

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**EFEITO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA NA  
MODULAÇÃO DA DOR CRÔNICA MIOFASCIAL: ENSAIO CLÍNICO,  
*SHAM* CONTROLADO, RANDOMIZADO E DUPLO-CEGO**

LETIZZIA DALL'AGNOL

Porto Alegre

2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**EFEITO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA NA  
MODULAÇÃO DA DOR CRÔNICA MIOFASCIAL: ENSAIO CLÍNICO,  
*SHAM* CONTROLADO, RANDOMIZADO E DUPLO-CEGO**

LETIZZIA DALL'AGNOL

Orientador: Dr. Wolnei Caumo  
Co-orientador: Prof. Dr. Felipe Fregni  
Tese apresentada como requisito para  
obtenção do título de Doutor em Medicina  
pela Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina:  
Ciências Médicas

Porto Alegre

2014

## CIP - Catalogação na Publicação

Dall'Agnol, Letizzia

Efeito da estimulação magnética transcraniana na modulação da dor crônica miofascial - Ensaio clínico, sham controlado, randomizado e duplo-cego / Letizzia Dall'Agnol. -- 2014.  
113 f.

Orientador: Dr. Wolnei Caumo.

Coorientador: Dr. Felipe Fregni.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. Estimulação magnética transcraniana. 2. Dor crônica miofascial. 3. BDNF. 4. QST. 5. Sistema inibitório descendente da dor. I. Caumo, Dr. Wolnei, orient. II. Fregni, Dr. Felipe, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

*“ Para alcançar a felicidade, tens que dominar a razão. ”*

*Albert Einstein*

*(1879 - 1955)*

A Deus, por guiar o meu caminho em todos  
os momentos e me mostrar, a cada dia,  
que a vida vale muito a pena.

## **Agradecimentos**

Ao professor Dr. Wolnei Caumo, por todos esses anos de orientação, pelo aprendizado, pelas experiências vivenciadas e pelas oportunidades. És para mim um exemplo de determinação, dedicação e coragem na busca do saber.

Ao Professor Dr. Felipe Fregni, pelos importantes ensinamentos e pelo decisivo incentivo no seguimento da carreira acadêmica.

À querida Dra. Miriam Marteleite, por ter sido a origem do estudo e tratamento da Dor no Rio Grande do Sul.

À querida Dra. Lúcia Miranda Monteiro dos Santos, por ter proporcionado grande parte da minha experiência clínica no manejo dos pacientes com dor crônica.

Aos integrantes do Grupo de Pesquisa em Dor e Neuromodulação, pela fundamental colaboração nas laborosas coletas de dados desse estudo e pelo auxílio em diversas etapas deste meu curso.

Às alunas bolsistas Júlia Lima Vieira e Bruna Razzolini, pelo auxílio e empenho em muitas etapas deste estudo.

Ao grupo da Engenharia Biomédica do HCPA, especialmente ao Paulo e ao Danton, pela disponibilidade em auxiliar prontamente em todos os momentos necessários.

Aos funcionários do Centro de Pesquisa Clínica, especialmente à Andréa, ao Rodrigo e à Suzete, por toda colaboração e auxílio nas coletas.

Aos funcionários do HCPA, especialmente ao setor de chaves, aos funcionários da cozinha (tanto gelo nos forneceram) e aos seguranças do Centro de Atendimento Psicossocial do HCPA (inúmeras vezes nos auxiliaram com os alarmes), pela colaboração durante as coletas de dados.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal em Nível Superior (CAPES), pela bolsa concedida durante a minha estada em Boston. Também pelas prontas orientações em todos os momentos necessários.

A todos os pacientes que participaram deste estudo, pela colaboração, participação, compreensão, assiduidade e paciência em todas etapas desta pesquisa.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, por oportunizar a minha formação com excelência.

Às minhas duas famílias, principalmente, por terem permitido que eu descobrisse os verdadeiros valores que importam na minha vida e por me ensinarem, em todos os momentos, a ser eu mesma.

À querida Dona Suzana Kraemer, por todo apoio, incentivo, compreensão, paciência e carinho nessa longa jornada.

À querida Cristina, por há mais de 20 anos me provar que os amigos verdadeiros são vitais em todos os momentos.

A todos os meus queridos grandes e verdadeiros amigos que, indubitavelmente, foram únicos nesta fase da minha vida.

Aos meus queridos pacientes, pelo apoio, incentivo e compreensão nos muitos momentos em que estive ausente.

## RESUMO

**Introdução:** Embora a completa fisiopatologia da SDM permaneça desconhecida, evidências sugerem que na dor crônica os sistemas inibitórios são deficitários, como demonstrado pelo enfraquecimento da inibição intracortical do córtex motor. No entanto, a desinibição intracortical pode ser parcialmente revertida pelo tratamento com técnicas de estimulação cerebral não invasiva, tais como a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr). Embora estudos com EMTr tenham mostrado resultados promissores, poucos têm avaliado simultaneamente seus efeitos em medidas comportamentais, bioquímicas e neurofisiológicas. Assim, neste estudo avaliamos o efeito da EMTr na dor e, considerando a sua ação na função dos sistemas inibitórios corticais e intra-corticais, também investigamos parâmetros de excitabilidade cortical e níveis do mediador de neuroplasticidade BDNF, após tratamento com EMTr ou intervenção *sham*, em indivíduos com SDM crônica.

**Objetivos:** Comparar o efeito de 10 sessões de EMTr ao da intervenção *sham* na função das vias nociceptivas cortical e subcortical (limiares de excitabilidade cortical e limiares termoalgésicos periféricos), na capacidade funcional, na qualidade do sono, nos níveis de dor, no sistema modulatório descendente de dor e nos níveis séricos de BDNF, em indivíduos com dor crônica miofascial do complexo craniocervicomaxilar.

Assim, a hipótese deste estudo é que 10 sessões de EMTr, quando comparada com intervenção *sham* está associada com melhora nos níveis de dor, em indivíduos com dor crônica miofascial do complexo craniocervicomaxilar.

**Métodos:** Vinte e quatro participantes do sexo feminino, com idades entre 19-65 anos, diagnosticadas com SDM do complexo craniocervicomaxilar por pelo menos 3 meses anteriores ao recrutamento e que evidenciaram componente neuropático (escore igual ou maior a quatro no DN4 – questionário para diagnóstico de dor neuropática), foram randomizadas para receber dez sessões de estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) (n = 12) de 10 Hz ou intervenção *sham* (n = 12). O estudo avaliou se a dor [limiares termoalgésicos (QST)], o sistema inibitório descendente [modulação condicionada da dor (QST + CPM)], a excitabilidade cortical (parâmetros da EMT) e o BDNF foram alterados após a intervenção.



**Resultados:** Houve interação significativa (tempo versus grupo) em relação aos escores de dor, evidenciados pela escala análoga visual analógica de dor (EVA) (análise de variância,  $P < 0,01$ ). Análise *post hoc* mostrou que, em comparação com intervenção *sham*, o tratamento com EMTr reduziu em 30,21% os escores diários de dor (95% intervalo de confiança [IC] de -39,23 - -21,20) e em 44,56% o uso de analgésicos (-57,46 - -31,67). Comparado com o *sham*, o grupo que recebeu EMTr ativa aprimorou o sistema corticoespinal inibitório (redução de 41,74% no QST+CPM,  $P < 0,05$ ), reduziu em 23,94% a facilitação intracortical ( $P = 0,03$ ), aumentou em 52,02% o potencial evocado motor ( $P = 0,02$ ) e apresentou aumento de 12,38 ng/ml no nível sérico de BDNF (IC 95% = 2,32-22,38). O grupo que recebeu EMTr demonstrou aumento na média dos escores B-PCP:S ( $P < 0,03$ ), redução de 45% no número de doses analgésicas diárias ( $P < 0,003$ ) e melhora na qualidade do sono ( $P < 0,01$ ). Nenhum efeito adverso foi observado.

**Conclusões:** O tratamento com 10 sessões de EMTr de alta frequência (10 Hz) foi associado com significativa melhora na SDM crônica. EMTr reduziu os escores de dor, diminuiu o uso de analgésicos e melhorou a qualidade do sono. Os resultados do estudo também sugerem que os efeitos analgésicos da EMTr na SDM crônica foram mediados por mecanismos *top-down regulation*, que aumentaram a atividade do sistema corticoespinal inibitório, bem como a secreção de BDNF.

**Palavras-chave:** Síndrome dolorosa miofascial; estimulação magnética transcraniana; BDNF; QST.

## ABSTRACT

**Introduction:** Although the complete pathophysiology of MPS remains unknown, cumulative evidences suggest that in chronic pain the inhibitory systems are defective, as indexed by the weakening motor cortex intracortical disinhibition. The intracortical disinhibition can be partially reverted by treatment with noninvasive brain stimulation techniques such as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Although rTMS studies have shown promising results, few ones have assessed simultaneously its effect on behavioral, biochemical and neurophysiological measures. Thus, this study assessed the effect of rTMS on pain and, considering its action on the function of the inhibitory cortical and intracortical systems, this trial also evaluated cortical excitability parameters and levels of a neuroplasticity mediator BDNF, after rTMS treatment or a sham intervention in patients with chronic MPS.

**Objectives:** To compare the effect of 10 sessions of rTMS with sham intervention effects in the cortical and subcortical nociceptive pathways (cortical excitability parameters and peripheral thermoalgesic thresholds), in the functional capacity, quality of sleep, pain levels, descending pain modulatory system and in BDNF serum levels in patients with chronic myofascial pain of jaw-cranial-cervical complex.

Thus, the hypothesis of this study is that 10 sessions of rTMS, when compared with sham intervention result in improvement in pain levels in subjects with chronic myofascial pain of jaw-cranial-cervical complex.

**Methods:** Twenty-four female aged 19-65 diagnosed with MPS of jaw-cranial-cervical complex for at least three months prior to recruitment and with neuropathic pain component (score equal or higher than four in the DN4 - *neuropathic pain diagnostic questionnaire*) were randomized to receive ten sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) (n = 12) at 10 Hz or a sham intervention (n = 12). The study tested if pain [quantitative sensory testing (QST)], the descending inhibitory systems [conditioned pain modulation (QST+CPM)], the cortical excitability (TMS parameters) and the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) have changed after intervention.

**Results:** There was a significant interaction (time vs. group) regarding the main outcomes of the pain scores as indexed by the visual analogue scale on pain (analysis of variance,  $P < 0.01$ ). Post hoc analysis showed that compared with sham intervention, the treatment decreased daily pain scores by 30.21% (95% confidence interval [CI] -39.23 - -21.20) and analgesic use by 44.56 (-57.46 - -31.67). Compared to sham intervention group, the rTMS group enhanced the corticospinal inhibitory system (41.74% reduction in QST+CPM,  $P < 0.05$ ), decreased by 23.94% the intracortical facilitation ( $P = 0.03$ ), and showed an increase of 52.02% the motor evoked potential ( $P = 0.02$ ) and presented 12.38 ng/mL higher serum BDNF (95%CI=2.32 - 22.38). rTMS group showed an increase in mean scores B-PCP: S ( $P < 0.03$ ), 45% reduction in the number of daily analgesic doses ( $P < 0.003$ ) and significantly better sleep quality ( $P < 0.01$ ). No adverse event was observed.

**Conclusions:** The treatment with 10 sessions of high-frequency rTMS (10 Hz) was associated with significant improvement in chronic MPS. rTMS reduced pain scores, lowered analgesic use and improved sleep quality. The results also suggested that the rTMS analgesic effects in chronic MPS were mediated by top-down regulation mechanisms enhancing the activity of the corticospinal inhibitory system and that this effect involved an increase in BDNF secretion.

**Key words:** Myofascial pain syndrome; transcranial magnetic stimulation; BDNF; quantitative sensory testing (QST).

## LISTA DE FIGURAS

### FIGURAS DA REVISÃO DA LITERATURA

<b>Figura 1.</b> Estratégia de busca de referências bibliográficas nas bases que fundamentam os objetivos deste estudo.....	26
<b>Figura 2.</b> Complexo do ponto-gatilho (1).....	28
<b>Figura 3.</b> Teoria da crise energética na formação do ponto-gatilho miofascial (2).....	29
<b>Figura 4.</b> Ponto-gatilho na zona da placa motora (2).....	30
<b>Figura 5.</b> Arsène d'Arsonval relatou a indução de fosfenos gerados com campos magnéticos de 110 volts, 30 amperes e frequência de 42 ciclos por segundo (3).....	35
<b>Figura 6.</b> Aplicação da EMT (4).....	38
<b>Figura 7.</b> Organização laminar do córtex motor (5).....	40
<b>Figura 8.</b> Representação do potencial de membrana ( $V_m$ ) em função do espaço (6).....	43
<b>Figura 9.</b> Plasticidade Sináptica (7).....	44
<b>Figura 10.</b> Mecanismo de LTP (8).....	45
<b>Figura 11.</b> Representação esquemática do córtex motor (9).....	48
<b>Figura 12.</b> Teoria da adaptação motora à dor (10).....	48

**Figura 13.** Modelo conceitual das aplicação da EMT na síndrome dolorosa miofascial construído a partir da base teórica que sustenta o estudo.....55

**FIGURAS DO ARTIGO** (Publicado no *The Journal of Pain*. 2014;15(8):845-855)

**Figure 1.** Flow chart showing participants recruitment and progress through the study.....96

**Figure 2.** Weekly mean pain levels (as assessed by VAS) from baseline week (W) zero to W12 in the two experimental groups for the following question: “considering your chronic pain that motivated the treatment: how intense was your worst pain during the last 24 hours?”. The error bars indicate the standard error of the mean (SEM). Asterisks (\*) positioned above the bars indicate significant differences ( $p < 0.01$ ) at those time points between the sham intervention and the rTMS groups. All comparisons were performed by a mixed analysis of variance (ANOVA) model, followed by the Bonferroni correction for *post hoc* multiple comparisons.....97

**Figure 3.** Mean serum BDNF at baseline week (W) zero and W2 in the two experimental groups. The error bars indicate the standard error of the mean (SEM). Asterisks (\*) positioned above the symbols indicate significant differences ( $p < 0.05$ ) at those time points between the sham intervention and rTMS groups. All comparisons were performed by a mixed analysis of variance (ANOVA) model, followed by the Bonferroni’s correction for *post hoc* multiple comparisons.....98

## LISTA DE TABELAS

### TABELAS DA REVISÃO DA LITERATURA

<b>Tabela 1.</b> Sumário dos estudos com aplicação de EMTr em diferentes tipos de dor crônica..	52
---	----

### TABELAS DO ARTIGO (publicado no *The Journal of Pain*. 2014;15(8):845-855)

<b>Tabela 1.</b> Characteristics of the study sample. Values are given as the mean (SD) or frequency (n = 24).	93
--	----

<b>Tabela 2.</b> Treatment effect on pain, sleep quality, cortical excitability parameters and descendent modulator system between groups (n = 24).	94
---	----

<b>Tabela 3.</b> Multivariate linear regression of the pain reported on NPS <sup>£</sup> versus MEP <sup>¥</sup> and group (n = 24).	95
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACC	Córtex cingulado anterior
ACh	Acetilcolina
ADM	Amplitude de movimento
ATP	Trifosfato de adenosina
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
BK	Bradicinina
B-PCS	<i>Brazilian Portuguese Catastrophising Scale</i>
Ca <sup>+</sup>	Íon cálcio
CCT	Condução central motora
CGRP	<i>Calcitonin gene related peptide</i>
CI	<i>Confidence interval</i>
CM	Córtex motor
CPM	<i>Conditioned pain modulation</i>
CS	Sensibilização central
CSP	<i>Cortical silent period</i>
dB-dt	Taxa de variação temporal do campo magnético
dI-dt	Taxa de variação temporal da corrente na bobina
DN4	<i>Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire</i>
DLPFC	Córtex pré-frontal dorsolateral
DPSIS	<i>Descending pain inhibitory system</i>
<i>E</i>	Campo elétrico induzido
ECS	Estimulação cortical elétrica
ECT	Eletroconvulsoterapia

EEG	<i>Electroencephalography</i>
EMG	Eletromiográfica
EMT	Estimulação magnética transcraniana
EMTr	Estimulação magnética transcraniana repetitiva
EVA	Escala visual analógica
EZ	Tamanho de efeito
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDI	<i>First dorsal interosseous</i>
fMRI	<i>Functional magnetic resonance imaging</i>
GABA	Ácido gama-aminobutírico
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HPT	<i>Heat pain threshold</i>
I	Corrente na bobina
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
IC	Córtex insular
ICF	Facilitação intracortical
LTD	<i>Long-term depression</i>
LM	Limiar motor
LTP	<i>Long-term potentiation</i>
M1	Córtex motor primário
MEP	Potencial evocado motor
MPS	<i>Myofascial pain syndrome</i>
MRI	Ressonância magnética
MTrPS	<i>Myofascial trigger points</i>
NGF	Fator de crescimento neural
NMDA	N-metil D-Aspartato



NO	Óxido nítrico
NPS	<i>Numerical pain scale</i>
NSAIDs	<i>Non-steroidal anti-inflammatory</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAG	Substância cinzenta periaquedutal
PET	<i>Positron emission tomography</i>
PG	Ponto-gatilho
PG2	Prostaglandina
PGM	Ponto-gatilho miofascial
PFC	Córtex pré-frontal
QID	<i>Four times per day</i>
QST	<i>Quantitative sensory testing</i>
RCT	<i>Randomized clinical trials</i>
REM	<i>Rapid eye movement</i>
RMT	<i>Rest motor threshold</i>
RNA <sub>m</sub>	Ácido ribonucléico mensageiro
rTMS	<i>Repetitive transcranial magnetic stimulation</i>
S1	Córtex somatossensorial primário
S2	Córtex somatossensorial secundário
SD	<i>Standard deviation</i>
SDM	Síndrome da dor miofascial
SEM	<i>Standard error of the mean</i>
SMD	<i>Standardized mean difference</i>
SICI	Inibição intracortical
SNC	Sistema nervoso central
sP	Substância P

STAI	<i>State-Trait Anxiety Inventory</i>
SWA	<i>Sleep wave activity</i>
TID	<i>Three times per day</i>
TMS	<i>Transcranial magnetic stimulation</i>
VAS	<i>Visual analogue scale</i>
VASQS	<i>Visual analogue sleep quality scale</i>
Vm	Potencial de membrana
W	<i>Week</i>
W2	<i>Week 2</i>
W12	<i>Week 12</i>
5 HT	5 Hidroxitriptamina (Serotonina)

## TERMOS E DEFINIÇÕES

Abaixo estão descritos alguns termos que serão usados com frequência nesta tese.

**Conditioned pain modulation:** teste dinâmico que mede funcionalidade da modulação inibitória descendente da dor, avaliado através do paradigma “dor inibe dor” (11).

**Estímulo supra-limiar:** Intensidade superior ao limiar capaz de despolarizar maior número de fibras nervosas do que o estímulo limiar e de elicitar respostas mais intensas (12).

**Hiperalgisia:** aumento da percepção dolorosa provocada por um estímulo doloroso (13).

**Hiperalgisia primária:** aumento da percepção dolorosa no local da lesão (13).

**Hiperalgisia secundária:** aumento da percepção dolorosa em área adjacente ou remota do sítio da lesão (13).

**Limiar de calor:** mínima energia necessária para atingir a sensação térmica (14).

**Limiar de Dor:** mínima energia necessária para atingir a percepção da dor (14).

**Método Psicofísico:** mensuração da dor baseada na experiência subjetiva, medida em escalas ou limiares e dependente da cooperação dos sujeitos (12).

**Neuromatriz:** múltiplas áreas cerebrais relacionadas com as respostas afetivas, cognitivas e avaliativas da dor (15; 16).

**Nociceptores:** subpopulação de neurônios localizados na pele, músculos, vísceras, articulações e vasos, sensíveis a estímulos agressores térmicos, químicos e/ou mecânicos. Em tecidos normais os nociceptores são inativos até que sejam estimulados por energia suficiente para suplantar seu potencial de repouso (17).

**Pensamento catastrófico:** pensamento catastrófico sobre dor é definido como uma persistente e negativa resposta cognitiva e emocional à “dor atual e à dor futura” (18).

**Plasticidade sináptica:** intrínseca propriedade do cérebro humano que permite o sistema nervoso central escapar das restrições do seu próprio genoma, para se adaptar a pressões ambientais, a mudanças fisiológicas e a diferentes experiências (19).

**Pontos-gatilho:** zona irritável, localizada em uma estrutura de tecido mole, mais frequentemente muscular, caracterizada por baixa resistência e por alta sensibilidade em

relação a outras áreas (20).

**Potenciação sináptica de longa duração (*Long-term potentiation* – LTP):** aumento da eficácia sináptica que supera a duração do estímulo condicionado durante pelo menos 30 minutos (LTP precoce), algumas horas, dias ou meses (LTP tardia) (21).

**Teste de Quantificação Sensitiva (*Quantitative Sensory Testing* - QST):** método constituído por uma série de testes psicofísicos aplicados em diferentes tecidos para acessar a função sensitiva e as vias nociceptivas (22).

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	20
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	21
2.1 Estratégia para localizar e selecionar informações .....	21
2.2 Síndrome Dolorosa Miofascial.....	25
2.3 Estimulação Magnética Transcraniana.....	32
2.4 O uso terapêutico da EMTr na dor crônica.....	45
3 MARCO TEÓRICO .....	53
4 JUSTIFICATIVA .....	55
5 OBJETIVOS.....	56
5.1 Objetivo geral.....	56
5.2 Objetivos específicos.....	56
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO.....	57
7 ARTIGO .....	76
7.1 <i>Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) increases the corticoespinal inhibition and the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in chronic myofascial pain syndrome (MPS): an explanatory double-blinded, randomized, sham controlled trial (The Journal of Pain. 2014;15(8):845-855)</i> .....	81
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS. ....	110
8.1 Conclusão.....	110
8.2 Perspectivas futuras.....	110

9 ANEXOS .....	112
9.1 Consentimento informado. ....	112

## 1 INTRODUÇÃO

A síndrome dolorosa miofascial (SDM) tem sido considerada uma das principais causas de dor musculoesquelética que atinge a população ativa em geral, apresentando-se como um dos principais motivos para procura de atendimentos em clínicas especializadas (23; 40; 41). A dor é definida pela *International Association for the Study of Pain* (IASP) como uma “experiência sensitiva e emocional desagradável, associada à lesão real ou potencial dos tecidos ou descrita em termos dessa lesão”, sendo, portanto, uma resposta que agrega os aspectos sensorio discriminativos, cognitivos e avaliativos. A contribuição da sinalização nociceptiva e dos processos de neuroplasticidade fundamentou essa definição adotada pela IASP, por contemplar os aspectos discriminativos ao associá-la ao dano tecidual, os aspectos cognitivos e avaliativos ao integrar o conceito de que se trata de uma experiência sensorial e emocional desagradável (26). A partir desses conceitos, é possível perceber que se trata de um fenômeno complexo de expressiva magnitude no que tange à multiplicidade de sistemas neurobiológicos implicados nessa resposta que induz sofrimento e excessivos custos ao sistema de saúde. A dor é considerada crônica quando perdura por pelo menos três meses além do curso esperado para resolução do processo (27-29), podendo ser descrita como um fenômeno dinâmico resultante da atividade dos sistemas modulatórios endógeno (excitatório e inibitório) sobre o estímulo nociceptivo. Embora a cronificação da dor possa ocorrer por diversos meios, o seu estabelecimento se dá através de mecanismos de neuroplasticidade, nesse caso não funcional, chamada de plasticidade mal adaptativa (30). A perpetuação do estímulo algico será acompanhada por processos de memorização implícita e aprendizado da dor, cuja consequência será a manifestação da sensação dolorosa, mesmo na ausência de estímulo doloroso periférico (31). Na SDM, embora a etiologia não esteja totalmente elucidada, como condição de dor crônica, pode-se assumir que um dos principais mecanismos seja o desbalanço entre o sistema inibitório descendente, possivelmente deficitário nessa condição e/ou reforço do excitatório, o que leva a um quadro de sensibilização central (*central sensitization* - CS) (32).

Evidências acumuladas têm mostrado forte associação da SDM a condições de estresse crônico. Essa relação é em cascata, permeada por manifestações que sugerem disfunção do circuito neuroimunoendócrino, tais como má qualidade de sono, sintomas de ansiedade,

sintomas depressivos, maior susceptibilidade a infecções e manifestações de disfunção neurovegetativas (33). Possivelmente parte da pobre resposta da dor a diversas intervenções seja devido à limitação do conhecimento fisiopatológico, aos escassos recursos em métodos diagnósticos e à consequente aplicação de medidas que não alcançam as principais vias deste processo de doença. Portanto, no manejo desta síndrome é necessário modular os aspectos envolvidos no processamento da dor, incluindo o reaprendizado funcional. Assim, técnicas de neuromodulação, como estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr), visam gerar diretamente esse processo de modulação central da dor. Estudos sugerem (34; 35) que os efeitos induzidos pela EMTr podem interferir diretamente nas alterações da plasticidade sináptica bem como compartilhar mecanismos com o clássico fenômeno de potenciação sináptica de longa duração (LTP - *long-term potentiation*) e LTD (*long-term depression*). Fritsch *et al.* (36) afirmam ser o BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) um importante modulador neuronal regulador da LTP no hipocampo e no neocórtex durante o aprendizado motor. Segundo Fischer *et al.* (37), condições de dor crônica evidenciam níveis aumentados de BDNF no sangue e no líquido cefalorraquidiano, que podem ser regulados através do uso de intervenções terapêuticas. Wang *et al.* (38) sugerem que indivíduos saudáveis que receberam EMTr triplicaram os níveis plasmáticos de BDNF em comparação com aqueles que receberam intervenção *sham*. Da mesma forma, Yukimasa *et al.* (39) evidenciam que pacientes deprimidos que receberam EMTr aumentaram o nível sérico de BDNF. Estes relatos suportam a ideia de que os níveis de BDNF podem servir como marcador de neuroplasticidade bem como ser úteis no monitoramento de efeitos terapêuticos de técnicas de estimulação não invasiva.

Nesse contexto, o presente estudo objetivou avaliar a eficácia da EMTr na SDM bem como investigar os mecanismos envolvidos nos efeitos terapêuticos da técnica, além de verificar a relação da EMTr com níveis de dor, limiares termoalgésicos, capacidade funcional, qualidade do sono e níveis séricos de BDNF, em indivíduos com dor crônica miofascial do complexo craniocervicomaxilar.

Esta tese originou o artigo ***Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) increases the corticospinal inhibition and the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in chronic myofascial pain syndrome (MPS): an explanatory double-blinded, randomized, sham-controlled trial***, publicado no *The Journal of Pain*, 2014;15(8):845-855, referente a avaliação da eficácia da EMTr no tratamento da dor crônica miofascial.



A estrutura de apresentação deste estudo segue as normas do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas (PPGCM) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

A revisão da literatura centrou-se nas seguintes palavras-chave: 1) *repetitive transcranial magnetic stimulation* (rTMS); 2) *myofascial pain syndrome*; 3) BDNF; 4) *quantitative sensory testing* (QST); 5) *conditioned pain modulation* (CPM) e 6) *descending pain inhibitory system* (DPIS). A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: MEDLINE (site *PubMed*), LILACS, SCIELO, Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações, portal de Domínio Público e portal Cochrane. As referências bibliográficas dos artigos identificados foram revisadas para localizar outras não contempladas na busca. Também foram utilizados livros-texto e foi consultado o banco de teses da CAPES, tendo sido traduzidos para o português: 1) estimulação magnética transcraniana; 2) síndrome dolorosa miofascial; 3) BDNF; 4) teste de quantificação sensitiva 5) modulação da dor condicionada e 6) sistema inibitório descendente da dor.

Em relação ao termo *rTMS*, foram encontrados 2515 artigos no *PubMed*, 18 no LILACS, 18 no SCIELO e 12 no banco de teses da CAPES. Usando o termo *myofascial pain syndrome*, foram localizados 14022 artigos no *PubMed*, 688 no LILACS, 27 no SCIELO e 5 no banco de teses da CAPES. Em relação ao BDNF, foram encontrados 14573 no *PubMed*, 46 no LILACS, 29 no SCIELO e 90 no banco de teses da CAPES. Utilizando-se *quantitative sensory testing*, foram encontrados 1333 artigos no *PubMed*, 4 no LILACS, 5 no SCIELO e 2 no banco de teses da CAPES. Com as expressões *conditioned pain modulation* e *descending pain inhibitory system*, foram localizados, respectivamente, 264 e 330 artigos no *PubMed*, 0 e 2 no LILACS, 0 e 3 no SCIELO e 1 e 0 no banco de teses da CAPES.

Realizando-se concomitantemente o cruzamento dos termos *rTMS*, *myofascial pain syndrome*, BDNF, *quantitative sensory testing*, *conditioned pain modulation* e *descending pain inhibitory system*, não foi encontrado nenhum artigo nos quatro bancos de dados citados.

