-esquelético e caracterização das síndromes álgicas de acordo com um protocolo de avaliação desenvolvido especialmente para a pesquisa (Anexo A).

Todas as avaliações foram realizadas pelo autor principal (Rogério Adas Ayres de Oliveira [RAAO]) no Ambulatório da Neurologia do Instituto Central do HCFMUSP ou no Ambulatório de Neurocirurgia Funcional da Divisão de Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP.

4.3.3 Exame da imagem encefálica

As etiologias dos AVCs (isquêmico ou hemorrágico) e as suas localizações foram determinadas com a análise das imagens encefálicas com RM realizada pela Equipe de Neuroradiologistas do Instituto de Radiologia do HCFMUSP e anotadas no Anexo A; os avaliadores não tiveram ciência da constituição dos grupos.

4.3.4 “Randomização”

Os doentes foram randomicamente alocados em dois grupos de acordo com uma lista automaticamente gerada por uma ferramenta da Internet (www.random.org):

1. Grupo EMTr ativo (EMTr-A)
2. Grupo EMTr placebo ou sham (EMTr-S)

Os doentes de ambos os grupos foram submetidos ao mesmo protocolo de avaliação nas fases preliminar, de estimulação e de acompanhamento. Em todos os doentes as estimulações foram aplicadas no CPFDL esquerdo.

4.3.5 Avaliações instrumentalizadas

Foram empregadas as seguintes escalas e questionários para avaliação da dor, humor, qualidade de vida e segurança da EMTr.

4.3.5.1 Escala Numérica Visual Analógica (EVA) de dor

Consistiu de uma linha reta horizontal com 10 cm de comprimento e numerada (0-10) em cujos extremos sinalizavam a ausência completa de dor (0) ou dor insuportável (10). O resultado foi expresso em centímetros de acordo com o local em que os doentes sinalizavam a quantificação da sua dor (Anexo B).

4.3.5.2 Questionário de Dor Neuropática (QDN)

Constituí-se de 11 questões (Galer; Jensen, 1987). Os doentes foram solicitados a pontuar (0-10) determinadas características da dor vivenciada naquele momento (intensidade, caráter agudo, em peso, dor quente, dor fria, sensível, pruriginosa, desagradável, intensidade da dor profunda em relação a superficial e intensidade da dor superficial) (Anexo C).

4.3.5.3 Questionário de Dor McGill (QDM)

Trata-se de questionário para avaliação multidimensional de dor. Utilizou-se a versão original contendo 24 itens (Melzack, 1975), validada para a língua portuguesa (Pimenta; Teixeira, 1996). O resultado foi expresso em número de expressões das categorias sensitivas, afetivas, avaliativas e miscelânea e soma dos escores (Anexo D).

4.3.5.4 Escala Hamilton para Ansiedade (HAMA)

Consistiu de escala com 14 itens (Hamilton, 1959) que visou a quantificar a ansiedade como leve (14-17), moderada (18-24) e grave (≥ 25) (Anexo E).

4.3.5.5 Escala Hamilton para Depressão com 17 itens (HAD)

Empregou-se uma escala com 17 itens (Hamilton, 1960) que visou a pontuar sintomatologia depressiva como leve (8-13), moderada (14-18) e grave (> 19) (Anexo F).

4.3.5.6 Questionário de Qualidade de Vida com 36 itens (SF-36)

Trata-se de questionário que possibilitou quantificar oito eixos de avaliação da qualidade de vida (McHorney et al., 1993) (Anexo G).

4.3.5.7 Questionário de segurança para o uso de estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr)

Visou a rastrear os fatores de risco para EMT (Keel et al., 2001) e foi aplicado juntamente com a avaliação clínica pelo autor principal (RAAO) (Anexo H).

As avaliações da dor foram realizadas com a aplicação das escalas ou questionários EVA, EDN e QDM no Setor de EMT do IPQ-FMUSP por acadêmicos de medicina (MM e RB) atuantes na Liga de Dor do Centro Acadêmico Oswaldo Cruz da FMUSP e do Centro Acadêmico XI de Agosto da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (EEUSP). Os avaliadores foram devidamente treinados para coletar os dados, não tinham ciência da composição dos grupos ou de qualquer detalhe quanto ao quadro clínico e terapêuticas prévias dos pacientes e não participaram de nenhuma outra fase do estudo. A intensidade da dor de acordo com a EVA foi avaliada

diariamente na fase de estimulações (D0 – D10), antes e logo após cada sessão de EMTr e durante o período de seguimento em S1, S2 e S4.

A aplicação das escalas psicométricas (HAMA, HAD, SF-36) foi realizada por neuropsicólogos treinados do Setor de Estimulação Magnética Transcraniana do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP (MLM e TL) com capacitação e experiência em pesquisa clínica e sem ciência da composição dos grupos, sem participar de nenhuma outra fase do estudo.

As avaliações das características da dor (NPQ e QDM), do humor (HAD, HAMA) e da qualidade de vida (SF-36) foram realizadas em D0, D5, D10 e em S1, S2 e S4 (Figura 1).

4.3.6 Estimulação magnética transcraniana

Solicitou-se que cada doente se sentasse em cadeira confortável e reclinável com as mãos relaxadas. A EMT foi aplicada com o estimulador Mag PROX100® (Magventure Tonika Elektronik, Farum, Denmark) e com uma bobina em forma de oito (2x97mm, MC-B70®, Magventure Tonika Elektronik, Farum, Denmark) orientada tangencialmente ao escalpo. A estimulação Sham foi realizada com uma bobina com características de forma, peso e cor idênticas as da original e que emitia sons similares aos da bobina ativa (MC-P-B70®, Magventure Tonika Elektronik, Farum, Denmark).

O LM foi determinado com a EMT de pulso simples aplicado sobre o couro cabeludo que cobre o córtex motor primário (M1) direito. O potencial evocado motor (PEM) foi avaliado no primeiro músculo interósseo da mão esquerda com um módulo amplificador de eletromiógrafo (Magventure Tonika Elektronik, Farum, Denmark) e eletródios de superfície (Alpine Biom, Skovlunde, Denmark). O LM foi definido como a menor intensidade da corrente requerida para evocar PEM de, ao menos, 50 mV em, ao menos, 50% das tentativas sucessivas.

A EMTr do CPFDL esquerdo foi realizada em um ponto localizado em um plano parassagital 5 cm a frente da área M1, (Pascual-Leone et

al.,1996; Graff-Guerrero et al., 2005; Borckardt et al., 2007). Durante a estimulação a bobina foi orientada na direção posteroanterior.

Cada sessão consistiu de 25 séries com duração de 5 segundos de pulsos a 10 Hz, com intervalo de 25 s entre cada série de EMTr do CPF DL esquerdo, totalizando 1250 pulsos por sessão. A intensidade da estimulação foi de 120% do LM. Todas as sessões foram realizadas pelo autor (RAAO) que se manteve encoberto para as avaliações clínicas e não participou da coleta dos dados.

4.3.6.1 Efeitos adversos

Os doentes foram ativamente perguntados quanto à ocorrência de possíveis efeitos adversos durante e após as sessões de EMTr nos momentos D1, D5 e D10 pelo pesquisador responsável pela aplicação dos estímulos. As possíveis queixas espontâneas feitas pelos doentes no curso das sessões foram anotadas em formulário específico (Anexo I).

4.3.7 Desfechos

O desfecho primário foi o efeito do EMTr-A sobre a variável EVA em D10. Os desfechos secundários foram os efeitos da EMTr-A na EVA em outros momentos (D5, S1, S2 e S4) e as modificações das características da dor neuropática (QDN), das características multidimensionais (QDM) da dor, da ansiedade (HAMA), da depressão (HAD) e da qualidade de vida (SF-36) em D5, D10, S1, S2 e S4.

4.3.8 Análise interina

Uma análise interina foi agendada quando a primeira metade dos doentes houvesse concluído o estudo, para avaliar-se a segurança do procedimento e o tamanho do efeito analgésico do tratamento ativo no

desfecho primário (EVA em D10) e recalcular-se o tamanho da amostra, caso necessário.

4.3.9 Análise estatística

Os resultados dos desfechos primários e secundários foram avaliados para a normalidade utilizando-se o teste de Shapiro-Wilk. Dados não paramétricos comparados com o uso dos testes de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney.

O teste de Wilcoxon Rank-Sum foi utilizado para analisar-se a variação da EVA antes e após cada sessão de EMTr. Para a análise interina foram computados os valores de EVA em D0, D5, D10, S1, S2 e S4. Calculou-se o teste de Cohen e o tamanho da amostra baseando-se no efeito sobre as mudanças dos escores da EVA em D10 comparados com os escores basais da EVA (D0). O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E CARACTERIZAÇÃO DA DCAVC

Foram recrutados 23 doentes com DCAVC. Dois foram excluídos devido a modificações não autorizadas da medicação.

A média das idades dos 21 doentes remanescentes foi de 56,33 +/- 10,59 anos; dez (47,6 %) doentes eram do sexo feminino; e 14 (66,6%) tinham cor branca, três (14,2%) parda, três (14,2%) amarela e um (4,7%) preta.

As principais morbidades clínicas associadas foram hipertensão arterial sistêmica em 15 (71,4%), cardiopatia em quatro (19,0%), *diabetes mellitus* em quatro (19,0%), dislipidemia em três (14,3%), migrânea em dois (9,5%) e coagulopatia em um (4,7%) doente.

Dezessete (80,9%) doentes apresentavam ao menos uma lesão vascular encefálica isquêmica e quatro (19,1%) lesão hemorrágica. As lesões vasculares estavam alocadas no tálamo em sete (33,3%) doentes, região tálamo-capsular em cinco (23,8%), latero-bulbar em três (14,2%), parietal em dois (9,5%) e fronto-parietal em dois (9,5%).

Todos os doentes apresentaram déficit somatossensitivo, dentre outros sinais neurológicos; havia alterações neurovegetativas em 14 (66,6%), ataxia em 12 (57,1%), sinais piramidais em oito (30,0%), espasticidade em seis (28,5%), atetose em três (14,2%) e distonia em um (4,7%).

Os dados demográficos, a caracterização do tipo e localização do AVC, as morbidades clínicas, a distribuição dos sinais somatossensitivos e sua respectiva lateralidade e a ocorrência de outros sinais neurológicos estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição dos doentes do grupo ativo (A) e sham (S) de acordo com os dados demográficos, morbididades, tipo e localização do AVC, sinais neurológicos de 21 pacientes com dor central pós-acidente vascular cerebral. São Paulo, HCFMUSP 2016

Caso	Grupo	Idade (anos)	Sexo	Cor	Morbidades	Tipo de lesão vascular	Localização da lesão vascular e lado (E/D)	Sinais sensitivos	Sinais neurológicos
I	A	53	F	B	POT tumor carotídeo	I	Talâmo-capsular (D)	Th, TcAl, ThAl	Atx, NV
II	S	46	F	Pd	-	I	Talâmico (E)	Th, Hp	Atx
III	S	46	F	B	coagulopatia	I	Laterobulbar (E)	Th, Hp, ThAl	Atx, NV
IV	A	54	M	B	HAS, DLP	H	Talâmico (E)	Th, Hp	Dist, Pd, Atx
V	A	51	M	B	HAS	H	Putâmico-capsular (E)	Th, ThAl, Hp	Pd, Spast, NV
VI	A	70	F	A	HAS	I	Talâmico (E)	Th, Hp	Atx
VII	A	60	M	B	HAS, cardiopatia	I	Parietal (D)	Th, TcAl, Hp	Atx, NV
VIII	S	59	F	B	HAS, DM, PNP	I	Talâmico (D)	Th, Hp	Ath, NV
IX	S	52	M	N	Cardiopatia, HAS	I	Talâmico (E)	Th, TcAl, Hp	Atx
X	A	48	M	B	Cardiopatia, DLP	I	Laterobulbar (D)	Th, TcAl, ThAl	NV, CN
XI	A	56	F	B	HAS, migrânea	I	Talâmo-capsular (D)	Th, Hp	Atx, Ath, NV
XII	S	63	M	A	HAS, DM	I	Talâmo-capsular (E)	Th	Atx, NV
XIII	A	44	F	A	HAS	H	Fronto-parietal (D)	Th, TcAl	Pd, Spast, Ath, NV
XIV	S	66	M	B	HAS	I	Talâmico (D)	Th, Hp	Atx
XV	S	71	M	B	HAS, DM, cardiopatia	I	Talâmo-capsular (D)	Th, Hp	Pd, Spast, Ath, NV
XVI	A	73	F	B	DLP, estenose, carotídea	I	Fronto-parietal (D)	Th, TcAl	Pd, NV
XVII	A	42	M	Pd	HAS, POT, exereze osteosarcoma	I	Talâmo-capsular (D)	Th, ThAl, TcAl	Pd, Spast, Atx, NV
XIX	S	37	F	B	Migrânea	I	Laterobulbar (E)	Th, ThAl, Hp	Atx, CN, NV
XX	S	70	F	Pd	HAS, DM	I	Parietal (E)	Th, TcAl, ThAl	NV
XXI	S	68	M	B	HAS, fratura úmero	H	Putâmico-capsular (E)	Th, TcAl, ThAl, Hp	Pd, Spast, Atx, NV
XXIII	A	54	F	B	HAS	I	Talâmico (D)	Th, Hp	Pd, Spast
Média ou +/- ou % do grupo A		55 (+/- 9,67)	M 45,4%			I			
Média ou +/- ou % do grupo S		57,8 (+/- 11,86)	M 50%			H			
						80,96%			
						19,04%			

Abreviações: A= grupo EMTr ativo; Ath= atetose; Atx= ataxia; D= direita; Dist= distonia; DM= *diabetes mellitus*; DLP= dislipidemia; E= esquerda; H= hemorrágico; HAS= hipertensão arterial sistêmica; Hp= hiperpatia; I= isquêmico; NP= dor neuropática periférica; NV= sinais neurovegetativos; Pd= sinais piramidais; OD= ombro doloroso; S= grupo EMTr sham (placebo); Spast= espasticidade; Th= anormalidades térmicas; TcAl= alodínea tátil; ThAl= Alodínea térmica. Comparações entre os grupos A e S: *p=0,605; ** p=0,590; ^v p=0,331.

5.2 PARÂMETROS BASAIS DOS GRUPOS ATIVO (EMTr-A) E PLACEBO (EMTr-S)

5.2.1 Dor

A duração média da DCAVC era de 57,4 +/- 40,24 meses, respectivamente 64,18 (+/- 9,67) meses para os doentes do grupo ativo e 50,1 (+/- 28,04) para os doentes do grupo placebo.

A DCAVC abrangeu todo um hemicorpo em seis (28,5%) doentes, um hemicorpo exceto face em quatro (19,0%), um hemicorpo predominando nas extremidades dos membros em quatro (19,0%), uma hemiface em um (4,7%) e região orofacial e membro superior em um (4,7%). Onze (52,3%) doentes manifestavam DCAVC no dimídeo direito.

A maioria dos doentes apresentou dor músculo-esquelética associada; 14 (72,2%) doentes apresentavam SDM, sendo oito (72,7%) do grupo ativo (11) e seis (60,0%) do grupo placebo (10); cinco (23,8%) apresentavam dores articulares nos membros inferiores, três (14,2%), ombro doloroso, dois (9,5%), cervicobraquialgia, dois (9,5%), lombalgia, dois (9,5%), dor neuropática periférica e um (4,7%), síndrome fibromiálgica.

A duração, a localização e as características da DCAVC, as síndromes álgicas associadas e as medicações que estavam sendo utilizadas estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição dos doentes do grupo ativo (A) e sham (S) de acordo com a duração, localização e características da DCAVC, síndromes álgicas associadas e medicação em uso de 21 doentes com dor central pós-acidente vascular cerebral. São Paulo, HCFMUSP 2016

Caso	Grupo	Localização da lesão vascular e lado (E/D)	Duração da dor (meses)	DCAVC localização e lado (E/D)	Sinais sensitivos	Síndrome álgica associada	Medicações
I	A	Talâmico-capsular (D)	48	MS (E)	Th, TcAl, ThAl	SDM, cervicograuialgia	AMT, sertralina, clorpromazina
II	S	Talâmico (E)	30	Hemiface (D)	Th, Hp	N	AMT, GBP, CBZ, fluoxetina
III	S	Laterobulbar (e)	37	Hemicorpo (D) poupa face	Th, Hp, ThAl	SDM, fibro	VLF, LMT
IV	A	Talâmico (E)	72	Hemicorpo (D)	Th, Hp	SDM, cervicobr	AMT, GBP, CBZ
V	A	Putâmico-capsular (E)	64	Hemicorpo (D)	Th, ThAl, Hp	SDM, OD	AMT, CBZ
VI	A	Talâmico (E)	132	Orofacial e MS (D)	Th, Hp	N	AMT, GBP
VII	A	Parietal (D)	144	MI (E)	Th, TcAl, Hp	N	AMT, GBP
VIII	S	Talâmico (D)	30	Hemicorpo (E)	Th, Hp	SDM, NP	VLF, LMT
IX	S	Talâmico (E)	72	Hemicorpo (D)	Th, TcAl, Hp	N	CBZ
X	A	Laterobulbar (D)	12	MI (E)	Th, TcAl, ThAl	SDM	GBP, VLF
XI	A	Talâmico-capsular (D)	120	MI (E)	Th, Hp	SDM, DAM	LMT, GBP
XII	S	Talâmico-capsular (E)	72	Hemicorpo poupa face (D)	Th	SDM, OD, cervicobr, lombalgia	GBP, tramadol
XIII	A	Fronto-parietal (D)	8	Hemicorpo (E)	Th, TcAl	SDM, OD, DAM	GBP, VLF
XIV	S	Talâmico (D)	72	MI (E)	Th, Hp	N	CBZ, GBP
XV	S	Talâmico-capsular (D)	96	Hemicorpo pred MS (E)	Th, Hp	N	VLF, GBP
XVI	A	Fronto-parietal (D)	40	Hemicorpo pred MS (E)	Th, TcAl	SDM, cervicobr	AMT
XVII	A	Talâmico-capsular (D)	60	Hemicorpo (E) pred membros	Th, ThAl, TcAl,	SDM, lombalgia, NP	LMT, GBP, clonazepan, trazodona
XIX	S	Laterobulbar (E)	60	Hemicorpo (D) poupa face	Th, ThAl, Hp	SDM	AMT, LMT, GBP
XX	S	Parietal (E)	24	Hemicorpo (D) poupa face	Th, TcAl, ThAl	SDM	LMT
XXI	S	Putâmico-capsular (E)	8	Hemicorpo pred MI (D)	Th, TcAl, ThAl, Hp	SDM, OD	AMT
XXIII	A	Talâmico (D)	6	Hemicorpo (E)	Th, Hp	N	AMT
Média ou +/- ou % do grupo A			42,18 (+/- 49,27)			SDM = 72,7%	
Média ou +/- ou % do grupo S			50,1 (+/- 28,04)			SDM = 60,0%	

Abreviações: A= grupo EMTr ativo; AMT= amitriptilina; cervicobr= cervicobraquialgia; D= direita; E= esquerda; fibro= síndrome fibromiálgica; GBP= gabapentina; Hp= hiperpatia; LMT= lamotrigina; NP= dor neuropática periférica; OD= ombro doloroso; S= grupo EMTr sham (placebo); SDM= síndrome dolorosa miofascial; Th= anormalidades térmicas; TcAl= alodínea tátil; ThAl= Alodínea térmica; VLF= venlafaxina. Comparações entre os grupos A e S: ^dp=0,705; ^mp=0,438.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os escores basais das avaliações instrumentalizadas da DCAVC com a EVA, QDN e o QDM, entre os doentes dos grupos ativo (EMTr-A) e placebo (EMTr-S) (Tabela 3).

