



**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**TESE DE DOUTORADO**

**IMPACTO DA ESTIMULAÇÃO DO CÓRTEX MOTOR PRIMÁRIO POR  
CORRENTE CONTÍNUA NA DOR E FUNCIONALIDADE PÓS-OPERATÓRIA  
DE HÁLUX VALGO: UM ENSAIO CLINICO RANDOMIZADO**

**HUGO DANIEL WELTER RIBEIRO**

**ORIENTADOR**

**Prof. Wolnei Caumo, M.D., PhD.**

**Porto Alegre – 2017**

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**TESE DE DOUTORADO**

**IMPACTO DA ESTIMULAÇÃO DO CÓRTEX MOTOR PRIMÁRIO POR  
CORRENTE CONTÍNUA NA DOR E FUNCIONALIDADE PÓS-OPERATÓRIA  
DE HÁLUX VALGO: UM ENSAIO CLINICO RANDOMIZADO**

**AUTOR: HUGO DANIEL WELTER RIBEIRO**

**ORIENTADOR**

**Prof. Wolnei Caumo, M.D., PhD.**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

**Porto Alegre – 2017**

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Marino Muxfeldt Bianchin  
PPGCM – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Marcia Lorena Fagundes Chaves  
PPGCM – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Simone de Azevedo Zanette  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Joice Dickel Segabinazi  
PUC - RS

Prof. Dr. Carlos Roberto Galia  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

“Aprendi com o fogo a me doar em parte e continuar inteira.

E, com o ensino, a me doar inteira e voltar maior.”

*Lucrecia Welter Ribeiro*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Wolnei Caumo, por ser orientador e incentivador à busca do conhecimento.

Agradeço a oportunidade e os conhecimentos adquiridos.

Aos colegas do Hospital de Independência, pela presteza e esforço além do comum durante todas as etapas de realização do trabalho.

Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - GPPG-HCPA, pelo apoio financeiro para o desenvolvimento do projeto (14-0643), por dispor da Unidade de Análises Moleculares e Proteína (UAMP) onde as análises laboratoriais foram desenvolvidas com qualidade e segurança.

Às agências de fomento, FAPERGS (Fundação de Amparo à Pesquisa do estado do Rio Grande do Sul) e CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), que contribuíram para realização deste trabalho.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas (PPGCM).

À Deus por nunca me abandonar em nenhuma fase de minha vida.

Aos meus pais, José Ribeiro e Lucrécia Welter Ribeiro, pelo incentivo ao estudo desde o início de minha educação.

Às minhas irmãs, Fabíola e Andrea, pelo incentivo e companheirismo

À minha esposa, Fernanda Vanessa Rechinbach Mattana, pela compreensão e paciência durante todo o período do doutorado.

## **RESUMO**

**Introdução:** O hálux valgo é uma importante causa de dor e desconforto e acomete 28% dos adultos e 37% dos idosos, com predominância na população feminina. Para atingir a cura desta deformidade, faz-se necessário o tratamento cirúrgico, cuja principal razão é o tratamento da incapacidade relacionada à dor (IRD). No entanto, um ano após a cirurgia de hálux valgo, dor crônica moderada a grave persiste em 21% em repouso e 43% durante a caminhada. Esta resposta anormal faz parte dos sintomas que constitui a síndrome de sensibilização central (SSC), a qual é decorrente de um processo de neuroplasticidade mal adaptativa. Pacientes sensibilizados, não só têm uma maior propensão a desenvolver dor persistente pós-operatória como também experenciam uma dor pós-operatória mais intensa em comparação com pacientes não sensibilizados, devido à amplificação da resposta a estímulos nociceptivos e disfunção dos sistemas inibitórios. Relacionadas ao processo de alterações neuroplásticas, encontramos proteínas tais como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Esta neurotrofina participa do processo de LTP, mecanismo de neuroplasticidade que sustenta o processo de memória dolorosa. O aumento de BDNF incrementa a LTP, enquanto que a redução de seus níveis atenua este fenômeno. Portanto, a relação de níveis de BDNF com a severidade da doença pode confirmar a influência sistêmica desse biomarcador em estados de dor sustentada. A fim de alterar a neuroplasticidade mal adaptativa induzida pela dor a longo prazo, a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), uma técnica não invasiva, que visa à modulação do sistema nervoso central para controle da dor, pode se tornar uma opção terapêutica. No entanto, ainda não foi explorado o efeito da ETCC aplicada no período pré-operatório com intuito de melhorar o controle da dor pós-operatória de pacientes sensibilizadas e melhorar a reabilitação pós-operatória dessas pacientes. Neste estudo optou-se pelo uso da ETCC pelo seu potencial de contra regular as alterações

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

neuroplásticas mal adaptativas associadas à dor crônica. **Objetivo:** Avaliar o efeito da ETCC pré-operatória comparada ao ETCC-sham no controle da dor e reabilitação em pacientes com artralgia da 1ªAMF submetidas a tratamento cirúrgico de hálux valgo. **Método:** Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, em paralelo, controlado com *sham* que incluiu 40 pacientes do sexo feminino, entre 18 e 70 anos, candidatas a tratamento cirúrgico de hálux valgo sob técnica combinada de Chevron e Akin por artralgia da 1ªAMF. As pacientes foram randomizadas e divididas em dois grupos que receberam duas sessões de 20 minutos de ETCC-ativa(a) ou ETCC-sham(s) no período pré-operatório. A estimulação foi feita por corrente contínua de 2mA através do eletrodo anodal sobre o córtex motor primário (M1) e o catodal sobre a área supraorbital contralateral. Os desfechos avaliados foram: escores de dor na EAV(0-10), consumo analgésico, IRD avaliada pela B-PCP:S, função do sistema modulador descendente da dor, avaliada pelo teste CPM e os níveis séricos e líquóricos de BDNF. **Resultados:** O grupo ETCC-a apresentou escores mais baixos na escala Análogo Visual de Dor [EAV(0-10)] em repouso e durante a caminhada ( $P < 0,001$ ). Em repouso, a diferença entre os dois grupos foi de 2,13cm (95% IC = 1,59 a 2,68), enquanto durante a caminhada foi de 1,67cm (IC 95% = 1,05 a 2,28). O grupo ETCC-a, quando comparado ao grupo ETCC-s mostrou menor necessidade de doses analgésicas diárias com média de 1,37 (0,63) contra 1,81 (0,64) doses respectivamente ( $P < 0,001$ ). A ETCC ativa também obteve maior melhora da IRD que a ETCC sham, conforme demonstrado pela maior redução na *Brazilian Profile of Chronic Pain: Screen* (B-PCP:S) (diferença média de 9,41 pontos, IC95% = 0,63 a 18,21) e ainda, aumentou a função do sistema modulador descendente da dor durante o teste da modulação condicionada de dor (CPM) com um tamanho de efeito médio. O aumento da função desse sistema representa a reversão das alterações neuroplásticas mal adaptativas promovidas pela dor crônica. **Conclusão:** Duas sessões de ETCC anódica

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

aplicadas sobre M1 no pré-operatório melhorou a dor pós-operatória, como demonstrado pela redução dos escores de dor, consumo de analgésicos e IRD. Além disso, sugere-se que os efeitos da ETCC pré-operatória nestes desfechos envolvem a melhora da função dos sistemas moduladores descendentes da dor e mecanismos de neuroplasticidade conforme mensurados pelo BDNF.

**Palavras-chave:** hálux valgo, artralgia crônica, ETCC, dor pós-operatória, BDNF.

**Registro no [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov):** NCT02360462



**ABSTRACT**

**Introduction:** Hallux valgus, is an important cause of feet pain and discomfort and affects 28% of adults and 37% of elderly, predominantly in female population. To achieve the deformity heal, surgical treatment is needed, which main goal is to treat incapacity related to pain (IRP). However, one year after hallux valgus surgical treatment, moderate to severe chronic pain persists in 21% during rest and 43% during walking. This abnormal response is part of the symptoms that constitute central sensitization syndrome (CSS), which is due to a maladaptive neuroplasticity process. Sensitized patients, not only are more likely to develop postoperative persistent pain, but also experience more intense postoperative pain comparing to non-sensitized patients, due to the amplification of nociceptive inputs and inhibitory systems dysfunction. Related to neuroplasticity process, proteins such as brain neurotrophic factor (BDNF) are found. This neurotrophin participates in the LTP process, a mechanism of neuroplasticity that sustains the process of pain memory. The increase of BDNF increases the LTP, while the reduction of its levels attenuates this phenomenon. Therefore, the relationship of BDNF levels with disease severity may confirm the systemic influence of this biomarker on sustained pain states. In order to alter long-term pain-induced maladaptive neuroplasticity, transcranial direct current stimulation (tDCS), a non-invasive technique, which aims for the central nervous system modulation for pain control, may become a therapeutic option for postoperative pain. However, the effect of tDCS applied in the preoperative period has not been explored yet with the intent of improving the postoperative pain control in sensitized patients, neither in postoperative rehabilitation. In this study, it was chosen to use tDCS due to its potential to counter-regulate the maladaptive neuroplastic alterations associated to chronic pain. **Objective:** to evaluate the effect of preoperative tDCS compared to tDCS-sham in the pain control and in the rehabilitation of patients with

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

arthralgia of the first metatarsalfalangeal articulation submitted to hallux valgus surgical correction. **Method:** it is a randomized, double-blinded, placebo-sham controlled clinical trial, which includes 40 female patients, between 18 and 70 years old, candidates to hallux valgus surgical treatment by combined Chevron + Akin osteotomy due to arthralgia of the first metatarsalfalangeal articulation. The patients were randomized and divided into two groups that were treated with two tDCS or tDCS-sham sessions of 20 minutes each in preoperative period. The stimulation was done by 2mA continuous current through the anodal electrode on the primary motor cortex (M1) and the catodal on the contralateral supraorbital area. The outcomes were: VAS(0-10) scores, analgesic consumption, DRP assessed by the B-PCP: S, the function of the descending pain modulator system, assessed by the CPM test and the serum and CSF levels of BDNF. **Results:** a-tDCS group showed lower scores on Visual Analogue Scale [VAS(0-10)] at rest and during walking ( $P < 0.001$ ). At rest, the difference between both groups was 2.13cm (95%CI=1.59 to 2.68) while during walking was 1.67cm (95%CI=1.05 to 2.28). The a-tDCS group, when compared to s-tDCS, showed reduced need of daily analgesic intake from 1.37 (0.63) to 1.81 (0.64) mean doses, respectively ( $P < 0.001$ ). Active tDCS improved the DRP, as demonstrated by a greater reduction in the Brazilian Profile of Chronic Pain: Screen (B-PCP:S) (mean difference of 9.41 points, 95%CI=0.63 to 18.21) and also increased the function of descending pain modulatory system (DPMS) during conditioned pain modulation (CPM-task), with a medium size effect. The increased function of this system represents the reversal of maladaptive neuroplastic changes promoted by chronic pain. **Conclusion:** Two preoperative anodic tDCS sessions applied over M1 improved postoperative pain, as demonstrated by reduction in the pain scores, analgesic consumption and DRP. In addition, these results suggest that the effects of preoperative

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

tDCS on these outcomes involved improving the function of pain modulation systems and neuroplasticity mechanisms as measured by BDNF.

**Keywords:** hallux valgus, chronic arthralgia, tDCS, postoperative pain, BDNF.

**Register in [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov):** NCT02360462

## ÍNDICE

<b>1. Capítulo I. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>01</b>
<b>2. Capítulo II. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>05</b>
<b>2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações.....</b>	<b>05</b>
<b>2.2 Dor crônica – definição.....</b>	<b>07</b>
<b>2.3 Limiar de dor, processamento da dor e sistemas moduladores descendentes da dor.....</b>	<b>10</b>
<b>2.4 Dor crônica do hálux valgo – epidemiologia e fisiologia.....</b>	<b>15</b>
<b>2.5 Modulação condicionada de dor (CPM).....</b>	<b>18</b>
<b>2.6 Sensibilização central e a dor crônica.....</b>	<b>20</b>
<b>2.7 Neuroplasticidade (marcadores, processo e consequência).....</b>	<b>22</b>
<b>2.8 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC).....</b>	<b>26</b>
<b>2.8.1 ETCC – Mecanismo de ação.....</b>	<b>27</b>
<b>2.8.2 ETCC – uso clínico no tratamento da dor e evidências de eficácia.</b>	<b>33</b>
<b>3. Capítulo III. JUSTIFICATIVA, MARCO CONCEITUAL, E OBJETIVOS ....</b>	<b>37</b>
<b>3.1. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>37</b>
<b>3.2. MARCO CONCEITUAL .....</b>	<b>37</b>
<b>3.3. OBJETIVOS.....</b>	<b>40</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>41</b>
<b>4. Capítulo IV. ARTIGO.....</b>	<b>61</b>
<b>5. Capítulo V. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS .....</b>	<b>95</b>
<b>5.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>95</b>
<b>5.2 PERSPECTIVAS FUTURAS.....</b>	<b>98</b>
<b>6. Capítulo VI. ANEXOS .....</b>	<b>99</b>

## **LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1</b> - Estratégia de busca de referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos deste estudo .....	06
<b>Figura 2.</b> Fases do processamento da dor e terapias analgésicas.....	11
<b>Figura 3.</b> Principais vias envolvidas na modulação da dor.....	12
<b>Figura 4.</b> Alterações neuroplásticas provocadas pela dor crônica.....	14
<b>Figura 5.</b> Ilustração da técnica de Chevron.....	16
<b>Figura 6.</b> Ilustração da técnica de Akin.....	17
<b>Figura 7:</b> Explicação esquemática da avaliação do CPM através do calor.....	20
<b>Figura 8.</b> Sensibilização central – mecanismos LTD e LTP.....	21
<b>Figura 9.</b> Mecanismos de ação do ETCC.....	29
<b>Figura 10.</b> Padrão de montagem para estimulação anodal do córtex motor primário.....	36
<b>Figura 11.</b> Resumo do marco conceitual.....	39

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

1ªAMF = primeira articulação metatarso falangeana

AINEs = anti-inflamatórios não esteroidais

AMP = adenosina monofosfato

BDNF = fator neurotrófico derivado do cérebro, do inglês *brain derived neurotrophic factor*

B-PCP:S = escala funcional da dor, do inglês *Brazilian Profile of Chronic Pain: Screen*

CONSORT = *Consolidated Standards of Reporting Trials*

COMT = catechol-O-methyltransferase

CPM = modulação condicionada da dor, do inglês *conditioned pain modulation*

DRt = núcleo reticular dorsal

DNIC = Controle Inibitório Difuso Nociceptivo

EAV ou VAS = escala análogo visual

END = escala numérica da dor

EMTr = estimulação magnética transcraniana repetitiva

ETCC ou tDCS = estimulação transcraniana por corrente contínua

GABA – ácido gama-aminobutírico

HCPA = Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IDATE = escala de ansiedade traço e estado

IRD ou DRP = incapacidade relacionada à dor ou *disability related to pain*

LTP = potenciação de longa duração, do inglês *long-term potentiation*

LTD = depressão de longa duração, do inglês *long-term depression*

M1 = córtex motor primário

NGF = Fator de Crescimento Neural

NMDA = N-metil D-Aspartato

PAG = área periaquedutal cinzenta

QST = teste sensorial quantitativo, do inglês *Quantitative Sensory Test*

RVM = rostroventromedial

SNC = sistema nervoso central

SSC ou CSS = síndrome de sensibilização central

Trk = receptor de tropomiosina

## **APRESENTAÇÃO**

**Esta tese será estruturada em seis capítulos:**

Capítulo I – Introdução

Capítulo II – Revisão sistemática da literatura

Capítulo III – Justificativa, mapa conceitual e objetivos

Referências da revisão da literatura

Capítulo IV – Artigo

Capítulo V – Considerações finais e perspectivas

Capítulo VI - Anexos

## **Capítulo I. INTRODUÇÃO**

As deformidades do antepé, como o hálux valgo, são importantes causas de dor e desconforto para os pés. A prevalência é nitidamente maior na população feminina (Menz & Lord 2001), sugerindo uma possível relação com o tipo de calçado feminino (Coughlin & Jones 2007). O hálux valgo, popularmente conhecido como joanete, pode causar dor sobre a eminência medial da cabeça do primeiro metatarso, geralmente relacionada ao uso de calçados constritivos, os quais induzem a formação de bursite pelo excesso de atrito com a eminência. A dor do pé afeta de 17 a 42% da população (Hawke & Burns 2009; Garrow et al. 2004) adulta, enquanto hálux valgo tem prevalência de 28% na população adulta (Garrow et al. 2004; Roddy et al. 2008) e de 37% na população idosa (Dunn 2004). A cirurgia é o único tratamento para pacientes refratários ao tratamento conservador e sua principal indicação é a incapacidade relacionada à dor (IRD) (Menz & Lord 2001). No entanto, um ano após a cirurgia de hálux valgo, dor crônica moderada a grave persiste em 21% em repouso e 43% durante a caminhada (Remérand et al. 2014). Esta dor persistente após a cirurgia corretiva compreende um estado de resposta anormal aos estímulos nociceptivos com a percepção da dor desproporcional à magnitude do estímulo nocivo. Esta resposta anormal faz parte dos sintomas que constitui a síndrome de sensibilização central (SSC) (Hawke & Burns 2009; Caumo et al. 2016).

A SSC é um conjunto de sintomas que incluem sofrimento psicológico, distúrbios do sono, fadiga, dor, alodinia, hiperalgesia e expansão do campo receptivo (Yunus 2007), que se sobrepõem com muitos distúrbios da dor crônica. Apesar da sobreposição substancial, não há consenso sobre a presença desses sintomas e patologia estrutural. No entanto, independentemente de ter ou não lesão visível, as condições patológicas que cursam com dor crônica compartilham dentre seu conjunto de sintomas, o fenômeno da sensibilização central. Este fenômeno compreende um estado de resposta anormal para estímulos nociceptores, em que a dor surge como consequência de mudanças no sistema nervoso central (SNC) que ampliam a resposta a insumos nociceptivos em muitos sistemas orgânicos e não conseguem suprimir os ruídos da amplificação (Woolf & Salter 2000). As potenciais vias desse fenômeno envolvem o tálamo, a área cinzenta periaquedutal, tronco e medula e serão abordadas posteriormente (ver seção 2.3).

