PRISCILA MARA LORENCINI SELINGARDI

Efeito cognitivo da estimulação magnética transcraniana profunda no tratamento de pacientes com dor neuropática central: um ensaio clínico aleatorizado, duplamente encoberto, controlado por placebo

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Daniel Ciampi Araújo de Andrade

SÃO PAULO

2018

PRISCILA MARA LORENCINI SELINGARDI

Efeito cognitivo da estimulação magnética transcraniana profunda no tratamento de pacientes com dor neuropática central: um ensaio clínico aleatorizado, duplamente encoberto, controlado por placebo

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Daniel Ciampi Araújo de Andrade

SÃO PAULO

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Selingardi, Priscila Mara Lorencini
Efeito cognitivo da estimulação magnética
transcraniana profunda no tratamento de pacientes
com dor neuropática central : um ensaio clínico
aleatorizado, duplamente encoberto, controlado por
placebo / Priscila Mara Lorencini Selingardi. --
São Paulo, 2018.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.
Orientador: Daniel Ciampi Araújo de Andrade.

Descritores: 1.Ínsula 2.Córtex cingulado anterior
3.Estimulação magnética transcraniana 4.Acidente
vascular cerebral 5.Traumatismos da medula espinal
6.Dor neuropática 7.Memória 8.Cognição

USP/FM/DBD-443/18

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

**“Dedico este trabalho à minha família e em especial,
ao meu marido pela compreensão, apoio, amor e por tudo que vivemos.”**

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos à todos os voluntários dessa pesquisa, que mesmo diante de sua dor, colaboraram durante as sessões de avaliação neuropsicológica.

A toda a equipe do setor de Estimulação Magnética Transcraniana do Instituto de Psiquiatria que me auxiliou durante este trabalho, em especial ao coordenador Dr. Martin Luiz Myczkowski que me recebeu e me acolheu na equipe, transmitindo seus conhecimentos e experiência adquiridos ao longo de seus anos de estudo neste setor.

Ao meu orientador Prof. Dr. Daniel Ciampi Araújo de Andrade a quem serei eternamente grata, não só por ter aberto as portas para a realização deste sonho, pela paciência e pelos ensinamentos mas principalmente por ter sido humano e amigo quando mais precisei.

À Thaís Figueira pela atenção e orientações quanto às regulamentações do departamento de pós-graduação.

Às enfermeiras Daniela Cardoso Parravano, Antonia Lilian de Lima Rodrigues e Valquíria Silva pela parceria e auxílio nesta pesquisa.

Aos meus familiares e amigos que respeitaram meus momentos de ausência oferecendo sempre palavras de incentivo e apoio.

Ao meu filho, Leo, razão de meus esforços e luta, meu amor maior.

Ao meu marido Leonardo Selingardi, por toda a paciência e amor a mim dedicados durante nossos 26 anos de convivência.

À Deus, por me conduzir sempre nos momentos mais difíceis.

Normas adotadas:

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals 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 F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

LISTA DE SIGLAS

AC: Atenção Concentrada

AVE: acidente vascular encefálico

AVE SD: acidente vascular encefálico isquêmico ou hemorrágico sem dor

BADS: Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome

BVMT: Brief Visuospatial Memory test Revised

BDAE: Boston Diagnostic Aphasia Examination

BNT: Boston Naming Test

CI: córtex insular

CCA: córtex cingulado anterior

CM: córtex motor

CPF: córtex pré-frontal

CMP: do córtex motor primário

CPFDL: córtex pre-frontal dorso lateral

CFP: Conselho Federal de Psicologia

CPT: Continuous Performance Test

CPC: córtex pré-central

CPM: córtex pré-motor

COWAT: Controlled Oral Word Association Test

CAMCOG: Cambridge Cognitive Examination

CVST: Complex Visual Scene Encoding Task

CANTAB= Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery

CFm= Córtex Frontalmedial

CANTAB: Teste Neuropsicológico de Cambridge

CAPPesp: Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

CVLT-II: California Verbal Learning Test – II

DN: Dor Neuropática

DP: Dor Neuropática Periférica

DC: Dor Neuropática Central

D-KEFS: Delis-Kaplan Executive Function System

DSST: Digital Symbol Substitution Test

EM: Esclerose Múltipla

EMT: Estimulação Magnética Transcraniana
EMTp: Estimulação Magnética Transcraniana Profunda
EMTr: Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva
FAB: Bateria de Avaliação Frontal
FE: Funções Executivas
GBVL: *Grober and Buschke Verbal Learning*,
GOAT: *Galveston Orientation and Amnesia Test*
Hz: Hertz
HVLT: Hopkins Verbal Learning Test
HC-FMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IASP: Associação Internacional de Estudos da Dor
JLO: Judgment of Line Orientation
Lm: Limiar Motor
LM: Lesão Medular
MEEM: Mini Exame do Estado Mental
MVG: *Muenchner Verbaler Gedächtnistest*
NNT: número necessário para tratar
PALPA: Psycholinguistic Assessments of Language Processing in Aphasia
%: porcentagem
RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test
RNM: Ressonância Nuclear Magnética
RVBMT: Rivermead Behavioural Memory Test
SNC: Sistema Nervoso Central
S-LANSS: Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Score
SI: córtex somatossensitivo primário
SII: córtex somatossensitivo secundário
TEA: Test of Everyday Attention
TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TMT: Trail Making A/B
TOL: *Tower of London*
VLT: *Verbal Learning Task*
VPAL: *Visual Paired Associates Learning*
WCST: Wisconsin Card Sorting Test

TWCC: Teste Wisconsin de Classificação de Cartas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Estudos com uso de EMT superficial envolvendo avaliação de funções cognitivas	35
Tabela 2 - Estudos sobre EMT profunda não-invasiva, envolvendo testes cognitivos	43
Tabela 3 - Características sócio demográficas da amostra de acordo com o grupo de pacientes em números absolutos (N), porcentagens (%), média (Md), desvio padrão (DP) e resultados dos testes de associação (p) dos grupos EMTp-IPS, EMTp-CCA e EMTp-Sham.	58
Tabela 4 – Características da dor de acordo com o grupo de pacientes em números absolutos (N), porcentagens (%), média (Md), desvio padrão (DP) e resultados dos testes de associação (p) dos grupos EMTp-IPS, EMTp-CCA e EMTp-Sham.....	59
Tabela 5 – Resultados dos testes neuropsicológicos dos grupos EMTp-IPS, EMTp-CCA e EMTp-Sham em média, desvio padrão com comparações entre os três grupos seguidas por comparações dois a dois no momento da inclusão (T0).....	63
Tabela 6 – Resultados dos testes neuropsicológicos dos grupos EMTp-IP, EMTp-CCA e EMTp-Sham em média, desvio padrão com comparações entre os três grupos seguidas por comparações dois a dois no pós tratamento (T1).....	64
Tabela 7 - Distribuição da amostra de acordo com média e DP a partir do cálculo do efeito (pós-tratamento – pré-tratamento/pré-tratamento) dos grupos EMTp-IPS, EMTp-CCA EMTp-Sham com comparações entre os três grupos seguidas por comparações dois a dois.	65
Tabela 8 - Distribuição da amostra de acordo com resultados dos testes cognitivos classificados a partir de tabelas normativas em números absolutos, porcentagem e resultados de teste de associação (p) dos grupos EMTp-IPS, EMTp-CCA e EMTp-Sham no momento da inclusão	67
Tabela 9- Distribuição da amostra de acordo com resultados dos testes classificados a partir de tabelas normativas em números absolutos, porcentagem e resultados de teste de associação (p) dos grupos EMTp-IPS, EMTp-CCA e EMTp-Sham no pós tratamento.....	69
Tabela 10 – Comparação dos resultados dos testes cognitivos entre o pré e pós tratamento, classificados a partir de tabelas normativas em números absolutos, porcentagem e resultados de teste de associação (p) dos grupos EMTp-IPS, EMTp-CCA e EMTp-Sham.	71

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Fluxograma no modelo Consort do recrutamento, inclusão, exclusão e avaliação dos doentes.....	46
Figura 2 - Desenho do estudo.....	48
Figura 3 - . Média de dor dos grupos EMTp-IPS, EMTp-CCA e EMTp-Sham ao longo do tratamento	60

RESUMO

Selingardi PML. *Efeito cognitivo da estimulação magnética transcraniana profunda no tratamento de pacientes com dor neuropática central*: um ensaio clínico aleatorizado, duplamente encoberto, controlado por placebo [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Estimulação Magnética Transcraniana profunda (EMTp) modula estruturas corticais mais profundas, como a Ínsula Posterior Superior (IPS) e o Córtex Cingulado Anterior (CCA) e tem sido usada para tratar condições não anteriormente sensíveis à EMT superficial. No entanto, até o momento, nenhum estudo avaliou os efeitos da EMTp na cognição após várias sessões de estimulação de maneira abrangente, especialmente em pacientes com disfunção cognitiva basal devido a lesões estruturais da SNC. Apresentamos resultados secundários de um estudo randomizado paralelo de três braços sobre os efeitos da EMTp ativa de 10Hz para o CCA ou IPS contra EMTp simulada na avaliação neuropsicológica de 98 pacientes com dor neuropática central submetidos a um curso de 12 semanas (16 sessões) de tratamento. Vários canais cognitivos foram avaliados em um desenho cego (atenção, controle inibitório, velocidade de processamento, flexibilidade mental, fluência verbal-fonêmica e semântica, memória operacional e episódica, cognição global e percepção visual) no início e após o último dia de estimulação. Nós observamos que não há efeitos do córtex Insular Posterior Superior (IPS) ou do Cingulado Anterior (CCA) comparado com EMTp simulada na dor clínica, apesar do achado antinociceptivo significativo nos limiares térmicos após EMTp- IPS e um efeito ansiolítico significativo de EMTp- CCA comparado com estimulação simulada. Não encontramos efeitos significativos da estimulação ativa para o IPS ou para o CCA em comparação com a estimulação simulada em qualquer um dos domínios cognitivos. Os autores concluíram que a EMTp CCA/IPS de alta frequência e repetidas sessões de longa duração é segura em pacientes com lesões do SNC que apresentam lesões cerebrais estruturais e comprometimento cognitivo significantes.

Descritores: ínsula; córtex cingulado anterior; estimulação magnética transcraniana; acidente vascular cerebral; traumatismos da medula espinal; dor neuropática; memória; cognição.

ABSTRACT

Selingardi PML. *Cognitive effect of deep transcranial magnetic stimulation in the treatment of patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Deep-TMS (dTMS) modulates deeper cortical structures such as the posterior superior insular (PSI) and the anterior cingulate cortices (ACC) and has been used to treat conditions not previously responsive to superficial-TMS. However, to date no study has assessed the effects of dTMS on cognition after several sessions of stimulation in a comprehensive manner, especially in patients with baseline cognitive dysfunction due to SNC structural lesions. We present secondary outcome results from a three-arm parallel randomized trial on the effects of active 10Hz dTMS to either the ACC or PSI against sham dTMS on neuropsychological assessment of 98 central neuropathic pain patients undergoing a 12-week (16 sessions) course of treatment. Several cognitive channels were assessed in a blinded design (attention, inhibitory control, processing speed, mental flexibility, verbal fluency-phonemic and semantic, working and episodic memory, global cognition and visual perception) at baseline and after the last day of stimulation. We observed that there were no effects of either posterior insular (PSI) or anterior cingulate cortex (ACC) compared to sham dTMS on clinical pain, despite the finding of a significant anti-nociceptive on thermal thresholds after PSI d-TMS and a significant anxiolytic effect of ACC d-TMS compared to sham stimulation. We found no significant effects of active stimulation to either the PSI or to the ACC compared to sham stimulation in any of the cognitive domains. Long-term repetitive-session high frequency ACC/PSI-dTMS is safe in patients with structural SNC lesions who have baseline significant structural brain lesions and cognitive impairment.

Descriptors: insula; anterior cingulate cortex; transcranial magnetic stimulation; stroke; spinal cords injury, neuropathic pain; memory; cognition.

SUMÁRIO

Lista de Siglas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	16
2. OBJETIVOS.....	18
2.1 Geral.....	18
2.2 Específico	18
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	19
3.1 Dor Neuropática: definição e epidemiologia.....	19
3.1.2 Dor Neuropatia Central	20
3.1.3 Tratamento medicamentoso e Estimulação Magnética Transcraniana	23
3.2. Funções Cognitivas	27
3.2.1 Funções Executivas	27
3.2.2 Funções Mnésticas	30
3.2.3 Visuo-Percepção	31
3.3 Funções cognitivas comprometidas na dor	31
3.4 Efeitos da Estimulação Magnética Transcraniana na cognição.....	33
4. CASUÍSTICA E MÉTODO	45
4.1 Casuística.....	45
4.1.1 Critérios de Inclusão	47
4.1.2 Critérios de Exclusão	47
4.2 Protocolo de Avaliação e Tratamento.....	47
4.3 Método de Estimulação Magnética Transcraniano utilizado	49
4.4 Instrumentos utilizados na avaliação da dor e procedimentos	50
4.4.1 Teste sensorial quantitativo – QST	50
4.5 Instrumentos utilizados na avaliação cognitiva e procedimentos.....	52
4.5.1 Funções executivas	52

4.5.2 Funções Mnésticas	54
4.5.3 Visuo-percepção	55
4.5.4 Condição cognitiva global.....	55
4.6 Análise estatísticas dos dados.....	55
5. RESULTADOS	58
5.1 Composição e caracterização da amostra.....	58
5.2 Resultados relacionados à dor	59
5.3 Teste sensorial quantitativo	60
5.4 Excitabilidade cortical.....	61
5.5 Segurança	61
5.6 Cegamento	62
5.7 Resultados relacionados às funções cognitivas	62
6. DISCUSSÃO.....	73
7. CONCLUSÃO.....	78
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	79
ANEXOS.....	93

1. INTRODUÇÃO

Sentir dor é algo inerente ao ser humano e pode ser considerado um fator biológico que exerce importante papel na manutenção da vida. Entretanto, quando a dor excede um período de três meses, esta passa a ser considerada crônica (Roy, 1989; Twaddle e Cooke, 2006; Cruccu *et al.*, 2010), aumentando assim o nível de estresse, reduzindo a tolerância a estímulos nocivos e favorecendo o aumento do sofrimento (Teixeira *et al.*, 1989). Um quadro de dor crônica gera absenteísmo no trabalho, incapacidades temporárias ou permanentes, custos ao sistema de saúde e ainda, grande procura por atendimentos médicos (Galhardoni *et al.*, 2014).

A Dor Neuropática (DN) é uma síndrome dolorosa, crônica que possui diversas etiologias e se classifica de acordo com o local da lesão ou inflamação no sistema nervoso, podendo ser periférica (DNP) ou central (DNC) (Kraychete *et al.*, 2008). Apresenta prevalência de cerca de 5% a 8% da população geral (Santos e Souza, 2011; Attal *et al.*, 2014) e está associada aos piores indicadores de qualidade de vida e estado geral de saúde dos pacientes (Eriksen *et al.*, 2003; Smith *et al.*, 2007).

Torrance *et al.* (2006), realizou um estudo com 6.000 adultos procedentes de postos de saúde do Reino Unido e identificou que 48% dos entrevistados apresentavam dor crônica sendo que 8% destes apresentavam características neuropáticas.

Dentre as síndromes dolorosas, a dor crônica, caracterizada principalmente pela DNC, é a mais significativa (Burchiel e Hsu, 2001) e prevalente, e está associada aos piores indicadores de qualidade de vida e estado geral de saúde dos pacientes (Eriksen *et al.*, 2003; Smith *et al.*, 2007).

Embora haja uma disponibilidade grande de opções terapêuticas, cerca de 30% dos pacientes com dor crônica não obtém remissão dos sintomas (Crombie, 1999). Neste contexto, a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) surge com uma nova perspectiva de intervenção terapêutica que vem se mostrando eficaz no tratamento de diversas patologias de ordem neuropsiquiátricas (Boggio *et al.*, 2006).

Além dos prejuízos quanto à qualidade de vida, pacientes com DNC apresentam ainda, comprometimentos cognitivos principalmente no que se refere à atenção e memória (Boggio *et al.*, 2005; Etherton e Tapscott, 2015). Estudos mostram que técnicas de estimulação cortical são capazes de provocar efeitos analgésicos em pacientes portadores dessa síndrome (Nizard *et al.*, 2012; Rokyta e Fricová, 2012; Kim *et al.*, 2013), entretanto, pouco se sabe acerca dos efeitos da EMT profunda sobre as funções cognitivas.

Atualmente, existem poucos ensaios controlados com uso de técnica de EMT profunda não invasiva que tenham realizado avaliação neuropsicológica com intuito de investigar o efeito do uso da técnica do ponto de vista cognitivo. Até o presente momento, os estudos controlados contam com amostra pequena ou com uso de poucos testes para avaliação cognitiva, além de um número de sessões de estimulação reduzido em alguns estudos. Com o intuito de preencher essa lacuna, foi realizado ensaio controlado, duplo cego com 98 sujeitos portadores de DNC decorrente de AVE ou LM a fim de investigar o impacto no que se refere à segurança cognitiva, do uso da técnica de EMT profunda não invasiva, no tratamento de pacientes com DNC.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

- Avaliar o efeito sobre as funções cognitivas da EMTp não invasiva, através do uso de bobina H e bobina duplo-cone em CCA e IPS, respectivamente, no tratamento de pacientes com dor neuropática central.
- Verificar a segurança, do ponto de vista cognitivo, do uso da técnica de EMTp não invasiva nesses pacientes.

2.2 Específico

- Comparar os resultados dos testes cognitivos no pré e pós tratamento de EMT profunda não invasiva em pacientes com DNC no que se refere as funções executivas: atenção, controle inibitório, velocidade de processamento, flexibilidade mental, fluência verbal fonêmica e semântica, memória operacional além de memória episódica imediata e tardia, percepção visual e cognição global.
- Verificar a ocorrência de alterações nos resultados obtidos pelos sujeitos em cada teste pós tratamento, classificando-os de acordo com tabelas normativas para população brasileira, quando houver, ou de acordo com tabelas para população americana no caso dos testes que ainda não possuem padronização brasileira, de acordo com idade e/ou escolaridade.
- Correlacionar os resultados obtidos com os sintomas depressivos e ansiosos.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Dor Neuropática: definição e epidemiologia

Segundo a Associação Internacional de Estudos da Dor (IASP), desde 1994, a DN podia ser definida como dor iniciada ou causada por lesão primária ou por uma disfunção do sistema nervoso (SN). A partir de 2008, entretanto, houve uma alteração nessa definição, passando então a ser caracterizada como dor advinda de lesão ou doença que afeta o sistema somatosensorial (Greenspan *et al.*, 2010). Isto significa que o critério fundamental para diagnóstico de DN é a evidência de dano ao Sistema Nervoso Central (SNC) (Galer e Jensen, 1997).

Em virtude da possível concomitância da dor nociceptiva e da dor neuropática, o diagnóstico muitas vezes, é difícil de ser realizado. Alguns autores recomendamo uso do termo “dor predominantementeneuropática” ou “dor predominantemente nociceptiva”, dependendo do padrão clínico de apresentação (Schestatsky, 2008). Diferente da DN, a dor nociceptiva ocorre por ativação fisiológica de receptores da via dolorosa e está relacionada à lesão de tecidos ósseos, musculares ou ligamentares (Bennett *et al.*, 2006).

Existem duas formas de classificar a DN: periférica (DNP) ou central (DNC). A DNP ocorre como resultado de danos aos nervos periféricos, podendo ter sido causada por neuroma, diabetes, dor no membro fantasma, neuralgia do trigêmeo ou avulsão ao plexo braquial, por exemplo (Haanpää *et al.*, 2009). A DNC, advém de lesões na medula espinhal ou cérebro, sendo gerada por danos à medula espinhal, AVE, esclerose múltipla e ou outras mielopatias (Schestatsky *et al.*, 2007).

A DN pode surgir em semanas, meses ou até anos após a instalação de lesão parcial ou total das vias nervosas do sistema nervoso periférico ou central (Pimenta, 2000).

Embora existam muitos estudos acerca da DN, atualmente, as informações quanto à incidência ou prevalência desta síndrome dolorosa, são muito diversas. Estudos específicos sobre epidemiologia são relativamente escassos e variam muito no que se refere à metodologia utilizada. Além disso, a lesão ou doença pode atingir qualquer nível do sistema nervoso, apresentando portando diversas etiologias e diferentes maneiras de se manifestar, o que dificulta o diagnóstico e consequentemente, a realização de estudos epidemiológicos (Passos *et al.*, 2016). Outro fator limitante seria o fato de que a DN descreve um sintoma ou um mecanismo e não uma doença em específico (Torrance e Smith, 2006).

Sabe-se que a prevalência de DN é maior no sexo feminino de baixa escolaridade, em idades mais avançadas e com maior absenteísmo laboral por motivo de doença. Levando-se em conta o aumento da expectativa de vida que, conseqüentemente, acarretou o surgimento de doenças crônicas, espera-se que haja também um aumento na incidência de DN no mundo (Dieleman *et al.*, 2008).

Ainda é desconhecida a prevalência exata de DN na população mundial e de modo semelhante, esse fato também ocorre no Brasil (Passos *et al.*, 2016). Acredita-se que a prevalência de dor na população mundial com características neuropáticas, provavelmente varie entre 6,9 e 10% (Van Hecke *et al.*, 2014).

O método utilizado para se realizar o diagnóstico é outro fator que limita o estudo de prevalência da DN. Atualmente são usados vários critérios e os instrumentos mais utilizados têm sido os questionários para DN (DN4), o *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Score* (S-LANSS), e o pain DETECT (Passos *et al.*, 2016).

Um estudo realizado no Brasil, composto por uma amostra de 1597 pessoas, utilizou o questionário DN4 e evidenciou a prevalência de dor crônica em 42%, sendo que 10% destas, apresentavam características neuropáticas (De Moraes Vieira *et al.*, 2012). Este percentual foi maior que no Reino Unido (8%) (Torrance *et al.*, 2006) e França (6,9%) (Bouhassira *et al.*, 2008).

3.1.2 Dor Neuropatia Central

A DNC é uma síndrome dolorosa de difícil tratamento e é originária de lesão no SNC em decorrência de AVE isquêmicos ou hemorrágicos, infecções como encefalite ou mielite, desmielinização como na esclerose múltipla (EM), traumática ou neoplásica. Entretanto, na maioria das vezes, surge em decorrência de AVE, EM ou lesão na medula (Watson e Sandroni, 2016).

Realizar o diagnóstico de DNC é algo desafiador uma vez que é necessário diferenciar esse tipo de dor de dores de origem musculoesquelética ou de neuropatias periféricas. Os descritores acerca dos sintomas advindos da DNC são semelhantes ao das neuropatias periféricas ou de quadros de dor musculoesqueléticas em pacientes com comprometimento neurológico prévio, dificultando portanto, seu diagnóstico. Os sintomas se referem à queimação, frio doloroso, formigamento, agulhamento, pontada, lancetada, facada, aperto, e sensação de constrição (Putzke *et al.*, 2002). Sensações dolorosas evocadas por estímulos não dolorosos (alodínia) ou sensações exageradas de

dor evocadas por estímulos dolorosos de baixa intensidade (hiperalgesia) são mais comuns em DN, entretanto não são muito comuns em DNC (Garcia *et al.*, 2016).

Para que a dor seja caracterizada como central, esta deve estar contida na área afetada pela lesão no SNC, no entanto, não é obrigatório o envolvimento de toda a área, e ainda, pode ser que outras áreas do corpo apresentem quadro de dor musculoesquelética devido à sobrecarga, a fim de se compensar o membro acometido (Garcia *et al.*, 2016).

O diagnóstico diferencial se faz, portanto, mediante histórico clínico, exames físicos e complementares, como ressonância nuclear magnética, eletroneuromiografia, além de escalas como DN4 e LANNS, que são utilizados como instrumentos de rastreo, embora hajam limitações em torno de 70 a 80% no que se refere à especificidade e sensibilidade dessas ferramentas (Schestatsky *et al.*, 2011; Watson e Sandroni, 2016).

A via espinotalâmica cortical é responsável pela sensação de dor e temperatura. Apesar da lesão nessa região ser essencial para o desenvolvimento do quadro de DNC pós-AVE, a perda sensitiva decorrente da lesão dessa via não é suficiente para que se produza a síndrome dolorosa, pois alguns pacientes apresentam lesão no SNC e não desenvolvem DNC (Finnerup *et al.*, 2003).

Sobre os mecanismos envolvidos no processo de desenvolvimento de DNC, evidências sugerem que a hipersensibilidade originária à deservação de axônios sobreviventes do trato espinotalâmico funcionam como gatilho, principalmente se estes forem responsáveis pela transmissão de sensação térmica (Andersen *et al.*, 1995; Wasner *et al.*, 2008). Outro mecanismo também importante seria a desinibição do tálamo medial em decorrência de lesão do tálamo lateral, acarretando a destruição de neurônios gabaérgicos no núcleo talâmico pósterolateral ventral em indivíduos que sofreram AVE (Kumar e Soni, 2009; Watson e Sandroni, 2016). Já em lesões espinhais, essas alterações talâmicas ocorrem a partir da desinibição das vias nociceptivas ascendentes ao nível da lesão medular (Watson e Sandroni, 2016).

O aumento da expectativa de vida trouxe como consequência o aumento do número de pessoas atingidas por doenças cérebro vasculares. Mais de 16 milhões de pessoas no mundo são vítimas de AVE a cada ano, e dessas, 6 milhões vem a óbito (Garcia *et al.*, 2016).

Sabe-se que o risco de AVE aumenta com a idade e no Brasil estima-se que 68 mil pessoas morrem a cada ano vítimas de patologias dessa ordem, o que faz com que esta seja a principal causa de morte no país. A consequência desse fato é o grande impacto econômico e social devido às incapacidades físicas, cognitivas e dor crônica enfrentadas por pacientes sobreviventes (Portal Brasil, 2017).

O AVE é a forma mais prevalente de lesão ao SNC e por consequência, a dor pós AVE é a forma mais comum de DNC. Sua incidência está em torno de 2% a 8% dos pacientes que sofrem da doença (Andersen *et al.*, 1995).

Ao contrário da DNC pós-AVE, a dor pós-lesão medular é mais frequente em pacientes jovens, com idade em torno de 38 anos e do sexo masculino. Surgem cerca de 6 a 8 mil novos casos por ano no Brasil e a idade dos indivíduos acometidos está entre 20 a 40 anos. Dentre as causas mais comuns de lesão medular estão quedas e acidentes automobilísticos, seguidos de ferimentos por arma de fogo, mergulho em águas rasas e outros (Campos *et al.*, 2008).

O diagnóstico de DNC nestes pacientes costuma ser mais difícil de ser realizado uma vez que eles desenvolvem dores de diversas origens como por exemplo musculoesqueléticas, viscerais, nociceptivas e neuropática periférica. Somente é considerado DNC a dor em regiões abaixo do nível da lesão medular (Watson e Sandroni, 2016).

Conforme mencionado anteriormente, a DNC pode surgir mesmo após meses da lesão. Estima-se que até 31% dos pacientes com lesões dessa ordem venham a desenvolver DNC após 12 meses do trauma (Finnerup *et al.*, 2014).

O tratamento da dor em decorrência de lesão medular costuma ser de difícil resolução. Algo em torno de 6% conseguem redução, enquanto que metade dos pacientes relata piora na intensidade e na frequência (Störmer *et al.*, 1997). A dor que surge logo nos primeiros meses e que se localiza na altura da lesão, tem maiores chances de ser resolvida (Finnerup *et al.*, 2014).

Muitos estudos de imagens têm sido utilizados com o propósito de evidenciar lesões em regiões importantes para o processamento central da dor, como tronco cerebral, tálamo, córtex sensitivo primário, giro do cíngulo anterior, insula e medula espinhal. Estes estudos indicam a ocorrência de aumento do fluxo sanguíneo em uma ampla região que compreende a profundidade da fissura de Sylvius, o opérculo parietal e frontal, estendendo-se da ínsula anterior para a segunda área somatossensorial (SII) e córtex parietal associativo (Peyron *et al.*, 2000).

Estudos mostram a ativação de algumas áreas cerebrais como: córtex somatossensitivo primário e secundário (S1 e S2), córtex insular (CI), córtex do cíngulo anterior (CCA), córtex motor (CM), córtex pré-frontal (CPF), amígdala, tálamo, hipocampo e cerebelo, em resposta à dor, e indicam que nenhuma área sozinha é responsável pelo processamento da dor crônica e suas morbidades (Moisset e Bouhassira, 2007; Martucci *et al.*, 2014). Segundo Geha e Apkarian (2005), o aspecto sensorial e discriminativo da dor parecem estar associados a ativação do tálamo lateral, S1, S2, CI anterior, enquanto que CCA, CI posteriores, componentes do sistema límbico, parecem

estar associados ao componente emocional da dor. Alguns estudos de PET em pacientes com alodínea sugerem que DN espontânea está associada à atividade talâmica, inferindo uma dimensão emocional da dor (Moisset e Bouhassira, 2007).

Embora não seja uma tarefa simples delimitar essas áreas, uma vez que há aumentos significativos de fluxo sanguíneo que se estendem sagital e verticalmente em regiões adjacentes do cérebro, mais de 50% dos estudos indicam aumento do fluxo sanguíneo no córtex insular e SII na presença de estímulos que provocam dor (Casey *et al.*, 1994; Binkofski *et al.*, 1998; Baciú *et al.*, 1999; Becerra *et al.*, 1999).

Uma outra área muito semelhante anatômica e funcionalmente e que junto com a ínsula comporia uma unidade funcional é o opérculo parietal. Acredita-se que esta região seja capaz de alterar a sensibilidade central relacionada à dor neuropática crônica, levando ao alívio da dor (Ciampi De Andrade *et al.*, 2012).

3.1.3 Tratamento medicamentoso e Estimulação Magnética Transcraniana

Segundo Oliveira (2009), os medicamentos atualmente utilizados no tratamento de DN, classificados como de primeira linha, ou seja, com alto grau de confiança e que derivam de resultados fiéis a partir de estudos randomizados são: gabapentina, antidepressivos tricíclicos, adesivos de lidocaína, analgésicos opióides e tramadol.

Sabe-se que essas medicações, embora classificadas como de primeira linha, causam diversos efeitos colaterais, interferindo no sono, provocando edemas, náuseas, alteração do ritmo cardíaco, constipação, boca seca, alterações cognitivas e dependência. Além disso, menos da metade dos pacientes que fazem uso das medicações atualmente disponíveis para tratamento, conseguem alívio de mais de 50% dos sintomas de dor. Estudos mostram que o número de pacientes com DN necessários para redução dos sintomas, ou seja, o número necessário para tratar (NNT) em mais de 50% é de 2,2 no caso dos antidepressivos tricíclicos, 3,7 para a gabapentina, 2,5 para oxicodona e 3,4 para o tramadol (Ribbers *et al.*, 2003).

No caso de pacientes que continuam a sentir dores após terem sido testados todas as opções disponíveis para tratamento, a administração de medicamentos de segunda linha é mais uma alternativa. Entretanto, estes são considerados de confiança moderada podendo surtir efeito em algumas situações, porém ainda não há publicações suficientes a respeito (Dworkin *et al.*, 2003).

Devido a esse quadro, novas drogas têm sido propostas como: anticonvulsivantes, antidepressivos, drogas canabinóides, agonistas adrenérgicos alfa 2 e anestésicos (Oliveira, 2009) .