Os escores basais médios para a EVA (0-10) foram 6,86 (+/- 1,79) e 6,8 (+/- 2,20) nos doentes dos grupos ativo e placebo, respectivamente. Os escores basais médios do QDN (0-10) foram 63,27 (+/- 17,28) e 58,40 (+/- 13,11) nos doentes dos grupos ativo e placebo. Os escores dos subgrupos sensitivos, afetivos, avaliativo e miscelânea do QDM também foram semelhantes estatisticamente entre os doentes dos dois grupos (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição dos valores das idades (em anos), duração das queixas álgicas (em meses), escores de dor de acordo com a Escala Visual Analógica (EVA) de dor e Questionário de Dor McGill (QDM), escores dos Inventários Hamilton para Ansiedade (HAMA) e Depressão (HAD) e dos subgrupos do Questionário de Qualidade de Vida (SF-36) nos doentes dos grupos ativo (EMTr-A) e placebo (EMTr-S) em casuística de 21 doentes com dor central pós-acidente vascular cerebral. São Paulo, HCFMUSP, 2016

Variáveis	EMTr-A	EMTr-S	p*
N	11	10	
Idade (em anos)	55 (+/- 9,67)	57,8 (+/- 11,86)	0,59
Duração da queixas de dor (meses)	64,18 (+/- 49,27)	50,1 (+/- 28,04)	0,42
EVA (0-10)	6,86 (+/- 1,79)	6,8 (+/- 2,20)	0,94
QDN	63,27 (+/- 17,28)	58,40 (+/- 13,11)	0,46
QDM descritores sensitivos	24,27 (+/- 9,56)	19,3 (+/- 7,68)	0,18
QDM descritores afetivos	8,09 (+/- 3,01)	9,40 (+/- 2,63)	0,24
QDM descritores avaliativos	3,63 (+/- 1,36)	3,10 (+/- 1,52)	0,33
QDM descritores miscelanea	10,0 (+/- 2,44)	7,2 (+/- 3,36)	0,05
QDM total	41,63 (+/- 9,90)	40,10 (+/- 17,08)	0,67
HAD	18,36 (+/- 7,37)	18,4 (+/- 6,36)	0,91
HAMA	19,63 (+/- 8,41)	19,20 (+/- 8,2)	0,77
SF-36 I	35,0 (+/- 22,80)	27,0 (+/- 20,97)	0,43
SF-36 II	15,90 (+/- 23,11)	30,0 (+/- 10,54)	0,02
SF-36 III	25,0 (+/- 16,94)	22,3 (+/- 10,16)	0,97
SF-36 IV	30,09 (+/- 12,27)	31,4 (+/- 21,15)	0,94
SF-36 V	43,63 (+/- 27,84)	36,0 (+/- 29,98)	0,50
SF-36 VI	45,45 (+/- 21,19)	50,25 (+/- 31,85)	0,71
SF-36 VII	33,33 (+/- 36,51)	43,32 (+/- 38,65)	0,63
SF-36 VIII	44,72 (+/- 23,24)	43,60 (+/- 27,41)	0,83

5.2.2 Humor e qualidade de vida

As médias dos escores basais (D0) da HAD dos doentes dos grupos ativo e placebo foram, respectivamente, 18,6 (+/- 7,37) e 18,4 (+/- 6,36) e indicativos de depressão moderada (18-25); estes valores não foram estatisticamente diferentes entre si.

A média dos escores basais (D0) da HAMA (0-56) nos doentes dos grupos ativo e placebo foram, respectivamente, 19,63 (+/- 8,41) e 19,20 (+/- 8,2), indicando ansiedade significativa e homogênea em ambos os grupos; estes valores não foram estatisticamente diferentes entre si. A média dos escores dos oito subgrupos do SF-36 não diferia estatisticamente entre os doentes dos dois grupos, conforme revelou a Tabela 3.

5.3 ANÁLISE INTERINA DO DESFECHO PRIMÁRIO (EVA em D10)

A análise interina revelou consistente falta de efeito terapêutico da EMTr-A em relação à EMTr-S nos valores médios de EVA no momento D10 em relação aos valores no momento D0. A variação média dos valores de EVA no momento D10 e dos valores da EVA basal (D0) foi de -0,07 (+/- 0,24) nos doentes do grupo EMTr-A e 0,1 (+/- 0,7) nos do grupo EMTr-S (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Representação gráfica dos valores médios dos escores da intensidade da dor de acordo com a EVA em casuística de 21 doentes com dor central pós-acidente vascular cerebral tratados com EMTr-A (grupo ativo) ou EMTr-S (grupo placebo). São Paulo, HCFMUSP, 2016

Legenda: D= dia; D0= basal; D1-D10= período de estimulação; EMTr-A= estimulação magnética transcraniana repetitiva ativa; EMTr-S: estimulação magnética transcraniana repetitiva sham (placebo); EVA= Escala Visual Analógica de Dor; S= semana; S1-S4= período de acompanhamento. Barras representam 1 desvio padrão.

O tamanho do efeito do tratamento foi de 0,02 (d de Cohen= 0,04) e poder de 0,03. Este resultado indicou que caso o efeito do grupo ativo fosse significativo, um estudo comparativo deveria incluir 271 participantes por braço para revelar diferença com $\alpha = 0.05$ e poder de 90%.

5.4 DESFECHOS SECUNDÁRIOS

5.4.1 Dor

Não foram evidenciadas diferenças estatisticamente significativas entre os valores médios da EVA entre os grupos EMTr-A e EMTr-S, durante a fase de estimulação (D1-D10) e na fase de acompanhamento (S1-S4) (Gráfico 1). Entretanto, observou-se que ocorreu significativo efeito analgésico não sustentado em cinco dos dez tempos da fase de estimulação (D1-D10) de acordo com a variação diária da EVA (antes e logo após cada sessão de EMTr-A ou EMTr-S) (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Representação gráfica da variação diária da média dos escores da Escala Numérica Analógica de Dor (EVA) antes e logo após cada sessão diária de EMTr nos doentes dos grupos EMTr-A (ativo) e EMTr-S (placebo) em casuística de 21 doentes com dor central pós-acidente vascular cerebral. São Paulo. HCFMUSP, 2016

Abreviaturas: D= dia; EMTr= Estimulação magnética transcraniana repetitiva; EMTr-A= EMTr ativo; EMTr-S= EMTr placebo; EVA pré-pós EMTr: diferença na escala visual analógica de intensidade da dor imediatamente antes e logo após cada sessão de EMTr. *P < 0.05 (teste de Wilcoxon Rank-Signed).

Não foram evidenciadas diferenças estatisticamente significativas entre os escores do QDN e QDM entre os doentes dos grupos EMTr-A (ativo) e EMTr-S (placebo) nos momentos D5, D10, S1, S2 e S4 (Tabela 4).

Houve redução do índice e número dos descritores sensitivos ($p = 0,007$) e miscelânea ($p = 0,044$) do QDM no momento final da fase de estimulação (D10) nos doentes do grupo EMTr-S (placebo), resultado que não foi sustentado durante o período de acompanhamento (Tabela 4). Os escores dos demais descritores não variaram de modo estatisticamente significativo entre os doentes de ambos os grupos nos momentos D5, D10, S1, S2 e S4.

Tabela 4 - Distribuição dos valores dos escores médios basais (D0) e e de suas modificações e após a quinta (D5) e a décima (D10) sessões de EMTr e após a primeira (S1), a segunda (S2) ea quarta (S4) semanas após o fim dos estímulos dos doentes dos grupos ativo (EMTr-A) e placebo (EMTr-S) em casuística de 21 doentes com dor central pós-acidente vascular cerebral. São Paulo, HCFMUSP, 2016

	Parametros basais (D0)			P	EMTr-A	D5 - D0 EMTr-S	P	EMTr-A	D10 - D0 EMTr-S	P	EMTr-A	S1 - D0 EMTr-S	P	EMTr-A	S2 - D0 EMTr-S	P	EMTr-A	S4 - D0 EMTr-S	P
	EMTr-A	EMTr-S																	
EVA	6,86 +/- 1,79	6,80 +/- 2,20	0,94					-0,07 +/- 0,24	0,10 +/- 0,67	0,81									
QDN	63,27 +/- 17,28	58,40 +/- 13,11	0,46	-8,55 +/- 14,81	1,20 +/- 9,68	0,08	- 4,0 +/- 4,29	- 4,5 +/- 1,55	0,92	-1,55 +/- 4,39	4,70 +/- 4,43	0,23	5,64 +/- 4,45	2,15 +/- 2,04	0,09	-3,64 +/- 2,29	1,20 +/- 4,52	0,36	
QDM sens	24,27 +/- 9,56	19,3 +/- 7,68	0,18	-2,73 +/- 6,39	-3,0 +/- 5,93	0,86	0,91 +/- 0,85	-4,8 +/- 0,12	0,03	0,91 +/- 4,08	-2,80 +/- 1,18	0,28	0,18 +/- 0,12	-2,30 +/- 0,19	0,52	-0,18 +/- 0,68	-0,90 +/- 1,25	0,97	
QDM af	8,09 +/- 3,01	9,40 +/- 2,63	0,24	0,36 +/- 2,20	-2,60 +/- 4,2	0,06	-1,00 +/- 0,43	-2,90 +/- 0,74	0,17	0,00 +/- 0,40	-2,50 +/- 1,06	0,60	-0,45 +/- 0,46	-1,10 +/- 0,57	0,60	0,27 +/- 0,86	-0,60 +/- 0,79	0,47	
QDM av	3,63 +/- 1,36	3,10 +/- 1,52	0,33	-0,82 +/- 1,25	-0,10 +/- 1,73	0,29	-0,55 +/- 0,06	-0,60 +/- 0,35	0,92	-0,82 +/- 0,04	-0,50 +/- 0,35	0,66	-0,55 +/- 0,08	-0,10 +/- 0,03	0,53	-0,55 +/- 0,23	0,00 +/- 0,15	0,41	
QDM ml	10,00 +/- 2,44	7,20 +/- 3,36	0,05	-0,36 +/- 3,8	-0,10 +/- 4,04	0,87	-1,27 +/- 0,08	-1,50 +/- 0,64	0,85	-1,00 +/- 1,01	0,00 +/- 0,25	0,44	-0,82 +/- 0,74	1,20 +/- 0,94	0,09	-1,09 +/- 0,46	1,30 +/- 0,92	0,07	
QDM total	41,63 +/- 9,90	40,10 +/- 17,08	0,67	7,27 +/- 3,47	6,00 +/- 0,94	0,48	10,91 +/- 5,12	8,10 +/- 0,22	0,05	-3,09 +/- 1,05	-2,40 +/- 1,19	0,20	-1,82 +/- 0,52	-3,00 +/- 1,20	0,61	-2,55 +/- 1,22	-2,90 +/- 1,44	0,80	
SF 36 - I	35,00 +/- 2,80	27,00 +/- 20,97	0,43				-1,73 +/- 1,15	-2,30 +/- 0,92	0,18							-1,45 +/- 0,23	-0,80 +/- 1,61	0,52	
SF 36 - II	15,90 +/- 23,11	30,00 +/- 10,54	0,02				-3,18 +/- 1,45	-3,60 +/- 0,38								-3,73 +/- 1,04	-2,90 +/- 0,16	0,45	
SF 36 - III	25,00 +/- 16,94	22,30 +/- 10,16	0,97				-3,73 +/- 0,60	-3,30 +/- 0,57								-3,55 +/- 0,13	-2,70 +/- 0,93	0,76	
SF 36 - IV	30,09 +/- 12,27	31,40 +/- 21,15	0,94				-2,73 +/- 1,30	-1,40 +/- 2,58								6,73 +/- 8,08	6,00 +/- 1,86	0,92	
SF 36 - V	43,63 +/- 27,84	36,00 +/- 29,98	0,5				6,82 +/- 8,42	11,50 +/- 7,22								10,91 +/- 2,11	13,00 +/- 7,90	0,84	
SF 36 - VI	45,45 +/- 21,19	50,25 +/- 31,85	0,71				1,14 +/- 3,94	8,50 +/- 10,56								0,00 +/- 8,07	6,00 +/- 5,33	0,50	
SF 36 - VII	33,33 +/- 36,51	43,32 +/- 38,65	0,63				3,02 +/- 1,36	20,00 +/- 1,96								12,12 +/- 3,69	23,33 +/- 0,15	0,46	
SF 36 - VIII	44,72 +/- 23,24	43,60 +/- 27,41	0,83				7,27 +/- 3,47	6,00 +/- 0,94								10,91 +/- 5,12	8,10 +/- 0,22	0,73	
HAD	18,36 +/- 7,37	18,40 +/- 6,36	0,91	-3,08 +/- 1,05	-2,40 +/- 1,19	0,65	-1,82 +/- 0,52	-3,00 +/- 1,20	0,57	-2,55 +/- 1,22	-2,90 +/- 1,44	0,88	-1,73 +/- 1,15	-2,30 +/- 0,92	0,76	-1,45 +/- 0,23	-0,80 +/- 1,61	0,82	
HAMA	19,63 +/- 8,41	19,20 +/- 8,20	0,77	-3,18 +/- 1,45	-3,60 +/- 0,38	0,82	-3,73 +/- 1,04	-2,90 +/- 0,16	0,69	-3,73 +/- 0,60	-3,30 +/- 0,57	0,87	-3,55 +/- 0,13	-2,70 +/- 0,93	0,65	-2,73 +/- 1,30	-1,40 +/- 2,58	0,69	

Legendas: D=dia; S= semana; EMTr-A= grupo ativo; EMTr-S= grupo placebo; EVA= Escala Visual Analógica para Dor; QDN= Questionário de Dor Neuropática; QDM= Questionário de Dor McGill; sens= grupo sensitivo; af= grupo afetivo; av= grupo avaliativo; ml= grupo miscelânea; SF-36= *The MOS 36-Item Short-Form Health Survey*, subgrupos I a VIII; HAD= Escala Hamilton para Depressão com 17 itens; HAMA= Escala Hamilton para Ansiedade.

5.4.2 Humor e qualidade de vida

Houve redução global dos valores dos escores do HAMA e do HAD tanto nos doentes do grupo EMTr-A como nos do grupo EMTr-S após a primeira semana de tratamento (D5). Não houve alterações entre os doentes de ambos os grupos tanto na fase de estimulação (D5 e D10) como no período de acompanhamento (S1, S2 e S4) (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Representação gráfica dos escores da Escala de Depressão de Hamilton (HAD) e da Escala de Ansiedade de Hamilton (HAMA) dos doentes dos grupos ativo (EMTr-A) e placebo (EMTr-S) nos momentos de avaliação em casuística de 21 doentes com dor central pós-acidente vascular cerebral. São Paulo, HCFMUSP, 2016

Legendas: D= dia; S= semana; HAD= Escala Hamilton para Depressão com 17 itens; HAMA= Escala Hamilton para Ansiedade. Momentos das avaliações= dia (D) e semana (S). D0= parâmetros basais; D 5 e D10= período de estimulação; S1-S4= período de acompanhamento.

Não houve diferenças entre os escores dos oito subgrupos de qualidade de vida de acordo com a SF-36 nos momentos D5, D10, S1, S2 e S4 (Tabela 4).

5.5 Efeitos adversos

Ocorreu cefaléia com fraca intensidade em três doentes (27,3%) do grupo EMTr-A (ativo) e em um (10,0%) doente do grupo EMTr-S (placebo). Não foram observados outros efeitos adversos em ambos os grupos.

5.6 Finalização do estudo

Em decorrência da consistente ausência de efeito terapêutico da EMTr-A em relação à EMTr-S no desfecho primário, o estudo foi encerrado, a despeito dos resultados inconclusivos para os desfechos secundários.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Há crescente número de estudos sobre o uso da EMT como recurso terapêutico em doentes com dor crônica nas últimas duas décadas. Na ampla maioria das pesquisas, utilizou-se a EMTr de alta frequência ($\geq 5\text{Hz}$) do M1 (Meyerson et al. 1993; Nguyen et al, 1997; Nuti et al., 2005; Hirayama et al., 2006; Defrin et al., 2007; Passard et al, 2007; Picarelli et al, 2010; Mhalla et al., 2011) em doentes com dor neuropática, incluindo-se aqueles com DCAVC (Migita et al., 1995; Lefaucher et al., 2001; Lefaucher et al., 2004; André-Obadia et al., 2006; Hirayama et al., 2006; Saitoh et al., 2007). Na quase totalidade dessas casuísticas, a EMTr proporcionou efeitos positivos, porém autolimitados e modestos e redução de 7% a 45% dos escores de dor em doentes com DCAVC (Hosomi et al., 2015) durante horas (Hirayama et al., 2006; Saitoh et al., 2007) ou dias (Lefaucher et al., 2001; André-Obadia, 2006).

Dentre as condições dolorosas crônicas, a DCAVC é, reconhecidamente, uma das mais refratárias ao tratamento por neuromodulação. O efeito analgésico da ECM em doentes com DCAVC é menor em relação à dor neuropática periférica ou a dor nociceptiva crônica (Bittar et al., 2005). A EMTr do M1 compartilha efeitos biológicos e terapêuticos com a ECM (Nuti et al., 2004, Lefaucher et al., 2011).

Hosomi et al. (2013) observaram que houve efeito analgésico significativo porém modesto, com curta duração, e que não perdurou após a fase de indução, em estudo multicêntrico, duplamente encoberto, controlado e cruzado envolvendo 64 doentes com dor neuropática (81% com DCAVC) tratados com EMTr a 5 Hz do M1 durante dez dias; pouco mais de 30% dos

doentes com DCAVC localizada na mão usufruíram de mais de 30% de redução nos escores de dor.

Foram também avaliados os efeitos das frequências mais elevadas da EMTr (20 Hz). Khedr et al. (2005) empregaram EMTr a 20 Hz em M1 em 24 doentes com DCAVC e observaram efeito analgésico sustentado durante até duas semanas. André-Obadia et al. (2006) avaliaram o efeito de algumas frequências de EMTr (placebo, 1 Hz e 20 Hz) aplicado no M1 em doentes com dor crônica de diferentes etiologias e observaram que houve efeito analgésico sustentado durante uma semana naqueles tratados com EMTr a 20 Hz ou do grupo placebo, mas não nos estimulados a 1 Hz. Em estudo ulterior, demonstrou-se que a EMTr a 20 Hz proporcionou efeito de pequeno tamanho (Defrin et al., 2007). Em revisões sistemáticas concluiu-se que a EMTr de alta frequência do M1 exerce efeito analgésico de curta duração (O'Connell et al., 2010) e que dados esparsos referentes à ação terapêutica prolongada não sugeriram haver efeitos terapêuticos benéficos ou recomendáveis em doentes com dor crônica (O'Connell et al., 2011).

A maioria dos ensaios clínicos em que se avaliaram o efeito analgésico da EMTr em doentes com dor neuropática foram baseados em casuísticas mistas, ou seja, incluíram doentes com dor de diferentes etiologias. Doentes com DCAVC foram avaliados conjuntamente com os com dor neuropática periférica (André-Obadia et al., 2006; Hirayama et al., 2006; Lefaucher et al., 2009; Hosomi et al., 2013), dor central mielopática (Hirayama et al., 2006; Lefaucher et al., 2009; Hosomi et al., 2013) ou neuralgia trigeminal (Lefaucher et al., 2004; Khedr et al., 2005; Hirayama et al., 2006). Variados mecanismos podem ser recrutados e justificar cada síndrome dolorosa neuropática (Baron et al., 2010) e potencialmente limitar a avaliação dos potenciais efeitos terapêuticos da EMTr em condições específicas como a DCAVC. Apenas em dois estudos abertos avaliaram-se especificamente os efeitos da aplicação de sessão única de EMTr do M1 em doentes com DCAVC (Hirayama et al., 2006; Goto et al., 2008); em ambos houve redução discreta mas não sustentada da dor em relação aos escores basais.

Em poucas pesquisas avaliou-se a potencial ação analgésica da EMTr em outras regiões corticais. De acordo com modelos experimentais animais (Hardy; Haigler, 1985; Hardy, 1985) e estudos de imagem funcional do encéfalo (Apkarian et al., 2005; Baron et al., 1999; Casey et al., 1996; Valet et al., 2004) o CPFDL modula o processamento da dor. De acordo com estudo sobre imagem funcional com tomografia por emissão de pósitrons (PET) realizada em modelo experimental de dor em indivíduos normais submetidos a estimulação térmica dolorosa da pele tratada com capsaicina, a atividade do CPFDL foi correlacionada negativamente com a intensidade da dor e da sensação desagradável e houve redução inter-regional da atividade mesencefálica e talâmica medial e aumento da atividade do CPFDL esquerdo (Lorenz et al., 2003).

O presente estudo controlado com placebo foi o primeiro em que se avaliou o efeito da EMTr em casuística constituída exclusivamente de doentes com DCAVC. Diferentemente das casuísticas prévias, foi testada a hipótese de que a EMTr de alta frequência do CPFDL esquerdo durante dez dias de indução geraria analgesia mais robusta e sustentada.

Inicialmente, esperava-se que 20 doentes por braço do estudo fossem suficientes para fornecer resultados significativos (Mhalla et al., 2011). Contudo, após a análise interina dos resultados acumulados imediatamente após a fase de estimulação (D10), observou-se que houve ausência consistente de efeito analgésico, de modo que o protocolo foi suspenso devido à futilidade. Na verdade, o tamanho do efeito do tratamento foi tão baixo que mesmo havendo efeito significativo, centenas de doentes seriam necessários para detectá-lo. A despeito da casuística pequena, a análise estatística revelou consistência dos dados ao indicar a negatividade do estudo. Esta foi a razão para se suspender a pesquisa.

Paradoxalmente, observou-se significativa redução da intensidade média da dor imediatamente após as sessões de EMTr-A em relação à EMT-S (placebo) (Gráfico 2). A breve redução da dor induzida nos doentes foi transitória e deprovida de utilidade terapêutica. Contudo, estes resultados

atestam o efeito biológico de EMTr-A no CPFDL em pacientes com DCAVC na presente casuística. A EMTr do CPFDL pode minimizar a dor experimental em indivíduos sadios (Borckardt et al., 2011) e proporcionar efeito analgésico imediato de modo similar ao observado com a EMTr de M1 (Nahmias et al., 2009; de Andrade et al., 2011).