Além de mecanismos fisiopatológicos, queixas clínicas comuns entre SSC e hálux valgo podem explicar o impacto negativo da dor crônica na qualidade de vida relacionada à saúde (Saro et al. 2007; Thordarson et al. 2005; Menz & Lord 2001), a qual pode ser melhorada com o tratamento cirúrgico (Maher & Kilmartin 2011). Assim, estes pacientes



*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

carecem de abordagens para controlar a hiperexcitabilidade em vias de dor para prevenir a dor persistente após cirurgia (Arendt-Nielsen et al. 2010). A fim de alterar a neuroplasticidade mal adaptativa induzida pela dor a longo prazo, a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) pode se tornar uma opção terapêutica. É uma ferramenta terapêutica relativamente barata, não-invasiva, indolor, segura e que permite conduzir estudos duplo-cego (Gandiga et al. 2006). A ETCC utiliza corrente contínua de baixa intensidade (1-2 mA) (Nitsche et al. 2008) direcionada ao escalpo via eletrodos cátodo e ânodo, capaz de produzir alterações na excitabilidade cortical, com longevidade dos efeitos dependente da duração da estimulação. Ela produz alterações tanto em áreas próximas aos eletrodos, como em áreas distantes que têm conexão por vias diretas ou indiretas com a área primariamente estimulada (Auvichayapat & Auvichayapat 2011). Seus efeitos são dependentes da polaridade: a estimulação anódica induz excitabilidade cortical e a estimulação catódica a inibe. Os efeitos são explicados pela modulação do potencial da membrana neuronal vinculado à área estimulada (Raghavan et al. 2008) e a redução da excitabilidade neuronal ocorre pela redução da atividade espontânea celular (Nitsche & Paulus 2000). Esse efeito perdura mesmo após o término do tratamento. A duração das alterações depende do tempo e da intensidade de estimulação (Utz et al. 2010) e estima-se que seja aditivo à repetição dos cursos de estimulação. O efeito duradouro da ETCC deve-se provavelmente ao aumento do *input* pré-sináptico e *up-regulation* do tônus sináptico mediado pelo receptor N-metil D-Aspartato (NMDA) e dependente da síntese de proteína, modificações na concentração de adenosina monofosfato (AMP) cíclico intracelular e do influxo da corrente de cálcio intracelular. Estes processos fazem parte dos fenômenos de *long-term potentiation* (LTP) e *long-term depression* (LTD) (Auvichayapat & Auvichayapat 2011; Nitsche & Paulus 2000; Utz et al. 2010; Liebetanz et al. 2006). A LTP corresponde a um processo de facilitação do sistema nervoso enquanto a depressão de longa duração LTD enfraquece a transmissão sináptica.

Considerando a dor crônica uma condição associada à neuroplasticidade mal adaptativa e não uma simples reação a determinados tipos de estímulos, tratamo-la como uma experiência complexa, um fenômeno multidimensional que inclui componentes cognitivos, sensorio-discriminativos, emocionais, motivacionais e sociais mediado por mecanismos diferentes e processado em uma extensa rede cortical e infra-cortical (Loeser & Melzack 1999; Casey 1999). Os circuitos envolvidos no processamento da dor em níveis cortical e infra-cortical, assim como os mecanismos celulares e moleculares subjacentes a este processamento tiveram substancial avanço nas últimas décadas. Esta

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

evolução do conhecimento dos mecanismos neurobiológicos, conjuminada ao conceito de que dor crônica é um processo que envolve neuroplasticidade mal adaptativa, permitiu que, o encéfalo em conjunto com a medula espinhal, fosse considerado sistema ativo que filtra, seleciona e modula as aferências nociceptivas. Com o avanço na tecnologia dos exames de imagem, foi possível identificar regiões constantemente ativadas no processo nociceptivo agudo, como córtex somatossensorial primário e secundário, córtex insular, córtex pré-frontal, cíngulo anterior e tálamo (Tracey & Mantyh 2007; Talbot et al. 1991; Ploner & Schnitzler 2004). Também foi possível identificar proteínas relacionadas a esse processo tais como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e a S100 $\beta$ .

O BDNF é uma neurotrofina abundantemente expressa em encéfalo adulto e em medula espinhal, desempenhando um importante papel na regulação do limiar de dor inflamatória e da hiperalgesia secundária (Zhou et al. 2006). Esta neurotrofina regula a integridade e diferenciação dos neurônios durante o desenvolvimento, incluindo o processo de plasticidade neuronal. A secreção do BDNF no SNC é modificada por acometimentos diversos, tais como estresse, isquemia, hipoglicemia, depressão e dor (da Silva Moreira et al. 2015). Esta neurotrofina participa do processo de LTP, mecanismo de neuroplasticidade que sustenta o processo de memória dolorosa (Kossel et al. 2001). O aumento de BDNF incrementa a LTP, enquanto que a redução de seus níveis atenua este fenômeno. Portanto, a relação de níveis séricos de BDNF com a severidade da doença pode confirmar a influência sistêmica desse biomarcador em estados de dor sustentada. Outra proteína secretada predominantemente pelos astrócitos, que atua como fator neurotrófico e modula a plasticidade sináptica é a proteína S100 $\beta$ . Ela pode ter um efeito dual, trófico e tóxico. Baixas concentrações parecem incrementar cascatas neurotróficas de crescimento e diferenciação celular, enquanto altas concentrações incrementam o processo inflamatório e a toxicidade celular. A proteína S100 $\beta$ , é um marcador que participa da regulação do metabolismo energético, regulação do ciclo, crescimento, diferenciação e motilidade celular (Marenholz et al. 2004). Os efeitos das técnicas neuromodulatórias envolvem a secreção de neurotrofinas (BDNF, S-100 $\beta$ ), as quais são marcadores de processos tanto disfuncionais quanto do efeito terapêutico. A neuromodulação, seja por meio da estimulação central ou periférica (exemplo acupuntura ou eletroacupuntura), tem seu efeito mediado pela mudança dos processos de neuroplasticidade, a qual é mensurável de maneira indireta pelos níveis de BDNF e S-100B. De acordo com estudo recente usando eletroacupuntura para tratamento de cefaléia crônica tensional, observamos que os níveis de BDNF continuaram aumentando mesmo

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

após o término da estimulação ativa, mas não após o término da estimulação sham (Chassot et al. 2015). Isso sugere que a neuromodulação exerce um efeito indutor que perdura além do tempo da aplicação da intervenção.

A eficácia da ETCC anodal aplicada ao córtex motor primário no tratamento de síndromes dolorosas crônicas tais como fibromialgia (Fregni et al. 2006; Antal et al. 2010), lesão medular (Mehta et al. 2015) e dor pélvica crônica (Fenton et al. 2009), dentre outras, tem sido demonstrado em ensaios clínicos (Fenton et al. 2009; Hagenacker et al. 2014; Fregni et al. 2005; Kim et al. 2013; Mori et al. 2010; Volz et al. 2016; Auvichayapat et al. 2012), e meta-análise (Hou et al. 2016). Além do efeito na dor crônica, a ETCC aumentou os limiares de dor em modelo de dor experimental em indivíduos saudáveis (Reidler et al. 2012), e em estudos experimentais com animais, reverteu a hiperalgesia induzida pelo estresse crônico (Spezia Adachi et al. 2012) e pela dor crônica inflamatória articular (Laste et al. 2012). No contexto perioperatório, estudos de pequeno porte têm demonstrado o potencial benefício das técnicas de neuroestimulação. Como exemplo, temos o estudo que avaliou o efeito de uma única sessão de estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) em pacientes submetidos ao bypass gástrico, o qual demonstrou que os pacientes tratados tiveram redução no consumo de opioides no período pós-operatório (Borckardt et al. 2006). A redução no consumo de opioides com o uso da ETCC foi demonstrada em cirurgias da coluna lombar (Dubois et al. 2013; Glaser et al. 2016; J.J. et al. 2013) e no pós-operatório de artroplastia total de joelho (Borckardt et al. 2013). Uma única sessão de 20 minutos aplicada logo após procedimentos endoscópicos teve impacto na redução do consumo de opioides no pós-operatório destes procedimentos (Borckardt et al. 2011). A incidência de efeitos adversos da ETCC é baixa, e inclui: cefaléia, tontura, náusea, sensação de coceira, eritema ou irritação cutânea no local de aplicação dos eletrodos (Brunoni et al. 2011). No entanto, ainda não foi explorado o efeito da ETCC em indivíduos com dor crônica persistente, tendo como alvo a contra regulação dos sintomas da SSC e com isso a melhora da dor e da reabilitação pós-operatória. Neste estudo optou-se pelo uso da ETCC para estimular o córtex motor primário por ter eficácia demonstrada em síndromes dolorosas, por ser uma técnica não invasiva, apresentar baixo custo, fácil aplicação e, sobretudo, pelo seu potencial de contra-regular as alterações neuroplásticas mal adaptativas associadas à dor crônica.

Testou-se, portanto, a hipótese de que duas sessões de ETCC pré-operatórias, em comparação com o tratamento sham, poderia melhorar o controle da dor pós-operatória, e se a secreção do BDNF poderia predizer o seu efeito terapêutico na dor pós-operatória.

## **Capítulo II. REVISÃO SISTEMATIZADA DA LITERATURA**

### **2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações**

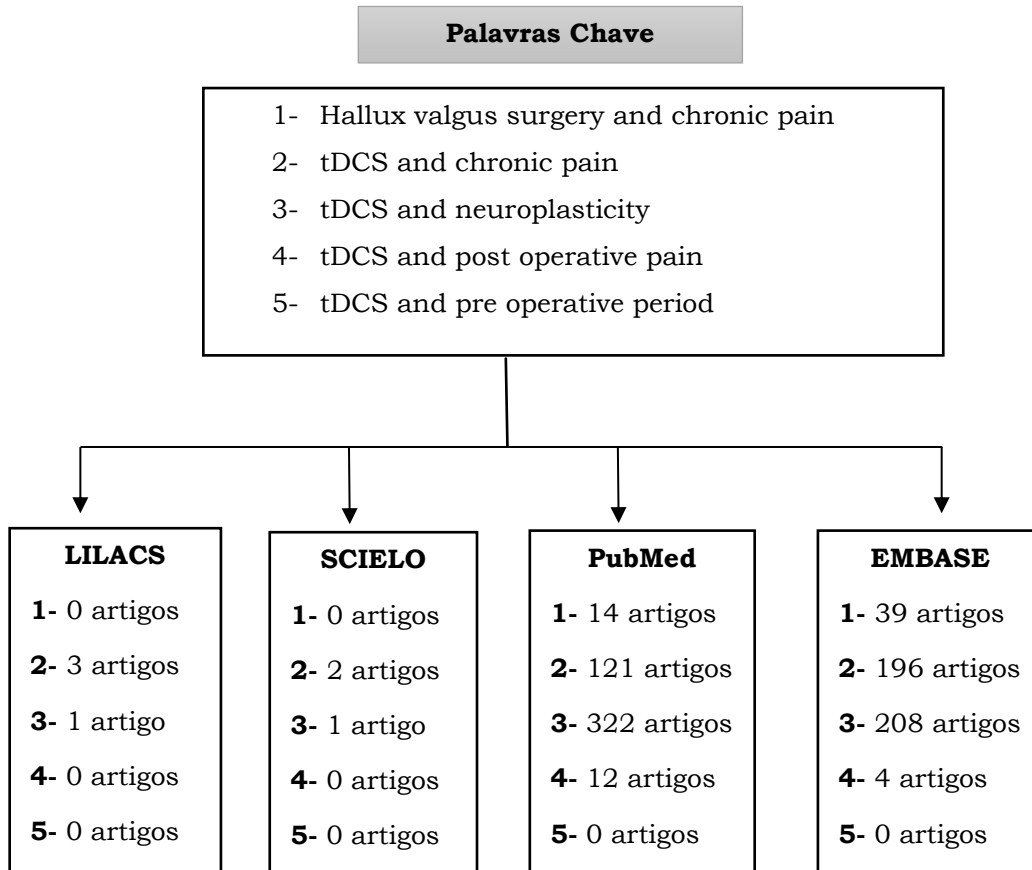
Nesta revisão sistematizada da literatura, referente ao fator e ao desfecho de interesse estudados e apresentados nesta tese, abordou-se aspectos sobre a relação entre a dor crônica e sensibilização central, cirurgia e a ETCC. Considerando que a cirurgia de hálux valgo foi o modelo utilizado para o estudo do efeito terapêutico da ETCC na modulação de processos envolvidos na neuroplasticidade mal-adaptativa associados a dor crônica persistente e na dor e reabilitação pós-operatórias, refinou-se a busca com a inclusão do termo “cirurgia de hálux valgo”. A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: MEDLINE (site PubMed), EMBASE, SCIELO, Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações. Artigos de revisão e livros-textos foram utilizados para a construção do racional teórico sobre conceitos, mecanismos e processos.

As referências bibliográficas dos artigos identificados foram revisadas para localizar outras não contempladas na busca. No site PubMed, EMBASE e SCIELO foram realizadas buscas através dos termos *hallux valgus surgery*, *chronic pain*, *neuroplasticity*, *post operative pain*, *pre operative pain* e *tDCS*. Com o cruzamento das palavras-chave *hallux valgus surgery* e *chronic pain*, foi gerado um pool de 14 artigos no PUBMED, 39 no EMBASE, nenhum no LILACS e nenhum no SCIELO. Do cruzamento dos termos *tDCS* e *chronic pain*, um pool de 121 artigos no PUBMED, 196 no EMBASE, 3 no LILACS e 2 no SCIELO; dos termos *tDCS* e *neuroplasticity*, um pool de 322 artigos no PUBMED, 208 no EMBASE, 1 no LILACS e 1 no SCIELO; dos termos *tDCS* e *post operative pain*, um pool de 12 artigos no PUBMED, 4 no EMBASE, nenhum no LILACS e nenhum no SCIELO; do cruzamento dos termos *tDCS* e *pre operative period* não foram encontrados artigos em nenhum dos bancos de dados. Do banco de teses, foram localizadas

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

19 teses com o tema tDCS. Para apresentar o tema, usamos a revisão sistematizada esquematizada na figura 1.

**Figura 1** - Estratégia de busca de referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos deste estudo.



## **2.2 Dor crônica - definição**

Definir dor não é uma tarefa simples. A visão clássica simplista proposta por Descartes de que a injúria ativa receptores específicos que levam a informação até o sistema nervoso central foi muito aprimorada e atualmente assume-se que nem sempre a dor é proporcional ao dano, o que torna a sensação dolorosa uma sensação com grande variabilidade individual, dependente de diversos fatores, entre eles genética e gênero (Norbury et al. 2007). Melzack e Wall, com a teoria do portão e sua ênfase nos mecanismos de modulação, propiciaram a contribuição mais revolucionária para o entendimento da dor. Essa teoria consagrou o cérebro como um sistema ativo que filtra, seleciona e modula as aferências nociceptivas (Melzack & Wall 1967). Posteriormente, a medula espinhal também passou a ser considerada sede de modulação dinâmica.

Em 1999, Melzack lançou a teoria da neuromatriz, segundo a qual o processo doloroso ativa múltiplas áreas cerebrais. Segundo Melzack, é possível distinguir três componentes da dimensão psicológica na dor: sensório-discriminativo, definido como a capacidade de analisar a natureza, intensidade e duração do estímulo nociceptivo; motivacional-afetivo, que determina o caráter aversivo da experiência dolorosa; cognitivo-estimativo, incluindo atenção e expectativa relacionada com a situação imediata ou anterior (Melzack & Wall 1967) e em 2015 foi introduzido o componente social da dor (Eisenberger 2015).

O processo de percepção da dor é complexo e envolve componentes neurofisiológicos, cognitivos e afetivos, o que explica a ampla variação na sensibilidade dolorosa entre indivíduos ou em um mesmo paciente em oportunidades distintas, bem como a presença de dor na ausência de lesão tecidual, como acontece com frequência em alguns tipos de dor neuropática e dor central, ou seja, uma experiência dolorosa pode ocorrer sem uma aferência nociceptiva primária, demonstrando a possibilidade de

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

independência do processamento central em relação à injúria e dor (Melzack 2001). Essa variabilidade decorre da interação de parâmetros biológicos e psicológicos que envolvem inúmeras proteínas implicadas nos diferentes estágios do processamento do sinal nociceptivo, desde a transdução até a percepção (ver fases do processamento da dor na Figura 2). A variabilidade na sensibilidade dolorosa e na expressão da dor crônica pode ser parcialmente explicada pela interação de diferentes genes entre si com fatores ambientais. Da mesma forma, os polimorfismos genéticos podem explicar parcialmente os mecanismos da relação entre percepção de dor e genética. Os genes apresentam inúmeras variações a partir dos polimorfismos genéticos de base única com alteração da expressão de proteínas e receptores implicados na sensibilidade à dor. A variabilidade na dor experimental, por exemplo, é explicada pelos polimorfismos no gene da COMT (catechol-O-methyltransferase) e do receptor opioide (Stefani 2012). As mensurações de dor também sofrem influência do gênero devido a múltiplos mecanismos biopsicossociais, incluindo os hormônios sexuais, função do sistema opioide endógeno, fatores genéticos, capacidade de lidar com a dor, catastrofismo e até mesmo as diferenças nos papéis sexuais (Stefani 2012). Em diferentes estados dolorosos, os homens apresentam menos dor que as mulheres, tanto que a prevalência de dor pélvica crônica e síndrome do cólon irritável são maiores em mulheres. As mulheres apresentam maiores escores de dor em estudos experimentais e limiares de dor menores tanto na dor à pressão quanto na sensibilidade térmica. As variações hormonais parecem ser responsáveis por tais diferenças entre os sexos (Stefani 2012).

A dor é classificada de acordo com sua duração temporal em aguda ou crônica, sendo considerada crônica quando dura ou recorre por mais de 3 a 6 meses (Treede et al. 2015). Por outro lado, considerando os mecanismos fisiopatológicos, classifica-se em três amplas categorias: dor nociceptiva somática e visceral, dor neuropática e dor central, a

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

qual inclui a dor psicogênica quando há predominância de fatores psicológicos. Esta última é considerada controversa, porém, é reconhecido o fato de que o estado psicológico do paciente contribui significativamente para a queixa de dor e sofrimento.

Pacientes portadores de dor crônica sofrem alterações do sistema nervoso quanto à localização e à expressão de canais iônicos, de receptores e de sinapses nervosas. As mudanças da distribuição e da cinética de neurotransmissores e de neuromediadores permitem que os neurônios centrais ou periféricos atinjam o limiar para despolarização mais precocemente, gerando descargas ectópicas que se amplificam e ativam células vizinhas. Pode-se inferir, então, que a dor crônica é um estado de constante facilitação da condução nervosa, quando estímulos que outrora inócuos podem ser interpretados como dor (alodínia) ou quando a resposta ao estímulo doloroso não é proporcional à intensidade da agressão (hiperalgesia) (Rocha et al. 2007). Este processo envolve mecanismos de neuroplasticidade como formação dendrítica, remodelação sináptica, LTP, desenvolvimento axonal, extensão neurítica, sinaptogênese e neurogênese, pelos quais o encéfalo se adapta e responde a uma variedade de estímulos internos e externos (Manji & Duman 2001).

O manejo insatisfatório da dor crônica reflete-se nas observações de que uma redução de 50% ou mais na dor é alcançada em apenas 30% a 40% dos pacientes com dor crônica (Finnerup et al. 2010; Backonja et al. 2006). É evidente que aprimorar os tratamentos da dor crônica deve ser uma importante prioridade médica.