Apesar dos avanços farmacológicos disponíveis atualmente para tratamento de DN, a maioria dos pacientes se comporta de forma refratária a medicação, não conseguindo grandes avanços no que se refere à remissão dos sintomas da dor e consequentemente da qualidade de vida. Sabe-se que 40% dos pacientes com DNC são farmacoresistentes e, além disso, estudos sobre dor costumam considerar “respondedores”, somente aqueles que conseguem um ganho entre 30 a 50 % de alívio da dor (Hansson *et al.*, 2009).

Neste contexto, a EMT é uma nova intervenção terapêutica que vem se mostrando eficaz no tratamento de diversas patologias de ordem neuropsiquiátricas (Boggio *et al.*, 2006). Entre 2008 e 2012, aprovou-se o uso clínico da Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMTr) em vários países do mundo, incluindo os EUA para tratamento de pacientes com depressão grave. No Brasil, esta ferramenta tem sido utilizada no tratamento da depressão e alucinações auditivas na esquizofrenia (Brunoni *et al.*, 2010).

Atualmente muitos estudos tem conduzido a EMTr para o tratamento de dores crônicas (Cruccu *et al.*, 2007; Chen *et al.*, 2008; Rossi, Hallett, *et al.*, 2009) sendo utilizada tanto como ferramenta neurofisiológica para a realização de potenciais evocados motores e mensuração da excitabilidade cortical (Lefaucheur, 2006; Lefaucheur *et al.*, 2006; Chen *et al.*, 2008; Mhalla *et al.*, 2010), como no tratamento de doenças psiquiátricas e neurológicas como dor neuropática, fibromialgia (Mhalla *et al.*, 2010; Mhalla *et al.*, 2011) e síndrome complexa de dor regional (Picarelli *et al.*, 2010).

A EMTr refere-se a estímulos magnéticos emitidos a intervalos regulares e que produz um campo magnético capaz de induzir uma carga elétrica através da membrana neuronal. Essa corrente, atravessa o escalpe, gerando linhas de campo perpendiculares ao plano da bobina (Hallett, 2000).

Quando são empregadas frequências maiores que 1Hz, a EMTr é denominada de alta frequência, ou “rápida” e quando frequências menores são utilizadas, a EMTr é considerada de baixa frequência, ou “lenta”(Ziemann *et al.*, 1998).

Em geral, a EMTr de baixa frequência promove diminuição temporária de excitabilidade do córtex motor, enquanto o efeito oposto é obtido com EMTr de alta frequência (Chen e Seitz, 2001).

A EMT pode ser tanto invasiva quanto não invasiva. Dentro da técnica de estimulação não invasiva e que, portanto, não envolvem procedimentos cirúrgicos, existem duas modalidades: superficial ou profunda. A estimulação superficial é realizada com bobina circular ou em formato

de oito e seu poder de alcance gira em torno de 1,5 a 3 cm de profundidade. Já a estimulação profunda pode tanto ser invasiva, quando são implantados eletrodos em áreas específicas e profundas do cérebro através de procedimento cirúrgico, quanto não invasiva, quando são utilizadas bobinas em formato H ou duplo cone. O poder de alcance dessa bobina é algo em torno de 8 cm de profundidade, sendo possível portanto, estimular áreas mais profundas do cérebro (Rossi *et al.*, 2009).

Sabe-se que a estimulação cortical superficial é capaz de provocar efeitos analgésicos por meio da EMT. O córtex motor primário é o alvo mais amplamente utilizado para a modulação da dor, assim como o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) (Mylius *et al.*, 2012). Entretanto, segundo um artigo de revisão sobre o efeito da EMT em dor crônica feita por Galhardoni *et al.* (2015), essa técnica promove de 20% a 50% de diminuição da dor em 20% a 65% dos pacientes. Um estudo duplo-cego controlado por placebo, realizado por Oliveira (2014) com 23 pacientes com dor neuropática central pós AVE concluiu que o uso do córtex motor primário (CMP) e do CPFDL esquerdo como alvo da EMTr superficial não é eficaz no alívio da dor nestes pacientes. Além disso, em muitos casos, o efeito da EMT sobre a redução da dor não é suficientemente duradouro para causar alívio e não funciona em todas as síndromes dolorosas de forma eficiente havendo, portanto, a necessidade de novos estudos com estimulação de outras áreas cerebrais e ainda, com novos parâmetros de estimulação (Ciampi De Andrade *et al.*, 2012). Embora ainda o uso dessa ferramenta esteja engatinhando no sentido de buscar parâmetros ideais para alívio da dor, estudos apontam que frequências de estimulação mais elevadas (> 5 Hz), maior número de estímulos (> 500) e múltiplas sessões (> 1) produzem melhores resultados (O'Connell *et al.*, 2010) e nesse sentido a EMT vem se mostrando uma ferramenta alternativa, não invasiva, no tratamento de diversas condições neuropsiquiátricas, incluindo dores crônicas de origem neuropática, como a fibromialgia (Mhalla *et al.*, 2011).

Muitas doenças neuropsiquiátricas apresentam como sintoma comum comprometimento cognitivo, contribuindo ainda mais para uma piora na qualidade de vida dos pacientes. Trabalhos científicos têm apontado a eficácia terapêutica e o poder de reativação cognitiva da EMTr com resultados promissores. Esses estudos tem demonstrado que a EMTr é uma técnica útil no mapeamento de áreas do córtex cerebral com potencialidade para induzir alterações plásticas em redes neurais que podem facilitar a reabilitação cognitiva no tratamento de pacientes com alterações do SNC (Demirtas-Tatlidede *et al.*, 2013).

Sabe-se que doenças neurológicas também são capazes de provocar alterações cognitivas e pacientes com dor crônica apresentam prejuízos principalmente em relação à capacidade de concentração e memória (Etherton e Tapscott, 2015). Entretanto, até o momento, pouco se sabe a respeito dos efeitos da EMT profunda (EMTp) sobre as funções cognitivas dos pacientes submetidos à este tipo de intervenção, uma vez que esta tem sido uma área ainda pouco explorada. Os estudos controlados realizados até o momento incluem um programa reduzido de sessões de estimulação, com amostra, muitas vezes, pouco expressivas ou uso de poucos instrumentos para verificar aspectos cognitivos. Acredita-se que seja de grande valia um estudo sobre o assunto a fim de se verificar a segurança cognitiva desse tipo de intervenção.

3.2. Funções Cognitivas

O cérebro é capaz de desempenhar inúmeras funções, entretanto, foram selecionadas apenas as funções cognitivas relacionadas ao estudo e que serão explicadas abaixo.

3.2.1 Funções Executivas

Por Funções Executivas (FE), entende-se o conjunto de capacidades que permitem ao indivíduo modelar seu comportamento a fim de atingir metas, resolver problemas, alterar ou inibir comportamentos ou pensamentos de acordo com o contexto ou situação ao qual está inserido (Tonietto *et al.*, 2011). Estas habilidades estariam diretamente relacionadas às regiões pré-frontais e suas conexões com outras áreas cerebrais corticais e subcorticais. Estando esta área comprometida, pode haver alterações de raciocínio, pensamento concreto ou inflexibilidade, impulsividade, apatia, diminuição da capacidade de autocrítica, dificuldades em planejar e organizar atividades diárias, perseverança, agressividade, desinibição e confabulação (Miotto, 2012).

Uma das principais dificuldades em relação às FE é quanto à correlação neuroanatômica. Para Luria (1981) os lobos frontais seriam os responsáveis pela programação, verificação, controle e execução dos comportamentos além da supervisão, controle e integração das demais atividades cerebrais. Entretanto, vale lembrar que os lobos frontais ocupam uma grande área cerebral e parece improvável que estes exerçam apenas uma função cognitiva.

Brodal (1984) propôs uma divisão dos lobos frontais em 3 regiões principais: cortex pré-central (CPC), cortex pré-motor (CPM) e cortex pré-frontal (CPF) e concluiu que este último estaria mais diretamente relacionado à FE.

O CPF pode também ser dividido em três partes: CPF lateral, córtex órbito-frontal e cingulado anterior. A primeira porção, ou seja, CPF lateral estaria ligada à seleção e amplificação de representações necessárias à tarefa e ainda, habilidades para ignorar distrações. Já a segunda área, o córtex órbito-frontal, estaria ligada ao comportamento socialmente orientado e que se altera de acordo com interações com outros e que, portanto, estariam relacionadas ao afeto e reações emocionais (Gazzaniga *et al.*, 2002). Por fim, a terceira área e que também é parte do sistema límbico, ou seja, o cingulado anterior, atuaria no monitoramento do CPF lateral, auxiliando na modulação da resposta autonômica em situações de dor ou medo, além de mediar as interações entre as memórias operacional e de longo prazo no comportamento intencional, sustentando a atenção em situações conflitantes e detectando erros de execução (Santos, 2004).

Como é possível perceber, devido à complexidade hierárquica e estrutural dos lobos frontais, é preciso cuidado ao fazer associações quanto aos aspectos funcionais e neuroanatômicos, até porque, sabe-se que danos em outras áreas cerebrais podem ter como consequência alterações cognitivas e de comportamento semelhantes aos de pacientes com lesões frontais (Baddeley e Della Sala, 1998). Outro aspecto importante a ser levado em consideração é que as FE não são exclusividade dos lobos frontais e ainda, estes interagem com hipocampo, cerebelo e gânglios da base e em cada um desses casos, serve a aspectos específicos, sem falar dos aspectos neuroquímicos que exercem também forte influência sobre o funcionamento executivo (Gazzaniga *et al.*, 2002).

Diante dessa complexidade de fatores, existem diversos modelos teóricos que buscam definir e agrupar o conjunto de habilidades que compõem o funcionamento executivo. Segundo Majolino (2000) estas seriam: resolução de problemas; organização estratégica; decisão; inibição seletiva do comportamento; flexibilidade cognitiva; seleção, checagem e controle de comportamentos; memória operacional e outras. Em outro modelo proposto por Matter (1999) buscou-se incorporar neuroanatômica e cognitivamente teorias baseadas no funcionamento do lobo frontal e assim, as FE estariam relacionadas ao comportamento de iniciativa; controle inibitório; manutenção do comportamento; organização de ações e pensamentos; criatividade; fluência verbal e flexibilidade cognitiva, além de monitoração e modificação do próprio comportamento.

A atenção, em suas mais diversas modalidades, é uma função cognitiva relacionada ao funcionamento executivo e é uma atividade à qual se processa ativamente uma quantidade limitada de informação a partir da enorme quantidade de estímulos disponível por meio dos sentidos, da memória armazenada e de outros processos cognitivos, incluindo processos conscientes e inconscientes. É a capacidade de responder predominantemente aos estímulos significativos em

detrimento de outros, fazendo uma seleção para facilitar o processamento. É compreendida como uma função crucial que permite a interação eficaz do indivíduo com o seu ambiente, além de subsidiar a organização dos processos mentais (Gil, 2002; Lezak, 2012; Lima, 2005; Sternberg, 2010). Está ligada ao funcionamento executivo e pode ser classificada em três tipos: sustentada, alternada e seletiva (Mirsky *et al.*, 1991). Por atenção sustentada se entende a capacidade de identificar e responder a estímulos por um período prolongado de tempo. Segundo Miotto (2012), os testes mais comumente utilizados e que são específicos para avaliação deste tipo de atenção são: Atenção Concentrada - AC (Cambraia, 1967), Teste D2: Atenção Concentrada (Brickenkamp, 1990), *Continuous Performance Test* – CPT (Riccio *et al.*, 2004) e *Test of Everyday Attention* – TEA (Robertson, 2006).

Quando se pretende avaliar a capacidade de prontidão do indivíduo para atender a dois ou mais estímulos alternadamente, ou seja, a atenção alternada, pode-se utilizar testes como o *Trail Making Test A/B* – TMT A/B (Reitan, 1992), Teste de Trilhas Coloridas (Rabelo *et al.*, 2010) e *Symbol Digit Modalities Test* (Smith, 1973) (Strauss e Spreen, 2006).

A atenção seletiva, diz respeito à capacidade de direcionar e manter a atenção a um determinado estímulo em detrimento de outros não relevantes. Para avaliar esta capacidade, podem-se utilizar testes como o TEA. O teste TEA é um teste ecológico, ou seja, que se utiliza de estímulos semelhantes ao da vida real e que é capaz de verificar diversas modalidades da atenção (Miotto, 2012).

A fluência verbal é uma atividade relacionada ao funcionamento executivo e caracterizada pela capacidade de um indivíduo de realizar um conjunto de comportamentos de acordo com regras pré-estabelecidas, podendo estas serem verbais ou não verbais (Becker *et al.*, 2014).

A memória operacional corresponde a um conjunto de processos que permite armazenar e manipular informações temporárias e realizar tarefas cognitivas complexas como a compreensão da linguagem, a leitura, a aprendizagem ou o raciocínio. A memória operacional é um tipo de memória de curto prazo (Baddley, 1998).

Outra função pertencente ao funcionamento executivo, o controle inibitório, envolve processos de controle do comportamento, da atenção e dos pensamentos e emoções, promovendo assim a inibição de comportamentos ou rotinas automáticas e a implementação de rotinas controladas (Diamond, 2013). Já, a velocidade de processamento pode ser definida como a capacidade que o indivíduo tem em manter o foco atencional em tarefas simples realizadas de forma automatizada e rápida (Primi, 2003). Ou seja, representa a capacidade do indivíduo de sustentar a

atenção naquilo que está desempenhando de modo a refletir na velocidade psicomotora e mental, concluindo a tarefa de maneira rápida e eficiente. (Lopes *et al.*, 2005).

Os instrumentos mais utilizados para avaliar FE são: Fluência Verbal Nominal e Categórica, Teste *Wisconsin* de Classificação de Cartas, *Stroop Test*, *Trail Making Test A/B* (TMT A/B), Trilhas Coloridas, Atenção Concentrada (AC), D2, Códigos – WAIS-III, *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome* (BADS), *Hayling and Brixton Tests*, Torre de Hanoi, Torre de Londres, *Delis-Kaplan Executive Function System* (D-KEFS), *go-no-go*, Dígitos – WAIS-III (Miotto, 2012). Para se medir a velocidade com que o cérebro processa as informações pode-se utilizar tarefas como Códigos - WAIS-III, Procurar Símbolos da Escala – WISC-IV, ou ainda, nomeação rápida de estímulos, testes que envolvam tempo ou tarefas de *go-no-go* (Rucklidge e Tannock, 2002; Willcutt *et al.*, 2005; Shanahan *et al.*, 2006; Wodka *et al.*, 2007).

3.2.2 Funções Mnésticas

A aprendizagem e a memória fazem parte dos mecanismos capazes de promover mudanças no comportamento. A aprendizagem permite a aquisição do conhecimento, entretanto é a memória que codifica, armazena e evoca a informação adquirida (Gazzaniga *et al.*, 2006; Kandel *et al.*, 2003).

A memória não é algo que possa ser compreendido como um sistema único. Dessa forma, vários modelos teóricos e métodos de avaliação foram sendo aprimorados e desenvolvidos. Atualmente, os estudos indicam que há inúmeros e complexos sistemas mediados por diversos circuitos e mecanismos neurais envolvidos (Squire, 2002; Baddeley, 2000).

O modelo mais influente é o de Atkinson e Shiffrin (1968), também conhecido como modelo modal. Segundo este modelo, a informação passa por três estágios que são interligados. Primeiramente a informação é registrada por uma série de depósitos sensoriais e esta é armazenada. Posteriormente, passa para um depósito de curto prazo e de capacidade limitada que por fim se comunica com um depósito de longo prazo e de capacidade ilimitada.

A memória de curto prazo possui capacidade limitada, engloba a análise de informações sensoriais em áreas cerebrais específicas e um tempo de permanência limitado de um a dois minutos. Isso significa que quando armazenadas na memória de curto prazo, somente um número restrito de informações pode ser reproduzido, podendo estas serem verbais ou visuais. Esse sistema de memória não constitui um sistema passivo de estocagem, pois, além da capacidade de estocar, é capaz de manipular as informações, possibilitando a realização de tarefas como raciocínio,

compreensão e resolução de problemas. Por apresentar essas características, passou a ser definida como memória operacional (Gil, 2002).

A memória de longo prazo permite a conservação das informações devido à codificação e estocagem organizada através de associações multimodais como semânticas, espaciais, temporais e afetivas. A partir desse sistema de memória é possível aprender novas informações, sendo que sua consolidação é variável uma vez que depende da importância emocional e de repetições. Diferentemente da memória de curto prazo que requer o funcionamento do lobo frontal, a memória de longo prazo requer o funcionamento do circuito de Papez, possui capacidade ilimitada de informações e pode ser implícita ou explícita (Gil, 2002).

Por meio da memória implícita, o indivíduo é capaz de aprender gradualmente uma habilidade perceptomotora através da repetição, independentemente da consciência ou de experiências anteriores (Miotto, 2012; Nery-Barboza e Barbosa, 2016).

A memória explícita pode ser subdividida em: memória semântica e episódica. A memória semântica se refere ao conhecimento fornecido pelo ambiente, pelos objetos, linguagem e conceitos. Já a memória episódica, diz respeito às experiências pessoais, eventos, tempo e lugar (Nery-Barboza e Barbosa, 2016).

Os testes mais comumente utilizados para avaliação dos diferentes tipos de memória são: *Hopkins Verbal Learning Test- Revised* - HVLTL, *Rey Auditory Verbal Learning Test* – RAVLT, *California Verbal Learning Test* – II – CVLT-II, Teste de Memória Lógica I e II da *Wechsler Memory Scale* - III que avaliam memória episódica imediata e tardia. No plano visual, tem-se: *Brief Visuospatial Memory test Revised* – BVMT-R e Figura de Rey. O *Rivermead Behavioural Memory Test* – RVBMT é uma bateria ecológica com tarefas semelhantes às da vida diária. Para avaliar memória semântica pode-se utilizar: Vocabulário e Informação que são subtestes do WAIS-III, *Boston Naming Test* - BNT e Fluência Categórica (animais ou itens de supermercado) (Miotto, 2012).

3.2.3 Visuo-Percepção

A capacidade de visuo-percepção compreende a habilidade de identificar e reconhecer objetos através de processos visuais primários, perceptivos e associativos, considerando formas, cor, texturas, movimentos e posição (Miotto, 2012).

3.3 Funções cognitivas comprometidas na dor

A crescente prevalência de doenças relacionadas à dor, associadas às consequências econômicas e psicológicas, resultou num aumento do interesse pelos mecanismos neurobiológicos e de uma variedade de processos a ela relacionados, incluindo a cognição. Existem evidências substanciais de que a dor crônica pode também prejudicar as habilidades cognitivas.

Vários são os fatores que podem interferir no funcionamento cognitivo em pacientes com dor crônica, como por exemplo, a dor, propriamente dita, as medicações específicas para dor, alterações na qualidade do sono, bem como da qualidade de vida, e por fim, as alterações do humor (Hart *et al.*, 2000; Grisby *et al.*, 1994; Schnurr e Macdonald, 1995; Sardá *et al.*, 2005).

Segundo Sardá *et al.* (2005), sujeitos com dor crônica podem apresentar alterações cognitivas como prejuízos de memória e atenção, concentração e tempo de reação, que poderiam ser explicados tanto pelo uso de psicofármacos quanto pelos estados emocionais como estresse, depressão e ansiedade, muitas vezes, vividos por estes doentes. Além disso, estruturas neurais relacionadas ao processamento da dor também são utilizadas para o processamento das funções cognitivas e podem interferir no funcionamento da atividade cognitiva.

Embora haja carência de estudos em relação às variáveis associadas aos prejuízos cognitivos em pacientes com dor crônica, sabe-se que o desenvolvimento de quadros depressivos, comum nesses doentes, aumentam os níveis de cortisol, modificando a atividade química e a neuroplasticidade, interferindo portanto, no funcionamento cognitivo (Grigsby *et al.*, 1994; Schnurr e McDonald, 1995; Sardá *et al.*, 2005).

Cardoso-Cruz *et al.*, (2013) descobriram através de seu estudo, que a dor crônica é capaz de reduzir a quantidade de informação que circula no circuito fronto-hipocampal acarretando déficits de memória operacional.

Pacientes com dor crônica frequentemente relatam prejuízos atencionais (Muñoz e Esteve, 2005) e estudos empíricos também demonstraram déficits de atenção em pacientes com dor crônica (Bosma e Kessels, 2002; Alanoğlu *et al.*, 2005; Veldhuijzen *et al.*, 2006; Dick e Rashid, 2007; Oosterman *et al.*, 2011). A hipótese seria que a dor compete com outros estímulos que exigem atenção, limitando os recursos cognitivos e influenciando no desempenho (Grisart e Van Der Linden, 2001; Oosterman *et al.*, 2011).

Os prejuízos de memória estão entre os mais impactantes e frequentes transtornos cognitivos em indivíduos vítimas de lesões encefálicas adquiridas ou transtornos psiquiátricos, e consequentemente, este fato repercute negativamente no que se refere aos aspectos funcionais e sociais (Nair e Lincon, 2007).

Segundo Lucena *et al.*(2011) cerca de 70% das pessoas que sofreram AVE tem prejuízos de memória.

Embora o processo de como a dor afeta a memória seja pouco conhecido, acredita-se que os prejuízos de memória podem estar relacionados às diversas variáveis capazes de interferir no bom funcionamento cognitivo como já fora mencionado (Globus, 1992).

3.4 Efeitos da Estimulação Magnética Transcraniana na cognição

Em virtude da existência de uma lacuna no que se refere aos estudos com uso de técnica de EMT, superficial ou profunda, em que tenha sido realizada avaliação neuropsicológica, uma pesquisa foi realizada a fim de se fazer um levantamento de todos os estudos publicados até o momento com este perfil, com a finalidade de se verificar os efeitos do uso dessas técnicas sobre a cognição.

A tabela 1 contém estudos realizados com técnica de EMTr, superficial, onde foram utilizados pelo menos um teste para avaliação da cognição em amostra de pelo menos 10 sujeitos. Foram selecionados apenas estudos controlados. Em 9 destes estudos, não houve efeito significativo em relação aos aspectos cognitivos (Avery *et al.*, 1999; Padberg *et al.*, 1999; Loo *et al.*, 2001; Höppner *et al.*, 2003; Loo *et al.*, 2003; Hausmann *et al.*, 2004; Jorge *et al.*, 2004; Mosimann *et al.*, 2004; Boggio *et al.*, 2005; Schulze-Rauschenbach *et al.*, 2005; Avery *et al.*, 2006; Januel *et al.*, 2006; Schutter *et al.*, 2010; Huang *et al.*, 2012; Baudic *et al.*, 2013), entretanto, nenhum estudo aponta prejuízos cognitivos após uso da técnica. Melhoras no funcionamento executivo pôde ser observada em 3 estudos (Moser *et al.*, 2002; Huang *et al.*, 2013 e Spampinato *et al.*, 2013), o mesmo ocorreu em relação à memória em mais 5 dos estudos selecionados (Padberg *et al.*,1999; Hausmann *et al.*, 2004; Fitzgerald *et al.*, 2009; Turriziani *et al.*, 2012; Drumond Marra *et al.*, 2015). Shajahan *et al.*, (2002) que observaram melhorias na atenção. Melhora na concentração e velocidade psicomotora também pôde ser observada em 2 estudos (Hoppner *et al.*, 2003; Eliasanova *et al.*, 2014). Anderkova *et al.*,(2015) também observaram melhora na velocidade psicomotora em seu estudo.

Apenas o estudo realizado por Baudic *at al.*,(2013), buscou verificar os efeitos da EMTr sobre a cognição em pacientes com dor crônica. O estudo foi realizado com 20 sujeitos com fibromialgia que se submeteram ao tratamento com EMTr superficial, com utilização de bobina em formato de 8, durante 14 dias, sendo uma sessão ao dia. A bobina foi aplicada no córtex motor primário esquerdo a 10 Hz e 80% do limiar motor.

Os testes neuropsicológicos avaliaram memória episódica imediata e tardia e funções executivas como: atenção seletiva e dividida, velocidade de processamento, controle inibitório, capacidade de planejamento, resolução de problemas e capacidade de manipular informações mentalmente a fim de resolver problemas. As avaliações ocorreram no início, na semana 3 (após 7 sessões) e na semana 11 (após 11 sessões). Não foi observada melhora cognitiva do grupo ativo em relação ao grupo controle, entretanto não houve prejuízos cognitivos após utilização da técnica.

Tabela 1- Estudos com uso de EMT superficial envolvendo avaliação de funções cognitivas

Autor	Diagnóstico	Tipo de estudo	No. sujeitos	Local da EMT	Intensidade/ Frequência	No. de sessões	Tempo do programa	Testes cognitivos	Desfecho
Padberg <i>et al.</i> , 1999	Depressão	Randomizado, sham controlado	6/6/6	CPFDLe	90% Lm, 10 Hz 90% Lm, 0.3 Hz Sham	5	1sem	Teste de memória com lista de palavras	Melhora em memória verbal
Loo <i>et al.</i> , 2001	Depressão	Randomizado, sham controlado	9/9	CPFDLe	110% Lm, 10 Hz Sham	10	2sem/4sem	RAVLT, fluência verbal, VPAL, MEEM, TOL, Dígitos D/I, AMI	Sem efeito significativo
Moser <i>et al.</i> , 2002	Depressão	Randomizado, sham controlado	9/10	GFMAe	80% Lm, 20 Hz Sham	5	1sem	TMT A/B, Códigos, Stroop, COWAT, BNT, HVLT, JLO	Melhora de funções executivas
Shajahan <i>et al.</i> , 2002	Depressão	Randomizado, duplo cego	15	CPFDLe	80% Lm, 20 Hz 80% Lm, 10 Hz 80% Lm, 5 Hz	10	2sem	HVLT, fluência verbal, Traffict lights test, Dígitos D/I, DSST.	Melhora da atenção
Höppner <i>et al.</i> , 2003	Depressão	Randomizado, sham controlado	10/10/10	CPFDLe/ CPFDLd	90% Lm, 20 Hz 110% Lm, 1 Hz	10	2sem	d2	Melhora da concentração e velocidade psicomotora
Loo <i>et al.</i> , 2003	Depressão	Randomizado, sham controlado	9/10	CPFDLe/ CPFDLd	90% Lm, 15Hz Sham	15	3sem	MEEM, VPAL, HVTL, TOL, COWAT	Sem efeito significativo

Continua na próxima página

Continuação da página anterior

Mosimann <i>et al.</i> , 2004	Depressão	Randomizado, sham controlado	12/12	CPFDLe	100% Lm, 20 Hz Sham	10	2sem	MEEM, VLT, Teste de Stroop, TMT A/B e fluência de palavras	Sem efeito significativo
Hausmann <i>et al.</i> , 2004	Depressão	Randomizado, sham controlado	12/13/13	CPFDLe / CPFDLe e CPFDLd	100% Lm, 20 Hz 100% Lm, 20Hz 120% Lm, 1 Hz Sham	10	2sem	MVG, TMT, Color, Stroop test, fluência verbal fonêmica e semântica.	Melhora da memória
Jorge <i>et al.</i> , 2004	Depressão	Randomizado, sham controlado	10/10	CPFe	100% Lm, 10 Hz	10	2sem	MEEM, TMT A/B, Stroop, COWAT, RAVLT, BVRT, BNT, Token, Cubos, Teste de Bisecção de linhas	Sem efeito significativo
Avery <i>et al.</i> , 2006	Depressão	Randomizado, sham controlado	35/33	CPFDLe	110% Lm, 10 Hz Sham	15	4sem	HVLT, Codigos, Digitos D/I, TMT A/B, MSSE, COWAT, Stroop, GOAT	Sem efeito significativo
Januel <i>et al.</i> , 2006	Depressão	Randomizado, sham controlado	11/16	CPFDLd	90% Lm, 1 Hz Sham	16	4sem	GBVL, Stroop, TMT A/B, VA span, fluência verbal	Sem efeito significativo

Continua na próxima página

Continuação da página anterior

Mogg <i>et al.</i> , 2008	Depressão	Randomizado, sham controlado	29/30	CPFDLe	110% Lm, 10 Hz Sham	10	2sem	CAMCOG, MEEM, Digitos D/I, Códigos, Grooved	Sem efeito significativo
Fitzgerald <i>et al.</i> , 2009	Depressão	Randomizado, duplo cego	16/11	CPFDLe/ CPFDLd	110% Lm	3 / 4	3sem/4sem	Teste Breve de memória visual, HVLt, Dígitos D/I, COWAT	Melhora da memória verbal e fluência verbal
Turriziani <i>et al.</i> , 2012	CCL/saudáveis	crossover, cego	80/100	CFDL e/d	90% Lm, 1Hz 80% Lm, 5 Hz	1	30min(1d)	Tarefas de memória de reconhecimento	Melhora de reconhecimento da memória não verbal
Spampinato <i>et al.</i> , 2013	Depressão	Randomizado, sham controlado	12/10	CPFDLe	120% Lm, 10 Hz	20	4sem	FAB e Stroop	Melhora em funções executivas
Baudic <i>et al.</i> , 2013	fibromialgia	Randomizado, duplocego, controlado	38	CMP esquerdo	80% Lm, 10 Hz	14	21semanas	RAVLT, Digit Symbol Modalidades Test, Trilhas A e B, Stroop.	Sem efeito significativo
Eliasanova <i>et al.</i> , 2014	CCL e DA	crossover, randomizado	10	GFI	90% Lm, 10 Hz	1	1d(22min)	Teste de Trilhas, Stroop e tarefa de CVST	Melhora da atenção e velocidade psicomotora

Continua na próxima página

Continuação da página anterior

Anderkova <i>et al.</i> , 2015	CCL e DA	crossover, randomizado, controlado	8/12	GFI e GTS	90% Lm, 10Hz	1	1d(22min)	TMT, Stroop, CVST	Melhora da velocidade de processamento
Drumond Marra <i>et al.</i> , 2015	CCL	duplo-cego, controlado	34	CFDL esquerdo	110% Lm, 10 Hz	10	5sem	MEEM,RVBMT, Memoria Lógica I e II (esc. Wechsler de Memoria),RAVLT, Dígitos,Sequência de Números e Letras (Wais – III), TMT A/B, Fluência Verbal e Stroop	Melhoria da memória diária por pelo menos 1 mês.

Legenda: COWAT: *Controlled Oral Word Association Test*, CAMCOG: *Cambridge Cognitive Examination*, CPFDL: *Cortex Pre Frontal Dorso Lateral*, CVST: *Complex Visual Scene Encoding Task*, DSST: *Digital Symbol Substitution Test*, D/I: *Direto/Inverso*, FAB: *Frontal Assessment Battery*; GBVL: *Grober and Buschke Verbal Learning*, GOAT: *Galveston Orientation and Amnesia Test*, HVLT: *Hopkins Verbal Learning Test*, JLO: *Judgment of Line Orientation*, Lm: *Limiar Motor*, e: *esquerdo*, MEEM: *Mini Exame do Estado Mental*, MVG: *Muenchner Verbaler Gedaechtnistest*, d: *direito*, EMT: *estimulação magnética transcraniana*, RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test*,RVBMT: *Rivermeade Behavioral Memory Test*, TMT A/B: *Trail Making Tests A and B*, TOL: *Tower of London*, VA span= *Visual Attention Span*; VLT: *Verbal Learning Task*, VPAL: *Visual Paired Associates Learning*, WCST: *Wisconsin Card Sorting Test*.

A Tabela 2 contém os estudos realizados com técnica de EMT profunda não invasiva que se utilizaram de pelo menos um teste para avaliação cognitiva em amostra de pelo menos 15 sujeitos. Foram selecionados apenas estudos duplo-cego, controlados.