Para apresentar o tema, foi usada a revisão sistemática esquematizada na figura 1.

**Figura 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam este estudo.**

**Palavras Chave**

- 1) Transcranial magnetic stimulation (rTMS)
- 2) Myofascial pain syndrome (MPS)
- 3) BDNF
- 4) Quantitative sensory testing (QST)
- 5) Conditioned pain modulation (CPM)
- 6) Descending pain inhibitory system (DPIS)

**Pubmed**

- 1) rTMS = 2515
- 2) MPS = 14022
- 3) BDNF = 14573
- 4) QST = 1333
- 5) CPM = 264
- 6) DPIS = 330

$$1+2 = 19$$

$$1+3 = 35$$

$$1+4 = 10$$

$$1+5+6 = 1$$

$$1+2+3+4+5+6 = 0$$

**Lilacs**

- 1) rTMS = 18
- 2) MPS = 688
- 3) BDNF = 46
- 4) QST = 4
- 5) CPM = 0
- 6) DPIS = 2

$$1+2 = 0$$

$$1+3 = 0$$

$$1+4 = 0$$

$$1+5+6 = 0$$

$$1+2+3+4+5+6 = 0$$

**Scielo**

- 1) rTMS = 18
- 2) MPS = 27
- 3) BDNF = 29
- 4) QST = 5
- 5) CPM = 0
- 6) DPIS = 3

$$1+2 = 0$$

$$1+3 = 0$$

$$1+4 = 0$$

$$1+5+6 = 0$$

$$1+2+3+4+5+6 = 0$$

## 2.2 Síndrome Dolorosa Miofascial

### Aspectos epidemiológicos e diagnósticos

A SDM (Síndrome Dolorosa Miofascial) é causa prevalente de dor musculoesquelética, atinge a população ativa em geral, sendo mais frequente em mulheres (3:1) (23; 24). Segundo Simons (25), é a principal origem de dor lombar e cervical e, atualmente, é o motivo de aproximadamente 78% a 83% das consultas médicas, dos atendimentos fisioterapêuticos e dos atendimentos em clínicas de dor (23). Sua alta prevalência tem gerado grande impacto socioeconômico, uma vez que vultosos gastos públicos e privados têm sido investido em seu tratamento (42; 43).

A SDM pode ser proveniente e/ou ter manutenção decorrente de quadros de lesões musculares agudas (estiramentos, contusões, traumas, contraturas), de esforços repetitivos (sobrecarga crônica) ou até mesmo devido a hábitos ergonômicos e de postura inadequados (44; 45). Outros fatores, tais como envelhecimento, perda da mobilidade miofascial, degeneração óssea e articular, também podem ser os responsáveis pela disfunção, podendo ser acentuados pela sensibilização de segmento espinhal devido à irritação radicular dos músculos correspondente à inervação (46; 47). Estudos (48; 49) afirmam que a SDM também pode ser secundária a sintomas de ansiedade, a infecções virais ou parasitárias crônicas, a insuficiência tireoideana, estrogênica, vitamínica e de minerais e a distúrbios de sono.

Segundo Neto *et al.* (50), são três as fases de estadiamento da SDM: aguda, subaguda e crônica. A fase aguda é caracterizada por dor intensa, áreas sensíveis à pressão muscular, espasmos musculares, diminuição da mobilidade, edema e tumefação local. A fase subaguda apresenta como sintomas rigidez e espasmos secundários, aumento da tensão primária no ventre muscular e redução da dor. A fase crônica, por sua vez, evidencia redução dos sintomas, persistência da dor muscular, endurecimento dos tecidos e hipertonia (51; 52).

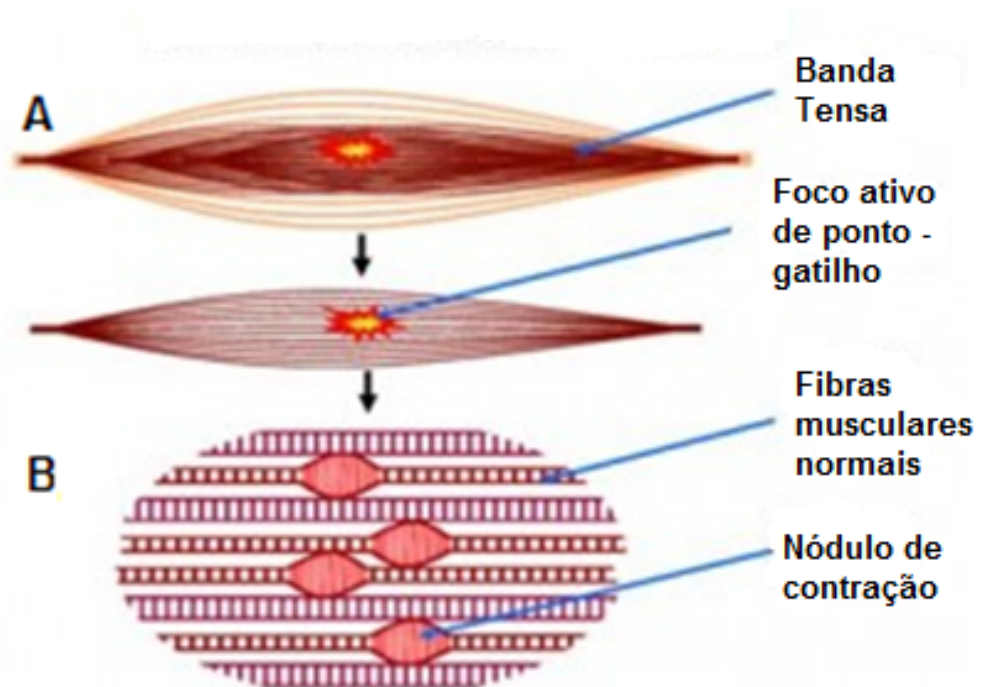
Os critérios diagnósticos da SDM são divididos em maiores e menores. Os maiores são bandas de tensão muscular, dor intensa nos pontos-gatilho (PGs), reprodução da dor à pressão do nódulo doloroso e limitação de amplitude de movimento (ADM) decorrente da dor. Os menores são as evidências de reação contrátil (visualmente ou à palpação) e os achados eletromiográficos de atividade elétrica característica de nódulo doloroso em uma banda de

tensão. O diagnóstico final é firmado quando quatro critérios maiores e um menor estão presentes (52).

### Mecanismos fisiopatogênicos da SDM

A SDM, definida como uma disfunção neuromuscular regional, tem como característica a presença de pontos-gatilho em bandas musculares contraturadas/tensas que produzem dor referida em áreas distantes ou adjacentes (1). As zonas de PGs foram inicialmente descritas em 1843, por Froriep, como *calos musculares*, que passaram a ser tratados com calor e massagem por Strauss em 1898 (52). Em 1952, Travell redefiniu os PGs como sendo pontos dolorosos profundos circunscritos, com resposta contrátil localizada, que, ao serem pressionados e/ou estimulados, ocasionam dor referida (53). Atualmente são definidos como uma zona irritável, localizada em uma estrutura de tecido mole, mais frequentemente muscular, caracterizada por baixa resistência e por alta sensibilidade em relação a outras áreas (20) (Fig. 2). Apesar das diversas suposições, a natureza exata dos PGs miofasciais é desconhecida (54). As teorias mais aceitas são: i) a da crise energética (1; 55; 56); ii) a do ruído da placa motora (57; 58); iii) a integrada (1); e iv) a radiculopática (59).

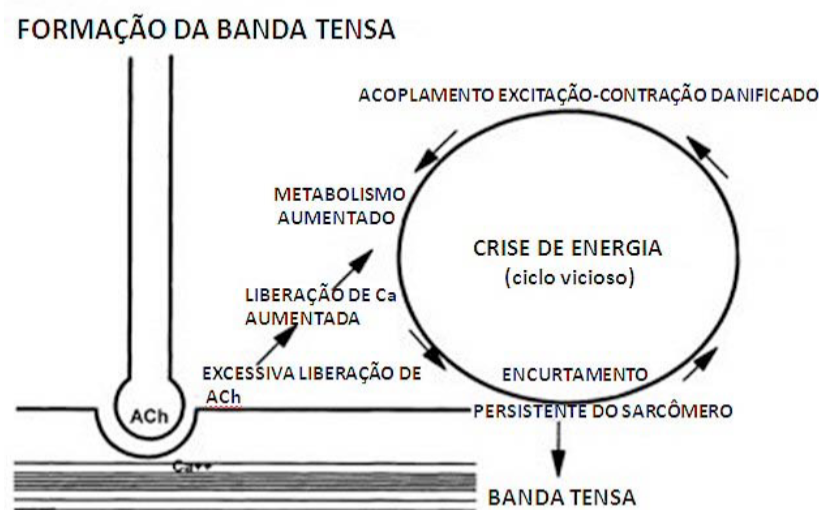
**Figura 2: Complexo do ponto-gatilho**



A- Banda tensa; B- visão microscópica do nó de contração. A região densa dos sarcômeros contraídos aumenta a tensão da fibra com alongamento compensatório dos sarcômeros restantes da fibra, o que leva à tensão da fibra em repouso envolvida. Fonte: Adaptada de Simons *et al.* (1).

A teoria da crise energética primeiramente explicou a formação dos PGs, afirmando que podem ser decorrentes de trauma ou de demanda muscular aumentada, que localmente abre o retículo sarcoplasmático, liberando  $\text{Ca}^{+2}$  (1; 55; 56). A combinação deste íon com o trifosfato de adenosina (ATP) continuamente ativa os mecanismos locais de contração, ocasionando o encurtamento do feixe muscular afetado (1). Conseqüentemente evidencia-se contratura local prolongada (banda tensa), caracterizada pela ativação de miofilamentos sem atividade elétrica e controle neurogênico. Essa atividade gera alto gasto energético e colapso da microcirculação local. Os produtos metabólicos decorrentes dessa isquemia se acumulam (60) e são responsáveis, em parte, por sensibilizar e estimular nervos sensoriais. O consumo energético sob condições de isquemia leva à depleção de ATP e impede a recaptação do  $\text{Ca}^{+2}$  pelo retículo sarcoplasmático (61). Entretanto, não há evidências consistentes que comprovem ser a lesão muscular o fator desencadeante. O conceito de disfunção metabólica é baseado em achados de alterações nos depósitos de energia dos músculos avaliados. Essas evidências sustentam a ideia de que uma causa puramente isquêmica seja improvável e de que exista uma anormalidade metabólica nos locais dos PGs (55) (Fig. 3).

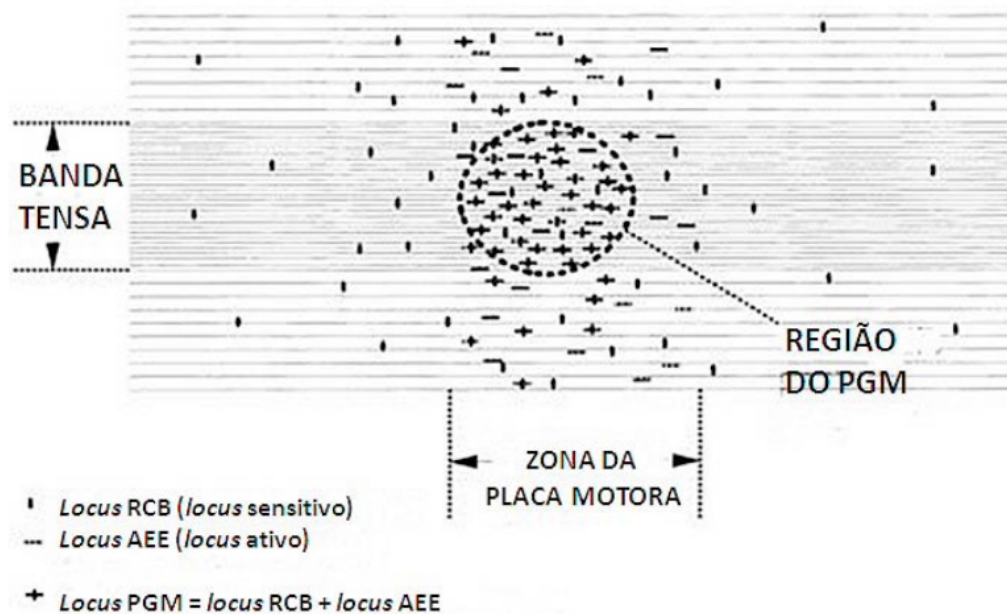
**Figura 3: Teoria da crise energética na formação do ponto-gatilho miofascial**



Fonte: Adaptada de Hong (2).

A teoria da crise energética não exclui a possibilidade de que, concomitantemente, exista a hipótese do ruído da placa motora. Hubbard *et al.* (62) afirmam que os PGs possuem diminutos locais que produzem atividade elétrica característica, situados predominantemente na placa motora (57; 58). Segundo Simons (60), provavelmente o ruído da placa motora ou atividade elétrica espontânea represente um aumento do nível de liberação de acetilcolina (ACh) pelo terminal nervoso. Ainda que insuficiente para causar contração muscular, supõe-se que a atividade elétrica na placa motora possibilite a propagação de potenciais de ação em pequenas distâncias ao longo da membrana das células musculares, causando ativação de elementos contráteis e conseqüente encurtamento muscular (Fig. 4).

**Figura 4: Ponto-gatilho na zona da placa motora**



Fonte: Adaptada de Hong (2).

A teoria integrada, contudo, afirma que as evidências eletrofisiológicas e histológicas indicam ser o PG uma região de muitas placas terminais disfuncionais, e que cada uma delas está associada a uma parte da fibra muscular contraída ao máximo. Essa hipótese baseia-se na produção e liberação exacerbada e contínua de ACh em um terminal disfuncional do nervo motor, em condições de repouso. O aumento de potenciais da placa terminal produz o ruído da placa terminal e a despolarização sustentada da membrana pós-juncional da fibra muscular, que, por sua vez, tem como conseqüência o encurtamento sustentado do sarcômero. Essas alterações aumentam a demanda de energia e, em contrapartida, o encurtamento sustentado da

fibra muscular comprime os vasos sanguíneos locais, diminuindo o suprimento necessário de nutrientes e oxigênio às demandas do local. Esse aumento da demanda energética acompanhado de um suprimento energético diminuído desencadeia uma crise energética local, com consequente liberação de substâncias sensibilizadoras que poderiam interagir com nervos autonômicos, sensoriais e, em menor quantidade, sensitivos. A liberação de substâncias neuroativas possivelmente contribui para a liberação exacerbada de ACh no terminal nervoso, completando um ciclo vicioso autossustentado (1).

A teoria do modelo radiculopático diverge das idéias postuladas pelas teorias anteriores, uma vez que afirma que toda a estrutura denervada exibe hipersensibilidade. Gunn (59) afirma que as disfunções são mais frequentemente localizadas nos ramos nervosos segmentares, sendo, então, consideradas uma radiculopatia. Também sugere que o dano neural, a compressão neural e a denervação parcial possam explicar a ausência de patologia muscular e as alterações sensoriais, motoras e autonômicas que acompanham a síndrome dolorosa miofascial. No mesmo sentido, Quintner *et al.* (63) afirmam que a teoria da crise energética exclui a possibilidade de uma origem não muscular e consideram que a dor nos PGs miofasciais apresenta similaridades à dor neuropática e também que uma causa neurológica primária pode ser a responsável pelas sensações locais e pela dor referida dos PGs. Entretanto, apesar de não existirem achados neurofisiológicos confirmando ou excluindo essas hipóteses, Quintner *et al.* (63) hipotetizam que os testes de condução nervosa possam não apresentar sensibilidade para confirmar essas anormalidades. Fisher *et al.* (64) presumem que a constante estimulação do gânglio da raiz dorsal devido a um foco nódico irritativo gera, invariavelmente, uma sensibilização segmentar espinal e, conseqüentemente, sensibilização central. A sensibilização e a hiperexcitabilidade se difundem da área sensorial para o componente motor do segmento através do corno anterior da medula espinal, induzindo exacerbação do tônus e aumento da sensibilidade nos miótomos.

Atualmente acredita-se que fenômeno da dor muscular referida seja decorrente de uma base central. Mense (65) e Hoheisal *et al.* (66) afirmam que, no estado de repouso, cada neurônio do corno dorsal da medula apresenta um campo receptivo no corpo por onde recebe o estímulo nódico, da mesma forma que novos campos receptivos neuronais podem responder a estímulos provenientes de mais de uma fonte. Achados da literatura evidenciaram que, na presença de níveis medulares aumentados de substância P (sP) e de CGRP (*calcitonin gene related peptide*), essas respostas também podem ser evidenciadas (56). Assim, Hong (56)



afirma que a liberação aumentada de sP e CGRP no corno dorsal medular difunde-se a diversos níveis da medula espinal, aumentando a sensibilidade das áreas do estímulo nóxico. Esse processo de recrutamento é conhecido como sensibilização central e caracteriza-se por evidenciar uma resposta dolorosa a estímulos inócuos, que pode ser percebida em local anatômico diferente do segmento de entrada do estímulo em nível medular (32). Esse fenômeno pode ser relacionado à teoria do campo receptivo, uma vez que a sensação de aperto ou pressão muscular é percebida como dor (67). Segundo Xian-Min *et al.* (68), os espasmos musculares que acompanham condições de dor muscular estão associados à conexão entre neurônios do corno dorsal na medula espinal e aferentes gama, responsáveis pelo reflexo de encurtamento muscular. Assim, a inibição dos neurônios do corno dorsal possibilita, indiretamente, a inibição da descarga dos aferentes gama (44; 69).

Nesse contexto, tem-se que a cronificação da dor ocorre a partir de um estado agudo de irrupção de um evento que, em algumas anormalidades e em alguns indivíduos, persiste ao longo do tempo, caracterizando-se, então, por ser um quadro disfuncional (70). Sua instalação se dá devido a mecanismos de neuroplasticidade, nesse caso não funcional, chamada de plasticidade mal adaptativa (30). Quando mantido, o estímulo álgico é acompanhado por processos de memorização implícita e aprendizado da dor, cuja consequência será a manifestação da sensação dolorosa, mesmo na ausência de estímulo doloroso periférico (31).

Relatos da literatura afirmam que, em muitos casos de dor crônica, o tecido local evidencia reparo normal, porém os processos sensoriais permanecem anormais (71; 72). Uma hipótese é que existem falhas nos processos do sistema nervoso central (SNC) em reestabelecer ajustes na execução da sensibilização durante a lesão, quando o tecido periférico atinge uma reparação completa. Isso salienta que o impacto de uma lesão estende-se para além do ambiente tecidual local e que apresenta interações com sistemas de ordem superior. Logo, situações de cicatrização completa podem envolver relações alteradas entre tecidos locais e sistemas de ordem superior (73). Assim, alguns estudos afirmam ser a dor uma experiência dinâmica significativamente influenciada por mecanismos modulatórios endógenos (facilitatório e inibitório) que são mediados por centros supraespinhais que regulam esses sistemas perante condições normais (74-77). Outras investigações consideram que o processo de plasticidade, o qual induz o fenômeno da memória da dor, está associado à sensibilização central, que é responsável pelo aumento da resposta de dor, amplificação e facilitação dos campos receptivos neuronais e prolongamento da sensação dolorosa. Esses fenômenos podem ser considerados

um processo maladaptativo não funcional o qual gera sensação álgica mesmo em situações em que o estímulo nocivo não persiste (78-80). Segundo Latremoliere *et al.* (80) essas alterações devem ser consideradas mudanças plásticas permanentes no SNC, uma vez que induzem mudanças centrais superiores, que acabam por culminar em uma reorganização estrutural.

No mesmo sentido, outro importante fator a ser considerado nos quadros de dor crônica é o BDNF. Dada sua influência na atividade sináptica a curto e a longo prazo, bem como seu papel na regulação da atividade neural e na plasticidade relacionada ao receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) em vias nociceptivas ascendentes e descendentes, tem-se esse marcador biológico de neuroplasticidade como importante na modulação da dor em humanos (81-84). Segundo Stefani *et al.* (85), o aumento do nível de BDNF pode ser observado em síndromes dolorosas crônicas com diferentes etiologias, tais como migrânea (86; 87), pancreatite crônica (88), fibromialgia (89), endometriose (90), dentre outras.

Nesse contexto, inúmeros estudos tem reportado que fatores psicológicos estão entre os mais importantes preditores de cronicidade da dor bem como de dor relacionada com disfunção (91-94). Relatos da literatura afirmam que emoções negativas, tais como ansiedade e depressão, aumentam a probabilidade de cronificação da dor e que, por sua vez, dor persistente contribui para a exacerbação de quadros álgico, com deterioração física e pobre resposta a tratamentos, sendo assim um forte indicador de depressão (95-99). No mesmo sentido, segundo Hinrichs-Rocker *et al.* (18), indivíduos com dor crônica apresentam uma tendência a evidenciar pensamentos catastróficos sobre dor, os quais têm apresentado íntima relação com aumento de sintomas depressivos, com quadros de ansiedade, com tensão muscular exacerbada bem como com aumento da intensidade da dor. Pensamento catastrófico sobre dor é definido como uma persistente e negativa resposta cognitiva e emocional à “dor atual e à dor futura”. De acordo com Volz *et al.* (100) além de correlacionada com experiências subjetivas, tais como exagero da severidade da dor, foco na sensação álgica e preocupações sobre possíveis consequências da dor, a catastrofização está também associada com alterações na plasticidade cortical. Estudos recentes correlacionaram a ICF (*intracortical facilitation* - facilitação intracortical) com todas as dimensões do pensamento catastrófico (ruminação, magnificação e desesperança). Para Isaac *et al.* (101), o pensamento catastrófico leva à hiperatividade das estruturas límbicas, resultando na liberação de glutamato e o consequente aumento da atividade cortical facilitatória.

Ainda que todas essas modificações sejam, na maioria dos casos, particulares a cada

indivíduo, Schmidt-Wilcke *et al.* (102) consideram que, em algumas circunstâncias, padrões análogos são observados. de Tommaso *et al.* (103) relatam que as alterações morfológicas em quadros de dor crônica podem ser caracterizadas por diminuição da densidade da substância cinzenta (*cerebral cortex* - córtex cerebral), especificamente no córtex cingulado anterior (*anterior cingulate cortex* - ACC) (102), córtex insular (*insular cortex* - IC) (104; 105), córtex pré-frontal (*prefrontal cortex* - PFC) (104; 106), tálamo (*thalamus*) (107-109), córtex motor (*motor cortex* - CM) (110-112), tronco cerebral (*brainstem* – tronco cerebral) (105; 113), córtex pré-frontal dorsolateral (*dorsolateral prefrontal cortex* - DLPFC) (105; 107; 110; 113) e córtex somatosensorial (*somatosensorial cortex*) (102; 113).

### **2.3 Estimulação Magnética Transcraniana**

A indução magnética, descoberta por Faraday, em 1831, consiste na geração de um campo elétrico que pode ser propagado num circuito, ou curva fechada, na forma de corrente elétrica, caso existam portadores de carga livres que foram gerados pela variação temporal do fluxo de campo magnético através da superfície limitada pela curva (114). Essa variação do fluxo de campo magnético pode ser criada através da variação temporal de uma corrente elétrica em outro circuito. Estando o circuito gerador nas proximidades do escalpe, é induzido um campo magnético que atravessa o escalpe e o crânio, uma vez que a permeabilidade magnética desses tecidos é muito baixa (próxima da do vácuo) e são geradas correntes elétricas no cérebro. Nesse contexto, fala-se de estimulação magnética transcraniana (EMT) (115).

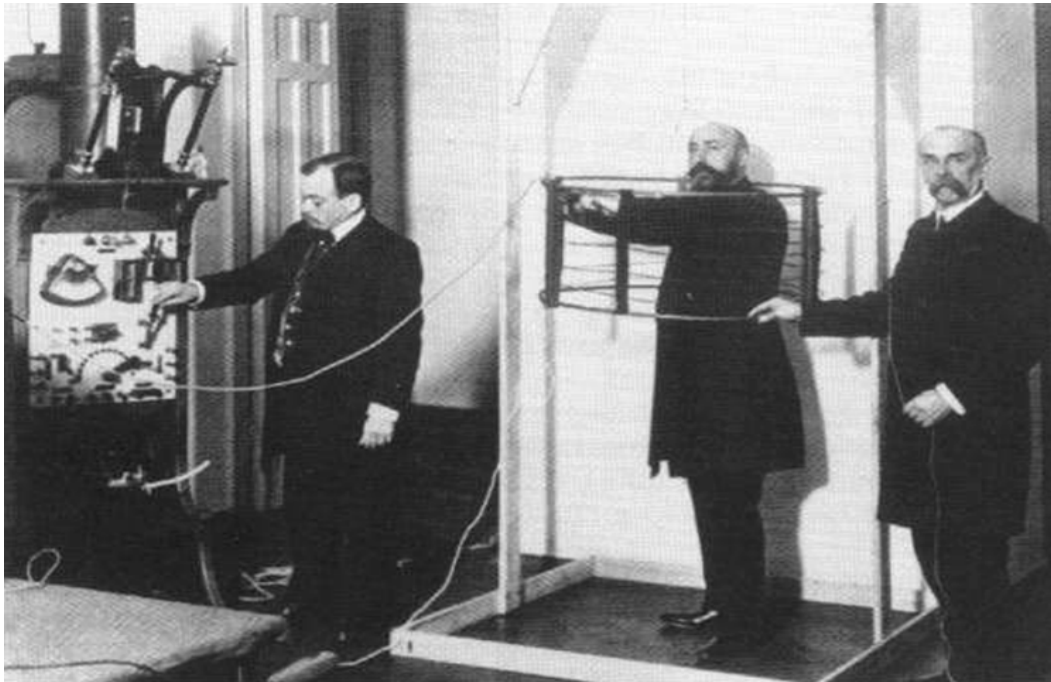
#### **Aspectos históricos**

A descoberta da eletricidade no sistema nervoso remonta o final do século XVIII. A investigação de seus princípios culminou com o surgimento da bateria elétrica em 1800, dentre outros importantes achados (116). Até a descoberta de Faraday, em 1831, a estimulação elétrica era feita com eletrodos. Depois disso surgiram experiências com estimulação por indução magnética (117). A primeira tentativa conhecida de induzir estimulação magnética cerebral é datada de 1896, e foi feita pelo francês Arsène d'Arsonval. O físico aplicou uma corrente alternada de 110 volts, 30 amperes e frequência de 42 ciclos por segundo em volta da cabeça (118) e induziu o aparecimento de fosfenos, síncope e vertigem (116) (Fig. 5).

Nos anos seguintes pesquisadores induziram sensações visuais por correntes alternadas de várias frequências aplicadas através de grande bobina localizada próxima a cabeça (35). Em 1965, Bickford & Freming induziram estimulação magnética de nervos periféricos em animais

e humanos (119). O ano de surgimento do método de EMT foi 1985, quando Barker e sua equipe atingiram uma não invasiva e indolor estimulação do córtex motor humano, usando um estimulador formado por um capacitor de descarga e uma bobina posicionada próxima ao escalpe (115;120).

**Figura 5: Arsène d'Arsonval relatou a indução de fosfenos gerados com campos magnéticos de 110 volts, 30 amperes e frequência de 42 ciclos por segundo.**



Fonte: Walsh *et al.* (3)

### **Mecanismos de ação e efeitos fisiológicos da EMT**

A EMT foi introduzida como um método de estimulação cerebral feito através do escalpe, indolor e realizado com sujeitos conscientes. Seus efeitos são aumento ou diminuição da excitabilidade cortical e devem-se à indução eletromagnética focal, responsável pelas modificações na atividade elétrica neuronal (121). De acordo com a frequência de estimulação, há dois tipos de EMT: de baixa frequência ( $< 5$  Hz) e de alta frequência ( $> 5$  Hz). A seleção do tipo de estimulação depende da função cortical basal e do objetivo terapêutico (122).

A estimulação é aplicada no escalpe através da bobina do aparelho de EMT, que pode apresentar-se em diferentes formatos: em forma de 8, também chamada borboleta, circular, em

H e em cone. As duas mais usualmente utilizadas são a bobina em forma de 8, que tem aplicação mais focal, e a circular, que tem sido preferencialmente utilizada para estimular áreas maiores (123). As bobinas em H e a em cone, entretanto, vêm sendo testadas para aumentar a profundidade da estimulação (30).

Durante a realização da estimulação, a bobina é posicionada paralelamente ao crânio do indivíduo de modo a fornecer um campo magnético perpendicular a ela. O campo magnético aplicado atravessará o escalpe e o crânio e atingirá o tecido cortical (124). Usualmente caracteriza-se por estar na ordem de grandeza de 1,5 T a 2 T (40.000 vezes o campo magnético terrestre e aproximadamente da mesma intensidade do campo magnético estático produzido por um aparelho de ressonância magnética) (125).