### **2.3 Limiar de dor, processamento da dor e sistemas moduladores descendentes da dor.**

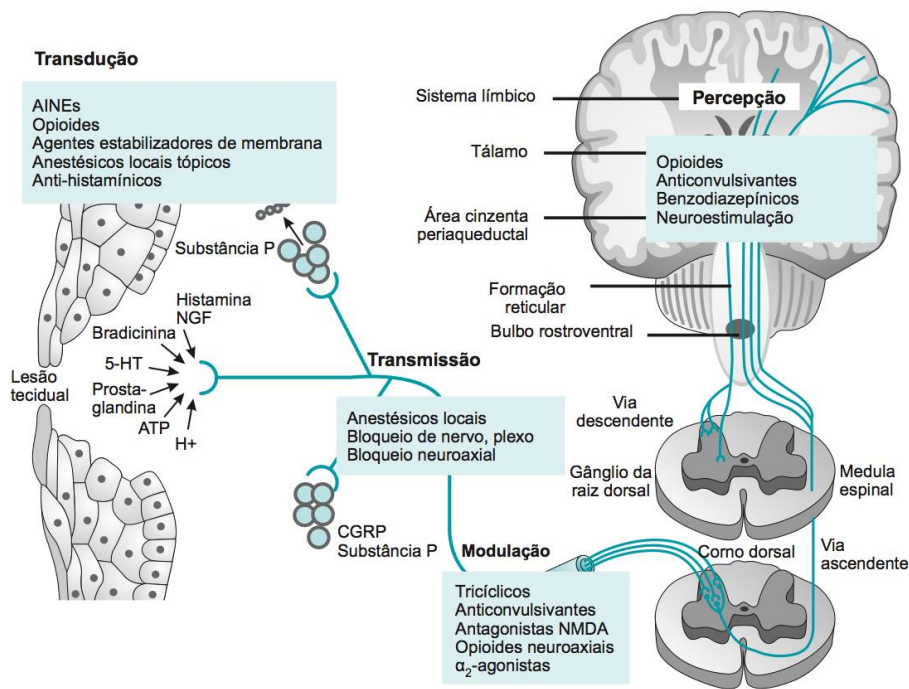
O limiar de dor é a intensidade mínima de estímulo que é percebido como dor. No processo de reconhecimento da dor, a lesão tecidual periférica inicia um ciclo de eventos que irão interligar a periferia às vias centrais. Os nociceptores são terminações nervosas aferentes livres, distribuídas amplamente nos tecidos superficiais, profundos e vísceras, compostas por fibras mielinizadas A- $\delta$  e fibras não mielinizadas do tipo C. Essas terminações nervosas enviam projeções axonais para o interior do corno dorsal da medula espinhal, onde realizam sinapse com neurônios aferentes de segunda ordem. Estes, por sua vez, cruzam para o lado contralateral da medula espinhal e ascendem para o nível do tálamo. No tálamo, os neurônios de segunda ordem fazem sinapse com os neurônios de terceira ordem, que enviam projeções axonais para o córtex sensorial (Basbaum 1984).

O processamento do estímulo doloroso pode ser dividido em quatro fases: transdução, transmissão, modulação e percepção. Na transdução, o estímulo doloroso periférico é convertido em potencial de ação pelos nociceptores, ativando terminações nervosas e células inflamatórias, o que resulta em vasodilatação, extravasamento de proteínas plasmáticas e liberação de diversas substâncias que causam dor. É nessa fase que agem os anestésicos locais tópicos, anti-histamínicos, opióides, agentes estabilizadores de membrana e medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Na sequência, a fase de transmissão consiste na condução do potencial de ação da periferia até o córtex cerebral. Ocorre através dos neurônios de primeira, segunda e terceira ordem localizados no gânglio da raiz dorsal, no corno dorsal da medula e tálamo respectivamente. Nessa fase, agem os anestésicos locais. A modulação consiste na alteração (ampliação ou inibição) da transmissão neural aferente ao longo da via da dor por influências locais ou superiores. O corno dorsal da medula é o sítio mais comum da

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

modulação da dor, onde diversos neurotransmissores, aminoácidos e neuropeptídeos são liberados pelos terminais dos neurônios aferentes primários e onde agem os anticonvulsivantes, antagonistas NMDA, opióides neuroaxiais, tricíclicos e  $\alpha_2$ -agonistas. A última fase é a percepção, que é a representação cerebral da dor em suas dimensões. Ocorre integração dos estímulos com áreas do córtex somatossensorial e límbico (Bourne et al. 2014). É nessa última fase que agem os opióides, os anticonvulsivantes, os benzodiazepínicos e a neuroestimulação, que abrange o objeto de estudo dessa tese, a ETCC. (figura 2)

**Figura 2.** Fases do processamento da dor e terapias analgésicas. (Gamermann, et al., 2017)



A modulação da dor provavelmente existe na forma de um circuito modulador de dor descendente com aferências que surgem em múltiplas áreas, incluindo o hipotálamo, amígdala e o córtex cingulado anterior rostral, alimentando a área cinzenta periaquedutal do interior cerebral e com eferências da área cinzenta periaquedutal para a medula. Os

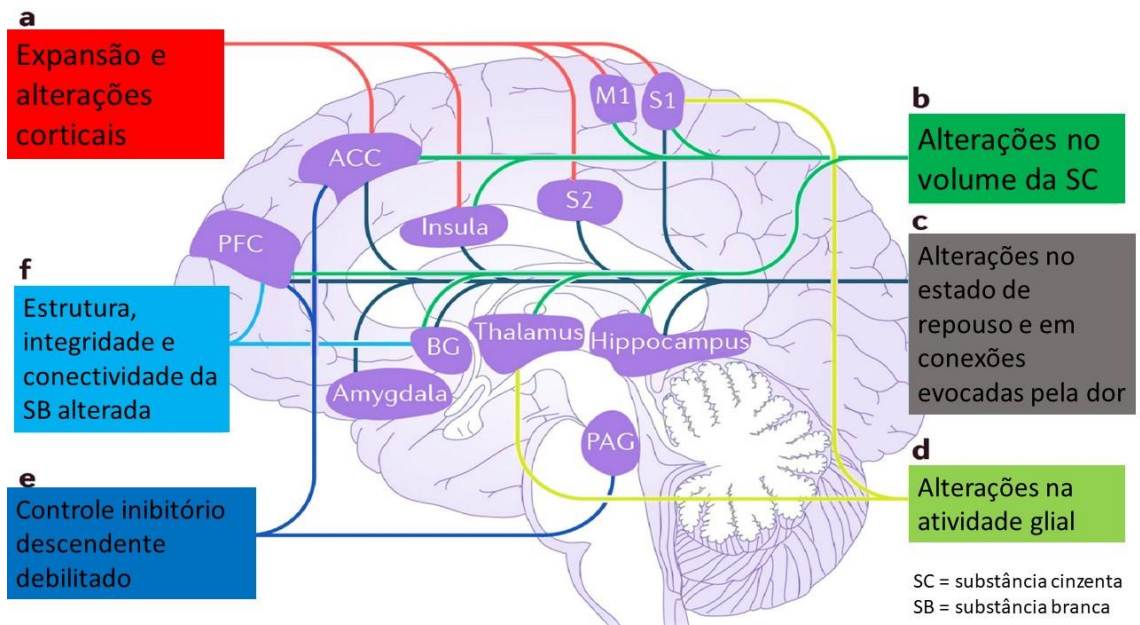


*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

periaquedutal cinzenta (PAG) do mesencéfalo. As projeções descendentes do DRt são um componente crítico da via de Controle Inibitório Difuso Nociceptivo (DNIC). Projeções rostrais do tálamo visam áreas que incluem regiões corticais e amígdala. A parte capsular lateral do núcleo central da amígdala (CeA) ("amígdala nociceptiva") recebe aferências nociceptivas do tronco encefálico e da medula espinhal. As aferências do tálamo e do córtex entram através da amígdala lateral (LA) e basolateral (BLA). O CeA envia conexões para regiões corticais e para o tálamo, nas quais as percepções cognitivas e conscientes da dor são integradas. A modulação descendente da dor é mediada através de projeções para o PAG, que também recebe aferências de outras regiões, incluindo o hipotálamo (não demonstrado), e se comunica com o núcleo RVM, bem como com outros núcleos medulares que enviam projeções descendentes para o corno dorsal da medula através do funículo dorsolateral. O locus coeruleus (LC) noradrenérgico recebe aferências do PAG, se comunica com o RVM e envia projeções descendentes inibitórias noradrenérgicas para a medula espinhal. As projeções de spinopetal antinociceptivas e pronociceptivas do RVM modulam positivamente e negativamente as aferências nociceptivas e proporcionam um sistema endógeno de regulação da dor. Os tratos ascendentes (vermelhos) e descendentes (verdes) são mostrados esquematicamente. As áreas rotuladas "i-iv" no diagrama pequeno correspondem aos detalhes rotulados do diagrama maior.

A dor crônica é responsável por uma série de alterações neuroplásticas mal adaptativas, incluindo a disfunção do sistema modulador descendente, que acarreta em um aumento aparente da sensação dolorosa. Essas alterações foram reunidas na Figura 4.

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*



**Figura 4.** Alterações neuroplásticas provocadas pela dor crônica. Fonte: (Kuner, R, et al. 2017).

Conforme a teoria da neuromatriz de Melzack vista anteriormente, o processo doloroso ativa múltiplas áreas cerebrais. E, conforme estudos de imagem, o córtex somatossensorial primário e secundário, o córtex insular, o córtex pré-frontal, o córtex cingulado anterior e o tálamo são constantemente ativados no processo de nocicepção aguda. Portanto, deve-se considerar o conceito da matriz de dor não como uma via regulamentar rígida, mas sim uma coleção de áreas cerebrais que estão envolvidas em funções neurológicas, incluindo cognição, emoção, motivação e sensação dolorosa. Essas áreas, atuando juntas no contexto da modulação da nocicepção, parecem dar origem à experiência nociceptiva (Tracey & Johns 2010). Observa-se que as drogas analgésicas, bem como a expectativa, a distração, o contexto emocional e outros fatores envolvem vários nós da matriz da dor que modulam a experiência nociceptiva.

#### **2.4 Dor crônica do hálux valgo – epidemiologia e fisiologia**

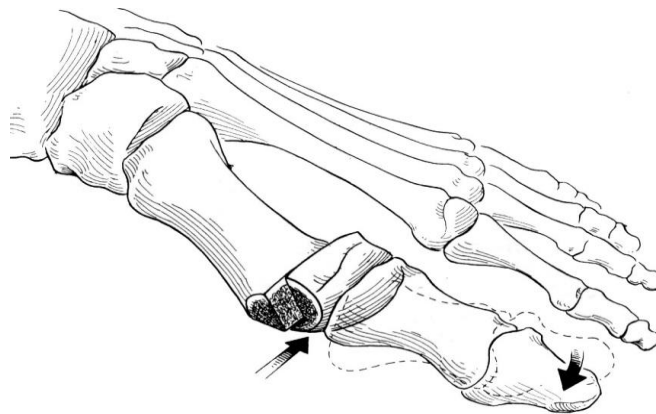
Conforme mencionado anteriormente, a dor do pé afeta de 17 a 42% da população (Hawke & Burns 2009; Garrow et al. 2004) adulta, enquanto hálux valgo tem prevalência de 28% na população adulta (Garrow et al. 2004; Roddy et al. 2008) e de 37% na população idosa (Dunn 2004). A dor é constituída de uma série complexa de experiências emocionais, psíquicas e sensoriais desagradáveis, que determinam respostas autonômicas, reações psicológicas e comportamentais, resultantes de uma lesão tecidual. A fisiopatologia da dor envolve dois aspectos fundamentais: a dor como sensação específica, ligada a estruturas neurofisiológicas distintas, e a dor como sofrimento relacionado com os determinantes psicológicos da expressão dolorosa. Este último componente caracteriza-se pelo afeto desagradável ou sofrimento que geralmente acompanha a sensação dolorosa, e pelo componente emocional, seja ele psicológico ou somático. Envolve as reações básicas de fuga ou luta, além dos sentimentos de medo, ansiedade, raiva e de desordens do humor como a depressão (Campbell et al. 2003). Nos portadores do hálux valgo, a dor é crônica, nociceptiva somática e persistente.

Alguns portadores de hálux valgo toleram a dor gerada pela presença da deformidade ao adequar seus calçados para um formato mais favorável. Os calçados com uma câmara anterior larga e alta podem ser os mais eficazes para esse fim. Inúmeros dispositivos com o intuito de proteção da deformidade já foram disponibilizados no mercado com o intuito de redução dos sintomas, tornando possível a abordagem conservadora, porém nenhum deles é capaz de corrigir a deformidade de maneira definitiva. Dessa forma, para atingir a cura da deformidade, faz-se necessário o tratamento cirúrgico.

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

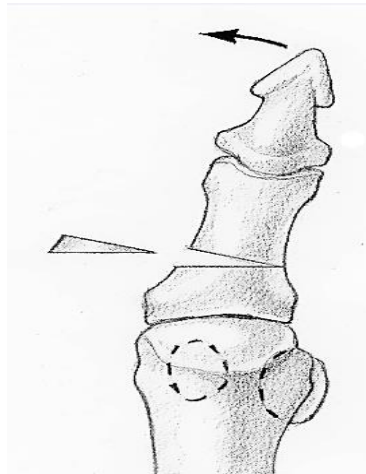
Os primeiros relatos de uma osteotomia distal da cabeça do metatarso são de 1881, por Riverdin, o qual descreveu uma osteotomia subcapital com cunha de subtração para a correção do hálux valgo. A osteotomia de Chevron é uma das técnicas mais comuns para o tratamento cirúrgico do hálux valgo leve e moderado (Figura 5) e foi descrita em 1976 (Schneider et al. 2004). Em seus primeiros relatos não foi mencionada nenhuma necessidade de fixação. Assim, sugeriu-se que o formato da osteotomia e a impactação da cabeça esponjosa sobre o eixo do primeiro metatarso traria estabilidade suficiente. Essa técnica é contraindicada naqueles pacientes que apresentam artrose da 1ª AMF do pé acometido e têm instabilidade metatarso-cuneiforme.

**Figura 5.** Ilustração da técnica de Chevron



Posteriormente, para aumentar a indicação para esta osteotomia tecnicamente simples, foram adicionadas fixação interna, associação com liberação das estruturas laterais da cabeça metatarsal e até outras osteotomias realizadas concomitantemente (Schneider et al. 2004). Opcionalmente, com o intuito de “potencializar” a correção do hálux valgo, associa-se uma segunda osteotomia, a osteotomia de Akin (Tollison & Baxter 1997), a qual é realizada na falange proximal do hálux, subtraindo-se uma cunha de base medial (Figura 6).

**Figura 6.** Ilustração da técnica de Akin



A osteotomia de Akin, também realizada com uma única incisão longitudinal medial, permite o alinhamento no eixo do hálux mesmo quando existe acentuada inclinação lateral da cabeça em relação à diáfise do primeiro metatarso. Nestes casos o eixo do hálux é corrigido de forma espúria, mas o resultado clínico é amplamente satisfatório, tanto do ponto de vista estético quanto funcional. A combinação dessas técnicas permite, também, a correção da deformidade rotacional do hálux. Durante a execução da osteotomia transversa na base da falange proximal é possível girar o hálux no sentido contrário e corrigir a pronação excessiva (Tollison & Baxter 1997). Os cuidados pós-operatórios e o período de recuperação das técnicas combinadas são similares ao da técnica de Chevron isolada.

Ambas osteotomias (Chevron e Akin) são realizadas pela mesma incisão, que deve ser aplicada no aspecto medial do antepé, desde a falange proximal do hálux até o terço distal do primeiro metatarso. Na região mais distal da incisão, aborda-se a falange proximal do hálux em um plano subperiosteal, retira-se uma cunha de base medial com espessura suficiente para completar a correção do hálux valgo, tornando o hálux completamente alinhado com o primeiro raio. Posteriormente, procede-se a fixação com o mesmo tipo de implante. Com efeito, deve-se tomar um cuidado maior ao suturar e



*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

retensionar a cápsula articular do primeiro metatarso. Afinal, a tensão excessiva pode gerar restrição da mobilidade e artrose, ao mesmo tempo em que a tensão insuficiente pode facilitar a recidiva da deformidade (Tollison & Baxter 1997; Trnka et al. 2000).

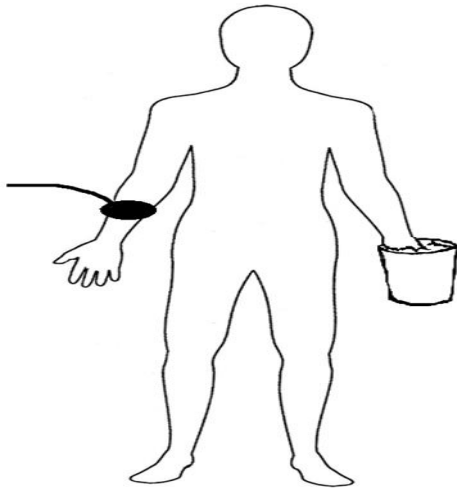
Por último, é importante enfatizar que a indicação cirúrgica de correção do hálux valgo durante a realização deste trabalho não incluiu casos com objetivos de correção estética. Tal procedimento é indicado quando se tem artralgia crônica da 1ªAMF ou incapacidade do uso de calçados devido a artralgia. Sendo assim, todos os pacientes abordados para o estudo proposto foram pacientes portadores de dor crônica. O fato de múltiplas modalidades terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas fornecerem apenas alívio modesto da dor crônica e não modificarem os processos da neuroplasticidade disfuncional subjacente em pacientes com dor crônica aumenta a possibilidade da persistência da dor mesmo com o reparo da anatomia. Especialmente nas duas últimas décadas, tem crescido o número de publicações com técnicas que se valem da via cortical para modular a dor por meio de um mecanismo do tipo *top-down*. Curiosamente, este tipo de modulação da atividade cortical pode ser alcançada de forma não invasiva com o uso da ETCC, como será descrito posteriormente no curso deste texto, a qual foi indicada com o intuito de produzir efeitos terapêuticos duradouros na dor crônica por exercer seu efeito por meio da indução de mudanças na plasticidade das vias de processamento da dor por período que se estende ao da aplicação per se, ou seja um efeito de longo prazo (DaSilva et al. 2011).

## **2.5 Modulação condicionada de dor (CPM: conditioned pain modulation)**

O controle inibitório difuso nociceptivo (DNIC), originalmente chamado de contrairritação, é o fenômeno pelo qual um estímulo nocivo inibe a percepção de dor promovida por outro estímulo nocivo (Edwards et al. 2003) (figura 7). Atualmente esse

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

fenômeno em humanos é chamado de modulação condicionada de dor (*conditioned pain modulation*, CPM) (Moont et al. 2011). CPM é uma medida psicofísica experimental de avaliação dos mecanismos supra-espinhais inibitórios descendentes de modulação da dor (Kennedy et al. 2016; Moont et al., 2010; Popescu et al. 2010). Envolve um circuito espino-bulbo-espinhal, para o bulbo caudal com influências descendentes atingindo os neurônios do corno dorsal da medula (Moont et al. 2011). A atividade dos neurônios sinalizadores de dor é atenuada em resposta a um estímulo nocivo aplicado em uma área remota do corpo (Moont et al., 2010). Regiões corticais e subcorticais controlam estas vias descendentes (Moont et al. 2011). Na prática aplica-se um estímulo nocivo constante (estímulo condicionante) em uma parte do corpo e um estímulo fásico (estímulo a ser testado) em uma parte distante do corpo antes, durante e após o estímulo condicionante. A testagem em paralelo avalia o estímulo teste antes e durante o estímulo condicionante. Na aplicação seqüencial a avaliação do estímulo teste é realizada antes e após a retirada do estímulo condicionante (Kennedy et al. 2016) O CPM é avaliado através da redução que ocorre na percepção de dor do estímulo teste. Ele promove inibição generalizada através de neurônios de amplo alcance dinâmico (Edwards et al. 2003). Não há um teste padrão para avaliá-lo; estudos já realizados utilizaram uma variedade de estímulos condicionantes, tais como, frio, calor e isquemia (Edwards et al. 2003; Moont et al. 2011; Kennedy et al. 2016; Popescu et al. 2010).