Solé-Padulles *et al.* (2006), realizou um estudo duplo-cego com 39 indivíduos com queixas de memória há pelo menos um ano, com idade acima de 50 anos, não diagnosticados com demência. A bobina foi posicionada sobre o córtex motor primário esquerdo. Para a sessão de EMT ativa, a bobina foi ligeiramente desviada para o plano da cissura inter-hemisférica e movida anteriormente para aproximadamente 5 cm até o córtex pré-frontal. Para a condição sham, a bobina foi posicionada tangencialmente à cabeça, com sua borda repousando sobre o couro cabeludo. Para verificar os aspectos cognitivos, foram utilizadas tarefas que avaliaram a memória associativa em ambos os grupos. Os resultados mostraram que o grupo ativo melhorou em comparação com o grupo sham no que se refere à memória associativa, inclusive revelando aumento do fluxo sanguíneo nas áreas ativadas durante as tarefas demonstradas através de exame de Ressonância Magnética Funcional realizada antes e após a sessão de EMT.

Resultados positivos acerca da segurança do uso da técnica de EMT profunda sob o ponto de vista da cognição foram observados em um estudo realizado por Levkovitz *et al.*, 2007. O estudo contou com uma amostra de 35 sujeitos saudáveis que foram aleatoriamente divididos em 4 grupos de tratamento: bobina H1 (n = 9), H2-bobina (n = 9), bobina em formato de 8 (n = 8) e um grupo H2-sham (n = 9). Os seguintes parâmetros de estimulação foram adotados: 110% do limiar motor, sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo com trens de pulsos simples (dia 1), 10 Hz (dia 3) ou 20 Hz (dia 5). Foi utilizada a *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB) (Robbins *et al.*, 1994) que visou avaliar: tempo de reação, memória operacional espacial, memória de reconhecimento espacial e de memória de reconhecimento de padrões. Os resultados indicam que não houve nenhuma deterioração nas funções cognitivas, exceto um efeito transitório do grupo bobina H1 na memória de reconhecimento espacial no primeiro dia de EMT, porém esse fato não ocorreu nos dias seguintes. Por outro lado, houve melhora da memória operacional espacial, ainda que transitoriamente, no grupo que recebeu tratamento com bobina H2.

Um estudo realizado por Hayward *et al.*, 2007, cujo objetivo foi analisar o efeito da EMTp no funcionamento do CCA em indivíduos saudáveis, utilizou apenas o Teste de Stroop para verificar a cognição. Foi utilizado intensidade de 110% do limiar motor (Lm) de cada participante, a uma frequência de 10 Hz. A corrente inicial da bobina foi aplicada na direção ântero-posterior, com os laços da bobina lateralmente à linha média. O número máximo de trens de pulso administrado em um minuto foi 20.

Os resultados da pesquisa indicaram que EMT na região frontal mediana reduziram o fluxo sanguíneo cerebral em CCA mais ventral, entretanto não houve interação significativa entre a tarefa de Stroop e a EMT.

Levkovitz *et al.* (2009) pesquisaram a eficácia do uso da técnica de EMT profunda em pacientes com depressão refratária. O estudo contou com uma amostra de 65 pacientes e utilizou 3 tipos de bobina do tipo H (H1, H2 e H1L). A mostra foi dividida em 4 grupos onde cada um seguiu um parâmetro diferente de estimulação. Sabe-se que a bobina H2 induz estimulação bilateral, a bobina H1, induz maior estimulação sobre o CPF esquerdo e a bobina H1L, induz estímulos exclusivamente sobre o CPF esquerdo. O quarto grupo recebeu estimulação com bobina H1L e diferiu unicamente em intensidade de estimulação. O programa contou com 20 sessões diárias de estimulação durante 4 semanas consecutivas (5 por semana). Os trens foram administrados à 20 Hz com intensidade de 120% do Lm, sendo diferente apenas no grupo que recebeu estimulação através da bobina H1L cuja intensidade foi de 110% do Lm. Para a avaliação cognitiva foi utilizada a *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB) (Robbins *et al.*, 1994) que também foi aplicada em um grupo de 20 pacientes saudáveis e que constituiu o grupo controle. A bateria neuropsicológica foi projetada para diferenciar as funções dorsolateral, medial superior e ventrolateral potencialmente afetadas pelo tratamento de EMT profunda e avaliou: atenção sustentada, memória visuoespacial, memória operacional, planejamento e controle motor, e velocidade psicomotora. Os achados deste estudo indicaram que o uso de EMT profunda, nos parâmetros acima mencionados, é segura do ponto de vista da cognição, uma vez que embora não tenha revelado melhorias significativas do ponto de vista da cognição, também não mostrou prejuízos em nenhum dos domínios.

Um estudo realizado por Harel *et al.*, 2011, avaliou a segurança da estimulação cerebral profunda através do uso de bobina H1 como tratamento para depressão bipolar (DBP). Para isso foram selecionados 19 pacientes diagnosticados com DBP e em tratamento com medicação psicotrópica que foram submetidos a sessões diárias de EMT profunda em córtex pré-frontal, durante 4 semanas consecutivas, a uma frequência de 20 Hz. Como medida de segurança foi utilizada a bateria CANTAB de testes cognitivos que avaliaram velocidade psicomotora, memória visuoespacial, atenção sustentada e memória operacional espacial. Os testes foram aplicados também em 20 sujeitos saudáveis e serviu de grupo controle, embora estes não tenham recebido nenhum tipo de tratamento através de EMT. As avaliações ocorreram antes da primeira sessão de estimulação, após as 10 primeiras sessões e ao término do programa. Os resultados indicaram que

não só não houve deterioração do funcionamento cognitivo dos pacientes como houve melhora no tempo de reação e na memória operacional espacial, embora essa melhora não tenha sido correlacionada com a diminuição da gravidade da depressão.

Bersanie colaboradores (2013) avaliaram através de um estudo de caso, os efeitos da EMT profunda em uma paciente de com depressão bipolar cujos sintomas depressivos eram resistentes à medicação. Foram aplicadas 20 sessões diárias de EMT profunda com intensidade de 120% do Lm, a uma frequência de 18Hz durante 4 semanas. Para avaliação cognitiva foi aplicado o MEEM. Após o término do programa de estimulação a paciente apresentou aumento no escore do teste, havendo melhora quanto à orientação temporo-espacial.

Resultados semelhantes puderam ser observados também em um estudo de caso realizado por Harvey *et al.* (2015) com uma paciente depressiva. Foram aplicados os mesmos parâmetros de intensidade, frequência, número de sessões e tempo do programa. Para avaliação cognitiva foram usadas tarefas do n-back cujo objetivo é avaliar a memória operacional. Ao término do programa foi possível observar melhora quanto à essa função.

Melhora da fluência fonêmica verbal e da linguagem escrita foram observados em um estudo de caso realizado por Trebbastoni *et al.* (2013) cujo paciente, um homem de 50 anos, com humor deprimido e prejuízos atencionais, passou a apresentar dificuldades leves caracterizadas por simplificação de vocabulário, balbuciação e anomias. Posteriormente, as mesmas dificuldades também foram evidentes na linguagem escrita, evoluindo para dificuldades na compreensão de ordens mais complexas. A EMT foi administrada sobre o CPFDL esquerdo com uso de bobina H, com intensidade de 100% do limiar motor. Foram realizadas aleatoriamente duas estimulações ativas e duas estimulações sham como controle. Cada ciclo durou 20 minutos durante 5 dias consecutivos por um período de 69 dias, a uma frequência de 20 Hz. Para testar cuidadosamente os efeitos cognitivos da estimulação cerebral, foram aplicados o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (Folstein *et al.*, 1975), bateria de avaliação frontal (FAB) e teste de fluência verbal fonêmica. Os resultados do estudo demonstraram que houve melhora da fluência fonêmica verbal e da linguagem escrita, além de redução significativa no número de erros sintáticos, semânticos e gramaticais escritos pelo paciente após a aplicação da estimulação ativa quando comparada às condições basais e sham.

Um estudo realizado por (Krause *et al.*, 2012) com uma amostra de 16 sujeitos saudáveis, utilizou tarefas que envolvem Teoria da Mente para verificar os efeitos da EMT profunda sob os aspectos cognitivos e afetivos. Os participantes completaram duas sessões com pelo menos uma

semana de intervalo. Uma sessão envolveu a administração de EMT profunda ativa, enquanto a outra envolveu administração de estimulação sham. Metade dos participantes recebeu estimulação ativa na primeira sessão através de bobina H direcionada para cortex pre frontal medial, com 110% do limiar motor e frequência de 1 Hz. Os resultados do estudo mostraram que a técnica não influenciou no desempenho global das tarefas cognitivas e nem das afetivas.

Outro estudo randomizado, duplo cego, cuja amostra contou com 30 sujeitos com esquizofrenia, verificou a eficácia do tratamento com EMT profunda em sintomas negativos e déficits cognitivos da esquizofrenia. Foram administradas 20 sessões diárias de EMT profunda a 20 Hz e 120% do limiar motor. O desempenho neuropsicológico foi avaliado antes do início do tratamento e após as sessões de EMT, através da bateria CANTAB que avaliou os seguintes domínios: velocidade psicomotora, tempo de reação, memória visuo-espacial, memória de reconhecimento de padrões, atenção concentrada, velocidade de processamento de informação visual, memória operacional espacial. Não foram encontradas diferenças entre a pontuação dos grupos em qualquer dos testes cognitivos em relação à primeira avaliação ou após as sessões de EMT (Rabany *et al.*, 2014).

Rapinesi *et al.* (2015), demonstraram melhora quanto à memória verbal, linguagem, memória visuo-espacial, velocidade de processamento e flexibilidade mental em um estudo de caso realizado com uma paciente com depressão. Foram realizadas 20 sessões diárias de EMT com uso de bobina H, a 20Hz e 110% do Lm em CPF por um período de 4 semanas.

Por fim, Myczkowski *et al.* (2018) realizou um estudo com 43 sujeitos a fim de verificar os efeitos da EMT com uso de bobina H1 em um estudo randomizado, duplo-cego, sham-controlado, que investigou a eficácia da técnica em pacientes com depressão bipolar. O estudo teve duração de 8 semanas, abrangendo 4 semanas de 20 sessões diárias de estimulação e um seguimento de 4 semanas sem sessões de EMT. Foi utilizada frequência de 18Hz e 120% do Lm em CPFDL esquerdo e o desfecho do estudo foi melhora da atenção, velocidade de processamento, memória operacional, controle inibitório, linguagem, memória verbal imediata e tardia, mas que ocorreu ao longo do tempo e independentemente do grupo de intervenção e da melhora da depressão.

Tabela 2 - Estudos sobre EMT profunda não-invasiva, envolvendo testes cognitivos

Autor	Diagnóstico	No. de sujeitos	Tipo de estudo	Tipo de bobina, alvo, frequência, intensidade e no. de total de pulsos	No. de sessões	Tempo do programa	Testes Utilizados	Desfecho
Solé-Padulles <i>et al.</i> , 2006	queixas de memória	39	duplo-cego, sham controlado	duplo-cone, CPe, 5Hz, 80%Lm,	1	1d	Tarefas de memória associativa	Melhora transitória da memória associativa
Levkovitz <i>et al.</i> , 2007	Saudáveis	35	duplo-cego, sham controlado	H1, H2, formato de 8, CPFDL, pulso simples(1d)/10Hz 3d)/20Hz(5d), 110%Lm	5	5d	Subtestes da bateria CANTAB	Prejuízo transitório da memória de reconhecimento espacial (grupo H1), melhora na memória de trabalho espacial (Grupo H2)
Hayward <i>et al.</i> , 2007	Saudáveis	15	controlado por placebo	duplo-cone, CPm, 10Hz, 110%Lm	1	nd*	Teste de Stroop	Sem efeito significativo
Levkovitz <i>et al.</i> , 2009	depressão	65	controlado por placebo	H1,H2,H1-L, CPF, 20Hz,110% Lm (H1-L)/120%Lm (H1,H2)	20	4sem	Subtestes da bateria CANTAB	Sem efeito significativo
Harel <i>et al.</i> , 2011	depressão bipolar	19	Controlado por placebo	H1, CPF, 20Hz,100% Lm	20	4sem	Subtestes da bateria CANTAB	melhora no tempo de reação e na memória de trabalho espacial
Krause <i>et al.</i> , 2014	Saudáveis	16	Sham controlado	H1, CFm, 1Hz, 110% Lm	2	2d	Tarefas envolvendo aspectos afetivos e cognitivos de teoria da mente	Sem efeito significativo

Continua na próxima página

Continuação da página anterior

Rabany <i>et al.</i> , 2014	esquizofrenia	30	duplo-cego, sham controlado	H1, CPF, 20Hz, 110% Lm	20	4sem	Subtestes da bateria CANTAB	Sem efeito significativo
Myczkowski et al., 2018	Depressão em Transtorno Bipolar	43	Duplo-cego Sham controlado	H1, CPFDL, 18Hz, 120% Lm	20	8sem	Trilhas A/B, Codigos – Wais III, Memória Logica- WSM III, Dígitos – Wais III, Stroop, Sequência de Números e letras- Wais III, Fluência verbal fonêmica e semântica, Dígitos- Wais III, Teste de Classificação de cartas de Wisconsin, Figura Complexa de Rey, Iowa Gambling Test e RAVLT	Melhora da atenção, velocidade de processamento, memória operacional, controle inibitório, linguagem, memória verbal imediata e tardia

Legenda: CPF= Cortex Pré Frontal, CANTAB= *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*, Lm= Limiar Motor, CPFDLe= Cortex Pré Frontal Dorso Lateral esquerdo, d=dia, CFm= Cortex Frontalmedial, sem= semana, nd*=não definido, RAVLT= Rey Auditory Verbal Learning Test, FAB= *Frontal Assessment*, MEEM= Mini Exame do Estado Mental.

4. CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1 Casuística

Este estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, em São Paulo, Brasil, de 2014 a 2017. É apresentado aqui análises de desfechos secundários com foco nos efeitos neuropsicológicos do tratamento (EMTp de longa duração de 12 semanas do CCA, IPS ou sham em 98 pacientes com dor neuropática central refratária em que o desfecho primário foi a redução da intensidade da dor após o tratamento). O estudo foi aprovado pelo nosso Conselho de Ética (# 1.077.086) e registrado em www.clinicaltrials.org como NCT01932905.

Um total de 123 sujeitos foram avaliados por médicos assistentes sem qualquer papel no estudo. Dentre os sujeitos, 8 desistiram do tratamento e 15 decidiram não dar continuidade ao programa por questões pessoais. Dessa forma, foram randomizados 100 sujeitos dos quais 1 foi excluído do estudo devido à baixa aderência às sessões diárias e 1 abandonou o programa devido à questões pessoais. Portanto, 98 pacientes do Centro de Dor HC-FMUSP foram distribuídos em 3 grupos, sendo dois grupos ativos, um com estimulação do Cortex Cíngulado Anterior (EMTp-CCA) através de bobina H e outro com estimulação de Ínsula Posterior Superior (EMTp- IPS) através de bobina duplo-cone. O terceiro grupo, recebeu estimulação falsa (EMTp- Sham) do CCA ou da IPS.

O número de sujeitos em cada grupo foi calculado a partir da magnitude de efeito (effect size), obtidos em estudos anteriores. Nestes comprovou-se que 30 doentes por grupo seriam necessários para mostrar uma diferença de ao menos 30% de redução na intensidade da dor em relação ao grupo *Sham*.

Figura 1- Fluxograma no modelo Consort do recrutamento, inclusão, exclusão e avaliação dos doentes.

4.1.1 Critérios de Inclusão

- Ter apresentado LM ou AVE isquêmico ou hemorrágico, evoluindo com dor após estes eventos (*)
- Apresentar escore de dor de pelo menos 4 em Escala Visual Analógica - VAS (Jensen *et al.*, 2003)
- Ser voluntário
- Assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)
- Ser maior de 18 anos e legalmente capaz

(*)Será exceção a esta regra os pacientes com AVE isquêmico ou hemorrágico sem dor que servirão de controle no estudo para a excitabilidade cortical;

4.1.2 Critérios de Exclusão

- Apresentar contraindicações à ressonância magnética de crânio (RNM) e/ou à EMT
- Possuir história prévia de epilepsia ou crises epiléticas
- Ter apresentado traumatismo craniano importante nos últimos 6 meses
- Possuir material ferromagnético implantado, como clips de aneurisma intracraniano e marca-passo cardíaco. Obturações e próteses dentárias não são consideradas contraindicações;
- Apresentar quadro cognitivo e/ou comportamental importante como Esquizofrenia, alucinações ou delírios que possam prejudicar a verificação da eficácia e segurança do método
- Gravidez, no caso de mulheres.

4.2 Protocolo de Avaliação e Tratamento

O estudo foi conduzido por integrantes do Centro de Dor no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, tendo seu início no primeiro semestre de 2014, e término em 2017.

Cada paciente foi acompanhado por quatro meses, tempo necessário para a conclusão de

todas as etapas do projeto.

Fizeram parte da análise deste estudo, 98 sujeitos sendo 48 com síndrome dolorosa em decorrência de AVE (DNC pAVE) e 50 devido à lesão medular (DNC pLM). Estes foram distribuídos em três grupos: Ativo direcionado para a IPS (EMTp-IPS); ativo direcionado para CCA (EMTp-CCA) e *Sham* (EMTp-*Sham*).

Foram selecionados ainda 45 pacientes que tiveram AVE e que não apresentaram dor. Estes pacientes serviram apenas de controle para a excitabilidade cortical dos pacientes do grupo DNC pós AVE, sendo pareados por idade, local do AVE e grau de comprometimento funcional.

O protocolo de estimulação consistiu em um total de 16 sessões realizadas durante 12 semanas. Os pacientes foram estimulados por 5 dias consecutivos na primeira semana (fase de indução), seguidos por uma fase de manutenção em que receberam uma estimulação semanal até o final do estudo (figura 1). Eles foram avaliados no início e no final do programa de estimulação através de testes cognitivos e escalas para avaliar o humor e qualidade de vida. Escalas de dor e impressão global do paciente também foram utilizadas a fim de se verificar intensidade, características da dor e melhora dos sintomas ao longo do programa.

Figura 2 - Desenho do estudo. Participantes foram randomizados em 3 grupos: EMTp-IPS (ínsula posterior superior), EMTp-CCA (córtex cíngulado anterior) e EMTp -Sham. Em cada grupo, os sujeitos receberam 16 sessões de estimulação durante 3 semanas. Primeiro, foi realizado um período de indução de 5 dias (sessões diárias), depois, foi feito o período de manutenção da 2a. até 12a. semana com sessões semanais (11 sessões de estimulação) N= número, D= dia, S=semana.

O desfecho principal do estudo foi a intensidade da dor, medida em uma escala de pontuação numérica de onze pontos ancorada em zero (sem dor) e 10 (dor mais intensa imaginável) da “intensidade média da dor nas últimas 24 horas” que é um item do Inventário Breve de Dor (Ferreira et al., 2011). Os desfechos secundários foram a impressão global de mudança, a pontuação do NPSI e seus cinco clusters. Também realizamos avaliações exploratórias para avaliar se o

humor, o uso de medicamentos e a etiologia da DNC desempenharam um papel em resposta a tratamentos ativos. As avaliações da dor foram realizadas no início do estudo, após a primeira semana de tratamento (período de indução), após o final do primeiro, segundo e terceiro meses de tratamento. Avaliação cognitiva, medidas de excitabilidade cortical, humor e qualidade de vida foram realizadas no início e no final do estudo (após o período de manutenção de 11 semanas, ou seja, logo após a última estimulação de EMTp).

Todas as avaliações clínicas foram realizadas por pesquisadores sem nenhum outro papel no estudo, que não estavam implicados na estimulação do paciente, em avaliações psicofísicas ou neurofisiológicas, e que trabalhavam fora do laboratório de neuromodulação.

4.3 Método de Estimulação Magnética Transcraniana utilizado

Trata-se de um ensaio duplamente encoberto, randomizado e controlado por placebo para avaliar a eficácia da EMTr profunda de IPS (EMTp-IPS) e CCA (EMTp-CCA) em comparação com a estimulação simulada (EMTp-Sham) em pacientes com dor neuropática central devido a AVE ou LM. O grupo sham incluiu estimulação simulada ao CCA e ao IPS na proporção de 1:1. Assim, os participantes foram alocados aleatoriamente no EMTp-IPS ativo, EMTp-CCA, EMTp-Sham IPS ou EMTp-Sham CCA em uma proporção de 2: 2: 1: 1 em blocos de 12 e foram estimulados diariamente por cinco dias consecutivos e, em seguida, em sessões semanais de manutenção até a 12ª semana (ou seja, um total de 16 sessões de estimulação).

Imagens 3D da cabeça foram obtidas usando técnicas de ressonância magnética ponderada em T1 (RM) volumétrica para neuronavegação estereotáxica sem moldura (Brainsight TM, Rogue Research) para todos os pacientes. A determinação do Lm de repouso tibial anterior (TA) foi medida como porcentagem da produção máxima do estimulador e foi obtida para todos os participantes. Todas as estimulações foram realizadas a 90% do Lm.

Para estimulação da IPS, primeiramente foi realizado procedimento de neuronavegação para garantir o posicionamento preciso da bobina e, mais importante, a identificação correta do aspecto posterior e superior da ínsula. A estimulação do grupo EMTp-IPS e EMTp-IPS Sham, foram realizadas com uma bobina de cone duplo DB-80 resfriada (Magventure® Tonika-Elektronik, Farum, Dinamarca), que cria uma corrente elétrica induzida de 4-5 cm abaixo do centro da bobina e tem uma das melhores relações de profundidade / focalidade entre várias bobinas.

Durante as sessões, a bobina foi orientada em uma tangente ao couro cabeludo, com a fase principal da corrente induzida na direção anterior-posterior.

A estimulação do CCA foi realizada através da Magstim Rapid2 (Magstim Co, Ltd., Whitland Carmarthenshire, Reino Unido) equipada com uma bobina H-6 projetada especificamente para estimular o CCA. Resumidamente, o Lm foi obtido como descrito acima, e a bobina-H foi movida para a frente 4 cm anterior ao hotspot motor. A estimulação falsa foi realizada através de uma bobina figura-oito ativa colocada acima da bobina duplo-cone desconectada. Para o CCA, o sistema sham embutido foi usado. Os participantes foram informados que as sensações físicas do couro cabeludo e do ruído seriam emitidas por todos os tipos de bobinas.

Todas as estimulações foram realizadas a 90% do limiar motor com 15 trens a 10Hz, com duração de 10 segundos por trem e intervalos de 50 segundos entre cada trem, completando 1.500 pulsos por sessão.

Os pesquisadores que realizaram a EMTP foram cegados para todas as outras avaliações e não tiveram outro papel no estudo. Tomou-se o cuidado de não marcar as consultas dos pacientes no mesmo período de tempo, para que as conversas na sala de espera e possíveis riscos de comprometimento da integridade fossem mitigados. A avaliação de cegamento foi realizada no final do estudo, fazendo perguntas diretas a todos os participantes, incluindo: “Quanta dor você sentiu durante o procedimento?” (0–10); “Você saberia qual tratamento você recebeu?” (Sim / não); “Que tipo de intervenção você acha que recebeu?” (Ativo / simulado); “Você estaria disposto a se submeter ao procedimento novamente se fosse oferecido a você?” (Sim / não).

4.4 Instrumentos utilizados na avaliação da dor e procedimentos

4.4.1 Teste sensorial quantitativo – QST

Todos os estudos psicofísicos e neurofisiológicos foram realizados por diferentes pesquisadores não implicados na estimulação ou nas avaliações clínicas do paciente. Os pacientes foram submetidos a uma bateria destinada a avaliar os estímulos quantitativos sensoriais -QST (A- δ , C) mediados por pequenas fibras no local da dor neuropática mais grave. Os limiares térmicos foram medidos usando um dispositivo TSA-2001 (Medoc, Ramat Yshai, Israel). Para os limiares de detecção térmica (limite de detecção de calor, limite de detecção de frio), o método de limites foi usado empregando o uso de um termômetro de contato (30x30mm). Arrefecimento e aquecimento foram produzidos a uma taxa linear de 1 ° C / seg. a partir de uma temperatura neutra de partida de

32 ° C. Os limiares de dor fria e dor térmica respectivamente, também foram determinados pelos métodos de limite com mudanças de temperatura a 1 ° C / seg. Os intervalos inter-estímulos foram de 6 a 8 segundos para os limiares de detecção, de 15 a 20 segundos para os limiares de dor térmica e de 20 a 30 segundos para os limiares de dor fria. Durante os testes, o termômetro foi movido suavemente ao redor da área de teste após cada tentativa para evitar a habituação não intencional. As temperaturas não excederam 50 ° C para o calor e 0 ° C para o frio para evitar danos nos tecidos. Todos os limiares térmicos foram expressos como valores absolutos de temperatura. O lado do corpo da linha de base, o local e seus respectivos valores foram comparados entre os grupos no início do estudo. Em seguida, as medidas do QST obtidas após a última sessão de EMTp foram subtraídas dos valores iniciais e as diferenças foram comparadas entre os grupos (Ciampi et al., 2012).

4.4.2 Escalas para avaliação de sintomas de dor, qualidade de vida e humor

As seguintes escalas foram utilizadas:

1. Questionário de Dor McGill versão reduzida (MPQ), utilizado para verificar a dor sentida no momento de sua aplicação. Divide-se em três partes: Índice de Estimativa de Dor Sensorial, composto por 11 descritores sensoriais de diferentes experiências de dor; Índice de Estimativa de Dor Afetiva, composto por 4 descritores afetivos e Intensidade de Dor Presente composto por uma escala visual analógica em linha reta de 10 cm de comprimento e com marcações verticais em cada extremidade. Abaixo na marca vertical esquerda observa-se a categoria “sem dor” e na da direita a categoria “a pior dor imaginável”. A distância entre o ponto 0 cm e a marca realizada pelo participante indicará o valor desta dor presente no momento. (Ferreira et al. 2013)
2. Breve Inventário de Dor (BPI) forma reduzida, incluindo o índice de gravidade da dor (média das questões 3 a 6), e interferência da dor nas atividades diárias (média das questões 9A a 9G, variando de 0-70, onde 70 indica a dor máxima possível interferência) (Ferreira et al., 2011; Daut et al., 1983).
3. *Douleur Neuropathique-4* (Santos et al., 2010; Bouhassira et al., 2005) para rastrear a dor neuropática, sendo positivo para escores ≥ 4 .

4. O NPSI foi empregado para caracterizar sintomas de dor neuropática. O Inventário de Sintomas de Dor Neuropática (NPSI) é um auto-questionário destinado a caracterizar sintomas de dor neuropática em cinco domínios (dor superficial e profunda espontânea, dor paroxística, dor evocada e parestesia / disestesia) e seu padrão temporal (Hammad et al., 2007; Günther et al., 2016) é classificado em um intervalo de 0 a 100, em que escores mais altos denotam sintomas mais intensos relacionados à dor neuropática.

5. Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão - HADS para avaliar os sintomas de humor e ansiedade (Gordon et al., 2006; Gordon et al., 2009). As pontuações variam de 0 a 21 para os sub-escores de ansiedade e depressão, onde escores mais altos denotam sintomas de humor mais intensos.

6. Instrumento de Avaliação da Qualidade de Vida - SF12 para avaliar a qualidade de vida que é um instrumento que pontua os principais domínios da qualidade de vida relacionada à saúde e fornece uma pontuação total final (Ware et al., 1996).

4.5 Instrumentos utilizados na avaliação cognitiva e procedimentos

A princípio, os pacientes foram submetidos à entrevista semi-estruturada para coleta de dados sócio-demográficos. Depois, passaram por avaliação das funções cognitivas que foram realizados em dois momentos, uma antes do início do programa e após o término da última sessão de EMTp.

Para a avaliação neuropsicológica foram utilizados testes que avaliaram atenção, fluência verbal fonêmica e semântica, memória operacional, controle inibitório, flexibilidade mental, velocidade de processamento, memória episódica de evocação imediata e tardia, percepção visual e cognição global.

4.5.1 Funções executivas

a) Atenção

Para avaliar a atenção, utilizou-se:

- *Trail Making Test* (TMT) parte A (TMT-A), onde o sujeito deve ligar uma sequência de números em ordem crescente (Campanholo *et al.*, 2014).
- *Trail Making Test* (TMT) parte B (TMT-B), onde o sujeito deve ligar uma sequência de números e letras de modo alternado (Campanholo *et al.*, 2014).
- Teste de Atenção Concentrada (AC) (Cambraia, 2003). O teste consiste no cancelamento de três estímulos apresentados previamente e que devem ser cancelados em meio à estímulos distratores. Tem duração de 5 minutos.
- Dígitos WAIS – III (Escala de Inteligência Wechsler para Adultos Terceira Edição - Wechsler, 2004) ordem direta. Apresenta-se oralmente ao sujeito uma sequência de números a qual ele deve repetir a sequência na mesma ordem em que foi apresentado. Na ordem inversa, apresenta-se oralmente ao sujeito uma sequência de números a qual ele deve repetir a sequência na ordem inversa.

b) Flexibilidade Mental

Para avaliar a capacidade de abstração não verbal, além de habilidade em formar estratégias e a flexibilidade mental, utilizou-se o Teste Wisconsin de Classificação de Cartas – WCST (*Wisconsin Card Sorting Test* – adaptação e padronização brasileira: Cunha *et al.*, 2005) versão reduzida. Neste teste, o sujeito deve agrupar cartões que contêm figuras geométricas de acordo com a cor (vermelho, amarelo, verde e azul), forma (estrela, círculo, triângulo e cruz) ou quantidade de elementos no cartão (1 a 4 elementos).

c) Controle Inibitório

Para verificar a capacidade de controle inibitório, utilizou-se o *Stroop Color and Word Test* (Golden e Freshwater, 2002), cartão I, II e III. Na primeira cartela estão dispostos retângulos coloridos e o sujeito deve dizer as cores seguindo a linha, da esquerda para a direita até a última. Na segunda, estão dispostas palavras e o sujeito deve dizer novamente as cores e não a palavra escrita. Na III cartela (cartela de interferência) estão escritos os nomes das cores pintadas (ex.: marrom pintado de azul) e o examinando tem que dizer as cores das palavras (nome das cores) na sequência que os estímulos são apresentados (como se faz uma leitura, da esquerda para direita) e não o que está escrito (Campanholo *et al.*, 2014).

d) Velocidade de Processamento

A velocidade de processamento pôde ser avaliada através do primeiro e segundo cartões do *Stroop Color and Word Test*. Para execução desta tarefa, apresentam-se ao sujeito três cartões aos quais ele deverá responder dizendo, tão rápido quanto possível, o nome das cores. No primeiro cartão, deve-se nomear as cores impressas em pequenos retângulos. No segundo cartão, palavras diversas estão impressas por diferentes cores, as quais devem ser nomeadas ao invés de se ler a palavra escrita (Campanholo *et al.*, 2014).

Esta função também foi avaliada através do teste Códigos (subteste da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos Terceira Edição - Wechsler, 2004) que avalia a performance psicomotora (persistência motora), atenção sustentada, velocidade de resposta e coordenação visuomotora. Para executar esta tarefa, é apresentado ao sujeito uma folha impressa onde este deve copiar símbolos geométricos simples que estão associados a números de 1 a 9 no tempo de 2 minutos.

e) Fluência Verbal

Para avaliar Fluência Verbal de Letras e Semântica, foi utilizado o *Controlled Oral Word Association Test* (COWAT) que avalia função executiva, linguagem, fluência fonêmica e semântica associada às áreas frontais. Para avaliar a fluência fonêmica, pede-se ao paciente para falar o maior número possível, que conseguir lembrar, de palavras que comecem primeiro com a letra F, depois com A e S, e para cada uma das letras, conta-se o tempo de um minuto. Não são considerados nomes próprios (países, pessoas, marcas, etc.), derivados de uma mesma palavra (faca, faqueiro) e aumentativos e diminutivos (faquinha e facão). Para avaliar a fluência semântica, pede-se ao paciente para falar o maior número possível, que conseguir lembrar, de nomes de animais de qualquer espécie ou habitat e conta-se o tempo de um minuto.