De acordo com estudos sobre dor experimental realizados em voluntários saudáveis, demonstrou-se que a EMTr do M1 e do CPFDL modifica o processamento central das percepções térmicas ao frio e ao calor e pode modular as redes neuronais envolvidas no processamento da dor evocada pelo frio (Nahmias et al., 2009; de Andrade et al., 2014). Sob esta perspectiva, pode-se especular que o comprometimento da integridade das vias somatossensitivas, como ocorre em casos de DCAVC e de outras dores neuropáticas, pode minimizar a analgesia induzida pela EMTr.

Short et al. (2011) estimularam o CPFDL esquerdo de doentes com síndrome fibromialgica com parâmetros de estimulação similares aos utilizados no presente estudo (10 Hz a 120% do LM) e observaram efeito analgésico significativo durante até duas semanas após a fase de estimulação. A ausência de efeito analgésico prolongado observado na presente casuística sugere que haja diferentes mecanismos geradores de dor e modulatórios em doentes com DCAVC ou síndrome fibromialgica e que diferentes síndromes dolorosas podem responder de modo diferente aos mesmos protocolos de EMTr.

A opção de se estimular o CPFDL esquerdo, independentemente do lado acometido pelo AVC, baseou-se na ativação lateralizada do CPFDL na modulação da dor (Lorenz et al., 2003; Brighina et al., 2011). A presença de lesões vasculares encefálicas em doentes com DCAVC implicou em se analisar várias questões de segurança. Por exemplo, foram excluídos doentes com lesões vasculares encefálicas no CPFDL esquerdo. Na presente casuística não foram evidenciados efeitos adversos significativos com a EMTr; ocorreram apenas cefaléias transitórias em poucos doentes tratados. A EMTr do CPFDL esquerdo é modalidade terapêutica segura do

transtorno depressivo maior; raramente foram relatadas crises convulsivas com o tratamento nestes doentes (Hadley et al., 2011), corroborando as evidências do presente estudo.

A significativa redução dos escores dos descritores sensitivos e afetivos no QDM ao final da fase de estimulação (D10) nos doentes tratados com EMTr-S poderia ter decorrido de efeito placebo. Contudo, não se pode desconsiderar tal hipótese pelo pequeno tamanho da amostra. Experimentalmente evidencia-se que a EMTr do CFPDL pode bloquear a expectativa do placebo (Krummenacher et al., 2010) e suprimir a percepção do controle da dimensão emocional da experiência dolorosa (Borckardt et al., 2011).

Na primeira semana da fase de estimulação (D1-D5) ocorreu redução não significativa dos escores de dor (EVA) nos doentes da presente casuística tratados EMTr-A em relação aos tratados com EMTr-S (placebo) (Gráfico 1). Foi também observada redução dos escores de depressão (HAD) e de ansiedade (HAMA) em ambos os grupos em relação aos valores basais (D0) durante as fases de estimulação e de acompanhamento (D5, D10, S1, S2 e S4). Tais achados não foram estatisticamente significativos quanto ao efeito terapêutico, mas revelaram a presença de efeito placebo. Em estudos clínicos evidenciou-se que a EMT gera forte efeito placebo (André-Obadia et al., 2006), o que impõe a necessidade de estudos controlados e análise de critérios rigorosos para se extrapolar resultados experimentais para a aplicação clínica do método (O'Connell et al., 2011).

O presente estudo apresentou limitações. O método de localização de bobina foi o mesmo utilizado para tratar a depressão (Boggio et al., 2005; Rumi et al., 2005), mas não foi neuronavegado. Há evidências de que a orientação da bobina com neuronavegação seja mais precisa para localizar o CFPDL (Fitzgerald et al., 2009) e que o CFPDL localize-se quase 2cm anteriormente (Ahdab et al., 2010) ao ponto recomendado de 5 cm, que corresponde, de fato, ao córtex prémotor (CPM)/CFPDL (de Andrade et al., 2014). A metodologia de localização da bobina sobre a região do

CPM/CPFDL esquerdo empregado no presente estudo é a mesma utilizada na maioria das pesquisas sobre a EMTr na depressão (Pascual-Leone et al., 1996; George et al., 2000; Fitzgerald et al., 2002; Rumi et al., 2005; Rosa et al., 2006) e ainda majoritariamente empregada para a EMTr terapêutica em transtornos depressivos. Outra limitação do estudo é o fato de o investigador (RAAO) que aplicou a EMTr não estar encoberto sobre a constituição dos grupos de doentes, limitação inerente a este tipo de pesquisa; contudo, este não atuou nas avaliações ou coleta dos dados.

Mais de 65% dos doentes desta casuística sofriam depressão moderada a intensa e ansiedade moderada, dado que corrobora os achados de outros estudos sobre DCAVC (Leijon et al., 1989; Oliveira et al., 2012). As descrições sobre forte componente emocional na DCAVC já constavam nos clássicos estudos anatomoclínicos do início do século XX (Head; Holmes, 1911) (item 3.1). A ocorrência de transtorno depressivo maior é comum em doentes com dor crônica (Eisendrath, 1995; Gallagher; Verma, 2004) ou com AVC (Herrmann et al., 1995; Hackett; Anderson, 2005; Loubinoux et al., 2012). A EMTr com frequência superior a 5 Hz do CPFDL esquerdo modula intensamente os circuitos fronto-cingulados envolvidos no controle do humor (Paus et al., 2001) e tem papel estabelecido na terapêutica de doentes com transtornos depressivos (Rumi et al., 2005; O'Reardon et al., 2007; Padberg; George, 2009; George et al., 2010). Neste local, a estimulação também reduziu a dor em doentes depressivos, independentemente de sua ação antidepressiva, achado que sugere que a EMTr exerce ação analgésica primária (Avery et al., 2007). A ausência da ação antidepressiva nos doentes do grupo EMTr-A da presente casuística não foi conclusiva, contudo, aponta para diferentes mecanismos de depressão em doentes com DCAVC e atrai a questão para pesquisas sobre os efeitos analgésicos e antidepressivos usufruírem, ou não, de mecanismos comuns. Ocorre hipoatividade do CPFDL esquerdo e aumento compensatório da demanda metabólica no CPFDL direito em doentes com transtorno depressivo maior (Schutter; van Honk, 2005). A EMTr com baixa frequência (<1 Hz) do CPFDL direito, exerce atividade inibitória, à semelhança do observado com a execução da EMTr

com alta frequência do CPFDL esquerdo (>5 Hz) e é também eficaz no tratamento da depressão (Stern et al., 2007; Padberg et al., 2009). A EMTr de alta frequência (10 Hz) do CPFDL esquerdo utilizada no presente estudo não agravou os sintomas depressivos dos doentes.

A cronicidade, a magnitude dos sintomas, a refratariedade ao tratamento habitual e a elevada prevalência da depressão e da ansiedade reforçam o conceito de ser a DCAVC altamente disfuncional.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

1. A EMTr de alta frequência sobre o CPFDL esquerdo não exerce efeito analgésico prolongado em doentes com DCAVC.
2. A EMTr do CPFDL esquerdo não modificou as características da DCAVC, o humor, a ansiedade ou a qualidade de vida dos doentes.

8 ANEXOS

ANEXO A - Protocolo de avaliação clínica, da imagem encefálica e critérios de inclusão e de exclusão

Projeto EMT no Dor Central Encefálica decorrente de AVC

IDENTIFICAÇÃO E DADOS DEMOGRÁFICOS:

Nome: _____

Data de nascimento: ____/____/____

Idade: _____

Sexo: M / F

Cor: _____

Estado civil: (solteiro, casado, separado, viúvo, outros) _____

Escolaridade (anos): _____

Profissão: _____

Dominância manual D / E

Endereço: _____

Cidade/UF: _____

Telefones para contato: _____

e-Mail: _____

H.M.A : _____

Grupo nosológico relacionado a dor central:

() AVCI, () AVCH/HIP, () AVCH/HSA

Doenças associadas (0=ausente, 1=presente):

() HAS, () DM, () ICO, () IAP, () Hipercolesterolemia, () outras: _____

Condição dolorosa prévia ao AVC? ():

Psicopatologia prévia? ():

Antecedentes familiares:

Dor crônica? : _____

Doença psiquiátrica? _____

CARACTERÍSTICAS DA DOR:

INÍCIO: () 1=Súbito, 2=Insidioso

EVOLUÇÃO: () Estável, () Piora, () Melhora

INTERVALO (AVC-Dor): Tempo em nº de meses _____

DURAÇÃO DOR CENTRAL: Tempo em nº de meses _____

Descrição livre da dor:

Descrição induzida da dor (anotar todos os compatíveis):

() Queimor, () Choque, () Peso, () Aperto, () Fria, () Agulhada,

() Facada, () Outra: _____

Número de descritores: _____

Distribuição da dor:

Lateralidade: () DIREITA () ESQUERDA () BILATERAL

Hemissensitiva? () 1- AUSENTE, 2- PRESENTE

Predomínio? () 1- AUSENTE, 2- OROFACIAL, 3- MEMBRO SUPERIOR,
4- TRONCO/PAREDE ABDOMINAL,
5- MEMBRO INFERIOR PÉ

Alodínea? (1- AUSENTE, 2- PRESENTE)

() Tátil superficial estática (monofilamento)

() Tátil superficial dinâmica (algodão)

() Térmica ao frio (5°C)

() Térmica ao calor (55°C)

Fatores de piora ou de melhora da dor: (0-INDIFERENTE, 1-MELHORA, 2-PIORA)

CALOR ()

FRIO ()

PRESSÃO LOCAL ()

ATIVIDADE SEXUAL ()

MUDANÇAS CLIMÁTICAS ()

ESTRESSES EMOCIONAIS ()

MARCHA ()

MOVIMENTAÇÃO DO MEMBRO ()

SONO ()

OUTROS: _____

Tratamentos prévios nos últimos 6 meses:

Medicamentoso:

	Dose média
Amitriptilina	
Carbamazepina	
Clorpromazina	
Gabapentina	
Lamotrigina	
Outros:	

Nº de fármacos: _____

Acupuntura?: S/N _____

Outros: _____

EXAME FÍSICO

GERAL: _____

NEUROLÓGICO:

Déficits de sensibilidade (0=AUSENTE, 1=PRESENTE):

Táctil superficial S/N

Hipoestesia () Hiperestesia ()

Térmica ao frio (5°C)

Hipoestesia () Hiperestesia ()

Dolorosa

Hipoalgesia () Hiperalgesia () Hiperpatia ()

Vibratória (diapazão 128Hz) Hipopalestesia () Hiperpalestesia ()

Distribuição dos déficits de sensibilidade (0=AUSENTE, 1=PRESENTE):

Hemissensitiva ()

Predomínio ()

Orofacial () Mão () Pé () Tronco/abdome ()

Engloba toda a área de ocorrência de dor? ()

Alterações neurovegetativas e tróficas (0=AUSENTE, 1=PRESENTE) :

Hiperemia () Palidez () Dishidrose () Hipotermia ()

Hipertermia () Edema ()

Distrofia cutânea ou de anexos () Horner ()

Instabilidade vesical ()

Outros déficits neurológicos (0=AUSENTE, 1=PRESENTE):

Hemiparesia ()

Completa? () Predomínio ? ()

Facial () Braquio-facial () Braquial () Crural ()

Hemiataxia ()

Completa? () Predomínio ()

Facial () Braquio-facial () Braquial () Crural ()

Distúrbios do movimento () Coreo-ateetose () Distonia () Parkinsonismo ()

Balismo () Mioclonia () Tremor ()

Déficit visual? () _____

Déficit de nervo craniano? () _____

Funções nervosas superiores:

Afasia? () _____

Apraxia? () _____

Agnosia? () _____

Outra? _____

MÚSCULO-ESQUELÉTICO (0=AUSENTE, 1=PRESENTE):

Síndrome dolorosa miofascial: () Segmentar ()

Dimidiada () Generalizada ()

Dentro do segmento corporal da dor central? ()

Outras disfunções: _____

MAPA DA SENSIBILIDADE E DA DISTRIBUIÇÃO DA DOR

Hipalgesia: Hipostesia: - - - - - Analgesia: ===== Anestesia: oooooo
Hiperpatia: ##### Alodínea: >>>>>>> Pontos gatilhos: +++++ Dor: ██████████

CARACTERIZAÇÃO DAS LESÕES ENCEFÁLICAS

➤ MÉTODO (S):

☐ RMN

☐ CT

➤ NÚMERO DE LESÕES:

☐ ÚNICA

☐ MÚLTIPLA

➤ LOCALIZAÇÃO DA(S) LESÃO(ÕES)

☐ CORTICAL parietal/frontal/temporal/occipital

☐ TALÂMICA vl/vp/va/cm/md/na

☐ CÁPSULA INTERNA

☐ NÚCLEOS DA BASE

☐ TRONCO ENCEFÁLICO

☐ OUTRA LESÃO _____

➤ NATUREZA DA LESÃO

AVCI AVCH

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO (todos devem estar presentes):

- Ocorrência de DCE decorrente de doença cérebro-vascular inquestionável de acordo com os dados clínicos e da imagem do encéfalo (RMN).
- Ocorrência de dor crônica compatível com o caráter de dor central, por período superior a seis meses.
- Ausência de controle satisfatório da dor, definido como índice superior a 50% na Escala de Melhora da Dor, a despeito do uso regular de medicação analgésica de primeira linha segundo protocolo Centro de Dor do HCFMUSP.
- Concordância com a participação no estudo e assinatura do protocolo de consentimento informado.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO (nenhum deve ocorrer):

- EVA menor que cinco ou melhora da dor superior a 50% (segundo a escala de melhora da dor) após a farmacoterapia.
- Síndrome algica preponderante não neuropática, de acordo com a avaliação clínica.
- Doentes que não desejam entrar no protocolo de pesquisa ou que não se comprometam a realizar o programa de tratamento por qualquer motivo.
- Doentes com má aderência a farmacoterapia.
- Doentes com cliques metálicos ou marca-passos cardíacos.
- Doentes epiléticos.
- Doentes com outros Transtornos Psiquiátricos graves, de acordo com a Avaliação Global do Funcionamento (AGF conforme DSM-IV, eixo V).

ANEXO B - Escala Visual Analógica de dor

ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA)

Dê uma nota de zero a dez para a dor que o Sr (a) esta sentindo neste momento (mostrar a régua com a escala de dor abaixo representada)

FASE (data)	Score EVA (assinalar)
T-1 (/ /)	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
T0 precoce (/ /)	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
T0 tardio	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
T1 precoce	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
T1 tardio	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
T2 precoce	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
T2 tardio	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
T3 precoce	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
T3 tardio	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
T4 precoce	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
T4 tardio	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
T5 precoce	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
T5 tardio	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
T6 precoce	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
T6 tardio	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
T7 precoce	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
T7 tardio	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
T8 precoce	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
T8 tardio	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
T9 precoce	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
T9 tardio	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
T10 (/ /)	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
T11 (/ /)	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
T12 (/ /)	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ANEXO C - Escala de Dor Neuropática (QDN)

- 1 - Qual o número que melhor descreve a intensidade da sua dor sua dor?

Ausente [0_1_2_3_4_5_6_7_8_9_10] Mais intensa imaginável

- 2 - O quanto é aguda a sua dor (como uma facada)

Ausente [0_1_2_3_4_5_6_7_8_9_10] Mais aguda possível

- 3 - O quanto é pesada (como dor de dente, peso, dolorimento).

Ausente [0_1_2_3_4_5_6_7_8_9_10] Mais pesada possível

- 4 - O quanto é quente a sua dor (como queimor ou em fogo)

Ausente [0_1_2_3_4_5_6_7_8_9_10] Mais quente imaginável

- 5 - O quanto é fria a sua dor (como gelo ou congelante).

Ausente [0_1_2_3_4_5_6_7_8_9_10] Mais fria imaginável

- 6 - O quanto é sensível a sua pele ao contacto (p. ex. roupa)

Ausente [0_1_2_3_4_5_6_7_8_9_10] Mais sensível imaginável

- 7 - O quanto é pruriginosa a sua dor (como coceira).

Ausente [0_1_2_3_4_5_6_7_8_9_10] Mais pruriginosa imaginável

- 8 - Qual das condições abaixo descrevem a qualidade da sua dor?

() Eu sinto dor constante o tempo todo e muitas vezes dor explosivas em algum momento.

Descreva-a: _____

() Eu sinto um único tipo de dor o tempo todo.

Descreva-a _____

() Eu sinto apenas um tipo de dor em alguns momentos. Em outros momentos eu fico sem dor.

Descreva-a _____

- 9 - O quanto é desagradável a dor que você sente.
Ausente [0_1_2_3_4_5_6_7_8_9_10] Mais desagradável possível
- 10 - Avalie a intensidade da dor profunda em relação a dor superficial. O quanto é forte a sua dor profunda
Ausente [0_1_2_3_4_5_6_7_8_9_10] Pior dor profunda imaginável
- 11 - O quanto é forte sua dor superficial
Ausente [0_1_2_3_4_5_6_7_8_9_10] Pior dor superficial imaginável

	T-1	T4	T9	T10	T11	T12
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8a						
8b						
8c						
9						
10						
11						
total						
data						

ANEXO D - Questionário de Dor McGill adaptado para a Língua Portuguesa

“Algumas palavras que eu vou ler descrevem a sua dor atual. Diga-me quais palavras melhor descrevem a sua dor. Não escolha aquelas que não se aplicam. Escolha somente uma palavra de cada grupo. A mais adequada para a descrição de sua dor”.

1 1-vibração 2-tremor 3-pulsante 4-latejante 5-como batida 6-como pancada () () () () ()	2 1-pontada 2-choque 3-tiro () () () () ()	3 1-agulhada 2-perfurante 3-facada 4-punhalada 5-em lança () () () () ()	4 1-fina 2-cortante 3-estrapalha () () () () ()	5 1-beliscão 2-aperto 3-mordida 4-cólica 5-esmagamento () () () () ()
6 1-fisgada 2-puxão 3-em torção () () () () ()	7 1-calor 2-queimação 3-fervente 4-em brasa () () () () ()	8 1-formigamento 2-coceira 3-ardor 4-ferroada () () () () ()	9 1-mal localizada 2-dolorida 3-machucada 4-dóida 5-pesada () () () () ()	10 1-sensível 2-esticada 3-esfolando 4-rachando () () () () ()
11 1-cansativa 2-exaustiva () () () () ()	12 1-enjoada 2-sufocante () () () () ()	13 1-castigante 2-atormenta 3-cruel () () () () ()	14 1-amedrontadora 2-apavorante 3-aterroizante 4-maldita 5-mortal () () () () ()	15 1-miserável 2-enlouquecedora () () () () ()
16 1-chata 2-que incomoda 3-desgastante 4-forte 5-insuportável () () () () ()	17 1-espalha 2-irradia 3-penetra 4-atraversa () () () () ()	18 1-aperta 2-adormece 3-repuxa 4-espreme 5-rasga () () () () ()	19 1-fria 2-gelada 3-congelante () () () () ()	20 1-aborrecida 2-dá náusea 3-agonizante 4-pavorosa 5-torturante () () () () ()

GRUPOS:

Sensitivo-discriminativo (subgrupos 1 a 10)

Afetivo-motivacional (subgrupos 11-15)

Cognitivo-avaliativo (subgrupo 16)

Miscelânea (subgrupo 17-20)

McGILL	T -1	T4	T9	T10	T11	T 12
Número de descritores						
Sensorial						
Afetivo						
Avaliativo						
Miscelânea						
TOTAL						

ANEXO E - Escala de HAMILTON para ansiedade- HAMA

(Escore: 0=AUSENTE 1=LEVE 2=MÉDIO 3=FORTE 4=MÁXIMO)

ITEM / TEMPO DA PESQUISA	T -1	T4	T 9	T 10	T 11	T 12
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
TOTAL HAMA						
data						
HUMOR ANSIOSO - inquietude, temor do pior, apreensão quanto ao futuro ou presente, irritabilidade:	0	1	2	3	4	
TENSÃO - sensação de tensão, fadigabilidade, tremores, choro fácil, incapacidade de relaxar, agitação, reações de sobressalto:	0	1	2	3	4	
MEDO - de escuro, de desconhecidos, de multidão, de ser abandonado, de animais grandes, de trânsito :	0	1	2	3	4	
INSÔNIA - dificuldade de adormecer, sonhos penosos, sono interrompido, sono insatisfatório, fadiga ao acordar, pesadelos, terrores noturnos:	0	1	2	3	4	
DIFICULDADES INTELECTUAIS - dificuldade de concentração, distúrbios de memória;	0	1	2	3	4	
HUMOR DEPRESSIVO - perda de interesse, humor variável, indiferença às atividades de rotina, despertar precoce, depressão;	0	1	2	3	4	
SINTOMAS SOMÁTICOS GERAIS (MUSCULARES) - dores e lassidão muscular, rigidez muscular, mioclonias, ranger de dentes, voz insegura:	0	1	2	3	4	
SINTOMAS SOMÁTICOS GERAIS (SENSORIAIS) - visão turva, ondas de calor ou frio, sensação de fraqueza, sensação de picada, zumbidos:	0	1	2	3	4	
SINTOMAS CARDIOVASCULARES - taquicardia, palpitações, dores pré-cordiais, batidas, pulsações arteriais, sensação de desmaio:	0	1	2	3	4	
SINTOMAS RESPIRATÓRIOS - sensação de opressão, dispnéia, constrição torácica, suspiro, bolo faríngeo:	0	1	2	3	4	
SINTOMAS GASTROINTESTINAIS - dificuldade de engolir, aerofagia, dispepsia, dor pré ou pós-prandial, queimações, empanzinamento, náuseas, vômitos, cólicas diarreias, constipação, perda de peso:	0	1	2	3	4	
SINTOMAS GÊNITO-URINÁRIOS - micções freqüentes, urgência de micção, frigidez amenorréia, ejaculação precoce, ausência de ereção, impotência:	0	1	2	3	4	
SINTOMAS DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO - secura na boca, ruborização, palidez, tendência à sudorese, vertigens, cefaléia de tensão:	0	1	2	3	4	
COMPORTAMENTO NA ENTREVISTA - <u>Geral</u> : tenso, pouco à vontade, agitação das mãos, dos dedos tiques, inquietação, respiração suspirosa. <u>Fisiológico</u> : eructações, taquicardia em repouso, ritmo respiratório > 20 rpm:	0	1	2	3	4	
TOTAL :						

ANEXO F - Escala de HAMILTON para avaliação da depressão (HAD 17)

Assinale o item que melhor caracteriza o paciente na semana anterior.