As primeiras investigações clínicas publicadas que fizeram uso da EMT descrevem resultados obtidos de pacientes com esclerose múltipla e com doenças em que ocorre a destruição de neurônios motores, e também demonstram claramente latências prolongadas entre o córtex motor e os músculos-alvo dos pacientes (126). Contudo, atualmente seu uso tem sido progressivamente direcionado para a neurociência uma vez que, estimulando-se determinada região do cérebro, cria-se ruído funcional e consegue-se interromper o normal funcionamento dessa região durante a estimulação, sem que haja efeitos permanentes (41).

Nesse contexto, a eficácia da EMT no tratamento da depressão levou a FDA (*Food and Drug Administration*), nos Estados Unidos, e as agências reguladoras do Canadá e Israel a aprovarem a EMT como opção terapêutica de uso corrente para pacientes refratários a antidepressivos. No tratamento de dores crônicas, a técnica tem apresentado um largo tamanho de efeito (ES) no tratamento de migrânea, de traumatismo raquimedular e de dor central (121). Essa magnitude de efeito tem sido observada com cinco sessões consecutivas (127). Também se apresenta como opção aos tratamentos convencionais, em quadros como fibromialgia, dores neuropáticas tipo neuralgia trigeminal, pós-herpética e dor visceral (128-131). Seu uso no tratamento da dor tem como suporte teórico evidências recentes, as quais sugerem que o método pode reduzir a dor e modificar correlatos neurofisiológicos da experiência dolorosa (128). Nessa abordagem, a EMT é dirigida preferencialmente ao córtex motor (129; 132-135).

Contudo, apesar de várias evidências da literatura terem demonstrado efeito terapêutico positivo no tratamento de diversas condições dolorosas crônicas, alguns relatos têm apresentado conclusões divergentes. O'Connell *et al.* (136) evidenciaram em metanálise que, dentre os resultados de dezenove estudos com EMTr, houve discrepâncias relacionadas ao

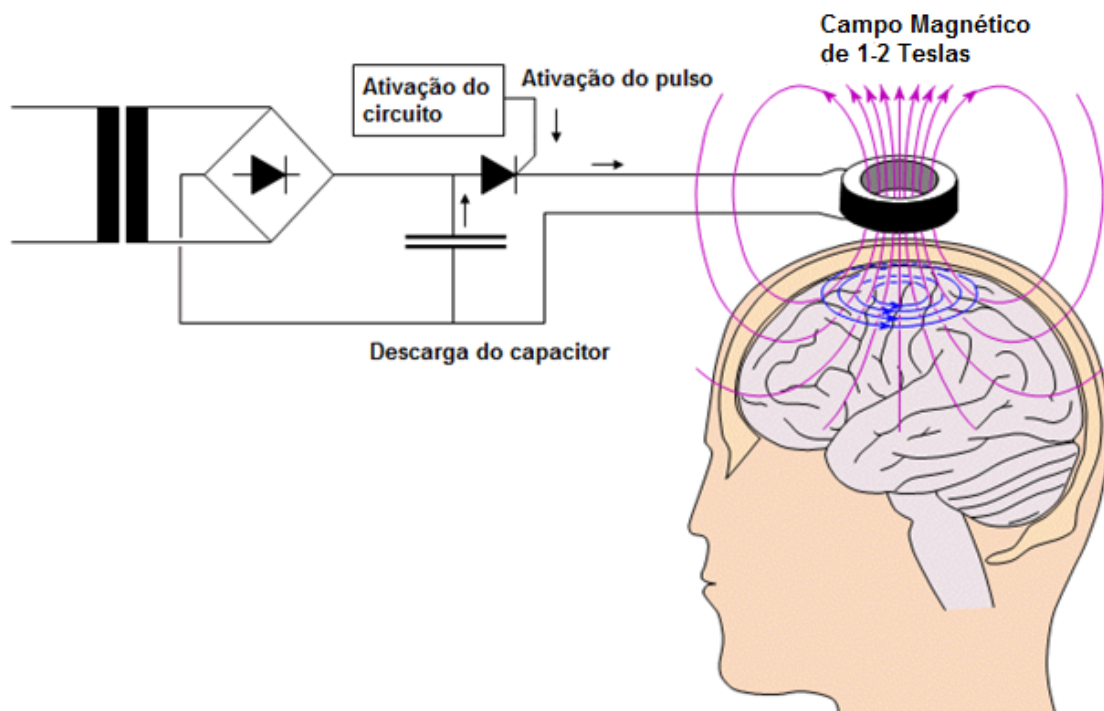
tamanho de efeito, às características da amostra, aos parâmetros de aplicação, tais como lugar onde foi realizada a estimulação, ao número de sessões, bem como no potencial para viés induzido pelo cegamento.

Segundo Lefaucheur *et al.* (137), estudos que investigam a eficácia analgésica da EMTr na dor crônica devem considerar fundamentalmente fatores como: frequência da estimulação, intensidade da estimulação, forma da onda dos pulsos magnéticos, local da estimulação e atraso entre o tempo de estimulação, os efeitos clínicos e o período de estimulação. Assim, apesar de estudos com EMTr, incluindo os que utilizam mapeamento cortical, sugerirem ser a reorganização de redes neuronais corticais e subcorticais, através de mecanismos de LTP (*Long-term potentiation*) e LTD (*Long-term depression*), a responsável pela melhora dos sintomas algícos em indivíduos com dor crônica (130; 138; 139), o completo entendimento dos mecanismos e das melhores características da aplicação da técnica relacionados com a antinocicepção ainda carecem de investigações.

Sabe-se que os processos fisiológicos envolvidos com os efeitos da EMT são relacionados a mecanismos primários e secundários. Os primários são referentes ao tipo de ativação neuronal (baixa ou alta frequência), à duração, à intensidade, à localização da excitação neuronal, à resolução espacial da excitação, à profundidade da estimulação e ao tempo de duração dos efeitos (125). Por outro lado, os mecanismos secundários dizem respeito à resolução funcional da estimulação, bem como à interação entre zonas excitadas ou não pela técnica (140). Dada a contiguidade do funcionamento neuronal, infere-se que esses dois diferentes mecanismos relacionam-se entre si. Contudo, ressalta-se a importância em diferenciar que zonas ou que conjuntos de células responderão diretamente ao impulso de EMT e quais as consequências dessa excitação para o aspecto perceptivo, cognitivo ou comportamental (141). Um importante tópico sobre os mecanismos primários da ação é a localização cerebral exata da ação desta técnica. Em 1989, Day *et al.* (142) publicaram os resultados de um estudo sobre os mecanismos de ação da EMT no qual mediram os tempos de latência da resposta eletromiográfica (EMG) enquanto estimulavam o músculo FDI (*first dorsal interosseous*) de duas formas diferentes. Numa delas, designada estimulação magnética, o estímulo foi gerado a partir da colocação da bobina de EMT sobre a área do córtex motor. Na outra, denominada estimulação elétrica, a corrente de estímulo foi aplicada por meio de dois eletrodos posicionados em contato o escalpe. Em geral, e para correntes próximas da corrente limiar, observou-se que os tempos de latência da resposta à estimulação magnética foram em média de 1-2 ms mais longos do que os tempos de latência para a estimulação elétrica (142).

Nesse âmbito, ressalta-se que na EMT a carga elétrica armazenada em capacitor é liberada por uma bobina que produz corrente de pulso, que gera campo magnético nas áreas próximas a ela (Fig. 6). De acordo com a lei de indução eletromagnética de Faraday, o campo magnético induz campo elétrico de magnitude proporcional que, no caso da EMT, é determinado pela taxa de mudança de corrente na bobina, por unidade de tempo. Estando a bobina posicionada sobre a cabeça, o campo magnético penetra o escalpe e induz campo elétrico cerebral. O fluxo de íons nesse campo elétrico nos dois lados da membrana despolariza ou hiperpolariza os neurônios. A existência desses íons diminui a amplitude do potencial de membrana e reduz a constante de tempo induzida pela carga (131).

**Figura 6: Aplicação da EMT**



Esquemática do circuito gerador do impulso magnético na estimulação do córtex cerebral. As linhas do campo magnético (lilás) são perpendiculares à direção da corrente elétrica na bobina, enquanto as linhas de campo elétrico (azul) são paralelas a essa corrente. Fonte: Adaptada de <http://www.bem.fi/book/22/22.htm> (4).

Conforme Day *et al.* (142) o campo elétrico induzido é mais intenso na proximidade do escalpe e decresce rapidamente à medida que se aumenta a profundidade no cérebro. Para os autores, existem duas classes principais de neurônios no córtex: os horizontais, que se dispõem paralelamente à superfície cortical, e os piramidais, que se dispõem perpendicularmente à

superfície cortical. Resultados de estudos experimentais (143) e teóricos (144) afirmam que é a projeção do campo elétrico aplicado ao longo da fibra nervosa (axônio ou dendrito) o fator determinante para a estimulação. Defendem que a projeção perpendicular é desprezível e que as linhas de campo do campo elétrico induzido por EMT se dispõem paralelamente à superfície do escalpe (116).

Com base nesses argumentos, Day *et al.* (142) hipotetizaram que a estimulação magnética alcança com maior probabilidade os neurônios horizontais nas circunvoluções do córtex, uma vez que o campo é mais intenso e que os neurônios horizontais têm as suas fibras dispostas paralelamente às linhas de campo. Propuseram também, que a diferença entre os tempos de latência da resposta EMG da estimulação elétrica e da magnética pode ser explicada pelo tempo necessário para a estimulação ser transmitida dos neurônios horizontais na circunvolução cortical às células piramidais no fundo do sulco, ou seja, na ativação trans-sináptica (145-147).

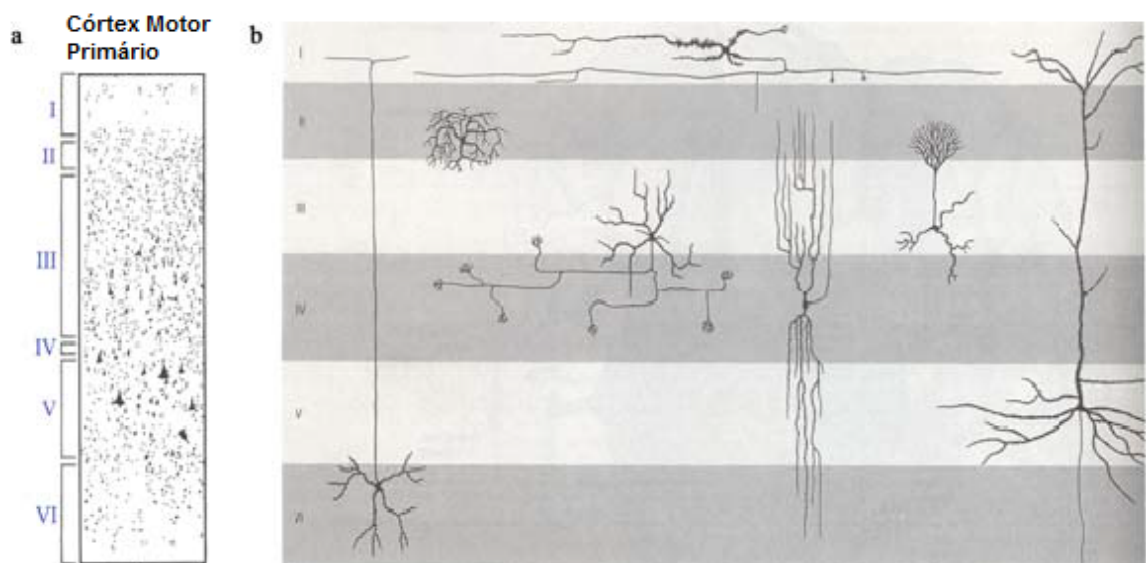
Nesse sentido, Walsh *et al.* (3) propuseram que o campo eletromagnético, através da indução de cargas elétricas no parênquima cerebral, transforma-se em campo elétrico no córtex com sentido oposto ao produzido na bobina e paralelo a ela. Por isso, a EMT atinge preferencialmente neurônios dispostos horizontalmente, usualmente os internêuronios da substância cinzenta (115; 123). Os autores afirmam que, com pequenas diferenças baseadas em modelos matemáticos, pode-se dizer que o campo magnético alcança uma profundidade de 2 a 3 cm (148).

Com o mesmo enfoque, Walsh *et al.* (3), baseados em exemplo de Heinen *et al.* (149), que mediram o tempo de condução central motora (CCT) registrando respostas EMG evocadas por EMT do músculo FDI de crianças e de adultos (nas condições relaxada e facilitada), afirmam que a interpretação da especificidade funcional (ou resolução funcional) é decorrente do conhecimento do tipo de células estimuladas, com base na informação temporal. As latências observadas no adulto relaxado foram significativamente mais curtas (2 ms) do que em crianças, contudo não na situação facilitada. Segundo os autores (3; 149), essa diferença relativa entre CCT no caso relaxado e não no caso facilitado é atribuída à integração temporal dos disparos nervosos no pré-curso motor, que se propagam desde o córtex até os neurônios motores alfa. Heinen *et al.* (149) hipotetizaram que a diferença entre adultos e crianças é decorrente da organização sináptica imatura do primeiro ou segundo neurônio do trato piramidal.



As áreas do córtex cerebral possuem 6 camadas celulares, que se estendem desde a mais superficial (camada I) até a mais interior (camada VI) (Fig. 7). Cada camada evidencia estrutura celular ligeiramente diferente das demais, sendo suas espessuras dependentes da localização das zonas cerebrais. Na circunvolução pré-central (córtex motor), a camada V é geralmente responsável pelo envio de informação para o tronco cerebral, tendo como característica ser muito proeminente. O trato corticoespinal surge dos axônios dos neurônios piramidais da camada V do córtex motor primário (M1) (150).

**Figura 7: Organização laminar do córtex motor**



a) Organização citoarquitetônica do córtex motor. Visualizam-se na camada V os grandes corpos celulares das células piramidais. b) Representação dos tipos mais comuns de neurônios corticais. Os seis neurônios à esquerda representam os interneurônios corticais, enquanto o neurônio mais à direita representa a célula piramidal. Fonte: Figura (a) adaptada de Martin, (9); figura (b) adaptada de Standring (5).

As células piramidais são as mais numerosas do neocórtex. Evidenciam um corpo celular cônico a partir do qual emerge uma série de dendritos ramificados (um longo dendrito apical que sai do ápice de cada célula e ascende em direção à superfície cortical) e uma série de dendritos basais que emergem da base da célula e espalham-se lateralmente (150) (Fig. 7). A maior parte desse tipo celular possui longos axônios, que saem do córtex e alcançam outras áreas corticais ou diversas zonas subcorticais, onde estabelecem sinapses excitatórias (151). Os restantes neurônios corticais são designados coletivamente por células não-piramidais, nas quais

se inserem as células horizontais, que estabelecem ligações entre áreas corticais adjacentes. Com poucas exceções, as células não piramidais possuem axônios curtos que não saem do córtex. Assim, as células piramidais são a principal saída de sinais nervosos corticais, e as células horizontais são os principais interneurônios (152).

Nesse contexto, sabe-se que o campo gerado no cérebro é decorrente da forma da bobina geradora, da corrente na bobina, da disposição dessa bobina em relação ao cérebro (parâmetros de estimulação) e da distribuição da condutividade elétrica nos tecidos, no escalpe, no crânio e no cérebro. Para as frequências típicas da EMT, os tecidos biológicos podem ser considerados como puramente resistivos (aproximação quasiestática) (153), o que implica que o campo elétrico induzido segue o mesmo perfil temporal em todo o espaço. Desse modo, a função que descreve o campo induzido no espaço e no tempo é a multiplicação da distribuição espacial do campo elétrico pela função de variação temporal (154).

Assim, tem-se que o campo elétrico induzido ( $E$ ) é proporcional à taxa de variação temporal do campo magnético ( $dB/dt$ ) que, por sua vez, é proporcional à corrente na bobina ( $I$ ), ou seja, o campo elétrico induzido é proporcional à taxa de variação temporal da corrente na bobina ( $E = dI/dt$ ) (154). Cabe enfatizar que a variação em relação ao tempo do campo magnético é mais importante do que a intensidade *per se* (124).

### **Efeito da EMTr no processo de neuroplasticidade**

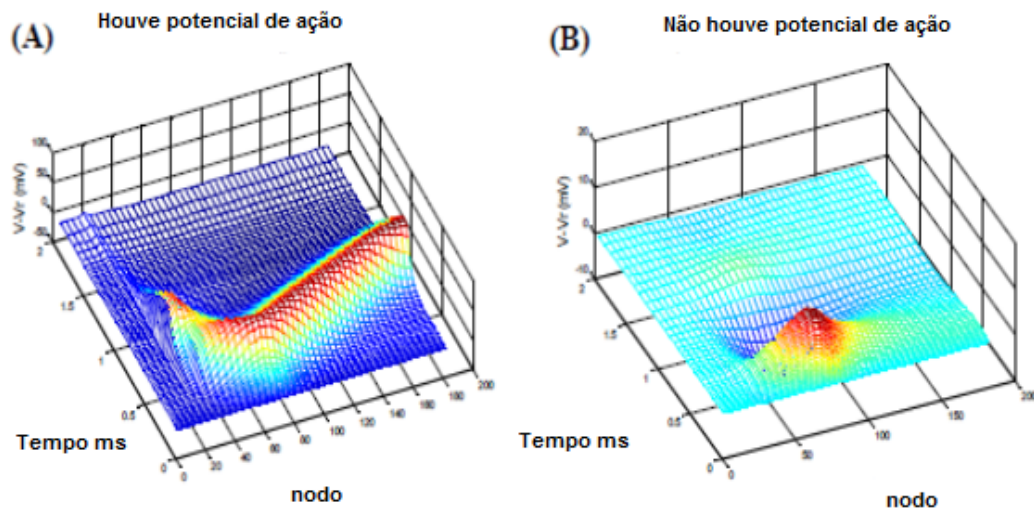
Os mecanismos biofísicos de ação da EMT ainda não são completamente conhecidos. Dada a complexidade da rede de neurônios e o tamanho das células em relação à região que o campo elétrico induzido preenche, sabe-se que a excitação neuronal será aleatória e que os efeitos podem ser excitatórios, inibitórios ou, mais provavelmente, uma mistura de ambos (116). Essa inibição ou excitação refere-se ao desempenho de uma função cerebral que depende de uma vasta e complexa rede de neurônios. A aplicação da técnica pode induzir movimentos ou sensações (como os fosfenos visuais) bem como elucidar efeitos disruptivos no desempenho de tarefas motoras ou perceptivas (3; 155). Em nível celular individual, pode-se afirmar que o efeito inibitório tem por característica, dada uma frequência normal de potenciais de ação neuronal, interromper ou inibir essa cadência de impulsos. O excitatório, contudo, provoca uma repetição rápida de potenciais de ação em algumas células ou um só disparo num conjunto sincronizado de células (116).

Dessa forma, a EMT do córtex motor humano pode ativar neurônios corticoespinais com conexões monossinápticas superiores (142; 156) e inferiores (157), produzindo potenciais evocados de curta latência (MEP) no músculo contralateral à aplicação da estimulação. O limiar motor (LM), definido como a intensidade mínima para elicitar um MEP (*motor evoked potential*) de 50  $\mu$ V pico a pico em pelo menos 50% dos ensaios (5 em 10), está relacionado com a força das projeções corticospinais (133). A intensidade do estímulo indexada ao LM usualmente varia entre 80-130% (139). A tendência de achados mais recentes é usar intensidades superiores a 100%, ao passo que a primeira investigação usou intensidade inferior a 100% (158). Circuitos intracorticais do córtex motor também podem ser ativados pela EMT em intensidades bem inferiores das necessárias para a ativação de neurônios corticoespinais (159-161). Nesse sentido, fala-se da inibição intracortical (*short intracortical inhibition* - SICI) e da facilitação intracortical (*intracortical facilitation* - ICF), definidas como respostas aos testes de estímulos condicionados com diferentes intervalos interestímulo (160; 161). A SICI é definida como um fenômeno inibitório mediado pelos receptores ácido gama-aminobutírico (GABA) (122; 159-161), sendo elicitada em intervalos interestímulo (ISIs) curtos (1-4 ms) (160). A ICF, entretanto, é definida como um fenômeno excitatório elicitado com ISIs longos (8–20 ms), mediado pela ativação NMDAR (162). Segundo Di Lazzaro *et al.* (163), a fisiologia da ICF não é tão clara quanto a da SICI, particularmente porque os MEPs facilitatórios não estão associados a alterações das ondas do sistema corticoespinal descendente.

No mesmo contexto, sabe-se que a EMT induz um período de silêncio na cadência de potenciais de ação devido à excitação sináptica (6). Nesse sentido, define-se como período silente cortical (CSP) a interrupção da contração muscular voluntária elicitada pela EMT de pulso único no córtex motor primário (M1) contralateral à estimulação (164; 165). Kamitani (155) afirma não haver métodos de avaliação da capacidade de inibição da cadência de potenciais de ação. Além disso que a inibição é precedida por uma excitação, ainda que o mecanismo de ação da EMTr nas células cerebrais seja inibitório (6; 155). Conforme Kamitani (155), o período silente é precedido por um *bursting* de potenciais de ação, caracterizado por uma sequência de potenciais com frequência mais elevada. Assim, entende-se como importante determinar a corrente mínima para geração de potenciais de ação bem como a corrente limiar de estímulo, uma vez que se supõe serem indicadores quantitativo da ação da EMT, seja ela inibitória ou excitatória (154).

Assim, sabe-se que a resposta neuronal é descrita por dois parâmetros tais como limiar de estímulo (valor inicial mínimo da derivada da corrente através da bobina para que ocorra um potencial de ação) e local de geração do potencial de ação (local da célula onde a despolarização ocorre primeiro para uma dada corrente estímulo) (Fig. 8) (166).

**Figura 8: Representação do potencial de membrana ( $V_m$ ) em função do espaço**



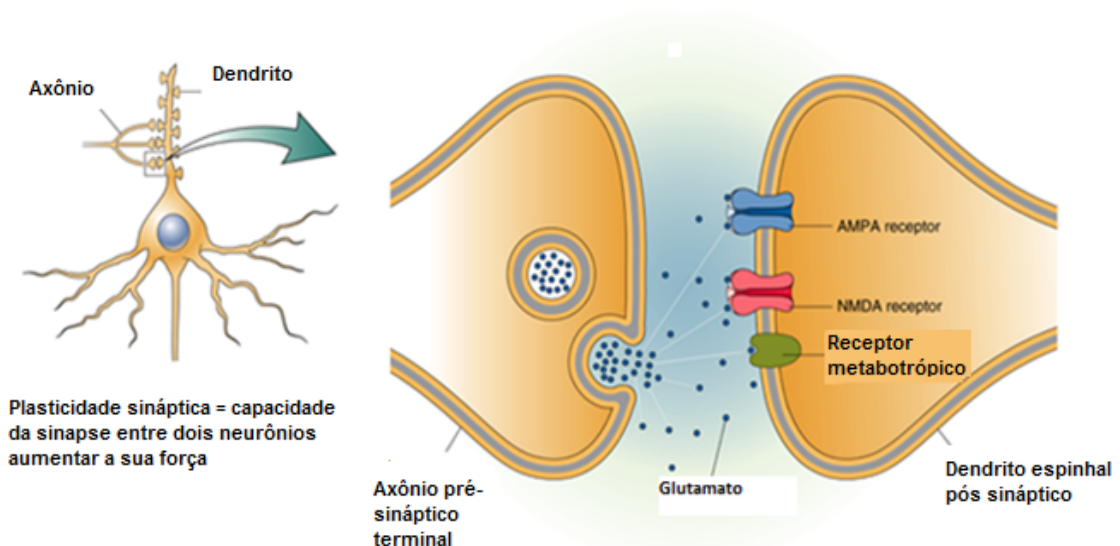
(A) Ocorreu potencial de ação, com conseqüente propagação do impulso nervoso; (B) Não ocorreu potencial de ação (embora o estímulo tenha despolarizado a região próxima do nodo 70, o limiar do potencial de membrana não foi atingido e não houve propagação da despolarização). Fonte: Adaptada de Felgueiras (6).

Em contraste com o rápido crescimento da literatura sobre os efeitos neurofisiológicos da EMT, ainda são relativamente poucos os estudos sobre os mecanismos neurobiológicos envolvidos (167). Evidências têm sugerido que a EMT pode ter parte de seu efeito mediado pelas alterações no sistema nervoso autônomo simpático e no eixo neuroimunoendócrino, incluindo o efeito em citocinas pró-inflamatórias e inflamatórias (168). Esses achados reforçam o destacado espaço à investigação do efeito desta técnica neuromodulatória no sistema nociceptivo de excitação e de inibição, constituído pela integração de diversos sistemas neurobiológicos, tais como o glutamatérgico, o gabaérgico, o colinérgico, o noradrenérgico, o serotoninérgico, o opioidérgico e o melatonérgico, dentre outros. Assim, Keck *et al.* (169) afirmam que esta técnica neuroestimulatória apresenta-se como uma método que pode alterar tanto redes neurais corticais quanto subcorticais e que seus efeitos não alcançam apenas a área

cortical atingida diretamente pelo campo magnético, mas sim uma série de circuitos e conexões cerebrais encarregados de levá-lo a áreas distantes do cérebro.

Nesse sentido, fala-se de plasticidade sináptica, definida como a intrínseca propriedade do cérebro humano que permite ao SNC escapar das restrições do seu próprio genoma, para assim se adaptar a pressões ambientais, a mudanças fisiológicas e a diferentes experiências (170). Esse processo inclui modulação da transmissão sináptica (171), mudanças na propriedade integrativa dos neurônios (172; 173), cooperativas mudanças em redes neuronais (174; 175), regulação iônica e de neurotransmissores (176; 177), comunicação elétrica não sináptica (178), efeitos extra neuronais (179) e modificações anatômicas e morfológicas (180) (Fig. 9).

### Figura 9: Plasticidade sináptica



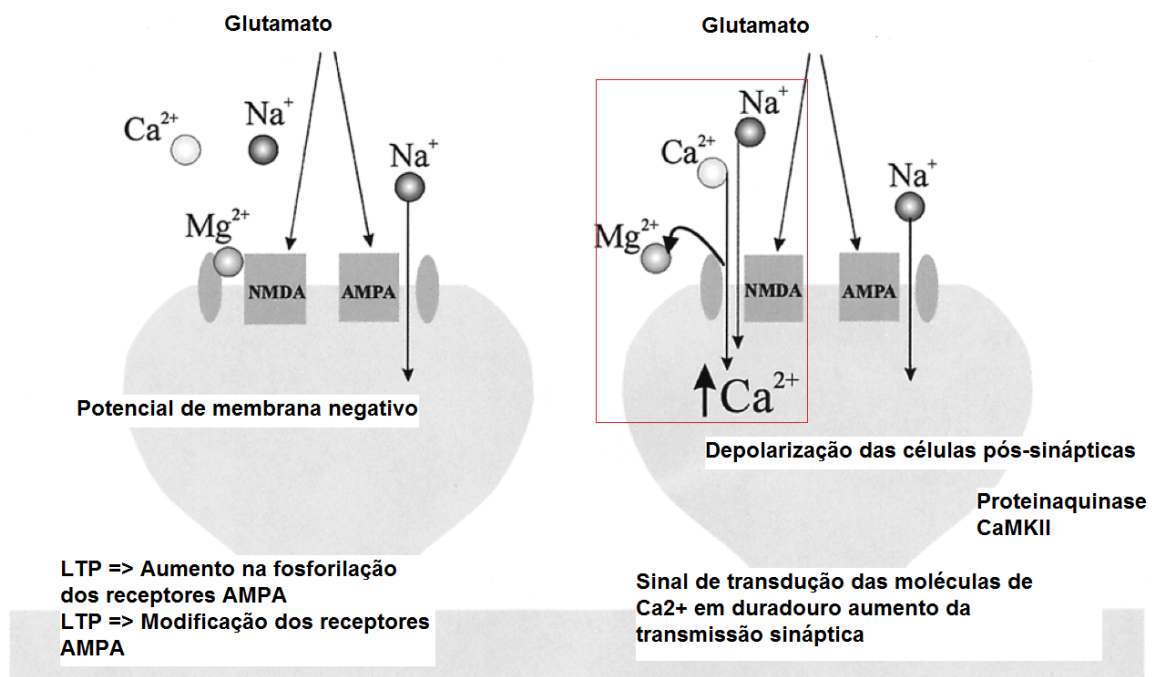
Fonte: Adaptada de Bear *et al.* (7).

O mecanismo mais comum de plasticidade sináptica foi descrito inicialmente no hipocampo e é chamado LTP (30). Sua definição original foi proposta por Bliss & Lomo (181), em 1974, como um persistente (30 minutos (LTP precoce), horas, dias ou meses (LTP tardia)) aumento do potencial excitatório pós-sináptico, seguindo breve estímulo de alta frequência (tetânico) através de vias aferentes (Fig. 10).