4.5.2 Funções Mnésicas

Memória Episódica Verbal

Dentre todas as diversas modalidades da memória, neste estudo, foi verificada somente a memória episódica verbal. Para isso, foi utilizado o subteste Memória Lógica da *Wechsler Memory Scale - Revised* (WMS-R)(Wechsler, 1987) onde são contadas duas histórias. Este teste avalia memória episódica auditiva-verbal imediata e tardia. A parte 1 avalia a memória verbal imediata e a parte 2 (20' minutos após a 1ª leitura) avalia memória tardia, ambos através de

evocação espontânea. Baseia-se no exercício de retenção e evocação de duas histórias apresentadas oralmente (imediatamente após a leitura da história ao paciente o mesmo repete com o máximo de detalhes o que lembrar em relação à história contada).

4.5.3 Visuo-percepção

A fim de avaliar a percepção visual, foi utilizado o subtestes Completar Figuras (Escala de Inteligência Wechsler para Adultos Terceira Edição - Wechsler, 2004) que consiste na apresentação de figuras em que o examinando deve observar e apontar ou nomear a parte principal que está faltando, devendo responder cada questão dentro do tempo limite de 20 segundos.

4.5.4 Condição cognitiva global

A fim de avaliar o aspecto cognitivo global foi utilizado o Mini Exame do Estado Mental (Folstein *et al.*, 1975). Trata-se de um teste de rastreio composto por diversas questões agrupadas em sete categorias, cada uma delas possui o objetivo de avaliar funções cognitivas específicas, como: orientação para tempo (5 pontos), orientação para localização (5 pontos), registro de três palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), lembrança das três palavras registradas (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (1 ponto). O escore do Mini-exame pode variar entre 0 e 30 pontos, sendo que quanto maior a pontuação, melhor o desempenho. A nota de corte varia conforme a escolaridade, sendo 24 pontos para sujeitos acima de 12 anos de escolaridade, 18 para sujeitos com até 12 anos de escolaridade e 14 para analfabetos.

4.6 Análise estatísticas dos dados

Os resultados foram expressos em valores como média e +/- desvio padrão (DP) ou intervalo de confiança de 95%, dependendo dos dados de natureza e do tipo de teste estatístico realizado. Para verificar se a distribuição dos resultados do grupo era normal, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnoff. Como a distribuição não foi normal, foram utilizados testes não paramétricos, como o teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de Mann-Whitney para comparação de duas amostras independentes. Para evitar diferenças basais, foram utilizados deltas (Δ) com base no cálculo das diferenças médias [(pós-teste - pré-teste) / pré-teste] para os desfechos cognitivos.

Em seguida, em uma segunda análise, os escores dos pacientes foram classificados individualmente, com base em dados normativos publicados (Cueva et al., 2016), como “normal”,

“baixo” ou “alto”. Essas variáveis categóricas foram comparadas pelos testes qui-quadrado e McNemar. Além disso, os escores de cada sujeito foram transformados em escores *z* para a exibição visual dos resultados, assim, os escores são alterados se tiverem dois DP abaixo da média dos dados de referência, exceto em testes cronometrados, onde o desempenho é considerado pior com o aumento da pontuação (Strauss & Spreen, 2006).

O desempenho do TMT e Teste de Stroop foram analisados de acordo com o tempo de execução da tarefa de acordo com as tabelas normativas disponíveis em Spreen & Strauss (1998), assim como os testes de Fluência Verbal Fonêmica e Semântica.

Os resultados do teste de AC foram classificados de acordo com a pontuação total obtida por cada sujeito de acordo com as tabelas referentes à esse teste (Cambraia, 2003). Já o MEEM seguiu os parâmetros de classificação preconizados por Folstein *et al.*, 1975.

A escala HADS foi utilizada para verificar sintomas de ansiedade e depressão, sendo classificados com ansiedade ou depressão alterada, sujeitos com nota ≥ 8 em qualquer uma das subescalas (Botega *et al.*, 1995).

Em teste como Códigos e Completar Figuras – WAIS-III (Wechsler, 2004), os resultados brutos foram transformados em dados ponderados, de acordo com suas tabelas normativas, e em seguida em percentil, sendo então classificados de acordo com a tabela de Spreen & Strauss (1998). Esse procedimento foi feito dessa forma pois as tabelas normativas referente à estes subtestes não apresentam média e DP, não permitindo assim transformar dados brutos em escore *Z*. O mesmo procedimento foi adotado com o Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (Cunha *et al.*, 2005) e Memória Lógica – *Wechsler Memory Scale*– III (Wechsler, 1987) que apenas apresentam o percentil em suas tabelas normativas. Assim foram considerados alterados, os sujeitos que apresentaram percentil ≤ 2 (Spreen e Strauss, 1998).

Testes de Spearman foram usados para explorar correlações entre escores cognitivos e alterações de humor no grupo EMTp-CCA, adotando um nível de significância de 0,05, que foi reduzido em conformidade para levar em conta a correção de Bonferroni ($p < 0,016$) para comparações múltiplas. Todas as análises estatísticas foram realizadas com SPSS, versão 20.0 (SPSS, Inc. Chicago, 2009).

Uma vez que este é o primeiro estudo com EMTp visando estruturas corticais profundas em DNC, calculamos um tamanho de amostra estimado com base no maior estudo de longo prazo controlado por sham disponível até agora usando EMT para alívio da dor com indução e utilizamos o tamanho do efeito obtido no final das sessões semanais de manutenção (0,66) e com base em uma

potência de 0,90 e probabilidade de erro alfa de 0,01, o tamanho da amostra do grupo foi de 33 indivíduos.

Para a análise estatística foi utilizado o programa SPSS (*Statistical Package for Social Science*), versão 20.0 (SPSS, Inc. Chicago, 2009).

5. RESULTADOS

5.1 Composição e caracterização da amostra

Foram randomizados 100 indivíduos, entretanto, dois abandonaram o estudo antes da avaliação inicial (55.7 ± 12.6 anos de idade, 45 mulheres). Os sujeitos foram divididos em 3 grupos: EMTp-IPS (N=33), EMTp-CCA (N=33) e EMTp-Sham (N=32). Não houve diferenças significativas em relação à nível educacional ($p=0,319$), estado civil ($0,086$) e sexo nos 3 grupos ($p=0,172$), demonstrando que estas duas variáveis foram controladas com sucesso. A maioria dos sujeitos possuía Ensino Fundamental (42,8%) (tabela 3).

Tabela 3 - Características sócio demográficas da amostra de acordo com o grupo de pacientes em números absolutos (N), porcentagens (%), média (Md), desvio padrão (DP) e resultados dos testes de associação (p) dos grupos EMTp-IPS, EMTp-CCA e EMTp-Sham.

Grupos										
Característica	Categoria	EMTp-IPS		EMTp-CCA		EMTp-Sham		Total		p#
Idade(anos)#		56,3	±11,15	53,2	±12	57,8	±14,3	55,7	±12,6	0,278
		N	%	N	%	N	%	N	%	p§
Nível Educacional*	Analfabeto	1	3	1	3	2	6,2	4	4,1	0,319
	Ens. Fundamental	14	42,4	11	33,3	17	53,1	42	42,8	
	Ens. Médio	12	36,4	14	42,4	8	25	34	34,7	
	Superior	6	18,2	7	21,2	5	15,6	18	18,4	
Estado Civil*	solteiro	10	30,3	7	21,2	4	12,5	21	21,4	0,086
	casado	19	57,6	16	48,5	24	75	59	60,2	
	divorciado	4	12,1	4	12,1	1	3,1	9	9,2	
	viúvo	0	0	6	18,2	3	9,4	9	9,2	
Sexo*	masculino	18	54,5	14	42,4	21	65,6	53	54,1	0,172
	feminino	15	45,5	19	57,6	11	34,4	45	45,9	

Os valores são apresentados como média $\pm$ DP, Números absolutos (N) e Porcentagem (%); p# = Kruskal Wallis; p§ = Teste de Qui Quadrado de Pearson.

Legenda: EMTp = Estimulação Magnética profunda; IPS = Ínsula Posterior Superior, CCA= Cortex Cingulado Anterior.

Quanto ao nível de dor segundo Escala Visual Analógica (EVA), a média dos grupos foi de 5,28 ($\pm 3,11$; $p=0,646$), o tempo de diagnóstico teve média de 93,8 meses ($\pm 74,7$; $p=0,524$) e a

média do tempo de tratamento foi de 79 meses ($\pm 72,4$; $p=0,580$). Os 3 grupos não diferiram quanto aos dados citados assim como também não houve diferença significativa no que se refere à etiologia da dor ($p=0,990$) em nenhum dos três grupos avaliados.

Tabela 4 – Características da dor de acordo com o grupo de pacientes em números absolutos (N), porcentagens (%), média (Md), desvio padrão (DP) e resultados dos testes de associação (p) dos grupos EMTp-IPS, EMTp-CCA e EMTp-Sham..

Grupos										
Característica	Categoria	EMTp-IPS		EMTp-CCA		EMTp-Sham		Total		p#
Nível de dor#		5,76	±3,4	5,87	±2,8	4,75	±3,16	5,28	±3,11	0,646
T. de diagnóstico# (meses)		87,3	±76,39	87,1	±60,8	107,8	±86,1	93,8	±74,7	0,524
T.tratamento farmacológico# (meses)		69	±64,4	75,3	±62,9	93,1	±89,2	79	±72,4	0,580
		N	%	N	%	N	%	N	%	p§
Etiologia da dor*	Lesão Encefálica	17	51,5	16	48,4	15	46,9	48	49	0,990
	Lesão Medular	16	48,4	17	51,5	17	53,1	50	51	

Os valores são apresentados como média $\pm$ DP, Números absolutos (N) e Porcentagem (%); p# = Kruskal Wallis; p§ = Teste de Qui Quadrado de Pearson.

Legenda: EMTp = Estimulação Magnética profunda; IPS = Ínsula Posterior Superior, CCA= Cortex Cingulado Anterior; T.= tempo.

5.2 Resultados relacionados à dor

O principal desfecho do estudo na semana 12, não foi significativamente diferente entre os grupos (figura 3). Da mesma forma, os tratamentos ativos de EMTp não tiveram efeitos significativos sobre a interferência da dor com atividades diárias (BPI), dimensões da dor (MPQ), sintomas de dor neuropática (NPSI) ou número de medicamentos utilizados.

Figura 3 - . Média de dor dos grupos EMTp-IPS, EMTp-CCA e EMTp-Sham ao longo do tratamento

A porcentagem de respondedores que consideraram ter melhorado ou que melhorou muito verificados através da impressão global foi semelhante entre os grupos e não foi influenciada pela etiologia da DNC. Catastrofização (PCS) e qualidade de vida (SF-12) não foram significativamente afetados pela EMTp ativa em comparação com sham. Curiosamente, enquanto a depressão não mudou significativamente após o tratamento real de EMTp, os sintomas de ansiedade mostraram mudanças significativas entre grupos ($P < 0,001$). O EMTp-CCA obteve mudanças significativas nos escores de ansiedade da HADS (-2,96; IC95% [-4,1; -1,7]) em comparação com o grupo EMTp-Sham (-0,78; IC95% [-1,9; 0,3]; $p = 0,018$); e EMTp-IPS (0,15 IC 95% [-1,0; 1,3]; $p < 0,001$).

5.3 Teste sensorial quantitativo

Todas as medidas do QST da linha de base foram semelhantes entre os grupos. Em comparação com os valores basais, os limiares de detecção de calor e dor no calor foram significativamente maiores no lado doloroso após as sessões de estimulação no grupo IPS em comparação com a simulada na 12ª semana de tratamento. Diferenças na dor diante de estímulos de calor foram significativas entre os grupos ($p = 0,026$). As alterações de dor com calor no grupo EMTp-IPS foram significativamente maiores (+1,58; IC95% [0,09, 3,06]) do que no grupo

simulado (-1,02; IC95% [-2,10, 0,04]; $p = 0,014$) e EMTp- CCA (-0,16; IC95% [-1,27, 0,94]; $p = 0,014$). Nenhuma mudança significativa foi observada após a simulação do CCA. Da mesma forma, os limiares de detecção de calor foram significativamente afetados pela estimulação insular ($p = 0,001$). A EMTp-IPS proporcionou um aumento significativamente maior na sensibilidade em relação ao calor (+2,07; IC95% [0,48, 3,66]; $p = 0,006$), comparado ao EMTp- CCA (-0,70; IC95% [0,44, -1,84]; $p < 0,001$) e comparados com o grupo sham (-1,83; 95% IC [-0,57, -3,10]; $p = 0,006$). Alterações na dor diante do frio e limiares de detecção frios não foram diferentes entre os grupos.

5.4 Excitabilidade cortical

A excitabilidade cortical foi medida bilateralmente. Os dados normativos dos controles saudáveis nos permitiram classificar cada parâmetro da EC como normal, alto ou baixo, com base no IC de 95% . Isto revelou que os pacientes com DNC dos três braços de tratamento tinham valores EC semelhantes, que eram anormais em cerca de > 80% dos indivíduos para quase todos os parâmetros medidos. Em geral, a maioria das amplitudes de potencial evocado motor tendeu a ser baixa em pacientes com DNC. Respostas baseadas em pulsos pareados como SIICI foram altas (inibição intracortical defeituosa), enquanto a facilitação intracortical teve uma tendência a apresentar resultados baixos em comparação com os dados de referência de indivíduos normais. Apesar deste perfil basal alterado, que foi semelhante entre os grupos, o EMTp ativo de IPS ou CCA não causou alterações significativas nas medições de EC no último dia de estimulação e não foram detectadas diferenças entre os grupos.

5.5 Segurança

Os eventos adversos foram sistematicamente avaliados por um formulário impresso no final de cada sessão de estimulação. Dor (principalmente dores de cabeça) após cada EMTp foi o evento adverso mais prevalente e sua média não foi significativamente diferente entre os grupos. Outros efeitos colaterais, como convulsões, síncope, quedas, dores de cabeça persistentes, transitórios de novos déficits neurológicos persistentes não ocorreram.

5.6 Cegamento

No final do estudo, 40,6% dos participantes do grupo EMTp – IPS disseram que eram capazes de dizer em que grupo foram alocados, e entre eles, 61,5% acertaram. No grupo EMTp-CCA, essas proporções foram de 62,6% e 60,0%; e no grupo EMTp-sham 61,2% e 57,0%, respectivamente. A média de dor (NRS 0-10) experimentada durante as sessões causada pelas sessões de estimulação foi de $2,03 \pm 3,42$ para o IPS, $2,6 \pm 3,32$ para o CCA e $2,03 \pm 3,38$ para os grupos sham. Quando perguntados se os pacientes gostariam de manter as sessões de estimulação por um período mais longo, se fosse possível, respostas afirmativas foram dadas por 62,5% do grupo IPS, 67,7% do grupo CCA e 64,5% do grupo sham.

5.7 Resultados relacionados às funções cognitivas

Não houve diferença estatística no momento da inclusão em nenhum dos testes cognitivos aplicados (análise basal pré-tratamento – T0), com exceção do teste de Stroop, 3ª, cartela ($p=0,012$) entre os grupos EMTp -CCA e EMTp -IPS. Foi possível perceber uma ligeira diferença entre o grupo EMTp -CCA e o grupo EMTp -Sham no subteste Códigos – WAIS-III ($p=0,04$), no entanto, essa diferença teve uma pequena magnitude clínica e não permanece significativa após a correção de Bonferroni (tabela 5).

Tabela 5 – Resultados dos testes neuropsicológicos dos grupos EMTp-IPS, EMTp-CCA e EMTp-Sham em média, desvio padrão com comparações entre os três grupos seguidas por comparações dois a dois no momento da inclusão (T0)

Testes Cognitivos							
Funções Executivas	EMTp-IPS	EMTp-CCA	EMTp-Sham	Comp. grupos	EMTp-IPS X EMTp-CCA	EMTp-IP X EMTp-Sham	EMTp-CCA X EMTp-Sham
				p#		p§	
Díg. (dir.)-Wais III	4,4(±0,93)	4,57(±1,13)	4,44(±1,07)	0,52	0,97	0,94	0,92
Díg. (inv.)-Wais III	3,52(±0,90)	3,43(±1,19)	3,13 (±0,90)	0,20	0,31	0,07	0,51
Stroop - I	25,65(±21,67)	19,48(±8,23)	23,41(±10,97)	0,10	0,12	0,90	0,08
Stroop -II	31,84(±19,73)	25,04(±11,92)	28,36(±13,76)	0,07	0,14	0,45	0,33
Stroop - III	51,19(±27,09)	35,41(±18,48)	40,21(±19,49)	0,04	0,012**	0,09	0,30
Códigos-Wais III	33,19(±18,11)	39,69(±20,04)	27,72(±16,84)	0,08	0,41	0,25	0,04*
Fluên. Verb. Fon.	23,82(±10,19)	24,97(±12,99)	22,22(±9,05)	0,34	0,87	0,54	0,77
Fluên. Verb. Sem.	13,39(±5,17)	14,10(±5,40)	13,28(±4,41)	0,88	0,68	0,97	0,53
WCST – Er. Pers.	17,22(±12,85)	15,82(±10,25)	21,30(±12,31)	0,14	0,85	0,12	0,06
WCST -Cat.Comp.	1,72(±1,48)	2,11(±1,42)	1,9(±1,58)	0,53	0,39	0,68	0,74
TMT - A	80,09(±36,17)	74,96(±41,32)	80,0(±38,56)	0,86	0,42	0,92	0,53
TMT - B	219,06(±102,9)	166,31(±84,99)	222,79(±167,93)	0,18	0,08	0,39	0,33
AC	38,16(±24,43)	52,85(±31,80)	41,77(±25,32)	0,29	0,06	0,43	0,24
Memória Episódica							
M.Lóg.I.-WMS III	16,0 (±6,80)	15,53(±8,39)	14,06(±5,54)	0,58	0,48	0,28	0,73
M.Lóg.T.-WMS III	10,73(±6,38)	11,27(±8,95)	9,19(±5,96)	0,65	0,78	0,29	0,62
Percepção Visual							
Com. Fig.-Wais III	10,66(±5,07)	9,38(±6,12)	9,53(±5,78)	0,29	0,08	0,40	0,79
Cognição Global							
MEEM	24,67(±3,14)	25,03(±3,78)	24,87(±3,03)	0,88	0,77	0,79	0,70

Os valores são apresentados como média ± DP. p # = Kruskal Wallis entre os 3 grupos; p§ = Mann Whitney para 2 amostras independentes.

Legenda: EMTp = Estimulação Magnética Transcraniana profunda; IPS = Ínsula Posterior Superior, CCA= Cortex Cingulado Anterior; AC= Teste de Atenção Concentrada; M. Lóg. I= Memória Lógica Imediata; M.Lóg.T. – WMS III= Memória Lógica Tardia; WMS – III= Wechsler Memory Scale – III; Díg. – Wais III- Dígitos – Wechsler Adult Scale – III, dir= direto; inv. = inverso; Stroop – I= nomeação de cores, Stroop – II= nomeação de cores impressas em palavras neutras, Stroop – III= nomeação de cores impressas em palavras contrastantes; MEEM= Mini Exame do Estado Mental; Comp. Fig. – Wais III= Completar Figuras – subteste da WAIS- III, Fluên. Verb. Fon.= Fluência Verbal Fonêmica, Fluên. Verb. Sem.= Fluência Verbal semântica; WCST = Wisconsin Card Sorting Test; Er. Pers. = erros perseverativos; Cat. Comp.= categorias completadas; TMT= Trail Making Test. Significância do teste KW e U Mann Whitney ajustado em p <0,05 e em p <0,0166 para correção de Bonferroni para comparações múltiplas.

Realizamos análises subseqüentes para verificar se houve diferença significativa no que se refere aos resultados dos testes cognitivos após as sessões de estimulação. Os resultados indicam que não há diferença significativa nas pontuações após os estímulos (Tabela 6)

Tabela 6 – Resultados dos testes neuropsicológicos dos grupos EMTp-IP, EMTp-CCA e EMTp-Sham em média, desvio padrão com comparações entre os três grupos seguidas por comparações dois a dois no pós tratamento (T1)

Testes Cognitivos	EMTp-IP	EMTp-CCA	EMTp-Sham	Comp. grupos	EMTp-IP X EMTp-CCA	EMTp-IP X EMTp-Sham	EMTp-CCA X EMTp-Sham
Funções Executivas				p#		p§	
Díg. (dir.)-Wais III	4,30(±0,95)	4,60(±1,13)	4,50(±0,88)	0,41	0,60	0,48	0,78
Díg. (inv.)-Wais III	3,36(±1,16)	3,57(±1,50)	3,16(±0,76)	0,67	0,96	0,78	0,80
Stroop - I	24,68(±14,49)	19,37(±7,73)	22,86(±11,64)	0,17	0,27	0,97	0,26
Stroop -II	31,10(±21,26)	23,81(±14,04)	28,79(±17,39)	0,05	0,86	0,90	0,08
Stroop - III	42,84(±21,070)	36,04(±20,2)	37,03(±16,14)	0,41	0,19	0,57	0,66
Códigos-Wais III	33,72(±18,43)	25,47(±3,83)	30,0(±15,59)	0,25	0,28	0,51	0,10
Fluên. Verb. Fon.	25,18(±10,45)	26,17(±15,36)	21,59(±11,48)	0,07	0,72	0,10	0,28
Fluên. Verb. Sem.	13,30(±5,90)	14,28(±4,99)	12,19(±4,30)	0,25	0,48	0,58	0,20
WCST – Er. Pers.	15,19(±11,36)	13,39(±8,24)	17,27(±10,19)	0,12	0,91	0,22	0,27
WSCT-Cat.Comp.	2(±1,70)	2,07(±1,48)	1,67(±1,44)	0,37	0,92	0,53	0,42
TMT - A	74,75(±48,58)	64,62(±35,02)	74,21(±34,29)	0,25	0,72	0,67	0,23
TMT - B	232,48(±135,38)	168,38(±108,36)	217,15(±151,54)	0,14	0,53	0,39	0,24
AC	44,16(±28,11)	50,15(±33,94)	45,34(±28,16)	0,94	0,05	0,89	0,89
Memória Episódica							
M.Lóg.I.-WMS III	19,18 (±7,4)	18,93(±7,15)	17,09(±7,15)	0,08	0,78	0,17	0,34
M.Lóg.T.-WMS III	13,76(±7,04)	14,13(±8,38)	12,13(±7,54)	0,14	0,79	0,25	0,51
Percepção Visual							
Com. Fig.-Wais III	11,647(±6,60)	11,17(±6,70)	10,20(±6,33)	0,69	0,83	0,55	0,51
Cognição Global							
MEEM	24,88(±2,28)	25,47(±3,83)	25,48(±2,20)	0,09	0,44	0,28	0,82

Os valores são apresentados como média ± DP. p # = Kruskal Wallis entre os 3 grupos; p§ = Mann Whitney para 2 amostras independentes.

Legenda: EMTp = Estimulação Magnética Transcraniana profunda; IPS = Ínsula Posterior Superior, CCA= Cortex Cingulado Anterior; AC= Teste de Atenção Concentrada; M. Lóg. I= Memória Lógica Imediata; M.Lóg.T. – WMS III= Memória Lógica Tardia; WMS – III= Wechsler Memory Scale – III; Díg. – Wais III- Dígitos – Wechsler Adult Scale – III, dir= direto; inv. = inverso; Stroop – I= nomeação de cores, Stroop – II= nomeação de cores impressas em palavras neutras, Stroop – III= nomeação de cores impressas em palavras contrastantes; MEEM= Mini Exame do Estado Mental; Comp. Fig. – Wais III= Completar Figuras – subteste da WAIS- III, Fluên. Verb. Fon.= Fluência Verbal Fonêmica, Fluên. Verb. Sem.= Fluência Verbal semântica; WCST = Wisconsin Card Sorting Test; Er. Pers. = erros perseverativos; Cat. Comp.= categorias completadas; TMT= Trail Making Test. Significância do teste KW e U Mann Whitney ajustado em p <0,05 e em p <0,0166 para correção de Bonferroni para comparações múltiplas.

Foi realizado o cálculo da diferença dos escores de cada um dos testes cognitivos da avaliação final e basal, divididos pelos escores da avaliação basal (equação = escores pós-tratamento – escores pré-tratamento/ escores pré-tratamento) com intuito de verificar se havia diferença significativa entre os grupos. Como mostra a tabela abaixo, também não houve diferença estatística significativa. No teste AC ($p=0,02$) e WCST ($p= 0,019$) entre os grupos EMTp – IPS e EMTp- Sham houve uma ligeira diferença, porém estas não se revelam significativas após a correção de Bonferroni (Tabela 7).

Tabela 7 - Distribuição da amostra de acordo com média e DP a partir do cálculo do efeito (pós-tratamento – pré-tratamento/pré-tratamento) dos grupos EMTp-IPS, EMTp-CCA EMTp-Sham com comparações entre os três grupos seguidas por comparações dois a dois.

Testes Cognitivos	EMTp-IPS	EMTp-CCA	EMTp-Sham	Comp. grupos	EMTp-IPS X EMTp-CCA	EMTp-IPS X EMTp-Sham	EMTp-CCA X EMTp-Sham
Funções Executivas				p#		p§	
Díg. (dir.)-Wais III	-0,08 ±0,21	0,02 ±0,16	0,04 ±0,21	0,06	0,08	0,31	0,43
Díg. (inv.)-Wais III	0,01 ±0,47	0,09 ±0,43	0,06 ±0,31	0,44	0,65	0,17	0,53
Stroop - I	0,06 ±0,52	0,008 ±0,22	-0,08 ±0,20	0,93	0,80	0,86	0,69
Stroop -II	-0,01 ±0,30	-0,06 ±0,18	0,04 ±0,23	0,15	0,76	0,12	0,07
Stroop - III	-0,11 ±0,25	0,00 ±0,26	-0,02 ±0,23	0,54	0,33	0,35	0,96
Códigos-Wais III	0,11 ±0,38	-0,06 ±0,38	0,15 ±0,42	0,32	0,16	0,91	0,22
Fluên. Verb. Fon.	0,14 ±0,47	0,02 ±0,31	0,05 ±0,69	0,19	0,57	0,08	0,20
Fluên. Verb. Sem.	0,04 ±0,38	0,02 ±0,35	-0,02 ±0,37	0,27	0,92	0,25	0,11
WCST – Er. Pers.	0,05 ±0,79	-0,02 ±0,55	-0,05 ±0,57	0,90	0,72	0,67	0,98
WCST-Cat.Comp.	0,28 ±0,97	0,2 ±1,0	-0,22 ±0,49	0,08	0,24	0,019**	0,33
TMT - A	-0,05 ±0,32	-0,09 ±0,39	-0,05 ±0,31	0,68	0,51	0,43	0,43
TMT - B	0,09 ±0,49	-0,06±0,41	-0,0004 ±0,44	0,70	0,35	0,75	0,70
AC	0,22 ±0,69	-0,10 ±0,30	0,10 ±0,55	0,07	0,02*	0,80	0,11
Memória Episódica							
M.Lóg.I.-WMS III	0,36 ±0,97	0,28 ±0,48	0,28 ±0,52	0,94	0,92	0,69	0,85
M.Lóg.T.-WMS III	0,48 ±1,18	0,55 ±1,04	0,41 ±0,72	0,84	0,99	0,57	0,66
Percepção Visual							
Com. Fig.-Wais III	0,09 ±0,42	0,33 ±0,62	0,15 ±0,52	0,45	0,26	0,94	0,29
Cognição Global							
MEEM	0,02 ±0,11	0,01 ±0,09	0,03 ±0,10	0,80	0,94	0,51	0,62

p# = Kruskal Wallis entre os 3 grupos; p§ = Mann Whitney para 2 amostras independentes. Legenda: EMTp = Estimulação Magnética Transcraniana profunda; IPS = Ínsula Posterior Superior, CCA= Cortex Cingulado Anterior; AC= Teste de Atenção Concentrada; M. Lóg. I= Memória Lógica Imediata; M.Lóg.T. – WMS III= Memória Lógica Tardia; WMS – III= Wechsler Memory Scale – III; Díg. – Wais III- Dígitos – Wechsler Adult Scale – III, dir= direto; inv. = inverso; Stroop – I= nomeação de cores, Stroop – II= nomeação de cores impressas em palavras neutras, Stroop – III= nomeação de cores impressas em palavras contrastantes; MEEM= Mini Exame do Estado Mental; Comp. Fig. – Wais III= Completar Figuras – subteste da WAIS- III, Fluên. Verb. Fon.= Fluência Verbal Fonêmica, Fluên. Verb. Sem.= Fluência Verbal semântica; WCST = Wisconsin Card Sorting Test; Er. Pers. = erros perseverativos; Cat. Comp.= categorias completadas; TMT= Trail Making Test. Significância do teste KW e U Mann Whitney ajustado em $p < 0,05$ e em $p < 0,0166$ para correção de Bonferroni para comparações múltiplas.

A tabela 8 mostra os resultados dos testes cognitivos dos três grupos onde os escores obtidos pelos sujeitos foram classificados categoricamente em baixo, normal e alto de acordo com tabelas normativas, a fim de verificar se os grupos na linha de base e após as sessões de estimulação eram iguais. Foi possível perceber que não houve diferença entre eles em nenhum dos testes.

Testes visuais ou que envolviam conhecimento mínimo de leitura e escrita, não puderam ser executados por alguns sujeitos, devido a estes apresentarem baixa acuidade visual ou serem analfabetos. Em alguns casos, houve recusa por parte de alguns dos sujeitos em uma das fases (inicial ou final) ou em ambas, em executar testes de maior complexidade, por não conseguirem realizar a prova por desconhecimento, limitação visual ou por dor. Dessa forma, nem sempre o número total de testes realizados corresponde ao número total de sujeitos de cada grupo, ou ainda, o total de testes realizados na fase inicial pode não corresponder ao mesmo número total de testes executados na fase final.