ITEM / TEMPO DA PESQUISA	T -1	T4	T 9	T 10	T 11	T 12
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16 (A ou B)						
17						
TOTAL HAMILTON D17						
data						

Depressão leve= 7-17

Depressão moderada= 8-25

Depressão grave>25

ANEXO G - QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA SF-36 - VERSÃO BRASILEIRA

Instruções:

- Esta pesquisa questiona você sobre a sua saúde.
- Estas informações manter-nos-ão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer as suas atividades da vida diária.
- Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro ou em dúvida de como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

1. **Em geral**, você diria que a sua saúde é:

(circule uma opção)

excelente	muito boa	boa	ruim	muito ruim
1 1 1	2 2 2	3 3 3	4 4 4	5 5 5

2. Comparada com há um ano atrás, como você classificaria a sua saúde em geral, **agora**?

(circule uma opção)

muito melhor do que há 1 ano atrás	um pouco melhor de que há 1 ano	quase a mesma do que há 1 ano atrás	um pouco pior do que há 1 ano atrás	muito pior do que há 1 ano atrás
1 1 1	2 2 2	3 3 3	4 4 4	5 5 5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. **Devido à sua saúde**, você tem dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quanto?

(circule um número em cada linha)

ATIVIDADES	SIM, DIFICULTA MUITO	SIM, DIFICULTA UM POUCO	NÃO, NÃO DIFICULTA DE MODO ALGUM
a. Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1 1 1	2 2 2	3 3 3
b. Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1 1 1	2 2 2	3 3 3
c. Levantar ou carregar mantimentos	1 1 1	2 2 2	3 3 3
d. Subir vários lances de escada	1 1 1	2 2 2	3 3 3
e. Subir um lance de escada	1 1 1	2 2 2	3 3 3
f. Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1 1 1	2 2 2	3 3 3
g. Andar mais de um quilometro	1 1 1	2 2 2	3 3 3
h. Andar vários quarteirões	1 1 1	2 2 2	3 3 3
i. Andar um quarteirão	1 1 1	2 2 2	3 3 3
j. Tomar banho ou vestir-se	1 1 1	2 2 2	3 3 3

4. **Durante as 4 últimas semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, **como consequência de sua saúde física**?

(circule um n° em cada linha)

	SIM	NÃO
a. Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividade	1 1 1	2 2 2
b. Realizou menos tarefas do que gostaria?	1 1 1	2 2 2
c. Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	1 1 1	2 2 2
d. Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (por ex.: necessitou de esforço extra?)	1 1 1	2 2 2

5. **Durante as 4 últimas semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)?
(circule um nº em cada linha)

	SIM	NÃO
a. Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1 1 1	2 2 2
b. Realizou menos tarefas do que gostaria?	1 1 1	2 2 2
c. Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1 1 1	2 2 2

6. **Durante as 4 últimas semanas**, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais, com relação à família, vizinhos, amigos ou em grupo?

(circule uma opção)

DE FORMA NENHUMA	LIGEIRAMENTE	MODERADAMENTE	BASTANTE	EXTREMAMENTE
1 1 1	2 2 2	3 3 3	4 4 4	5 5 5

7. Quanta dor no corpo você teve **durante as 4 últimas semanas**?

(circule uma opção)

NENHUMA	MUITO LEVE	LEVE	MODERADA	GRAVE	MUITO GRAVE
1 1 1	2 2 2	3 3 3	4 4 4	5 5 5	6 6 6

8. Durante as 4 últimas semanas, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo o trabalho fora de casa como dentro de casa)?

(circule uma opção)

DE MANEIRA	LIGEIRAMENTE	MODERADAMENTE	BASTANTE	EXTREMAMENTE
1 1 1	2 2 2	3 3 3	4 4 4	5 5 5

9. Estas questões são como você se sente e como tudo tem acontecido consigo durante as 4 últimas semanas. Para cada questão, dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. **Em relação às 4 últimas semanas:**

(circule um nº para cada linha)

	TODO O TEMPO	A MAIOR PARTE DO TEMPO	UMA BOA PARTE DO TEMPO	ALGUMA PARTE DO TEMPO	UMA PEQUENA PARTE DO TEMPO	NUNCA
a. Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, vontade e força?	1 1 1	2 2 2	3 3 3	4 4 4	5 5 5	6 6 6
b. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa	1 1 1	2 2 2	3 3 3	4 4 4	5 5 5	6 6 6
c. Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1 1 1	2 2 2	3 3 3	4 4 4	5 5 5	6 6 6
d. Quanto tempo você tem se sentido calmo ou	1 1 1	2 2 2	3 3 3	4 4 4	5 5 5	6 6 6
e. Quanto tempo você tem se sentido com muita	1 1 1	2 2 2	3 3 3	4 4 4	5 5 5	6 6 6
f. Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1 1 1	2 2 2	3 3 3	4 4 4	5 5 5	6 6 6
g. Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1 1 1	2 2 2	3 3 3	4 4 4	5 5 5	6 6 6
h. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1 1 1	2 2 2	3 3 3	4 4 4	5 5 5	6 6 6
i. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa cansada?	1 1 1	2 2 2	3 3 3	4 4 4	5 5 5	6 6 6

10. Durante as 4 últimas semanas, por quanto tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc...)

(circule uma opção)

TODO O TEMPO	A MAIOR PARTE DO TEMPO	ALGUMA PARTE DO TEMPO	UMA PEQUENA PARTE DO	NENHUMA PARTE DO
1 1 1	2 2 2	3 3 3	4 4 4	5 5 5

11. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

(circule um nº para cada linha)

	DEFINITIVAMENTE VERDADEIRO	MAIORIA DAS VEZES VERDADEIRO	NÃO SEI	MAIORIA DAS VEZES	DEFINITIVAMENTE FALSO
a. Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1 1 1	2 2 2	3 3 3	4 4 4	5 5 5
b. Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu	1 1 1	2 2 2	3 3 3	4 4 4	5 5 5
c. Eu acho que a minha saúde vai piorar	1 1 1	2 2 2	3 3 3	4 4 4	5 5 5
d. A minha saúde é excelente	1 1 1	2 2 2	3 3 3	4 4 4	5 5 5

ESCORES SF-36	T-1	T9	T12
ESCORES / DOMÍNIOS	1)___5)___ 2)___6)___ 3)___7)___ 4)___8)___	1)___5)___ 2)___6)___ 3)___7)___ 4)___8)___	1)___5)___ 2)___6)___ 3)___7)___ 4)___8)___

ANEXO H - Protocolo de segurança para EMTr

Análise de segurança para a realização de Estimulação Magnética Transcraniana em adultos – (*Transcranial Magnetic Stimulation Adult Safety Screen*)

Responda, por favor:

Você já teve?

Alguma reação adversa a estimulação magnética transcraniana?	☐ Sim	☐ Não
Crises epiléticas?	☐ Sim	☐ Não
Um EEG - eletroencefalograma?	☐ Sim	☐ Não
Um derrame?	☐ Sim	☐ Não
Um trauma craniano severo (que incluiu neurocirurgia)?	☐ Sim	☐ Não

Você tem algum metal na sua cabeça (excluir boca) como pedaço de projétil, clipe cirúrgico, fragmentos de soldagem ou trabalho com metal?

☐ Sim ☐ Não

Você tem algum aparelho implantado como marca-passo cardíaco, catéter endovenoso?	☐ Sim	☐ Não
Você sofre de dores de cabeça frequente ou severas?	☐ Sim	☐ Não
Você já teve alguma doença relacionada ao cérebro?	☐ Sim	☐ Não
Você já teve alguma doença que cause dano cerebral?	☐ Sim	☐ Não
Você está tomando alguma medicação?	☐ Sim	☐ Não
Se você for mulher em idade fértil, você é sexualmente ativa, e se for, você não está usando um método confiável anticoncepcional?	☐ Sim	☐ Não
Alguém na sua família tem epilepsia?	☐ Sim	☐ Não
Você necessita de mais explicação sobre EMT e seus riscos associados?	☐ Sim	☐ Não

*Se você respondeu **sim** em alguma das questões acima, por favor forneça mais detalhes:*

ANEXO I - Formulário de notificação de efeitos adversos da EMTr
REGISTRO DOS EFEITOS COLATERAIS;

Sintomas	Presença do sintoma: 1-ausente 2-leve 3-moderado 4-severo	Relação com EMT: 1-nenhuma 2-remota 3-possível 4-provável 5-definitiva	OBSERVAÇÕES:
Cefaléia			
Cervicalgia			
Dor no couro cabeludo			
Queimação no couro cabeludo			
Dificuldade auditiva			
Otalgia			
Dificuldade de concentração			
Alterações cognitivas			
Mudanças de humor			
Convulsão			
Outros			

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

- Ahdab R, Ayache SS, Brugières P, Goujon C, Lefaucheur JP. Comparison of “standard” and “navigated” procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiol Clin*. 2010;40:27-36.
- Amancio EJ. Dor central encefálica [Tese (Doutorado)]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; 1994.
- Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Bigland-Ritchie B, Cracco JB. Matching focal and non-focal magnetic coil stimulation to properties of human nervous system: mapping motor unit fields in motor cortex contrasted with altering sequential digit movements by premotor-SMA stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol (Suppl.)*. 1991;43:3-28.
- Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, Jensen TS. Incidence of central post-stroke pain. *Pain*. 1995;61:187-93.
- André-Obadia N, Mertens P, Gueguen A, Peyron R, Garcia-Larrea L. Pain relief by rTMS: Differential effect of current flow but no specific action on pain subtypes. *Neurology*. 2008;71:833-40.
- André-Obadia N, Peyron R, Mertens P, Mauguière F, Laurent B, Garcia-Larrea L. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin Neurophysiol*. 2006;117:1536-44.

- Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005;9:463-84.
- Attal N, Gaudé V, Brasseur L, Dupuy M, Guirimand F, Parker F, Bouhassira D. Intravenous lidocaine in central pain: a double-blind, placebo-controlled, psychophysical study. *Neurology*. 2000;54(3):564-74.
- Aurora SK, Ahmad BK, Welch KM, Bhardhwaj P, Ramadan NM. Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology* 1998;50:1111-4.
- Avery DH, Holtzheimer PE 3rd, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL, Haynor DR, Claypoole KH, Wajdik C, Roy-Byrne P. Transcranial magnetic stimulation reduces pain in patients with major depression: a sham-controlled study. *J Nerv Ment Dis*. 2007;195:378-81.
- Backonja M, Arndt G, Gombor KA, Check B, Zimmermann M. Response of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study. *Pain*. 1994;56:51-7.
- Bae EH, Schrader LM, Machii K, Alonso-Alonso M, Riviello JJ Jr, Pascual-Leone A, Rotenberg A. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav*. 2007;10(4):521-8.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1(8437):1106-7.
- Barker AT. The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. In: Pascual-Leone A, Davey N, Rothwell J, Wasserman E, Puri B, eds. *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. London: Arnold; 2002. p. 3-17.

- Baron R, Baron Y, Disbrow E, Roberts TP. Brain processing of capsaicin-induced secondary hyperalgesia: a functional MRI study. *Neurology*. 1999;53:548-57.
- Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9: 807-19.
- Belmaker RH, Grisaru N. Magnetic stimulation of the brain in animal depression models responsive to ECS. *J ECT*. 1998;14(3):194-205.
- Bender MB, Jaffe R. Pain of central origin. *Med Clin North Am*. 1958;42: 691-700.
- Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R. Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. *Ann Neurol*. 1988;24:41-9.
- Bickford RG. Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: response enhanced by combined magnetoelectrical technique. *Neurosurgery*. 1987;20:110-6.
- Bittar RG, Kar-Purkayastha I, Owen SL, Bear RE, Green A, Wang S, Aziz TZ. Deep brain stimulation for pain relief: a meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2005;12:515-9.
- Boggio PS, Fregni F, Berman F, Mansur CG, Rosa M, Rumi DO, Barbosa ER, Odebrecht Rosa M, Pascual-Leone A, Rigonatti SP, Marcolin MA, Araujo Silva MT. Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. *Mov Disord*. 2005;20:1178-84.
- Bogousslavsky J, Regli F, Uske A. Thalamic infarcts: clinical syndromes, etiology, and prognosis. *Neurology*. 1988;38:837-48.

- Boivie J, Leijon G, Johansson I. Central post-stroke pain - a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain*. 1989; 37:173-85.
- Boivie J, Leijon G. Clinical findings in patients with central poststroke pain. In: Casey KL, editor. *Pain and central nervous system disease: the central pain syndromes*. New York: Raven Press; 1991.p.65-75.
- Boivie J, Österberg A. Central pain syndromes. In: Besson JM; Guilbald G; Ollat H, editors. *Forebrain areas involved in pain processing*. Paris: John Libby Eurotext; 1995.p.239-51.
- Boivie J. Central pain. In: McMahon SB, Koltzengurg M editors. *Wall & Melzack's Textbook of Pain*, 5th ed. 2006. p.383-391.
- Bonica JJ. Introduction: semantic, epidemiologic and educational issues. In: Casey KL editor. *Pain and central nervous system disease: The central pain syndromes*. New York: Raven; 1991.p.13-29.
- Borckardt JJ, Reeves ST, Frohman H, Madan A, Jensen MP, Patterson D, Barth K, Smith AR, Gracely R, George MS. Fast left prefrontal rTMS acutely suppresses analgesic effects of perceived controllability on the emotional component of pain experience. *Pain*.2011;152:182-7.
- Borckardt JJ, Reeves ST, Weinstein M, Smith AR, Shelley N, Kozel FA, Nahas Z, Byrne KT, Morgan K, George MS. Significant analgesic effects of one session of postoperative left prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation: a replication study. *Brain Stimul*. 2008;1:122-7.
- Borckardt JJ, Smith AR, Reeves ST, Madan A, Shelley N, Branham R, Nahas Z, George MS. A pilot study investigating the effects of fast left prefrontal rTMS on chronic neuropathic pain. *Pain Med*. 2009;10:840-9.

-
- Borckardt JJ, Smith AR, Reeves ST, Weinstein M, Kozel FA, Nahas Z, Shelley N, Branham RK, Thomas KJ, George MS. Fifteen minutes of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation acutely increases thermal pain thresholds in healthy adults. *Pain Res Manag.* 2007;12:287-90.
 - Borsook D. Neurological diseases and pain. *Brain.* 2012;135(Pt 2):320-44.
 - Bowsher D, Lahuerta J, Brock L. Twelve cases of central pain, only three with thalamic lesions. *Pain.* 1984;2:(S83).
 - Bowsher D, Leijon G, Thuomas K. Central poststroke pain. Correlation of MRI with clinical pain characteristics and sensory abnormalities. *Neurology.* 1998;51:1352-8.
 - Bowsher D. Termination of the central pain pathway in man: the conscious appreciation of pain. *Brain.* 1957;80:606-22.
 - Brighina F, De Tommaso M, Giglia F, Scalia S, Cosentino G, Puma A, Panetta M, Giglia G, Fierro B. Modulation of pain perception by transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex. *J Headache Pain.* 2011;12:185-91.
 - Brodal A. Neurological anatomy in relation to clinical medicine. New York: Oxford University Press; 1981. p.514-6.
 - Canavero S, Bonicalzi V. The neurochemistry of central pain: evidence from clinical studies, hypothesis and therapeutic implications. *Pain.* 1998; 74:109-14.

-
- Canavero S, Bonicalzi V. Intravenous subhypnotic propofol in central pain: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Neuropharmacol.* 2004;27(4):182-6.
 - Canavero S. Dynamic reverberation. A unified mechanism for central and phantom pain. *Med Hypotheses.* 1994;42:203-7.
 - Caplan LR. Diagnosis and the clinical encounter. In: *Caplan's stroke: a clinical approach – 4th ed.* Caplan LR Editor. Philadelphia: Saunders, 2009. p. 64-86.
 - Carpenter MB. *Core text of Neuroanatomy.* 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991. p.255-92.
 - Casey KL, Minoshima S, Morrow TJ, Koeppe RA. Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. *J Neurophysiol.* 1996;76:571-81.
 - Casey KL. Pain and central nervous system disease: the central pain syndromes. New York: Raven Press; 1991. p.1-11.
 - Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology.* 1997;48(5):1398-403.
 - Chen R, Garg R. Facilitatory I wave interaction in proximal arm and lower limb muscle representations of the human motor cortex. *J Neurophysiol.* 2000;83(3):1426-34.
 - Ciampi de Andrade D, Galhardoni R, Pinto LF, Lancelotti R, Rosi J Jr, Marcolin MA, Teixeira MJ. Into the island: a new technique of non-invasive cortical stimulation of the insula. *Neurophysiol Clin.* 2012;42(6): 363-8.

- Chouinard PA, Van Der Werf YD, Leonard G, Paus T. Modulating neural networks with transcranial magnetic stimulation applied over the dorsal premotor and primary motor cortices. *J Neurophysiol.* 2003;90:1071-83.
- Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences, 2nd ed. Hillsdale, NJ: L. Erlbaum Associates; 1988. p.12-30.
- Conca A, König P, Hausmann A. Transcranial magnetic stimulation induces 'pseudoabsence seizure'. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;101(3): 246-8; discussion 248-9.
- Conforto AB, Marie SK, Cohen LG, Scaff M. [Transcranial magnetic stimulation]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61(1):146-52.
- Craig AD, Bushnell MC, Zhang ET, Blomqvist A. A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature.* 1994;372:770-3.
- Craig AD. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci.* 2003;26:303-7.
- Craig AD. A new version of the thalamic disinhibition hypothesis of central pain. *Pain Forum.* 1998;7:1-14.
- Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, Simpson BA, Taylor RS. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol.* 2007;14:952-70.
- Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, et al. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol.* 1989;412:449-73.

- de Andrade DC, Mhalla A, Adam F, Teixeira MJ, Bouhassira D. Repetitive transcranial magnetic stimulation induced analgesia depends on n- methyl-d-aspartate glutamate receptors. *Pain*. 2014;155:598-605.
- de Andrade DC, Mhalla A, Adam F, Texeira MJ, Bouhassira D. Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids. *Pain*. 2011;152:320-6.
- Defrin R, Grunhaus L, Zamir D, Zeilig G. The effect of a series of repetitive transcranial magnetic stimulations of the motor cortex on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88:1574-80.
- Defrin R, Ohry A, Blumen N, Urca G. Characterization of chronic pain and somatosensory thalamus of patients with central pain. *Brain Res*. 1989; 496:357-60.
- Dejerine J, Roussi G. Le syndrome thalamique. *Rev Neurol (Paris)*. 1906; 14:521-32.
- Ducreux D, Attal N, Parker F, Bouhassira D. Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia. *Brain*. 2006;129:963-76.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice AS, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132:237-51.