**Figura 7:** Explicação esquemática da avaliação do CPM através do calor (termômetro à direita, membro dominante), utilizando um estímulo condicionante (imersão da mão não dominante em água entre zero e 1°C). Avalia-se o limiar de dor com calor-termômetro, antes e após 30 segundos no *CPM-task*. O valor final menos o inicial será negativo se houver ativação do CPM.

Nem todas as pessoas saudáveis apresentam este fenômeno, na senescência ele provavelmente estará reduzido. Em condições de dor crônica o CPM estará reduzido ou ausente, podendo ser restaurado caso a condição de dor crônica seja tratada. (Edwards et al. 2003; Moont et al. 2011; Kennedy et al. 2016). O efeito do CPM dependerá de qual estímulo (condicionante e teste) é utilizado, em média a resposta será de 29% em saudáveis. Mas o espectro de resposta pode variar desde boa inibição até algum grau de facilitação. É um importante biomarcador de dor crônica e um preditor de resposta ao tratamento. É uma medida replicável, mas o potencial de confiança dessa repetitividade depende dos parâmetros de estimulação, da população em estudo e da metodologia do estudo. Há evidências sugerindo o CPM como uma boa ferramenta prognóstica de resposta a tratamentos em condições de dor crônica e neuropática (Kennedy et al. 2016).

## **2.6 Sensibilização central e a dor crônica**

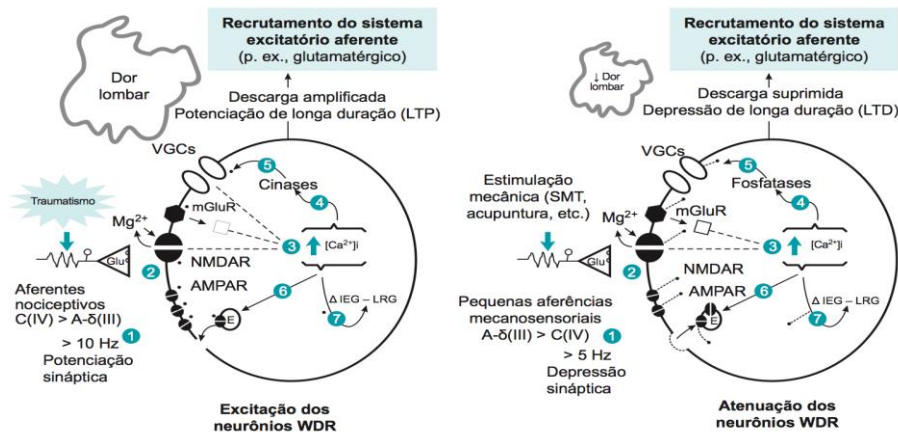
Conforme mencionado anteriormente, a sensibilização central representa a intensificação da função de neurônios e circuitos em vias nociceptivas, causada pelo aumento na excitabilidade da membrana e na eficácia sináptica, assim como pela reduzida inibição, representando uma manifestação de importante plasticidade do sistema nervoso somatossensorial em resposta à estimulação, inflamação e lesão neuronal. O efeito mais

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

marcante da sensibilização central é o recrutamento de circuitos sinápticos previamente sublimiares para os neurônios nociceptivo, gerando um elevado fluxo de estimulação e estabelecendo um estado de facilitação, potenciação, elevação ou de amplificação do estímulo nociceptivo (Latremoliere & Woolf 2009).

A atividade sináptica no sistema nervoso central (SNC) não é fixa, mas varia em resposta às alterações na liberação de neurotransmissores dos terminais pré-sinápticos ou na responsividade ao neurotransmissor na membrana pós-sináptica. A sinapse pode ser silente e inativa em um extremo, ou trabalhar em sua capacidade máxima, em outro. Os neurônios do corno dorsal da medula espinhal têm a capacidade de processar o estímulo nociceptivo e de se modificar para responder aos estímulos aferentes. Esta variação na função sináptica, bem como as alterações na estrutura sináptica, constitui o que se denomina de plasticidade sináptica ou neuroplasticidade e envolve os mecanismos de potenciação de longa duração (LTP) e depressão de longa duração (LTD). A LTP corresponde a um processo de facilitação do sistema nervoso enquanto a LTD enfraquece a transmissão sináptica (figura 8). A plasticidade sináptica descreve, assim, alterações de longo prazo na conectividade entre dois neurônios ou sinapses, resultando em alterações na força de transmissão e na eficácia sináptica (M. A. Nitsche et al. 2009).

**Figura 8.** Sensibilização central – mecanismos LTD e LTP. Fonte: (Gamermann, et al., 2017)



## **2.7 Neuroplasticidade (marcadores, processo e consequência)**

No estudo da plasticidade sináptica, vários marcadores foram identificados. O conhecimento destes marcadores pode auxiliar no entendimento e monitorização da modulação da plasticidade sináptica. Dentre eles, o fator de crescimento neural (NGF) foi identificado primeiramente como um fator de sobrevivência para neurônios sensoriais e simpáticos no desenvolvimento do sistema nervoso. Em adultos, não é necessário para a sobrevivência neural, porém desempenha papel importante na geração de dor e hiperalgesia aguda e em outros processos de dor crônica. A expressão do NGF é intensa em tecidos lesionados e inflamados e desencadeia, em neurônios nociceptivos, a potencialização da sinalização da dor por vários mecanismos. Posteriormente, outros marcadores foram identificados, como por exemplo o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e o S100 $\beta$  (Zanette et al. 2014). O S100 $\beta$  é um marcador que desempenha um papel no metabolismo energético, na regulação do ciclo, no crescimento, na diferenciação e na motilidade celular (Marenholz et al. 2004). Ele exerce efeitos tróficos ou tóxicos, dependendo da sua concentração. Em mínimas concentrações, estimula o crescimento neuronal, incrementa a sobrevivência dos neurônios durante o desenvolvimento e age como fator neurotrófico e proteína de sobrevivência neuronal, em resposta à ativação glial secundária à lesão. Por outro lado, em altas concentrações o S100 $\beta$  exacerba a neuroinflamação e a disfunção neuronal, com estímulo de citocinas pró-inflamatórias e indução de apoptose (Tanga et al. 2006). Estudos demonstram que esse fator neurotrófico pode estar implicado na depressão (Grabe et al. 2001), no desempenho cognitivo (Arts et al. 2006) e na dor (Tanga et al. 2006). Já o BDNF é uma neurotrofina abundantemente expressa em encéfalo adulto e em medula espinhal, desempenhando um importante papel na regulação do limiar de dor inflamatória e da hiperalgesia secundária (Zhou et al. 2006). O BDNF regula a integridade e diferenciação dos neurônios durante o desenvolvimento,

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

incluindo o processo de plasticidade neuronal. A secreção do BDNF no SNC é modificada por acometimentos diversos, tais como estresse, isquemia, hipoglicemia, depressão e dor (da Silva Moreira et al. 2015). O BDNF tem efeitos sinápticos importantes: aumenta a frequência espontânea de potenciais de ação nos neurônios, potencializa circuitos inibitórios e excitatórios, interfere na neuromodulação de inter-neurônios gabaérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos e noradrenérgicos (Shirayama et al. 2002). Além disso, o BDNF tem efeitos difusos no sistema de neurotransmissão monoaminérgica, promove o brotamento de neurônios serotoninérgicos maduros, aumenta a atividade serotoninérgica central que se segue à infusão deste e modula a ativação dos neurônios do núcleo dorsal da rafe e a função transportadora serotoninérgica. Portanto, ele não é definido como um promotor exclusivo de inibição (GABA) ou excitabilidade (glutamato) neuronal, uma vez que exerce um papel modulador na neurotransmissão dependente de atividade (Schinder & Poo 2000). Esta neurotrofina participa do processo de LTP, mecanismo de neuroplasticidade que sustenta o processo de memória dolorosa (Kossel et al. 2001). O aumento de BDNF incrementa a LTP, enquanto que a redução de seus níveis atenua este fenômeno. Portanto, a relação de níveis séricos de BDNF com a severidade da doença pode confirmar a influência sistêmica desse biomarcador em estados de dor sustentada.

Cada vez mais, estudos em roedores (Beggs et al. 2012) e humanos (Sorge et al. 2012) estão implicando a microglia nos processos dolorosos. Verificou-se que a lesão do nervo periférico desencadeia uma série de mudanças que impulsionam uma resposta microglial estereotípica na região de processamento sensorial da medula espinhal (Beggs et al. 2012). Também se verificou que a regulação positiva da transcrição do receptor purinérgico, P2X4, na microglia, é essencial para a hipersensibilidade da dor. A ativação de P2X4Rs por ATP liberada de interneurônios da medula espinhal (Masuda et al. 2016) inicia uma sinalização dentro da microglia, levando a uma liberação de BDNF que

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

posteriormente atua em neurônios transmissores de dor para suprimir a inibição. Essa falta de inibição (desinibição) resulta em hipersensibilidade à dor. O processo de hipersensibilidade da dor pode ser conceitualizado como um exagero da ação fisiológica do BDNF derivado de micróglia (Parkhurst et al. 2013).

Surpreendentemente, o envolvimento da microglia na hipersensibilidade à dor neuropática é sexualmente dimórfico: a dor depende da sinalização microglial apenas em machos (Sorge et al. 2015). Apesar desta diferença profunda na dependência celular, o grau de hipersensibilidade da dor em camundongos femininos é tão grande quanto o de ratos machos. Ainda mais surpreendentemente, a proliferação microglial e as alterações morfológicas induzidas por lesão nervosa são indistinguíveis em mulheres e machos. Mas nas fêmeas, a regulação positiva da transcrição de P2X4Rs é bloqueada por um mecanismo dependente da sinalização imune adaptativa à micróglia (Sorge et al. 2015). Embora os detalhes desta sinalização continuem a ser elaborados, esta é uma clara demonstração das diferenças sexuais em um processo de doença para o qual a microglia é crucial.

O estado de facilitação promovido pela sensibilização central somado à disfunção endógena do sistema modulador da dor, quando já estabelecido no período pré-operatório, é um fator de risco para o desenvolvimento de dor de maior intensidade e maior duração no período pós-operatório (Landau et al. 2010; Burgmer et al. 2009) e talvez com maior propensão à dor pós-operatória crônica. Esta constatação é apoiada por evidências convincentes de que a dor crônica é um estado de facilidade de adaptação que envolve a interrupção de sistemas moduladores descendentes (Pelletier et al. 2015).

Além de maior dor pós-operatória, pacientes com dor crônica pré-operatória frequentemente apresentam maiores momentos de ansiedade, depressão ou

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

hipervigilância no período pré-operatório. Níveis elevados de ansiedade pré-operatória têm um impacto negativo nos resultados perioperatórios, tais como maior consumo de medicações anestésicas e maior insatisfação dos pacientes. Além disso, é um fator importante para maior propensão ao estresse emocional pré-operatório (Caumo et al. 2001). De acordo com estudo prévio, pacientes com síndrome de dor crônica osteomuscular com maior traço-ansiedade associada à incapacidade relacionada à dor crônica foram correlacionados com a desinibição intracortical e maior disfunção do sistema modulador descendente da dor (Vidor et al. 2014). Dessa forma, a ansiedade pré-operatória torna-se um relevante sintoma a ser controlado no manejo peri-operatório da dor.

Esse conjunto de evidências demonstra que o estabelecimento de um quadro de dor crônica é mediado por múltiplos mecanismos que induzem uma série de adaptações em médio e longo prazo, envolvendo modificações neurais e endócrinas (Grider et al. 2005). As terapias neuromodulatórias não invasivas, além de apresentarem propriedades promissoras relacionadas à eficácia de sua aplicação em dores crônica fora do contexto cirúrgico, e apresentarem baixo custo, podem se tornar uma modalidade terapêutica adicional a ser disponibilizada à sociedade com o intuito de reverter o estado de constante facilitação imposto pela dor crônica. Sobretudo, como estratégia para contra-regular a neuroplasticidade disfuncional induzida pela dor crônica no contexto perioperatório, período em que, de maneira previsível, será induzida massiva carga de estímulos nociceptivos associados a lesão cirúrgica. No entanto, é preciso avaliar seus efeitos por meio do efeito clínico combinado com informações que, mesmo de maneira indireta, permitem inferir efeitos nos processos de neuroplasticidade, como a dosagem do BDNF sérico, e medidas psicofísicas e ou eletrofisiológicas. Não há na literatura informações sobre a mudança na composição do líquido cefalorradiano de pacientes submetidos às



*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

terapias neuromodulatórias. Para compreender o efeito das diferentes terapêuticas no processo de neuroplasticidade cerebral utilizamos parâmetros fisiológicos (moduladores descendentes de dor), e marcadores de neuroplasticidade como o BDNF (plasticidade neuronal) e S100 $\beta$  mensurados no plasma sanguíneo e no líquido cefalorraquidiano.

## **2.8 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC)**

A primeira evidência de estímulo transcraniano na história ocorreu no período do Império Romano, quando Scribonius Largus (o médico do imperador romano Tiberius Claudius Nero Caesar) descreveu como poderia aliviar a dor de cabeça em um paciente (Scribonius Largus, 1529) ao colocar um peixe torpedo vivo sobre o couro cabeludo. Talvez a primeira pessoa conhecida por ter sido curada por eletricidade de peixe torpedo foi Anthero, um escravo libertado de Tiberius Caesar, que sofreu *gutta* (provavelmente gota) (Cambridge, 1977). Por volta de 1880, a aplicação da estimulação cerebral no tratamento de pacientes foi particularmente popular entre os psiquiatras alemães, pioneiros na eletroterapia, um método precursor da ETCC. Devido a variação dos procedimentos, falta de descrições detalhadas e falta de entendimento dos efeitos da polarização, a estimulação cerebral foi abandonada na década de 1930 (Sarmiento et al. 2016).

Em 1998, o uso da corrente contínua foi defendido e a ETCC moderna nasceu, quando Priori e seus colegas investigaram a influência da corrente contínua cerebral testando seus efeitos na excitabilidade do córtex cerebral usando estimulação magnética transcraniana (Brunoni et al. 2012). As características de ETCC, tais como o fato de ser não-invasiva, bem tolerada e seus efeitos adversos serem leves, despertou grande interesse. Os estimuladores transcranianos evoluíram de uma bateria galvânica simples nos séculos XVIII e XIX, passando de tubos de vácuo e transistores para

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

microprocessadores e microcontroladores no século XX. O progresso na tecnologia de microcontroladores permitiu o aprimoramento dos dispositivos de ETCC com melhor controle dos parâmetros de estimulação (Sarmiento et al. 2016).

ETCC é uma técnica de estimulação cerebral de baixo custo, não-invasiva, e de fácil operação em comparação com outras técnicas de neuromodulação. Ela consiste na aplicação de uma corrente direta sobre o couro cabeludo utilizando eletrodos que são circundados por esponjas perfuradas umedecidas com solução salina ou eletrodos de borracha com gel condutor (DaSilva et al. 2011). Seus efeitos dependem do tamanho, da polaridade (anódica ou catódica) e da posição dos eletrodos, intensidade da corrente aplicada, duração do estímulo e das propriedades do tecido da área estimulada. A estimulação anódica aumenta a excitabilidade cortical, enquanto a estimulação catódica a diminui (Nitsche et al. 2008). O mecanismo de ação da ETCC é multifatorial e induz alterações fisiológicas em diferentes sistemas, localizadas ou distantes do foco de aplicação. Alguns estudos exploratórios identificaram até o presente momento diferentes efeitos da ETCC sobre a neurotransmissão, vias neuroquímicas e marcadores neurobiológicos como a modulação da atividade glutamatérgica (Stagg et al. 2009; Antal et al. 2011), GABAérgica (Stagg & Nitsche 2011; Nitsche et al. 2004), dopaminérgica (Nitsche et al. 2006; M. a Nitsche et al. 2009), serotoninérgica (M. A. Nitsche et al. 2009) e colinérgica (Medeiros et al. 2012; Thirugnanasambandam et al. 2011), além do efeito sobre a permeabilidade de diferentes canais de membrana como sódio e cálcio.