Tabela 8 - Distribuição da amostra de acordo com resultados dos testes cognitivos classificados a partir de tabelas normativas em números absolutos, porcentagem e resultados de teste de associação (p) dos grupos EMTp-IPS, EMTp-CCA e EMTp-Sham no momento da inclusão

Testes Cognitivos	EMTp –IPS			EMTp –CCA			EMTp -Sham			p
Funções Executivas	Baixo	Normal	Alto	Baixo	Normal	Alto	Baixo	Normal	Alto	
Díg. (dir.)-Wais III	4(12,1%)	28(84,8%)	1(3%)	2(6,1%)	28(84,8)	3(9,1%)	3(9,4%)	28(87,5%)	1(3,1%)	0,693
Díg. (inv.)-Wais III	0(0%)	33(100%)	0(0%)	0(0%)	32(97%)	1(3%)	0(0%)	32(100%)	0(0%)	0,370
Stroop – I	23(69,7%)	8(24,2%)	0(0%)	16(48,5%)	14(42,4%)	0(0%)	21(65,6%)	8(25%)	0(0%)	0,419
Stroop –II	22(66,7%)	9(27,3%)	0(0%)	15(45,5%)	15(45,5%)	0(0%)	16(50%)	12(37,5%)	0(0%)	0,442
Stroop – III	13(39,4%)	18(54,5%)	0(0%)	6(18,2%)	24(72,7%)	0(0%)	6(18,8%)	22(68,8%)	0(0%)	0,247
Códigos-Wais III	0(0%)	32(97%)	0(0%)	1(3%)	27(81,8%)	0(0%)	0(0%)	29(90,6%)	0(0%)	0,284
Fluên. Verb. Fon.	6(18,2%)	27(81,8%)	0(0%)	4(12,1%)	26(78,8%)	1(3%)	2(6,2%)	30(93,8%)	0(0%)	0,219
Fluên. Verb. Sem.	8(24,2%)	25(75,8%)	0(0%)	9(27,3%)	23(69,7%)	0(0%)	5(15,6%)	27(84,4%)	0(0%)	0,480
WCST – Er. Pers.	4(12,1%)	28(84,8%)	0(0%)	4(12,1%)	27(81,8%)	0(0%)	2(6,2%)	28(87,5%)	0(0%)	0,876
WCST-Cat.Comp.	26(78,8%)	6(18,2%)	0(0%)	22(66,6%)	9(27,3%)	0(0%)	22(68,8%)	8(25%)	0(0%)	0,838
TMT – A	22(66,7%)	10 (30%)	0(0%)	14(42,4%)	14(42,4%)	0(0%)	17(53,1%)	13(40,6%)	0(0%)	0,220
TMT – B	23(69,7%)	8(24,2%)	0(0%)	16(48,5%)	12(36,4%)	0(0%)	17(53,1%)	11(34,4%)	0(0%)	0,463
AC	22(66,7%)	10(30,3%)	0(0%)	13(39,4%)	16(48,5%)	0(0%)	16(50%)	14(43,8%)	0(0%)	0,215
Memória Episódica										
M.Lóg.I.-WMS III	5(15,2%)	28(84,8%)	0(0%)	7(21,2%)	26(78,8%)	0(0%)	3(9,4%)	29(90,6%)	0(0%)	0,415
M.Lóg.T.-WMS III	4(12,1%)	29(87,9%)	0(0%)	7(21,2%)	26(78,8%)	0(0%)	5(15,6%)	27(84,4%)	0(0%)	0,602
Percepção Visual										
Com. Fig.-Wais III	0(0%)	31(93,9%)	1(3%)	1(3%)	31(93,9%)	0(0%)	0(0%)	30(93,8%)	0(0%)	0,611
Cognição Global										
MEEM	11(33,3%)	22(66,7%)	0(0%)	11(33,3%)	22(66,7%)	0(0%)	11(34,4%)	20(62,5%)	0(0%)	0,712

Os resultados são expressos como número absoluto de pacientes (%) com escores baixo, normal e alto, respectivamente.

Legenda: EMTp = Estimulação Magnética Transcraniana profunda; IPS = Ínsula Posterior Superior, CCA= Cortex Cingulado Anterior; AC= Teste de Atenção Concentrada; M. Lóg. I.= Memória Lógica Imediata; M.Lóg.T. – WMS III= Memória Lógica Tardia; WMS – III= Wechsler Memory Scale – III; Díg. – Wais III- Dígitos – Wechsler Adult Scale – III, dir= direto; inv. = inverso; Stroop – I= nomeação de cores, Stroop – II= nomeação de cores impressas em palavras neutras, Stroop – III= nomeação de cores impressas em palavras contrastantes; MEEM= Mini Exame do Estado Mental; Comp. Fig. – Wais III= Completar Figuras – subteste da WAIS- III, Fluên. Verb. Fon.= Fluência Verbal Fonêmica, Fluên. Verb. Sem.= Fluência Verbal semântica; WCST = Wisconsin Card Sorting Test; Er. Pers. = erros perseverativos; Cat. Comp.= categorias completadas; TMT= Trail Making Test. Significância do teste Qui quadrado de Pearson ajustado em p <0,05 e em p <0,0166 para correção de Bonferroni para comparações múltiplas.

Assim como ocorreu na fase inicial, ao término do programa, não foram observadas diferenças significativas entre os resultados dos testes cognitivos entre os grupos (tabela 9).

Tabela 9- Distribuição da amostra de acordo com resultados dos testes classificados a partir de tabelas normativas em números absolutos, porcentagem e resultados de teste de associação (p) dos grupos EMTp-IPS, EMTp-CCA e EMTp-Sham no pós tratamento.

Testes Cognitivos	EMTp –PSI			EMTp -CCA			EMTp -Sham			p
Funções Executivas	Baixo	Normal	Alto	Baixo	Normal	Alto	Baixo	Normal	Alto	
Díg. (dir.)-Wais III	4(12,1%)	29(87,9%)	0(0%)	1(3%)	30(90,9%)	1(3%)	1(3,1%)	30(93,8%)	1(3,1%)	0,426
Díg. (inv.)-Wais III	0(0%)	31(93,9%)	2(6,1%)	0(0%)	27(81,8%)	5(15,2%)	0(0%)	32(100%)	0(0%)	0,096
Stroop – I	21(63,6%)	10(30,3%)	0(0%)	14(42,4%)	14(42,4%)	1(3%)	21(65,6%)	8(25%)	0(0%)	0,409
Stroop –II	18(54,4%)	13(39,4%)	0(0%)	12(36,3%)	16(48,5%)	1(3%)	17(53,1%)	12(37,5%)	0(0%)	0,600
Stroop – III	8(24,2%)	23(69,7%)	0(0%)	7(21,2%)	22(66,7%)	0(0%)	5(15,6%)	24(75%)	0(0%)	0,839
Códigos-Wais III	0(0%)	32(97%)	0(0%)	0(0%)	26(78,8%)	0(0%)	0(0%)	28(87,5%)	0(0%)	0,079
Fluên. Verb. Fon.	4(12,1%)	29(87,9%)	0(0%)	5(15,2%)	24(72,7%)	1(3%)	8(25%)	23(71,9%)	1(3,1%)	0,157
Fluên. Verb. Sem.	8(24,2%)	24(72,7%)	1(3%)	6(18,1%)	25(75,7%)	0(0%)	6(18,8%)	26(81,2%)	0(0%)	0,377
WSCT – Er. Pers.	3(9,1%)	29(87,9%)	0(0%)	3(9,1%)	27(81,8%)	0(0%)	3(9,4%)	27(84,4%)	0(0%)	0,900
WSCT-Cat.Comp.	24(72,7%)	8(24,2%)	0(0%)	21(63,6%)	9(27,3%)	0(0%)	25(78,1%)	5(15,6%)	0(0%)	0,639
TMT – A	17(51,5%)	15(45,5%)	0(0%)	14(42,4%)	13(39,4%)	0(0%)	17(53,1%)	12(37,5%)	0(0%)	0,347
TMT – B	22(66,7%)	9(27,3%)	0(0%)	13(39,4%)	13(39,4%)	0(0%)	16(50%)	11(34,4%)	0(0%)	0,212
AC	18(54,5%)	14(42,4%)	0(0%)	17(51,5%)	11(33,3%)	0(0%)	16(50%)	13(40,6%)	0(0%)	0,541
Memória Episódica										
M.Lóg.I.-WMS III	3(9,1%)	30(90,9%)	0(0%)	4(12,1%)	28(84,8%)	0(0%)	3(9,4%)	29(90,6%)	0(0%)	0,692
M.Lóg.T.-WMS III	2(6,1%)	31(93,9%)	0(0%)	4(12,1%)	28(84,8%)	0(0%)	4(12,5%)	28(87,5%)	0(0%)	0,563
Percepção Visual										
Com. Fig.-Wais III	0(0%)	30(90,9%)	2(6,1%)	0(0%)	31(93,9%)	0(0%)	0(0%)	30(93,8%)	0(0%)	0,357
Cognição Global										
MEEM	13(39,4%)	20(60,6%)	0(0%)	13(39,4%)	19(57,6%)	0(0%)	9(31,2%)	20(68,8%)	0(0%)	0,712

Os resultados são expressos como número absoluto de pacientes (%) com escores baixo, normal e alto, respectivamente.

Legenda: EMTp = Estimulação Magnética Transcraniana profunda; IPS = Ínsula Posterior Superior, CCA= Cortex Cingulado Anterior; AC= Teste de Atenção Concentrada; M. Lóg. I= Memória Lógica Imediata; M.Lóg.T. – WMS III= Memória Lógica Tardia; WMS – III= Wechsler Memory Scale – III; Díg. – Wais III- Dígitos – Wechsler Adult Scale – III, dir= direto; inv. = inverso; Stroop – I= nomeação de cores, Stroop – II= nomeação de cores impressas em palavras neutras, Stroop – III= nomeação de cores impressas em palavras contrastantes; MEEM= Mini Exame do Estado Mental; Comp. Fig. – Wais III= Completar Figuras – subteste da WAIS- III, Fluên. Verb. Fon.= Fluência Verbal Fonêmica, Fluên. Verb. Sem.= Fluência Verbal semântica; WCST = Wisconsin Card Sorting Test; Er. Pers. = erros perseverativos; Cat. Comp.= categorias completadas; TMT= Trail Making Test. Significância do teste Qui quadrado de Pearson ajustado em $p < 0,05$ e em $p < 0,0166$ para correção de Bonferroni para comparações múltiplas.

A tabela 10 apresenta os resultados dos testes cognitivos classificados como normal e alterado de acordo com tabelas normativas. Essa análise foi realizada a fim de se comparar o antes e o depois em cada grupo. Não foi encontrada qualquer diferença significativa entre esses dois momentos ($p > 0,059$), entretanto, alguns grupos em alguns testes, revelaram melhora sutil, como no caso do teste de fluência verbal fonêmica, para o grupo EMTp - IPS ($p = 0,025$), o teste AC para o grupo EMTp-CCA ($p = 0,025$) e o teste de Stroop – III para o grupo EMTp -Sham ($p = 0,031$). Entretanto, após correção de Bonferroni estes dados não são significativos.

Como para esta análise era obrigatoriamente necessário ter concluído os testes em ambos os momentos, alguns sujeitos foram excluídos da análise dos testes, os quais foram realizados somente em um dos momentos.

Tabela 10 – Comparação dos resultados dos testes cognitivos entre o pré e pós tratamento, classificados a partir de tabelas normativas em números absolutos, porcentagem e resultados de teste de associação (p) dos grupos EMTp-IPS, EMTp-CCA e EMTp-Sham.

Testes Cognitivos	EMTp -IPS					EMTp -CCA					EMTp -Sham				
	T0		T1		P	T0		T1		P	T0		T1		P
	Normal	Alterado	Normal	Alterado		Normal	Alterado	Normal	Alterado		Normal	Alterado	Normal	Alterado	
Díg. (dir.)-Wais III	28(84,8%)	5(15,2%)	29(87,9%)	4(12,1%)	1,000	27(81,8%)	5(15,2%)	30(91%)	2(6,2%)	0,375	28(87,5%)	4(12,5%)	30(93,8%)	2(6,2%)	0,687
Díg. (inv.)-Wais III	30(91%)	3(9%)	30(91%)	3(9%)	1,000	31(93,9%)	1(3%)	27(84,4%)	5(15,1%)	0,125	32(100%)	0(0%)	32(100%)	0(0%)	1,000
Stroop – I	32(97%)	0(0%)	32(97%)	0(0%)	1,000	27(84,4%)	0(0%)	26(78,7%)	0(0%)	1,000	26(81,2%)	0(0%)	26(81,2%)	0(0%)	1,000
Stroop – II	25(75,7%)	8(24,2%)	24(72,7%)	9(27,2%)	1,000	22(67%)	9(27%)	25(76%)	6(18%)	0,180	27(84%)	5(16%)	26(81%)	6(19%)	1,000
Stroop – III	27(82%)	6(18%)	29(88%)	4(12%)	0,500	27(84,4%)	3(9,4%)	25(78,1%)	5(5,6%)	0,157	30(94%)	2(6%)	24(75%)	8(25%)	0,031*
Códigos-Wais III	8(24%)	23(69,6%)	10(30%)	21(64%)	0,317	14(42,4%)	15(46,9%)	15(45,4%)	14(42,4%)	0,705	8(25%)	21(65,6%)	8(25%)	21(65,6%)	1,000
Fluên. Verb. Fon.	9(27%)	22(66,7%)	9(27%)	22(66,7%)	1,000	15(45,4%)	14(43,8%)	16(48%)	13(40,6%)	0,655	12(37,5%)	16(50%)	11(37,5%)	17(53,1%)	0,549
Fluên. Verb. Sem.	18(54%)	13(39%)	23(69,6%)	8(24%)	0,025*	23(72,7%)	6(18%)	22(68,8%)	7(21%)	0,655	21(69%)	6(18,7%)	22(68,7%)	5(15,6%)	0,368
WCST – Er. Pers.	28(84,8%)	4(12%)	29(87,8%)	3(9%)	0,317	26(78,7%)	4(12%)	27(81,8%)	3(9%)	0,564	28(87,5%)	2(6,2%)	27(84,3%)	3(9%)	0,317
WCST-Cat.Comp.	6(18%)	26(79%)	8(24%)	24(72,7%)	0,414	9(27%)	21(65,6%)	9(27%)	21(63,6%)	1,000	8(25%)	22(68,7%)	5(15,6%)	25(78,1%)	0,180
TMT – A	10(30,3%)	22(66,6%)	15(45,4%)	17(51,5%)	0,059	14(42,4%)	13(42,4%)	13(39,3%)	14(42,4%)	1,000	13(40,6%)	16(51,6%)	12(37,5%)	17(53,1%)	0,655
TMT – B	8(24%)	23(69,6%)	9(27%)	22(67%)	0,564	12(36%)	14(42,9%)	13(39%)	13(39%)	0,705	11(34,3%)	16(50%)	11(34,3%)	16(50%)	1,000
AC	10(30,3%)	22(66,6%)	14(42,4%)	18(54,4%)	0,102	16(48,4%)	12(37,5%)	11(33,3%)	17(51,5%)	0,025*	12(37,5%)	16(50%)	11(37,5%)	28(87,5%)	0,549
Memória Episódica															
M.Lóg.I.-WMS III	28(84,5%)	5(15%)	30(91%)	3(9%)	0,625	25(75,7%)	7(21,9%)	28(87,5%)	4(12,5%)	0,250	29(90,6%)	3(9,3%)	29(90,6%)	3(9,4%)	1,000
M.Lóg.T.-WMS III	29(87,9%)	4(12,1%)	31(94%)	2(6%)	0,625	25(75,7%)	6(18,1%)	28(84,8%)	3(9%)	0,250	27(84,3%)	5(15,6%)	28(87,5%)	4(12,5%)	1,000
Percepção Visual															
Com. Fig.-Wais III	25(75,7%)	6(18,1%)	28(84,8%)	3(9%)	0,250	31(93,9%)	0(0%)	31(93,9%)	0(0%)	1,000	30(87,5%)	0(0%)	30(93,7%)	0(0%)	1,000
Cognição Global															
MEEM	22(66,7%)	11(33,3%)	20(61%)	13(39%)	0,727	21(66,7%)	11(33,3%)	19(57,5%)	13(39,4%)	0,754	20(62,5%)	11(34,3%)	22(68,7%)	9(28,1%)	0,480

Os resultados são expressos como número absoluto de pacientes (%) como normal ou alterado, respectivamente. p= Teste de McNemar

Legenda: EMTp = Estimulação Magnética Transcraniana profunda; IPS = Ínsula Posterior Superior, CCA= Cortex Cingulado Anterior; AC= Teste de Atenção Concentrada; M. Lóg. I= Memória Lógica Imediata; M.Lóg.T. – WMS III= Memória Lógica Tardia; WMS – III= Wechsler Memory Scale – III; Díg. – Wais III- Dígitos – Wechsler Adult Scale – III, dir= direto; inv. = inverso; Stroop – I= nomeação de cores, Stroop – II= nomeação de cores impressas em palavras neutras, Stroop – III= nomeação de cores impressas em palavras contrastantes; MEEM= Mini Exame do Estado Mental; Comp. Fig. – Wais III= Completar Figuras – subteste da WAIS- III, Fluên. Verb. Fon.= Fluência Verbal Fonêmica, Fluên. Verb. Sem.= Fluência Verbal semântica; TWCC= Teste Wisconsin de Classificação de Cartas; Erros Pers. = erros perseverativos; Cat. Comp.= categorias completadas; TMT= Trail Making Test. . Significância do teste McNemar ajustado em p <0,05 e em p <0,0166 para correção de Bonferroni para comparações múltiplas.

Não foram encontradas correlações significativas entre as alterações de cada teste cognitivo e melhora da ansiedade após a correção de Bonferroni no grupo EMTp- CCA ($p > 0,017$).

6. DISCUSSÃO

Esse é o primeiro estudo duplo cego, controlado, com uma amostra expressiva de 98 doentes, um programa extenso de sessões de estimulação, e que avaliou os aspectos de segurança, do ponto de vista da cognição, através de uma bateria abrangente de testes neuropsicológicos, com intuito de verificar a memória episódica verbal, funções executivas (atenção, controle inibitório, flexibilidade mental, memória operacional, velocidade de processamento), fluência verbal, cognição global e percepção visual em pacientes com DNC após sessões de estimulação profunda não invasiva de alta frequência.

As pontuações dos testes cognitivos foram comparadas no início e após um período de indução e manutenção completa de EMT profunda ativa contra estimulação simulada. Foi realizada uma análise suplementar em que cada paciente foi classificado como normal, alto ou baixo de acordo com dados de referência publicados, onde a porcentagem de resultados alterados em cada grupo foi relatada e comparada.

Embora vários estudos tenham informado a respeito da segurança do uso desta técnica em pacientes psiquiátricos e neurológicos (Padberg *et al.*, 1999; Loo *et al.*, 2001; Shajahan *et al.*, 2002; Baudic *et al.*, 2013), poucos concluíram mais de 25 sujeitos por braço (Padberg *et al.*, 1999; Avery *et al.*, 2006; Baudic *et al.*, 2013; Mogg *et al.*, 2008; Drumond Marra *et al.*, 2015) e a maioria deles avaliou os efeitos da EMTr direcionada para o CPF DL (Padberg *et al.*, 1999; Loo *et al.*, 2001; Shajahan *et al.*, 2001; Höopner *et al.*, 2003; Loo *et al.*, 2003; Mosimann *et al.*, 2004; Hausmann *et al.*, 2004; Jorge *et al.*, 2004; Januel *et al.*, 2006; Avery *et al.*, 2006; Fitzgerald *et al.*, 2009; Turriziani *et al.*, 2012; Spampinato *et al.*, 2013) uma vez que esse é um alvo superficial comum direcionado para estudos envolvendo o tratamento de depressão maior. As áreas localizadas, particularmente dentro do parênquima cerebral e portanto, regiões mais profundas, raramente foram avaliadas (Myczkowski *et al.*, 2018).

Até o momento, existem apenas 8 estudos controlados realizados com uso de técnica de EMT profunda não invasiva e que se utilizaram de ao menos um teste para avaliar a cognição (Solé-Padulles *et al.*, 2006; Levkovitz *et al.*, 2007; Hayward *et al.*, 2007; Levkovitz *et al.*, 2009; Harel *et al.*, 2011; Krause *et al.*, 2014; Rabany *et al.*, 2014; Myczkowski *et al.*, 2018). A amostra desses estudos, no entanto, é composta por pacientes com queixas de memória (Solé-Padulles *et al.*, 2006) pacientes saudáveis (Levkovitz *et al.*, 2007; Hayward *et al.*, 2007, Krause *et al.*, 2014), com depressão (Levkovitz *et al.*, 2009; Harel *et al.*, 2011), esquizofrenia (Rabany *et al.*, 2014) ou transtorno bipolar (Myczkowski *et al.*, 2018), não havendo portanto, estudos com pacientes com dor

crônica até o momento. O tamanho total das amostras destes estudos variou de 15 a 35, com exceção de dois estudos (Hayward et al., 2005; Solé-Padullés et al., 2006), todos os demais se utilizaram de bobina H, tendo como alvo áreas pertencentes ao lobo frontal. Entre estes estudos, apenas quatro realizaram número maior de sessões de estimulação (Levkovitz et al., 2009; Harel et al., 2011; Rabany et al., 2014; Myczkowski et al., 2018) enquanto que os demais apenas de 1 a 5 sessões de EMTp (Solé-Padullés et al., 2006; Levkovitz et al., 2007; Hayward et al., 2007; Krause et al., 2012).

Não foi observada diferença significativa em relação à idade, gênero e escolaridade entre os grupos estudados, havendo similaridade quanto às características gerais (idade, gênero e estado civil) e embora a maioria dos estudos realizados com EMT em pacientes com dor crônica, apresentem amostra heterogênea no que se refere à origem da dor, o presente estudo apresentou distribuição equivalente de sujeitos com LM ou AVE nos 3 grupos (Treister *et al.*, 2013).

Foram utilizados testes neuropsicológicos sensíveis que avaliaram funções cognitivas como memória episódica de longo prazo, atenção e funções executivas, como flexibilidade mental e controle inibitório. Esses testes foram amplamente utilizados para avaliar o efeito da EMT na cognição em transtornos psiquiátricos (Hausmann et al., 2004; Guse et al., 2010) ou disfunção cognitiva em várias condições de dor crônica (Eccleston, 1995; Grisart e Plaghki, 1999) como por exemplo em fibromialgia (Grace et al., 1999; Suhr, 2003; Walitt et al., 2008; Kim et al., 2012).

Para avaliar aspectos relacionados às funções executivas, testes utilizados em estudos prévios como Dígitos (Avery *et al.*, 1999; Loo *et al.*, 2001; Shajahan *et al.*, 2002; Avery *et al.*, 2006; Mogg *et al.*, 2008; Fitzgerald *et al.*, 2009; Baudic *et al.*, 2013; Drumond Marra *et al.*, 2015), Stroop (Avery *et al.*, 1999; Moser *et al.*, 2002; Hausmann *et al.*, 2004; Jorge *et al.*, 2004; Mosimann *et al.*, 2004; Avery *et al.*, 2006; Januel *et al.*, 2006; Hayward *et al.*, 2007; Huang *et al.*, 2012; Spampinato *et al.*, 2013; Eliasanova *et al.*, 2014; Anderkova *et al.*, 2015; DrumondMarra *et al.*, 2015); Códigos (Avery *et al.*, 1999; Moser *et al.*, 2002; Avery *et al.*, 2006; Mogg *et al.*, 2008), Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (Huang *et al.*, 2012); Teste de Fluência Verbal – FAS e Semântica - categoria animal (Avery *et al.*, 1999; Loo *et al.*, 2001; Mosimann *et al.*, 2004; Jorge *et al.*, 2004; Avery *et al.*, 2006; Januel *et al.*, 2006; Fitzgerald *et al.*, 2009; Trebbastoni *et al.*, 2013; DrumondMarra *et al.*, 2015; Rapinesi *et al.*, 2015) e Teste de Trilhas (Avery *et al.*, 1999; Moser *et al.*, 2002; Mosimann *et al.*, 2004; Hausmann *et al.*, 2004; Jorge *et al.*, 2004; Avery *et al.*, 2006; Januel *et al.*, 2006; Huang *et al.*, 2012; Eliasanova *et al.*, 2014; Anderkova *et al.*, 2015; DrumondMarra *et al.*, 2015) também fizeram parte desta bateria. A memória episódica verbal foi

avaliada mediante aplicação do Teste de Memória Lógica – *Wechsler Memory Scale* (Drumond Marra *et al.*, 2015), embora outros estudos, também tenham se preocupado em avaliar outros aspectos da memória que não a verbal ou episódica propriamente dita (Loo *et al.*, 2001; Jorge *et al.*, 2004; Solé-Padullés *et al.*, 2006; Levckovitz *et al.*, 2007; Sedlackova *et al.*, 2008; Fitzgerald *et al.*, 2009; Levckovitz *et al.*, 2009; Harel *et al.*, 2011, Turriziani *et al.*, 2012; Rabany *et al.*, 2014; Rapinesi *et al.*, 2015 e Baudic *et al.*, 2013). O MEEM também foi utilizado com intuito de verificar a cognição global dos pacientes como previamente utilizado em estudos anteriores (Loo *et al.*, 2001; Loo *et al.*, 2003; Mosimann *et al.*, 2004; Jorge *et al.*, 2004; Mogg *et al.*, 2008; Bersani *et al.*, 2013; Trebbastoni *et al.*, 2013; Drumond Marra *et al.*, 2015). O teste de AC assim como o subteste Completar Figuras – WAIS-III, também foram utilizados para verificar a capacidade de atenção concentrada e percepção visual, embora não tenham sido utilizados em estudos anteriores.

Estudos envolvendo dor crônica e EMT são escassos sendo que a maior parte foi realizada com uma amostra pequena e número reduzido de sessões de EMT. Estudos prévios com uso de técnica de EMT, apresentam grande variação em relação aos parâmetros de estimulação utilizados, como a frequência (variando de 5 Hz a 20 Hz), intensidade do Lm (variando de 80% a 120%) ou o número total de pulsos (variando entre 120 e 2.500). Além disso, questões relacionadas à orientação da bobina, duração de cada trem de pulso, intervalo inter-trem ou número de trens, ainda não são bem compreendidas (Treister *et al.*, 2013), o que contribui para a necessidade de mais estudos com uso dessa técnica a fim de se ter maior clareza quanto aos parâmetros a serem utilizados em cada quadro, sejam eles psiquiátricos ou neurológicos, bem como dos efeitos no que se refere à cognição.

Em todos os estudos onde foi utilizada técnica de EMT profunda, as sessões foram realizadas por no máximo 4 semanas, sendo que nenhuma inclui pacientes com lesões cerebrais estruturais que já apresentavam déficits cognitivos importantes e aumento do risco de convulsões no início do estudo, como os incluídos aqui e enquanto alguns relatos apontam para melhora da memória declarativa (Solé-Padullés *et al.*, 2006) e memória de trabalho espacial (Harel *et al.*, 2011; Jahangard *et al.*, 2016) em sujeitos saudáveis e em pacientes com depressão bipolar (Myczkowski *et al.*, 2018) ou ainda agravamento transitório da memória de reconhecimento espacial (Levkovitz *et al.*, 2007) ou flexibilidade mental (Jahangard *et al.*, 2016), a maioria deles não encontrou alterações nas funções cognitivas (Hayward *et al.*, 2007; Harel *et al.*, 2011; Hrause *et al.*, 2011; Rabany *et al.*, 2014), entretanto vale lembrar que, com raras exceções (Krause *et al.*, 2011, Levkovitz *et al.* 2009; Myczkowski *et al.*, 2018) essas avaliações eram frequentemente limitadas à poucos domínios cognitivos e não abrangente o suficiente.

Melhorias quanto a velocidade psicomotora também não foram observadas, diferente do desfecho obtido no estudo de Baudic *et al.*, 2013 que embora não tenha tido resultados significativos quando comparados os grupos ativo e simulado, a pontuação de cada sujeito nos testes cognitivos aplicados, quando transformados em z-escore, apontam para uma melhora sutil no que se refere à velocidade psicomotora do grupo ativo após os estímulos. Este estudo, no entanto, foi realizado com uso de EMT superficial, sendo, portanto, uma técnica diferente da utilizada neste estudo, além disso, os parâmetros bem como local estimulado também foram diferentes.

Dos sete estudos duplo cego, controlados realizados com técnica de EMT profunda e uso de bateria de avaliação neuropsicológica, três apresentaram melhorias cognitivas, o que difere dos resultados obtidos neste estudo, entretanto mais uma vez, esses estudos se utilizaram de outros parâmetros de estimulação no que se refere à frequência, intensidade, local estimulado, número de sessões ou perfil da amostra (Solé-Padule *et al.*, 2006; Levkovitz *et al.*, 2007 e Harel *et al.*, 2011).

Este é o primeiro estudo que relata os efeitos cognitivos da estimulação de alta frequência em alvos corticais profundos, IPS direita e CCA direito. Estudos com uso de Ressonância Magnética Funcional, demonstraram que em estado de repouso, o córtex pré-frontal ventrolateral bilateral e a ativação do córtex insular anterior (e a ativação do ACC acoplada à ativação na amígdala e no hipotálamo) formam um padrão que tem sido chamado de “rede de saliência” (RS). Essa rede de grande escala integra as informações internas, externas e de memória, com o objetivo de orientar a atenção para as entradas comportamentalmente relevantes (Dobbin, 2015). O RS é fortemente lateralizada para o córtex insular anterior direito, que conecta essa rede a outras duas grandes redes: a rede executiva central (EC) e a rede de modo padrão (RMP). A EC é formada por grandes áreas dos córtices parietal dorsolateral (especialmente à esquerda) e está relacionada às funções executivas. Já a RMP é composta de conexões do córtex cingulado pré-frontal medial posterior e está relacionada à divagação mental e interocepção. A RS está então em um ponto estratégico, e é capaz de controlar a mudança de atenção dos insumos internos, para a atenção exigida em tarefas cognitivas externas, sendo capaz de promover portanto, a alternância de ativação entre essas duas redes. (Menon et al., 2010). De fato, a flutuação temporal prejudicada do RMP é comum na depressão maior e nos transtornos do humor bipolar. A maior parte dos estudos realizados até o momento, utilizaram o CPFDL e as regiões vizinhas, como alvo principal, que são áreas frequentemente relacionadas à EC. Em nenhum desses estudos foi avaliado os efeitos cognitivos de estruturas da RS, como feito aqui, sobre o CCA direito. Nós mostramos que apesar da presença de efeitos biológicos de CCA e IPS como na ansiedade e nocicepção, respectivamente,

nenhuma mudança foi observada em qualquer dos domínios cognitivos avaliados. Como pode também ser observado, não foram encontradas correlações significativas entre as alterações cognitivas em testes neuropsicológicos e melhora na ansiedade. O estudo realizado por Levkovitz et al., 2009 demonstrou melhora não só quanto aos sintomas ansiosos, mas também na atenção, memória e velocidade psicomotora após as sessões de EMT tendo como alvo o CPFDL, o que torna o nosso resultado importante. Sabe-se que a dor afeta diretamente e de forma negativa a cognição e em especial as funções executivas, provavelmente porque a dor crônica afeta a conectividade entre RS e RMP, promovendo a diminuição do deslocamento normal da atenção para as diferentes áreas necessárias para o funcionamento cognitivo normal.

Os pacientes deste estudo tinham quadro de dor neuropática central refratária e estavam em tratamento com drogas psicoativas, entretanto, acreditamos que variáveis como medicações tenham tido pouco efeito sobre os nossos resultados, uma vez que todos os grupos tinham número semelhante e ainda doses similares de medicamentos. Além disso, os diferentes regimes de tratamento foram ineficazes na redução da dor, o que reforça essa idéia. No entanto, não se pode afirmar que os efeitos cognitivos sutis da EMTp para a IPS e CCA direito não foram perdidos, devido ao “ruído” induzido pelo uso de analgésicos psicotrópicos.

Foi observado que, apesar da ocorrência de efeitos biológicos claros do grupo IPS ativo e do grupo CCA quanto aos limiares sensoriais e de ansiedade, respectivamente (Galhardoni et al., 2018, submetido), não houve alterações no funcionamento cognitivo após o tratamento com EMTp. Assim, este estudo não apresentou nenhum efeito negativo no que se refere à cognição após as sessões de EMT profunda. Esses resultados corroboram com estudos prévios duplo-cego, controlados realizados com EMT superficial (Avery et al., 2009; Loo et al., 2001; Loo et al., 2003; Mosimann et al., 2004; Jorge et al., 2004; Avery et al., 2006; Januel et al., 2006; Mogg et al., 2008; Sedlakova et al., 2008 e Baudic et al., 2013) e profunda (Haywar et al., 2007; Levkovitz et al., 2009; Krause et al., 2014; Rabany et al., 2014).