Atualmente, são cada vez mais citadas evidências de que a LTP de transmissões excitatórias ocorrem amplamente por todo o sistema nervoso central (182). Pascual-Leone *et al*

(181), avaliaram o potencial da EMT para modular a excitabilidade cortical e afirmaram que aplicando-se 1Hz, 3Hz, 5Hz, 10Hz, 20Hz e 25 Hz, os resultados demonstraram que o aumento da excitabilidade cortical, mensurado através do aumento do MEP, foi diretamente proporcional a maior a frequência da EMT. No mesmo sentido, estudos com frequência inibitórias (0,9 Hz), durante 15 minutos, no córtex motor esquerdo de pacientes saudáveis demonstraram diminuição média na amplitude do MEP comparada com antes da estimulação (183).

**Figura 10: Mecanismo de LTP**



Fonte: Adaptada de Malenka *et al.* (8).

Tendo em vista que a LTP aumenta a eficácia das conexões sinápticas, supõe-se que, para evitar a saturação, deve existir um mecanismo que diminua essa eficácia. Nesse sentido, fala-se em LTD que está correlacionada com a diminuição prolongada das sinapses excitatórias. Tanto LTP quanto LTD são mecanismos de plasticidade neuronal observados em conexões excitatórias, cujo neurotransmissor é o glutamato (182). Segundo George (184), a estimulação de baixa frequência está associada a mecanismos de LTD, e a de alta, a mecanismos de LTP, uma vez que a EMT de baixa frequência está associada à diminuição da excitabilidade cortical, e a de alta frequência, ao aumento da excitabilidade cortical (183).

É importante também considerar os impulsos inibitórios, já que 25% de todos os neurônios do neocórtex e aproximadamente 20% de todas as sinapses são supostamente GABAérgicas (inibitórias). A plasticidade inibitória é muito menos conhecida devido às dificuldades de realização de experimentos com essas conexões. Foi demonstrada plasticidade uso-dependente na expressão do GABA e seu receptor no córtex visual de macacos. Um período de 4 dias de privação visual levou à redução cortical de GABA e seus receptores. Essa redução foi reversível quando o estímulo foi restaurado. Esses resultados implicam que experiências sensoriais atividade-dependentes podem levar a modificações em longo prazo também na transmissão inibitória (182).

Nesse contexto, estudos sugerem (34; 35) que os efeitos induzidos pela EMTr podem interferir diretamente nas alterações da plasticidade sináptica bem como compartilhar mecanismos com o clássico fenômeno de LTP e LTD, caracterizado por evidenciar forte dependência com a frequência e com o período da estimulação. Fritsch *et al.* (36) afirmam ser o BDNF um importante modulador neuronal regulador da LTP no hipocampo e no neocórtex durante o aprendizado motor. Fischer *et al.* (37), por sua vez, postulam que sujeitos portadores de condições de dor crônica, como fibromialgia e migrânea, evidenciam níveis aumentados de BDNF no sangue e no líquido cefalorraquidiano que podem ser regulados com intervenções terapêuticas. Dados da literatura sugerem que indivíduos saudáveis que receberam EMTr triplicaram os níveis plasmáticos de BDNF em comparação com aqueles que receberam intervenção *sham* (38), da mesma forma que pacientes deprimidos que receberam EMTr aumentaram o nível sérico de BDNF (39). Tais relatos suportam a ideia de que os níveis de BDNF podem servir como marcador de neuroplasticidade bem como ser úteis no monitoramento de efeitos terapêuticos de técnicas de estimulação não invasiva.

Outro mecanismo proposto para explicar os efeitos persistentes da EMT é a indução gênica (125). Os genes *c-fos* e *c-jun* são, provavelmente, os de expressão imediata e mais estruturados. Sua expressão é rotineiramente usada como marcador de atividade cerebral. Eles são induzidos rápida e transitoriamente em resposta a estímulos à célula. Em ratos, foi demonstrado que a estimulação elétrica cortical (ECS), um modelo animal bem estabelecido para eletroconvulsoterapia (ECT), induz aumento rápido na expressão de *c-fos* RNAm no cérebro, principalmente no hipocampo e no córtex. A EMT também induz aumento na expressão de *c-fos* RNAm (ácido ribonucleico mensageiro) em áreas restritas, principalmente no núcleo talâmico paraventricular, cíngulo e região frontal (185). Inicialmente foi

demonstrado não haver aumento na expressão de BDNF RNAm, mas, posteriormente, outro grupo de pesquisadores, com protocolo mais longo, evidenciou aumento significativo de BDNF RNAm no hipocampo e córtex parietal e piriforme (125).

## **2.4 O uso terapêutico da EMTr na dor crônica**

Sabe-se que EMT é uma técnica não invasiva e segura que tem sido utilizada crescentemente como modalidade terapêutica para o tratamento de diversas patologias (186). Tem como efeito o aumento ou a diminuição do nível de excitabilidade cortical, a depender do seu parâmetro de estimulação. Sua utilização baseia-se no objetivo de intensificar a ativação de áreas cerebrais que demonstram um padrão de redução dessa atividade, ou de inibir áreas cerebrais em hiperatividade (187).

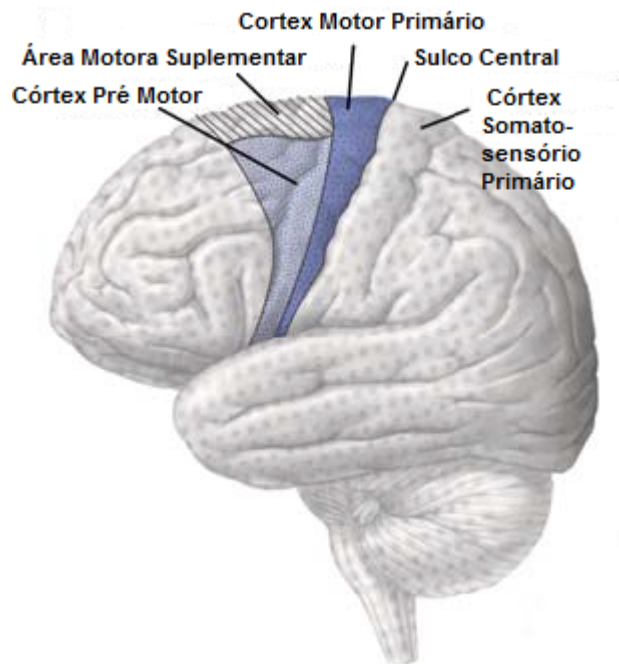
No contexto da dor crônica, essa técnica pode apresentar benefícios uma vez que visa gerar diretamente um processo de modulação central da dor. Acredita-se que a modulação de todas as dimensões envolvidas no seu processamento, incluindo o reaprendizado funcional, seja o caminho mais indicado para obtenção de êxito no tratamento da dor crônica (30). Assim, tendo como objetivo principal a obtenção de efeitos analgésicos, *Garcia-Larrea et al.* (188) sugerem que os principais alvos de estimulação são as regiões que possuem maior influência na neuromatriz da dor. Considerada a matriz de circuitos neurais com processos cíclicos e integrados a atividades somatossensoriais, límbicas, cognitivas, bem como às interações talâmicas (189), a neuromatriz processa três principais esferas da experiência da dor: a sensorial-discriminativa, a afetivo-motivacional e a avaliativo-cognitiva. (27; 190), sendo por isso ponto fundamental no tratamento da dor.

Segundo a literatura, inicialmente o tálamo era a região de maior alvo de estimulação para o tratamento da dor (191; 192). Contudo, como os efeitos analgésicos evidenciados eram parciais e efetivos apenas em curto prazo, o córtex motor passou a ser outra região foco de estimulação (193; 194). Nesse sentido, atualmente, estudos baseados em evidência comprovam ser o M1 o principal local onde a EMTr apresenta efeitos analgésicos significativos em quadros algicos crônicos (195). Segundo *Busch et al.* (196) e *van Vliet et al.* (197), o aumento da excitabilidade dessa região cerebral possibilita um aumento do controle motor e, por conseguinte, um melhor controle da dor. Nesse contexto, cabe salientar que, dentre as alterações encontradas em portadores de dor crônica, tem-se a reorganização cortical como



uma das mais importantes (198). Achados sustentam que são significativas as mudanças que ocorrem em regiões como ACC, IC, córtex somatossensorial primário (S1), córtex somatossensorial secundário (S2) e PFC (88) (Fig. 11).

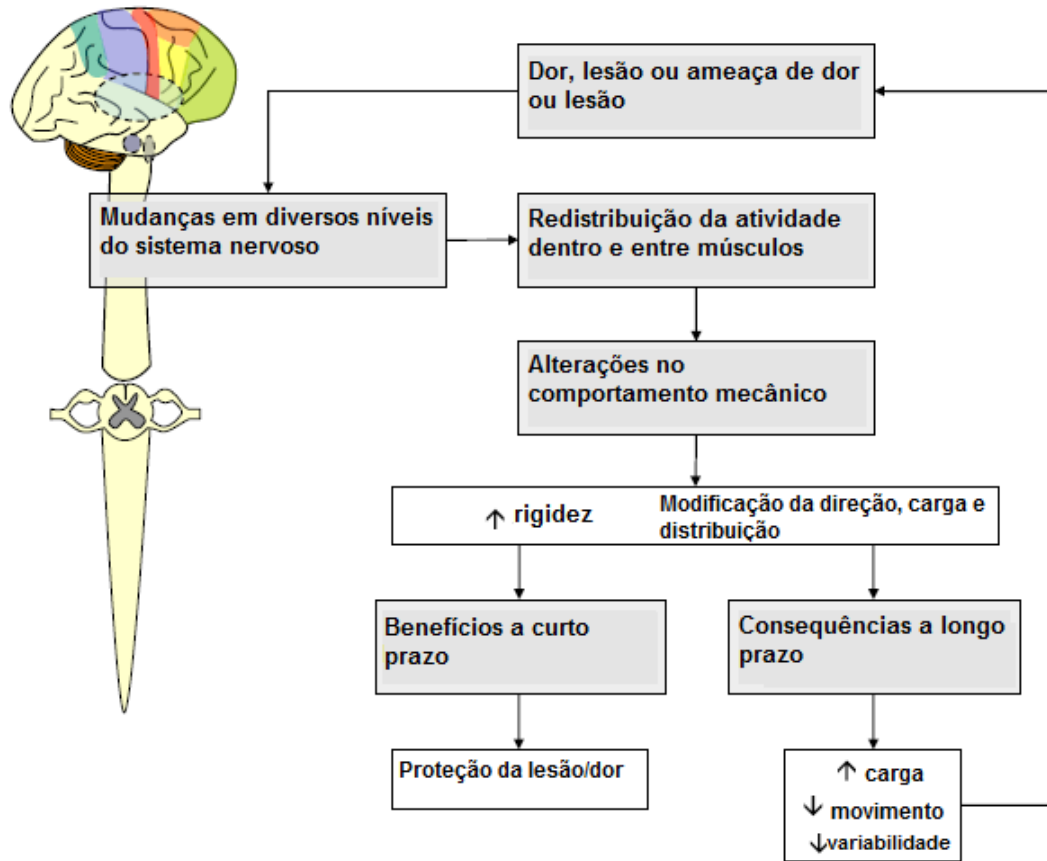
**Figura 11: Representação esquemática do córtex motor**



Fonte: Adaptada de Martin (9).

Da mesma forma que mudanças no controle motor em diferentes níveis do sistema nervoso de pacientes com dor crônica ocasionam alterações nos padrões de ativação muscular que, por sua vez, levam a movimentos disfuncionais e mudanças de excitabilidade cortical (199) (Fig. 12). Lefaucheur (134), utilizando EMTr para o tratamento de pacientes com dor crônica em diferentes regiões, demonstrou melhora da dor após estimulação em áreas diferentes da região comprometida, sugerindo reorganização cortical acompanhada de tratamento com EMTr.

**Figura 12. Teoria da adaptação motora à dor**



Fonte: Adaptada de Hodges *et al.* (10).

No mesmo sentido, relatos da literatura afirmam que a dor crônica é acompanhada de um sistema inibitório descendente deficitário (1; 200) que pode ser modulado através do uso de EMTr. A aplicação da técnica no córtex motor pode ativar outros locais, tais como o córtex cingulado, córtex pré-frontal, córtex orbitofrontal e *striatum*, que também têm relação com o processamento e com a modulação da dor (201; 202). Com mesmo enfoque, achados da literatura afirmam que os efeitos da EMTr podem ser otimizados se direcionada às conexões entre o córtex motor e o tálamo (203; 204), uma vez que este último está relacionado com a aferência e com a modulação descendente da dor, bem como está ligado a outras estruturas desse sistema, tais como estruturas límbicas, medula rostroventromedial e sistemas opioidérgico, gabaérgico e glutamatérgico (205-207). Nesse sentido, segundo Rothwell *et al.* (208), as medidas evidenciadas após avaliação com EMT possibilitam estimar a atividade dos locais envolvidos com a sua aplicação. Por exemplo, a amplitude do MEP é um indicador da excitabilidade corticoespinal do córtex motor (209). O CSP, por sua vez, evidencia o nível da inibição intracortical (210). A SICI, no entanto, estima a excitabilidade do sistema gabaérgico, e a ICF reflete a atividade dos circuitos glutamatérgicos (160).

Entretanto, estudos que aplicaram a estimulação em outras regiões, como o DLPFC e o córtex parietal elucidaram que os achados, apesar de positivos, não apresentaram homogeneidade nos resultados nem nos parâmetros de estimulação (211-213). Segundo alguns autores, O DLPFC está começando a ser identificado por seu potencial de influência *top-down* na dor (214; 215). Enquanto suas ligações estruturais com a substância cinzenta periaquedutal (PAG) (216) estabelecem seu lugar no circuito, suas interações com os gânglios basais, com a amígdala, com o ACC e com o tálamo apontam o seu controle sobre os componentes emocional-afetivo (27; 217) e avaliativo-cognitivo (218) da percepção da dor. Estudos Plow *et al.* (219) referem que, possivelmente, os mecanismos de alívio da dor devido à estimulação de um ou de ambos os DLPFCs estejam relacionados à esfera emocional-afetiva da dor ao invés de analgesia *per se*. Investigações com estimulação de DLPFC por EMTr em depressão indicam respostas clinicamente significativas que corroboram com essa possibilidade (183). No entanto, controvérsias em relação à estimulação do DLPFC têm impedido sua ampla aplicação como um local alternativo de substituição para estimulação de M1, em estudos com dor crônica (220). Questões direcionadas a saber se o DLPFC esquerdo deve ser facilitado ou se o DLPFC direito deve ser inibido, usando ou alta ou baixa frequência de EMTr têm tido resultados não conclusivos (141; 220).

Sendo assim, estudos afirmam que a aplicação da EMTr ocasiona efeitos analgésicos em várias condições de dor crônica (198) (tabela 1.). Os mecanismos responsáveis pela analgesia induzida por EMTr continuam sendo investigados, todavia pesquisas recentes mostraram que os opioides endógenos (206) e o sistema glutamatérgico e gabaérgico (221) estão envolvidos nesse sistema modulatório da dor, de modo a reduzir a atividade dos mecanismos inibitórios e/ou aumentar a excitabilidade cortical. A alteração dos parâmetros fisiológicos decorrentes da aplicação da técnica pode ser medida através do aumento do potencial evocado motor, da diminuição dos períodos silentes e da inibição intracortical (207; 221).

Também nesse sentido, pesquisas clínicas têm relatado que o sono pode proporcionar um ambiente fisiológico para promover processos de plasticidade (222). Hipótese contemporânea sugere que o estado de vigília provoca sinapses relacionadas a redes de *potentiation* (223) e também que o sono, em particular o de ondas lentas (*slow wave activity* - SWA), promove a homeostase sináptica, que é responsável por redução da eficácia sináptica bem como é acompanhada de subsequente *potentiation* (224). Huber *et al.* (225) observam que o SWA pode aumentar em regiões corticais específicas durante o sono seguido de aprendizado,

sugerindo uma forte ligação entre a atividade sináptica local e homeostase do sono. Da mesma forma, De Gennaro *et al.* (226) referem que técnicas de estimulação não invasivas, responsáveis por induzir mudanças similares à LTP no córtex motor, também podem ocasionar mudanças no SWA, sugerindo a existência de forte ligação entre sono e plasticidade sináptica.

Para Garcia-Larrea *et al.* (188), além de alterações celulares, a estimulação cortical pode gerar alterações funcionais em estruturas relacionadas com a neuromatriz da dor. A ativação funcional de regiões cerebrais interfere no nível-dependente de oxigênio sanguíneo, conforme estudos com ressonância magnética funcional (*functional magnetic resonance imaging* - fMRI) e também reflete em um aumento no fluxo sanguíneo cerebral regional, conforme estudos de tomografia por emissão de pósitrons (PET).

Em relação aos parâmetros de estimulação, achados demonstram que a primeira investigação que avaliou o efeito da EMT aplicada no córtex motor para o tratamento da dor utilizou uma frequência de 10Hz em uma amostra de pacientes com dor neurogênica e obteve como resultado melhora a curto prazo dos sintomas álgicos (227). Relatos recentes sugerem que o uso de altas frequências (entre 5 e 10Hz) seja o indicado para o tratamento de dor crônica. Pleger *et al.* (228) demonstraram melhora da intensidade da dor após 30 segundos do início da estimulação, com analgesia por até 45 minutos após o período de estimulação com aplicação de EMT sob protocolo de 10Hz a 110% LM, em pacientes com síndrome dolorosa regional complexa (SDRC). Outro estudo que avaliou os efeitos da EMTr, durante 10 dias, no córtex motor (10Hz, 110% LM, 2500 pulsos) evidenciou efeitos analgésicos de até 50,9% em pacientes com dor por desaferentação (229). No mesmo sentido o uso de EMTr no córtex motor de pacientes com fibromialgia (10Hz, 80% LM, 1500 pulsos) demonstrou melhora significativa na dor, por até 25 semanas (230). Saitoh *et al.* (231) avaliaram diferentes parâmetros de estimulação (1Hz, 5Hz e 10Hz, 90% LM, 500 pulsos) para pacientes com dor pós-lesão medular e demonstraram que apenas os grupos com frequência de 5 e 10Hz obtiveram resultados significativamente positivos, tendo o grupo de 10 Hz melhores resultados do que o grupo de 5Hz. Também Passard *et al.* (232) evidenciaram melhora da intensidade da dor, da qualidade de vida e de aspectos emocionais com a utilização de EMTr (10Hz, 80% LM, 2000 pulsos), por 10 dias, em pacientes fibromiálgicos.

Entretanto, apesar de relatos da literatura evidenciarem efeitos analgésicos significativos após o uso de EMTr (228; 233), alguns estudos afirmam que os seus efeitos a longo prazo foram não significativos (234) e que as respostas analgésicas encontradas foram transitórias

(235) e similares às de obtidas com intervenção *sham* (235-237). Segundo Rasche *et al.* (238) a heterogeneidade nos resultados de estudos com EMTr no tratamento da dor pode ser potencialmente explicada por fatores clinicopatológicos semelhantes aos da estimulação cerebral profunda e aos da estimulação motora cortical epidural (238; 239). Plow *et al.* (219) consideram que fatores metodológicos, tais como a baixa especificidade espacial da aplicação da EMTr, possam estar associados à divergência de resultados, uma vez que esse fator influencia criticamente a trajetória de estimulação corticoespinal e córtico-cortical (240; 241). Segundo Nguyen *et al.* (242), o uso de ressonância magnética (*magnetic resonance imaging - MRI*) guiada por navegação estereotáxica pode ser um grande diferencial no achados de estudo com EMTr.

Por outro lado, Andre-Obadia *et al.* (243), utilizando frequências inibitórias (1Hz), além de não evidenciarem resultados positivos, sugeriram piora do quadro algico em pacientes com dor crônica. Todavia, Lipton *et al.* (244) demonstraram que frequências baixas podem ter efeito positivo no tratamento da enxaqueca. Os autores entendem que esses achados podem ser explicados uma vez que os mecanismos associados com a enxaqueca divergem dos de outras síndromes de dor crônica, e que EMTr de pulsos únicos para o tratamento da enxaqueca pode aumentar do tempo de analgesia entre as crises.

Assim, com base em diretrizes, pode-se inferir que EMTr pode ser eficaz no tratamento de síndromes dolorosas crônica, entretanto sem apresentar efeitos adversos importantes (131). Recente metanálise em estudos utilizando EMTr para o tratamento da dor crônica mostrou que, quando presentes, os efeitos adversos foram leves, de curta duração e não interferiram nos achados das pesquisas. Dentre os relatados, cefaleia foi o efeito adverso prevalente, seguido de cansaço, náuseas e zumbido, também presentes em grupos com estimulação *sham* (136).

**Tabela 1 : Estudos realizados com EMT para o tratamento da dor crônica.**

Autores	Protocolo	Área estimulada	Síndrome dolorosa	Efeito na dor	Considerações
(245)	5 ou 10HZ, 80% LM, 1000 pulses, 1 sessão	M1	AVC talâmico Neuropatia trigeminal	Significativa diminuição na EVA diária entre 1° -8° dia pós-tratamento (maior entre 2° -4°). Ausência de diferença entre ativo e <i>sham</i> a partir do 9° dia	Estudos com maior número de sessões poderia auxiliar na avaliação de efeitos a longo prazo
(227)	0,5 ou 10HZ, 80% LM, 1000 pulses, 1 sessão	M1	Dor neurogênica	Melhora significativa na dor com 10 Hz. Ausência de efeitos com 0,5 Hz e <i>sham</i>	Estudo com tamanho amostral maior permitiria a classificação da melhora de acordo com o nível da lesão
(228)	10HZ, 110% LM, 1000 pulses, 1 sessão	M1	SDRC	Melhora da dor até 45 min pós-estimulação	Estudo com maior número de sessões e <i>follow up</i> poderia elucidar efeitos a longo prazo
(246)	10HZ, 80% LM, 2000 pulses, 1 sessão	M1	AVC talâmico, AVC de tronco cerebral, lesão medular, lesão de plexo braquial, lesão trigeminal	Melhora significativa na dor pós-estimulação ativa e <i>sham</i>	% redução da dor foi maior pós-estimulação ativa e dependeu da origem e local da dor, bem como da perda da sensibilidade
(241)	5HZ, 90%LM, 2500 pulses, 1 sessão	M1, S1, preM, SMA	Dor por deaferentação	Melhora significativa na EVA após EMTr em M1. Ausência de efeitos com estimulação em S1, preM, SMA e <i>sham</i>	Ausência de alterações no SF-MPQ em ambos os grupos
(247)	10HZ, 90% LM, 2000 pulses, 1 sessão	M1	Neuropática	Efeitos analgésicos significativamente maiores após estimulação da área mão em pacientes com dor facial e significativamente melhores após estimulação de área facial em pacientes com dor na mão	Similares resultados foram encontrados em CGI escores
(248)	20HZ, 95% LM, 500 pulses, 1 sessão	M1	Dor crônica lombar	Melhora significativa na intensidade da dor após estimulação ativa	Melhora significativa nos limiares sensorial e mecânico
(236)	5HZ, 90% LM, 500 pulses, 10 sessões	M1	Dor crônica após lesão medular	Analgesia significativa após estimulação ativa e <i>sham</i> (após cada sessão e após 10 sessões). Durante o <i>follow-up</i> houve diminuição no PRI no grupo ativo e aumento no PRI no grupo <i>sham</i>	Escores de BDI diminuíram em ambos (EMTr ativa e <i>sham</i> ). Redução dos níveis de depressão foi mantida no <i>follow-up</i> nos dois grupos
(231)	1, 5 e 10HZ, 80% LM, 2000 pulses, 1 sessão	Giro pré-central	Dor por deaferentação	Analgesia significativa após estimulação com 5 e 10 Hz de EMTr, comparada com estimulação de 1Hz e <i>sham</i>	Pacientes com ausência de lesão cerebral tiveram analgesia mais duradoura dos com lesão cerebral
(232)	10HZ, 80% LM, 2000 pulses, 10 sessões	M1	Fibromialgia	Analgesia e diminuição dos escores SF-McGill significativa no grupo que recebeu estimulação ativa	Diminuição significativa nos escores de FIQ e BPI <i>interference</i> pós-estimulação ativa
(249)	1 e 10HZ, 90% LM, 1200 pulses, 1 sessão	M1	Dor neuropática	Diminuição dos escores de dor e melhora significativa nos limiares sensoriais após aplicação de 10 Hz de EMTr	Diminuição nos escores da EVA induzida por 10 Hz rTMS foi maior em pacientes com déficits mecânicos severos, mas não sensoriais severos
(237)	10HZ, 80% LM, 1000 pulses, 5 sessões	M1	Dor neuropática	Melhora não significativa nos escores NRS pós-estimulação ativa comparada à <i>sham</i>	Melhora significativa nos escores da pior dor pós estimulação ativa
(229)	10HZ, 100% LM, 2500 pulses, 10 sessões	M1	SDRC	Melhora significativa nos escores de dor pós-estimulação ativa	Redução nos escores de dor não se manteve após 1 semana e 3 meses de tratamento
(230)	10HZ, 80% LM, 1500 pulses, 14 sessões	80% LM	Fibromialgia	Analgesia significativa pós-estimulação ativa	Melhora da dor manteve-se até 25 semana. A magnitude do efeito tendeu a diminuir após o final das estimulações (16 semanas)
(250)	1HZ, Visual LM, 1000 pulses, 1 sessão	Visual LM	Enxaqueca	Diminuição significativa do número de crises pós-estimulação ativa. Diminuição não significativa do número de crises no grupo <i>sham</i> . Comparação de efeitos não significativa entre os grupos	Diminuição significativa nas horas diárias de enxaqueca pós estimulação ativa. Não foi significativa a diferença na intensidade da dor pós-estimulação ativa e <i>sham</i>

### **3 MARCO TEÓRICO**

A partir da base teórica observa-se que o processo fisiopatogênico da dor crônica miofascial bem como sua expressão clínica estão associados a inúmeros fatores biológicos e neuropsicofísicos. Sendo a dor crônica permeada por uma cascata de eventos complexos, considera-se que seu tratamento demanda técnicas que possam intervir positivamente nas principais vias deste processo de doença, de modo a modular todas as dimensões envolvidas no seu processamento. Nesta tese, conforme apresentado no texto e sumarizado no marco conceitual (fig. 13), avaliou-se a eficácia da EMTr no tratamento da dor crônica miofascial, bem como os mecanismos envolvidos com os efeitos terapêuticos da técnica. O artigo publicado avaliou parâmetros de excitabilidade cortical, bem como os níveis do neuromarcador de neuroplasticidade BDNF pós-tratamento com EMTr.

**Figura 13: Modelo conceitual das aplicação da EMTr na SDM construído a partir da base teórica que sustenta o estudo.**





#### 4 JUSTIFICATIVA

A SDM é considerada uma patologia muito prevalente no âmbito da atenção primária à saúde, contudo é pouco responsiva aos métodos terapêuticos convencionais. Possivelmente parte da pobre resposta da dor a diversas intervenções seja devido à limitação do conhecimento fisiopatológico, aos escassos recursos em métodos diagnósticos e à consequente aplicação de medidas que não alcançam as principais vias deste processo de doença. Para se obter êxito no tratamento da dor crônica miofascial, é necessário intervir em todas as dimensões envolvidas no seu processamento, incluindo o reaprendizado funcional. Assim, técnicas atuais de neuromodulação, como EMTr estão diretamente voltadas a aprimorar o processo de modulação central da dor. Com a utilização de campos elétricos de baixa intensidade, essas técnicas possibilitam a alteração da excitabilidade cortical em áreas específicas do cérebro. No contexto de dor crônica, portanto, visam modular áreas relacionadas ao controle da dor e, por sua vez, promover modificações plásticas de modo a obter resultados positivos no alívio da dor.

Atualmente, apesar de diversos estudos terem evidenciado alívio da dor após o uso da EMTr como técnica terapêutica em sujeitos com dor crônica, alguns resultados têm tido conclusões divergentes, supostamente devido a questões metodológicas, tais como características amostrais, parâmetros de aplicação, local da estimulação, tempo de aplicação da técnica, número de sessões e tipo de cegamento. Também poucas investigações têm sido direcionadas a avaliar simultaneamente os efeitos da EMTr no comportamento, na neurofisiologia e nos níveis de marcadores de neuroplasticidade, como o BDNF. Assim, entende-se como pertinente a realização de um estudo que busque as respostas para as questões relacionadas à eficácia dessa técnica neuromodulatória no tratamento da dor crônica miofascial, bem sua relação com outros fatores que possam estar vinculados com o processo nociceptivo.