- Edgley SA, Eyre JA, Lemon RN, Miller S. Comparison of activation of corticospinal neurons and spinal motor neurons by magnetic and electrical transcranial stimulation in the lumbosacral cord of the anaesthetized monkey. *Brain*. 1997;120:839-53.
- Eisendrath SJ. Psychiatric aspects of chronic pain. *Neurology*. 1995; 45:S26-34. discussion S35-26.
- Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol*. 1992; 453:525-46.
- Finnerup NB, Johannesen IL, Fuglsang-Frederiksen A, Bach FW, Jensen TS. Sensory function in spinal cord injury patients with and without central pain. *Brain*. 2003;126:57-70.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):162-73.
- Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ. The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurosciences research. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;105(5):324-40.
- Fitzgerald PB, Maller JJ, Hoy KE, Thomson R, Daskalakis ZJ. Exploring the optimal site for the localization of dorsolateral prefrontal cortex in brain stimulation experiments. *Brain Stimul*. 2009;2:234-7.

- Fleischmann A, Sternheim A, Etgen AM, Li C, Grisaru N, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation downregulates beta-adrenoreceptors in rat cortex. *J Neural Transm (Vienna)*. 1996;103(11):1361-6.
- Fontaine D, Hamani C, Lozano A. Efficacy and safety of motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: critical review of the literature. *J Neurosurg*. 2009;110(2):251-6.
- Fuchs E, Gould E. Mini-review: in vivo neurogenesis in the adult brain: regulation and functional implications. *Eur J Neurosci*. 2000;12(7):2211-4.
- Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology*. 1997;48:332-8.
- Galhardoni R, Correia GS, Araujo H, Yeng LT, Fernandes DT, Kaziyama HH, Marcolin MA, Bouhassira D, Teixeira MJ, de Andrade DC. Repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic pain: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(4suppl.):S156-72.
- Gallagher RM, Verma S. Mood and anxiety disorders in chronic pain. In: Dworkin RH, Brieghtbart W, eds. *Psychosocial and psychiatric aspects of pain: a handbook for health care providers*. Progress in Pain Research and Management, vol 27. Seattle: IASP Press; 2004.p.111-130.
- Gamble GE, Barberan E, Laasch HU, Bowsher D, Tyrrell PJ, Jones, AK. Poststroke shoulder pain: a prospective study of the association and risk factors in 152 patients from a consecutive cohort of 205 patients presenting with stroke. *Eur J Pain*. 2002;6:467-74.

- Garcia-Larrea L, Maarrawi J, Peyron R, Costes N, Mertens P, Magnin M, Laurent B. On the relation between sensory deafferentation, pain and thalamic activity in Wallenberg's syndrome: a PET-scan study before and after motor cortex stimulation. *Eur J Pain*. 2006;10:677-88.
- Garcia-Larrea L, Perchet C, Creac'h C, Convers P, Peyron R, Laurent B, Mauguière F, Magnin M. Operculo-insular pain (parasyylvian pain): a distinct central pain syndrome. *Brain*. 2010;133(9):2528-39.
- Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire MC, Lavenne F, Le Bars D, Convers P, Mauguière F, Sindou M, Laurent B. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain*. 1999;83:259-73.
- Garcin R. La douleur dans les affection organiques du système nerveux central. *Rev Neurol (Paris)*. 1937;68:105-3.
- Garcin R. Thalamic syndrome and pain of central origin. In: Soulairac A, Cahn J, Charpentier J. editors. *Pain*. London: Academic Press; 1968. p.521-41.
- Geha PY, Apkarian AV. Brain imaging findings in neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2005;9(3):184-8.
- George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, Anderson B, Nahas Z, Bulow P, Zarkowski P, Holtzheimer 3rd PE, Schwartz T, Sackeim HA. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:507-16.
- George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li XB, Arana GW, Risch SC, Ballenger JC. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry*. 2000;48:962-70.

- Gerke MB, Duggan AW, Xu L, Siddall PJ. Thalamic neuronal activity in rats with mechanical allodynia following contusive spinal cord injury. *Neuroscience*. 2003;117(3):715-22.
- Goto T, Saitoh Y, Hashimoto N, Hirata M, Kishima H, Oshino S, Tani N, Hosomi K, Kakigi R, Yoshimine T. Diffusion tensor fiber tracking in patients with central post-stroke pain; correlation with efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Pain*. 2008;140:509-18.
- Graff-Guerrero A, González-Olvera J, Fresán A, Gómez-Martín D, Méndez-Núñez JC, Pellicer F. Repetitive transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex increases tolerance to human experimental pain. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2005;25:153-60.
- Gustafsson B, Wigstrom H. Physiological mechanisms underlying long-term potentiation. *Trends Neurosci*. 1988;11:156-62.
- Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Haythornthwaite JA, Iannetti GD, Jensen TS, Kauppila T, Nurmikko TJ, Rice AS, Rowbotham M, Serra J, Sommer C, Smith BH, Treede RD. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011;152:14-27.
- Hackett, ML, Anderson, CS. Predictors of depression after stroke: A systematic review of observational studies. *Stroke*. 2005;36:2296-301.
- Hadley D, Anderson BS, Borckardt JJ, Arana A, Li X, Nahas Z, George MS. Safety, tolerability and effectiveness of high doses of adjunctive daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in a clinical setting. *J ECT*. 2011;27:18-25.

- Hamani C, Schwalb JM, Rezai AR, Dostrovsky JO, Davis KD, Lozano AM. Deep brain stimulation for chronic neuropathic pain: long-term outcome and the incidence of insertional effect. *Pain*. 2006;125(1-2):188-96.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32:50-5.
- Hansen AP, Marcussen NS, Klit H, Andersen G, Finnerup NB, Jensen TS. Pain following stroke: a prospective study. *Eur J Pain*. 2012;16:1128-36.
- Hardy SG, Haigler HJ. Prefrontal influences upon the midbrain: a possible route for pain modulation. *Brain Res*. 1985;339:285-93.
- Hardy SG. Analgesia elicited by prefrontal stimulation. *Brain Res*. 1985;339:281-4.
- Head H, Holmes G. Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain*. 1911;34:102-254.
- Herrmann M, Bartels C, Schumacher M, Wallesch CW. Poststroke depression. Is there a pathoanatomic correlate for depression in the postacute stage of stroke? *Stroke*. 1995;26:850-6.
- Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, Kato A, Yoshimine T. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain*. 2006;122:22-7.

-
- Hitchcock E, Teixeira MJ. Pontine stereotactic surgery and facial nociception. *Neurol Res.* 1987;9(2):113-7.
 - Hitchcock ER, Teixeira MJ. A comparison of results from centrer-median and basal thalamotomies for pain. *Surg Neurol.* 1981;15:341-51.
 - Hong JH, Bai DS, Jeong JY, Choi BY, Chang CH, Kim SH, Ahn SH, Jang SH. Injury of the spino-thalamo-cortical pathway is necessary for central post-stroke pain. *Eur Neurol.* 2010;64:163-8.
 - Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Maruo T, Yorifuji S, Yoshimine T, Saitoh Y. Cortical excitability changes after high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for central poststroke pain. *Pain.* 2013;154:1352-7.
 - Hosomi K, Saitoh Y, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Shimokawa T, Yoshimine T. Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain. *Clin Neurophysiol.* 2008; 119:993-1001.
 - Hosomi K, Seymour B, Saitoh Y. Modulating the pain network-neurostimulation for central poststroke pain. *Nat Rev Neurol.* 2015;11: 290-9.
 - Hosomi K, Shimokawa T, Ikoma K, Nakamura Y, Sugiyama K, Ugawa Y, Uozumi T, Yamamoto T, Saitoh Y. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: a randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial. *Pain.* 2013; 154:1065-72.
 - Jeanmonod D, Magnin M, Morel A. Low-threshold calcium spike bursts in the human thalamus. Common physiopathology for sensory, motor and limbic positive symptoms. *Brain.* 1996;119:363-75.

- Jensen TS, Lenz FA. Central post-stroke pain: a challenge for the scientist and the clinician. *Pain*. 1995;61:161-4.
- Jensen TS, Madsen CS, Finnerup NB. Pharmacology and treatment of neuropathic pains. *Curr Opin Neurol*. 2009;22:467-74.
- Jönsson AC, Lindgren I, Hallström B, Norrving B, Lindgren A. Prevalence and intensity of pain after stroke: a population based study focusing on patients' perspectives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:590-5.
- Katayama Y, Fukaya C, Yamamoto T. Poststroke pain control by chronic motor cortex stimulation: neurological characteristics predicting a favorable response. *J Neurosurg*. 1998;89(4):585-91.
- Keck ME, Engelmann M, Müller MB, Henniger MS, Hermann B, Rupprecht R, Neumann ID, Toschi N, Landgraf R, Post A. Repetitive transcranial magnetic stimulation induces active coping strategies and attenuates the neuroendocrine stress response in rats. *J Psychiatr Res*. 2000;34(4-5):265-76.
- Keck ME, Sillaber I, Ebner K, Welt T, Toschi N, Kaehler ST, Singewald N, Philippu A, Elbel GK, Wotjak CT, Holsboer F, Landgraf R, Engelmann M. Acute transcranial magnetic stimulation of frontal brain regions selectively modulates the release of vasopressin, biogenic amines and amino acids in the rat brain. *Eur J Neurosci*. 2000;12:3713-20.
- Keck ME. Repetitive transcranial magnetic stimulation effects in vitro and in animal models. In: Marcolin MA, Padberg F. Editors. *Transcranial brain stimulation for treatment of psychiatric disorders*. Switzerland: Karger; 2007. p.18-34.

- Kedzior KK, Reitz SK. Short-term efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in depression- reanalysis of data from meta-analyses up to 2010. *BMC Psychol.* 2014;2:39.
- Keel JC, Smith MJ, Wassermann EM. A safety screening questionnaire for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2001;112:720.
- Keravel Y, Sindou M. Vues anatomiques comentées de la moelle. *Encycl Méd Chir, Paris, Neurologie* 4.3.11, 17001 B-10; 1991.
- Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, Ahmed MA, Sadek R, Rothwell JC. Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive Transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:833-8.
- Kim JH, Greenspan JD, Coghill RC, Ohara S, Lenz FA. Lesions limited to the human thalamic principal somatosensory nucleus (ventral caudal) are associated with loss of cold sensations and central pain. *J Neurosci.* 2007;27(18):4995-5004.
- Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol.* 2009;8:857-68.
- Klit H, Hansen AP, Marcussen NS, Finnerup NB, Jensen TS. Early evoked pain or dysesthesia is a predictor of central poststroke pain. *Pain.* 2014;155:2699-2706.
- Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol.* 2003;2:145-56.

- Kole MH, Fuchs E, Ziemann U, Paulus W, Ebert U. Changes in 5-HT_{1A} and NMDA binding sites by a single rapid transcranial magnetic stimulation procedure in rats. *Brain Res.* 1999;826(2):309-12.
- Krummenacher P, Candia V, Folkers G, Schedlowski M, Schönbachler G. Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain.* 2010;148:368-74.
- Kumar K, Toth C, Nath RK. Deep brain stimulation for intractable pain: a 15-year experience. *Neurosurgery.* 1997;40(4):736-46; discussion 746-7.
- Lampl C, Yazdi K, Röper C. Amitriptyline in the prophylaxis of central poststroke pain. Preliminary results of 39 patients in a placebo-controlled, long-term study. *Stroke.* 2002;33:3030-2.
- Lefaucheur JP, de Andrade DC. Intraoperative neurophysiologic mapping of the central cortical region for epidural electrode placement in the treatment of neuropathic pain by motor cortex stimulation. *Brain Stimul.* 2009;2:138-48.
- Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, Nguyen JP. Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport.* 2001;12:2963-5.
- Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Zerah F, Bendib B, Cesaro P, Keravel Y, Nguyen JP. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:612-6.
- Lefaucheur JP, Ménard-Lefaucheur I, Goujon C, Keravel Y, Nguyen JP. Predictive value of rTMS in the identification of responders to epidural motor cortex stimulation therapy for pain. *J Pain.* 2011;12:1102-11.

-
- Leijon G, Boivie J, Johansson I. Central post-stroke pain--neurological symptoms and pain characteristics. *Pain*. 1989;36:13-25.
 - Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain – a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain*. 1989;36:27-36.
 - Leijon G, Boivie J. Pharmacological treatment of central pain. In: Casey KL, ed. *Pain and central nervous disease: the central pain syndromes*. New York: Raven Press; 1991. p.257-66.
 - Lenz FA, Seike M, Richardson RT, Lin YC, Baker FH, Khoja I, Jaeger CJ, Gracely RH. Thermal and pain sensation evoked by microstimulation in the area of human ventrocaudal nucleus. *J Neurophysiol*. 1993;70:200-12.
 - Lenz FA, Weiss N, Ohara S, Lawson C, Greenspan JD. The role of the thalamus in pain. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2004;57:50-61.
 - Lenz FA. Ascending modulation of thalamic function and pain: experimental and clinical data. In: Sicuteri F. ed. *Advances in pain research and therapy*. New York: Raven Press; 1992. p.177-96.
 - Lessa I, Almeida FA, Almeida Alves JF, Souza ME, Silva Jesus Mde F, Caricchio R. Prevalence of chronic diseases in a district of Salvador, Bahia, Brazil. *Bull Pan Am Health Organ*. 1982;16:138-50.
 - Levy RM, Lamb S, Adams JE. Treatment of chronic pain by deep brain stimulation: long term follow-up and review of the literature. *Neurosurgery*. 1987;21:885-93.
 - Lindgren I, Jönsson AC, Norrving B, Lindgren A. Shoulder pain after stroke: a prospective population-based study. *Stroke*. 2007;38:343-8.

- Loeser JD, Ward AA, White IE. Chronic deafferentation of human spinal cord neuron. *J Neurosurg.* 1968;29:48-50.
- Loo CK, Taylor JL, Gandevia SC, Mitchell PB, Sachdev PS. Stimulus intensity in transcranial magnetic stimulation (TMS) studies. *J ECT.* 2001;17:294-5.
- Lorenz J, Minoshima S, Casey KL. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain.* 2003;126:1079-91.
- Loubinoux I, Kronenberg G, Endres M, Schumann-Bard P, Freret T, Filipkowski RK, Kaczmarek L, Popa-Wagner A. Post-stroke depression: mechanisms, translation and therapy. *J Cell Mol Med.* 2012;16:1961-9.
- MacGowan DJL, Janal MN, Clark WC. Central post-stroke pain and Wallenberg's lateral medullary infarction: frequency, character and determinants in 63 patients. *Neurology.* 1997;49:120-5.
- Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:455-71.
- Mann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol.* 1996;40:367-78.
- Martis B, Alam D, Dowd SM, Hill SK, Sharma RP, Rosen C, Pliskin N, Martin E, Carson V, Janicak PG. Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe major depression. *Clin Neurophysiol.* 2003;114:1125-32.

- Masson C, Koskas P, Cambier J, Masson M. [Left pseudothalamic cortical syndrome and pain asymbolia]. *Rev Neurol (Paris)*. 1991;147:668-70.
- McCreery DB, Agnew WF, Yuen TG, Bullara L. Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1990;37:996-1001.
- McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care*. 1993;31:247-63.
- McKhenry KW. Lessons from my central pain. *Pain Clinical Updates*. 2002;3:1-6.
- Melzack R, Loeser JD. Phantom body pain in paraplegics: evidence for a central "pattern generating mechanisms" for pain. *Pain*. 1978;4:195-210.
- Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975;1:277-99.
- Melzack R. Phantom limbs, the self and the brain (The D.O. Hebb Memorial Lecture). *Can Psychol*. 1989;30:1-16.
- Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Seattle: IASP Press; 1994. pp 1-34.
- Meyerson BA, Lindblom U, Linderöth B, Lind G, Herregodts P. Motor cortex stimulation as treatment of trigeminal neuropathic pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1993;58:150-3.

- Mhalla A, Baudic S, Ciampi de Andrade D, Gautron M, Perrot S, Teixeira MJ, Attal N, Bouhassira D. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain*. 2011;152:1478-85.
- Migita K, Uozumi T, Arita K, Monden S. Transcranial magnetic coil stimulation of motor cortex in patients with central pain. *Neurosurgery*. 1995;36:1037-9; discussion 1039-40.
- Mills KR, Nithi KA. Corticomotor threshold is reduced in early sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 1997;20:1137-41.
- Mylius V, Reis J, Knaack A, Haag A, Oertel WH, Rosenow F, Schepelmann K. High-frequency rTMS of the motor cortex does not influence the nociceptive flexion reflex but increases the unpleasantness of electrically induced pain. *Neurosci Lett*. 2007;415:49-54.
- Nahmias F, Debes C, Ciampi de Andrade D, Mhalla A, Bouhassira D. Diffuse analgesic effects of unilaterally repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers. *Pain*. 2009;147:224-32.
- Nahmias F, Debes C, Ciampi de Andrade D, Mhalla A, Bouhassira D. Diffuse analgesic effects of unilaterally repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers. *Pain*. 2009;147:224-32.
- Nguyen JP, Keravel Y, Fève A, Uchiyama T, Cesaro P, Le Guerin C, Pollin B. Treatment of deafferentation pain by chronic stimulation of the motor cortex: report of a series of 20 cases. *Acta Neurochir Suppl*. 1997;68:54-60.
- Nguyen JP, Nizard J, Keravel Y, Lefaucheur JP. Invasive brain stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Nat Rev Neurol*. 2011;7:699-709.

- Nuti C, Peyron R, Garcia-Larrea L, Brunon J, Laurent B, Sindou M, Mertens P. Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: four year outcome and predictors of efficacy. *Pain*.2005;118:43-52.
- O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, DeSouza LH. Non-invasive brain stimulation for chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;9:CD008208.
- O'Connell NE, Wand BM. Repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic pain: time to evolve from exploration to confirmation? [comment] *Pain*. 2011;152:2451-2.
- Oliveira RA, Ciampi de Andrade D, Machado AG, Teixeira MJ. Central poststroke pain: somatosensory abnormalities and the presence of associated myofascial pain syndrome. *BMC Neurol*.2012;12:89.
- Oliveira RAA. Dor central na doença vascular encefálica: caracterização de uma amostra e correlação das variáveis clínicas e da expressão sintomática da dor com as imagens do encéfalo [Dissertação (mestrado)]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo;2001.
- Oliveira RAA. Dor centra encefálica. In: Alves Neto O, Costa CM, Siqueira JTT, Teixeira MJ. *Dor, princípios e prática*. Porto Alegre: Art Med, 2009. p 886-901.
- O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, McDonald WM, Avery D, Fitzgerald PB, Loo C, Demitrack MA, George MS, Sackeim HA. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*.2007;62:1208-16.

- Padberg F, George MS. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression. *Exp Neurol*. 2009;219:2-13.
- Padberg F, Zwanzger P, Keck ME, Kathmann N, Mikhael P, Ella R, Rupprecht P, Thoma H, Hampel H, Toschi N, Möller HJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27:638-45.
- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9:689-701.
- Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Wassermann EM, Cohen LG, et al. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993;89:120-30.
- Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug resistant depression. *Lancet*. 1996;348:233-7.
- Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*. 1994;117 (Pt 4):847-58.
- Passard A, Attal N, Benadhira R, Brasseur L, Saba G, Sichere P, Perrot S, Januel D, Bouhassira D. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain*. 2007;130:2661-70.

- Paus T, Castro-Alamancos MA, Petrides M. Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci.* 2001;14: 1405-11.
- Peyron R, Garcia-Larrea L, Gregoire MC, Convers P, Lavenne F, Veyre L, Froment JC, Mauguière F, Michel D, Laurent B. Allodynia after lateral-medullary (Wallenberg) infarct. A PET study. *Brain.* 1998;121:345-56.
- Peyron R, Kupers R, Jehl JL, Garcia-Larrea L, Convers P, Barral FG, Laurent B. Central representation of the RIII flexion reflex associated with overt motor reaction: an fMRI study. *Neurophysiol Clin.* 2007;37:249-59.
- Picarelli H, Teixeira MJ, de Andrade DC, Myczkowski ML, Luvisotto TB, Yeng LT, Fonoff ET, Pridmore S, Marcolin MA. Repetitive transcranial magnetic stimulation is efficacious as an add-on to pharmacological therapy in Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) Type I. *J Pain.* 2010;11:1203-10.
- Picarelli H. Os efeitos da estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) aplicada sobre o córtex motor de pacientes com síndrome complexa de dor regional [Tese doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. p.56-58.
- Pimenta CA, Teixeira MJ. Proposal to adapt the McGill Pain Questionnaire into Portuguese. *Rev Esc Enferm USP.* 1996;30:473-83.
- Pleger B, Janssen F, Schwenkreis P, Völker B, Maier C, Tegenthoff M. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type I. *Neurosci Lett.* 2004;356:87-90.