Este estudo confirma que 14 sessões de EMTp em IPS e CCA a uma frequência de 10 Hz e 80% do Lm, não têm efeito deletério sobre o funcionamento cognitivo em pacientes com DNC. Este estudo confirma, portanto, que a estimulação cerebral profunda é uma opção de tratamento seguro para pacientes com DNC, incluindo aqueles com comprometimento cognitivo na linha de base, sendo necessários, no entanto, mais estudos com uso desta técnica a fim de verificar se outros parâmetros de estimulação são capazes de surtir efeito positivo sobre quadros de dor crônica.

7. CONCLUSÃO

- Não foram observadas alterações no que se refere às funções cognitivas após estimulação do CCA e IPS através de técnica de EMT profunda com uso de bobina H6 e duplo-cone respectivamente após 16 sessões de estímulos em pacientes com DNC pós AVE ou LM.
- Os pacientes se mantiveram com mesmo perfil cognitivo após sessões de EMT profunda quando verificadas as funções executivas: atenção, controle inibitório, velocidade de processamento, flexibilidade mental, fluência verbal fonêmica e semântica, memória operacional além de memória episódica imediata e tardia, percepção visual e cognição global.
- Embora os sujeitos do grupo EMTp-CCA tenham tido melhora significativa em relação aos sintomas ansiosos pós tratamento com EMTp através de bobina H6, não há nenhuma correlação com os resultados dos testes cognitivos.
- EMT profunda com uso de Bobina H e duplo-cone em CCA e IPS respectivamente, é segura do ponto de vista cognitivo em pacientes com DNC pós AVE ou LM.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alanoğlu E, Ulaş UH, Ozdağ F, Odabaşı Z, Cakçi A, Vural O. Auditory event-related brain potentials in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.*; 2005;25(5):345-9.
- Alchiery JC. Aspectos Instrumentais e Metodológicos da Avaliação Psicológica In: Andrade VM, Santos FH e Bueno OFA. (Orgs). *Neuropsicologia Hoje*. São Paulo: Artes Médicas; 2004. P.13-36.
- Anderkova, L, Eliasova I, Marecek R, Janousova E, Rektorova I. Distinct pattern of gray matter atrophy in mild Alzheimer's disease impacts on cognitive outcomes of noninvasive brain stimulation. *J. Alzheimers Dis.*; 2015;48:251–260.
- Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, Jensen TS. Incidence of central post-stroke pain. *Pain*; 1995;61(2):187-93.
- Atkinson RC, Shiffrin RM. Human Memory: A proposed system and its control process. In: Spence KW. *The Psychology of learning and motivation: Advances in research and theory*. Nova York: Academic Press.; 1968.p.89-195.
- Attal N, Masselin-Dubois A, Martinez V, Jayr C, Albi A, Fermanian J, et al. Does cognitive functioning predict chronic pain? Results from a prospective surgical cohort. *Brain*. 2014;137(Pt 3):904-17.
- Avery DH, Claypoole K, Robinson L, Neumaier JF, Dunner DL, Scheele L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of medication-resistant depression: preliminary data. *J Nerv Ment Dis.*; 1999;187(2):114-7.
- Avery DH, Holtzheimer PE, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL, et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry.*; 2006;59(2):187-94.
- Baciu MV, Bonaz BL, Papillon E, Bost RA, Le Bas JF, Fournet J, et al. Central processing of rectal pain: a functional MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol.*; 1999;20(10):1920-4.
- Baddeley AD, Della Sala S. Working memory and executive control. In: Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L. *The Prefrontal cortex - executive and cognitive functions*. Oxford: Oxford University Press; 1998; pp. 9-21.
- Baddeley AD. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*; 2000;4. p. 417-423.
- Baudic S, Attal N, Mhalla A, Ciampi de Andrade D, Perrot S, Bouhassira D. Unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex does not affect cognition in patients with fibromyalgia. *Journal of psychiatric research*; 2013;47(1):72-7.
- Becerra LR, Breiter HC, Stojanovic M, Fishman S, Edwards A, Comite AR, et al. Human brain activation under controlled thermal stimulation and habituation to noxious heat: an fMRI study. *Magn Reson Med.*; 1999;41(5):1044-57.

Becker N, Muller JM, Rodrigues JC, Villavicencio A, Fumagalli de Salles J. Estratégias de evocação lexical com critério semântico em adultos após acidente vascular cerebral no hemisfério direito. *Letrônica: Revista Digital do PPGL*, 2014; 7(1): 325-47.

Bennett, Michael I. and Smith, Blair H. and Torrance, Nicola and Lee, Amanda. Can pain be more or less neuropathic? : comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians. *Pain*; 2006; 122 (3). pp. 289-294.

Bersani FS, Girardi N, Sanna L, Mazzarini L, Santucci C, Kotzalidis GD. Deep transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant bipolar depression: a case report of acute and maintenance efficacy. *Neurocase*; 2013;19(5):451-7.

Bertolucci Paulo HF, Brucki Sonia MD, Campacci Sandra R, Juliano Yara. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq. Neuro-Psiquiatr*; 1994;52(1): 01-07.

Binkofski F, Schnitzler A, Enck P, Frieling T, Posse S, Seitz RJ. Somatic and limbic cortex activation in esophageal distention: a functional magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol*.; 1998;44(5):811-5.

Boggio PS, Fregni F, Bormpohl F, Mansur CG, Rosa M, Rumi DO, et al. Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*; 2005;20(9):1178-84.

Boggio PS, Fregni F, Rigonatti SP, Marcolin MA, Silva MT. [Transcranial magnetic stimulation in neuropsychology: new horizons for brain research]. *Rev Bras Psiquiatr.*; 2006;28(1):44-9.

Bosma FK, Kessels RP. Cognitive impairments, psychological dysfunction, and coping styles in patients with chronic whiplash syndrome. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.*; 2002;15(1):56-65.

Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain.*; 2008;136(3):380-7.

Botega, N. J., Bio, M. R., Zomignani, M. A., Garcia Jr, C., & Pereira, W. A. B. (1995). Transtorno de humor em enfermagem de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. *Revista de Saúde Pública*, 29(5), 355-363. DOI: 10.1590/S0034-89101995000500004.

Burchiel KJ, Hsu FP. Pain and spasticity after spinal cord injury: mechanisms and treatment. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(24 Suppl):S146-60.

Brodal A. Anatomia neurológica com correlações clínicas. São Paulo:Roca; 1984.

Brucki SM, Rocha MS. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Braz J Med Biol Res.*; 2004;37(12):1771-7.

Brunoni AR, Teng CT, Correa C, Imamura M, Brasil-Neto JP, Boechat R, et al. Neuromodulation approaches for the treatment of major depression: challenges and recommendations from a working group meeting. *Arq Neuropsiquiatr.*; 2010;68(3):433-51.

Cambraia, SV. Teste AC. São Paulo: Vetor Editora Psico-Pedagógica; 2003;3a.ed.

Campanholo, KR, Romão MA, Machado MAR, Serrao VT, Coutinho DGC, Benute GRG et al. Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test. *Dement. neuropsychol.* [Internet]. 2014 Mar [cited 2017 June 02]; 8(1):26-3. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980-57642014000100026&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S198057642014DN8100005>.

Campos MF, Ribeiro AT, Listik S, Pereira CA, Andrade SJ, Rapoport A. Epidemiologia do traumatismo da coluna vertebral. *Rev Col Bras Cir.*; 2008;35(2):88-93.

Cardoso-Cruz H, Lima D, Galhardo V. Impaired spatial memory performance in a rat model of neuropathic pain is associated with reduced hippocampus-prefrontal cortex connectivity. *J. Neurosci.*; 2013;33(6):2465-2480.

Casey KL, Minoshima S, Berger KL, Koeppe RA, Morrow TJ, Frey KA. Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *J Neurophysiol.*; 1994;71(2):802-7.

Ciampi de Andrade D, Galhardoni R, Pinto LF, Lancelotti R, Rosi J, Marcolin MA, et al. Into the island: a new technique of non-invasive cortical stimulation of the insula. *Neurophysiol Clin.*; 2012;42(6):363-8.

Chen R, Seitz RJ. Changing cortical excitability with low-frequency magnetic stimulation. *Neurology.*; 2001;57(3):379-80.

Chen R, Cros D, Curra A, Di Lazzaro V, Lefaucheur JP, Magistris MR, et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.*; 2008;119(3):504-32.

Chodzko-Zajko WJ, Moore KA. Physical fitness and cognitive functioning in aging. *Exerc Sport Sci Rev.*; 1994;22:195-220.

CROMBIE I. Epidemiology of pain. a report of the task force on epidemiology of the International. In: PR C, S L, L L, M vK, editors, editors. Association for the Study of Pain. Seattle: IASP: Press; 1999.

Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol.*; 2007;14(9):952-70.

Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol.*; 2010;17(8):1010-8.

- Cueva AS, Galhardoni R, Cury RG, Parravano DC, Correa G, Araujo H, et al. Normative data of cortical excitability measurements obtained by transcranial magnetic stimulation in healthy subjects. *Neurophysiol Clin Neurophysiol* 2016;46:43–51. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neucli.2015.12.003>.
- Cunha JA, Trentini CM, Argimon IL, Oliveira MS, Werlang BG, Prieb RG. Adaptação e padronização brasileira do teste Wisconsin de classificação de cartas (1a ed). São Paulo: Casa do Psicólogo; 2005.
- Demirtas-Tatlidede A, Vahabzadeh-Hagh AM, Pascual-Leone A. Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders? *Neuropharmacology*; 2013;64:566-78.
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Reviews of Psychology*, 64, 135-168.
- Dick BD, Rashedi S. Disruption of attention and working memory traces in individuals with chronic pain. *Anesth Analg.*; 2007;104(5):1223-9, tables of contents.
- Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJ, Bouma PA, Sturkenboom MC. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain.*; 2008;137(3):681-8.
- Dobbin A. Books: How Do You Feel? An Interoceptive Moment with Your Neurobiological Self: Neurology Just Got More Interesting. *Br J Gen Pract* 2015;65:657–8. doi:10.3399/bjgp15X687985.
- Drumond Marra HL, Myczkowski ML, Maia Memória C, et al. Transcranial Magnetic Stimulation to Address Mild Cognitive Impairment in the Elderly: A Randomized Controlled Study. *Behavioural Neurology*; 2015:287843.
- Dworkin RH, Baxton M, Rowbotham MC et al. Advances in neuropathic pain. Diagnosis, mechanisms and treatment recommendations. *Arch Neural.*; 2003;60:1524-1534.
- Eccleston C. Chronic pain and distraction: an experimental investigation into the role of sustained and shifting attention in the processing of chronic persistent pain. *Behaviour Research and Therapy* 1995;33:391-405.
- Eliasova I, Anderkova L, Marecek R, Rektorova I. Non-invasive brain stimulation of the right inferior frontal gyrus may improve attention in early Alzheimer's disease: a pilot study. *J. Neurol. Sci.*; 2014; 346: 318–322.
- Eriksen J, Jensen MK, Sjøgren P, Ekholm O, Rasmussen NK. Epidemiology of chronic non-malignant pain in Denmark. *Pain*; 2003;106(3):221-8.
- Etherton JL, Tapscott BE. Performance on selected visual and auditory subtests of the Wechsler Memory Scale-Fourth Edition during laboratory-induced pain. *J Clin Exp Neuropsychol*; 2015:1-10.
- 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(Pt 1):57-70.

- Finnerup NB, Norrbrink C, Trok K, Piehl F, Johannesen IL, Sørensen JC, et al. Phenotypes and predictors of pain following traumatic spinal cord injury: a prospective study. *J Pain*; 2014;15(1):40-8.
- Fitzgerald PB, Hoy K, Daskalakis ZJ, Kulkarni J. A randomized trial of the anti-depressant effects of low- and high-frequency transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*; 2009;26(3):229-34.
- Fuentes D, Malloy-Diniz LF, Camargo CHP, Cosenza RM, et al. *Neuropsicologia, teoria e prática*. São Paulo:Artmed; 2007.p.432.
- Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology*; 1997;48(2):332-8.
- Galhardoni R, Correia GS, Araujo H, Fernandes DT, Kaziyama HH, Marcolin MA, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Chronic Pain: a review of the literature. *Archives of physical medicine and rehabilitation*; 2015.
- Garcia JBS, Barbosa Neto JO, Amâncio EJ, Fonoff ET. Central neuropathic pain. *Rev.Dor.*; 2016;17(1):S67-71.
- Gazzaniga MS, Ivry RB e Mangun GR. Executive Functions and Frontal Lobes. In: Gazzanig MS, Ivry RB e Mangun GR. *Cognitive Neuroscience: The biology of mind*. New York: WW Norton & Company Inc. pg. 499-536.
- Geha PY, Apkarian AV. Brain imaging findings in neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep.*; 2005;9(3):184-8.
- Gil R. *Neuropsicologia*. São Paulo: Santos Livraria Editora; 2002.
- Globus GG. Toward a noncomputational cognitive neuroscience. *J Cogn Neurosci.*; 1992;4(4):299-300.
- Grace GM, Nielson WR, Hopkins M, Berg MA. Concentration and memory deficits in patients with fibromyalgia syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1999;21:477e87.
- Greenspan JD, Treede R, Tasker RR, Lenz FA. Central Pain States. In: Fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP, editors. *Bonica's Management of Pain* 4th ed. Lippincott: Williams and Wilkins; 2010. 357-74p
- Grisart J, Plaghki L. Impaired selective attention in chronic pain patients. *European Journal of Pain* 1999;3:325e33.
- Grisart JM, Van der Linden M. Conscious and automatic uses of memory in chronic pain patients. *Pain*; 2001;94(3):305-13.
- Grigsby J, Rosenberg NL, Busenbark D. Chronic Pain adversely affects information processing. *Arch. Neuropsychol*; 1994;p.135-36.

Guy, William (1976). "Clinical Global Impressions". *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology—Revised*. Rockville, MD: U.S. Department of Health, Education, and Welfare; Public Health Service, Alcohol; Drug Abuse, and Mental Health Administration; National Institute of Mental Health; Psychopharmacology Research Branch; Division of Extramural Research Programs. pp. 218–222.

Haanpää ML, Backonja MM, Bennett MI, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson PT, et al. Assessment of neuropathic pain in primary care. *Am J Med.*; 2009;122(10):S13-21.

Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*; 2000;406(6792):147-50.

Hansson PT, Attal N, Baron R, Cruccu G. Toward a definition of pharmacoresistant neuropathic pain. *Eur J Pain*; 2009;13(5):439-40.

Harel EV, Zangen A, Roth Y, Reti I, Braw Y, Levkovitz Y. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of bipolar depression: an add-on, safety and feasibility study. *World J Biol Psychiatry*; 2011;12(2):119-26.

Hart RP, Martelli MF, Zasler ND. Chronic pain and neuropsychological functioning. *Neuropsychol Rev.*; 2000;10(3):131-49.

Hausmann A, Pascual-Leone A, Kemmler G, Rupp CI, Lechner-Schoner T, Kramer-Reinstadler K, et al. No deterioration of cognitive performance in an aggressive unilateral and bilateral antidepressant rTMS add-on trial. *J Clin Psychiatry*; 2004;65(6):772-82.

Hayward G, Mehta MA, Harmer C, Spinks TJ, Grasby PM, Goodwin GM. Exploring the physiological effects of double-cone coil TMS over the medial frontal cortex on the anterior cingulate cortex: an H2(15)O PET study. *Eur J Neurosci*; 2007;25:2224-2233.

Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss, G. *Manual do Teste Wisconsin de Classificação de Cartas*. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2005.

van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain.*; 2014;155(4):654-62.

Hillis AE. Aphasia: progress in the last quarter of a century. *Neurology.*; 2007;69(2):200-13.

Höppner J, Schulz M, Irmisch G, Mau R, Schläpke D, Richter J. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*; 2003;253(2):103-9.

Huang ML, Luo BY, Hu JB, Wang SS, Zhou WH, Wei N, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in combination with citalopram in young patients with first-episode major depressive disorder: a double-blind, randomized, sham-controlled trial. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*; 2012;46(3):257-64.

Jorge RE, Robinson RG, Tateno A, Narushima K, Acion L, Moser D, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment of poststroke depression: a preliminary study. *Biol Psychiatry*; 2004;55(4):398-405.

Januel D, Dumortier G, Verdon CM, Stamatiadis L, Saba G, Cabaret W, et al. A double-blind sham controlled study of right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): therapeutic and cognitive effect in medication free unipolar depression during 4 weeks. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 2006;30(1):126-30.

Kandel ER, Kupfermann I, Iversen S. Aprendizagem e memória. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (Orgs). *Princípios da Neurociência*. São Paulo:Manole; 2003.

Kim SH, Kim SK, Nam EJ, Han SW, Lee SJ. Spatial versus verbal memory impairments in patients with fibromyalgia. *Rheumatology International* 2012;32:1135e42.

Kim HJ, Jeon BS, Yun JY, Kim YE, Yang HJ, Paek SH. Initial cognitive dip after subthalamic deep brain stimulation in Parkinson disease. *J Neurol*; 2013;260(8):2130-3.

Krause L, Enticott PG, Zangen A, Fitzgerald PB. The role of medial prefrontal cortex in theory of mind: a deep rTMS study. *Behav Brain Res*; 2012;228(1):87-90.

Kraychete DC, Gozzani JL, Kraychete AC. Neuropathic pain--neurochemical aspects. *Rev Bras Anesthesiol*; 2008;58(5):498-505, 492-8.

Kristensen CH, Almeida RMM, Gomes WB. Desenvolvimento Histórico e Fundamentos Metodológicos da Neuropsicologia Cognitiva. *Psicol. Reflex. Crit*; 2001;14(2):259-274.

Kumar G, Soni CR. Central post-stroke pain: current evidence. *J Neurol Sci*; 2009;284(1-2):10-7.

Lefaucheur JP. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): insights into the treatment of Parkinson's disease by cortical stimulation. *Neurophysiol Clin*; 2006;36(3):125-33.

Lefaucheur JP, Drouot X, Ménard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology*; 2006;67(9):1568-74.

Levkovitz Y et al. A randomized controlled feasibility and safety study of deep transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*; Dec 2007;118(12):2730-44.

Levkovitz Y, Eiran MD, Harel MD, Roth Y, Braw Y, Most D, et al. Deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex: Evaluation of antidepressant and cognitive effects in depressive patients. *Brain Stimulation*; 2009;2. p188-200.

Lezak, MD. Principles of Neuropsychological Assessment In: Feinberg, T.E. & Farah, M.J. *Behavioral Neurology and Neuropsychology*. McGraw-Hill;1997.pp 43-54

Lezak MD. *Neuropsychological assessment* (5th ed.). Oxford; New York: Oxford University Press; 2012.

Lima, RF.(2005). Compreendendo os mecanismos atencionais. *Ciência & Cognição*; 2005; 6:113-

122.

Loo C, Sachdev P, Elsayed H, McDarmont B, Mitchell P, Wilkinson M, et al. Effects of a 2- to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biol Psychiatry*; 2001;49(7):615-23.

Loo CK, Mitchell PB, Croker VM, Malhi GS, Wen W, Gandevia SC, et al. Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychol Med*; 2003;33(1):33-40.

Lopes, RMF, Nascimento, RFL, Bandeira, DR. Avaliação do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade em adultos (TDAH): uma revisão de literatura. *Avaliação Psicológica*; 2005; 4. 65-74.

Lucena EMF, Morais JD, Batista HRL, Mendes LM, Silva KSQR, Neves RdF, Brito GEG. A funcionalidade de usuários acometidos por AVE em conformidade com a acessibilidade à reabilitação. *Acta Fisiátrica*; 2011;18(3).p.112-118.

Luria AR. Fundamentos de neuropsicologia. São Paulo: EDUSP; 1981.

Machado TM, Fichman HC, Santos EL, Carvalho VA, Fialho PP, Koenig AM, Caramelli P. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task - FAS. *Dementia & Neuropsychologia*, 3 (1), 55-60.

MAJOLINO, E. FUNZIONI Esecutive: Specificazione, Aspetti neuroanatomico-funzionali e clinici Em: Sannita, W.G. e Pisarri, F.M. Introduzione alla Riabilitazione Cognitiva. Genova: Polo didattico S.Anna Crotone; 2000. pp.12-22.

Martucci KT, Ng P, Mackey S. Neuroimaging chronic pain: what have we learned and where are we going? *Future Neurol*; 2014;9(6):615-26.

Mhalla A, de Andrade DC, Baudic S, Perrot S, Bouhassira D. Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain*; 2010;149(3):495-500.

Mhalla A, Baudic S, Ciampi de Andrade D, Gautron M, Perrot S, Teixeira MJ, et al. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain*; 2011;152(7):1478-85.

Milner AD, Goodale MA. The visual brain in action. Oxford, UK : Oxford University Press; 1995. Miotto EC. Avaliação neuropsicológica e funções cognitivas In: Miotto EC, Lucia MCS, Scaff M. (Orgs). *Neuropsicologia Clínica*. São Paulo: Roca; 2012. p.3-33

Mirsky AF, Anthony BJ, Duncan CC, Ahearn MB, Kellam SG. Analysis of the elements of attention: a neuropsychological approach. *Neuropsychol Rev.*; 1991;2(2):109-45.

Mogg A, Pluck G, Eranti SV, et al. A randomized controlled trial with 4-month follow-up of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex for depression.

Psychol Med. Mar; 2008 38(3):323–333. [PubMed: 17935639]

Moisset X, Bouhassira D. Brain imaging of neuropathic pain. *Neuroimage*; 2007;37 (1):S80-8.

de Moraes Vieira EB, Garcia JB, da Silva AA, Muallem Araújo RL, Jansen RC. Prevalence, characteristics, and factors associated with chronic pain with and without neuropathic characteristics in São Luís, Brazil. *J Pain Symptom Manage*; 2012;44(2):239-51.

Moser DJ, Jorge RE, Manes F, Paradiso S, Benjamin ML, Robinson RG. Improved executive functioning following repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*; 2002;58(8):1288-90.

Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg BD, Kosel M, Muri RM, Berkhoff M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry research*; 2004;126(2):123-33.

Muñoz M, Esteve R. Reports of memory functioning by patients with chronic pain. *Clin J Pain*; 2005;21(4):287-91.

Mylius V, Borckardt JJ, Lefaucheur JP. Noninvasive cortical modulation of experimental pain. *Pain*; 2012;153(7):1350-63.

Nair RD, Lincon NB. Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2007.3.

Nery-Barbosa M, Barbosa DM. Reabilitação da memória. In: Malloy-Diniz LF, Mattos P, Abreu N, Fuentes D. *Neuropsicologia: aplicações clínicas*. Porto Alegre: Artmed.; 2016. 272-290.

Nizard J, Lefaucheur JP, Helbert M, de Chauvigny E, Nguyen JP. Non-invasive stimulation therapies for the treatment of refractory pain. *Discov Med.*; 2012;14(74):21-31.

de Oliveira RA, de Andrade DC, Mendonça M, Barros R, Luvisoto T, Myczkowski ML, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the left premotor/dorsolateral prefrontal cortex does not have analgesic effect on central poststroke pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*; 2014;15(12):1271-81.

O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, DeSouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD008208.

Oliveira L. Princípios gerais do tratamento farmacológico da dor. In: Alves Neto O, Costa C, Siqueira J, Teixeira MJ, editors. *Dor: princípios e prática*. Porto Alegre: Artmed; 2009. p.1033-41.

Oosterman JM, Derksen LC, van Wijck AJ, Veldhuijzen DS, Kessels RP. Memory functions in chronic pain: examining contributions of attention and age to test performance. *Clin J Pain*; 2011;27(1):70-5.

Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Haag C, Greenberg BD, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry research*; 1999;88(3):163-71.

Peyron, R, Laurent, B, García-Larrea, L. Functional imaging of brain responses to pain: A review and meta-analysis. *Neurophysiol. Clin*; 2000;30 (5): 263-288.

Posso IP, Palmeira CCA, Vieira EBM. Epidemiology of neuropathic pain. *Rev. dor*; 2016; 17(1): 11-14.

Picarelli H, Teixeira MJ, de Andrade DC, Myczkowski ML, Luvisotto TB, Yeng LT, et al. 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(11):1203-10.

Pimenta CAM. *Dor: Manual Clínico de Enfermagem*. São Paulo: EEUSP; 2000.

Ponsford J, Kinsella G. Attentional deficits following closed-head injury. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1992;14:822e38.

Primi R. Inteligência: avanços nos modelos teóricos e nos instrumentos de medida. *Avaliação Psicológica*; 2003. 2. p.67-77.

Putzke JD, Richards JS, Hicken BL, Ness TJ, Kezar L, DeVivo M. Pain classification following spinal cord injury: the utility of verbal descriptors. *Spinal Cord*; 2002;40(3):118-27.

Rabany L, Deutsch L, Levkovitz Y. Double-blind, randomized sham controlled study of deep-TMS add-on treatment for negative symptoms and cognitive deficits in schizophrenia. *J Psychopharmacol*; 2014;28(7):686-90.

Rapinesi C, Janiri D, Kotzalidis GD, Serata D, Del Casale A, Scatena P, et al. Mitochondrial myopathy and comorbid major depressive disorder: effectiveness of dTMS on gait and mood symptoms. *Gen Hosp Psychiatry*; 2015;37(3):274.e7-9.

Regard M. Cognitive rigidity and flexibility: A neuropsychological study (Unpublished doctoral dissertation). University of Victoria, British Columbia, Victoria, Canada; 1981.

Reitan, R. M. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*; 1958;8: 271-276.

Ribbers GM, Geurts AC, Stam HJ, Mulder T. Pharmacologic treatment of complex regional pain syndrome I: a conceptual framework. *Arch Phys Med Rehabil*; 2003;84(1):141-6.

Rokyta R, Fricová J. Neurostimulation methods in the treatment of chronic pain. *Physiol Res*; 2012;61 Suppl 2:S23-31.

Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Group SoTC. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*; 2009;120(12):2008.

- Rossi S, De Capua A, Tavanti M, Calossi S, Polizzotto NR, Mantovani A, et al. Dysfunctions of cortical excitability in drug-naïve posttraumatic stress disorder patients. *Biol Psychiatry*; 2009;66(1):54-61.
- Roy R. *Chronic Pain and Familys. A problem-centered Perspective*. New York: Human Sciences Press Inc; 1989.
- Rucklidge JJ, Tannock R. Neuropsychological profiles of adolescents with ADHD: effects of reading difficulties and gender. *J Child Psychol Psychiatry*; 2002;43(8):988-1003.
- Salles JF, Rodrigues JC. Neuropsicologia da linguagem. In: Fuentes D, Malloy-Diniz CH, Camargo HP, Cosenza RM (orgs). *Neuropsicologia: teoria e prática*. Porto Alegre: Artmed; 2014. pp 93-101.
- Santos C, Souza P. *Força-Tarefa na Dor em Idosos*; 2011.
- Santos FH (2004) Funções Executivas. In: Andrade, VM, Santos FH, Bueno OFA. *Neuropsicologia Hoje*. São Paulo: Artes Médicas; 2004. pp.125.
- Sardá JJJ, Cruz RM, Jablonski SJ. Dor crônica e déficits de memória: uma abordagem neurocognitiva. In: Figueiró JAB, Angelotti G, Pimenta CAM. *Dor e saúde mental*. São Paulo: Atheneu; 2005.
- Schestatsky P, Kumru H, Valls-Solé J, Valldeoriola F, Martí MJ, Tolosa E, et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2007;69(23):2162-9.
- Schestatsky P. Definição, Diagnóstico e Tratamento da Dor Neuropática. *Revista HCPA*.; 2008;28(3): 177-187.
- Schestatsky P, Félix-Torres V, Chaves ML, Câmara-Ehlers B, Mucenic T, Caumo W, et al. Brazilian Portuguese validation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs for patients with chronic pain. *Pain Med*.; 2011;12(10):1544-50.
- Schnurr RF, Macdonald MR. memory complaints in chronic pain. *Clin. J. Pain*.; 1995;11:103-111.
- Schulze-Rauschenbach SC, Harms U, Schlaepfer TE, Maier W, Falkai P, Wagner M. Distinctive neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in major depression. *Br J Psychiatry*.; 2005;186:410-6.
- Schutter DJ, van Honk J, Laman M, Vergouwen AC, Koerselman F. Increased sensitivity for angry faces in depressive disorder following 2 weeks of 2-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation to the right parietal cortex. *Int J Neuropsychopharmacol*.; 2010;13(9):1155-61.
- Shajahan PM, Glabus MF, Steele JD, et al. Left dorso-lateral repetitive transcranial magnetic in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Jun; 2002 26(5):945–954. [PubMed: 12369271].
- Shanahan MA, Pennington BF, Yerys BE, Scott A, Boada R, Willcutt EG, et al. Processing speed deficits in attention deficit/hyperactivity disorder and reading disability. *J Abnorm Child Psychol*.; 2006;34(5):585-602.

Smith BH, Torrance N, Bennett MI, Lee AJ. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. *Clin J Pain.*; 2007;23(2):143-9.

Solé-Padulles C. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation effects on brain function and cognition among elders with memory dysfunction. A randomized sham-controlled study. *Cereb Cortex.*; out 2006;16(10):1487-93.

Spampinato C, Aguglia E, Concerto C, Pennisi M, Lanza G, Bella R, et al. Transcranial magnetic stimulation in the assessment of motor cortex excitability and treatment of drug-resistant major depression. *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering : a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.*; 2013;21(3):391-403.

Strauss EA, Spreen O. Compendium of neuropsychological tests : administration, norms, and commentary. New York: Oxford University Press.; 2006;(15): p.442.

Squire LR, Kandel ER. *Memória: da mente às moléculas*. Porto:Porto.; 2002.

Sternberg, RJ. *Psicologia Cognitiva*. São Paulo: Cengage Learning.; 2010.

Störmer S, Gerner HJ, Grüninger W, Metzmacher K, Föllinger S, Wienke C, et al. Chronic pain/dysaesthesiae in spinal cord injury patients: results of a multicentre study. *Spinal Cord.*; 1997;35(7):446-55.

Suhr JA. Neuropsychological impairment in fibromyalgia: relation to depression, fatigue, and pain. *Journal of Psychosomatic Research* 2003;55:321e9.

Teixeira M, Siqueira S, Kosminsky M, Monteiro AA. *Epidemiologia da Dor*. St. Louis: The C. V. Mosby Company; 1989. p. 353.

Tombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: Fas and animal naming. *Archives of Clinical Neuropsychology*; 1999;14(2), 167-177.

Tonietto L, Wagner GP, Trentini CM, Sperb TM, Parente MAMP. Interfaces entre funções executivas, linguagem e intencionalidade. *Ribeirão Preto:Paidéia.*; 2011, 21(49).

Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain.*; 2006;7(4):281-9.

Trebbastoni A, Raccach R, Lena C, Zangen A, Inghilleri M. Repetitive deep transcranial stimulation improves verbal fluency and written language in a patient with progressive aphasia-logopenic variant. *Brain Stimul.*; 2013 Jul;6(4):545-53.

Trentini C. *Teste Wisconsin de classificação de cartas: versão para idosos*. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2010.

Treister R, Lang M, Klein MM, Oaklander AL. Non-invasive Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) of the Motor Cortex for Neuropathic Pain—At the Tipping Point? Eisenberg E, Vulfsons S, eds. *Rambam Maimonides Medical Journal*. 2013;4(4):e0023. doi:10.5041/RMMJ.10130.