## 5 OBJETIVOS

### 5.1 Objetivo geral

O objetivo primário do presente estudo foi verificar a relação entre efeitos da EMTr, níveis de dor, limiares termoalgésicos, capacidade funcional, níveis séricos de BDNF e qualidade do sono em indivíduos com dor crônica miofascial do complexo craniocervicomaxilar.

### 5.2 Objetivos específicos

Comparar o efeito da EMTr (neuromodulação central) com o efeito da intervenção *sham*, nos seguintes desfechos:

1. **Função das vias nociceptivas cortical e subcortical:** limiares de excitabilidade cortical (EMT) e limiares termoalgésicos periféricos (*Quantitative Sensory Testing* - QST);
2. **Capacidade funcional** (Escala funcional de dor);
3. **Níveis de dor** (EVA);
4. **Sistema modulatório descendente de dor** (CPM - *Conditioned Pain Modulation*);
5. Níveis séricos de **BDNF**;
6. **Qualidade do sono** (VAS-QS).

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO

1. Simons DG, Travell JG, Simons LS. Travell and Simons' Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual, 2<sup>nd</sup> ed, Baltimore: Williams & Wilkins; 1999.
2. Hong CZ. New trends in myofascial pain syndrome. *Chin Med J (Taipei)*. 2002;65:501-512.
3. Walsh V, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: a neurochronometrics of mind. Cambridge: The MIT Press; c2003. 229p.
4. <http://www.bem.fi/book/22/22.htm>. Acesso em 02 fev 2014.
5. Standring S *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*, 39<sup>nd</sup>. Baltimore: Elsevier Churchill Livingstone; c.2004.
6. Felgueiras PER. A Excitabilidade da Matéria Branca na Estimulação Magnética Transcraniana: um estudo de simulação. (Tese de Mestrado). Universidade de Lisboa; 2006.
7. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain*. 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins: c2001.
8. Malenka RC, Bear MF. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. c2004. Chapter 11.
9. Martin JH *Neuroanatomy. Text and Atlas*, 2<sup>nd</sup> ed. Stamford: Appleton & Lange, 1996.
10. Hodges PW, Tucker K. Moving differently in pain: A new theory to explain the adaptation to pain. *Pain*. 2011;152:S90–S98.
11. King CD. Conditioned pain modulation and offset analgesia: Different avenues to inhibit pain. *Pain*. 2014;29.pii:S0304-3959(14)00376-5.
12. Staahl C, Reddy H, Andersen SD, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Multi-modal and tissue-differentiated experimental pain assessment: reproducibility of a new concept for assessment of analgesics. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98(2):201-211.
13. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009;139(2):267-284.
14. Yarnitsky D, Sprecher E. Thermal testing: normative data and repeatability for various test algorithms. *J Neurol Sci*. 1994;125(1):39-45.
15. Melzack R. Pain: an overview. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999;43(9):880-884.
16. Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. Animal models of nociception. *Pharmacol Rev*. 2001;53(4):597-652.

17. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest.* 2010;120(11):3760-3772.
18. Hinrichs-Rocker A, Schulz K, Järvinen I, Lefering R, Simanski C, Neugebauer EAM. Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain (CPSP): a systematic review. *Eur J Pain.* 2009;13:719–730.
19. Warraich Z, Kleim JA. Neural plasticity: the biological substrate for neurorehabilitation. *PMR.* 2010;2(12):S208-219.
20. Bennett RM, Goldenberg DL. Fibromyalgia, myofascial pain, tender points and trigger points: splitting or lumping? *Arthritis Res Ther.* 2011;13:117.
21. Sandkühler J. Understanding LTP in pain pathways. *Mol Pain.* 2007;3:3-9
22. Chong PS, Cros DP. Technology literature review: quantitative sensory testing. *Muscle Nerve.* 2004;29(5):734-747.
23. Silva RBX, Salgado ASI. Fisioterapia manual na síndrome dolorosa miofascial (SDM). *Ter Man.* 2003;2(2):74-77.
24. Achi AJ, Cruz EA, Arana MG, Marin, LQ. Efectividad de la fluoxetina en el tratamiento del síndrome doloroso miofascial. *Rev Chil Neurocir.* 2010;34:11-15.
25. Simons DG. Myofascial pain syndrome due to trigger points. In: Goodgold JJ editor. *Rehabilitation Medicine.* St Louis: Mosby; c1988. p. 686-723.
26. IASP – International Association for The study of Pain. Pain terminology 2010. Disponível em:  
[http://www.iasppain.org/AM/template.cfm?section=pain\\_definition&template=/CM/HTMLDisplay.cfm&contentID=1728](http://www.iasppain.org/AM/template.cfm?section=pain_definition&template=/CM/HTMLDisplay.cfm&contentID=1728). Acesso em 5 mar 2014.
27. Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY. Towards a theory of chronic pain. *Prog Neurobiol.* 2009;87:81-97.
28. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Seattle, WA: IASP Press; 1994.
29. Pergolizzi J, Ahlbeck K, Aldington D, Alon E, Coluzzi F, Dahan A, *et al.* The development of chronic pain: physiological change necessitates a multidisciplinary approach to treatment. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(9):1127-1135.
30. Fregni F, Boggio PS, Brunoni AR. Neuromodulação Terapêutica: Princípios e Avanços da Estimulação Cerebral Não Invasiva em Neurologia, Reabilitação, Psiquiatria e Neuropsicologia. 1ª ed. São Paulo: Sarvier; 2012.
31. Flor H. Cortical reorganisation and chronic pain: implications for rehabilitation. *J Rehabil Med.* 2003;(41 Suppl):66-72.

32. Nijs J, Torres-Cueco R, van Wilgen CP, Girbes EL, Struyf F, Roussel N, *et al.* Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician.* 2014;17(5):447-457.
33. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain.* 2005;9:463-484.
34. Pell GS, Roth Y, Zangen A. Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms. *Prog Neurobiol.* 2011;93:59-98.
35. Post RM, Kimbrell TA, McCann UD, Dunn RT, Osuch EA, Speer AM, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation as a neuropsychiatric tool: present status and future potential. *J ECT.* 1999;15:39-59.
36. Fritsch B, Reis J, Martinowich K, Schambra HM, Ji Y, Cohen LG, *et al.* Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: Potential implications for motor learning. *Neuron.* 2010;66:198-204.
37. Fischer M, Wille G, Klien S, Shanib H, Holle D, Gaul C, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor in primary headaches. *J Headache Pain.* 2012;13:469-475.
38. Wang HY, Crupi D, Liu J, Stucky A, Cruciata G, Di Rocco A, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances BDNF-TrkB signaling in both brain and lymphocyte. *J Neurosci.* 2011;31:11044-11054.
39. Yukimasa T, Yoshimura R, Tamagawa A, Uozumi T, Shinkai K, Ueda N, *et al.* High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors. *Pharmacopsychiatr.* 2006;39:52-59.
40. Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Chronic pain associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A Review. *Clin J Pain.* 1997;13(2):116-137.
41. Teixeira MJ, Yeng LT, Kaziyama HHS. Síndrome dolorosa miofascial e dor musculoesquelética. São Paulo: Roca; c2008.
42. Breivik H, Elon Eisenberg E, O'Brien T. The individual and societal burden of chronic pain in Europe: the case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care. *BMC Public Health.* 2013;13:1229.
43. Patel AS, Farquharson R, Carroll D, Moore A, Phillips CJ, Taylor RS, *et al.* The impact and burden of chronic pain in the workplace: a qualitative systematic review. *Pain Pract.* 2012;12:578-589.
44. Hong CZ, Simons DG. Pathophysiologic and eletrophysiologic mechanism of myofascial

- trigger points. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998;79:863-872.
45. Fricton JR. Myofascial pain. *Bailliers Clin Rheumatol.* 1994;8:857-880.
  46. Chu J. Twitch-obtaining intramuscular stimulation (TOIMS): Effectiveness for long-term treatment of myofascial pain related cervical radiculopathy. *Arch Phys Med Rehabil.* 1997;79(9):1042.
  47. Letchuman R, Gay RE, Shelerud RA, VanOstrand LA. Are tender points associated with cervical radiculopathy? *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86:1333-1337.
  48. Yap E-C. Myofascial Pain: An overview. *Ann Acad Med Singapore.* 2007;36:43-48.
  49. Ge HY, Fernández-de-las Peñas C, Arendt-Nielsen L. Sympathetic facilitation of hyperalgesia evoked from myofascial tender and trigger points in patient with unilateral shoulder pain. *Clin Neurophysiol.* 2006; 117:1545-1550.
  50. Neto AO, Costa CMC, Siqueira JTT, Teixeira MJ. Dor: Princípios e Práticas. 1ª ed. São Paulo: Artmed; 2009. Cap 38; p. 450-464.
  51. DeLisa JA, Gans BM. Tratado de Medicina de Reabilitação. 3ª ed. São Paulo: Manole; 2001, p. 1481-1482.
  52. Rizzardi CDL. A espiritualidade em mulheres com síndrome dolorosa miofascial crônica do segmento cefálico comparada a um grupo controle (Tese de Mestrado). São Paulo; 2012.
  53. Yeng LT, Teixeira MJ, Kaziyama HHS. Síndrome dolorosa miofascial. In: Neto AO, Costa CMC, Siqueira JTT, Teixeira MJ. Dor: Princípios e Práticas. 1ª ed. São Paulo: Artmed; 2009. Cap. 38, p. 450-464.
  54. Fricton JR, Kroening R, Haley D, Siegert R. Myofascial pain syndrome of the head and neck: a review of clinical characteristics of 164 patients. *Oral surg.* 1985;60:615-623.
  55. Bengtsson A, Henriksson K, Larsson J. Reduced high energy phosphate levels in the painful muscles of patient with primary fibromyalgia. *Arthritis Reumathis Ther.* 1986;29:817-821.
  56. Hong CZ. Pathophysiology of myofascial trigger points. *J Formosan Med Association.* 1996;95:93-104.
  57. Simons DG, Hong C-Z, Simons LS. Endplate potentials are common to midfiber myofascial trigger points. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81:212-222.
  58. Simons DG. Do endplate noise and spike arises from normal motor endplates. *Am J Phys Med Rehabil.* 2001;80:134-140.
  59. Gunn CC. Radiculopathic pain: Diagnosis and treatment of segmental irritation or sensitization. *J Musculoskelet Pain.* 1997;5:119-134.

60. Simons DG. Clinical and etiological update of myofascial pain from trigger points. *J Musculoskelet Pain*. 1996;4:93-121.
61. Dommerholt J. Dry needling: peripheral and central considerations. *J Man Manip Ther*. 2011;19(4):223-237.
62. Hubbard D, Berkhoff G. Myofascial trigger points show spontaneous needle EMG activity. *Spine*. 1993;18:1807.
63. Quintner J, Cohen M. Referred pain of peripheral nerve origin: no alternative to the myofascial pain construct. *Clin J Pain*. 1994;10:243-251.
64. Fischer AA. New injection technique for treatment of musculoskeletal pain. In: Rachlin ES, Rachlin IS, editors. *Myofascial Pain and Fibromyalgia. Trigger point management*. St. Louis: Mosby Headache Pain. c2002. p. 403-419.
65. Mense S. Biochemical pathogenesis of myofascial pain. *J Musculoskelet Pain*. 1996;4:145-162.
66. Hoheisal U, Mense S, Simons D, Yu X-M. Appearance of new receptive fields in rat dorsal horn neurons following noxious stimulation of skeletal muscle: a model for referral of muscle pain? *Neurosci Letters*. 1993;153:9-12.
67. Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Qualitatively altered nociception in chronic myofascial pain. *Pain*. 1996;65:259-264.
68. Xian-Min Y, Hoheisel U, Mense S. Effect of a novel piperazine derivative (CGP 29030ZA) on nociceptive dorsal horn neurons in the rat. *Drug Exper Clin Res*. 1992;17:447-459.
69. Simons DG. The nature of myofascial trigger points. *Clin J Pain*. 1995;11:83-84.
70. Sleutjes A. *Relações entre dor crônica, atenção e memória. (Dissertação de mestrado) São Paulo; 2011.*
71. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors noxious stimulus detectors. *Neuron*. 2007;55(3):353-364.
72. Canavero S, Bonicalzi V. Central pain syndrome: elucidation of genesis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2007;7(11):1485-1497.
73. Chapman CR, Tuckett RP, Song CW. Pain and Stress in a Systems Perspective: Reciprocal Neural, Endocrine, and Immune Interactions. *J Pain*. 2008;9(2):122-145.
74. Crown ED, Grau JW, Meagher MW. Pain in a balance: noxious events engage opposing processes that concurrently modulate nociceptive reactivity. *Behav Neurosci*. 2004;118:1418-1426.
75. Mayer EA, Naliboff BD, Craig AD. Neuroimaging of the brain-gut axis: from basic understanding to treatment of functional GI disorders. *Gastroenterology*. 2006;131:1925-

1942.

76. Edwards RR, Ness TJ, Weigent DA, Fillingim RB. Individual differences in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): association with clinical variables. *Pain*. 2003;106:427–437.
77. Gebhart GF. Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004;27:729-737.
78. Ferguson AR, Huie JR, Crown ED, Baumbauer KM, Hook MA, Garraway SM, *et al*. Maladaptive spinal plasticity opposes spinal learning and recovery in spinal cord injury. *Front Physiol*. 2012;3:1-17.
79. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3):S2–15.
80. Latremoliere A, Woolf CJ. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J Pain*. 2009;10(9):895–926.
81. Malcangio M, Lessmann V. A common thread for pain and memory synapses? Brain-derived neurotrophic factor and trkB receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 2003;24:116–121.
82. Michael GJ, Averill S, Nitkunan A, Rattray M, Bennett DLH, Yan Q, *et al*. Nerve growth factor treatment increases brain-derived neurotrophic factor selectively in trk-A expressing dorsal root ganglion cells and in their central terminations within the spinal cord. *J Neurosci*. 1997;17:8476-8490.
83. Pezet S, Malcangio M, McMahon SB. BDNF: a neuromodulator in nociceptive pathways? *Brain Res Rev*. 2002;40:240-249.
84. Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu. Rev. Neurosci*. 2006;29:507-538.
85. Stefani LC, Torres IL, de Souza IC, Rozisky JR, Fregni F, Caumo W. BDNF as an effect modifier for gender effects on pain thresholds in healthy subjects. *Neurosci Lett*. 2012;11;514(1):62-66.
86. Blandini F, Rinaldi L, Tassorelli C, Sances G, Motta M, Samuele A, *et al*. Leon. Peripheral levels of BDNF and NGF in primary headaches. *Cephalalgia*, 2006;26:136-142.
87. Tanure MT, Gomez RS, Hurtado RC, Teixeira AL, Domingues RB. Increased serum levels of brain-derived neurotropic factor during migraine attacks: a pilot study. *J Headache Pain*. 2010;11:427-430.
88. Zhuo M. Cortical plasticity as a new endpoint measurement for chronic pain. *Mol Pain*. 2011;7:54.
89. Haas LV, Portela AE, Bohmer JP, Oses DR. Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with fibromyalgia. *Neurochem Res*. 2010;35:830-



834.

90. Arellano BML, Arnold J, Lang H, Vercellino GF, Chiantera V, Schneider A, *et al.* Evidence of neurotrophic events due to peritoneal endometriotic lesions. *Cytokine*. 2013;62(2):253-261.
91. Crook J, Milner R, Schultz I, Stringer B. Determinants of occupational disability following a low back injury: A critical review of the literature. *J Occup Rehabil*. 2002;12:277-295.
92. Linton SJ. A review of psychological risk factors in back and neck pain. *Spine*. 2000;19:888-893.
93. Gatchel, RJ, Polatin PB, Mayer TG. The dominant role of psychosocial risk factors in the development of chronic low back pain disability. *Spine*. 1995;20:2702-2709.
94. Turk DC, Melzac R. *Handbook of pain assessment* (2<sup>nd</sup> ed.). New York: Guilford Press; c.2001.
95. Mounce C, Keogh E, Eccleston C. A principal components analysis of negative affect-related constructs relevant to pain: evidence for a three component structure. *J Pain*. 2010;11:710-717.
96. Bukila D, Neumann L. Musculoskeletal injury as a trigger for fibromyalgia posttraumatic fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep*. 2000;2:104-108.
97. Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, Creed F. Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom Med*. 2002;64:52-60.
98. Diener E, Emmons RA, Larsen RJ, Griffin S. The satisfaction with life scale. *J Pers Assess*. 1985;49:71-75.
99. Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother*. 2009;9:723-744.
100. Volz MS, Medeiros LF, Tarragô MG, Vidor LP, Dall-Agnol L, Deitos A, *et al.* The relationship between cortical excitability and pain catastrophizing in myofascial pain. *J Pain*. 2013;14(10):1140-1147.
101. Isaac JT, Nicoll RA, Malenka RC. Evidence for silent synapses: implications for the expression of LTP. *Neuron*. 1995;15(2):427-434.
102. Schmidt-Wilcke T, Hierlmeier S, Leinisch E. Altered regional brain morphology in patients with chronic facial pain. *Headache*. 2010;50(8):1278-1285.
103. De Tommaso M, Losito L, Difruscolo O, Libro G, Guido M, Livrea P. Changes in cortical processing of pain in chronic migraine. *Headache*. 2005;45(9):1208-1218.
104. Valet M, Gundel H, Sprenger T, Sorg C, Mühlau M, Zimmer C, *et al.* Patients with pain

- disorder show gray-matter loss in pain-processing structures: a voxel-based morphometric study. *Psychosom Med.* 2009;71(1):46-56.
105. Rodriguez-Raecke R, Niemeier A, Ihle K, Ruether W, May A. Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *J Neurosci.* 2009;29(44):13746-13750.
106. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci.* 2007;27(15):4004-4007.
107. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci.* 2004;24(46):10410-10415.
108. Draganski B, Moser T, Lummel N, Gänssbauer S, Bogdahn U, Haas F, *et al.* Decrease of thalamic gray matter following limb amputation. *Neuroimage.* 2006;31(3):951-957.
109. Younger JW, Shen YF, Goddard G, Mackey SC. Chronic myofascial temporomandibular pain is associated with neural abnormalities in the trigeminal and limbic system. *Pain.* 2010;149(2):222-228.
110. Da Silva AF, Becerra L, Pendse G, Chizh B, Tully S, Borsook D. Localized structural and functional changes in the cortex of patients with trigeminal neuropathic pain. *PLoS One.* 2008;3(10):e3396.
111. Wrigley PJ, Gustin SM, Macey PM, Nash PG, Gandevia SC, Macefield VG, *et al.* Anatomical changes in human motor cortex and motor pathway following complete thoracic spinal cord injury. *Cereb Cortex.* 2009;19(1):224-232.
112. Seminowicz DA, Labus JS, Bueller JA, Tillisch K, Naliboff BD, Bushnell MC, *et al.* Regional gray matter density changes in brains patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol.* 2010;139(1):48-57.
113. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Gänssbauer S, Draganski B, Bogdahn U, Altmeyen J, *et al.* Affective components and intensity of pain correlate with structural in gray matter in chronic back pain patients. *Pain.* 2006;125(12):89-97.
114. Alonso F. *Física: Campos e Ondas.* Edgard Blucher Ltda; 1972.
115. Barker AT, Freeston IL. Magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol.* 1985;369.
116. Miniussi C, Paulus W, Rossini PM. *Transcranial Brain Stimulation.* Frontiers of Neuroscience: Boca Raton; 2012.
117. Rattay F. The basic mechanism for the electrical stimulation of the nervous system. *Neurosci.* 1999;89(2):335-346.

118. Walsh P. Magnetic stimulation of the human retina. *Fed Proceed.* 1946;5:109-110.
119. Bickford RG, Freming BD. Neural stimulation by pulsed magnetic fields in animal and man. In: *Digest of the 6<sup>th</sup> International Conference on Medical Electronics and Biological Engineering*; 1965; Tokyo, Japan. paper 6-7.
120. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Noninvasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet.* 1985;2(i):1106-1107.
121. Fregni F, Pascual-Leone A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology - perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3:383-393.
122. Ilic TV, Meintzschel F, Cleff U, Ruge D, Kessler KR, Ziemann U. Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *J Physiol.* 2002;545(1):153-167.
123. Ruohonen J, Ilmoniemi RJ. Physical principles Transcranial Magnetic Stimulation. In: Pascual-Leone A, Nick J, Davey NA, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK. *Handbook of transcranial magnetic stimulation.* New York: Oxford University Press. c2002. p.18-29.
124. Jalinous R. Principles of magnetic stimulation design. In Pascual-Leone A, Nick J, Davey NA, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK. *Handbook of transcranial magnetic stimulation.* New York: Oxford University Press. c2002. p. 30-38.
125. Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol.* 2001;112:1267-1377.
126. Barker AT, Freeston IL, Jalinous RE, Jarratt JA. Clinical evaluation of conduction time measurements in central motor pathways using magnetic stimulation of the human brain. *Lancet.* 1986; 1:1325-1326.
127. Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, Ahmed MA, Sadek R, Rothwell JC. Longlasting analgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psych.* 2005;76(6):833-838.
128. Rosen AC, Ramkumar M, Nguyen T, Hoeft F. Noninvasive transcranial brain stimulation and pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2009;13(1):7-12.
129. Leo RJ, Latif T. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in experimentally induced and chronic neuropathic pain: a review. *J Pain.* 2007;8(6):453-459.
130. Kanda M, Mima T, Oga T, Matsushashi M, Toma K, Hara H, *et al.* Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the sensorimotor cortex and medial frontal cortex modifies human pain perception. *Clin Neurophysiol.* 2003;114:860-866.
131. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety of TMS Consensus Group:

- Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(12):2008-2039.
132. 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):952-970.
  133. Lefaucheur JP. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation in pain relief. *Expert Rev Neurother.* 2008;8(5):799-808.
  134. Lefaucheur JP. The use of repetitive transcranial stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain. *Neurophysiol Clin.* 2006;36(3):117-124.
  135. Fregni F, Pascual-Leone A, Freedman SD. Pain in chronic pancreatitis: a salutogenic mechanism or a maladaptive brain response? *Pancreatology.* 2007;7(5-6):411-422.
  136. O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, Desouza LH. Non-invasive brain stimulation technique for chronic pain. A report of a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2011;47(2):309-326.
  137. Lefaucheur JP. *Handbook of Clinical Neurology.* 3<sup>th</sup> ed. Brain Stimulation; c2013. Chapter 35; Pain.
  138. Esser SK, Huber R, Massimini M, Peterson MJ, Ferrarelli F, Tononi G. A direct demonstration of cortical LTP in humans: a combined TMS/EEG study. *Brain Res Bull.* 2006; 69:86-94.
  139. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2000;111:800-805.
  140. Eshel N, Ruff CC, Spitzer B, Blankenburg F, Driver J. Effects of parietal TMS on somatosensory judgments challenge interhemispheric rivalry accounts. *Neuropsych.* 2010;48(12-3):3470-3481.
  141. Silvanto J, Muggleton N, Walsh V. State-dependency in brain stimulation studies of perception and cognition. *Cogn Sci.* 2008;12:447-454.
  142. Day BL, Dressler D, Noordhout MA, Marden CD, Nakashima K, Rothwell JC, *et al.* Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol.* 1989;412:449-473.
  143. Rushton WA. Effect upon the threshold for nervous excitation of the length of nerve exposed and the angle between current and nerve. *J Physiol.* 1927;63:357-377.
  144. Tranchina D, Nicholson C. A model for the polarization of neurons by extrinsically

- applied electric fields. *Biophys J.* 1986;50:1136-1156.
145. Patton HD, Amassian VE. Single-Unit and Multiple-Unit Analysis of Cortical Stage of Pyramidal Tract Activation. *J Neurophysiol.* 1954;17:345-363.
146. Kernell D, Wu CP. Responses of the pyramidal tract to stimulation of the baboon's motor cortex. *J Physiol.* 1967;191:653-672.
147. Kernell D, Wu CP. Post-synaptic effects of cortical stimulation on the forelimb motoneurons in the baboon. *J Physiol.* 1967;191:673-690.
148. Bohning DE. Introduction and overview of TMS physics. In: George MS, Belmarker RH. *Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry.* Washington: American Psychiatric Press. c.2000;13-36.
149. Heinen F, Fietzek UM, Berweck S, Hufschmidt A, Deuschl GE, Korinthenberg R. The fast corticospinal system and motor performance in children: Conduction precedes skill. *Pediatr Neurol.* 1998;19:217-221.
150. Wynnberghe N. *Human Anatomy & Physiology.* 3<sup>rd</sup> edition. McGraw Hill; c.1995.
151. Mainen ZF, Sejnowski TJ. Influence of dendritic structure on firing pattern in model neocortical neurons. *Nature.* 1996;392:363-366.
152. Nicholls JG, Martin AR, Wallace BG. Single and multiple unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Physiol.* 1992;17:345-363.
153. Plonsey R, Heppner DB. Considerations of quasistationarity in electrophysiological systems. *Bull Math Biophys.* 1967;29:657-664.
154. Roth BJ, Basser PJ. A model of the stimulation of a nerve fiber by electromagnetic induction. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1990;6:37.
155. Kamitani Y. *Psychobiophysics of Transcranial Magnetic Stimulation.* (PhD Thesis). Caltech (Pasadena, California); 2001.
156. Palmer E, Ashby P. Corticospinal projections to upper limb motoneurons in humans. *J Physiol.* 1992;448:397-412.
157. Brouwer B, Ashby P. Corticospinal projections to lower limb motoneurons in man. *Exp Brain Res.* 1992;89(3):649-654.
158. Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2009;39:65-75.
159. Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara F, Insola A, *et al.* Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp Brain Res.* 1998;119:265-268.

160. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, *et al.* Corticocortical inhibition in human motor cortex. *The Journal of physiology.* 1993;471:501-519.
161. Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol (Lond).* 1996;496:873-881.
162. Hwa GG, Avoli M. Excitatory synaptic transmission mediated by NMDA and non-NMDA receptors in the superficial/middle layers of the epileptogenic human neocortex maintained in vitro. *Neurosci Lett.* 1992;143(1-2):83-86.
163. Di Lazzaro V, Pilato F, Oliviero A, Dileone M, Saturno E, Mazzone P, *et al.* Origin of facilitation of motor-evoked potentials after paired magnetic stimulation: direct recording of epidural activity in conscious humans. *J Neurophysiol.* 2006;96(4):1765-1771.
164. Davey NJ, Romaguère P, Maskill DW, Ellaway PH. Suppression of voluntary motor activity revealed using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in man. *J Physiol.* 1994;477(Pt 2):223-235.
165. de Jesus DR, Favalli GP, Hoppenbrouwers SS, Barr MS, Chen R, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. Determining optimal rTMS parameters through changes in cortical inhibition. *Clin Neurophysiol.* 2014;125(4):755-62.
166. Manola L, Roelofsen BH, Holsheimer J, Marani E, Geelen J. Modelling motor cortex stimulation for chronic pain control: electrical potential field, activating functions and responses of simple nerve fiber models. *Med Biol Engine Comput.* 2005;43:335-343.
167. Li X, Nahas Z, Kozel FA, Anderson B, Bohing DE, George MS. Acute left prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients is associated with immediately increase activity in prefrontal cortical as well as subcortical regions. *Biol Psychiatry.* 2004;55:882-890.
168. Han DW, Kweon TD, Lee JS, Lee YW. Antiallodynic effect of pregabalin in rat models of sympathetically maintained and sympathetic independent neuropathic pain. *Yonsei Med J.* 2007;48(1):41-47.
169. Keck ME. rTMS as a treatment strategy in psychiatric disorders: neurobiological concepts. *Suppl Clin Neurophysiol.* 2003;56:100-16.
170. Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet L. The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci.* 2005;28:377-401.
171. Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron.* 2004;44:5-21.
172. Turrigiano GG. Homeostatic plasticity in neuronal networks: the more things change, the

- more the stay the same. *Trends Neurosci.* 1999;22:221-227.
173. Gullledge AT, Kampa BM, Stuart GJ. Synaptic integration in dendritic trees. *J Neurobiol.* 2005;64(1):75-90.
174. Buzsaki G, Chrobak JJ. Temporal structure in spatially organized neuronal ensembles: a role for interneuronal networks. *Curr Opin Neurobiol.* 1995;5:504-510.
175. Destexhe A, Marder E. Plasticity in single neuron and circuit computations. *Nature.* 2004;431:789-795.
176. Desai NS, Rutherford LC, Turrigiano GG. Plasticity in the intrinsic excitability of cortical pyramidal neurons. *Nat Neurosci.* 1999;2:515-520.
177. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science.* 2001;294:1030-1038.
178. Connors BW, Long MA. Electrical synapses in the mammalian brain. *Annu Rev Neurosci.* 2004;27:393-418.
179. Witcher MR, Kirov SA, Harris DM. Plasticity of perisynaptic astroglia during synaptogenesis in the mature rat hippocampus. *Glia.* 2007;55:13-23.
180. Matsuzaki M, Honkura N, Ellis-Davies GC, Kasai H. Structural basis of long-term potentiation single dendritic spines. *Nature.* 2004;429:761-766.
181. Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Canete C, Catala MD. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol.* 1998;15(4):333-343.
182. Lappin JM, Ebmeier KP. Transcranial magnetic stimulation in psychiatry disorders: does TMS affect cortical function by long-term potentialization? In: Pascual-Leone A, Nick J, Davey NA, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK. *Handbook of transcranial magnetic stimulation.* New York: Oxford University Press. c2002. p. 361-375.
183. Chen RR, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, *et al.* Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology.* 1997;45(5):1398-1403.
184. George MS. Stimulating the brain. *Scient Am.* 2003;289(3):66-73.
185. Schlapfer TE, Rupp F. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on immediately early gene expression. In: Pascual-Leone A, Nick J, Davey NA, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK. *Handbook of transcranial magnetic stimulation.* New York: Oxford University Press. c2002. p.3-17.
186. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol.* 2003;2:145-156.