- Price DD, McHaffie JG. Effects of heterotopic conditioning stimuli on first and second pain: a psychophysical evaluation in humans. *Pain*. 1988; 34:245-52.
- Price DD, Staud R. Neurobiology of fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol Suppl*. 2005;75:22-8.
- Riddoch G. The clinical features of central pain. *Lancet*. 1938;234:1093-8, 1150-6, 1205-9.
- Rosa MA, Gattaz WF, Pascual-Leone A, Fregni F, Rosa MO, Rumi DO, Myczkowski M, Silva MF, Mansur C, Rigonatti SP, Jacobsen Teixeira M, Marcolin MA. Comparison of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in unipolar non-psychotic refractory depression: a randomized, single-blind study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006;9:667-76.
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009;120:2008-39.
- Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application: report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;91:79-92.
- Rossini PM, Rossi S. Clinical applications of motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;106:180-94.

- Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO, Mansur C, Myczkowski ML, Moreno RA, Marcolin MA. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*. 2005;57:162-6.
- Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;17;(4):CD005454.
- Sacco RL, Freddo L, Bello JA, Odel JG, Onesti ST, Mohr JP. Wallenberg's lateral medullary syndrome. Clinical-magnetic resonance imaging correlations. *Arch Neurol*. 1993;50:609-14.
- Sackley C, Brittle N, Patel S, Ellins J, Scott M, Wright C, Dewey ME. The prevalence of joint contractures, pressure sores, painful shoulder, other pain, falls, and depression in the year after a severely disabling stroke. *Stroke*. 2008;39(12):3329-34.
- Saitoh Y, Hirayama A, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, Tani N, Kato A, Yoshimine T. Reduction of intractable deafferentation pain due to spinal cord or peripheral lesion by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *J Neurosurg*. 2007;107:555-9.
- Salt TE. The possible involvement of excitatory amino acids and NMDA receptors in thalamic pain mechanisms and central pain syndromes. *Am Pain Soc J*. 1992;1:52-4.
- Schmähmann JD, Leifer D. Parietal pseudothalamic pain syndrome. Clinical features and anatomic correlates. *Arch Neurol*. 1992;49:1032-7.

-
- Schutter DJ, van Honk J. A framework for targeting alternative brain regions with repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2005;30:91-7.
 - Schweinhardt P, Kalk N, Wartolowska K, Chessell I, Wordsworth P, Tracey I. Investigation into the neural correlates of emotional augmentation of clinical pain. *Neuroimage*. 2008;40:759-66.
 - Short EB, Borckardt JJ, Anderson BS, Frohman H, Beam W, Reeves ST, George MS. Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: a randomized, controlled pilot study. *Pain*. 2011;152:2477-84.
 - Soria ED, Fine EJ. Disappearance of thalamic pain after parietal subcortical stroke. *Pain*. 1991;44:285-8.
 - Staud R, Robinson ME, Vierck Jr CJ, Price DD. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients. *Pain*. 2003;101:167-74.
 - Stern WM, Tormos JM, Press DZ, Pearlman C, Pascual-Leone A. Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19:179-86.
 - Tasker RR, Carvalho G, Dostrovsky JO. The history of central pain syndromes, with observations concerning pathophysiology and treatment. In: Casey KL ed. *Pain and central nervous system disease: the central pain syndromes*. New York: Raven Press; 1991. p.31-64.

- Taub A, Collins WF, Venes J. Partial, reversible, functional spinal cord transection. A complication of dorsal column stimulation for the relief of pain. *Arch Neurol*. 1974;30(1):107-8.
- Taylor JJ, Borckardt JJ, George MS. Endogenous opioids mediate left dorsolateral prefrontal cortex rTMS-induced analgesia. *Pain*. 2012;153:1219-25.
- Taylor JJ, Borckardt JJ, George MS. Endogenous opioids mediate left dorsolateral prefrontal cortex rTMS-induced analgesia. *Pain*. 2012;153:1219-25.
- Teixeira MJ, de Almeida FF, de Oliveira YS, Fonoff ET. Microendoscopic stereotactic-guided percutaneous radiofrequency trigeminal nucleotomectomy. *J Neurosurg*. 2012;116:331-5.
- Teixeira MJ, Lepski G, Aguiar PH, Cescato VA, Rogano L, Alaminos AB. Bulbar trigeminal stereotactic nucleotomectomy for treatment of facial pain. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2003;81:37-42.
- Teixeira MJ. A lesão do trato de Lissauer e do corno posterior da substância cinzenta da medula espinal e a estimulação do sistema nervoso central para o tratamento da dor por desaferentação [Tese (doutorado)]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1990. 210p.
- Teixeira MJ. Fisiopatologia da dor neuropática. *Rev Med São Paulo*. 1999;78 (2 pt.1):53-84.

- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Redefinition of neuropathic pain and a grading system for clinical use: consensus statement on clinical and research diagnostic criteria. *Neurology*. 2008; 70:1630-5.
- Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1991;52:137-9.
- Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1991;14:131-4.
- Valet M, Sprenger T, Boecker H, Wiloach F, Rummeny E, Conrad B, Erhard P, Tolle TR. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain--an fMRI analysis. *Pain*. 2004;109:399-408.
- Valmunen T, Pertovaara A, Taiminen T, Virtanen A, Parkkola R, Jääskeläinen SK. Modulation of facial sensitivity by navigated rTMS in healthy subjects. *Pain*. 2009;142:149-58.
- Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2001;56:184-90.
- Vestergaard K, Nielsen J, Andersen G, Ingeman-Nielsen M, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. Sensory abnormalities in consecutive, unselected patients with central post-stroke pain. *Pain*. 1995;61:177-86.
- Von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron*. 2012;73(4):638-52.

- Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, van Dasselaar NT, van der Vegt MH. Iontophoretic administration of S(+)-ketamine in patients with intractable central pain: a placebo-controlled trial. *Pain*. 2005;118:224-31.
- Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, van der Vegt MH, Hollmann MW, Heesen M. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain*. 2008;136:150-7.
- Vranken JH, Hollmann MW, van der Vegt MH, Kruis MR, Heesen M, Vos K, Pijl AJ, Dijkgraaf MG. Duloxetine in patients with central neuropathic pain caused by spinal cord injury or stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2011;152:267-73.
- Wallenberg A. Acute bulbar affection. *Arch Psychiatr Nervenheilkd*. 1895;27:504-40.
- Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;108(1):1-16.
- Wessel K, Vieregge P, Essel K, Vieregge P, Kessler C, Kompf D. Thalamic stroke: correlation of clinical symptoms, somatosensory evoked potentials, and CT findings. *Acta Neurol Scand*. 1994;90:167-73.
- Widar M, Ahlström G, Ek AC. Health-related quality of life in persons with long-term pain after a stroke. *J Clin Nurs*. 2004;13:497-505.
- Zeilig G, Rivel M, Weingarden H, Gaidoukov E, Defrin R. Hemiplegic shoulder pain: evidence of a neuropathic origin. *Pain*. 2013;154:263-71.

- Ziemann U. Intracortical inhibition and facilitation in the conventional paired TMS paradigm. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999;51:127-36.

10 APÊNDICES

**APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO HOSPITAL
DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(Instruções para preenchimento no verso)

I. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II. DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : Estimulação Magnética Transcraniana na Dor Central Encefálica decorrente de doença cerebrovascular.....

PESQUISADOR: **Dr. Rogério Adas Ayres de Oliveira**

CARGO/FUNÇÃO **Médico Neurologista. / Pós graduando pela Faculdade de Medicina da U.S.P.**.....

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DE SÃO PAULO Nº **75.460**

UNIDADE DO HCFMUSP: **Centro de Dor da Clínica Neurológica do H.C.F.M.U.S.P.**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO **X**

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO

RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : ...6 meses .

III. REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Do que vou participar ?

O Sr(a). vai participar de um estudo para verificar se a Estimulação Magnética Transcraniana (**estimulação do cérebro**) pode aliviar a dor nas vítimas de dor central encefálica por acidente vascular cerebral (dor neuropática crônica após o “derrame cerebral”)

2. O que vai ser feito e porquê ? É algo experimental ?

Durante duas semanas, seu médico irá orientar para você comparecer ao hospital diariamente, para fazer a **Estimulação Magnética Transcraniana**.

Durante este estudo, metade dos participantes será sorteada e farão uso do mesmo aparelho sem estimular o cérebro (aparelho ficará desligado), para que os pesquisadores possam avaliar se este tratamento está melhorando os pacientes. Nem você e nem os pesquisadores saberão se você está com aparelho ligado ou desligado, pois a aplicação é idêntica.

A estimulação do cérebro já é usada no tratamento de muitas doenças, como na depressão e transtorno obsessivo-compulsivo, porém não se sabe se ela ajuda ou não no tratamento de pessoas com dor central. É considerado um tratamento experimental para a dor central e que alguns estudos realizados no exterior demonstraram alguma eficácia.

O Sr(a). será orientado a manter a mesma medicação prescrita pelo grupo de dor durante todo o estudo. Deverá comparecer em mais duas consultas agendadas, após 3 meses e após 6 meses para uma avaliação do seu estado e efeito do tratamento.

3. Como isso é feito ? Estarei correndo algum risco ?

O aparelho ficará encostado na sua cabeça durante 10 minutos. Ele produz “ondas magnéticas” (como um ímã), sem dor, sem choques, sem cortes ou cirurgias. Estas “ondas” ativam o cérebro.

Durante a estimulação podem surgir sensações e contrações fracas no braço dolorido e a sua utilização pode induzir convulsões (raramente).

Os ruídos do aparelho podem causar dor de cabeça que melhora com analgésicos comuns.

Todos os cuidados serão tomados para evitar estas complicações e o seu médico estará ao seu lado durante todas as sessões que poderão ser interrompidas por qualquer motivo, a qualquer momento.

4. Quais os benefícios desse tipo de tratamento ?

O Sr.(a) pode beneficiar-se com a melhora da dor, do sono e do estado de ânimo. O Sr. (a) continuará recebendo o tratamento habitual e associadamente, receberá um tratamento novo que ainda não sabemos se pode ajudar, ou não, a aliviar a sua dor. O Sr. estará colaborando para possíveis avanços no tratamento de pessoas que também têm dor central.

IV. ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. O Sr(a) terá acesso a todas as informações e serão esclarecidas quaisquer dúvidas quanto aos procedimentos, questões de ordem médica e técnica, bem como os riscos potenciais com a estimulação magnética transcraniana;
2. Caso, por qualquer motivo, o Sr(a) deseje abandonar este estudo, garantimos a continuidade do atendimento no Centro de Dor da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da FMUSP, sob as mesmas condições prévias;
3. As informações sobre cada paciente têm caráter confidencial e estarão restritas aos pesquisadores.
4. Caso ocorram complicações de saúde relacionadas a este estudo, o Sr(a) tem a garantia da assistência no Hospital das Clínicas da FMUSP.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Rogério Adas Ayres de Oliveira: telefones (011) 3284-2331, 3284-7436, 3069-6341

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

Esta pesquisa será desenvolvida no Ambulatório da Neurologia - 6º andar do Prédio dos Ambulatórios do Hospital das Clínicas, onde o pesquisador responsável ficará a disposição nas tardes de terça-feira, entre as 16 e 18 horas, para as avaliações, exames clínicos e preenchimentos dos protocolos de pesquisa. As sessões de estimulação magnética transcraniana serão realizadas no Instituto de Psiquiatria, no terceiro andar, setor de ECT.

VII. CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

APÊNDICE B - APROVAÇÃO DA CAPPESQ

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 08.02.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **799/05**, intitulado: "Estimulação magnética transcraniana no tratamento da dor central encefálica decorrente de doença cérebro-vascular" apresentado pelo Departamento de **NEUROLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: **Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira**

Pesquisador (a) Executante: **Dr. Rogério Adas Ayres de Oliveira**

CAPPesq, 08 de Fevereiro de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

APÊNDICE C - ARTIGO E LICENÇA PARA PUBLICAÇÃO – *The Journal of Pain*

1271

RESEARCH
EDUCATION
TREATMENT
ADVOCACY

The Journal of Pain, Vol 15, No 12 (December), 2014: pp 1271-1281
Available online at www.jpain.org and www.sciencedirect.com

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Left Premotor/Dorsolateral Prefrontal Cortex Does Not Have Analgesic Effect on Central Poststroke Pain

Rogério Adas Ayres de Oliveira,^{*,z} Daniel Ciampi de Andrade,^{*,y,z} Melina Mendonça,^{a,x} Rafael Barros,^x Tatiana Luvísoto,^{z,x} Martin Luiz Myczkowski,^{z,x} Marco Antonio Marcolin,^{z,x} and Manoel Jacobsen Teixeira^{*,y,z,x}

^{*}Department of Neurology, Hospital das Clínicas, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

^yInstituto do Câncer do Estado de São Paulo, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

^zTranscranial Magnetic Stimulation Laboratory, Psychiatry Institute, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

^xFaculty of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

Abstract: Central poststroke pain (CPSP) is caused by an encephalic vascular lesion of the somatosensory pathways and is commonly refractory to current pharmacologic treatments. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the premotor cortex/dorsolateral prefrontal cortex (PMC/DLPFC) can change thermal pain threshold toward analgesia in healthy subjects and has analgesic effects in acute postoperative pain as well as in fibromyalgia patients. However, its effect on neuropathic pain and in CPSP, in particular, has not been assessed. The aim of this prospective, double-blind, placebo-controlled study was to evaluate the analgesic effect of PMC/DLPFC rTMS in CPSP patients. Patients were randomized into 2 groups, active (a-) rTMS and sham (s-) rTMS, and were treated with 10 daily sessions of rTMS over the left PMC/DLPFC (10 Hz, 1,250 pulses/d). Outcomes were assessed at baseline, during the stimulation phase, and at 1, 2, and 4 weeks after the last stimulation. The main outcome was pain intensity changes measured by the visual analog scale on the last stimulation day compared to baseline. Interim analysis was scheduled when the first half of the patients completed the study. The study was terminated because of a significant lack of efficacy of the active arm after 21 patients completed the whole treatment and follow-up phases. rTMS of the left PMC/DLPFC did not improve pain in CPSP.

Perspective: The aim of this double-blind, placebo-controlled study was to evaluate the analgesic effects of rTMS to the PMC/DLPFC in CPSP patients. An interim analysis showed a consistent lack of analgesic effect, and the study was terminated. rTMS of the PMC/DLPFC is not effective in relieving CPSP.

© 2014 by the American Pain Society

Key words: Central pain, central poststroke pain, repetitive transcranial magnetic stimulation, dorsolateral prefrontal cortex.

Received April 7, 2014; Revised August 30, 2014; Accepted September 4, 2014.

This study was supported by the Pain Center of the Department of Neurology and by the Transcranial Magnetic Stimulation Laboratory of the Psychiatry Institute, University of São Paulo.

The authors declare no conflict of interest.

Supplementary data accompanying this article are available online at www.jpain.org and www.sciencedirect.com.

Address reprint requests to Daniel Ciampi de Andrade, MD, PhD, Divisão de Clínica Neurocirúrgica do Hospital das Clínicas da FMUSP, Secretaria da Neurologia, Instituto Central, Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 255, 5º andar, sala 5084, Cerqueira César, 05403-900 São Paulo, Brazil. E-mail: ciampi@usp.br

1526-5900/\$36.00

© 2014 by the American Pain Society

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2014.09.009>

Central poststroke pain (CPSP) is a neuropathic pain syndrome caused by a vascular lesion of the somatosensory pathways in the encephalon.^{9,53,59} It is characterized by spontaneous and evoked pain associated with the disruption of somatic sensations.^{9,38,73,89,94} The mechanisms of central pain are not fully known, but central pain is thought to involve disinhibition of the medial spinal thalamic pathways⁴⁶ and limbic networks owing to lesions of inhibitory discriminative lateral spinal thalamic pathways involved in thermosensory representation,¹⁹ thalamic changes,^{9,24,32,60} and increases in neuronal excitability.^{20,25,28,53,79} CPSP affects 8 to 10.5% of stroke patients in general and 18% of those with sensory abnormalities.^{2,43} CPSP is often associated with other

1272 The Journal of Pain

pain syndromes,⁵³ especially musculoskeletal,^{53,73} and causes intense suffering and impaired quality of life.^{58,62,97}

Evidence-based studies showed that for most CPSP patients, pharmacologic treatment is insufficient to relieve pain, even with high doses of different drugs.^{38,53,59,93,95,96} Chronic stimulation of the precentral gyrus with surgically implanted epidural electrodes can provide significant pain relief in CPSP patients.^{33,65,69,70,90} Furthermore, controlled prospective studies are scarce and the technique is still not widely employed.⁵⁵ A different treatment approach is the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). It is a noninvasive cortical stimulation technique that has been shown to provide analgesic effects in healthy volunteers^{21,67,68,92} and in chronic pain patients.^{56,66,77,80,86} rTMS of the primary motor cortex (M1) has a modest and transient analgesic effect in CPSP patients,^{50,55,57} lasting up to 3 hours after stimulation.⁴⁸ Higher stimulation frequencies (20 Hz) have provided variable effects.^{4,52}

Functional neuroimaging studies indicate that the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) is involved in pain modulation.^{5,7,15,61,91} Experimental studies showed that stimulation of the prefrontal cortex can minimize noxious behavior and reduces the activity of the midbrain areas involved in the processing of pain.^{44,45} Similarly, rTMS to the premotor cortex (PMC)/DLPFC has been shown to provide robust and reproducible analgesic effects in healthy subjects^{22,37,68,88} in experimental pain studies and in patients experiencing postoperative pain.¹¹ Fibromyalgia patients had less evident analgesic effects when the PMC/DLPFC was targeted.⁸⁶ rTMS of the PMC/DLPFC has been established as a safe treatment option for major depressive disorder.^{35,40,74,75,83} The analgesic mechanisms of rTMS to the PMC/DLPFC seems not to be the same as those of M1 stimulation²¹ and may include top-down modulation of the medial spinal thalamic system,^{44,45,61} with a preferential effect in the affective and evaluative aspects of pain.

Given that M1 rTMS does not have a clinically significant effect size in CPSP patients⁴⁹ and because no studies on long-term rTMS treatment sessions have been reported in these patients, we performed a placebo-controlled double-blind study to assess the analgesic effect of 10 repeated sessions of PMC/DLPFC rTMS in CPSP.

Methods

Patients

The study protocol was approved by the local ethics review board (reference 799/05 in our research databank). Patients were prospectively recruited from the Pain Center of the Neurology Department of the University of São Paulo. Encephalic stroke, documented by magnetic resonance imaging, was the cause of the lesions in all cases. All of the patients had chronic pain with neuropathic character and sensory deficits topographically related to the vascular lesion in the somatosensory system, fulfill-

rTMS of the Left PMC/DLPFC on CPSP

ing the International Association for the Study of Pain criteria for central neuropathic pain.⁸⁹ In all instances, the pain intensity was at least 4/10 in the visual analog scale (VAS)⁸² despite rehabilitation and pharmacologic treatment. The exclusion criteria were occurrence of exclusively non-neuropathic poststroke pain, presence of brain metal clips or cardiac pacemaker, history of seizures, language deficits or cognitive decline, psychotic or personality disorder, change in the baseline of pharmacologic treatment in the 30 days preceding baseline assessment, and stroke affecting the left PMC/DLPFC. The patients were previously treated with antidepressants, anticonvulsants, and analgesics for a minimum period of 6 months, in accordance with the International Association for the Study of Pain guidelines for neuropathic pain treatment.²⁶ The patients were monitored to keep the same baseline medication(s) and dose during the entire study.

Study Design

The sample size was estimated from small case series and other reports^{48,52,55} suggesting that 40 patients were expected to be included in the study.

After informed consent and baseline evaluations, patients initiated an induction protocol consisting of 10 daily sessions of rTMS or placebo every day for 2 weeks with no stimulation on weekends.

Clinical assessments were performed at baseline (D0), after the 5th day (D5) and the 10th day (D10) of rTMS sessions and at 1 week (W1), 2 weeks (W2), and 4 weeks (W4) after the last treatment session. The workflow chart of the baseline, stimulation and follow-up phases is shown in Fig 1.

The patients were randomly assigned into 2 groups, active stimulation (a-rTMS) and sham stimulation (s-rTMS), according to a list automatically generated by an internet-based tool (www.random.org). All stimulations were performed on the left PMC/DLPFC.

An interim analysis was scheduled after the first half of the patients completed the study in order to assess safety of the procedure, evaluate the analgesic effect of the active treatment, and recalculate the sample size if needed.

Clinical and Image Evaluation

All patients underwent a full neurologic examination focused on somatosensory signs, motor deficits, and spasticity. The stroke etiology (ischemic or hemorrhagic) and its location were established using brain magnetic resonance imaging and were analyzed by the local neuroradiology team, which was blinded to the clinical evaluation.

Transcranial Magnetic Stimulation

Safety screening for rTMS was performed in all patients with the Transcranial Magnetic Stimulation Adult Safety Screen.⁵¹ The patients were seated in a comfortable reclining chair and asked to keep their hands as relaxed as possible. Magnetic stimulation was applied with a MagPROX100 machine

Figure 1. Study flowchart. Abbreviations: A, active; S, sham; D, day; W, week; NPQ, Neuropathic Pain Questionnaire; HAD, Hamilton Rating Scale for Depression with 17 items; HAMA, Hamilton Anxiety Scale; SF-36, The Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey.