### **2.8.1 ETCC – Mecanismo de ação**

O efeito primário da ETCC nos neurônios é um deslocamento sub-limiar de potenciais de membrana em repouso em direção a despolarização ou hiperpolarização, dependendo da direção do fluxo de corrente em relação à orientação axonal. Aplicado ao córtex motor de indivíduos saudáveis, a ETCC anodal aumenta a excitabilidade do córtex

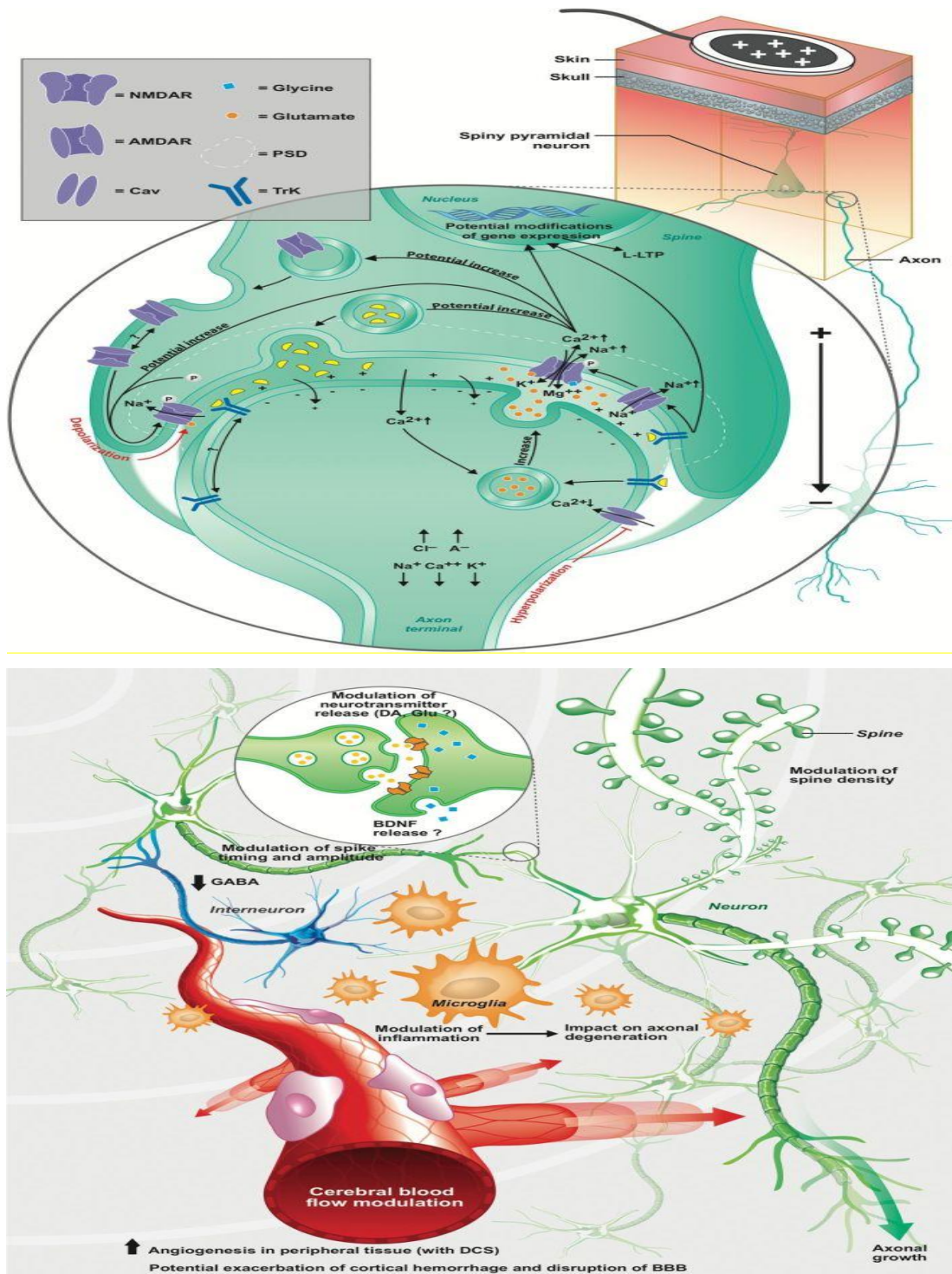
*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

subjacente, como revelado por um aumento na amplitude do potencial evocado motor através da estimulação magnética transcraniana (TMS), enquanto que a ETCC catódica a diminui (Nitsche et al. 2008). A estimulação de curta duração (vários segundos) é suficiente para induzir essas mudanças de excitabilidade, o que, no entanto, não supera o período de estimulação de forma relevante (Priori et al. 1998). Uma duração de estimulação mais longa (vários minutos) induz mudanças de excitabilidade que podem durar uma hora ou mais (Priori 2003).

Em geral, acredita-se que a plasticidade sináptica dependente de cálcio dos neurônios glutamatérgicos desempenha um papel fundamental no mecanismo de ação neuroplástico da ETCC, uma vez que o bloqueio dos receptores de N-metil D-aspartato (NMDA) diminui os efeitos da ETCC (Nitsche et al. 2003). Além disso, a ETCC pode reduzir localmente a neurotransmissão de ácido gama-aminobutírico (GABA), independentemente da polaridade de estimulação (Stagg et al. 2009) e isso também pode afetar a plasticidade glutamatérgica devido à estreita relação entre os dois neurotransmissores. A estimulação anodal hiperpolariza a membrana e promove maior liberação de neurotransmissores através do aumento do cálcio intracelular. A liberação de neurotransmissores e o acoplamento de vesículas sinápticas aumenta ainda mais pela ativação da quinase de receptor de tropomiosina (Trk), sugerindo um papel do BDNF. A liberação de neurotransmissores facilita a abertura de canais AMPA e indiretamente NMDA com respostas de potenciação de longa duração (LTP). Uma vez ativado, o receptor de Trk produz a LTP de fase tardia (L-LTP), favorecendo a abertura dos receptores NMDA. O oposto ocorre com a ETCC catódica, na qual há promoção de depressão de longa duração (LTD) (Pelletier & Cicchetti 2014) (figura 9).

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

**Figura 9.** Mecanismos de ação do ETCC.



**Legenda:** Adaptado de (Pelletier & Cicchetti 2014). (A) A ETCC anódica hiperpolariza a membrana e promove maior liberação de neurotransmissores, um efeito causado por um aumento no  $Ca^{2+}$  intracelular, enquanto que uma redução do  $Ca^{2+}$  leva a menor liberação de neurotransmissores. A ativação da Trk sugere um papel para o BDNF

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

na ETCC anódica: seu efeito aumenta ainda mais a probabilidade de acoplamento de vesículas sinápticas e a liberação de neurotransmissores. Em geral, com respostas de LTP, existe uma regulação positiva da liberação de neurotransmissores que facilita a abertura de canais AMPA e indiretamente a de canais NMDA. O oposto ocorre na LTD. O influxo de  $Ca^{2+}$  aumenta a fosforilação de AMPA e a sua incorporação à membrana. O aumento do  $Ca^{2+}$  aumenta ainda mais a liberação do fator neurotrófico para a fenda sináptica, enquanto a ausência do  $Ca^{2+}$ , diminui. Uma vez ativado, o receptor de Trk pós-sináptico induz a LTP de fase tardia (L-LTP) e favorece a abertura de canais de NMDA, o que também promove L-LTP, enquanto o oposto ocorre na ETCC catódica, que promove a LTD. Tanto a L-LTP como a L-LTD dependem de modificações da expressão gênica. (B) A ETCC anódica está envolvida no remodelamento dendrítico, juntamente com aumento na densidade dendrítica, um mecanismo sugerido para suas propriedades neuroprotetoras e neuroreparadoras. Em um modelo de dor crônica induzida por estresse com ratos, o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) também foi reduzido pela ETCC anódica. Foi observado também, aumento da angiogênese e dos níveis de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) em tecidos periféricos. A ETCC afeta uma série de processos fisiológicos tanto no sistema nervoso central quanto em nível periférico, os quais podem ser relevantes para os seus efeitos nos estados patológicos. BDNF = fator neurotrófico derivado do cérebro; DA = dopamina; Glu = glutamato.

Além dos efeitos locais, os efeitos de conexão da ETCC também foram descritos. As redes neuronais respondem à corrente contínua ainda mais sensivelmente do que os neurônios individualmente (Francis et al. 2003) e a ETCC pode interferir com a conectividade funcional, sincronização e atividades oscilatórias em várias redes corticais e subcorticais. Isso foi demonstrado na ETCC aplicada em M1 (Polanía et al. 2011), área

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

alvo escolhida pelo presente estudo, e em outras áreas como córtex pré-frontal (Keeser et al. 2011), ou durante o sono com ondas lentas (Marshall et al. 2004).

Além disso, uma vez que a ETCC modula o potencial de membrana em repouso no nível sináptico, mas, de forma mais geral, ao longo de todo o axônio, isso pode resultar em efeitos não sinápticos, o que também pode contribuir para os efeitos duradouros pós-estimulação da ETCC (Ardolino et al. 2005). Estes mecanismos não-sinápticos da ETCC podem ser baseados em mudanças de conformação e função de várias moléculas axonais, envolvidas na condutância de íons transmembranares, estrutura de membrana, citoesqueleto ou transporte axonal, quando expostos à corrente contínua (Jefferys 1995).

Outra consideração importante na compreensão dos efeitos da ETCC é que quase todos os tecidos e células são sensíveis aos campos elétricos e, portanto, a ETCC também pode provocar mudanças nos tecidos não neuronais do cérebro, incluindo células endoteliais, linfócitos ou células gliais (Ruohonen & Karhu 2012). Esses efeitos não-neuronais, que ainda não foram sistematicamente explorados até a data atual, também poderiam estar envolvidos na ação terapêutica da ETCC.

A influência clássica da polaridade da ETCC na excitabilidade cortical (isto é, ETCC anodal excitatória versus ETCC catódica inibitória) diz respeito principalmente à estimulação do córtex motor, mas não pode ser considerada como uma regra geral, uma vez que numerosos fatores podem transformar as alterações facilitadoras em inibitórias e vice-versa. A influência celular local da corrente contínua no cérebro é complexa, dependendo da distância e orientação do eixo axonal ou somatodendrítico em relação ao campo elétrico (Bikson et al. 2004). Porém, mesmo que a corrente elétrica induza efeitos de despolarização ou hiperpolarização coerentes nas populações neuronais em relação à orientação das fibras e à polaridade dos eletrodos, o efeito fisiológico resultante da

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

estimulação ainda depende da característica da rede afetada ser predominantemente inibitória ou excitadora.

A atividade da linha de base das redes neurais e os insumos sinápticos aferentes expostos a corrente contínua também têm influência relevante. A depressão sináptica é mais provável quando a atividade pós-sináptica é alta, enquanto que a potencialização sináptica é mais provável quando a atividade pós-sináptica é baixa. Assim, a plasticidade induzida pela ETCC difere se ela é aplicada em um sujeito passivo e relaxado ou em um sujeito que realiza tarefas cognitivas ou motoras (Antal et al. 2007).

Como mecanismo subjacente, especula-se que a ativação de neurônios pela ETCC não só altera seu potencial de membrana e taxa de disparo, mas também reduz a resistência da membrana. Essa perda de resistência ou aumento de condutância pode ter uma importância fundamental para os efeitos da ETCC, uma vez que a corrente elétrica pode causar mudanças maiores na tensão transmembranar em neurônios em repouso com baixa condutância de membrana do que nos neurônios ativos com alta condutância de membrana (Paulus & Rothwell 2016). Portanto, os efeitos da ETCC dependem de relações espaciais complexas entre o campo alvo ativado pelo estímulo elétrico, suas áreas de projeção, as estruturas circundantes em repouso, as alterações patológicas dos sistemas transmissores, a medicação tomada pelos pacientes (Brunoni et al. 2013) e os polimorfismos genéticos individuais (Plewnia et al. n.d.).

Deve-se também considerar a grande influência dos parâmetros de estimulação, como a intensidade (Batsikadze et al. 2013) e o tempo de repetição da sessão (Monte-Silva et al. 2010), que refletem alguns aspectos da relação não-linear entre as configurações da ETCC e seus efeitos biológicos produzidos. Por exemplo, o aumento da intensidade e duração da estimulação pode aumentar a sua eficácia em algumas aplicações determinadas (Shekhawat et al. 2016), mas isso não pode ser considerado como uma regra

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

geral. De fato, o aumento da intensidade de tDCS também pode mudar a direção das mudanças de excitabilidade, por exemplo, o aumento da intensidade de 1 mA para 2 mA pode alternar a inibição produzida pela ETCC catódica de M1 para excitação (Batsikadze et al. 2013). Além disso, o campo elétrico induzido se espalha e se aprofunda no cérebro à medida que a intensidade aumenta, sendo capaz de modificar a natureza das redes neurais recrutadas e, portanto, resultar em efeitos biológicos e clínicos inesperados (Lefaucheur 2012). Finalmente, é crucial levar em conta que mesmo pequenas variações da área, forma ou colocação (montagem) do tamanho do eletrodo podem influenciar fortemente a "difusão" da corrente e a geometria dos campos induzidos no cérebro (Saturnino et al. 2015). Portanto, as mudanças clínicas fornecidas pela ETCC podem variar fortemente de acordo com muitas considerações e relacionamentos técnicos e neuroanatômicos. Todos esses fatores poderiam explicar os resultados variáveis fornecidos pelos estudos da ETCC em condições patológicas.

### **2.8.2 ETCC – uso clínico no tratamento da dor e evidências de eficácia**

O benefício da ETCC já foi demonstrado em várias condições dolorosas. Geralmente, o alvo de estimulação da ETCC para dor é o córtex motor primário (M1). Porém, em casos dolorosos como enxaqueca, o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (DLPFC), ou o córtex visual primário (V1)(Antal et al. 2011) também foram utilizados como alvo. Na maioria dos estudos, a estimulação anodal foi aplicada ao M1 do hemisfério contralateral à dor (no caso de dor focal ou lateralizada) ou ao hemisfério dominante (esquerdo) (em caso de dor mais difusa). Em quase todos os estudos em que o ânodo é colocado sobre M1 ou o DLPFC esquerdo, o cátodo foi posicionado sobre a região supra-orbitária contralateral. Apesar de, o maior estudo de ETCC até o momento no domínio da dor, referente a 135 pacientes com dor lombar (Luedtke et al. 2015), não ter encontrado redução significativa da dor com a estimulação anodal de M1, os demais



*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

estudos revisados demonstraram que, a aplicação da ETCC anodal sobre M1 leva a uma melhora nos escores de dor da escala analógica visual (VAS) em comparação à ETCC simulada em pacientes com dor pélvica crônica (Fenton et al. 2009), síndromes de dor neuropática como neuralgia do trigêmeo (Hagenacker et al. 2014), síndrome da dor pós-acidente vascular encefálico (Fregni et al. 2005), polineuropatia diabética (Kim et al. 2013), dor relacionada à esclerose múltipla (Mori et al. 2010) ou Síndrome do intestino irritável (Volz et al. 2016), fibromialgia (Antal et al. 2010) e enxaqueca (Auvichayapat et al. 2012). Curiosamente, em ensaios clínicos de dor neuropática causadas por lesão medular, a estimulação do córtex motor (M1) pela ETCC mostrou melhora da dor e efeito analgésico cumulativo que durou duas semanas após a estimulação. Também há evidências de seu efeito analgésico ainda significativo após três semanas de seguimento em pacientes com fibromialgia (Fregni et al. 2006), tanto para tDCS anodal do M1, como para a estimulação da DLPFC (Fregni et al. 2006). Na enxaqueca, a ETCC anodal não só mostrou redução na intensidade da dor, como também a redução no número de crises e medicação no final da intervenção por até 8 semanas após a estimulação. Na maioria dos estudos revisados, a estimulação foi administrada a uma intensidade de 2 mA com um tamanho de eletrodo de 35 cm<sup>2</sup>. A duração da sessão de estimulação diária variou de 10 minutos a 20 minutos, repetida por até 20 sessões e o protocolo mais comumente utilizado consistiu em estimulação anodal de 20 minutos de M1 durante cinco dias consecutivos, o que pode levar a efeitos secundários analgésicos importantes com duração de 2-6 semanas (Fregni et al. 2006; Valle et al. 2009; Antal et al. 2010; Kim et al. 2013).

Na fibromialgia, várias publicações relataram resultados positivos a favor de tDCS anodal da M1 esquerda ou DLPFC (Fregni et al. 2006; Valle et al. 2009; Castillo-Saavedra et al. 2016; Fagerlund et al. 2015). No geral, esses estudos relataram uma redução média da intensidade da dor variando entre 14% e 58% em comparação com a

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

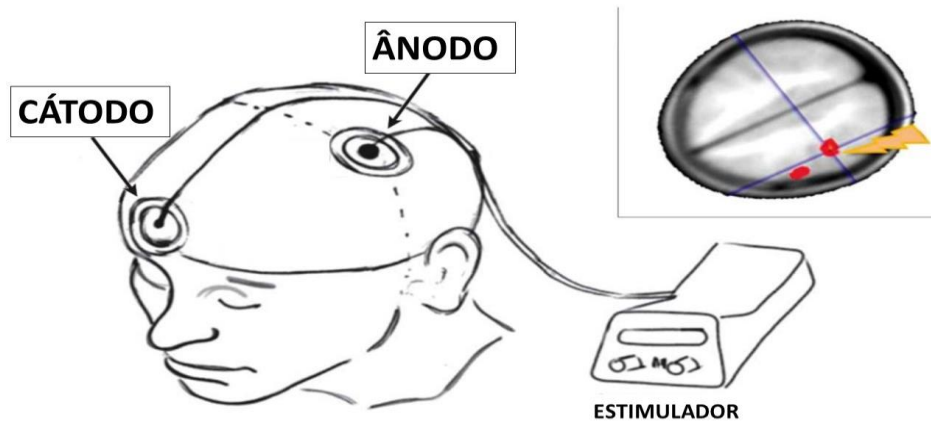
linha de base no final do protocolo ETCC (5-10 sessões), que permaneceu estatisticamente significativa até um ou dois meses após o final do período de intervenção. Um paciente é geralmente considerado respondente com o alívio da dor em mais de 30-50% em uma escala análogo visual (VAS) (Klein et al. 2015). Efeitos de curta duração, que não passaram de uma semana, após 5 dias de tDCS anodais de 1 mA foram observados em pacientes com dor focal miofascial no ombro (Sakrajai et al. 2014). O alívio da dor foi associado a uma melhoria na qualidade de vida na maioria dos estudos de ETCC de pacientes com síndrome da fibromialgia. Todavia, é importante determinar se os efeitos analgésicos da ETCC na síndrome da fibromialgia podem ser distinguidos dos possíveis efeitos concomitantes sobre depressão e ansiedade.

Extrapolando o ambiente clínico, também foram demonstrados os efeitos imediatos e duradouros da ETCC em modelo animal de dor crônica relacionada à inflamação crônica (Laste et al. 2012). No contexto peri-operatório, a maioria dos estudos tem limitações metodológicas, como tamanho pequeno da amostra ou protocolo com sessão única de estimulação. A ETCC, apesar de não ter demonstrado benefício no período pós-operatório de cirurgias em coluna lombar (Dubois et al. 2013; Glaser et al. 2016; J.J. et al. 2013), reduziu o consumo de opioides no período pós-operatório de artroplastia total de joelho (Borckardt et al. 2013) e uma única sessão de 20 minutos de ETCC reduziu o consumo de opioides no período pós-operatório de procedimentos endoscópicos, além de demonstrar segurança e mínimos efeitos adversos (Borckardt et al. 2011). Todavia, ainda não foi explorado o efeito da ETCC em dor crônica persistente, tendo como alvo a contra regulação dos sintomas da SSC e com isso a melhora da dor e da reabilitação pós-operatória.

O presente estudo visa avaliar o efeito da ETCC anodal aplicada sobre o córtex motor primário (M1) (figura 10) no período pré-operatório como método coadjuvante no

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*  
controle da dor pós-operatória de correção cirúrgica de hálux valgo em pacientes com artralgia da 1ªAMF.

**Figura 10.** Padrão de montagem para estimulação anodal do córtex motor primário.



### **Capítulo III. JUSTIFICATIVA, MARCO CONCEITUAL E OBJETIVOS**

#### **3.1. JUSTIFICATIVA**

Considerando o acúmulo de evidências sobre a eficácia da ETCC em síndromes dolorosas, seus raros efeitos adversos, sua fácil aplicação em comparação com outras técnicas neuromodulatórias, e sobretudo, seu potencial de contra-regular as alterações neuroplásticas mal adaptativas associadas à dor crônica, estudos inovadores que possam explorar o efeito dessa técnica no intuito de prevenir a hiperalgesia de pacientes sensibilizadas são justificados. Caso a hipótese da eficácia da ETCC pré-operatória seja confirmada, poder-se-á obter grande avanço no cenário da analgesia multimodal e redução do sofrimento dos indivíduos sensibilizados submetidos a procedimentos cirúrgicos.

#### **3.2. MARCO CONCEITUAL**

Como vimos anteriormente, a dor crônica é um estado de constante facilitação da condução nervosa. Pacientes previamente sensibilizados a dor potencialmente vivenciam um período pós-injúria aguda (exemplo, período pós-cirúrgico) mais doloroso em comparação com pacientes não sensibilizados. Dois importantes mecanismos contribuem para a hipersensibilidade persistente na dor pós-injúria: a sensibilização periférica e a sensibilização central.