187. Zaghi S, Heine N, Fregni F. Brain stimulation for the treatment of pain: A review of costs, clinical effects, and mechanisms of treatment for three different central neuromodulatory approaches. *J Pain Manag.* 2009;2(3):339-352.
188. Garcia-Larrea L, Peyron R. Motor cortex stimulation for neuropathic pain: from phenomenology to mechanisms. *Neuroimage.* 2007;37:S71-79.
189. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain Suppl.* 1999;6:S121-S126.
190. Seifert F, Maihofner C. Central mechanisms of experimental and chronic neuropathic pain: Findings from functional imaging studies. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66:375-390.
191. Mundinger F, Salomao JF. Deep brain stimulation in mesencephalic lemniscus medialis for chronic pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1980;30:245-258.
192. Boivie L, Meyerson BA. A correlative anatomical and clinical study of pain suppression by deep brain stimulation. *Pain.* 1982;13(2):113-126.
193. Coffey RJ. Deep brain stimulation for chronic pain: results of two multicenter trials and a structured review. *Pain Med.* 2001;2(3):183-192.
194. Tsubokawa T, Katayama Y. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1991;52:137-139.
195. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol.* 2014;5(pii):S1388-2457(14)00296-X.
196. Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, Peloso PM, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD003786.
197. van Vliet PM, Heneghan NR. Motor control and the management of musculoskeletal dysfunction. *Man Ther.* 2006;11:208-213.
198. Mylius V, Borckardt JJ, Jean-Pascal, Lefaucheur JP. Noninvasive cortical modulation. *Pain.* 2012;153(7):1350-1363.
199. Mercier C, Leonard G. Interactions between Pain and the Motor Cortex: Insights from Research on Phantom Limb Pain and Complex Regional Pain Syndrome. *Physiother Can.* 2011;63(3):305-314.
200. Short B, Borckardt JJ, George M, Beam W, Reeves ST. Non-invasive brain
201. Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Frahm J. Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits. *Eur J Neurosci.* 2004;19(7):1950-1962.
202. Yoo WK, Yoo SH, Ko MH, Tae KS, Park CH, Park JW, *et al.* High frequency rTMS modulation of the sensorimotor networks: behavioral changes and fMRI correlates.



- Neuroimage. 2008;39(4):1886-1895.
203. Garcia-Larrea L, Payron R, Mertens P, Grégoire MC, Lavenne F, Bonnefoi F, *et al.* Positron emission therapy during motor cortex stimulation for pain control. *Stereotact Funct.* 1997;68(1-4Pt 1):141-148.
204. Garcia-Larrea L, Payron R, Mertens P, Gregoire MC, Lavenne F, Le Bars D, Convers P, Mauguière F, Sindou M, Laurent B. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and eletrophysiological study. *Pain.* 1999;83(2):259-273.
205. Cho SS, Strafella AP. rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS One.* 2009;4:e6725.
206. De Andrade DC, Mhalla A, Adam F, Texeira MJ, Bouhassira D. Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids. *Pain.* 2011;152(2):320-326.
207. De Andrade DC, Mhalla A, Adam F, Teixeira MJ, Bouhassira D. Repetitive transcranial magnetic stimulation induced analgesia depends on N-methyl-D-aspartate glutamate receptors. *Pain* 2014;155(3):598-605.
208. Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Kujirai T. Short latency intracortical inhibition: one of the most popular tools in human motor neurophysiology. *J Physiol.* 2009;587:11-12.
209. Fedi M, Berkovic SF, Macdonell RA, Curatolo JM, Marini C, Reutens DC. Intracortical hyperexcitability in humans with a GABAA receptor mutation. *Cereb Cortex.* 2008;18:664-669.
210. Nojima K, Katayama Y, Iramina K. Predicting rTMS effect for deciding stimulation parameters. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2013;6369-7632.
211. Topper R, Foltys H, Meister IG, Sparing R, Boroojerdi B. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the parietal cortex transiently ameliorates phantom limb pain-like syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2003;114(8):1521-1530.
212. Sampson SM, Kung S, McAlpine DE, Sandroni P. The use of slow-frequency prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in refractory neuropathic pain. *J Ect.* 2011;27(1):33-37.
213. Borckardt JJ, Smith AR, Reeves ST, Madan A, Shelley N, Branham R, *et al.* A pilot study investigating the effects of fast left prefrontal rTMS on chronic neuropathic pain. *Pain Med.* 2009;10(5):840-849.
214. Brighina F, De Tommaso M, Giglia F, Scalia S, Cosentino G, Puma A, *et al.* Modulation of pain perception by transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex. *J*

- Headache Pain. 2011;12:185-191.
215. Graff-Guerrero A, Gonzalez-Olvera J, Fresan A, Gomez- Martin D, Mendez-Nunez JC, Pellicer F. Repetitive transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex increases tolerance to human experimental pain. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2005;25:153-160.
216. Hadjipavlou G, Dunckley P, Behrens TE, Tracey I. Determining anatomical connectivities between cortical and brainstem pain processing regions in humans: A diffusion tensor imaging study in healthy controls. *Pain*. 2006;123:169-178.
217. Lorenz J, Minoshima S, Casey KL. Keeping pain out of mind: The role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*. 2003;126:1079-1091.
218. Oshiro Y, Quevedo AS, McHaffie JG, Kraft RA, Coghill RC. Brain mechanisms supporting spatial discrimination of pain. *J Neurosci*. 2007; 27:3388-3394.
219. Plow EB, Pascual-Leone A, Machado A. Brain Stimulation in the Treatment of
220. Brighina F, Piazza A, Vitello G, Aloisio A, Palermo A, Daniele O, *et al*. rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: A pilot study. *J Neurol Sci*. 2004;227:67-71.
221. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology*. 2006;67:1568-1574.
222. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci* 2010;11:114–126.
223. Vyazovskiy VV, Cirelli C, Pfister-Genskow M, Faraguna U, Tononi G. Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. *Nat Neurosci*. 2008;11:200–208.
224. Tononi G, Cirelli C. Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Res Bull*. 2003;62:143–150.
225. Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Tononi G. Local sleep and learning. *Nature*. 2004;430:78–81.
226. De Gennaro L, Fratello F, Marzano C, Moroni F, Curcio G, Tempesta D, *et al*. Cortical plasticity induced by transcranial magnetic stimulation during wakefulness affects electroencephalogram activity during sleep. *PLoS One*. 2008;3:e2483.
227. Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, Nguyen JP. Pain relief induced by repetitive transcranial stimulation of precentral cortex. *Neuroreport*. 2001;12(13):2963-2965.
228. Pleger B, Janssen F, Schwenkreis P, Volker B, Maier C, Tegenthoff M. Repetitive

- transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type I. *Neurosci Lett*. 2004;356:87–90.
229. Picarelli H, Teixeira MJ, de Andrade DC, Myczkowski ML, Luvisotto TB, Yeng LT, *et al*. Repetitive transcranial magnetic stimulation is efficacious as add-on to pharmacological therapy in complex regional pain syndrome (CRSP) type I. *J Pain*. 2010;11(11):1203-1210.
230. 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):1478-1485.
231. Saitoh Y, Hirayama A, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, *et al*. Reduction of intractable deafferentation pain due to spinal cord or peripheral lesion by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *J Neurosurg*. 2007;107(3):555-559.
232. Passard A, Attal N, Benadhira R, Brasseur L, Saba G, Sichere P, *et al*. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain*. 2007;130(10):2661-2670.
233. Sacco P, Prior M, Poole H, Nurmikko T. Repetitive transcranial magnetic stimulation over primary motor vs non-motor cortical targets; effects on experimental hyperalgesia in healthy subjects. *BMC Neurol*. 2014;14(1):166.
234. Leung A, Donohue M, Xu R, Lee R, Lefaucheur JP, Khedr EM, *et al*. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *J Pain*. 2009;10(12):1205-1216.
235. Rollnik JD, Wüstefeld S, Däuper J, Karst M, Fink M, Kossev A, *et al*. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of chronic pain - a pilot study. *Eur Neurol*. 2002;48(1):6-10.
236. Defrin R, Grunhaus L, Zamir D, Zeilig G. The effect of a series of repetitive transcranial magnetic stimulations of the motor cortex on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88(12):1574-80.
237. Kang BS, Shin HI, Bang MS. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the hand motor cortical area on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90(10):1766-1771.
238. Rasche D, Ruppolt M, Stippich C, Unterberg A, Tronnier VM. Motor cortex stimulation for long-term relief of chronic neuropathic pain: A 10 year experience. *Pain*. 2006;121:43-52.
239. Saitoh Y, Shibata M, Hirano S, Hirata M, Mashimo T, Yoshimine T. Motor cortex

- stimulation for central and peripheral deafferentation pain. Report of eight cases. *J Neurosurg.* 2000;92:150-155.
240. Bashir S, Edwards D, Pascual-Leone A. Neuronavigation increases the physiologic and behavioral effects of low- frequency rTMS of primary motor cortex in healthy subjects. *Brain Topogr.* 2010; 1:54-64.
241. Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, *et al.* Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain.* 2006; 122:22-27.
242. Nguyen JP, Lefaucheur JP, Decq P, Uchiyama T, Carpentier A, Fontaine D, *et al.* Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data. *Pain.* 1999; 82:245-251.
243. Andre-Obadia N, Mertens P, Gueguen A, Peyron R, Garcia-Larrea L. Pain relief by rTMS: differential effect of current flow but no specific action on pain subtypes. *Neurology* 2008;71:833-840.
244. Lipton RB, Pearlman SH. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of migraine. *Neurotherapeutics.* 2010;7(2):204-212.
245. Lefaucheur JP, Drouot X, Drouot X, Nguyen JP. Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin.* 2001;31(4):247-252.
246. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Zerah F, Bendib B, Cesaro P, *et al.* Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(4):612-616.
247. Lefaucheur JP, Hatem S, Nineb A, Ménard-Lefaucheur I, Wendling S, Keravel Y, *et al.* Somatotopic organization of the analgesic effects of motor cortex rTMS in neuropathic pain. *Neurology.* 2006;12;67(11):1998-2004.
248. Johnson S, Summers J, Pridmore S. Changes to somatosensory detection and pain thresholds following high frequency repetitive TMS of the motor cortex in individuals suffering from chronic pain. *Pain.* 2006;123(1-2):187-192.
249. Lefaucheur JP, Drouot X, Ménard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS in chronic neuropathic pain: pain relief is associated with thermal sensory perception improvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(9):1044-1049.
250. Teepker M, Hötzel J, Timmesfeld N, Reis J, Mylius V, Haag A, *et al.* Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia.* 2010;30(2):137-144

## 7. ARTIGO

*Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) increases the corticospinal inhibition and the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in chronic myofascial pain syndrome (MPS): an explanatory double-blinded, randomized, sham-controlled trial (The Journal of Pain. 2014;15(8):845-855).*

## **7.1 Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) increases the corticospinal inhibition and the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in chronic myofascial pain syndrome (MPS): an explanatory double-blinded, randomized, sham-controlled trial**

### **Short title: rTMS increases descending inhibition and BDNF in chronic MPS**

#### **Authors and Affiliations**

Letizzia Dall'Agnol<sup>1,4</sup>, Liciane Fernandes Medeiros<sup>1,2,4</sup>, Iraci L.S. Torres<sup>1,2,3,4</sup>, Alicia Deitos<sup>1,4</sup>, Aline Brietzke<sup>1,4</sup>, Gabriela Laste<sup>1,2</sup>, Andressa de Souza<sup>4,6</sup>, Júlia Lima Vieira<sup>4</sup>, Felipe Fregni<sup>5</sup>, Wolnei Caumo<sup>1,3,4,6</sup>.

#### **Authors institutions/affiliations:**

<sup>1</sup>Post-Graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>2</sup>Post-Graduate Program in Biologic Sciences: Physiology, Institute of Basic Health Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>3</sup>Pharmacology Department, Institute of Basic Health Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>4</sup>Laboratory of Pain and Neuromodulation, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil.

<sup>5</sup>Spaulding Center of Neuromodulation, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, United States.

<sup>6</sup>Pain and Palliative Care Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

#### **Corresponding Author:**

Name: Wolnei Caumo MD, PhD

Department: Laboratory of Pain & Neuromodulation

Institution: Hospital de Clínicas de Porto Alegre at UFRGS

Mailing address: Rua Ramiro Barcelos, 2350 - CEP 90035-003

Bairro Rio Branco - Porto Alegre – RS.

Phone: (55) 51- 3359.8083

Fax: (55) 51- 3359.8083

Email: [caumo@cpovo.net](mailto:caumo@cpovo.net)

**ABSTRACT**

Chronic myofascial pain syndrome (MPS) has been related to defective descending inhibitory systems. Twenty-four females aging 19-65 with chronic MPS were randomized to receive ten sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) (n=12) at 10 Hz or a sham intervention (n=12). We tested if pain [quantitative sensory testing (QST)], descending inhibitory systems [conditioned pain modulation (QST+CPM)], cortical excitability (TMS parameters) and the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) would be modified. There was a significant interaction (time vs. group) regarding the main outcomes of the pain scores as indexed by the visual analogue scale on pain (analysis of variance,  $P < 0.01$ ). Post hoc analysis showed that compared with sham intervention, the treatment reduced daily pain scores by -30.21% (95% confidence interval [CI] -39.23 to -21.20) and analgesic use by -44.56 (-57.46 to -31.67). Compared to sham, rTMS enhanced the corticospinal inhibitory system (41.74% reduction in QST+CPM,  $P < 0.05$ ), reduced in 23.94% the intracortical facilitation ( $P = 0.03$ ), increased in 52.02% the motor evoked potential ( $P = 0.02$ ) and presented 12.38 ng/mL higher serum BDNF (95%CI=2.32 to 22.38). No adverse events were observed. rTMS analgesic effects in chronic MPS were mediated by top-down regulation mechanisms enhancing the corticospinal inhibitory system possibly via BDNF secretion modulation.

The trial was registered in *ClinicalTrials.gov* - NCT01964729.

**Perspectives:** High-frequency rTMS analgesic effects were mediated by top-down regulation mechanisms enhancing the corticoespinal

**Key words:** MPS; TMS; clinical trial; BDNF; QST.

## 1.INTRODUCTION

Myofascial pain syndrome (MPS) is considered a leading cause of musculoskeletal pain<sup>[50]</sup>. Epidemiologic studies have found that myofascial trigger points (MTrPs) might be the source of nociceptive inputs in 30 to 85% of the patients with chronic pain who seek for pain therapy<sup>[49]</sup>. Although the complete pathophysiology of MPS remains unknown, cumulative evidence suggests that in chronic pain there are defective inhibitory systems as indexed by motor cortex intracortical inhibition<sup>[39; 46]</sup>. The intracortical inhibition is partially reverted by treatment with noninvasive brain stimulation techniques<sup>[3; 31; 32; 38]</sup> such as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)<sup>[27]</sup>.

Previous studies shown positive therapeutic effects of rTMS in acute pain<sup>[41]</sup> and in some chronic pain conditions, such as migraine, central pain, fibromyalgia, trigeminal neuralgia, post-herpetic neuralgia and visceral pain<sup>[29; 30; 33; 42]</sup>. However, results have been mixed. In a recent meta-analysis<sup>[43]</sup> that included nineteen rTMS studies, multiple discrepancies were revealed such as size, sample characteristics, as well as rTMS parameters, including site of stimulation, and the number of stimulation sessions. In fact, the mechanisms of rTMS underlying its antinociception effects are not completely understood, even though cumulative evidence suggests that its initial effect on neuronal depolarization or hyperpolarization<sup>[34]</sup> induces long-term potentiation (LTP) or depression (LTD), which in turn produce lasting changes on neocortical excitability and synaptic connections<sup>[18]</sup> that secondarily modulates pain-related neural circuits.

As a neuronal modulator, the BDNF appears to play a role in chronic pain and neuronal plasticity. The BDNF has shown to be an important upstream regulator of LTP in the hippocampus and neocortex during motor learning<sup>[21]</sup>. Clinical studies have found higher BDNF levels in blood and in cerebrospinal fluid in patients with chronic pain conditions such as fibromyalgia and migraine when compared with healthy controls<sup>[20]</sup>. Additionally, the BDNF effects may be region-specific, as it is down-regulated in the hippocampus but up-regulated in the spinal dorsal horn in rats exposed to pain<sup>[16]</sup>. Notably, BDNF can also be regulated using therapeutic interventions. Healthy subjects receiving rTMS increase their plasma BDNF levels almost threefold compared to those receiving a sham intervention<sup>[54]</sup>. Additionally, depressed patients receiving multiple rTMS sessions increase their serum BDNF, too<sup>[56]</sup>. Thus, we hypothesize that chronic pain will behave similarly, and rTMS may change the activity of the BDNF, which plays a role in chronic pain. Although rTMS has



shown promising results few studies have assessed simultaneously its effect on human behavior, neurophysiology and biochemistry. Thus, besides pain, we assessed TMS-indexed cortical excitability and a neuroplasticity mediator, the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) after either rTMS or a sham intervention in patients with chronic MPS.

We conducted an explanatory phase II clinical trial to understand the initial efficacy of rTMS in MPS and also the mechanisms underlying rTMS therapeutic effects. We tested the hypothesis that 10 sessions of rTMS in MPS as compared with sham intervention were associated with significant changes in pain score and Quantitative Sensory Testing (QST) during cold water immersion [Conditioned Pain Modulation (CPM)]. In addition, we measured two biological markers of neuroplasticity: cortical excitability parameters and serum BDNF.

## **2. METHODS**

The methods and results sections are reported according to the CONSORT guidelines. In **figure 1**, the flow chart of the study is presented.

### **2.1. Design overview, settings and participants**

All patients provided written informed consent before participating in this randomized, double-blind, two-group parallel, clinical trial, which was approved by the Research Ethics Committee at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) (Institutional Review Board IRB 0000921) in accordance with the Declaration of Helsinki (Resolution 196/96 of the National Health Council). We recruited 24 right-handed, female patients aged 19 to 65 years with a diagnosis of MPS in an upper body segment for at least three months prior to enrollment; these patients were experiencing limitations in active and routine activities due to MPS several times a week. The last criterion was evaluated using a questionnaire that included six categorical questions (yes/no). These questions were aimed at assessing interference with work, personal relationships, pleasure of activities, responsibilities at home, personal goals, and clear thinking (i.e., problem solving, concentrating, and/or remembering) during the past three months. For enrollment, subjects needed a positive answer to one or more of these questions to ensure that chronic pain was decreasing the patient's quality of life. Moreover, the diagnosis of MPS was confirmed by a second independent examiner with more than 10 years of clinical experience related to chronic pain. The MPS criteria were defined by regional pain, normal neurological examination, decreased range of motion, stiffness in the

target muscles, presence of trigger points, taut bands, tender points, palpable nodules, and pain characterized as *dull*, *hollow*, or *deep* that was exacerbated during stress. To distinguish neuropathic pain from ongoing nociception, the Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire (DN4) was applied to all patients. Only those with a neuropathic pain component (score equal to or higher than four) were included<sup>[6]</sup> to standardize the severity of MPS.

The exclusion criteria included the following: the presence of any other pain disorder, such as rheumatoid arthritis, radiculopathy, and fibromyalgia; previous surgery on the affected areas; and frequent use of anti-inflammatory steroids (because they may interfere with TMS results). Patients with a history of neurologic or oncologic disease, ischemic heart disease, and kidney or hepatic insufficiency were also excluded. Participants were excluded from the trial if they met the following criteria: (i) any metal object or implant in the brain, skull, scalp, or neck; (ii) implantable devices, including cardiac pacemakers and defibrillators; (iii) any neurological illnesses; and (iv) pregnancy. Information about these criteria was obtained by questionnaires. Additionally, no patients with a history of alcohol or substance abuse in the previous six months were included.

Insert figure 1

## **2.2. Sample size justification**

The number of patients in each study group was determined using previous clinical trials information<sup>[11]</sup>. An *a priori* estimate indicated that a total sample size of 22 patients divided into two balanced intervention groups (n=11) was needed to detect a 1.5 cm reduction (average standard deviation 1.2) in pain intensity on the 10 cm visual analogue scale after rTMS or sham intervention, at power and  $\alpha$  levels of 0.8 and 0.01, respectively; such a reduction would be considered clinically relevant and comparable to other pharmacological interventions. A sample of 24 patients (12 per groups) was determined as to account potential dropouts that would decrease study power.

## **2.3. Randomization**

A computer random number generator assigned patients to one of two groups: rTMS or sham intervention using a block randomization strategy. Before the recruitment phase, opaque envelopes containing the protocol materials were prepared. Each opaque envelope was sealed and numbered sequentially, containing one interventional allocation. After the participant agreed

to participate in the trial, the next envelope in the sequence was opened by the coordinator who was not involved with the patient's intervention.

## **2.4 Blinding**

To control for possible measurement bias in the present study and also higher sham intervention effect in the active treatment, the following steps were taken: all patients were naive to treatment with rTMS; participants were instructed to discuss all aspects related to their rTMS treatment only with the treating physician (rather than the research personnel); we used an inactive rTMS coil (MagPro X 100) as a sham method by placing it in the identical area as the active coil. Sham patients underwent therefore similar rTMS experience (including rTMS sound) compared to active stimulation. Two independent evaluators who were blind to the group assignments were trained to apply the pain scales, conduct psychophysical and psychological tests. During the entire protocol timeline, two investigators who were not involved in the patient evaluations were responsible for the blinding and randomization procedures. Individuals other to those responsible of administering interventions were kept unaware of the allocated intervention.

## **2.5. Interventions**

### **Transcranial magnetic stimulation and study procedures**

Motor cortex excitability was assessed using TMS with a MagPro X100 (MagVenture Company, Lucernemarken, Denmark) and a figure-8 coil. The hot spot was marked on the scalp with a soft-tip pen. The subjects were comfortably seated in a reclining chair with armrests for relaxing arms and hand positioning. The coil was placed over the left motor cortex (M1), held tangentially to the scalp with the handle pointing back and away from the midline at 45°. All participants underwent rTMS delivered in trains consisting of 16 series of 10-seconds pulses with a high-frequency of 10 Hz of biphasic magnetic stimulator (MagPro X100) and an interval of 26 seconds between each train, giving a total of 1600 pulses per session. The stimulation intensity used was 80% of RMT. During sham intervention, an inactive rTMS coil (MagPro X 100) was used as a sham coil and was placed in the identical area as the active coil. The patient recorded identical experiences (including sounds effects, somatic sensations caused by contraction of the muscles of the scalp) as during active stimulation.

## 2.6. Supplementary analgesic use

All of the patients were permitted to use supplementary analgesic medication (acetaminophen, ibuprofen, codeine or tramadol) to relieve their pain if necessary. Patients were allowed to take 750 mg of acetaminophen up to four times per day (QID) and 200 mg of ibuprofen at maximum QID as a rescue analgesic. If these drugs were ineffective, patients could use Dorflex ® (Sanofi Aventis, São Paulo, Brazil; 35 mg orfenadrine citrate combined with 300 mg dypirone and 50 mg caffeine). If their pain persisted, patients were permitted to use 60 mg of codeine up to QID or tramadol three times per day (TID). The patients were asked to record their analgesic intake during the treatment period in their pain diaries, and these diaries were reviewed during each intervention session. The total analgesic dose administered during treatment was considered for the analysis.

## 2.7. Instruments and assessments

All of the psychological tests used in this study had been validated for the Brazilian population [8; 23; 25; 47]. Two independent medical examiners who were blinded to the group assignments were trained to administer the pain scales and to conduct the psychological tests. The patients' baseline depressive symptoms were assessed using the Beck Depression Inventory [55], and sleep quality was assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index [7]. Anxiety was measured using the refined version of the Rash analysis of the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) [25]. Pain-related catastrophic thinking was assessed using the Brazilian Portuguese Catastrophizing Scale (B-PCS) [47]. Demographic data and medical comorbidities were assessed using a standardized questionnaire; patients were asked about any changes that occurred during treatment, such as changes in mood, sleepiness, dizziness, headaches or allergic reactions.

## 2.8. Outcomes

The primary outcomes were pain as assessed by the pain score diaries (worst pain in the last 24 hours) and the level of serum BDNF. Secondary outcomes were the amount of analgesics used weekly throughout the treatment period, the modulatory effect of a heterotopic stimulus on the numerical pain scale (NPS), the cortical excitability parameters (MEP, ICF, CSP and SICI), sleep quality, and the score on the Brazilian Profile of Chronic Pain: Screen (B-PCP:S). These outcomes are described in more detail below.

a) Pain intensity was measured using a 10-cm visual analog scale (VAS). The VAS

scores ranged from no pain (0) to worst possible pain (10). The time of the worst pain during the previous 24 h was recorded daily in the patients' diaries. They were asked to answer the following question using the pain VAS: *i*) How intense was your worst pain during the last 24 hours? To improve patient compliance, an evaluator checked their pain records daily.

*b*) The Brazilian Profile of Chronic Pain: Screen (B-PCP:S) <sup>[8]</sup> was used for quick identification of an individual's multidimensional pain experience. The B-PCP:S comprised a severity scale (four items; possible score ranging 0–32), an interference scale (six items; possible score ranging 0–36), and an emotional burden scale (five items; possible score ranging 0–25). The importance of these three dimensions (severity, interference, and emotional burden) has recently been underscored by the Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT) <sup>[37]</sup>. The B-PCP:S was applied at baseline, at the end of the intervention period, and at two, four, six, eight and twelve weeks after the end of the intervention.

*c*) Diary entries recording analgesic intake (*i.e.* acetaminophen, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or opioids) were reviewed during each intervention session. The total analgesic dose administered during treatment was considered for analysis.

*d*) Quantitative Sensory Testing (QST) was used to assess heat pain thresholds using the method of limits with a computer Peltier-based device thermode (30 x 30 mm) <sup>[45]</sup> that was attached to the skin on the ventral aspect of the mid-forearm. The baseline temperature was set at 32°C and was increased at a rate of 1°C/s to a maximum of 52°C. Each patient had reported when a warm sensation was initially felt and when it became painful, with the latter representing the heat pain threshold (HPT). Three assessments were performed with an inter-stimuli interval of 40 seconds <sup>[45]</sup>. Each subject's HPT was defined as the mean painful temperature of the three assessments. The position of the thermode was slightly altered between trials (although it remained on the left ventral forearm) to avoid either sensitization or response suppression of the cutaneous heat nociceptors. The QST during cold water immersion (QST+CPM) was assessed raising the temperature to the point at which subjects felt 6/10 pain on the NPS ranging from 0 (no pain) to 10 (the worst pain imaginable). By measuring the QST during cold water immersion, we evaluated the degree to which pain perception is modulated following the presentation of an initial heterotopic noxious stimulus (CPM). Subjects immersed their non-dominant hands into cold water (zero to one degree Celsius) for one minute. The QST procedure was administered after 30 seconds of the cold-water immersion. During this test, subjects were asked to rate the pain of the stimulated hand using the same NPS. The temperature was held constant during the experiment for each

subject. Differences (presented in percentage) between the average pain rating before and after cold water immersion was defined as the CPM. To control for individual variation with regard to baseline values, the proportion of difference from baseline was used rather than the difference in raw values. This test was applied after we measured the cortical excitability parameters.

*e)* Sleep quality during the study period was assessed daily using the 10-cm visual analogue sleep quality scale (VASQS). The VASQS scores ranged from the worst possible (0) to the best possible (10 cm) sleep, and using the VASQS, the patients answered the following question in their sleep diaries: “How well did you sleep last night compared with your habitual sleep?”

*f)* Laboratory outcomes included serum levels of BDNF. Blood samples were collected at two time points: at baseline and at the end of the intervention period. The blood samples were centrifuged in plastic tubes for 10 min at  $4500 \times g$  at  $4^{\circ}\text{C}$ , and serum was stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  for hormone assay. Serum BDNF was determined with an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) using a ChemiKine BDNF Sandwich ELISA Kit, CYT306 (Chemicon/Millipore, Billerica, MA, USA). The lower detection limit of the kit is  $7.8 \text{ pg/mL}$  for BDNF.