(Magventure Tonika Elektronik, Farum, Denmark), using a figure-8-shaped (coil 2 x 97 mm, MC-B70) oriented at a tangent to the scalp, with the main phase of the induced current in the anterior-posterior direction. The patients were fitted with earplugs during rTMS. Sham stimulation was carried out with a sham coil of identical size color and shape emitting a sound similar to that emitted by the active coil (MC-P-B70). Resting motor threshold (RMT) was determined by single-pulse stimulation of the right M1. Motor-evoked potentials were recorded for the right first interosseous muscle, with an electromyogram amplifier module (Magventure Tonika Elektronik) and surface electrodes (Alpine Biom, Skovlunde, Denmark). RMT was defined as the lowest intensity required to elicit a motor-evoked potential of at least 50 mV in 50% of the successive trials. Left DLPFC/PMC stimulation was performed at a point located 5 cm in front of the M1, in the sagittal plane.^{1,13,37,76} During stimulation, the coil was oriented in the posterior-anterior direction³ and fixed to an arm that could be adjusted in 3 dimensions.

Each session consisted of 25 series of 5-second pulses of 10 Hz with an interval of 25 seconds between each train of rTMS over the left DLPFC, totaling 1,250 pulses per session. The intensity of stimulation was 120% of the RMT. All the rTMS sessions were performed by a trained neurologist (R.A.A.O.) who was blinded to the clinical evaluation and had no role in data collection.

Evaluation of Side Effects

The patients were specifically asked about the potential side effects of rTMS during and after the 1st, 5th, and 10th stimulation days. Any spontaneous side effect complaints that arose over the course of the sessions were recorded in a specific form.

Assessments

Pain, mood, and quality of life assessments were performed at D0, D5, and D10 and W1, W2, and W4 (Table 1). VAS, Neuropathic Pain Questionnaire,³⁰ McGill Pain Questionnaire (MPQ),^{64,81} Hamilton Rating Scale for Depression with 17 items⁴² (mild: 8–13; moderate: 14–18;

Table 1. Clinical Characteristics of Patients

CASE	GROUP	AGE* (y)	GENDER	TYPE OF VASCULAR LESION†	LOCATION OF VASCULAR LESION‡	CPSP LOCALIZATION AND SIDE (L/R)	SENSORY SIGNS (L/R)	PAIN DURATION (Mo) x	NEUROLOGIC SIGNS	PRESENCE OF OTHER PSP SYNDROME ‡	MEDICATIONS
1	A	53	Female	I	Thalamic-capsular (R)	Upper limb (L)	Th, TcAl, ThAl	48	Atx, NV	Yes	AMT, sertraline, chlorpromazine
2	S	46	Female	I	Thalamic (L)	Hemiface (R)	Th, Hp	30	Atx	No	AMT, GBP, CBZ, fluoxetine
3	S	46	Female	I	Lateral bulbar (L)	Hemibody (R) sparing face	Th, Hp, ThAl	37	Atx, NV	Yes	VLF, LMT
4	A	54	Male	H	Thalamic (L)	Hemibody (R)	Th, Hp	72	Dist, Pd, Atx	Yes	AMT, GBP, CBZ
5	A	51	Male	H	Putamen-capsular (L)	Hemibody (R)	Th, ThAl, Hp	64	Pd, Spast, NV	Yes	AMT, CBZ
6	A	70	Female	I	Thalamic (L)	Orofacial and upper limb (R)	Th, Hp	132	Atx	No	AMT, GBP
7	A	60	Male	I	Parietal (R)	Lower limb (L)	Th, TcAl, Hp	144	Atx, NV	No	AMT, GBP
8	S	59	Female	I	Thalamic (R)	Hemibody (L)	Th, Hp	30	Ath, NV	Yes	VLF, LMT
9	S	52	Male	I	Thalamic (L)	Hemibody (R)	Th, TcAl, Hp	72	Atx	No	CBZ
10	A	48	Male	I	Laterobulbar (R)	Lower limb	Th, TcAl, ThAl	12	NV, CN	Yes	GBP, VLF
11	A	56	Female	I	Thalamic-capsular (R)	Lower limb (L)	Th, Hp	120	Atx, Ath, NV	Yes	LMT, GBP
12	S	63	Male	I	Thalamic-capsular (L)	Hemibody sparing face (R)	Th	72	Atx, NV	Yes	GBP, tramadol
13	A	44	Female	H	Frontal-parietal (R)	Hemibody (L)	Th, TcAl	8	Pd, Spast, Ath, NV	Yes	GBP, VLF
14	S	66	Male	I	Thalamic (R)	Lower limb (L)	Th, Hp	72	Atx	No	CBZ, GBP
15	S	71	Male	I	Thalamic-capsular (R)	Hemibody, mainly upper limb (L)	Th, Hp	96	Pd, Spast, Ath, NV	No	VLF, GBP
16	A	73	Female	I	Frontal-parietal (R)	Hemibody, mainly upper limb (L)	Th, TcAl	40	Pd, NV	Yes	AMT
17	A	42	Male	I	Thalamic-capsular (R)	Hemibody mainly both limbs (L)	Th, ThAl, TcAl	60	Pd, Spast, Atx, NV	Yes	LMT, GBP, clonazepam, trazodone
18	S	37	Female	I	Lateral bulbar (L)	Hemibody sparing face (R)	Th, ThAl, Hp	60	Atx, CN, NV	Yes	AMT, LMT, GBP
19	S	70	Female	I	Parietal (L)	Hemibody sparing face (R)	Th, TcAl, ThAl	24	NV	Yes	LMT
20	S	68	Male	H	Thalamic-putaminal (L)	Hemibody mainly lower limb (R)	Th, TcAl, ThAl, Hp	8	Pd, Spast, Atx, NV	Yes	AMT
21	A	54	Female	I	Thalamic (R)	Hemibody (L)	Th, Hp	6	Pd, Spast	No	AMT
Active rTMSk		55 (SD = 9.67)	Male 45.5%	I, 72.7%				64.18 (SD = 49.27)		Yes, 72.7%	
Sham rTMSk		57.8 (SD = 11.86)	Male 50%	I, 90.0%				50.1 (SD = 28.04)		Yes, 60.0%	

Abbreviations: L, left; R, right; PSP, poststroke pain; A, active rTMS; I, ischemic; Th, thermal abnormalities; TcAl, tactile allodynia; Ath, ataxia; NV, neurovegetative signs; AMT, amitriptyline; S, sham rTMS; Hp, hyperpathia; GBP, gabapentin; CBZ, carbamazepine; VLF, venlafaxine; LMT, lamotrigine; H, hemorrhagic; Dyst, dystonia; Pd, pyramidal signs; Spast, spasticity; Ath, ataxia; CN, cranial nerve deficit; SD, standard deviation.
NOTE: Comparison between the active and sham rTMS groups: * $p = .605$; $y^2 = .590$; $z^2 = .331$; $x^2 p = .705$; $t^2 p = .438$.
†Values are mean G SD or percentages.

de Oliveira et al

The Journal of Pain 1275

and severe: >19), Hamilton Anxiety Scale⁴¹ (mild: 14–17; moderate: 18–24; and severe: ≥ 25), and The Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey⁶³ were used. Pain intensity (VAS) was assessed daily, right before and immediately after each rTMS session, from D1 to D10 by an investigator (M.M.) blinded to the type of rTMS patients were receiving. All clinical assessments were performed by a physician and a neuropsychologist (T.L., M.L.M) who were blinded to the type of treatment and had no other role in the study.

Outcomes

The primary outcome variable was VAS at D10. Secondary outcomes were the effects of real rTMS in VAS (D5, W1, W2, and W4) and changes in neuropathic pain characteristics (Neuropathic Pain Questionnaire), dimensions of pain (MPQ), mood symptoms (Hamilton Anxiety Scale, Hamilton Rating Scale for Depression with 17 items), and quality of life (The MOS 36-Item Short-Form Health Survey) during treatment.

Statistical Analysis

The results for the primary and secondary outcomes were assessed for normality using the Shapiro-Wilk test. Nonparametric data were compared using Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests. Wilcoxon rank-sum test was used to analyze the variation of VAS before and after each session of rTMS. The significance level was $P < .05$.

In the interim analysis, VAS at D0, D5, D10, W1, W2, and W4 were computed. Cohen's d was calculated, and the sample size was estimated based on the effect on the VAS score's changes from D10 compared to baseline values.^{17,18}

Results

Patients

Twenty-three CPSP patients were enrolled, and 21 completed the study (10 women; 56.33 ± 10.59 years old). Two patients (1 from each group) discontinued the trial because of a modification in their baseline medications. All patients had at least either 1 ischemic (17) or 1 hemorrhagic (4) stroke. The mean duration of pain was 57.46 ± 40.24 months. The patient's clinical characteristics,

mechanism and localization of strokes, pain distribution, associated poststroke pain syndromes, and long-term medications are listed in Table 1. The participants in the active and sham groups had similar age, gender, pain duration, stroke type, and presence of other poststroke pain associated with CPSP (Table 1).

Interim Analysis and Study Termination

Interim analysis pointed to a consistent lack of effect of a-rTMS versus s-rTMS on VAS at D10 compared to baseline scores. As a result, the study was terminated due to futility, despite the lack of conclusive data on the secondary outcomes. VAS change from baseline at D10 was -0.76 ± 1.2 (95% CI = -1.27 to 1.14) for the active group and -1.16 ± 1.97 (95% CI = -1.87 to 2.07) for the sham group. The effect size of the treatment was .02 (Cohen's $d = .04$), and the observed power was .03. This result suggested that if the active treatment was actually effective, a direct comparative study would require 271 participants per arm to show a difference with an $\alpha = .05$ and 90% power.

Secondary Clinical Outcomes

No differences in VAS were observed between the groups at the different time points along the study (Fig. 2). Interestingly, the daily variation of VAS (before and right after each stimulation session) showed a significant, nonsustained decrease of pain in 5 out of 10 stimulation days (Supplementary Fig 1).

Baseline scores of the VAS, Neuropathic Pain Questionnaire, Hamilton Anxiety Scale, and Hamilton Rating Scale for Depression were not statistically different between the a-rTMS and s-rTMS groups (Table 2). After treatment (at D10, W1, W2, and W4), no significant difference was detected in the active group when compared to the sham group for these variables (Supplementary Table 1).

For the MPQ, there was an isolated reduction in the index and in the number of descriptors in the sensorial ($P = .007$) and miscellaneous ($P = .044$) dimensions of pain at the end of the stimulation phase (D10) in the sham arm, and this result was not sustained in the follow-up period (Supplementary Table 1). The other subscores did not significantly differ after active rTMS when compared to sham stimulation.

Figure 2. rTMS effect on pain intensity. Abbreviations: D, day; W, week; D0, baseline; D1–D10, stimulation period; W1–W4, follow-up period; a-rTMS, active rTMS; s-rTMS, sham rTMS.

Table 2. CPSP Patient's Baseline Parameters

VARIABLES	ACTIVE rTMS	SHAM rTMS
N	11	10
Age (y)	55.6 ± 9.6	57.8 ± 11.8
Duration of pain complaints (mo)	64.1 ± 49.2	50.1 ± 28.0
VAS (0–10)	6.8 ± 1.7	6.8 ± 2.2
NPQ	63.2 ± 17.2	58.4 ± 13.1
MPQ sensitive	24.2 ± 9.5	19.3 ± 7.6
MPQ affective	8.0 ± 3.0	9.4 ± 6.2
MPQ evaluative	3.6 ± .3	3.1 ± 1.5
MPQ miscellaneous	10.6 ± 2.4	7.2 ± 3.3
MPQ total	41.6 ± 9.9	40.1 ± 17.0
HAD	18.3 ± 7.3	18.4 ± 6.3
HAMA	19.6 ± 8.4	19.2 ± 8.2
SF-36 I	35.0 ± 22.8	27.0 ± 20.9
SF-36 II	15.9 ± 23.1	30.0 ± 10.5
SF-36 III	25.0 ± 16.9	22.3 ± 10.1
SF-36 IV	30.1 ± 12.2	31.4 ± 21.1
SF-36 V	43.6 ± 27.8	36.0 ± 29.9
SF-36 VI	45.4 ± 21.1	50.2 ± 31.8
SF-36 VII	33.3 ± 36.5	43.3 ± 38.6
SF-36 VIII	44.7 ± 23.2	43.6 ± 27.4
Patients on antidepressants, n (%)	8 (72.72)	6 (60.0)
Patients on anticonvulsants, n (%)	8 (72.72)	8 (80.0)
Patients on other medications, n (%)	2 (18.18)	1 (10.0)

Abbreviations: NPQ, Neuropathic Pain Questionnaire; HAD, Hamilton Rating Scale for Depression, with 17 items; HAMA, Hamilton Anxiety Scale; SF-36, The Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey, subgroups I to VIII.

NOTE. Results are presented as means ± standard deviations or as otherwise indicated.

Side Effects

Mild headaches were observed in 3 patients (27.3%) of the a-rTMS and 1 patient (10.0%) of the s-rTMS group. No other significant side effects were observed in both groups. No patients had seizures during the stimulation phase or at follow-up.

Discussion

The analgesic effects of rTMS in chronic pain have been the focus of several studies in the last 15 years. To date, most studies have targeted the M1,^{4,23,48,52,55,65,66,69,70,77,80} and few aimed at other cortical areas such as the PMC/DLPFC.^{12,86} In most cases, neuropathic pain patients with different etiologies were mixed in the analyses. For example, CPSP was evaluated together with peripheral neuropathic pain,^{4,48,50,55,57} spinal cord lesion pain,^{48,50,57} or trigeminal neuralgia^{48,52,57} patients, making it difficult to assess the efficacy of this technique in specific groups of chronic pain patients. Only 2 studies have specifically assessed the effects of rTMS in CPSP patients,^{36,48} both targeting the M1 region. In both instances, rTMS was performed in a single session in an uncontrolled design, and a relatively low response rate was reported compared to baseline pain intensity scores. Higher stimulation frequencies (20 Hz) have provided sustained analgesic effects,^{4,52} but available evidence indicates that its analgesic effect has small effect sizes.²³ In the pre-

rTMS of the Left PMC/DLPFC on CPSP

sent study, we hypothesized that targeting the left PMC/DLPFC in an induction 10-day protocol would provide a more robust analgesic effect in CPSP patients. To date, this is the first sham-controlled study to evaluate the analgesic effect of rTMS in CPSP patients. No significant analgesic effects were found after the 10th day of treatment, and the study protocol was subsequently terminated because of futility.

Cochrane reviews of noninvasive brain stimulation pointed toward a short-term effect of a single stimulation session of high-frequency rTMS directed at the motor cortex⁷² and concluded that the sparse data available at long-term follow-up were not suggestive of a beneficial treatment effect for chronic pain patients.⁷¹ Recently, Hosomi et al⁵⁰ reported data on 64 neuropathic pain patients (81% with CPSP) treated with 5 Hz rTMS to M1 for 10 days. They found a significant short-term analgesic effect that did not persist after the induction sessions. Only 8 of 21 patients with hand pain due to CPSP had more than 30% of pain reduction during treatment.⁴⁹ Interestingly, a similar protocol was effective for inducing pain relief in different pain syndromes, such as complex regional pain syndrome and fibromyalgia.^{66,77,80} In these latter studies, the main component of the induced current was in the anterior-posterior direction, and stimulation frequency was 10 Hz. These parameters may have played a role in their final results. For example, Short et al⁸⁶ have shown a marginal analgesic effect of rTMS to the left DLPFC up to 2 weeks after the stimulation phase, using parameters similar to those of our study (10 Hz at 120% of the RMT). Taken together, these results suggest that different pain syndromes may respond differently to rTMS protocols, depending on the use of different targets and sides of stimulation. The absence of analgesic effects of PMC/DLPFC rTMS in CPSP may suggest a different pain generation and modulation mechanism specific to this patient population.

Experimental pain studies in healthy volunteers have shown that rTMS for M1 and DLPFC promotes differences in the central processing of heat and cold stimuli and acts on neuronal networks that are involved in cold pain processing.^{22,68} From this perspective, one can speculate that the disruption of somatosensory integrity in CPSP and other neuropathic pain conditions could possibly minimize rTMS-induced analgesia in this group of patients.

Experimental^{44,45} and functional neuroimaging^{5,7,15,91} studies have consistently demonstrated that DLPFC is involved in the modulation of pain. A positron emission tomographic imaging study has shown that in painful thermal stimulation of normal and capsaicin-treated skin in healthy volunteers, the activity of the DLPFC was negatively correlated with the intensity of perceived pain and unpleasantness; moreover, an interregional reduction of midbrain and medial thalamic activity was observed during high activity of the left DLPFC.⁶¹ We chose to target the left PMC/DLPFC irrespective of stroke side based on the lateralized role of DLPFC in pain modulation.^{14,61} In addition, the occurrence of vascular encephalic lesions raised important safety concerns. rTMS of the left DLPFC has been proven to be safe for

treating major depression, and seizures have rarely been described.⁴⁰ In depressed patients, there usually is hypoactivity in the left DLPFC and a compensatory increase in the metabolic demand in the right DLPFC.⁸⁴ Low-frequency (<1 Hz) inhibitory rTMS of the right DLPFC is also effective in the treatment of depression.^{75,87} The high-frequency (10-Hz) rTMS used in our study did not worsen depressive symptoms in our patients. In our study, more than 65% of the patients experienced moderate to severe depression and moderate anxiety. These findings are in accordance with previous series on CPSP patients,^{59,73} suggesting that depressive mood is common in chronic pain conditions^{27,31} and in poststroke patients.^{39,47,62} rTMS of the left DLPFC exerts strong modulation of the brain activity in the frontal-cingulate circuit involved in mood control^{78,85} and has an established role in the treatment of depressive disorder.^{34,74,75,83} It also improved pain in patients with major depression regardless of its antidepressant action, suggesting a primary antalgic action.⁶ The lack of antidepressant action of rTMS of the left DLPFC in this series was not conclusive. However, it points to different mechanisms of depression in CPSP patients and raises the question of whether the antidepressant and analgesic effects of these 2 treatments share common mechanisms. Other studies are necessary to clarify this important issue, as both depression and anxiety are comorbid features in the CPSP syndrome. The chronicity, severity of symptoms, refractoriness to usual treatment, and high prevalence of depression and anxiety point to a highly dysfunctional condition in this group of patients.

Interestingly, we found a significant reduction in the pain intensity immediately after a-rTMS sessions when compared to sham stimulations (Supplementary Fig 1). Experimental pain studies with healthy volunteers revealed that rTMS of the DLPFC caused an acute analgesic effect in a similar way to M1 rTMS.^{21,68} The brief pain reduction found in our series did not last up to the next day after treatment and had no therapeutic significance.

However, these results attest to an actual biological effect of the a-rTMS in CPSP patients. Differently, the significant reduction of the sensitive and miscellanea MPQ Index at the end of the stimulation phase (D10) for the sham group could possibly be due to the placebo effect; however, it is not possible to support this finding because of the small sample size. Experimental pain studies have shown that rTMS of the DLPFC can block placebo expectancy⁵⁴ and suppress the perceived control on the emotional dimension of the pain experience.¹⁰

The current study has several limitations. The method of coil location utilized was the same as used for the treatment of depression^{8,62,83} but was not neuro-

navigated. There is evidence that the neuronavigation-guided targeting of DLPFC offers greater precision in the location of the target,²⁹ and DLPFC can be almost 2 cm more anterior¹ than the point found by the 5-cm rule. This is why we chose to name it PMC/DLPFC.^{16,22} Another study limitation is that the investigator applying rTMS was not blinded to the patient group, despite not having other roles in the study. Also, scalp sensations are clearly different between active and sham rTMS sessions. This is an issue concerning noninvasive cortical stimulation trials in general, and it has been neglected in the vast majority of studies available so far. However, because the patients were rTMS naïve and the study had a parallel design, it is likely that the influence of higher discomfort during rTMS in the active group had a minor role in the negative findings of the present study.

Care must be taken before drawing conclusions from negative studies with a small sample size. However, this is the first study to date with multiple sessions of rTMS in CPSP patients. The 2 other single-session rTMS studies in CPSP targeted M1, which allowed us to estimate the sample size by using data presented in studies from other pain syndromes. Twenty patients per arm were expected to be sufficient to provide significant results.⁶⁶ We included in the protocol an interim analysis that was intended to assess safety and the effect size of the intervention in order to recalculate the effect size. Indeed, the effect size of the treatment was so low that even if a real significant effect existed, hundreds of patients would be necessary to detect it, and the clinical relevance of the technique would be questioned. Thus, after a meeting with the ethics review board, it was decided to halt the study.

In conclusion, rTMS of the PMC/DLPFC is not effective in relieving CPSP. New targets and other stimulation parameters should be evaluated in this highly refractory group of patients.