Durante o processo de lesão tecidual e inflamação, diversos mediadores inflamatórios liberados, como as prostaglandinas, bradicinina e fator de crescimento do nervo (NGF), agem em receptores acoplados à proteína G ou a receptores da tirosina quinase expressos no nociceptor, ativando as vias de sinalização intracelular através de fosforilação de receptores e canais iônicos no terminal do nociceptor, fato que altera seu limiar e cinética. Esta resposta de elevação da excitabilidade neuronal e de redução do

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

limiar de iniciação do potencial de ação do neurônio sensorial primário é denominada sensibilização periférica. A SSC consiste em um limiar reduzido, tornando o nociceptor responsivo a estímulos anteriormente considerados inócuos, bem como aumento da resposta à estimulação supralimiar (Baron et al. 2013).

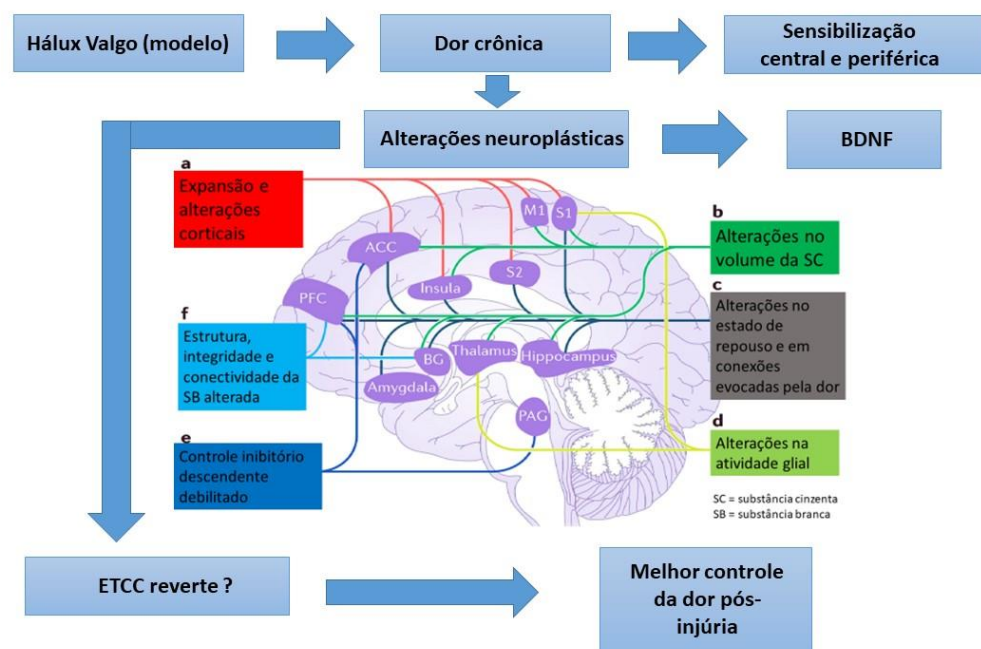
A sensibilização restrita ao local do dano, é denominada hiperalgesia primária. Quando a hiperalgesia surge em áreas teciduais circunvizinhas ao processo primário, é denominada hiperalgesia secundária. A ampliação do campo receptivo e a sensibilização de neurônios nociceptivos do corno dorsal, reconhecida como sensibilização central, parecem representar as bases teóricas para a instalação da hiperalgesia secundária (Baron et al. 2013). A sensibilização central representa a intensificação da função de neurônios e circuitos em vias nociceptivas, causada pelo aumento da excitabilidade da membrana e na eficácia sináptica, assim como pela reduzida inibição, representando uma manifestação de importante plasticidade do sistema nervoso somatossensorial em resposta à estimulação, inflamação e lesão neuronal. O efeito mais marcante da sensibilização central é o recrutamento de circuitos sinápticos previamente sublimiáres para os neurônios nociceptivo, gerando um elevado fluxo de estimulação e estabelecendo um estado de facilitação, potenciação, elevação ou de amplificação do estímulo nociceptivo (Latremoliere & Woolf 2009). Essas alterações neuroplásticas envolvem a secreção de BDNF e potencialmente poderiam ser revertidas por técnicas neuromodulatórias como a ETCC.

Hálux valgo é um problema comum que acomete o antepé, no qual a 1ªAMF subluxa progressivamente, com desvio lateral do hálux e desvio medial do primeiro metatarso. Frequentemente é acompanhado de proeminência medial dolorosa na cabeça do primeiro metatarso, conhecida como joanete. A pressão exercida pela proeminência medial nos calçados pode levar à formação de bursite adventícia, usualmente dolorosa e

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

inflamada evoluindo para estímulo nociceptivo persistente (dor crônica) (Menz et al. 2011). Levando em consideração que pacientes candidatos a correção cirúrgica de hálux valgo são pacientes portadores de dor crônica, podemos considerar a artralgia induzida por hálux valgo, um campo que pode ser explorado por meio de técnicas modulatórias que apresentem reversão de maneira significativa e duradoura das alterações neuroplásticas induzidas pela dor crônica. Dessa forma, utilizamos os pacientes candidatos a correção cirúrgica de hálux valgo como um modelo de pacientes sensibilizados para pesquisar se a ETCC, ao reverter as alterações neuroplásticas induzidas pela dor crônica, seria capaz de melhorar o controle de dor pós-injúria. Por último, considerando que a secreção de BDNF está relacionada a alterações neuroplásticas, e aos efeitos terapêuticos da ETCC, avaliou-se se a secreção do BDNF (marcador de neuroplasticidade) liquórico poderia prever o seu efeito terapêutico na dor pós-operatória.

**Figura 11.** Resumo do marco conceitual.



### **3.3 OBJETIVOS**

#### **3.3.1 Objetivo Geral**

Avaliar o efeito da ETCC comparada ao ETCC-sham nos escores EAV, em repouso e durante a caminhada, em pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico de hálux valgo.

#### **3.3.2 Objetivos Específicos**

Avaliar o efeito da ETCC comparado ao ETCC-sham no tratamento da dor pós-operatória de correções cirúrgicas de hálux valgo, nos seguintes desfechos:

- Níveis de dor na EAV de 0-10 nos 8 primeiros dias pós-operatórios.
- Função do sistema modulador descendente.
- Consumo de analgésicos.
- Incapacidade relacionada a dor.
- Relação entre níveis líquidos de BDNF pré e pós-ETCC.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DE LITERATURA**

Antal, A. et al., 2010. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *Journal of pain and symptom management*, 39(5), pp.890–903. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20471549>.

Antal, A. et al., 2007. Towards unravelling task-related modulations of neuroplastic changes induced in the human motor cortex. *The European journal of neuroscience*, 26(9), pp.2687–91. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17970738>.

Antal, A., Paulus, W. & Nitsche, M.A., 2011. Electrical stimulation and visual network plasticity. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 29(6), pp.365–374.

Ardolino, G. et al., 2005. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *The Journal of physiology*, 568(Pt 2), pp.653–63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16037080>.

Arendt-Nielsen, L. et al., 2010. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*, 149(3), pp.573–581.

Arts, B. et al., 2006. S100 and impact of ECT on depression and cognition. *The journal of ECT*, 22(3), pp.206–212.

Auvichayapat, P. et al., 2012. Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*, 95(8), pp.1003–12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23061303>.



*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

- Auvichayapat, P. & Auvichayapat, N., 2011. Basic knowledge of transcranial direct current stimulation. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet*, 94(4), pp.518–27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21591542>.
- Backonja, M.-M., Irving, G. & Argoff, C., 2006. Rational multidrug therapy in the treatment of neuropathic pain. *Current pain and headache reports*, 10(1), pp.34–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16499828>.
- Baron, R., Hans, G. & Dickenson, A.H., 2013. Peripheral input and its importance for central sensitization. *Annals of Neurology*, 74(5), pp.630–636.
- Basbaum, A., 1984. Endogenous Pain Control Systems: Brainstem Spinal Pathways and Endorphin Circuitry. *Annual Review of Neuroscience*, 7(1), pp.309–338. Available at: <http://neuro.annualreviews.org/cgi/doi/10.1146/annurev.neuro.7.1.309>.
- Batsikadze, G. et al., 2013. Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *The Journal of physiology*, 591(7), pp.1987–2000. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23339180>.
- Beggs, S., Trang, T. & Salter, 2012 M.W.. P2X4R+ microglia drive neuropathic pain. *Nat. Neuroscience*. 15, 1068–1073.
- Bikson, M. et al., 2004. Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *The Journal of physiology*, 557(Pt 1), pp.175–90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14978199>.
- Borckardt, J.J. et al., 2011. Feasibility, safety, and effectiveness of transcranial direct current stimulation for decreasing post-ERCP pain: A randomized, sham-

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

controlled, pilot study. *Gastrointestinal Endoscopy*, 73(6), pp.1158–1164.

Borckardt, J.J. et al., 2006. Postoperative left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation reduces patient-controlled analgesia use. *Anesthesiology*, 105(3), pp.557–562.

Borckardt, J.J. et al., 2013. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Reduces Postsurgical Opioid Consumption in Total Knee Arthroplasty (TKA). *The Clinical journal of pain*, 29(11), pp.925–928. Available at:

<http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=23370085&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnhttp://graphics.tx.ovid.com/ovftpdfs/FPDDNCJCAAHPON00/fs047/ovft/live/gv031/00002508/00002508-201311000-00001.pdf>.

Bourne, S., Machado, A.G. & Nagel, S.J., 2014. Basic anatomy and physiology of pain pathways. *Neurosurgery Clinics of North America*, 25(4), pp.629–638.

Brunoni, A.R. et al., 2011. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*, 14(8), pp.1133–1145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21320389>.

Brunoni, A.R. et al., 2012. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimulation*, 5(3), pp.175–195.

Brunoni, A.R. et al., 2013. Interactions between transcranial direct current stimulation (tDCS) and pharmacological interventions in the Major Depressive Episode: findings from a naturalistic study. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 28(6), pp.356–61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182847>.

- Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*
- Burgmer, M. et al., 2009. Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia. *NeuroImage*, 44(2), pp.502–508.
- Campbell, L.C., Clauw, D.J. & Keefe, F.J., 2003. Persistent pain and depression: A biopsychosocial perspective. *Biological Psychiatry*, 54(3), pp.399–409.
- Casey, K.L., 1999. Forebrain mechanisms of nociception and pain: analysis through imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(14), pp.7668–74. Available at:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=33599&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Castillo-Saavedra, L. et al., 2016. Clinically Effective Treatment of Fibromyalgia Pain With High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation: Phase II Open-Label Dose Optimization. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 17(1), pp.14–26. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26456677>.
- Caumo, W. et al., 2016. Motor Cortex Excitability and BDNF Levels in Chronic Musculoskeletal Pain According to Structural Pathology. *Frontiers in human neuroscience*, 10, p.357.
- Caumo, W. et al., 2001. Risk factors for preoperative anxiety in adults. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 45(3), pp.298–307. Available at:  
<http://doi.wiley.com/10.1034/j.1399-6576.2001.045003298.x>.
- Chassot, M. et al., 2015. Electroacupuncture analgesia is associated with increased serum brain-derived neurotrophic factor in chronic tension-type headache: a randomized, sham controlled, crossover trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(1), pp.1–10. Available at:

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

<http://www.biomedcentral.com/1472-6882/15/144>.

Coughlin, M.J. & Jones, C.P., 2007. Hallux valgus: demographics, etiology, and radiographic assessment. *Foot & ankle international / American Orthopaedic Foot and Ankle Society [and] Swiss Foot and Ankle Society*, 28(Table 2), pp.759–777.

DaSilva, A.F. et al., 2011. Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (51), p.e2744. Available at: <http://www.jove.com/video/2744/electrode-positioning-montage-transcranial-direct-current>.

Dubois, P.E. et al., 2013. Postoperative analgesic effect of transcranial direct current stimulation in lumbar spine surgery: a randomized control trial. *The Clinical journal of pain*, 29(8), pp.696–701. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23719070>.

Dunn, J.E., 2004. Prevalence of Foot and Ankle Conditions in a Multiethnic Community Sample of Older Adults. *American Journal of Epidemiology*, 159(5), pp.491–498. Available at: <http://aje.oxfordjournals.org/content/159/5/491.long>.

Edwards RR, Fillingim RB., Ness TJ. , Age-related differences in endogenous pain modulation: a comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults. *Pain Med*, 2003. 101: p. 155–165.

Eisenberger, N.I., 2015. Social Pain and the Brain: Controversies, Questions, and Where to Go from Here. *Annual Review of Psychology*, 66(1), pp.601–629. Available at: <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-psych-010213-115146>.

Fagerlund, A.J., Hansen, O.A. & Aslaksen, P.M., 2015. Transcranial direct current

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain*, 156(1), pp.62–71. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25599302>.

Fenton, B.W. et al., 2009. A preliminary study of transcranial direct current stimulation for the treatment of refractory chronic pelvic pain. *Brain Stimul*, 2(2), pp.103–107.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20633407>.

Fields, H., Basbaum, A. & Heinricher, M., 2005. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In *Textbook of Pain*. Burlington, Massachusetts, USA, pp. 125–142.

Filho, P.R.M. et al., 2016. Transcranial direct current stimulation (tDCS) reverts behavioral alterations and brainstem BDNF level increase induced by neuropathic pain model: Long-lasting effect. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 64, pp.44–51.

Finnerup, N.B., Sindrup, S.H. & Jensen, T.S., 2010. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*, 150(3), pp.573–81. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20705215>.

Francis, J.T., Gluckman, B.J. & Schiff, S.J., 2003. Sensitivity of Neurons to Weak Electric Fields. *The Journal of Neuroscience*, 23(19), pp.7255–7261.

Fregni, F. et al., 2006. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia.

*Arthritis Rheum*, 54(12), pp.3988–3998. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17133529>.

Fregni, F. et al., 2005. Transcranial direct current stimulation of the unaffected

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

hemisphere in stroke patients. *Neuroreport*, 16(14), pp.1551–5. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148743>.

Gamermann, P., LC, S. & Felix, E., 2017. Rotinas em Anestesiologia e medicina perioperatória. 1 ed. Porto Alegre, RS, Brasil: Artmed.

Gandiga, P.C., Hummel, F.C. & Cohen, L.G., 2006. Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 117(4), pp.845–850.

Garrow, A.P., Silman, A.J. & Macfarlane, G.J., 2004. The cheshire foot pain and disability survey: A population survey assessing prevalence and associations. *Pain*, 110(1–2), pp.378–384.

Glaser, J. et al., 2016. Motor/prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Following Lumbar Surgery Reduces Post-operative Analgesia Use. *Spine*, 41(10), pp.835–839. Available at:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=yrovftq&NEWS=N&AN=00007632-900000000-96221>.

Grabe, H.J. et al., 2001. Neurotrophic factor S100 beta in major depression. *Neuropsychobiology*, 44, pp.88–90.

Grider, M.H. et al., 2005. In situ expression of brain-derived neurotrophic factor or neurotrophin-3 promotes sprouting of cortical serotonergic axons following a neurotoxic lesion. *Journal of Neuroscience Research*, 82(3), pp.404–412.

Hagenacker, T. et al., 2014. Patient-conducted anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex alleviates pain in trigeminal neuralgia. *The journal of headache and pain*, 15, p.78. Available at:

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25424567>.

Hawke, F. & Burns, J., 2009. Understanding the nature and mechanism of foot pain.

*Journal of foot and ankle research*, 2, p.1.

Hosomi, K., Seymour, B. & Saitoh, Y., 2015. Modulating the pain network—

neurostimulation for central poststroke pain. *Nature Reviews Neurology*, 11(5), pp.290–299. Available at:

<http://www.nature.com/doi/10.1038/nrneuro.2015.58>.

Hou, W.-H., Wang, T.-Y. & Kang, J.-H., 2016. The effects of add-on non-invasive

brain stimulation in fibromyalgia: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford, England)*, 55(8), pp.1507–17.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27150193>.

J.J., B. et al., 2013. Transcranial direct current stimulation (TDCS) in the management of acute post-spine surgery pain: A prospective randomized controlled trial. *Spine Journal*, (9 SUPPL. 1), p.119S.

Jefferys, J.G., 1995. Nonsynaptic modulation of neuronal activity in the brain: electric

currents and extracellular ions. *Physiological reviews*, 75(4), pp.689–723.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7480159>.

Keeser, D. et al., 2011. Prefrontal transcranial direct current stimulation changes

connectivity of resting-state networks during fMRI. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(43), pp.15284–93.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22031874>.

Kennedy DL, Kemp HI., Ridout D, Yarnitsky D, Rice ASC., Reliability of conditioned

pain modulation:a systematic review. *Pain*, 2016. 157: p. 2410–2419. DOI:

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

10.1097/j.pain.0000000000000689.

Kim, Y.J. et al., 2013. Randomized, sham controlled trial of transcranial direct current stimulation for painful diabetic polyneuropathy. *Annals of rehabilitation medicine*, 37(6), pp.766–76. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24466511>.

Klein, M.M. et al., 2015. Transcranial magnetic stimulation of the brain: guidelines for pain treatment research. *Pain*, 156(9), pp.1601–14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25919472>.

Kossel, A.H. et al., 2001. A caged Ab reveals an immediate/instructive effect of BDNF during hippocampal synaptic potentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(25), pp.14702–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11724927%5Cn>.

Kuner, R, Flor H., 2017. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*, 18(2):113. doi: 10.1038/nrn.2017.5.

Landau, R. et al., 2010. An experimental paradigm for the prediction of Post-Operative Pain (PPOP). *Journal of visualized experiments : JoVE*, (35), pp.3–6. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2818706&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

Laste, G. et al., 2012. After-effects of consecutive sessions of transcranial direct current stimulation (tDCS) in a rat model of chronic inflammation. *Experimental Brain Research*, 221(1), pp.75–83.

Latremoliere, A. & Woolf, C.J., 2009. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *Journal of Pain*, 10(9), pp.895–926.

Lefaucheur, J.-P., 2012. Neurophysiology of cortical stimulation. *International review*



*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado of neurobiology*, 107, pp.57–85. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23206678>.

Liebetanz, D. et al., 2006. After-effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cortical spreading depression. *Neuroscience Letters*, 398(1–2), pp.85–90.

Loeser, J.D. & Melzack, R., 1999. Pain: An overview. *Lancet*, 353(9164), pp.1607–1609.

Luedtke, K. et al., 2015. Effectiveness of transcranial direct current stimulation preceding cognitive behavioural management for chronic low back pain: sham controlled double blinded randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 350, p.h1640. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25883244>.

Maher, A.J. & Kilmartin, T.E., 2011. Patient Reported Outcomes following the combined rotation scarf and Akin's osteotomies in 71 consecutive cases. *Foot*, 21(1), pp.37–44.

Manji, H.K. & Duman, R.S., 2001. Impairments of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorders: implications for the development of novel therapeutics. *Psychopharmacology bulletin*, 35(2), pp.5–49. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12397885>.