*g)* Cortical excitability parameters were registered through surface electromyography recordings were gathered at the contralateral right first dorsal interosseous muscles using Ag/AgCl electrodes. First, the RMT was determined by obtaining five motor evoked potentials (MEPs) with peak-to-peak amplitude of  $50 \mu\text{V}$  out of ten consecutive trials. Next, ten MEPs were recorded with an intensity of 130% of the individual RMT. Moreover, the cortical silent periods (CSPs) were assessed during muscle activity measured by a dynamometer to be approximately 20% of maximal force. Accordingly, ten CSPs were recorded using an intensity of 130% of the RMT. The short intracortical inhibition (SICI) using an inter-stimulus interval of 2 ms was also assessed. The first conditioning stimulus was set at 80% of the RMT, whereas the second test stimulus was set at 100% of the individual MEP intensity. The intracortical facilitation (ICF) was assessed with an inter-stimulus interval of 12 ms. Paired-pulse TMS was conducted in a randomized order for a total of 30 trials (ten for each SICI, ICF, and control stimuli). The RMT was calculated as the lowest stimulus intensity that was able to evoke a MEP of at least 50 mV in 5 out of 10 consecutive trials. Off-line analyses included collection of the amplitudes of all of the MEPs, SICI and ICF as well as the duration of the CSPs. The corresponding units for these parameters included MEP in mV, SICI and ICF in their ratio to the MEP, and the CSP in ms<sup>[44]</sup>.

## 2.9. Statistical Analysis

*t*-tests for independent samples and Chi-squared or Fisher's exact tests were used to compare the continuous and categorical variables between intervention groups, respectively. To analyze the effect of the interventions on the outcomes (VAS for pain scores, analgesic consumption and B-PCP:S scores) we conducted a group analysis by running a mixed ANOVA model in which the independent variables were time, experimental group (rTMS or sham intervention), the interaction between time and experimental group, and the subject identification as a within subject factor. If appropriate, *post hoc* analyses included Bonferroni's adjustment for multiple comparisons. Differences between the groups at each time point, and effects on each experimental group were tested.

We also calculated adjusted mean differences, which were defined as the relative changes in the rTMS group compared to those of the sham intervention group. This measurement was used to describe the rTMS treatment efficacy, and was calculated as the mean difference divided by the mean sham intervention group outcome, which was further expressed as a percentage (%). The confidence intervals (95% CI) and associated *P*-values were also calculated. The standardized mean difference (SMD) was computed in terms of the ratio between the mean change and the sham intervention standard deviation. The SMD (also known as effect size) was interpreted as follows: small if lower than 0.20; moderate if between 0.50–0.60; and large if larger than 0.80 [8]. Intention-to-treat analysis was performed, with the last observation carried forward.

Stepwise multiple linear regression analysis was conducted, with the NPS during the CPM as the dependent variable. The independent variables included in this model were the intervention group and the relative changes in the mean of the ICF and the MEP (*i.e.* relative change from baseline to the end of the intervention). The ICF was excluded after identifying collinearity with the MEP. The data were analyzed using SPSS version 18.0 (SPSS, Chicago, IL).

## 3. RESULTS

### 3.1. Patients characteristics

The clinical and demographic characteristics of the patients are shown in **Table 1**. Twelve patients were allocated to the sham intervention group, and twelve were allocated to the rTMS group. Twenty-three patients completed the study; one patient in the rTMS group

withdrew due to treatment inefficacy. The baseline characteristics were similar across the rTMS and sham intervention group (all  $P$ -values $>0.05$ ) (**Table 1**). We did not observe serious or moderate side effects from the interventions.

### **3.2. Primary outcomes: efficacy with regard to Pain Scores on VAS and BDNF**

#### **3.2.1. Pain Scores on VAS**

After treatment, the rTMS group had significantly lower pain scores in the VAS ( $P<0.001$ ) than the sham intervention group (**Table 2**), and the interaction between time and intervention group was significant ( $P=0.04$ ) (**Figure 2**). Compared to the sham intervention group, the rTMS group demonstrated a relative mean pain reduction of 30.21% (effect size of 0.69) at 12 weeks after conclusion of the interventions (**Table 2**).

#### **3.2.2. Biochemical modulator changes: assessment of serum BDNF levels**

At the end of treatment, the rTMS group had significantly larger serum BDNF ( $P<0.01$ ) (**Figure 3**). One important issue is whether the BDNF level change is secondary to pain improvement or whether it is a primary effect of the intervention. To address this issue, we conducted an additional regression model in which we controlled BDNF changes for cumulative pain scores during the treatment period. The adjusted mean BDNF level for the sham intervention group was  $25.68\pm 10.69$  ng/mL vs.  $38.07\pm 21.39$  ng/mL for the rTMS group, with a mean difference of  $-12.38$  [(CI) 95%  $-22.38$  to  $-2.32$ ] ( $P<0.01$ ). This model revealed that a higher pain score on the VAS was correlated negatively with serum BDNF level [r-squared=0.89, Beta=  $-0.15$ , SE=0.008, (CI) 95%  $-0.17$  to  $-0.13$ ]. This finding suggests that the variability in the BDNF level is dependent on the effect of the treatment and the pain level.

### **3.3. Secondary outcomes: B-PCP: S score, use of analgesics, conditional pain modulation, neurophysiological changes and sleep quality**

#### **3.3.1. B-PCP: S score**

The rTMS group had significantly higher improvement in the mean B-PCP:S score ( $P<0.03$ ) (**Table 2**). The interaction between time and intervention group was not significant ( $P=0.096$ ).

#### **3.3.2. Use of analgesics**



The results for the use of analgesics were in agreement with the findings for pain outcomes. There was a significant interaction between time and intervention group ( $P < 0.02$ ). There was a significant reduction in the number of analgesic doses among patients receiving rTMS ( $P < 0.003$ ; **Table 2**). There were 45% less analgesic doses in the group receiving rTMS when comparing to those receiving sham intervention.

### **3.3.3. Effects on conditional pain modulation by heterotopic stimulus**

The rTMS group exhibited a 41.74% reduction in the pain scores on the NRS during the evoked pain by QST vs. QST+CPM (**Table 2**). These findings suggest that the rTMS-intervention induced also an effect on the top down inhibitory mechanisms.

One important issue is whether the evoked pain by QST vs. QST+CPM assessed by the NRS is associated with changes in corticospinal excitability indexed by the MEP changes or the ICF reduction. To address this important issue, we conducted a regression model in which we controlled the change on numerical NPS score for both parameters, MEP and ICF (**Table 3**). Only the variable MEP was retained in the model because it presented collinearity with the ICF. This analysis showed that the increase of one percent in mean of NRS was associated with a decrement on the MEP of 2.78% or vice-versa.

### **3.3.4. Neurophysiological changes: assessment of TMS-indexed cortical excitability parameters**

Compared to the group receiving sham intervention the rTMS increased the MEP by 52.02% (**Table 2**) ( $P = 0.02$ ), and reduced the ICF in 23.94% ( $P = 0.03$ ). However, the rTMS did not induced significant changes in SICI and CSP (**Table 2**).

### **3.3.5. Assessment of sleep quality**

There was no interaction between time and intervention group for the previous night's sleep quality compared with the habitual sleep quality based on the VAS-QS scores ( $P = 0.54$ ). However, in exploratory direct comparisons we observed that patients in the rTMS group reported a significantly better sleep quality ( $P < 0.01$ ) (**Table 2**). rTMS intervention improved in 24% the VAS-QS in the previous night's sleep quality compared with habitual sleep.

## **4. DISCUSSION**

This study demonstrated that rTMS was superior than sham intervention improving clinical, neurophysiological and biochemical outcomes in patients with chronic MPS. The effect size of the pain reduction associated with the rTMS was significant, of probable clinical relevance, and was accompanied by improvements in disability and sleep quality, reductions of the ICF, enhancement of the corticospinal inhibitory system and increments in the BDNF secretion. These findings suggest that the rTMS has a top down effect on pain pathways and that its effect is associated with neuroplastic changes that may enhance inhibitory systems.

These findings of this present study are consistent with those of previous randomized clinical trials in which rTMS performed substantially better than sham intervention in treating fibromyalgia <sup>[48; 53]</sup>, neuropathic pain <sup>[13]</sup> and acute postoperative pain <sup>[5]</sup>. However, according to recent meta-analysis the effect of rTMS on pain is controversial between studies and also the issue of potential bias related to blinding across studies remains unresolved <sup>[43]</sup>. In fact, our blinding method may also not be considered optimal. Future studies need to also to explore use of other sham methods as for instance used in depressed trials <sup>[2]</sup> that mimic the scalp sensation during sham procedures as to ensure that patients remain blinded. Thus, even that this technique has this intrinsic limitation in its assessment, the analgesic effects of rTMS over a long period of time supports the notion it induces an effect with some clinical impact.

Our findings also demonstrated that it this improvement in pain is related with an increase in serum BDNF. However, we cannot exclude that the changes in BDNF have been an effect secondary to improvement in pain. The increase in serum BDNF in the rTMS group is consistent with evidence provided by studies in depressed patients who underwent multiple rTMS treatment sessions and exhibited increased serum BDNF, too <sup>[56]</sup>. This finding supports the notion that BDNF levels may constitute a marker of neuroplasticity that underlies the therapeutic effect of rTMS. The finding also suggests that the serum BDNF is a surrogate marker that may be useful to monitor the therapeutic effects of rTMS.

Although the mechanisms underlying motor cortex rTMS-induced analgesia remain unclear, they may be similar to those involved in the analgesia after chronic motor cortex stimulation through surgically implanted epidural electrodes to treat refractory neuropathic pain <sup>[1]</sup>. Furthermore, neuroimaging studies have demonstrated that the rTMS effect is not confined to the motor area, but instead involve the activation of a set of cortical regions that mediate pain processing and modulation, such as the cingulate, insular, orbitofrontal and prefrontal cortices as well as the thalamus and striatum <sup>[4; 52]</sup>. In addition, the rTMS effect on

CPM demonstrated in this study (**Table 2**) revealed that the rTMS-induced analgesia involves the activation of pain modulating systems, which are organized in the diencephalon and/or descending from the brainstem to the spinal cord. This finding is consistent with recent evidence that the rTMS effects are mediated by opioid <sup>[12]</sup>, gamma-aminobutyric acid (GABA) <sup>[14]</sup> and glutamate systems <sup>[10]</sup>.

An interesting finding is that the rTMS effect on the corticospinal system is related to increased MEP amplitude and reduced ICF (**Table 2**). Moreover, the adjusted analysis revealed that the improvement in the descendent modulatory system was partially explained by the increase in the MEP (**Table 3**). This result suggests that the rTMS reduced the excitability of the nociceptive pathways (as indexed by the ICF) and enhanced the activity of descending tracts, whose motor portion is assessed by the MEP. Thus, the dynamic state of cortical hyperexcitability and decreased spinal inhibition found in chronic MPS may be explained by disturbances in both GABAergic and glutamatergic intracortical networks (represented using cortical excitability parameters) that was successfully modulated to favor descending inhibition (possibly GABAergic systems) using rTMS. Although the ICF represents a complex phenomenon that reflects increased activity within glutamatergic circuits, the increases in ICF may also arise through a loss of GABA<sub>A</sub> mediated modulation <sup>[14; 19]</sup>. The MEP amplitude is an indicator of M1 corticospinal excitability: larger amplitudes indicate higher excitability of the motor cortex, which may modulate intracortical excitability as well as the transmission efficiency of corticospinal neurons resulting in less facilitation, even though the mechanisms underlying these findings are unclear, this is consistent with previous studies in humans <sup>[34; 44]</sup> as well as findings in animal models <sup>[22]</sup>. Hence, these findings suggest that the modulatory effects produced by rTMS were not limited to the targeted cortical area but also occur at distant interconnected sites including spinal tracts.

We found that the variability in the BDNF was correlated negatively with the pain score on the VAS, suggesting that the effect on cortical excitability induced by rTMS might be influenced by the BDNF or vice-versa. This is in agreement with findings of previous studies that demonstrated that the increase in inhibitory activity and/or the decrease in excitatory synaptic activity in the cortex is related to BDNF. Additionally, previous studies demonstrated that the susceptibility to TMS-induced plasticity is significantly influenced by the BDNF <sup>[9]</sup>. However, it had been showed that BDNF polymorphisms have substantial influence in the neuronal plasticity, for example, subjects with the BDNF [valine (Val)/methionine (Met)] polymorphism exhibit less motor map reorganization and reduced changes

in M1 excitability following training on several motor tasks <sup>[26]</sup>. Neuroimaging techniques also support reduced short-term plasticity in BDNF Val/Met subjects, with a greater reduction in brain activation volume in the Met allele carriers after index finger training <sup>[36]</sup>. Accordingly, other study comparing twins monozygotic with dizygotic demonstrated that externally induced plasticity is in a substantial part (68%) genetically dependent <sup>[40]</sup>. Thus, further studies could examine the relationship between the BDNF polymorphisms and rTMS effect on chronic pain.

The rTMS effect not only reduced pain but also improved the restorative effect of sleep (**Table 2**). According to previous studies, the slow wave activity (SWA) observed in electroencephalography (EEG) is linked to the induction of cortical plastic changes <sup>[24; 35]</sup>. Similar changes have been evoked with TMS, which also enhanced the SWA of non-rapid eye movement (REM) sleep during stages 2, 3, and 4. In fact, rTMS cannot directly induce sleep, but it can exploit the underlying disability of sleep regularly triggering slow oscillations on the background of a seemingly stable EEG <sup>[35]</sup>. Overall, these findings suggest that rTMS is a viable, nonpharmacological means to increase sleep efficiency; however, further studies are needed before definitive conclusions can be drawn. Thus, the effects of rTMS were clearly not limited to the sensory component of pain but reflected instead a more global improvement in the chronic pain state of the patients.

The strengths of the study include the comparison between rTMS treatment and a sham intervention in a design with blind evaluators, as well as the use of multiple efficacy and safety measures based on previous trials experiences. Despite the knowledge of a substantial sham intervention effect, there remains a scarcity of sham-controlled studies of rTMS for the treatment of MPS with a follow-up according to the recommendations of the Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials <sup>[17]</sup>. This study therefore represents an important contribution to evidence-based therapeutics. We conducted this trial according to the CONSORT guidelines, and given that we used the Delphi List (a list of criteria for the quality assessment of RCTs), our trial can be considered to be of strong quality because our study scores positively on all eight items in this scale <sup>[51]</sup>. Although the homogeneity of this study population is methodologically advantageous, the issue of external validity arises. Thus, additional research with a larger number of patients is needed to more widely assess the potential benefits of rTMS in various clinical settings; future studies are required before definitive conclusions regarding rTMS and pain on chronic MPS treatment can be drawn. Some issues concerning the design of our study must be addressed. First,

although several strategies were used to protect patients and the team of evaluators from unblinding, formal assessment for awareness of the allocation (either active or sham intervention) was not performed. Hence, the success of blinding is uncertain. This is a limitation of this study, since that could have biased the outcome measures. However, we used several strategies to reduce the chance of this possible bias and our objective surrogates that were less prone to bias (e.g., critical excitability parameters, analgesic requirements) were consistent with pain scores; therefore, hypothetical unblinding from the physician that applied the intervention and from evaluators is unlikely to have influenced our conclusions. Second, although we based our interstimuli interval for SICI and ICF according to the study by Kujirai<sup>[28]</sup>, it is possible that our other parameters may be better suited. Future studies should vary the interstimuli interval between 1 and 5 msec for SICI and 10-15 msec for ICF.

In conclusion, in this 12-week, randomized, blind, sham-controlled study, 10 sessions of high-frequency rTMS were associated with significant improvements in chronic MPS and other efficacy measures. rTMS reduced pain scores, lowered analgesic use and improved sleep quality. Our results also suggested that the rTMS analgesic effects in chronic MPS were mediated by top-down regulation mechanisms enhancing the corticospinal inhibitory and that this effect involved an increase in BDNF secretion.

**TABLE 1:** Characteristics of the study sample. Values are given as the mean (SD) or frequency (n = 24).

	<i>PLACEBO-SHAM</i> ( <i>N</i> = 12)	<i>rTMS</i> ( <i>N</i> = 12)	<i>P</i> <i>VALUE*</i>
Age (y)	44.83 (14.09)	45.83 (9.63)	.80
Education (y)	13.33 (3.22)	11.25 (5.17)	.44
Smoking, n (%)	1 (5.0)	5 (25.0)	.34
Clinical comorbidity, n (%)	7 (35.0)	6 (30.0)	.16
Hypertension	0 (.0)	3 (15.0)	
Hypothyroidism	2 (10.0)	1 (5.0)	
Asthma	2 (10.0)	0 (.0)	
Other	3 (15.0)	2 (10.0)	
Global pain on VAS	5.89 (2.45)	6.67 (2.06)	.49
Pittsburgh Sleep Questionnaire	15.6 (7.6)	19.0 (5.9)	.15
Beck Depression Inventory	12.05 (8.21)	15.83 (9.15)	
State anxiety on STAI	26.83 (8.47)	30.42 (8.31)	.66
Trait anxiety on STAI	24.77 (6.88)	23.58 (6.88)	.36
Brazilian Portuguese Catastrophizing Scale	26.67 (15.83)	32.83 (10.08)	.20
B-PCP:S	55.08 (15.09)	56.50 (17.0)	.65
Pain intensity reported on B-PCP:S	24.75 (3.05)	24.83 (3.65)	.89
Interference with activities reported on B-PCP:S	18.25 (8.03)	19.17 (10.03)	.63
Emotional burden due pain reported on B-PCP:S	12.08 (7.10)	12.50 (7.20)	.73

Abbreviation: STAI, State-Trait Anxiety Inventory.

NOTE. Values are given as the mean (standard deviation) unless indicated otherwise.

**TABLE 2:** Treatment effects on pain, sleep quality, cortical excitability parameters and descendent modulator system between groups (n = 24).

TREATMENT	MEAN (SD) BEFORE (B) TREATMENT	MEAN (SD) AFTER (A) TREATMENT	PERCENTAGE OF MEAN CHANGE (B TO A)*	MEAN DIFFERENCE (95% CI) OF PERCENTAGE CHANGE (B TO A) PLACEBO-SHAM VS rTMS	EFFECT SIZE	P
Primary outcomes						
Effect of treatment on pain outcomes during 12 wk of follow-up						
Pain reported on VAS†						
Placebo-sham (n = 12)	6.83 (2.45)	5.29 (2.78)	-18.13 (45.40)	-30.21 (-39.23 to -21.20)	.69	.0001
rTMS (n = 12)	6.94 (1.7)	3.57 (2.82)	-48.35 (43.64)			
Secondary outcomes						
B-PCP:S score and analgesic doses (Treatment effect on pain outcomes during 12 wk of follow-up)‡						
B-PCP:S						
Placebo-sham (n = 12)	57.47 (14.63)	45.66 (19.64)	-20.30 (29.06)	-18.37 (-28.39 to -8.35)	.63	.0001
rTMS (n = 12)	62.26 (17.51)	40.60 (25.76)	-38.66 (33.75)			
Analgesic doses (daily mean)						
Placebo-sham (n = 12)	.90 (.78)	1.05 (.95)	-31.77 (69.01)	-44.56 (-57.46 to -31.67)	1.1	.0001
rTMS (n = 12)	1.38 (1.04)	.40 (.74)	-76.33 (40.18)			
Effect of treatment on CPM by heterotopic stimulus						
Scores on NPS related to CPM stimulus						
Before treatment (QST vs QST + CPM)‡						
Placebo-sham (n = 12)	5.71 (1.38)	4.13 (1.15)	-18.66 (26.77)	-1.64 (24.99 to -27.92)	—	.88
rTMS (n = 12)	5.48 (1.94)	4.56 (1.53)	-17.05 (33.4)			
After treatment (QST vs QST + CPM)‡						
Placebo-sham (n = 12)	5.51 (2.21)	4.96 (1.96)	-9.98 (32.10)	-41.74 (-45.89 to -3.78)	.77	.02
rTMS (n = 12)	6.17 (1.64)	4.21 (1.21)	-31.76 (13.68)			
Cortical excitability parameters						
MEP‡						
Placebo-sham (n = 12)	1.79 (.46)	1.73 (.51)	-3.13 (48.73)	52.02 (19.70 to 84.33)	1.07	.004
rTMS (n = 12)	1.60 (.43)	2.12 (.52)	55.84 (35.97)			
ICF‡						
Placebo-sham (n = 12)	1.07 (.18)	1.08 (.26)	6.80 (43.34)	-23.92 (-66.31 to -8.75)	.86	.03
rTMS (n = 12)	1.50 (.67)	.97 (.23)	-30.72 (13.67)			
SICI‡						
Placebo-sham (n = 12)	.33 (.13)	.30 (.17)	-3.13 (48.73)	-8.81 (-12.66 to -29.56)	—	.6
rTMS (n = 12)	.32 (.18)	.26 (.08)	-11.94 (26.40)			
CSP‡						
Placebo-sham (n = 12)	70.06 (17.75)	68.69 (13.63)	-1.32 (-1.54)	-8.69 (-29.77 to -12.16)	—	.39
rTMS (n = 12)	60.06 (16.27)	65.43 (18.21)	10.52 (23.95)			
Sleep quality (Treatment effect during 12 wk of follow-up)‡						
How well did you sleep last night? (scored on the VASQS)						
Placebo-sham (n = 12)	5.00 (1.68)	5.98 (2.05)	5.44 (49.61)	-24.89 (-38.79 to -7.69)	—	.01
rTMS (n = 12)	5.14 (1.46)	7.20 (2.43)	30.33 (42.81)			

Abbreviations: SD, standard deviation; CI, confidence interval.

NOTE. Effect size (mean difference [rTMS vs placebo-sham] and SD on placebo-sham) 12 weeks after the treatment was concluded.

\*Mean difference between treatment groups (rTMS vs placebo-sham) in the change before (B) to after (A).

†Mixed analysis of variance model. Mean difference groups.

‡Compared using Wilcoxon-Mann-Whitney test.

**TABLE 3:** Multivariate linear regression of the pain reported on NPS<sup>‡</sup> compared MEP<sup>†</sup> and groups (n = 24).

<i>PARAMETER</i>	$\beta$	<i>T</i>	<i>P VALUE (95% CI)</i>
Dependent variable: Pain reported on NPS*			
MEP <sup>†</sup>	-2.78	-2.65	.01 (-12.87 to -.026)
Placebo-sham vs rTMS	-1.40	-2.22	.03 (-2.71 to -.08)
Interaction			
MEP vs rTMS	1.50	1.67	.11 (-.38 to 3.39)
MEP vs placebo-sham	0		

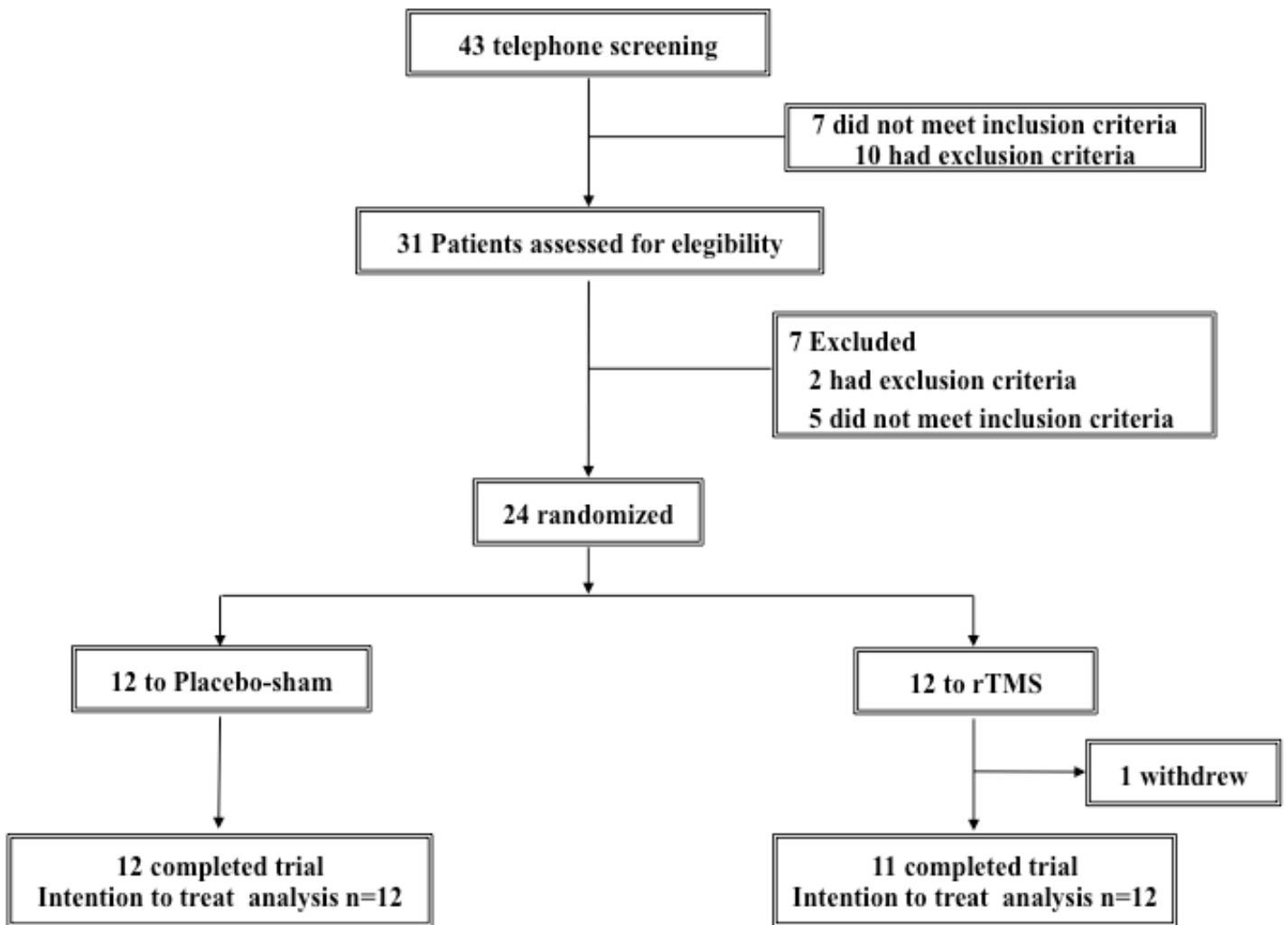
Abbreviation: CI, confidence interval.

NOTE. Linear regression model: adjusted  $R^2 = .49$ .

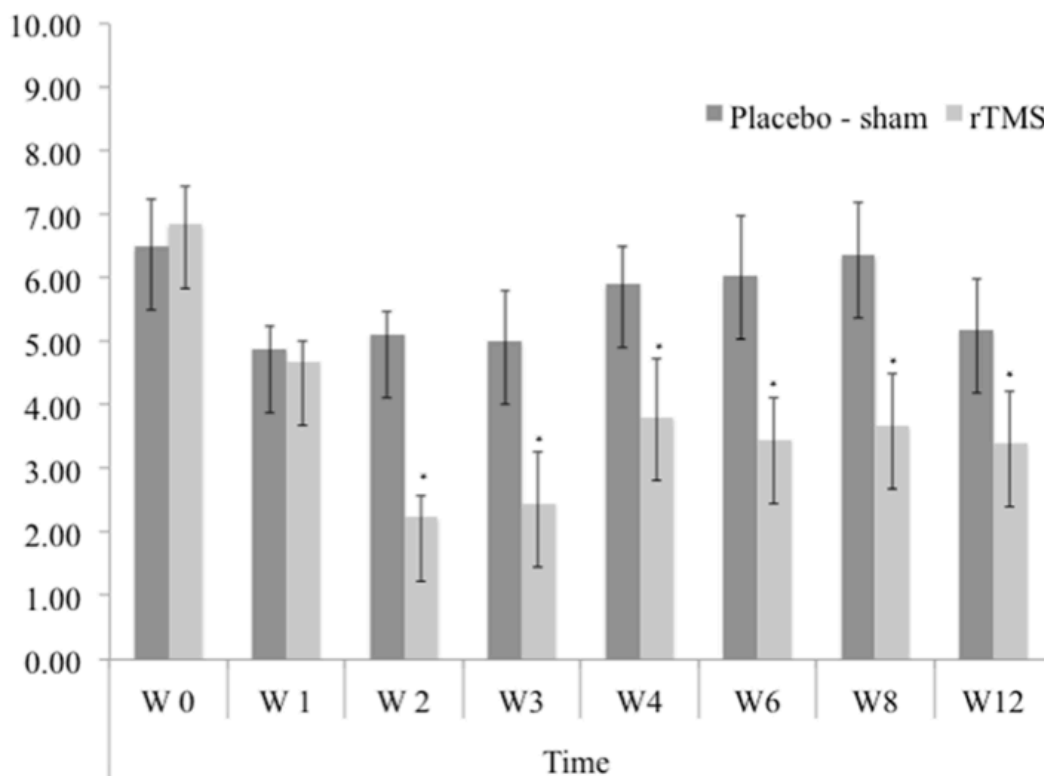
\*NPS scores are expressed as the percentage of differences in mean before and after cold water immersion.