Acknowledgments

We thank the professionals, volunteers, and students as well as the patients and their relatives for the valuable cooperation. We are thankful to Mrs. Rita de Cassia Ortega for technical assistance.

Supplementary Data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2014.09.009>.

References

1. Ahdab R, Ayache SS, Brugie' res P, Goujon C, Lefaucheur JP: Comparison of "standard" and "navigated" procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiol Clin* 40:27-36, 2010
2. Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, Jensen TS: Incidence of central post-stroke pain. *Pain* 61: 187-193, 1995
3. Andre' -Obadia N, Mertens P, Gueguen A, Peyron R, Garcia-Larrea L: Pain relief by rTMS: Differential effect of current flow but no specific action on pain subtypes. *Neurology* 71:833-840, 2008

1278 The Journal of Pain

4. Andre' -Obadia N, Peyron R, Mertens P, Mauguie' re F, Laurent B, Garcia-Larrea L: Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin Neurophysiol* 117: 1536-1544, 2006
5. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK: Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 9:463-484, 2005
6. Avery DH, Holtzheimer PE 3rd, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL, Haynor DR, Claypoole KH, Wajdik C, Roy-Byrne P: Transcranial magnetic stimulation reduces pain in patients with major depression: a sham-controlled study. *J Nerv Ment Dis* 195:378-381, 2007
7. Baron R, Baron Y, Disbrow E, Roberts TP: Brain processing of capsaicin-induced secondary hyperalgesia: a functional MRI study. *Neurology* 53:548-557, 1999
8. Boggio PS, Fregni F, Bormpohl F, Mansur CG, Rosa M, Rumi DO, Barbosa ER, Odebrecht Rosa M, Pascual-Leone A, Rigonatti SP, Marcolin MA, Araujo Silva MT: Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. *Mov Disord* 20:1178-1184, 2005
9. Boivie J, Leijon G, Johansson I: Central post-stroke pain—A study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain* 37: 173-185, 1989
10. Borckardt JJ, Reeves ST, Frohman H, Madan A, Jensen MP, Patterson D, Barth K, Smith AR, Gracely R, George MS: Fast left prefrontal rTMS acutely suppresses analgesic effects of perceived controllability on the emotional component of pain experience. *Pain* 152:182-187, 2011
11. Borckardt JJ, Reeves ST, Weinstein M, Smith AR, Shelley N, Kozel FA, Nahas Z, Byrne KT, Morgan K, George MS: Significant analgesic effects of one session of postoperative left prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation: a replication study. *Brain Stimul* 1: 122-127, 2008
12. Borckardt JJ, Smith AR, Reeves ST, Madan A, Shelley N, Branham R, Nahas Z, George MS: A pilot study investigating the effects of fast left prefrontal rTMS on chronic neuropathic pain. *Pain Med* 10:840-849, 2009
13. Borckardt JJ, Smith AR, Reeves ST, Weinstein M, Kozel FA, Nahas Z, Shelley N, Branham RK, Thomas KJ, George MS: Fifteen minutes of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation acutely increases thermal pain thresholds in healthy adults. *Pain Res Manag* 12: 287-290, 2007
14. Brighina F, De Tommaso M, Giglia F, Scalia S, Cosentino G, Puma A, Panetta M, Giglia G, Fierro B: Modulation of pain perception by transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex. *J Headache Pain* 12:185-191, 2011
15. Casey KL, Minoshima S, Morrow TJ, Koeppe RA: Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. *J Neurophysiol* 76: 571-581, 1996
16. Chouinard PA, Van Der Werf YD, Leonard G, Paus T: Modulating neural networks with transcranial magnetic stimulation applied over the dorsal premotor and primary motor cortices. *J Neurophysiol* 90:1071-1083, 2003
17. Chow S, Shao J, Wang H: Sample Size Calculations in Clinical Research. 2nd Ed. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series. New York, Chapman & Hall/CRC, 2008, p 51
18. rTMS of the Left PMC/DLPFC on CPSP
Cohen J: Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences, 2nd ed. Hillsdale, NJ, L. Erlbaum Associates, 1988
19. Craig AD: A new version of the thalamic disinhibition hypothesis of central pain. *Pain Forum* 7:1-14, 1998
20. Craig AD: A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci* 26:303-307, 2003
21. de Andrade DC, Mhalla A, Adam F, Texeira MJ, Bouhassira D: Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: The role of endogenous opioids. *Pain* 152:320-326, 2011
22. de Andrade DC, Mhalla A, Adam F, Teixeira MJ, Bouhassira D: Repetitive transcranial magnetic stimulation induced analgesia depends on N-methyl-D-aspartate glutamate receptors. *Pain* 155:598-605, 2014
23. Defrin R, Grunhaus L, Zamir D, Zeilig G: The effect of a series of repetitive transcranial magnetic stimulations of the motor cortex on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 88:1574-1580, 2007
24. Defrin R, Ohry A, Blumen N, Urca G: Characterization of chronic pain and somatosensory thalamus of patients with central pain. *Brain Res* 496:357-360, 1989
25. Ducreux D, Attal N, Parker F, Bouhassira D: Mechanisms of central neuropathic pain: A combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia. *Brain* 129:963-976, 2006
26. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice AS, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS: Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 132: 237-251, 2007
27. Eisendrath SJ: Psychiatric aspects of chronic pain. *Neurology* 45:S26-S34, 1995; discussion S35-S26
28. Finnerup NB, Johannesen IL, Fuglsang-Frederiksen A, Bach FW, Jensen TS: Sensory function in spinal cord injury patients with and without central pain. *Brain* 126:57-70, 2003
29. Fitzgerald PB, Maller JJ, Hoy KE, Thomson R, Daskalakis ZJ: Exploring the optimal site for the localization of dorsolateral prefrontal cortex in brain stimulation experiments. *Brain Stimul* 2:234-237, 2009
30. Galer BS, Jensen MP: Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: The Neuropathic Pain Scale. *Neurology* 48:332-338, 1997
31. Gallagher RM, Verma S: Mood and anxiety disorders in chronic pain, in Dworkin RH, Brieghtbart W (eds): Psychosocial and Psychiatric Aspects of Pain: A Handbook for Health Care Providers. Progress in Pain Research and Management, 27. Seattle, IASP Press, 2004
32. Garcia-Larrea L, Maarrawi J, Peyron R, Costes N, Mertens P, Magnin M, Laurent B: On the relation between sensory deafferentation, pain and thalamic activity in Wallenberg's syndrome: A PET-scan study before and after motor cortex stimulation. *Eur J Pain* 10:677-688, 2006
33. Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire MC, Lavenne F, Le Bars D, Convers P, Mauguie' re F, Sindou M, Laurent B: Electrical stimulation of motor cortex for pain control: A combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 83:259-273, 1999
34. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, Anderson B, Nahas Z, Bulow P,

de Oliveira et al

Zarkowski P, Holtzheimer PE 3rd, Schwartz T, Sackeim HA: Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: A sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 67:507-516, 2010

35. George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li XB, Arana GW, Risch SC, Ballenger JC: A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 48:962-970, 2000

36. Goto T, Saitoh Y, Hashimoto N, Hirata M, Kishima H, Oshino S, Tani N, Hosomi K, Kakigi R, Yoshimine T: Diffusion tensor fiber tracking in patients with central post-stroke pain: correlation with efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Pain* 140:509-518, 2008

37. Graff-Guerrero A, González-Olvera J, Fresán A, Gómez-Martin D, Méndez-Núñez JC, Pellicer F: Repetitive transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex increases tolerance to human experimental pain. *Brain Res Cogn Brain Res* 25:153-160, 2005

38. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Haythornthwaite JA, Iannetti GD, Jensen TS, Kaupilla T, Nurmikko TJ, Rice AS, Rowbotham M, Serra J, Sommer C, Smith BH, Treede RD: NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 152:14-27, 2011

39. Hackett ML, Anderson CS: Predictors of depression after stroke: A systematic review of observational studies. *Stroke* 36:2296-2301, 2005

40. Hadley D, Anderson BS, Borckardt JJ, Arana A, Li X, Nahas Z, George MS: Safety, tolerability and effectiveness of high doses of adjunctive daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in a clinical setting. *J ECT* 27:18-25, 2011

41. Hamilton M: The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 32:50-55, 1959

42. Hamilton M: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:56-62, 1960

43. Hansen AP, Marcussen NS, Klit H, Andersen G, Finnerup NB, Jensen TS: Pain following stroke: A prospective study. *Eur J Pain* 16:1128-1136, 2012

44. Hardy SG: Analgesia elicited by prefrontal stimulation. *Brain Res* 339:281-284, 1985

45. Hardy SG, Haigler HJ: Prefrontal influences upon the midbrain: A possible route for pain modulation. *Brain Res* 339:285-293, 1985

46. Head H, Holmes G: Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain* 34:102-254, 1911

47. Herrmann M, Bartels C, Schumacher M, Wallesch CW: Poststroke depression. Is there a pathoanatomic correlate for depression in the postacute stage of stroke? *Stroke* 26: 850-856, 1995

48. Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, Kato A, Yoshimine T: Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain* 122:22-27, 2006

49. Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Maruo T, Yorifuji S, Yoshimine T, Saitoh Y: Cortical excitability changes after high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for central poststroke pain. *Pain* 154: 1352-1357, 2013

50.

The Journal of Pain 1279

Hosomi K, Shimokawa T, Ikoma K, Nakamura Y, Sugiyama K, Ugawa Y, Uozumi T, Yamamoto T, Saitoh Y: Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: A randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial. *Pain* 154:1065-1072, 2013

51. Keel JC, Smith MJ, Wassermann EM: A safety screening questionnaire for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 112:720, 2001

52. Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, Ahmed MA, Sadek R, Rothwell JC: Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:833-838, 2005

53. Klit H, Finnerup NB, Jensen TS: Central post-stroke pain: Clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol* 8:857-868, 2009

54. Krummenacher P, Candia V, Folkers G, Schedlowski M, Schoenfelder G: Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain* 148:368-374, 2010

55. Lefaucheur JP, de Andrade DC: Intraoperative neurophysiologic mapping of the central cortical region for epidural electrode placement in the treatment of neuropathic pain by motor cortex stimulation. *Brain Stimul* 2: 138-148, 2009

56. Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, Nguyen JP: Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport* 12:2963-2965, 2001

57. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Zerah F, Bendib B, Cesaro P, Keravel Y, Nguyen JP: 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, 2004

58. Leijon G, Boivie J: Central post-stroke pain—A controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 36:27-36, 1989

59. Leijon G, Boivie J, Johansson I: Central post-stroke pain—neurological symptoms and pain characteristics. *Pain* 36: 13-25, 1989

60. Lenz FA, Weiss N, Ohara S, Lawson C, Greenspan JD: The role of the thalamus in pain. *Clin Neurophysiol Suppl* 57: 50-61, 2004

61. Lorenz J, Minoshima S, Casey KL: Keeping pain out of mind: The role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain* 126:1079-1091, 2003

62. Loubinoux I, Kronenberg G, Endres M, Schumann-Bard P, Freret T, Filipkowski RK, Kaczmarek L, Popa-Wagner A: Post-stroke depression: Mechanisms, translation and therapy. *J Cell Mol Med* 16:1961-1969, 2012

63. McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE: The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 31:247-263, 1993

64. Melzack R: The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain* 1:277-299, 1975

65. Meyerson BA, Lindblom U, Linderöth B, Lind G, Herregodts P: Motor cortex stimulation as treatment of trigeminal neuropathic pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 58:150-153, 1993

66. Mhalla A, Baudic S, Ciampi de Andrade D, Gautron M, Perrot S, Teixeira MJ, Attal N, Bouhassira D: Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain* 152:1478-1485, 2011
67. Mylius V, Reis J, Knaack A, Haag A, Oertel WH, Rosenow F, Schepelmann K: High-frequency rTMS of the motor cortex does not influence the nociceptive flexion reflex but increases the unpleasantness of electrically induced pain. *Neurosci Lett* 415:49-54, 2007
68. Nahmias F, Debes C, Ciampi de Andrade D, Mhalla A, Bouhassira D: Diffuse analgesic effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers. *Pain* 147:224-232, 2009
69. Nguyen JP, Keravel Y, Feve A, Uchiyama T, Cesaro P, Le Guerin C, Pollin B: Treatment of deafferentation pain by chronic stimulation of the motor cortex: Report of a series of 20 cases. *Acta Neurochir Suppl* 68:54-60, 1997
70. Nuti C, Peyron R, Garcia-Larrea L, Brunon J, Laurent B, Sindou M, Mertens P: Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: Four year outcome and predictors of efficacy. *Pain* 118:43-52, 2005
71. O'Connell NE, Wand BM: Repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic pain: Time to evolve from exploration to confirmation? [comment]. *Pain* 152:2451-2452, 2011
72. O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, DeSouza LH: Non-invasive brain stimulation for chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*:CD008208, 2010
73. Oliveira RA, Ciampi de Andrade D, Machado AG, Teixeira MJ: Central poststroke pain: Somatosensory abnormalities and the presence of associated myofascial pain syndrome. *BMC Neurol* 12:89, 2012
74. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, McDonald WM, Avery D, Fitzgerald PB, Loo C, Demitrack MA, George MS, Sackeim HA: Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: A multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 62:1208-1216, 2007
75. Padberg F, George MS: Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression. *Exp Neurol* 219:2-13, 2009
76. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD: Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug resistant depression. *Lancet* 348:233-237, 1996
77. Passard A, Attal N, Benadhira R, Brasseur L, Saba G, Sicure P, Perrot S, Januel D, Bouhassira D: Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain* 130:2661-2670, 2007
78. Paus T, Castro-Alamancos MA, Petrides M: Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci* 14:1405-1411, 2001
79. Peyron R, Garcia-Larrea L, Gregoire MC, Convers P, Lavenne F, Veyre L, Froment JC, Mauguie re F, Michel D, Laurent B: Allodynia after lateral-medullary (Wallenberg) infarct. A PET study. *Brain* 121:345-356, 1998
80. Picarelli H, Teixeira MJ, de Andrade DC, Myczkowski ML, Luvisotto TB, Yeng LT, Fonoff ET, Pridmore S, Marcolin MA: Repetitive transcranial magnetic stimulation is efficacious as an add-on to pharmacological therapy in complex regional pain syndrome (CRPS) type I. *J Pain* 11:1203-1210, 2010
81. Pimenta CA, Teixeira MJ: Proposal to adapt the McGill Pain Questionnaire into Portuguese. *Rev Esc Enferm USP* 30:473-483, 1996
82. Price DD, McHaffie JG: Effects of heterotopic conditioning stimuli on first and second pain: A psychophysical evaluation in humans. *Pain* 34:245-252, 1988
83. Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO, Mansur C, Myczkowski ML, Moreno RA, Marcolin MA: Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: A double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 57:162-166, 2005
84. Schutter DJ, van Honk J: A framework for targeting alternative brain regions with repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *J Psychiatry Neurosci* 30:91-97, 2005
85. Schweinhardt P, Kalk N, Wartolowska K, Chessell I, Wordsworth P, Tracey I: Investigation into the neural correlates of emotional augmentation of clinical pain. *Neuroimage* 40:759-766, 2008
86. Short EB, Borckardt JJ, Anderson BS, Frohman H, Beam W, Reeves ST, George MS: Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: A randomized, controlled pilot study. *Pain* 152:2477-2484, 2011
87. Stern WM, Tormos JM, Press DZ, Pearlman C, Pascual-Leone A: Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 19:179-186, 2007
88. Taylor JJ, Borckardt JJ, George MS: Endogenous opioids mediate left dorsolateral prefrontal cortex rTMS-induced analgesia. *Pain* 153:1219-1225, 2012
89. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J: Redefinition of neuropathic pain and a grading system for clinical use: Consensus statement on clinical and research diagnostic criteria. *Neurology* 70:1630-1635, 2008
90. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S: Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 52: 137-139, 1991
91. Valet M, Sprenger T, Boecker H, Willloch F, Rummeny E, Conrad B, Erhard P, Tolle TR: Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain—An fMRI analysis. *Pain* 109:399-408, 2004
92. Valmuen T, Pertovaara A, Taiminen T, Virtanen A, Parkkola R, Jääskeläinen SK: Modulation of facial sensitivity by navigated rTMS in healthy subjects. *Pain* 142:149-158, 2009
93. Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS: Lamotrigine for central poststroke pain: A randomized controlled trial. *Neurology* 56:184-190, 2001
94. Vestergaard K, Nielsen J, Andersen G, Ingeman-Nielsen M, Arendt-Nielsen L, Jensen TS: Sensory abnormalities in consecutive, unselected patients with central post-stroke pain. *Pain* 61:177-186, 1995
95. Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, van der Vegt MH, Hollmann MW, Heesen M: Pregabalin in patients with central neuropathic pain: A randomized, double-blind,

26/04/2016

RightsLink Printable License

ELSEVIER ORDER DETAILS

Apr 25, 2016

This is an Agreement between Rogerio Oliveira ("You") and Elsevier ("Elsevier"). It consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier ("Elsevier"), and the payment terms and conditions.

Order Number	501136161
Order Date	Apr 25, 2016
Licensed content publisher	Elsevier
Licensed content publication	The Journal of Pain
Licensed content title	Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Left Premotor/Dorsolateral Prefrontal Cortex Does Not Have Analgesic Effect on Central Poststroke Pain
Licensed content author	Rogério Adas Ayres de Oliveira, Daniel Ciampi de Andrade, Melina Mendonça, Rafael Barros, Tatiana Luvisoto, Martin Luiz Myczkowski, Marco Antonio Marcolin, Manoel Jacobsen Teixeira
Licensed content date	December 2014
Licensed content volume number	15
Licensed content issue number	12
Number of pages	11
Start Page	1271
End Page	1281
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	full article
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	Yes
Will you be translating?	No
Title of your thesis/dissertation	O efeito da estimulação magnética transcraniana repetitiva do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo na dor central decorrente de acidente vascular encefálico
Expected completion date	Aug 2016
Estimated size (number of pages)	
Customer Tax ID	BR19836557
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Permissions price	Not Available
VAT/Local Sales Tax	Not Available
Total	Not Available

Repetitive transcranial magnetic stimulation of the left premotor/dorsolateral prefrontal cortex does not have analgesic effect on central poststroke pain

De Oliveira P.A., De Andrade D.C., Morducha M., Barros R., Luvizotto T., Myczkowski M.L., Marcolini M.A., Teixeira M.J.
(2014) *Journal of Pain*, 15 (12), pp. 1271-1281.
Is cited by: Set feed

8 documents that cite:

Analyze search results

Refine	Limito	Exclude
Year		
☒ 2016 (3) ☐ 2015 (5)		
Author Name		
☒ Lefaucheur, J.P. (3) ☐ Araujo, H. (1) ☐ Altai, N. (1) ☐ Ayache, S.S. (1) ☐ Bouhassira, D. (1)		
Subject Area		
☒ Medicine (7) ☐ Neuroscience (5) ☐ Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutics (3) ☐ Health Professions (2)		
Document Type		
☒ Review (4) ☐ Article (2) ☐ Book Chapter (1) ☐ Conference Paper (1)		
Source Title		
☒ Keyword ☐ Affiliation		

Sort on: Date Cited by ...

Document	Date	Cited by
EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions Show abstract Related documents Cruccu, G., Garcia-Larrea, L., Hansson, P., (...), Truini, A., Altai, N.	2016	European Journal of Neurology
The analgic effects of non-invasive physical modalities on central post-stroke pain: A systematic review Show abstract Related documents Chen, C.-C., Chuang, Y.-F., Huang, A.C.-W., Chien, C.-K., Chang, Y.-J.	2016	Journal of Physical Therapy Science Open Access
Meta-analysis of placebo responses in central neuropathic pain: Impact of subject, study, and pain characteristics Show abstract Related documents Cragg, J.J., Warner, F.M., Finnterup, N.B., (...), Soler, D., Kramer, J.L.K.	2016	Pain
Cortical neurostimulation for neuropathic pain: State of the art and perspectives Show abstract Related documents Lefaucheur, J.-P.	2015	Pain
Transcranial magnetic stimulation of the brain: Guidelines for pain treatment research Show abstract Related documents Klein, M.M., Treister, R., Raji, I., (...), Ayache, S.S., Oaklander, A.L.	2015	Pain
Future research and advances in technology (B) Book Chapter Show abstract Related documents Vrsnjak, O.	2015	Complex Regional Pain Syndrome: Past, Present and Future
Repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic pain: A review of the literature Show abstract Related documents Galhardoni, R., Correia, G.S., Araujo, H., (...), Teixeira, M.J., De Andrade, D.C.	2015	Archives of Physical Medicine and Rehabilitation
Modulating the pain network - Neurostimulation for central poststroke pain Show abstract Related documents Hosomi, K., Seymour, B., Salton, Y.	2015	Nature Reviews Neurology

Display [20] results per page

Page: 1 of 1