Marenholz, I., Heizmann, C.W. & Fritz, G., 2004. S100 proteins in mouse and man: From evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 322(4), pp.1111–1122.

Marshall, L. et al., 2004. Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the*

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

*Society for Neuroscience*, 24(44), pp.9985–92. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15525784>.

Masuda, T. et al., 2016. Dorsal horn neurons release extracellular ATP in a VNUT-dependent manner that underlies neuropathic pain. *Nat. Commun.* 7, 12529.

Medeiros, L.F. et al., 2012. Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: A review. *Frontiers in Psychiatry*, 3(DEC).

Mehta, S. et al., 2015. Effectiveness of transcranial direct current stimulation for the management of neuropathic pain after spinal cord injury: a meta-analysis. *Spinal Cord*.

Melzack, R. & Wall, P.D., 1967. Pain mechanisms: a new theory. *Survey of*

*Anesthesiology*, 11, p.89. Available at:

[http://journals.lww.com/surveyanesthesiology/Abstract/1967/04000/Pain\\_Mechanisms\\_\\_A\\_New\\_Theory.2.aspx](http://journals.lww.com/surveyanesthesiology/Abstract/1967/04000/Pain_Mechanisms__A_New_Theory.2.aspx).

Melzack R., Pain and the neuromatrix in the brain. *J Dent Educ.* , 2001. 65(12): p. 1378-82.

Menz, H.B. et al., 2011. Impact of hallux valgus severity on general and foot-specific health-related quality of life. *Arthritis Care and Research*, 63(3), pp.396–404.

Menz, H.B. & Lord, S.R., 2001. Foot pain impairs balance and functional ability in community-dwelling older people. *J Am Podiatr Med Assoc*, 91(5), pp.222–229.

Monte-Silva, K. et al., 2010. Shaping the optimal repetition interval for cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Journal of neurophysiology*, 103(4), pp.1735–40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20107115>.

Moont R, Pud D., Sprecher E, Sharvit G, Yarnitsky D. , „Pain inhibits pain“

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

mechanisms: Is pain modulation simply due to distraction? . *Pain*, 2010. 150: p. 113–120. doi: 10.1016/j.pain.2010.04.009.

Moont, R., Crispel Y, Lev R, Pud D, Yarnitsky D., Temporal changes in cortical activation during conditioned pain modulation (CPM), a LORETA study. *Pain.*, 2011. 152(7): p. 1469-77. doi: 10.1016/j.pain.2011.01.036.

Mori, F. et al., 2010. Effects of anodal transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 11(5), pp.436–42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018567>.

Nitsche, M.A. et al., 2006. Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. *European Journal of Neuroscience*, 23(6), pp.1651–1657.

Nitsche, M.A. et al., 2004. GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *European Journal of Neuroscience*, 19(10), pp.2720–2726.

Nitsche, M.A. et al., 2003. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of physiology*, 553(Pt 1), pp.293–301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12949224>.

Nitsche, M.A. et al., 2009. Serotonin Affects Transcranial Direct Current-Induced Neuroplasticity in Humans. *Biological Psychiatry*, 66(5), pp.503–508.

Nitsche, M.A. et al., 2008. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1(3), pp.206–223.

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

- Nitsche, M. a et al., 2009. D1-receptor impact on neuroplasticity in humans. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(8), pp.2648–53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19244540>.
- Nitsche, M. a & Paulus, W., 2000. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*, 527 Pt 3, pp.633–639.
- Norbury, T.A. et al., 2007. Heritability of responses to painful stimuli in women: A classical twin study. *Brain*, 130(11), pp.3041–3049.
- Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care* [Internet]. 2014;8(2):143–51. Available from:<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4301419&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- O’Connell, N.E. et al., 2014. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4, p.CD008208.
- Parkhurst, C.N. et al., 2013. Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor. *Cell* 155, 1596–1609.
- Paulus, W. & Rothwell, J.C., 2016. Membrane resistance and shunting inhibition: where biophysics meets state-dependent human neurophysiology. *The Journal of physiology*, 594(10), pp.2719–28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26940751>.
- Pelletier, R. et al., 2015. Is neuroplasticity in the central nervous system the missing link to our understanding of chronic musculoskeletal disorders? *BMC Musculoskeletal Disorders*, 16(1), p.25. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471->

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*  
2474/16/25.

Pelletier, S.J. & Cicchetti, F., 2014. Cellular and molecular mechanisms of action of transcranial direct current stimulation: evidence from in vitro and in vivo models. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 18(2). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25522391>.

Plewnia, C. et al., Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on executive functions: influence of COMT Val/Met polymorphism. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 49(7), pp.1801–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23237479>.

Ploner, M. & Schnitzler, A., 2004. [Cortical representation of pain]. *Nervenarzt*, 75(10), pp.962–969. Available at: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15184984](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15184984).

Polanía, R., Nitsche, M.A. & Paulus, W., 2011. Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation. *Human Brain Mapping*, 32(8), pp.1236–1249.

Popescu A, LeResche L., Truelove EL, Drangsholt MT. , Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: A systematic review. *Pain*, 2010. 150(309–318.). doi: 10.1016/j.pain.2010.05.013.

Priori, A., 2003. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 114(4), pp.589–95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686266>.

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

- Priori, A. et al., 1998. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport*, 9(10), pp.2257–60. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9694210>.
- Raghavan, S., Eldabe, S. & Strachan, R., 2008. Novel trends in pain management - Neuromodulation. *Current Anaesthesia and Critical Care*, 19(5–6), pp.344–348.
- Reidler, J.S. et al., 2012. Effects of motor cortex modulation and descending inhibitory systems on pain thresholds in healthy subjects. *Journal of Pain*, 13(5), pp.450–458.
- Remérand, F. et al., 2014. Chronic pain 1 year after foot surgery: Epidemiology and associated factors. *Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR*, 100(7), pp.767–73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25306303>.
- Rocha, A.P.C. et al., 2007. Pain: Current aspects on peripheral and central sensitization . *Dor: Aspectos atuais da sensibilização periférica e central*, 57(1), pp.94–105. Available at: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-33846499698&partnerID=40&md5=da85004990ef3866f5dd6a5d9db67efd>.
- Roddy, E., Zhang, W. & Doherty, M., 2008. Prevalence and associations of hallux valgus in a primary care population. *Arthritis & Rheumatism-Arthritis Care & Research*, 59, pp.857–862.
- Ruhaiyem, M. et al., 2016. Fear of going under general anesthesia: A cross-sectional study. *Saudi Journal of Anaesthesia*, 10(3), p.317. Available at:  
<http://www.saudija.org/text.asp?2016/10/3/317/179094>.
- Ruohonen, J. & Karhu, J., 2012. tDCS possibly stimulates glial cells. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 123(10), pp.2006–9. Available at:

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22480602>.

- Sakrajai, P. et al., 2014. Pain reduction in myofascial pain syndrome by anodal transcranial direct current stimulation combined with standard treatment: a randomized controlled study. *The Clinical journal of pain*, 30(12), pp.1076–83. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25373724>.
- Sarmiento, C.I., San-Juan, D. & Prasath, V.B.S., 2016. Letter to the Editor: Brief history of transcranial direct current stimulation (tDCS): from electric fishes to microcontrollers. *Psychological Medicine*, 46(August), pp.1–3. Available at: [http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S0033291716001926](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0033291716001926).
- Saro, C. et al., 2007. Quality-of-life outcome after hallux valgus surgery. *Quality of Life Research*, 16(5), pp.731–738.
- Saturnino, G.B., Antunes, A. & Thielscher, A., 2015. On the importance of electrode parameters for shaping electric field patterns generated by tDCS. *NeuroImage*, 120, pp.25–35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26142274>.
- Schinder, A.F. & Poo, M. ming, 2000. The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity. *Trends in Neurosciences*, 23(12), pp.639–645.
- Schneider, W. et al., 2004. Chevron osteotomy in hallux valgus. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 86(7), pp.1016–1020. Available at: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-4544367591&partnerID=tZOtx3y1>.
- Shekhawat, G.S. et al., 2016. Intensity, Duration, and Location of High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation for Tinnitus Relief. *Neurorehabilitation and neural repair*, 30(4), pp.349–59. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26180052>.

- Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*
- Shirayama, Y. et al., 2002. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(8), pp.3251–3261.
- da Silva Moreira, S.F. et al., 2015. Transcranial direct current stimulation (tDCS) neuromodulatory effects on mechanical hyperalgesia and cortical BDNF levels in ovariectomized rats. *Life sciences*, 145, pp.233–239. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320515300370>.
- Sorge, R.E. et al., 2012. Genetically determined P2X7 receptor pore formation regulates variability in chronic pain sensitivity. *Nat. Med.* 18, 595–599.
- Sorge, R.E. et al., 2015. Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice. *Nat. Neurosci.* 18, 1081–1083.
- Spezia Adachi, L.N. et al., 2012. Reversal of chronic stress-induced pain by transcranial direct current stimulation (tDCS) in an animal model. *Brain Research*, 1489, pp.17–26.
- Stagg, C.J. et al., 2009. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(16), pp.5202–5206.
- Stagg, C.J. & Nitsche, M.A., 2011. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 17(1), pp.37–53.
- Stefani LPC., BDNF e efeito dose-resposta da melatonina no limiar de dor em indivíduos saudáveis. Tese (Doutorado), UFRGS, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-



*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*  
RS, 2012. 2012(131f.).

Talbot, J.D. et al., 1991. Multiple representations of pain in human cerebral cortex.

*Science (New York, N.Y.)*, 251(4999), pp.1355–8. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2003220>.

Tanga, F.Y. et al., 2006. Role of astrocytic S100 $\beta$  in behavioral hypersensitivity in rodent models of neuropathic pain. *Neuroscience*, 140(3), pp.1003–1010.

Thirugnanasambandam, N. et al., 2011. Isometric contraction interferes with transcranial direct current stimulation (tDCS) induced plasticity - Evidence of state-dependent neuromodulation in human motor cortex. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 29(5), pp.311–320.

Thordarson, D.B. et al., 2005. Age-adjusted baseline data for women with hallux valgus undergoing corrective surgery. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 87(1), pp.66–75. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15634815>.

Tollison, M.E. & Baxter, D.E., 1997. Combination chevron plus Akin osteotomy for hallux valgus: should age be a limiting factor? *Foot Ankle Int*, 18(8), pp.477–481.

Tracey, I. & Johns, E., 2010. The pain matrix: reloaded or reborn as we image tonic pain using arterial spin labelling. *Pain*, 148(3), pp.359–60. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20080346>.

Tracey, I. & Mantyh, P.W., 2007. The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation. *Neuron*, 55(3), pp.377–391.

Treede, R.-D. et al., 2015. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, 156(6), pp.1003–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25844555>.

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

- Trnka, H.J. et al., 2000. The chevron osteotomy for correction of hallux valgus. Comparison of findings after two and five years of follow-up. *J Bone Joint Surg Am.*, 82–A(0021–9355 (Print)), pp.1373–1378.
- Utz, K.S. et al., 2010. Electrified minds: transcranial direct current stimulation (tDCS) and galvanic vestibular stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology--a review of current data and future implications. *Neuropsychologia*, 48(10), pp.2789–2810. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20542047>.
- Valle, A. et al., 2009. Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *Journal of pain management*, 2(3), pp.353–361. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3002117&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Vidor, L.P. et al., 2014. Association of anxiety with intracortical inhibition and descending pain modulation in chronic myofascial pain syndrome. *BMC neuroscience*, 15, p.42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24645677>.
- Volz, M.S., Farmer, A. & Siegmund, B., 2016. Reduction of chronic abdominal pain in patients with inflammatory bowel disease through transcranial direct current stimulation: a randomized controlled trial. *Pain*, 157(2), pp.429–37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26469395>.
- Woolf, C.J. & Salter, M.W., 2000. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science (New York, N.Y.)*, 288(5472), pp.1765–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10846153>.

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

Yunus, M.B., 2007. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 36(6), pp.339–56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17350675>.

Zanette, S.A. et al., 2014. Higher serum S100B and BDNF levels are correlated with a lower pressure-pain threshold in fibromyalgia. *Molecular pain*, 10(1), p.46. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4094546&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

Zhou, Z. et al., 2006. Brain-Specific Phosphorylation of MeCP2 Regulates Activity-Dependent Bdnf Transcription, Dendritic Growth, and Spine Maturation. *Neuron*, 52(2), pp.255–269.

**Capítulo IV. ARTIGO**

**Periódico: PLOS ONE – ISSN: 1932-6203**

**Fator de impacto (2016/2017) = 2,806**

**Status: Publicado**

**Preoperative transcranial direct current stimulation: exploration of a novel strategy to enhance neuroplasticity before surgery to control postoperative pain. A randomized sham-controlled study.**

**Short title:** Preoperative tDCS on postoperative pain.

Hugo Ribeiro<sup>1,2</sup>, Ricardo Bertol Sesterhenn<sup>2</sup>, Andressa de Souza<sup>1</sup>, Ana Claudia de Souza<sup>1</sup>, Monique Alves<sup>2</sup>, Jessica Catarina Machado<sup>3</sup>, Nathalia Bofill Burger<sup>2</sup>, Iraci Lucena da Silva Torres<sup>1,4</sup>, Luciana Cadore Stefani<sup>1,5</sup>, Felipe Fregni<sup>6</sup>, Wolnei Caumo<sup>1,5,7\*</sup>.

<sup>1</sup>Department of Clinical Research Center, Laboratory of Pain & Neuromodulation, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>2</sup>Surgery Department, Hospital Independência, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>3</sup>Postgraduate Program in Health and Human Development, La Salle University Center, Canoas, Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>4</sup>Pharmacology Department, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

<sup>5</sup>Surgery Department, Anesthesia and Perioperative Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>6</sup>Physical Medicine & Rehabilitation Department, Center of Neuromodulation & Center for Clinical Research Learning, Spaulding Rehabilitation Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA.

<sup>7</sup>Pain and Palliative Care Service, Laboratory of Pain & Neuromodulation, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

\*Corresponding author:

E-mail: [wcaumo@hcpa.edu.br](mailto:wcaumo@hcpa.edu.br) (WC)

**Individual contribution:**

Hugo Ribeiro, A,B

Ricardo Bertol Sesterhenn, A

Andressa de Souza, C

Ana Claudia de Souza, A

Monique Alves, A

Jessica Catarina Machado, A

Nathalia Bofill Burger, A

Iraci Lucena da Silva Torres, A

Luciana Cadore Stefani, A

Felipe Fregni, A,B

Wolnei Caumo, A,B, D

- (A) Substantial contribution to conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data;
- (B) Drafting the article or revising it critically for important intellectual content;
- (C) Participated in the sequence alignment;
- (D) Agreement to be accountable for all aspects of the work thereby ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

#### **Conflict of Interest Statement**

Authors followed International Committee or Journal of Medical Journals Editors (ICMJE) form for disclosure of potential conflicts of interest. Authors have no financial or personal conflicts of interest.

## **Abstract**

**Background:** An imbalance in the excitatory/inhibitory systems in the pain networks may explain the persistent chronic pain after hallux valgus surgery. Thus, to contra-regulate this dysfunction, the use of transcranial direct current stimulation (tDCS) becomes attractive.

**Objective:** We tested the hypothesis that two preoperative active(a)-tDCS sessions compared with sham(s)-tDCS could improve the postoperative pain [as indexed by Visual Analogue Scale (VAS) at rest and during walking (primary outcomes)]. To assess their effect on the change in the Numerical Pain Scale (NPS0-10) during Conditioned Pain Modulation (CPM-task), disability related to pain (DRP) and analgesic consumption (secondary outcomes). Also, we assessed if the brain derived neurotrophic factor (BDNF) in the cerebral spinal fluid (CSF) after tDCS could predict the intervention's effect on the DRP.

**Methods:** It is a prospective, double blind, sham-controlled, randomized single center, 40 women (18-70 years-old) undergone to hallux valgus surgery were randomized to receive two sessions (20 minutes each) of anodal a-tDCS or s-tDCS on the primary motor cortex at night and in the morning before the surgery. To assess the DRP was used the Brazilian Profile of Chronic Pain: Screen (B-PCP:S).

**Results:** a-tDCS group showed lower scores on VAS at rest and during walking ( $P<0.001$ ). At rest, the difference between groups was 2.13cm (95%CI=1.59 to 2.68) while during walking was 1.67cm (95%CI=1.05 to 2.28). A-tDCS, when compared to s-tDCS reduced analgesic doses in 73.25% ( $P<0.001$ ), produced a greater reduction in B-PCP:S (mean difference of 9.41 points, 95%CI=0.63 to 18.21) and higher function of descending pain modulatory system (DPMS) during CPM-task.

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

Conclusion: A-tDCS improves postoperative pain, the DRP and the function of DPMS.

Also, the CSF BDNF after a-tDCS predicted the improvement in the DRP. In overall, these findings suggest that a-tDCS effects may be mediated by top-down regulatory mechanisms associated with the inhibitory cortical control.

**Keywords:** Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS), hallux valgus, preoperative, BDNF.

*Registration on [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov): NCT02360462*



## **1. Introduction**

Foot pain affects 17 to 42% of the adult population [1] while hallux valgus is responsible for 28% of all causes [1,2]. Surgery is the only treatment to improve disability related to pain for patient refractory to conservative treatment [3]. However, one year after hallux valgus surgery, moderate-to-severe chronic pain persists in 21% at rest and 43% during walking [4]. This persistent pain after corrective surgery irrespective of visible injury is due to an abnormal responsiveness state to nociceptive stimuli, with a disproportionate pain perception to noxious stimulation magnitude. The imbalance between excitatory and inhibitory system explain the hyperexcitability in the pain networks, which has been postulated as a central process in chronic pain, and also they are part of the mechanisms that constitute central sensitization syndrome [5].

Central sensitization syndrome can explain the negative impact on quality of life associated with hallux valgus chronic pain [6]. There is a need therefore for the development approaches to improve the imbalance between the excitatory and inhibitory in pain pathways. Thus, the improvement in the disinhibited state may prevent the persistent pain after surgery [7]. Among potential alternatives, emerge the transcranial direct current stimulation (tDCS) as a targeted central technique to modulate cortical excitability in chronic pain. Robust and extensive basic science research over the past 40 years has demonstrated the effects of tDCS [8]. Conversely, recent human studies have confirmed that anodal stimulation increases cortical excitability while cathodal stimulation decreases it [9]. Importantly, consistent evidence has shown that chronic pain is associated with a disinhibited state of cortical neural circuits [5,10] that are reverted after anodal tDCS of primary motor cortex [11]. In addition, this neural disinhibited state may be related to the level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), which is a protein known to regulate the development of plasticity [12]. BDNF has important

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

synaptic effects: increases spontaneous frequency of neuronal action potentials, potentiate inhibitory and excitatory circuits, interferes in neuromodulation of cholinergic, dopaminergic, noradrenergic and GABAergic inter-neurons [12]. Therefore, the relationship between BDNF levels and pain can confirm the influence of this biomarker in sustained pain conditions.