†MEP values are expressed as percentage of differences in mean MEP before and after treatment.

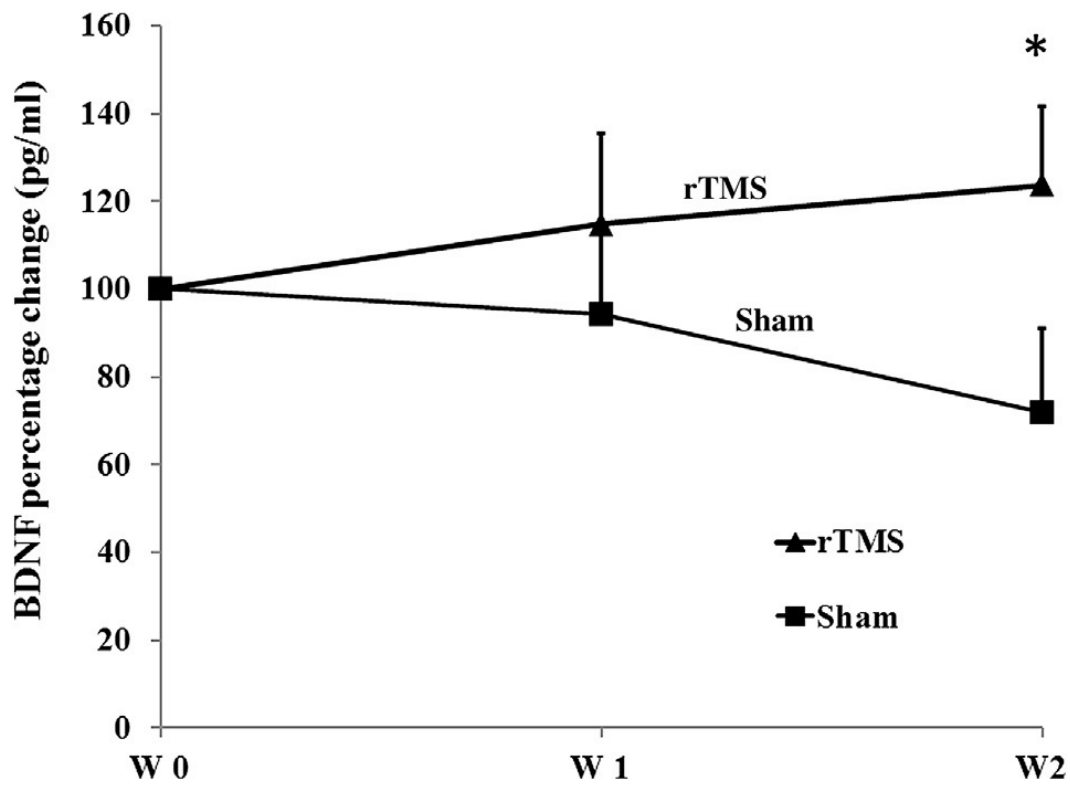


**FIGURE 1:** Flow chart showing participants' recruitment and progress through the study.

**FIGURE 2:** Weekly mean pain levels (as assessed by VAS) from baseline week 0 to week 12 in the 2 experimental groups for the following question: “Considering your chronic pain that motivated the treatment: how intense was your worst pain during the last 24 hours?” Error bars indicate standard error of the mean (SEM). Asterisks positioned above the bars indicate significant differences ( $*p < 0.01$ ) at those time points between the sham intervention and the rTMS groups. All comparisons were performed by using a mixed analysis of variance model, followed by Bonferroni’s correction for post hoc multiple comparisons.



**FIGURE 3:** Mean serum BDNF at baseline week 0 and week 2 in the 2 experimental groups. Error bars indicate standard error of the mean (SEM). Asterisks positioned above the symbols indicate significant differences ( $*p < 0.05$ ) at those time points between the sham intervention and rTMS groups. All comparisons were performed by using a mixed analysis of variance model, followed by Bonferroni's correction for post hoc multiple comparisons.



## Diclosures

The authors declare that there are no conflicts of interest.

This research was supported by grants and material support from the following Brazilian agencies: *Committee for the Development of Higher Education Personnel - CAPES - PNPd/CAPES process number 023-11 (grants to; Dall’Agnol L, Deitos A) and material support; National Council for Scientific and Technological Development - CNPq (grants to Dr. I.L.S. Torres, Dr. W. Caumo); Postgraduate Program in Medical Sciences at the School of Medicine of the Federal University of Rio Grande do Sul (material support); Postgraduate Research Group at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (material support); Foundation for Support of Research at Rio Grande do Sul (FAPERGS) (grant to Júlia Lima Vieira).*

### E-mail address of each author, institution at the time the work and his/her role in the manuscript

Letizia Dall’Agnol <[fisioterapiador@gmail.com](mailto:fisioterapiador@gmail.com)> **AB**

Iraci L.S. Torres<[iracitorres@gmail.com](mailto:iracitorres@gmail.com)> *UFRGS*); **AB; FG**

Alicia Deitos [aliciadeitos@gmail.com](mailto:aliciadeitos@gmail.com)(*UFRGS*); **MT**

Aline Brietzke [aline\\_brietzke@yahoo.com.br](mailto:aline_brietzke@yahoo.com.br)(*UFRGS*); **MT**

Andressa de Souza [andressasz@gmail.com](mailto:andressasz@gmail.com) (*UFRGS*); **MT**

Júlia Lima Vieira <[lvieirajulia@gmail.com](mailto:lvieirajulia@gmail.com)> (*UFRGS*);**AB**

Felipe Fregni <[felipe.fregni@ppcr.hms.harvard.edu](mailto:felipe.fregni@ppcr.hms.harvard.edu)> (*Harvard Medical School*); **ES**

Gabriela Laste <[gabrielalaste@gmail.com](mailto:gabrielalaste@gmail.com)> (*UFRGS*); **MT**

Liciane Medeiros <[licimedeiros@gmail.com](mailto:licimedeiros@gmail.com)> (*UFRGS*); **MT**

Wolnei Caumo <[caumo@cpovo.net](mailto:caumo@cpovo.net)>(UFRGS); **FG; ES; AB**; *responsible for maintaining the study records.*

**AB** participated in the sequence alignment and drafted the manuscript.

**MT** participated in the sequence alignment.

**ES** participated in the design of the study and performed the statistical analysis.

**FG** conceived the study, participated in its design and coordination and helped drafting the manuscript.

## REFERENCES

- [1] Alm PA, Dreimanis K: Neuropathic pain: transcranial electric motor cortex stimulation using high frequency random noise. Case report of a novel treatment. *J Pain Res* 6:479-486, 2013.
- [2] Anderson BS, Kavanagh K, Borckardt JJ, Nahas ZH, Kose S, Lisabany SH, McDonald WM, Avery D, Sackeim HA, George MS: Decreasing procedural pain over time of left prefrontal rTMS for depression: initial results from the open-label phase of a multi-site trial (OPT-TMS). *Brain Stimul* 2:88-92, 2009.
- [3] Antal A, Terney D, Kuhn S, Paulus W: Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *J Pain Symptom Manage* 39:890-903, 2010.
- [4] Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Frahm J: Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits. *Eur J Neurosci* 19:1950-1962, 2004.
- [5] Borckardt JJ, Reeves ST, Weinstein M, Smith AR, Shelley N, Kozel FA, Nahas Z, Byrne KT, Morgan K, George MS: Significant analgesic effects of one session of postoperative left prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation: a replication study. *Brain Stimul* 1:122-127, 2008.
- [6] Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lanteri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E: Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 114:29-36, 2005.
- [7] Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ: The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatr Res* 28:193-213, 1989.

- [8] Caumo W, Ruehlman LS, Karoly P, Sehn F, Vidor LP, Dall-Agnol L, Chassot M, Torres IL: Cross-cultural adaptation and validation of the profile of chronic pain: screen for a Brazilian population. *Pain Med* 14:52-61, 2013.
- [9] Cheeran B, Talelli P, Mori F, Koch G, Suppa A, Edwards M, Houlden H, Bhatia K, Greenwood R, Rothwell JC: A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J Physiol* 586:5717-5725, 2008.
- [10] Cho SS, Strafella AP: rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PloS One* 4:e6725, 2009.
- [11] Dao TT, Lavigne GJ, Feine JS, Tanguay R, Lund JP: Power and sample size calculations for clinical trials of myofascial pain of jaw muscles. *J Dent Res* 70(2):118-122, 1991.
- [12] de Andrade DC, Mhalla A, Adam F, Texeira MJ, Bouhassira D: Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids. *Pain* 152:320-326, 2011.
- [13] Defrin R, Grunhaus L, Zamir D, Zeilig G: The effect of a series of repetitive transcranial magnetic stimulations of the motor cortex on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 88:1574-1580, 2007.
- [14] Di Lazzaro V, Oliviero A, Meglio M, Cioni B, Tamburrini G, Tonali P, Rothwell JC: Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 111:794-799, 2000.
- [15] Diefenbach GJ, Bragdon L, Goethe JW: Treating anxious depression using repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Affect Disord* 151:365-368, 2013.
- [16] Duric V, McCarson KE: Neurokinin-1 (NK-1) receptor and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene expression is differentially modulated in the rat spinal dorsal horn and hippocampus during inflammatory pain. *Mol Pain* 3:32, 2007.
- [17] Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, Kerns RD, Stucki G, Allen RR, Bellamy N, Carr DB, Chandler J, Cowan P, Dionne R, Galer BS, Hertz

S, Jadad AR, Kramer LD, Manning DC, Martin S, McCormick CG, McDermott MP, McGrath P, Quessy S, Rappaport BA, Robbins W, Robinson JP, Rothman M, Royal MA, Simon L, Stauffer JW, Stein W, Tollett J, Wernicke J, Witter J: Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 113:9-19, 2005.

[18] Esser SK, Huber R, Massimini M, Peterson MJ, Ferrarelli F, Tononi G: A direct demonstration of cortical LTP in humans: a combined TMS/EEG study. *Brain Res Bull* 69:86-94, 2006.

[19] Fedi M, Berkovic SF, Macdonell RA, Curatolo JM, Marini C, Reutens DC: Intracortical hyperexcitability in humans with a GABAA receptor mutation. *Cereb Cortex* 18:664-669, 2008.

[20] Fischer M, Wille G, Klien S, Shanib H, Holle D, Gaul C, Broessner G: Brain-derived neurotrophic factor in primary headaches. *J Headache Pain* 13:469-475, 2012.

[21] Fritsch B, Reis J, Martinowich K, Schambra HM, Ji Y, Cohen LG, Lu B: Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron* 66:198-204, 2010.

[22] Funke K, Benali A: Modulation of cortical inhibition by rTMS - findings obtained from animal models. *J Physiol* 589:4423-4435, 2011.

[23] Hauser W, Burgmer M, Kollner V, Schaefer R, Eich W, Hausteiner-Wiehle C, Henningsen P: Fibromyalgia syndrome as a psychosomatic disorder - diagnosis and therapy according to current evidence-based guidelines. *Z Psychosom Med Psychother* 59:132-152, 2013.

[24] Huber R, Maatta S, Esser SK, Sarasso S, Ferrarelli F, Watson A, Ferreri F, Peterson MJ, Tononi G: Measures of cortical plasticity after transcranial paired associative stimulation predict changes in electroencephalogram slow-wave activity during subsequent sleep. *J Neurosci* 28:7911-7918, 2008.

[25] Kaipper MB, Chachamovich E, Hidalgo MP, Torres IL, Caumo W: Evaluation of the structure of Brazilian State-Trait Anxiety Inventory using a Rasch psychometric approach. *J Psychosom Res* 68:223-233, 2010.

- [26] Kleim JA, Chan S, Pringle E, Schallert K, Procaccio V, Jimenez R, Cramer SC: BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex. *Nat Neurosci* 9:735-737, 2006.
- [27] Kobayashi M, Pascual-Leone A: Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol* 2:145-156, 2003.
- [28] Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD: Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 471:501-519, 1993.
- [29] Lefaucheur JP: Pain. *Handb Clin Neurol* 116:423-440, 2013.
- [30] Lefaucheur JP, Antal A, Ahdab R, Ciampi de Andrade D, Fregni F, Khedr EM, Nitsche M, Paulus W: The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimul* 1:337-344, 2008.
- [31] Lefaucheur JP, Ayache SS, Sorel M, Farhat WH, Zouari HG, Ciampi de Andrade D, Ahdab R, Menard-Lefaucheur I, Brugieres P, Goujon C: Analgesic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in neuropathic pain: influence of theta burst stimulation priming. *Eur J Pain* 16:1403-1413, 2012.
- [32] Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP: Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology* 67:1568-1574, 2006.
- [33] Leung A, Donohue M, Xu R, Lee R, Lefaucheur JP, Khedr EM, Saitoh Y, Andre-Obadia N, Rollnik J, Wallace M, Chen R: rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *J Pain* 10:1205-1216, 2009.
- [34] Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A: Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 111:800-805, 2000.



- [35] Massimini M, Tononi G, Huber R: Slow waves, synaptic plasticity and information processing: insights from transcranial magnetic stimulation and high-density EEG experiments. *Eur J Neurosci* 29:1761-1770, 2009.
- [36] McHughen SA, Rodriguez PF, Kleim JA, Kleim ED, Marchal Crespo L, Procaccio V, Cramer SC: BDNF val66met polymorphism influences motor system function in the human brain. *Cereb Cortex* 20:1254-1262, 2010.
- [37] McKillop JM, Nielson WR: Improving the usefulness of the Multidimensional Pain Inventory. *Pain Res Manag* 16:239-244, 2011.
- [38] Mhalla A, Baudic S, Ciampi de Andrade D, Gautron M, Perrot S, Teixeira MJ, Attal N, Bouhassira D: Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain* 152:1478-1485, 2011.
- [39] Mhalla A, de Andrade DC, Baudic S, Perrot S, Bouhassira D: Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain* 149:495-500, 2010.
- [40] Missitzi J, Gentner R, Geladas N, Politis P, Karandreas N, Classen J, Klissouras V: Plasticity in human motor cortex is in part genetically determined. *J Physiol* 589:297-306, 2011.
- [41] Mylius V, Jung M, Menzler K, Haag A, Khader PH, Oertel WH, Rosenow F, Lefaucheur JP: Effects of transcranial direct current stimulation on pain perception and working memory. *Eur J Pain* 16:974-982, 2012.
- [42] Nizard J, Lefaucheur JP, Helbert M, de Chauvigny E, Nguyen JP: Non-invasive stimulation therapies for the treatment of refractory pain. *Discov Med* 14:21-31, 2012.
- [43] O'Connell NE WB, Marston L, Spencer S, DeSouza LH: Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain (Review). *Eur J Rehab Med* 47:309-316, 2011.
- [44] Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M: Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 117:847-858, 1994.

- [45] Schestatsky P, Stefani LC, Sanches PR, Silva Junior DP, Torres IL, Dall-Agnol L, Balbinot LF, Caumo W: Validation of a Brazilian quantitative sensory testing (QST) device for the diagnosis of small fiber neuropathies. *Arq Neuropsiquiatr* 69:943-948, 2011.
- [46] Schwenkreis P, Voigt M, Hasenbring M, Tegenthoff M, Vorgerd M, Kley RA: Central mechanisms during fatiguing muscle exercise in muscular dystrophy and fibromyalgia syndrome: a study with transcranial magnetic stimulation. *Muscle nerve* 43:479-484, 2011.
- [47] Sehn F, Chachamovich E, Vidor LP, Dall-Agnol L, de Souza IC, Torres IL, Fregni F, Caumo W: Cross-cultural adaptation and validation of the Brazilian Portuguese version of the pain catastrophizing scale. *Pain Med* 13:1425-1435, 2012.
- [48] Short EB, Borckardt JJ, Anderson BS, Frohman H, Beam W, Reeves SC, George MS: Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: A randomized, controlled pilot study. *Pain* 152:2477-2484, 2011.
- [49] Simons D TJ, Simons L: *Travell and Simons Myofascial Pain and Dysfunctional: the trigger point manual*, 5<sup>th</sup> edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 1999.
- [50] Staud R, Robinson ME, Price DD: Temporal summation of second pain and its maintenance are useful for characterizing widespread central sensitization of fibromyalgia patients. *J Pain* 8:893-901, 2007.
- [51] Tetzlaff JM, Moher D, Chan AW: Developing a guideline for clinical trial protocol content: Delphi consensus survey. *Trials* 13:176, 2012.
- [52] Tracey I, Mantyh PW: The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 55:377-391, 2007.
- [53] 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* 9:33, 2013.

- [54] Wang HY, Crupi D, Liu J, Stucky A, Cruciata G, Di Rocco A, Friedman E, Quartarone A, Ghilardi MF: Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances BDNF-TrkB signaling in both brain and lymphocyte. *J Neurosci* 31:11044-11054, 2011.
- [55] Warmenhoven F, van Rijswijk E, Engels Y, Kan C, Prins J, van Weel C, Vissers K: The Beck Depression Inventory (BDI-II) and a single screening question as screening tools for depressive disorder in Dutch advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 20:319-324, 2012.
- [56] Yukimasa T, Yoshimura R, Tamagawa A, Uozumi T, Shinkai K, Ueda N, Tsuji S, Nakamura J: High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors. *Pharmacopsychiatry* 39(2):52-59, 2006.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

### 8.1 Conclusão

Este estudo demonstrou a eficácia da EMTr no tratamento da dor crônica miofascial. A aplicação da EMTr foi associada com significativas melhoras em parâmetros relacionados ao quadro algico dos pacientes, como escores de dor, diminuição do uso de analgésicos e melhora na qualidade do sono. Os resultados sugerem que os efeitos analgésicos da EMTr na dor miofascial crônica são mediados por um sistema de regulação *top-down* que aumenta o controle corticoespinal descendente e que esses efeitos estão relacionados com aumento do nível sérico de BDNF.

### 8.2 Perspectivas futuras

A eficácia da EMTr no tratamento da dor crônica miofascial foi percebida através da diminuição dos escores de dor, da diminuição do uso de analgésicos e da melhora na qualidade do sono.

Ainda que mecanismos subjacentes ainda não investigados estejam envolvidos na eficácia dessa técnica no tratamento da SDM, a magnitude dos benefícios obtidos nesse estudo possivelmente viabiliza o seu uso como adjuvante no tratamento da dor crônica miofascial. Entretanto, futuros estudos voltados a investigar resultados da aplicação de protocolos com outros parâmetros, bem como a sua relação com a qualidade de vida e o impacto em atividades de vida diária são necessários de modo aprofundar o conhecimento no curso fisiopatogênico, na reabilitação funcional física e psíquica de pacientes com SDM.

É nesse contexto que se insere a temática dos projetos do Grupo de Pesquisa em Dor e Neuromodulação, cujos estudos estão direcionados à investigação de mecanismos associados com a neuroplasticidade, a neurobiologia, o diagnóstico e intervenções terapêuticas e sua intercessão com técnicas farmacológicas, não farmacológicas e neuromodulatórias, no contexto da dor. Acrescenta-se que este grupo tem parceria com dois centros mundiais de excelência no estudo da neuromodulação, como por exemplo o *Laboratory of Neuromodulation da Harvard Medical School* e o *Laboratory of Clinical Neurophysiology da Universidade de Goettingen (Alemanha)*.

As investigações desta tese assim como as em curso nos laboratórios do Grupo de

Pesquisa em Dor e Neuromodulação visam gerar conhecimento para alicerçar novas políticas de assistência e treinamento no manejo da dor, assim como integrar diferentes saberes para a investigação diagnóstica e terapêutica em equipes multidisciplinares que proporcionam assistência aos pacientes. Esta abordagem, que integra a pesquisa à aplicabilidade prática dos seus achados possibilita que o conhecimento gerados pela ciência beneficie os pacientes, a sociedade e o sistema de saúde como um todo.

## 9 ANEXOS

### 9.1 Consentimento informado

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

##### **NOME DO ESTUDO: Efeito da rTMS na neuromodulação cortical, subcortical e nos limiars de dor em pacientes com dor crônica miofascial**

Número do protocolo: \_\_\_\_\_  
Instituição: Hospital de Clínicas de Porto Alegre- HCPA  
Pesquisador Responsável: Dr. Wolnei Caumo - 9981-3977  
Comitê de pesquisa e Ética em saúde do HCPA: (51) 3359-8304

Você está sendo convidado (a) a participar do estudo: **“Efeito da rTMS na neuromodulação cortical, subcortical e nos limiars de dor em pacientes com dor crônica miofascial”**. Este estudo pretende avaliar o alívio de sua dor através da rTMS.

#### 1. OBJETIVOS DO ESTUDO

O objetivo primário do presente estudo é verificar a relação entre a estimulação magnética transcraniana (rTMS), limiars de dor, capacidade funcional e qualidade de vida em indivíduos com dor crônica miofascial do complexo craniocervicomaxilar.

#### 2. EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

Todos os procedimentos realizados na pesquisa serão explicados detalhadamente pela pesquisadora anteriormente a avaliação inicial. Para participar da pesquisa, será necessário que o senhor (a) responda várias perguntas antes do exame e durante o exame. Também existem perguntas que deverão ser respondidas em casa durante o período de tratamento.

#### 3. TRATAMENTO

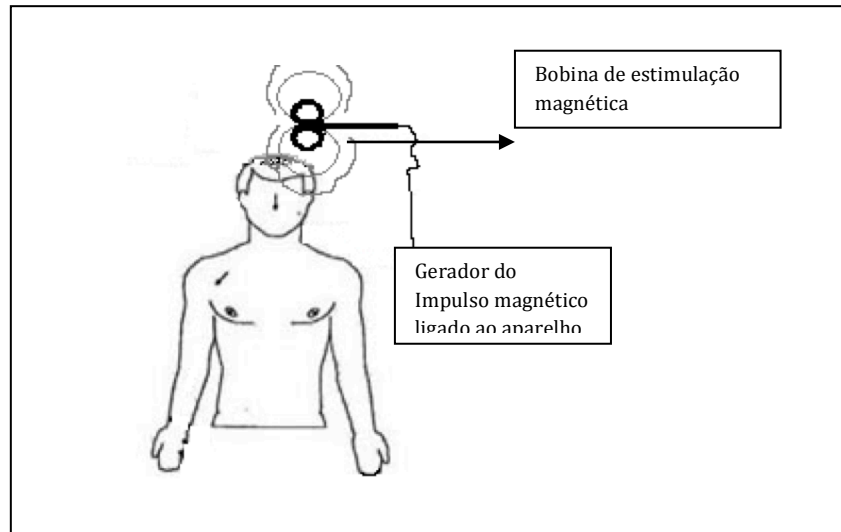
##### a) **Estimulação Magnética Transcraniana:**

A estimulação magnética transcraniana, abreviada como rTMS, é um método já utilizado em todo o Brasil no tratamento da dor crônica e tem o seu uso aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Este procedimento é realizado encostando-se na sua cabeça um aparelho em formato de oito, revestido de plástico, que é chamado de bobina magnética. Este aparelho produz “ondas magnéticas” (como um ímã), sem choques, cortes ou cirurgias. Estas “ondas magnéticas” causam uma vibração e ativam o cérebro, provocando alívio da dor. Durante o procedimento o senhor (a) não sentirá nenhuma dor. Quando o senhor (a) ouvir o som de um “click”, significa que uma corrente elétrica está passando pela bobina e gerando ondas magnéticas. O procedimento terá duração de 20 minutos. O tipo de estimulação magnética será de baixa frequência, de 10 Hertz. Para você entender melhor, Hertz é uma medida de frequência de ondas

eletromagnéticas. São as mesmas ondas que fazem funcionar o seu aparelho celular, rádio, telefones e Internet sem fio.

Recentes estudos demonstraram que a rTMS aplicada em pacientes com dor crônica tem bons resultados, diminuindo a intensidade da dor. O procedimento será realizado em sala apropriada e tranqüila, onde o senhor (a) permanecerá acordado e sentado em uma poltrona confortável. O procedimento será realizado por um médico da equipe e o Sr.(a) também será acompanhado por uma fisioterapeuta.

Para melhor compreensão, a figura abaixo ilustra como é realizado o estímulo magnético.



b) **Grupo sham**: este grupo receberá um tratamento chamado *sham* em que o equipamento não emitirá nenhum estímulo.

O Sr(a) poderá ser sorteado para um dos 2 grupos:

**Grupo 1**: receberá estimulação magnética transcraniana (rTMS) ativa.

**Grupo 2**: receberá estimulação magnética transcraniana (rTMS) *sham*.

Nem o Sr(a) nem a fisioterapeuta que lhe aplicará os questionários saberão qual tratamento o Sr(a) recebeu.

### 3. POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

Durante o tratamento com rTMS, o desconforto relatado por pacientes de outros estudos foi o som de um “click” durante a aplicação. Para evitar este desconforto, o Sr (a) receberá um protetor de ouvidos para usar durante a aplicação. Você também poderá apresentar leve dor de cabeça, sono, enjôo, tontura leve ou dor na nuca após o procedimento.

No caso de sentir estes sintomas, avise a fisioterapeuta que está lhe acompanhando. No nosso estudo, utilizaremos a estimulação magnética de baixa frequência (10hz). Não há relatos de outras alterações no uso desta frequência, além das descritas acima. O risco de convulsões é muito baixo e raramente pode vir a ocorrer na frequência utilizada. É mais

provável em altas frequências, acima de 20HZ, e o risco de ocorrer convulsões nesta frequência é um caso a cada mil pacientes.

#### **4. POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DESTES ESTUDOS**

O tratamento que será avaliado visa diminuir a dor e melhorar a qualidade de vida. Sendo essa hipótese verdadeira, a rTMS poderá ser uma alternativa para o tratamento desse tipo de dor crônica miofascial. Com os resultados deste estudo poderemos obter informações importantes, sobre o quanto estes tratamentos poderão beneficiar outros pacientes com quadros de dor semelhantes ao seu.

#### **5. EXCLUSÃO DO ESTUDO**

O investigador responsável poderá excluí-la do estudo, sem o seu consentimento, quando julgar necessário, para o melhor encaminhamento do seu caso ou se o senhor (a) não cumprir o programa estabelecido.

#### **6. DIREITO DE DESISTÊNCIA**

O senhor (a) pode desistir de participar a qualquer momento da pesquisa. Sua decisão de não participar ou de deixar a pesquisa depois de iniciada não prejudicará o seu tratamento.

#### **7. PRIVACIDADE**

O Sr (a) não será identificado. Todas as informações obtidas no estudo serão mantidas em sigilo e o seu anonimato será preservado. Os resultados deste estudo poderão ser publicados com finalidade científica de forma anônima.

#### **8. CONTATO DOS PESQUISADORES**

Caso o senhor (a) tenha alguma dúvida poderá entrar em contato com os pesquisadores através dos telefones: Prof<sup>o</sup> Dr. Wolnei 9981-3977 (2º andar do HCPA Laboratório de Dor e Neuromodulação- sala 2201E – telefone 3359-8083) e ft Letizzia (51) 96749601 ou ainda com o Comitê de Ética do Hospital de Clínicas este é um órgão composto por profissionais de diferentes áreas de conhecimento e por representantes da comunidade, são responsáveis pela avaliação ética e metodológica dos projetos de pesquisa que envolvam seres humanos - telefone 3359-8304.

#### **9. RESSARCIMENTO DE DESPESAS**

O senhor (a) não terá despesas com a sua participação na pesquisa.

#### **10. ASSISTÊNCIA INTEGRAL**

Será garantido ao Sr(a) acompanhamento, tratamento ou orientação, assistência integral e indenização durante sua participação na pesquisa. Em caso de dúvidas ou



necessidade o Sr (a) poderá telefonar para os responsáveis pela pesquisa. Os números e nomes se encontram no item 8. Contato com os pesquisadores.

## 11. CONSENTIMENTO

Este termo de Consentimento Livre e Esclarecido será fornecido uma via para o Sr(a) e uma via será arquivada pelo pesquisador, sendo as duas vias assinadas e rubricadas todas as páginas por ambos.

Declaro ter lido – ou me foi lido – as informações acima antes de assinar este formulário. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo plenamente minhas dúvidas. Por este instrumento, torno-me parte, voluntariamente, do presente estudo.

Telefones para contato: \_\_\_\_\_

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura do paciente: \_\_\_\_\_

Nome do pesquisador responsável: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador responsável: \_\_\_\_\_

Porto Alegre, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2012.