Troyer AK, Leach L, Strauss E. Aging and response inhibition: Normative data for the Victoria Stroop Test. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2006 Mar;13(1):20-35.

Turriziani P, Smirni D, Zappala G, Mangano GR, Oliveri M, Cipolotti L. Enhancing memory performance with rTMS in healthy subjects and individual with Mild Cognitive Impairment: the role of the right dorsolateral prefrontal cortex. *Front Hum Neurosci*; 2012. 6.

Twaddle M, Cooke K. Assessment of Pain & Common Pain Syndromes. In: Von Roenn J, Paice J, Preodor M, editors. *Current Diagnosis & Treatment of Pain*: McGraw-Hill Education; 2006. p. 10-20.

Veldhuijzen DS, Kenemans JL, van Wijck AJ, Olivier B, Kalkman CJ, Volkerts ER. Processing capacity in chronic pain patients: a visual event-related potentials study. *Pain*.; 2006;121(1-2):60-8.

Walitt B, Roebuck-Spencer T, Bleiberg J, Foster G, Weinstein A. Automated neuro- psychiatric measurements of information processing in fibromyalgia. *Rheumatology International* 2008;28:561e6.

Wasner G, Lee BB, Engel S, McLachlan E. Residual spinothalamic tract pathways predict development of central pain after spinal cord injury. *Brain*.; 2008;131(Pt 9):2387-400.

Watson JC, Sandroni P. Central Neuropathic Pain Syndromes. *Mayo Clin Proc*.; 2016;91(3):372-85.

Wechsler D. Manual for the Wechsler Memory Scale-Revised, The Psychological Corporation, San Antonio, TX;1987.

Wechsler, D. WAIS-III: Manual para administração e avaliação. (Villena, M.C. de, Trad.). São Paulo: Casa do Psicólogo.; 2004. (Original publicado em 1997).

Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry*.; 2005;57(11):1336-46.

Wodka EL, Mahone EM, Blankner JG, Larson JC, Fotedar S, Denckla MB, et al. Evidence that response inhibition is a primary deficit in ADHD. *J Clin Exp Neuropsychol*; 2007;29(4):345-56.

Ziemann U, Steinhoff BJ, Tergau F, Paulus W. Transcranial magnetic stimulation: its current role in epilepsy research. *Epilepsy Res*.; 1998;30(1):11-30.

Zigmond, AS; Snaith, RP (1983). "The hospital anxiety and depression scale". *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 67 (6): 361–370. PMID 6880820. doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x

ANEXOS

Long-term deep-TMS does not negatively affect cognitive functions in stroke and spinal cord injury patients with central neuropathic pain

Priscila Mara Lorencini Selingardi ^{a,b}

Ricardo Galhardoni, PhD ^{a,b}

Valquíria Silva ^{a,b} Luciana

Barbosa, MD ^a Jefferson Rosí

Jr , MD, PhD ^a

Marco Antônio Marcolin , MD, PhD ^a

Fernanda Valério, MD ^a

Lin T Yeng, MD, PhD ^{a,c}

Victor R. Barboza ^{a,b}

André R. Brunoni, MD, PhD ^b

Manoel J. Teixeira, MD, PhD ^a

Daniel Ciampi de Andrade, MD, PhD ^{a,b,d}

Complete affiliations of all authors:

- a. Pain Center, Department of Neurology, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.
- b. Transcranial Magnetic Stimulation Laboratory, Psychiatry Institute, University of São Paulo, São Paulo, Brazil
- c. Instituto de Ortopedia e Traumatologia, Division of Physical Medicine and Rehabilitation, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

- d. Pain Center, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo Octavio Frias de Oliveira, São Paulo, Brazil,

* Corresponding author. Daniel Ciampi de Andrade. Address: Divisão de Clínica Neurocirúrgica do Hospital das Clínicas da FMUSP, Instituto Central, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 5º andar, sala 5084, Cerqueira César 05403-900, São Paulo, Brazil. Tel.: 155 11 26 61 71 52. E-mail address: ciampi@usp.br.

Number of text pages of the entire manuscript: 25

Number of figures and tables: 2 tables, 1 figure and 3 supplementary tables

Abstract

Background: Deep-TMS (dTMS) modulates deeper cortical structures such as the posterior superior insular (PSI) and the anterior cingulate cortices (ACC) and has been used to treat conditions not previously responsive to superficial-TMS. However, to date no study has assessed the effects of dTMS on cognition after several sessions of stimulation in a comprehensive manner, especially in patients with baseline cognitive dysfunction due to SNC structural lesions. **Methods:** We present secondary outcome results from a three-arm parallel randomized trial on the effects of active 10Hz dTMS to either the ACC or PSI against sham dTMS on neuropsychological assessment of 98 central neuropathic pain patients undergoing a 12-week (16 sessions) course of treatment. Several cognitive channels were assessed in a blinded design (attention, inhibitory control, processing speed, mental flexibility, verbal fluency-phonemic and semantic, working and episodic memory, global cognition and visual perception) at baseline and after the last day of stimulation. **Results:** As previously reported, there were no effects of either posterior insular (PSI) or anterior cingulate cortex (ACC) compared to sham dTMS on clinical pain, despite the finding of a significant anti-nociceptive on thermal thresholds after PSI d-TMS and a significant anxiolytic effect of ACC d-TMS compared to sham stimulation. We found no significant effects of active stimulation to either the PSI or to the ACC compared to sham stimulation in any of the cognitive domains. **Conclusions:** Long-term repetitive-session high frequency ACC/PSI-dTMS is safe in patients with structural SNC lesions who have baseline significant structural brain lesions and cognitive impairment.

Keywords: insula, anterior cingulate cortex, transcranial magnetic stimulation, stroke, spinal cords injury, neuropathic pain, memory, cognition

1. Introduction

Conventional superficial transcranial magnetic stimulation (s-TMS) has been studied for the treatment of several neuropsychiatric disorders for the last two decades [1]. It has entered the armamentarium against major depression in the US in 2008 [2] and it is currently clinically used for the relief of Parkinson disease non-motor symptoms, chronic pain, and for the pre-operative identification of responders before implantable epidural cortical stimulation or refractory neuropathic pain [3]. During the first years of sTMS use in clinical practice, the risk of seizures was the main adverse events-related concern, and several safety guidelines were published to screen for increased risk of seizures and to mitigate its occurrence [4]. With the accumulation of studies attesting the low risk of seizures after rTMS when recommended safety criteria are followed, the focus of safety-related preoccupations have shifted towards the potential cognitive and behavioral long-term effects of sTMS protocols. Since several targets of s-TMS studies play an important role in cognitive performance [5], the excitation or inhibition of these cortical areas could potentially impair the patient's performance in certain cognitive domains. This is potentially important if one acknowledges that several neuropsychiatric disorders treated by TMS already impinge negative effects on cognition as part of the disease process, opening the possibility that treatment by TMS could further worsen mental symptoms already affected by the original disease process [6]. Despite these potential detrimental effects, long-term studies assessing the effects of TMS on cognition have actually shown that repetitive sessions of s-TMS may leave unaltered [7] or even improve to some extent cognitive channels (executive functions in particular) in patients suffering from neuropsychiatric diseases [8].

In the last ten years, it has become clear that some neuropsychiatric conditions respond poorly to conventional s-TMS [9] while some do not respond at all [10]. For instance, bipolar mood

disorders, Parkinson disease-related motor symptoms and some chronic pain syndromes such as central neuropathic pain have poorly responded to s-TMS, with either short-lasting effects [11] or clinically small effect sizes [9]. New non-invasive cortical stimulation approaches have been proposed for these patients such as deep-TMS. Deep-TMS allows for the stimulation of deeper cortical structures such as the dentate nucleus of the cerebellum [12] the insular [13] and the cingulate cortices [14] or the leg areas of the primary motor cortex [11][15]. These structures participate in several disease processes and brain networks and their non-invasive functional modulation opens the possibility to treat patients of disease conditions not previously responsive to s-TMS.

In fact, several studies have assessed the effects of d-TMS for chronic neuropathic pain [16][14] fibromyalgia [14], major depression [17] bipolar mood disorder [18] and Parkinson disease opening exciting potential treatments options for previously unresponsive patients to conventional s-TMS. Here again, dTMS has shown to have low risk of seizures given traditional safety guidelines are followed concerning frequency and intensity of stimulation [4,19]. However, most current dTMS studies were either single-session studies or studies with short-lasting stimulation periods (5-10 sessions, usually lasting less than 1-2 weeks) [20–28]. We have recently published the longest d-TMS study available to date, where 98 patients with central neuropathic pain due to stroke or spinal cord injury were stimulated for a total of 16 sessions spanning over a 12-week interval (Galhardoni et al., submitted). We found no effect of either posterior insular (PSI) or anterior cingulate cortex (ACC) compared to sham dTMS on clinical pain, despite the finding of a significant anti-nociceptive on thermal thresholds after PSI d-TMS and a significant anxiolytic effect of ACC d-TMS compared to sham stimulation in these patients. Here we report secondary outcome data from this trial on the results of a comprehensive evaluation of cognitive status performed before and after the long-term dTMS treatment. This evaluation provides the largest and most comprehensive

cognitive evaluation of the effects of multiple session d-TMS to date, and also provides supplementary information on the effects of dTMS on brains of patients with structural acquired CNS lesions, since half of the participants had stroke and its subsequent language and attentional deficits at baseline, and many of the spinal cord injury patients with central neuropathic pain had encephalic lesions due to demyelination or due to concomitant light to moderate traumatic brain injury related to the accident that produced the SCI [29].

2. Methods

The study was conducted at Hospital das Clínicas of the University of São Paulo, São Paulo, Brazil, from 2014 to 2017. Here we present secondary outcome analyses focusing on neuropsychological effects of treatment (long-term 12-week dTMS of the ACC, PSI or sham in 98 patients with refractory central neuropathic pain where the primary outcome was pain intensity reduction after treatment). The study was approved by our Ethics Review Board (#1.077.086) and registered at www.clinicaltrials.org as [NCT01932905](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT01932905).

2.1 Patients

Adult patients diagnosed with central neuropathic pain [30] fulfilling diagnostic criteria by the International Association for the Study of Pain [31] due to spinal cord injury/inflammation or stroke, with a score of at least 40 on the pain intensity of the visual analogue scale – VAS (0-100mm) [32] and who gave informed consent to participate. Individuals who presented contraindications to magnetic resonance imaging (MRI) or to TMS, or had history of epilepsy or seizures, significant head injury in the six months preceding the study, or had implanted ferromagnetic material, such as clips of intracranial aneurysm and cardiac pacemaker, were excluded from study [4]. Information about age, education and pain duration was collected, as well as scores for mood (Hospital Anxiety and Depression Scale) [33] at the baseline and the end of the study (last day of stimulation).

2.2 Study Design

This was a randomized, three-arm, parallel, sham-controlled clinical trial. The randomization was performed through a random number generator (www.randomizer.com). Patients and raters were blinded to the treatment. Participants were randomly distributed into three groups: active stimulation of the right posterior superior insula (PSI-dTMS), active stimulation of the right anterior cingulate cortex (ACC-dTMS) or sham stimulation. The sham group was divided into the sham-PSI-dTMS or sham-ACC-dTMS as previously described (Galhardoni et al., submitted). Briefly, the stimulation protocol consisted of a total of 16 stimulations sessions spanned over 12 weeks. Patients were stimulated for 5 consecutive days on the first week (induction phase) followed by a maintenance phase in which they received one stimulation weekly until the end of the study (figure 1). They were assessed at baseline and the finish of the stimulation program throughout the cognitive tests and scales to assess the mood.

2.3 Stimulation Session

ACC d-TMS was performed with a Magstim Rapid² (Magstim Co, Ltd., Whitland Carmarthenshire, United Kingdom) and the PSI was stimulated with a cooled DB-80 double-cone coil (Magventure[®] Tonika-Elektronik, Farum, Denmark). Neuronavigation techniques were used in order to be sure of the exact location of the insula. Sham dTMS PSI was performed by the use of an active figure-of-eight coil placed above the unplugged double-cone coil and the sham dTMS ACC a built-in sham system was used. In both types of stimulation, the noise emitted by the coil was the same. The determination of rest motor threshold (RMT), the frequency used into the active stimulation and other information has already been described (Galhardoni et al., submitted). All stimulations were performed on the right side at 10Hz (3,000 pulses for 15 minutes).

2.4 Clinical and mood assessment

Patients were assessed by blinded investigator at baseline in order to explore sociodemographic characteristics, anxiety and depression symptoms by the Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS to evaluate anxiety and depression symptoms, each item is scored from 0-3 and an individual can score between 0 and 21 for either anxiety or depression, 9 is the cut-off [33]

2.5 Cognitive assessment

Patients were assessed at baseline and after the last session of treatment. The cognitive functions assessed included executive function (attention, inhibitory control, processing speed, mental flexibility, verbal fluency phonemic and semantic, work memory) [34], episodic memory, global cognition and visual perception [35]. The following cognitive domains and neuropsychological tests were used:

- i. *Global cognition:* Mini-Mental State Examination - MMSE, 30-point questionnaire used to track cognitive loss [36]. The cut off varies according to the educational level.
- ii. *Attention*
 - a. Trails Making A/B - TMT A/B [37][38] which has two parts, A and B. In the first part (A), targets are numbers 1 to 25 on a piece of paper and individuals are asked to connect them in sequential order using a pen; in the second part (B), subjects are asked to connect numbers and letters of the alphabet sequentially (eg, 1-A; 2-B, etc.). The score is based on the time taken to complete parts A and

B, which can last a maximum of 120 seconds on A and 300 seconds on B [39].

- b. Concentrated Attention - CA, cancellation test to assess the concentrated attention. The score ranges from 0 to 147 [40].

ii. *Inhibitory control:*

- a. Victoria Stroop Test which includes three conditions:

- i. Naming block of color,
- ii. Naming ink color of words
- iii. Naming ink color of incongruous color words [39].

The final score is the time used to complete each part of the test is seconds;

iii. *Processing speed:*

- a. Coding – Wechsler Adult Intelligence Scale – (Wais-III) involves sustained attention, focused concentration and directed visual shifting. The score is the number of squares filled correctly in 2 min and the score maximum is 133[41].

- iv. *Mental flexibility:* Wisconsin card sorting test (short form) - WSCT - modified version: a number of cards are presented and the subject are asked match the cards, without no further instruction. They are supposed to guess the “rule” of matching based on the rater positive or negative feedback (eg, matching can be made by geometric forms of fugures, by color etc). During the test the “rule’ is further changed and the individual is supposed to figure out what is the new rule. This test assesses mental flexibility. Errors and completeness of each set is counted as positive results. The maximum score for each category is 6 and the maximum number of perseverative errors is 63 [42]

- v. *Verbal fluency phonemic and semantic:*

- a. verbal fluency phonemic (FAS) is a subtest of the *Neurosensory Center Comprehensive Examination for Aphasia* (NCCEA)[39] the individual is invited to speak words beginning with F, A and S, taking one minute to each letter, and semantic (animals), the subject must say animals in one minute [39]. The score is a sum of the words in each part;
- vi. *Working memory*:
 - a. Digit Span – forward/backward – Wais-III[41], to evaluate an ability to store information in the short term and mentally manipulate it. The maximum score is 9 to forward and 8 to backward;
- vii. *Episodic memory*: Subtest Logical Memory from Wechsler Memory Scale WMS-R [43] evaluates the immediate and long-term episodic memory through the two stories told by the examiner. The score can range from 0 to 50.
- viii. *Visual perception*: Picture Completion - WAIS-III [41] is composed of figures with missing parts in which the individual is expected to identify the missing part. The test assesses visual perception. The maximum score is 25.

2.6 Statistical analysis

Results were expressed as medians (minimum-maximal) values, as average +/-standard deviation or 95% confidence interval depending on the nature data and the type of statistical test performed. To verify if the distribution of the group's results were normal, the Kolmogorov-Smirnoff test was used. As the distribution was not normal, non-parametric tests were used as the Kruskal-Wallis test followed by the Mann-Whitney test for compared two independent samples. In order to avoid baseline differences, it was used deltas (Δ) based on the mean differences calculation

$[(\text{post-test} - \text{pre-test})/\text{pre-test}]$ for cognitive outcomes. Then in a second analysis, patients scores were classified individually, based on published normative data [44], as “normal”, “low” or “high” . These categorical variables were compared using the chi-square and the McNemar tests. Also, scores from each subject were transformed into z-scores for visual display of results [(scores are altered if they were 2 standard deviations (SD) below the reference data average (except in timed tests, where performance is considered worse as the subject's score increases))[39]. Spearman tests were used to explore correlations between cognitive scores and mood changes in the ACC-dTMS group. A significance level of 0.05 was adopted and was then lowered according Bonferroni's correction. Only results that remained significant after correction for multiple comparisons were analyzed. All statistical analyses were carried out with SPSS, version 20.0 (SPSS, Inc. Chicago, 2009).

3. Results

3.1 Baseline assessment

One hundred patients (55.02 ± 12.13 years old, 45 females) were included in the study, randomized and allocated to the respective treatment groups. Two dropped out of the study before the baseline assessment. Baseline demographic characteristics, etiology of central neuropathic pain, pain location and characteristics were similar between groups at baseline and were reported elsewhere, being summarized here (Galhardoni et al., 2018 submitted). At baseline, cognitive scores did not significantly differ among groups, except for one of the sub score of the Stroop color interference test (ie, Stroop effect), which was significantly lower in the ACC (36.2 ± 18.1) compared to the PSI group (51.2 ± 27.1 ; $p=0.012$) (Table 1). However, the proportion of patients with altered Stroop effect results at baseline did not differ between groups (suppl. table 1)

3.2 Effects of dee-TMS on cognitive function

There were no significant effects of stimulation on cognitive assessment scores during treatment. Median changes in scores in the active dTMS groups were similar to those of the sham dTMS group (table 2) ($p>0.180$) except for the verbal fluency – phonemic test where the dTMS-PSI group showed slight improvement ($p=0.025$) after treatment, but this change did not persist after corrections for multiple analyses (suppl. table 3).

In an individual-based analysis, the proportion of scores classified as low, normal or high according to normative data failed to show significant differences between groups after treatment with dTMS (results only provided in the Appendix files table 2).

As previously reported, while depression symptoms were not influenced by active stimulation, anxiety sub scores of the HADS were significantly reduced by active ACC-dTMS (-2.96 95%CI [-4.1; -1.7] compared to sham-dTMS (-0.78 95%CI [-1.9; 0.3] $p=0.018$); and PSI-dTMS (0.15 95%CI[-1.0; 1.3] arms, respectively (Galhardoni et al., submitted). However, there were no significant correlations between changes each of the neuropsychological tests and anxiety improvement after Bonferroni's correction.

4. Discussion

In this randomized, sham controlled study we have found no negative cognitive effects of deep TMS targeted to the ACC and PSI in a large sample of patients with SNC lesions. Our data suggest that high frequency deep TMS to these structures was safe and well tolerated.

In the present study patients underwent a comprehensive battery of neurocognitive tests, including working and episodic memory, inhibitory control, attention, mental flexibility, processing speed, verbal fluency (phonemic and semantic), global cognition evaluation and visual perception assessment. We have compared scores at baseline and after a full induction and maintenance run of active dTMS against sham stimulation. We have also performed a supplementary analysis in which each patient was classified as having a normal, low or high score based on published reference data, where the percentage of altered results in each group was reported and compared. We found that despite the occurrence of clear biological effects of active PSI and ACC dTMS on sensory thresholds and anxiety, respectively (Galhardoni et al.2018, submitted) there were no changes in cognitive functioning after dTMS treatment. While several studies have reported on the safety of sTMS in psychiatric and neurologic patients [8,45–47], few have included more than 25 patients per arm [8,48–50], and the vast majority of them evaluated the effects of sTMS targeted to the dorso-lateral prefrontal cortex [45,46,57–59,47,49,51–56] since this is a common superficial target aimed at in major depression treatment trials. Deeper brain areas, particularly cortices located deeply within the brain parenchyma have seldom been assessed [28].

Presently, only a few trials have used of dTMS and reported outcomes for at least one neuropsychological [20–28] score. They included healthy subjects [22,25], individuals with memory complaints [20] or patients affected by psychiatric disorders such as major depression [23,24], schizophrenia [26] and obsessive-compulsive disorder [27]. Total study sample sizes ranged from 10 to 35. Except for four studies [22,27,60], all the remaining used the “hesed” (H)

coils aiming at targets located within the frontal lobe. Among these studies, only in five there were multiple sessions of stimulation days extending beyond a week ([23,24,26–28], the others having reported results after 1-5 sessions of dTMS only [21,22,25,60]. In the totality of trials, stimulation was performed for the maximum of four weeks. Importantly, none included patients with structural brain lesions who already had major cognitive deficits and increased risk of seizures at baseline such as those included here. Concerning the results, while some reports have claimed improvement in declarative memory [60] and spatial working memory [24,27] in healthy individuals and in bipolar depression patients[28], or transient aggravation of spatial recognition memory [21], mental flexibility [27], most of them have found no changes in [22,24–26] cognitive functions. It must, however, be beard in mind that with rare exceptions [25,28], cognitive assessments were often limited to few cognitive domains, and were not comprehensive enough.

We have here for the first time, reported on the cognitive effects of high frequency of two deep cortical targets, the right PSI and the right ACC. Resting-state studies have shown bilateral ventrolateral prefrontal cortex and anterior insular cortex activation (and ACC activation coupled to activation in the amygdala and hypothalamus) a pattern that has been called the “salience network” (SN). This large-scale network integrates the internal, external and memory information with the aim to guide attention towards behaviorally relevant inputs [61]. The SN is strongly lateralized to the right anterior insular cortex, which connect this network with other two large networks: the central executive network (CEN) and the default mode network (DMN). While the CEN is composed of large areas of the (mainly left) dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortices and is related to executive functions, the DMN is composed of medial prefrontal-posterior cingulate cortex connections and is related to mind wandering and interoception. The SN is then in a strategic point where it controls the shifting of attention from internal inputs to attention-demanding cognitive tasks. In fact, impaired temporal fluctuation of the DMN is common in major depression

and bipolar mood disorders. Thus, so far, most studies on dTMS targeted the DLPFC and neighbor regions, frequently related to CEN, while none have assessed the cognitive effects of direct stimulation of SN structures as done here over the right ACC. We have shown here that despite the presence of a biological effects of ACC and PSI (on anxiety and nociception, respectively) no changes were observed in any of the many cognitive domains assessed. In fact, we found no significant correlations between cognitive changes in neuropsychological tests and improvement in anxiety. This is an important issue since it has been previously reported by Levkovitz et al., 2009 that improvement in both anxiety and attention, memory and psychomotor speed may occur after sTMS to the DLPFC. Also, the presence of pain is known to negatively affect cognition, especially executive functions. This is probably related to the fact that chronic pain affects the connectivity between the SN and DMN, decreasing the normal shift of attention to and from the different tasks needed for normal cognitive functioning [62]. In the present study, all patients had refractory central neuropathic pain and were under treatment with psychoactive drugs. Since all groups had similar number of drugs and similar doses of medication, and since the different dTMS treatment regimens were ineffective in the reduction of pain, we believe these variables had little effects on our results. However, one cannot attest that subtler cognitive effects of dTMS to the right PSI or ACC were not missed secondary to “noise” induced by psychotropics analgesics use.

This study confirms that 16 sessions of deep TMS in PSI and CCA at a frequency of 10 Hz and 80% of MT have no deleterious effect on cognitive functioning in patients with neuropathic pain. This study indicates that deep brain stimulation is a safe even in face of the presence of cognitive impairment at the baseline and structural brain diseases. However, further studies using this technique are needed in order to test whether other stimulation parameters are able to exert positive effects on chronic pain and to assess whether other types of stimulation (eg, patterned theta-burst stimulation) [63] have this same profile of safety

5. References

- [1] Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol* 2003;2:145–56. doi:10.1016/S1474-4422(03)00321-1.
- [2] US Food and Drug Administration. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff Class II Special Controls Guidance Document: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Systems 2011.
- [3] Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Poulet E, Devanne H, Haffen E, Londero A, et al. Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) : règles de sécurité et indications thérapeutiques. *Neurophysiol Clin Neurophysiol* 2011;41:221–95. doi:https://doi.org/10.1016/j.neucli.2011.10.062.
- [4] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2012;120:323–30. doi:10.1016/j.clinph.2009.08.016.Rossi.
- [5] de Oliveira RAA, de Andrade DC, Mendonca M, Barros R, Luvisoto T, Myczkowski ML, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the left premotor/dorsolateral prefrontal cortex does not have analgesic effect on central poststroke pain. *J Pain* 2014;15:1271–81. doi:10.1016/j.jpain.2014.09.009.
- [6] Salzman CD, Fusi S. Emotion, cognition, and mental state representation in amygdala and prefrontal cortex. *Annu Rev Neurosci* 2010;33:173–202. doi:10.1146/annurev.neuro.051508.135256.
- [7] Kaller CP, Heinze K, Frenkel A, Lappchen CH, Unterrainer JM, Weiller C, et al. Differential impact of continuous theta-burst stimulation over left and right DLPFC on planning. *Hum Brain Mapp* 2013;34:36–51. doi:10.1002/hbm.21423.
- [8] Baudic S, Attal N, Mhalla A, Ciampi de Andrade D, Perrot S, Bouhassira D. Unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex does not affect cognition in patients with fibromyalgia. *J Psychiatr Res* 2013;47:72–7. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.09.003.
- [9] Wagle Shukla A, Shuster JJ, Chung JW, Vaillancourt DE, Patten C, Ostrem J, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Therapy in Parkinson Disease: A Meta-Analysis. *PM R* 2016;8:356–66. doi:10.1016/j.pmrj.2015.08.009.

- [10] Conforto AB, Amaro EJ, Goncalves AL, Mercante JP, Guendler VZ, Ferreira JR, et al. Randomized, proof-of-principle clinical trial of active transcranial magnetic stimulation in chronic migraine. *Cephalalgia* 2014;34:464–72. doi:10.1177/0333102413515340.
- [11] Hosomi K, Shimokawa T, Ikoma K, Nakamura Y, Sugiyama K, Ugawa Y, et al. 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. doi:10.1016/j.pain.2013.03.016.
- [12] Franca C, de Andrade DC, Teixeira MJ, Galhardoni R, Silva V, Barbosa ER, et al. Effects of cerebellar neuromodulation in movement disorders: A systematic review. *Brain Stimul* 2018;11:249–60. doi:10.1016/j.brs.2017.11.015.
- [13] Ciampi de Andrade D, Galhardoni R, Pinto LF, Lancelotti R, Rosi J, Marcolin MA, et al. Into the Island: A new technique of non-invasive cortical stimulation of the insula. *Neurophysiol Clin* 2012;42:363–8. doi:10.1016/j.neucli.2012.08.003.
- [14] Tzabazis A, Aparici CM, Rowbotham MC, Schneider MB, Etkin A, Yeomans DC. Shaped magnetic field pulses by multi-coil repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) differentially modulate anterior cingulate cortex responses and pain in volunteers and fibromyalgia patients. *Mol Pain* 2013;9:33. doi:10.1186/1744-8069-9-33.
- [15] Onesti E, Gabriele M, Cambieri C, Ceccanti M, Raccach R, Di Stefano G, et al. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for pain relief in patients with diabetic neuropathy. *Eur J Pain* 2013;17:1347–56. doi:10.1002/j.1532-2149.2013.00320.x.
- [16] Shimizu T, Hosomi K, Maruo T, Goto Y, Yokoe M, Kageyama Y, et al. Efficacy of deep rTMS for neuropathic pain in the lower limb: a randomized, double-blind crossover trial of an H-coil and figure-8 coil. *J Neurosurg* 2017;127:1172–80. doi:10.3171/2016.9.JNS16815.
- [17] Tendler A, Gersner R, Roth Y, Zangen A. Alternate day dTMS combined with SSRIs for chronic treatment resistant depression: A prospective multicenter study. *J Affect Disord* 2018;240:130–6. doi:10.1016/j.jad.2018.07.058.
- [18] Tavares DF, Myczkowski ML, Alberto RL, Valiengo L, Rios RM, Gordon P, et al. Treatment of Bipolar Depression with Deep TMS: Results from a Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Sham-Controlled Clinical Trial. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:2593.
- [19] Deng Z-D, Lisanby SH, Peterchev A V. Coil design considerations for deep transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2014;125:1202–12.

doi:10.1016/j.clinph.2013.11.038.

- [20] Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Junqué C, Clemente IC, Molinuevo JL, Bargalló N, et al. Distinctive neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in major depression. *Mov Disord* 2006;5:1729–34. doi:10.1093/cercor/bhj083.
- [21] Levkovitz Y, Roth Y, Harel EV, Braw Y, Sheer A, Zangen A. A randomized controlled feasibility and safety study of deep transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2730–44. doi:10.1016/j.clinph.2007.09.061.
- [22] Hayward G, Mehta MA, Harmer C, Spinks TJ, Grasby PM, Goodwin GM. Exploring the physiological effects of double-cone coil TMS over the medial frontal cortex on the anterior cingulate cortex: An H215O PET study. *Eur J Neurosci* 2007;25:2224–33. doi:10.1111/j.1460-9568.2007.05430.x.
- [23] Levkovitz Y, Harel E V., Roth Y, Braw Y, Most D, Katz LN, et al. Deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex: Evaluation of antidepressant and cognitive effects in depressive patients. *Brain Stimul* 2009;2:188–200. doi:10.1016/j.brs.2009.08.002.
- [24] Harel EV, Zangen A, Roth Y, Reti I, Braw Y, Levkovitz Y. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of bipolar depression: An add-on, safety and feasibility study. *World J Biol Psychiatry* 2011;12:119–26. doi:10.3109/15622975.2010.510893.
- [25] Krause L, Enticott PG, Zangen A, Fitzgerald PB. The role of medial prefrontal cortex in theory of mind: A deep rTMS study. *Behav Brain Res* 2012;228:87–90. doi:10.1016/j.bbr.2011.11.037.
- [26] Rabany L, Deutsch L, Levkovitz Y. Double-blind, randomized sham controlled study of deep-TMS add-on treatment for negative symptoms and cognitive deficits in schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2014;28:686–90. doi:10.1177/0269881114533600.
- [27] Jahangard L, Haghighi M, Shyayganfard M, Ahmadpanah M, Sadeghi Bahmani D, Bajoghli H, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improved Symptoms of Obsessive-Compulsive Disorder, but Also Cognitive Performance: Results from a Randomized Clinical Trial with a Cross-Over Design and Sham Condition. *Neuropsychobiology* 2016;73:224–32. doi:10.1159/000446287.
- [28] Myczkowski ML, Fernandes A, Moreno M, Valiengo L, Lafer B, Moreno RA, et al. Cognitive outcomes of TMS treatment in bipolar depression: Safety data from a randomized

controlled trial. *J Affect Disord* 2018;235:20–6. doi:10.1016/j.jad.2018.04.022.

- [29] Iida H, Tachibana S, Kitahara T, Horiike S, Ohwada T, Fujii K. Association of Head Trauma with Cervical Spine Injury, Spinal Cord Injury, or Both. *J Trauma Acute Care Surg* 1999;46.
- [30] Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol* 2009;8:857–68. doi:10.1016/S1474-4422(09)70176-0.
- [31] Epidemiology. nternational A for the S of PTF on, Authors O, Crombie IK. Epidemiology of pain : a report of the Task Force on Epidemiology of the International Association for the Study of Pain / editors and members of the Task Force on Epidemiology, Iain K. Crombie, chair ... [et al.]. Seattle : IASP Press, c1999.; 1999.
- [32] Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J Pain* 2003;4:407–14.
- [33] Zigmond AS, Snaith RP, Reitan RM, Lezak MD, Klit H, Finnerup NB, et al. Neuropsychological assessment, 3rd ed. *J Pain* 2013;8:221–95. doi:https://doi.org/10.1016/j.neucli.2011.10.062.
- [34] Lezak MD. Neuropsychological Assessment. 5th ed. New York, USA: 2012.
- [35] Sardá, J; Cruz RM JS. Dor Crônica e deficits de memória: uma abordagem neurocognitiva. *Dor e saúde Ment.*, São Paulo: Atheneu; 2005.
- [36] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–98.
- [37] Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Percept Mot Skills* 1958;8:271–6. doi:10.2466/pms.1958.8.3.271.
- [38] Campanholo KR, Romao MA, Machado M de AR, Serrao VT, Coutinho DGC, Benute GRG, et al. Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test. *Dement Neuropsychol* 2014;8:26–31. doi:10.1590/S1980-57642014DN81000005.
- [39] Strauss E, EMS S, Spreen O. A compendium of Neuropsychological Tests - Administration, Norms and Commentary. 3th ed. USA: Oxford University Press; 2006.
- [40] Cambraia S. Teste AC. 1a. Sao Paulo: Vetor Editora; 2003.
- [41] Wechsler D. Wais III - Escala de Inteligencia Wechsler para adultos - Manual. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004.
- [42] Nelson HE. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 1976;12:313–24.

- [43] Wechsler D. WMS -R- Wechsler Memory Scale- Revised:Manual. San Antonio: TX: Psychological Corporation; 1987.
- [44] Cueva AS, Galhardoni R, Cury RG, Parravano DC, Correa G, Araujo H, et al. Normative data of cortical excitability measurements obtained by transcranial magnetic stimulation in healthy subjects. *Neurophysiol Clin Neurophysiol* 2016;46:43–51. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neucli.2015.12.003>.
- [45] Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Haag C, D. Greenberg B, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: Comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res* 1999;88:163–71. doi:10.1016/S0165-1781(99)00092-X.
- [46] Loo C, Sachdev P, Elsayed H, McDarmont B, Mitchell P, Wilkinson M, et al. Effects of a 2- to 4-week course of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2001;49:615–23. doi:10.1016/S0006-3223(00)00996-3.
- [47] Shajahan PM, Glabus MF, Steele J, Doris AB, Anderson K, Jenkins JA, et al. Left dorso-lateral repetitive transcranial magnetic stimulation affects cortical excitability and functional connectivity, but does not impair cognition in major depression. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2002;26:945–54. doi:10.1016/S0278-5846(02)00210-5.
- [48] Mogg A, Pluck G, Eranti S V., Landau S, Purvis R, Brown RG, et al. A randomized controlled trial with 4-month follow-up of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex for depression. *Psychol Med* 2008;38:323–33. doi:10.1017/S0033291707001663.
- [49] Avery DH, Holtzheimer PE, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL, et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2006;59:187–94. doi:10.1016/j.biopsych.2005.07.003.
- [50] Drumond Marra HL, Myczkowski ML, Maia Memoria C, Arnaut D, Leite Ribeiro P, Sardinha Mansur CG, et al. Transcranial Magnetic Stimulation to Address Mild Cognitive Impairment in the Elderly: A Randomized Controlled Study. *Behav Neurol* 2015;2015:287843. doi:10.1155/2015/287843.
- [51] Höppner J, Schulz M, Irmisch G, Mau R, Schläfke D, Richter J. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right

prefrontal cortex compared with sham stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253:103–9. doi:10.1007/s00406-003-0416-7.

- [52] Loo CK, Mitchell PB, Croker VM, Malhi GS, Wen W, Gandevia SC, et al. Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychol Med* 2003;33:33–40.
- [53] Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg BD, Kosel M, Müri RM, Berkhoff M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation: A putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Res* 2004;126:123–33. doi:10.1016/j.psychres.2003.10.006.
- [54] Hausmann A, Pascual-Leone A, Kemmler G, Rupp CI, Lechner-Schoner T, Kramer-Reinstadler K, et al. No deterioration of cognitive performance in an aggressive unilateral and bilateral antidepressant rTMS add-on trial. *J Clin Psychiatry* 2004;65:772–82. doi:10.4088/JCP.v65n0608.
- [55] Jorge RE, Robinson RG, Tateno A, Narushima K, Acion L, Moser D, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment of poststroke depression: A preliminary study. *Biol Psychiatry* 2004;55:398–405. doi:10.1016/j.biopsych.2003.08.017.
- [56] Januel D, Dumortier G, Verdon CM, Stamatiadis L, Saba G, Cabaret W, et al. A double-blind sham controlled study of right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): Therapeutic and cognitive effect in medication free unipolar depression during 4 weeks. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2006;30:126–30. doi:10.1016/j.pnpbp.2005.08.016.
- [57] Fitzgerald PB, Hoy K, Daskalakis ZJ, Kulkarni J. A randomized trial of the anti-depressant effects of low- and high-frequency transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2009;26:229–34. doi:10.1002/da.20454.
- [58] Turriziani P, Smirni D, Zappalà G, Mangano GR, Oliveri M, Cipolotti L. Enhancing memory performance with rTMS in healthy subjects and individuals with Mild Cognitive Impairment: the role of the right dorsolateral prefrontal cortex. *Front Hum Neurosci* 2012;6:1–8. doi:10.3389/fnhum.2012.00062.
- [59] Spampinato C, Aguglia E, Concerto C, Pennisi M, Lanza G, Bella R, et al. Transcranial magnetic stimulation in the assessment of motor cortex excitability and treatment of drug-resistant major depression. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2013;21:391–403. doi:10.1109/TNSRE.2013.2256432.
- [60] Solé-Padullés C, Bartres-Faz D, Junqué C, Clemente IC, Molinuevo JL, Bargalló N, et al.

Repetitive transcranial magnetic stimulation effects on brain function and cognition among elders with memory dysfunction. A randomized sham-controlled study. *Cereb Cortex* 2006;16:1487–93. doi:10.1093/cercor/bhj083.

- [61] Dobbin A. Books: How Do You Feel? An Interoceptive Moment with Your Neurobiological Self: Neurology Just Got More Interesting... *Br J Gen Pract* 2015;65:657–8. doi:10.3399/bjgp15X687985.
- [62] Kucyi A, Salomons T V, Davis KD. Mind wandering away from pain dynamically engages antinociceptive and default mode brain networks. *Proc Natl Acad Sci* 2013;110:18692 LP-18697.
- [63] Lenoir C, Algoet M, Mouraux A. Deep continuous theta burst stimulation of the operculo-insular cortex selectively affects A δ -fiber heat pain. *J Physiol* 2018:1–47. doi:10.1113/JP276359.

Table 1: Effects of dTMS to dTMS-PSI and dTMS-ACC groups compared to dTMS-Sham group.

Baseline								After the last dTMS session (week 12)						
Cognitive Tests	Pairwise comparisons (p)							Pairwise comparisons (p)						
	dTMS-PSI (n=33)	dTMS-ACC (n=33)	dTMS-Sham (n=32)	Inter group comp.	dTMS -PSI X dTMS-ACC	dTMS-PSI X dTMS-Sham	dTMS-ACC X dTMS-Sham	dTMS-PSI (n=33)	dTMS-ACC (n=33)	dTMS-Sham (n=32)	Inter group comp.	dTMS- PSI X dTMS-ACC	PSI-dTMS X dTMS-Sham	dTMS-ACC X dTMS-Sham
Executive Functions				p#	p§						p#	p§		
Digit Span (forward)-WaisIII	4.4 ± 0.9	4.5 ± 1.1	4.4 ± 1.1	0.52	0.97	0.94	0.92	4.3 ± 0.94	4.53 ± 1.13	4.5 ± 0.88	0.44	0.61	0.55	0.85
Digit Span (backwards)-WaisIII	3.5 ± 0.9	3.4 ± 1.2	3.1 ± 0.9	0.20	0.31	0.07	0.51	3.3 ± 1.21	3.5 ± 1.51	3.2 ± 0.76	0.51	1.00	0.81	0.82
Stroop Test – I	25.6 ± 22	20 ± 8.3	23.4 ± 10.9	0.10	0.12	0.90	0.08	24.7 ± 14.55	19.9 ± 7.75	22.9 ± 11.63	0.56	0.35	0.95	0.31
Stroop Test – II	31.8 ± 19.7	26.3 ± 12.3	28.4 ± 13.7	0.07	0.14	0.45	0.33	31.1 ± 21.33	24.7 ± 13.93	28.8 ± 17.46	0.27	0.92	0.97	0.15
Stroop Test – III (Stroop effect)	51.2 ± 27.1	36.2 ± 18.1	40.2 ± 19.5	0.04*	0.012**	0.09	0.30	42.8 ± 21.72	36.5 ± 19.62	37 ± 16.11	0.73	0.25	0.68	0.72
Coding – Wais III	33.2 ± 18.1	37.7 ± 20.3	27.7 ± 16.8	0.08	0.41	0.25	0.04*	33.7 ± 18.36	38.1 ± 18.43	30 ± 15.64	0.26	0.33	0.53	0.14
Verbal Fluency –Phon.	23.8 ± 10.2	23.8 ± 13	22.2 ± 9	0.34	0.87	0.54	0.77	25.2 ± 10.42	25.1 ± 15.43	21.6 ± 11.51	0.35	0.76	0.14	0.33
Verbal Fluency –Sem.	13.4 ± 5.2	13.8 ± 5.2	13.3 ± 4.4	0.88	0.68	0.97	0.53	13.3 ± 5.96	13.9 ± 5.01	12.2 ± 4.35	0.47	0.54	0.15	0.25
WCST-Perseverative errors	17.2 ± 12.8	17 ± 11.2	21.3 ± 12.3	0.14	0.85	0.12	0.06	15.2 ± 11.41	14.7 ± 10.23	17.3 ± 10.22	0.37	0.92	0.24	0.34
WCST-Completed categories	1.7 ± 1.5	2 ± 1.4	1.9 ± 1.6	0.53	0.39	0.68	0.74	2.3 ± 1.78	1.9 ± 1.50	1.7 ± 1.47	0.51	0.95	0.21	0.44
Trail Making A	80.1 ± 36.1	75.1 ± 14.3	80 ± 38.6	0.86	0.42	0.92	0.53	74.7 ± 48.51	67.3 ± 37.12	74.2 ± 34.22	0.33	0.57	0.62	0.21
Trail Making B	219.1 ± 102.1	180.1 ± 110.7	222.8 ± 167.9	0.18	0.08	0.39	0.33	232 ± 135.3	168.3 ± 108.3	217.1 ± 151.54	0.15	0.06	0.75	0.95
CA	38.2 ± 24.4	52 ± 31.4	41.8 ± 25.3	0.29	0.06	0.43	0.24	44.2 ± 28.13	49.5 ± 33.41	45.3 ± 28.21	0.44	0.62	0.93	0.93
Memory														
Logical Memory (I)-WMS III	16 ± 6.8	15.1 ± 8.3	14 ± 5.5	0.58	0.48	0.28	0.73	19.2 ± 7.46	18.1 ± 7.72	17.1 ± 7.12	0.61	0.86	0.21	0.31
Logical Memory (L)-WMSIII	10.7 ± 6.4	10.8 ± 8.9	9.2 ± 5.9	0.65	0.78	0.29	0.62	13.8 ± 7.2	13.4 ± 8.67	12.1 ± 7.51	0.76	0.83	0.22	0.53
Global Cognition														
MMSE	24.7 ± 3.1	24.8 ± 3.8	24.9 ± 3	0.88	0.77	0.79	0.70	24.9 ± 2.33	25.2 ± 3.92	25.5 ± 2.21	0.75	0.45	0.25	0.82
Visual Perception														
Picture Completion - Wais III	10.7 ± 5	9 ± 6	9.5 ± 5.8	0.29	0.08	0.40	0.79	11.5 ± 6.67	10.8 ± 6.64	10.2 ± 6.36	0.42	0.86	0.54	0.51
								11.5 ± 6.67	10.8 ± 6.64	10.2 ± 6.36	0.42	0.86	0.52	0.51

he values are presented as mean ±SD. p# = Kruskal Wallis between the 3 groups; p§= Mann Whitney for 2 independent samples.

egends: dTMS= deep Transcranial Magnetic Stimulation; PSI= Posterior Superior Insula; ACC= Anterior Cingulate Cortex; Wais III = Wechsler Adult Intelligence Scale -III; Phon.= Phonemic; Sem.= Semantic; WCST= Wisconsin Card Sort Test; A: Concentrated Attention, (I)= Immediate; (L)= Long-term; WMS III= Wechsler Memory Scale III; MMSE= Mini Mental State Examination; * = p ≤ 0.05; ** = p ≤ 0.016 Bonferroni correction.

Table 2: Mean differences [(post-test– pre-test)/pre-test] for cognitive outcomes.

Cognitive Tests	dTMS-PSI (n=33)	dTMS-ACC (n=33)	dTMS-Sham (n=32)	Inter group comparisons	Pairwise comparisons (p)		
					dTMS -PSI X dTMS-ACC	dTMS-PSI X dTMS-Sham	dTMS-ACC X dTMS-Sham
Executive Functions				p#	p§		
Digit Span (forward)-WaisIII	-0.08 ±0.21	0.02 ±0.16	0.04 ±0.21	0.06	0.08	0.31	0.43
Digit Span(backward)-WaisIII	0.01 ±0.47	0.09 ±0.43	0.06 ±0.31	0.44	0.65	0.17	0.53
Stroop Test – I	0.06 ±0.52	0.008 ±0.22	-0.08 ±0.20	0.93	0.80	0.86	0.69
Stroop Test – II	-0.01 ±0.30	-0.06 ±0.18	0.04 ±0.23	0.15	0.76	0.12	0.08
Stroop Test – III	-0.11 ±0.25	0.00 ±0.26	-0.02 ±0.23	0.54	0.33	0.35	0.96
Coding – Wais III	0.11 ±0.38	-0.06 ±0.38	0.15 ±0.42	0.32	0.16	0.91	0.22
Verbal Fluency –Phon.	0.14 ±0.47	0.02 ±0.31	0.05 ±0.69	0.19	0.57	0.08	0.20
Verbal Fluency –Sem.	0.04 ±0.38	0.02 ±0.35	-0.02 ±0.37	0.27	0.92	0.25	0.11
WCST-Perseverative errors	0.05 ±0.79	-0.02 ±0.55	-0.05 ±0.57	0.90	0.72	0.67	0.99
WCST-Completed categories	0.28 ±0.97	0.2 ±1.0	-0.22 ±0.49	0.08	0.24	0.019*	0.33
Trail Making A	-0.05 ±0.32	-0.09 ±0.39	-0.05 ±0.31	0.68	0.51	0.75	0.43
Trail Making B	0.09 ±0.49	-0.06±0.41	-0.0004 ±0.44	0.70	0.35	0.80	0.70
CA	0.22 ±0.69	-0.10 ±0.30	0.10 ±0.55	0.07	0.02*	0.58	0.11
Memory							
Logical Memory(I)-WMS III	0.36 ±0.97	0.28 ±0.48	0.28 ±0.52	0.94	0.92	0.69	0.85
Logical Memory(L)-WMSIII	0.48 ±1.18	0.55 ±1.04	0.41 ±0.72	0.84	0.99	0.57	0.66
Global Cognition							
MMSE	0.02 ±0.11	0.01 ±0.09	0.03 ±0.10	0.80	0.94	0.51	0.62
Visual Perception							
Picture Completion. - Wais III	0.09 ±0.42	0.33 ±0.62	0.15 ±0.52	0.45	0.26	0.94	0.29

The values are presented as mean ±SD. p# = Kruskal-Wallis test; p§= U Mann Whitney test

Legends: dTMS= deep Transcranial Magnetic Stimulation; PSI= Posterior Superior Insula; ACC= Anterior Cingulate Cortex; Wais III = Wechsler Adult Intelligence Scale; Phon.= Phonemic; Sem.= Semantic; WCST= Wisconsin Card Sort Test; CA: Concentrated Attention, (I)= Immediate; (L)= Long-term; WMS III= Wechsler Memory Scale III; MMSE= Mini Mental State Examination; * = $p \leq 0.05$; ** = $p \leq 0.016$ Bonferroni correction.

d-TMS PSI **d-TMS ACC** **d-TMS Sham** **Figure 1 :** Effects of dTMS on cognitive tests

Legends: Mean Z-Score values of each cognitive test of the 3 groups. Dark line and points: results from baseline assessment, grey line and dots: results after the 16th stimulation session. A z-score interval from -2 to +2 (gray area) represents the range which can be expected to include 95% of test results from healthy subjects. Data adjusted for age or education level. Scatter bar represents the Standard error of the mean of Z-score. d-TMS= deep Transcranial Magnetic Stimulation; PSI= Posterior Superior Insula; ACC= Anterior Cingulate Cortex; Visual Perc.= Visual Perception; Global Cognit.= Global Cognition; Forw.= forward; Back= backward; Ver. Flu. Phon.= Verbal Fluency – Phonemic; Verb. Flu. Sem. = Verbal Fluency – Semantic; WCST = Wisconsin Card Sort Test; Comp. Cat. = Completed Categories; Pers. Er. = Perseverative Errors; TMT = Trail Making Test; Log. Mem. Imed. = Logical Memory - Immediate – WMS III; Log. Mem. Long-term= Logical Memory - Long-term – WMS III; CA= Concentrated Attention; MMSE= Mini Mental State Examination; Picture Com. = Picture Completion – Wais – III.

Supplementary Table 1 – Individual classification of patients scores based on normative data at baseline.

Cognitive Tests	dTMS -PSI			dTMS -ACC			dTMS-Sham			p
Executive Functions	Low	Normal	High	Low	Normal	High	Low	Normal	High	
Digit Span (forward)-Wais III	4(12.1%)	28(84.8%)	1(3%)	2(6.1%)	28(84.8)	3(9.1%)	3(9.4%)	28(87.5%)	1(3.1%)	0.693
Digit Span (backward)-Wais III	0(0%)	33(100%)	0(0%)	0(0%)	32(97%)	1(3%)	0(0%)	32(100%)	0(0%)	0.370
Stroop Test – I	23(69.7%)	8(24.2%)	0(0%)	16(48.5%)	14(42.4%)	0(0%)	21(65.6%)	8(25%)	0(0%)	0.419
Stroop Test – II	22(66.7%)	9(27.3%)	0(0%)	15(45.5%)	15(45.5%)	0(0%)	16(50%)	12(37.5%)	0(0%)	0.442
Stroop Test – III (Stroop effect)	13(39.4%)	18(54.5%)	0(0%)	6(18.2%)	24(72.7%)	0(0%)	6(18.8%)	22(68.8%)	0(0%)	0.247
Coding – Wais III	0(0%)	32(97%)	0(0%)	1(3%)	27(81.8%)	0(0%)	0(0%)	29(90.6%)	0(0%)	0.284
Verbal Fluency –Phon.	6(18.2%)	27(81.8%)	0(0%)	4(12.1%)	26(78.8%)	1(3%)	2(6.2%)	30(93.8%)	0(0%)	0.219
Verbal Fluency –Sem.	8(24.2%)	25(75.8%)	0(0%)	9(27.3%)	23(69.7%)	0(0%)	5(15.6%)	27(84.4%)	0(0%)	0.480
WCST-Perseverative errors	4(12.1%)	28(84.8%)	0(0%)	4(12.1%)	27(81.8%)	0(0%)	2(6.2%)	28(87.5%)	0(0%)	0.876
WCST-Completed categories	26(78.8%)	6(18.2%)	0(0%)	22(66.6%)	9(27.3%)	0(0%)	22(68.8%)	8(25%)	0(0%)	0.838
Trail Making A	22(66.7%)	10 (30%)	0(0%)	14(42.4%)	14(42.4%)	0(0%)	17(53.1%)	13(40.6%)	0(0%)	0.220
Trail Making B	23(69.7%)	8(24.2%)	0(0%)	16(48.5%)	12(36.4%)	0(0%)	17(53.1%)	11(34.4%)	0(0%)	0.463
CA	22(66.7%)	10(30.3%)	0(0%)	13(39.4%)	16(48.5%)	0(0%)	16(50%)	14(43.8%)	0(0%)	0.215
Memory										
Logical Memory (I)-WMS III	5(15.2%)	28(84.8%)	0(0%)	7(21.2%)	26(78.8%)	0(0%)	3(9.4%)	29(90.6%)	0(0%)	0.415
Logical Memory (L)-WMS III	4(12.1%)	29(87.9%)	0(0%)	7(21.2%)	26(78.8%)	0(0%)	5(15.6%)	27(84.4%)	0(0%)	0.602
Visual Perception										
Picture Completion. - Wais III	0(0%)	31(93.9%)	1(3%)	1(3%)	31(93.9%)	0(0%)	0(0%)	30(93.8%)	0(0%)	0.611
Global Cognition										
MMSE	11(33.3%)	22(66.7%)	0(0%)	11(33.3%)	22(66.7%)	0(0%)	11(34.4%)	20(62.5%)	0(0%)	0.712

Results are expressed as absolute number of patients (%) with low, normal or high scores, respectively. p=Chi-square test.

Legends: dTMS= deep Transcranial Magnetic Stimulation; PSI= Posterior Superior Insula; ACC= Anterior Cingulate Cortex; Wais III = Wechsler Adult Intelligence Scale; Phon.= Phonemic; Sem.= Semantic; WCST= Wisconsin Card Sort Test; CA: Concentrated Attention, (I)= Immediate; (L)= Long-term; WMS III= Wechsler Memory Scale III; MMSE= Mini Mental State Examination; *p ≤ 0.05; **p ≤ 0.016 for Bonferroni correction.

Supplementary Table 2 - Distribution of the sample according to the results of the tests classified according to normative tables in absolute numbers, percentage and results of test of association (p) of the groups dTMS-PSI, dTMS-ACC and dTMS-Sham at the post - treatment (T1)

Cognitive Tests	dTMS -PSI			dTMS -ACC			dTMS-Sham			p
	Low	Normal	High	Low	Normal	High	Low	Normal	High	
Executive Functions										
Digit Span (forward)-Wais III	4(12.1%)	28(84.8%)	1(3%)	2(6.1%)	28(84.8%)	3(9.1%)	3(9.4%)	28(87.5%)	1(3.1%)	0.693
Digit Span (backward)-Wais III	0(0%)	33(100%)	0(0%)	0(0%)	32(97%)	1(3%)	0(0%)	32(100%)	0(0%)	0.370
Stroop Test – I	23(69.7%)	8(24.2%)	0(0%)	16(48.5%)	14(42.4%)	0(0%)	21(65.6%)	8(25%)	0(0%)	0.419
Stroop Test – II	22(66.7%)	9(27.3%)	0(0%)	15(45.5%)	15(45.5%)	0(0%)	16(50%)	12(37.5%)	0(0%)	0.442
Stroop Test – III	13(39.4%)	18(54.5%)	0(0%)	6(18.2%)	24(72.7%)	0(0%)	6(18.8%)	22(68.8%)	0(0%)	0.247
Coding – Wais III	0(0%)	32(97%)	0(0%)	1(3%)	27(81.8%)	0(0%)	0(0%)	29(90.6%)	0(0%)	0.284
Verbal Fluency –Phon.	6(18.2%)	27(81.8%)	0(0%)	4(12.1%)	26(78.8%)	1(3%)	2(6.2%)	30(93.8%)	0(0%)	0.219
Verbal Fluency –Sem.	8(24.2%)	25(75.8%)	0(0%)	9(27.3%)	23(69.7%)	0(0%)	5(15.6%)	27(84.4%)	0(0%)	0.480
WCST-Perseverative errors	4(12.1%)	28(84.8%)	0(0%)	4(12.1%)	27(81.8%)	0(0%)	2(6.2%)	28(87.5%)	0(0%)	0.876
WCST-Completed categories	26(78.8%)	6(18.2%)	0(0%)	22(66.6%)	9(27.3%)	0(0%)	22(68.8%)	8(25%)	0(0%)	0.838
Trail Making A	22(66.7%)	10 (30%)	0(0%)	14(42.4%)	14(42.4%)	0(0%)	17(53.1%)	13(40.6%)	0(0%)	0.220
Trail Making B	23(69.7%)	8(24.2%)	0(0%)	16(48.5%)	12(36.4%)	0(0%)	17(53.1%)	11(34.4%)	0(0%)	0.463
CA	22(66.7%)	10(30.3%)	0(0%)	13(39.4%)	16(48.5%)	0(0%)	16(50%)	14(43.8%)	0(0%)	0.215
Memory										
Logical Memory (I)-WMS III	5(15.2%)	28(84.8%)	0(0%)	7(21.2%)	26(78.8%)	0(0%)	3(9.4%)	29(90.6%)	0(0%)	0.415
Logical Memory (L)-WMS III	4(12.1%)	29(87.9%)	0(0%)	7(21.2%)	26(78.8%)	0(0%)	5(15.6%)	27(84.4%)	0(0%)	0.602
Visual Perception										
Picture Completion - Wais III	0(0%)	31(93.9%)	1(3%)	1(3%)	31(93.9%)	0(0%)	0(0%)	30(93.8%)	0(0%)	0.611
Global Cognition										
MMSE	11(33.3%)	22(66.7%)	0(0%)	11(33.3%)	22(66.7%)	0(0%)	11(34.4%)	20(62.5%)	0(0%)	0.712

Results are expressed as absolute number of patients (%) with low, normal or high scores, respectively. p=Chi-square test.

Legends: dTMS= deep Transcranial Magnetic Stimulation; PSI= Posterior Superior Insula; ACC= Anterior Cingulate Cortex; Wais III = Wechsler Adult Intelligence Scale -III; Phon.= Phonemic; Sem.= Semantic; WCST= Wisconsin Card Sort Test; CA: Concentrated Attention, (I)= Immediate; (L)= Long-term; WMS III= Wechsler Memory Scale III; MMSE= Mini Mental State Examination; *p ≤ 0.05; **p ≤ 0.016 for Bonferroni correction.

Supplementary Table 3 – Comparison of cognitive test results between pre and post treatment, classified from normative tables in absolute numbers, percentage and association test results (p) of the dTMS-PSI; dTMS-ACC and dTMS -Sham groups.

Cognitive Tests	dTMS -PSI					dTMS-ACC					dTMS-Sham				
	T0		T1		p	T0		T1		p	T0		T1		p
	Normal	Changed	Normal	Changed		Normal	Changed	Normal	Changed		Normal	Changed	Normal	Changed	
Executive Functions															
Digit Span (forward)-Wais III	28(84.8%)	5(15.2%)	29(87.9%)	4(12.1%)	1.000	27(81.8%)	5(15.2%)	30(91%)	2(6.2%)	0.375	28(87.5%)	4(12.5%)	30(93.8%)	2(6.2%)	0.687
Digit Span(backward)-Wais III	30(91%)	3(9%)	30(91%)	3(9%)	1.000	31(93.9%)	1(3%)	27(84.4%)	5(15.1%)	0.125	32(100%)	0(0%)	32(100%)	0(0%)	1.000
Stroop Test – I	32(97%)	0(0%)	32(97%)	0(0%)	1.000	27(84.4%)	0(0%)	26(78.7%)	0(0%)	1.000	26(81.2%)	0(0%)	26(81.2%)	0(0%)	1.000
Stroop Test – II	25(75.7%)	8(24.2%)	24(72.7%)	9(27.2%)	1.000	22(67%)	9(27%)	25(76%)	6(18%)	0.180	27(84%)	5(16%)	26(81%)	6(19%)	1.000
Stroop Test – III	27(82%)	6(18%)	29(88%)	4(12%)	0.500	27(84.4%)	3(9.4%)	25(78.1%)	5(5.6%)	0.157	30(94%)	2(6%)	24(75%)	8(25%)	0.031*
Coding – Wais III	8(24%)	23(69.6%)	10(30%)	21(64%)	0.317	14(42.4%)	15(46.9%)	15(45.4%)	14(42.4%)	0.705	8(25%)	21(65.6%)	8(25%)	21(65.6%)	1.000
Verbal Fluency –Phon.	9(27%)	22(66.7%)	9(27%)	22(66.7%)	1.000	15(45.4%)	14(43.8%)	16(48%)	13(40.6%)	0.655	12(37.5%)	16(50%)	11(37.5%)	17(53.1%)	0.549
Verbal Fluency –Sem.	18(54%)	13(39%)	23(69.6%)	8(24%)	0.025*	23(72.7%)	6(18%)	22(68.8%)	7(21%)	0.655	21(69%)	6(18.7%)	22(68.7%)	5(15.6%)	0.368
WCST-Perseverative errors	28(84.8%)	4(12%)	29(87.8%)	3(9%)	0.317	26(78.7%)	4(12%)	27(81.8%)	3(9%)	0.564	28(87.5%)	2(6.2%)	27(84.3%)	3(9%)	0.317
WCST-Completed categories	6(18%)	26(79%)	8(24%)	24(72.7%)	0.414	9(27%)	21(65.6%)	9(27%)	21(63.6%)	1.000	8(25%)	22(68.7%)	5(15.6%)	25(78.1%)	0.180
Trail Making A	10(30.3%)	22(66.6%)	15(45.4%)	17(51.5%)	0.059	14(42.4%)	13(42.4%)	13(39.3%)	14(42.4%)	1.000	13(40.6%)	16(51.6%)	12(37.5%)	17(53.1%)	0.655
Trail Making B	8(24%)	23(69.6%)	9(27%)	22(67%)	0.564	12(36%)	14(42.9%)	13(39%)	13(39%)	0.705	11(34.3%)	16(50%)	11(34.3%)	16(50%)	1.000
CA	10(30.3%)	22(66.6%)	14(42.4%)	18(54.4%)	0.102	16(48.4%)	12(37.5%)	11(33.3%)	17(51.5%)	0.025*	12(37.5%)	16(50%)	11(37.5%)	28(87.5%)	0.549
Memory															
Logical Memory (I)-WMS III	28(84.5%)	5(15%)	30(91%)	3(9%)	0.625	25(75.7%)	7(21.9%)	28(87.5%)	4(12.5%)	0.250	29(90.6%)	3(9.3%)	29(90.6%)	3(9.4%)	1.000
Logical Memory (L)-WMS III	29(87.9%)	4(12.1%)	31(94%)	2(6%)	0.625	25(75.7%)	6(18.1%)	28(84.8%)	3(9%)	0.250	27(84.3%)	5(15.6%)	28(87.5%)	4(12.5%)	1.000
Visual Perception															
Picture Completion - Wais III	25(75.7%)	6(18.1%)	28(84.8%)	3(9%)	0.250	31(93.9%)	0(0%)	31(93.9%)	0(0%)	1.000	30(87.5%)	0(0%)	30(93.7%)	0(0%)	1.000
Global Cognition															
MEEM	22(66.7%)	11(33.3%)	20(61%)	13(39%)	0.727	21(66.7%)	11(33.3%)	19(57.5%)	13(39.4%)	0.754	20(62.5%)	11(34.3%)	22(68.7%)	9(28.1%)	0.480

Results are expressed as absolute number of patients (%) with normal or changed, respectively. p= McNemar test.

Legends: dTMS= deep Transcranial Magnetic Stimulation; PSI= Posterior Superior Insula; ACC= Anterior Cingulate Cortex; Wais III = Wechsler Adult Intelligence Scale -III; Phon.= Phonemic; Sem.= Semantic; WCST= Wisconsin Card Sort Test; CA: Concentrated Attention, (I)= Immediate; (L)= Long-term; WMS III= Wechsler Memory Scale III; MMSE= Mini Mental State Examination; *p ≤ 0.05; **p ≤ 0.016 for Bonferroni correction.