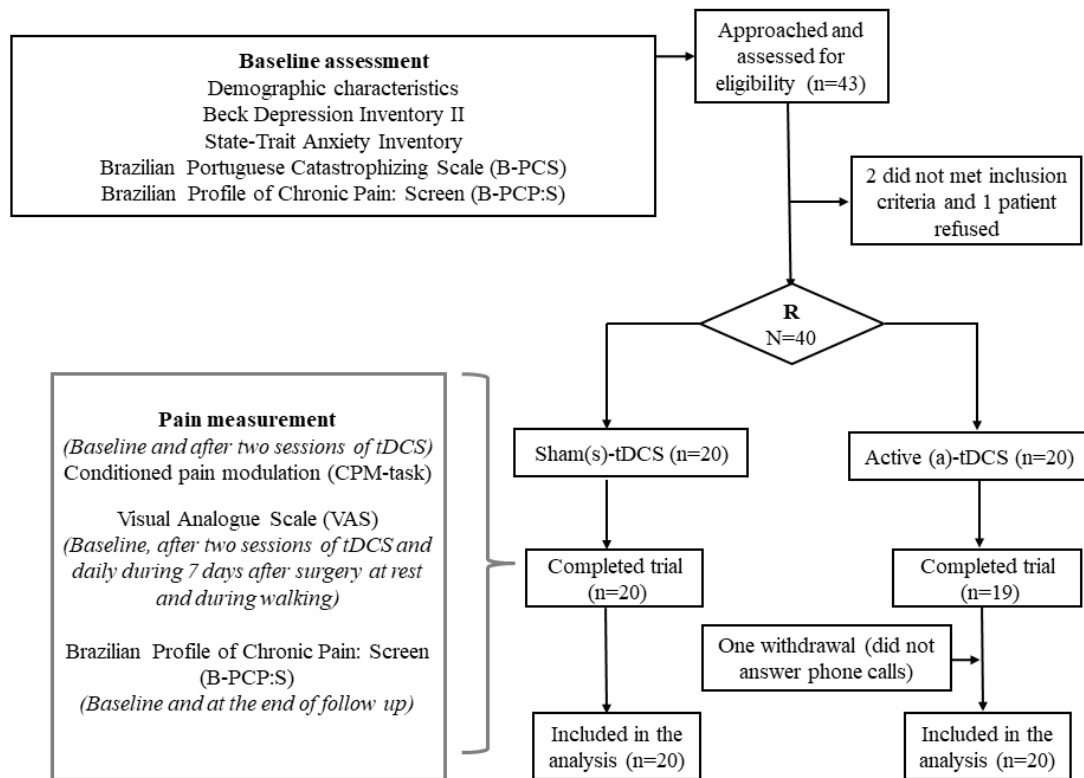
Cumulative evidence suggests that tDCS is a therapeutic tool that is relatively inexpensive, non-invasive, painless, safe, and used efficiently among double-blinded studies [13]. Also, it has revealed effectiveness in relieving chronic pain in a meta-analysis [14,15] as well as acute pain [16]. In the present study we hypothesized that active (a)-tDCS would improve the pain measurements (i.e. score in the Visual Analogue Pain Scale [VAS(0-10cm)], analgesic consumption and disability related to pain (DRP). Also, we hypothesized that a-tDCS effect could be related to brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the cerebral spinal fluid (CSF). In order to test our main hypothesis we compared the effect of a-tDCS with s-tDCS in the VAS at rest and during walking (primary outcome). To test the secondary hypothesis we compared their effect in the variation on Numerical Pain Scale [NPS(0-10)] scores during the conditioned pain modulation (CPM)-task, in the analgesic consumption and in the DRP. Also, we examined the relationship between the preoperative CSF BDNF level after two sessions of tDCS on the DRP at the follow up end. We hypothesize that the a-tDCS is better than s-tDCS to improve the postoperative pain and correlated measures and that its effect on pain could be related to BDNF.

## **2. Material and method**

### **2.1 Design overview, setting, and participants**

This double-blinded, in parallel, sham-controlled study was approved by the IRB of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA/UFRGS) (approval number: 14-0643). This study was registered in Clinical Trials: <https://clinicaltrials.gov>; the registration number: NCT02360462; the principal investigator's name: Wolnei Caumo and the date of registration: January 22, 2015. All participants gave written informed consent. We included 40 right-handed women between 18 and 70 years old, who were candidates to hallux valgus surgical treatment due to chronic foot pain. All surgical procedures were performed in Hospital Independência and all laboratory tests were done in HCPA. We excluded patients who have received previous tDCS treatment, and those with regional anesthesia contraindications, language or communication difficulties, mental impairment, diabetes, history of congestive heart failure, valvular, oncological, renal or hepatic disease. Patients with tDCS contra-indications [9] were excluded. No changes in trial methods were made after trial commencement. The flow chart of the study is presented in Fig 1. Study protocol is available at <https://dorecuidadospaliativos.com.br/wp-content/uploads/2017/07/ProtocolHalluxValgus.pdf>.

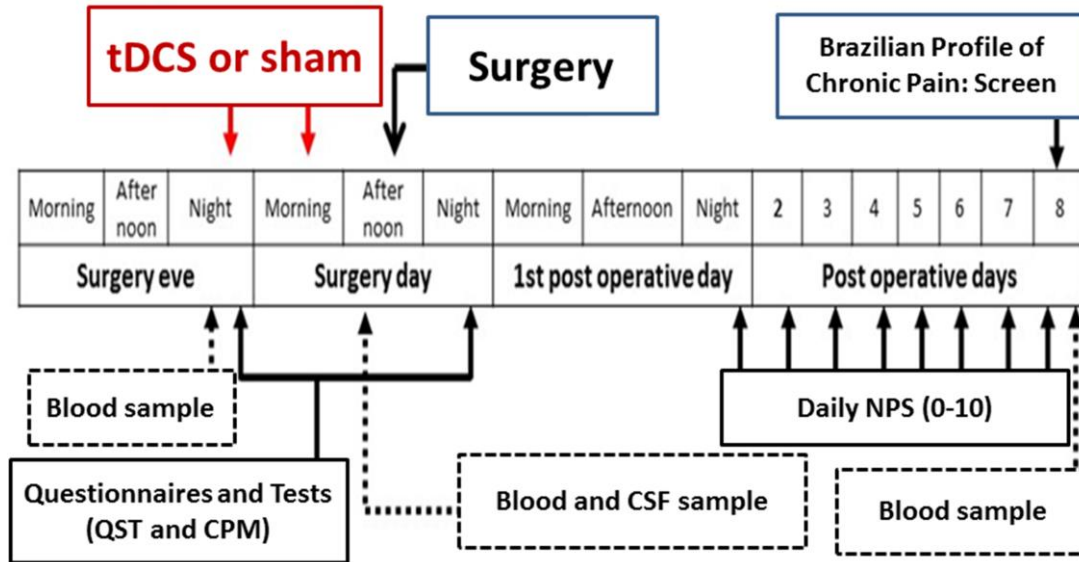
**Fig 1.** Randomization and follow-up of study subjects.



## 2.2 Intervention

The anode was positioned over the left M1, and the cathode was placed over the right supraorbital region. Rubber electrodes were inserted into a 35cm<sup>2</sup> sponge (moistened with NaCl). Current was two mA, and an elastic band maintained electrodes attached to the scalp. For sham conditions, the device was set to automatically turn off after 30 seconds of initial stimulation, which is a reliable method of mimicking real stimulation [17], keeping patients and investigators blinded. All patients underwent two sessions of active(a)-tDCS or sham(s)-tDCS applied during 20 minutes from 4:00 to 8:00 P.M., on the day before surgery and from 8:00 to 10:00 A.M. on the day of surgery. Experimental design and assessments are presented in Fig 2.

**Fig 2.** Experimental design—assessments and interventions on each patient.



## 2.3 Outcomes and assessments

The primary outcome was the pain score on the VAS(0-10) – scores ranged from no pain (zero) to worst possible pain (ten) – for the first 48 postoperative hours. Patients were asked daily to rate their surgical site pain during the last 24 hours in two conditions: the cumulative mean of the daily pain at rest and worst pain during walking. Secondary outcomes included daily analgesic drug consumption and score variation on the NPS(0-10) during CPM-task, as well as the score of the Brazilian Profile of Chronic Pain: Screen (B-PCP:S) [18] for quick identification of individual’s multidimensional pain experience (severity, interference in daily activity and emotional burden) [19]. DRP was based on the restriction related to chronic or recurrent pain with concurrent discomfort [20]. Analgesic use during patients’ hospital stay was registered and analgesic doses used after discharge was reviewed by a daily phone call. Total postoperative analgesic consumption was considered for analysis.

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

To measure the CPM-task we evaluated the pain intensity in two tonics heat pain threshold test stimuli followed by a CPM-task. The heat pain threshold was induced by the Quantitative Sensory Testing (QST) using the method of limits with a computer Peltier-based device thermode (30x30mm) [21]. A thermode was attached to the dominant ventral mid-forearm skin with a temperature set at 32°C increasing 1°C/s until maximum 52°C. We used the heat pain threshold as conditioning pain stimulus to elicit a prolonged pain sensation to trigger CPM. CPM-task consisted of non-dominant hand immersion to cold water (0–1°C) for 1min. A thermostat maintained water temperature. The QST procedure started after 30s of cold-water immersion. To determine the CPM, we used the difference between the pain score on NPS(0–10) QST and during cold water immersion (QST+CPM) at the temperature point in which subjects felt 6/10 pain on NPS(0-10) (during the initial period).

## **2.4 Other assessments**

Blood samples were collected in three moments: baseline, moment of spinal anesthesia and last day of follow-up. 1mL of CSF was collected during spinal anesthesia. CSF and blood samples were centrifuged in plastic tubes, for 10min, at 4500rpm in 4°C and stored in -80°C. Serum and CSF BDNF were determined by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) using a ChemiKine BDNF Sandwich ELISA Kit, CYT306 (Chemicon/Millipore, Billerica, MA, USA) (BDNF lowest detection limit=7.8pg/mL).

Demographic data and medical comorbidities were registered using structured questionnaire. Psychological tests used were validated for the Brazilian population. Patients' baseline depressive symptoms were assessed by the Beck Depression Inventory-II [22]. Anxiety was measured using the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) refined

version of Rash analysis [23]. Pain-related catastrophic thinking was evaluated using the Brazilian Portuguese Catastrophizing Scale (B-PCS) [24]. To assess safety, we used the Systematic Assessment for tDCS Treatment questionnaire based on previously reported adverse events [8].

## **2.5. Sample size justification**

The sample size was estimated considering, as primary outcome, the cumulative mean of the worst daily pain scores in the VAS during the first 48 postoperative hours, in order to detect a difference between the means of 1.5 cm (SD 0.9) divided into two balanced groups (n=7) in 1:1 ratio to reject the null hypothesis for an error type I equal 5% and error type II of 20. This difference between means has been considered clinically relevant in the context of treatment of acute postoperative pain in different scenarios [25]. Although the sample size estimation was 14, we defined a sample size of 28 patients, allocated randomly in 2 groups of 14 patients. Predicting possible losses and multiple outcomes, the final sample size was increased for 40 patients (20 per group). There were no interim analysis.

## **2.6. Randomization**

A researcher (A.S.) who was not involved in recruitment generated a permuted block randomization with block size four in appropriate software ([www.randomization.com](http://www.randomization.com)). Before recruitment phase, opaque envelopes containing patient allocation group were sealed and numbered sequentially. Patients' sequence followed the surgeon (R.B.) agenda and the anesthesiologist (H.R.) was responsible for patient enrollment. After each patient agreed to participate in the treat and baseline evaluation was performed, the sequential envelope was opened and destroyed after

programming tDCS device, by a researcher (M.A., J.C.M., or N.B.B.), who was not involved in direct patient evaluation.

## **2.7 Blinding**

Patients, surgical staff, study investigators and researchers who followed-up patients (H.R., R.B.), who entered and analyzed data (H.R., W.C.) were masked to allocation. Only the researcher responsible for programming tDCS device (M.A., J.C.M., or N.B.B.) was unmasked to group allocation. Further, to assess whether blinding was adequate, participants were asked to guess if they received active or sham tDCS and to rate their answer's confidence with a five category Likert scale (no confidence to completely confident) upon experiment completion. The complete randomized allocation sequence list was kept in secret by its generator (A.S.) until all data was collected and analyzed. After all data collection, group allocation data were separated into group 0 and 1 for statistical analyses and its identity (intervention and control group) was revealed only after all analyses were completed.

## **2.8 Anesthesia, surgery, and analgesia**

The night prior to surgery, the same anesthetist evaluated participants and provided information of their perioperative course and postoperative pain management. Upon surgical room arrival, patients underwent standard monitoring. All patients underwent spinal anesthesia at lumbar segments (L3/L4 or L4/L5) with a 25G Quincke spinal needle. Spinal anesthesia and sedation is the most common anesthesia technique for this type of surgery in the referred hospital. After CSF collection, hyperbaric bupivacaine 12,5mg and morphine 80µg was administered. Intravenous fentanyl 50µg, midazolam 1 to 5mg and continuous propofol (0.08–0.1mg.kg.min<sup>-1</sup>) were applied to maintain unconsciousness.



*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

In the recovery room, supplementary analgesia was administered intravenously as follows: dipyron 1000mg 6/6h if the VAS(0-10) score was lower than three (weak pain), tramadol 50mg 6/6h if the VAS(0-10) score was higher than three (moderate to intense pain). If the pain persisted, 3mg of intravenous morphine was administered every 3h until achieve pain relief. On the next day, 24h after surgery, patients were discharged with oral analgesic prescription: dipyron 1000mg 6/6h if weak pain, and tramadol 50mg 6/6h if moderate to intense pain. Analgesic consumption was registered in pain diaries. For analytical purposes, the number of analgesic doses of the seven postoperative days was considered.

All anesthesia procedures were performed by the same anesthesiologist, and all surgeries were performed by the same surgeon using the same technique (Chevron + Akin osteotomy).

## **2.9 Statistical analysis**

Categorical variables were summarized using conventional descriptive statistics. T-test for independent sample, chi-square or Fisher's exact tests were used to compare continuous and categorical variables, respectively, for the main: post-operative pain differences between two groups. For non-parametric distributions, group comparisons were performed using the Wilcoxon-Mann-Whitney test.

Treatment effects were estimated through a Mixed Model for Repeated Measurements (MMRM), assuming an unstructured correlation matrix [26]. Time of measurement was coded to contrast mean baseline scores to a mean scores of seven-days follow-up. Separate analysis were conducted on data from treatment (a-tDCS or s-tDCS) and each outcome measurement (pain score in the VAS at rest and during walking, and analgesic doses). The models included fixed effects for treatment group. We tested the

interaction between treatment group and time, and subject identification. The main effect of the predicted marginal mean differences between interventions was calculated by pairwise comparisons with an adjustment to account for multiple comparisons by the Bonferroni's Test. Missing values were not a significant problem in the analysis of the data set, because we lost only four daily assessments in one patient (5%). To analyze the correlation between the CSF BDNF and  $\Delta$ -B-PCP:S score value (i.e., follow-up end minus baseline level), the Spearman's correlation analysis was used. The effect size of Wilcoxon Signed-rank test was assessed by z value, such as the r proposed by Cohen's guidelines in which a large effect is .5, a medium effect is .3, and a small effect is .1. Whereas within groups, the standardized mean difference (SMD) was computed in terms of the ratio between the mean change and the pool of baseline standard deviation (SD). The SMD was interpreted as follows: small, 0.20 to 0.4; moderate, 0.50 to 0.70 and large, 0.80 or higher. All analyses were adjusted for multiple comparisons using the Bonferroni Test. All analyses were performed with two-tailed tests at the 5% significance level. Data were analyzed using SPSS, version 22.0 (SPSS, Chicago, IL).

### **3. Results**

#### **3.1 Demographic and clinical characteristics**

Recruitment and follow-up period were held between December 2014 and December 2015. Forty patients were randomized into two groups (s-tDCS or a-tDCS). Thirty-nine patients completed the study; there was only one dropout in the a-tDCS group on the fifth postoperative day because the subject stopped answering phone calls (lost to follow-up). For this dropout, there were missing observations on the NPS scores starting at the fifth postoperative day, the last B-PCP:S and missing values for the third blood sample (serum BDNF), which was not collected. We included all 40 patients though in the analysis using intention-to-treat. Demographic and clinical characteristics are

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

presented in Table 1. Baseline features were balanced between groups ( $p$  values  $>0.05$ ).

Severe or moderate side effects to intervention was not observed. Twenty-six patients of the sample, 13 of each group (a-tDCS and s-tDCS) (65%) underwent left foot surgery.

**Table 1.** Baseline epidemiological and clinical characteristics according to treatment group. Values are given as mean (SD) or frequency (percentage) (n=40).

	<b>s-tDCS (n=20)</b>	<b>a-tDCS (n=20)</b>
Age (years) <sup>€</sup>	46.00 (13.55)	48.36 (10.97)
Education (years) <sup>€</sup>	13.40 (3.48)	12.18 (3.60)
Smoking (yes) <sup>¥</sup>	2 (16.67%)	1 (8.33%)
Alcohol (yes) <sup>¥</sup>	10 (50%)	10 (50%)
Clinical Comorbidity (yes) <sup>¥</sup>	7 (58.33%)	9 (75%)
Hypertension	4 (33.33%)	2 (16.67%)
Hypothyroidism	1 (8.33%)	----
Other	2 (16.67%)	3 (25%)
History of psychiatric disease (Yes) <sup>¥</sup>	6 (50%)	7 (58.33%)
Mean pain in Rest on Visual Analogue Scale (VAS 0-10) <sup>€</sup>	5.89 (3.20)	5.70 (3.49)
Beck Depression Inventory II <sup>€</sup>	13.43 (8.63)	16.82 (10.90)
State-Anxiety on STAI <sup>€</sup>	23.80 (18.35)	22.82 (7.47)
Trait-A anxiety on STAI <sup>€</sup>	26.80 (8.35)	27.73 (8.93)
Brazilian Portuguese Catastrophizing Scale (B-PCS) <sup>€</sup>	29.00 (15.43)	28.45 (11.86)
Change on NPS (0-10) during CPM-task at the baseline <sup>π</sup>	-0.65 (2.27)	-0.40 (2.09)
Profile of Chronic Pain: Screen for Brazilian population (B-PCP:S) <sup>€</sup>	60.58 (14.96)	60.78 (11.39)
Pain intensity reported on B-PCP:S <sup>€</sup>	24.75 (3.05)	23.65 (3.80)
Interference with activities reported on B-PCP:S <sup>€</sup>	19.08 (7.26)	21.70 (8.37)
Emotional burden due pain reported on B-PCP:S <sup>€</sup>	16.10 (7.61)	16.08 (5.97)
Serum BDNF before tDCS (n/gml) <sup>π</sup>	10.98 (5.79)	10.39 (5.45)
Serum BDNF after two sessions of tDCS before surgery (n/gml) <sup>π</sup>	6.40 (4.60)	8.06 (6.13)
CSF BDNF after two sessions of tDCS before surgery (n/gml) <sup>€</sup>	11.30 (3.26)	12.18 (3.07)

Active(a)-tDCS and sham(s)-tDCS.

€ Compared using *t*-test for independent samples;

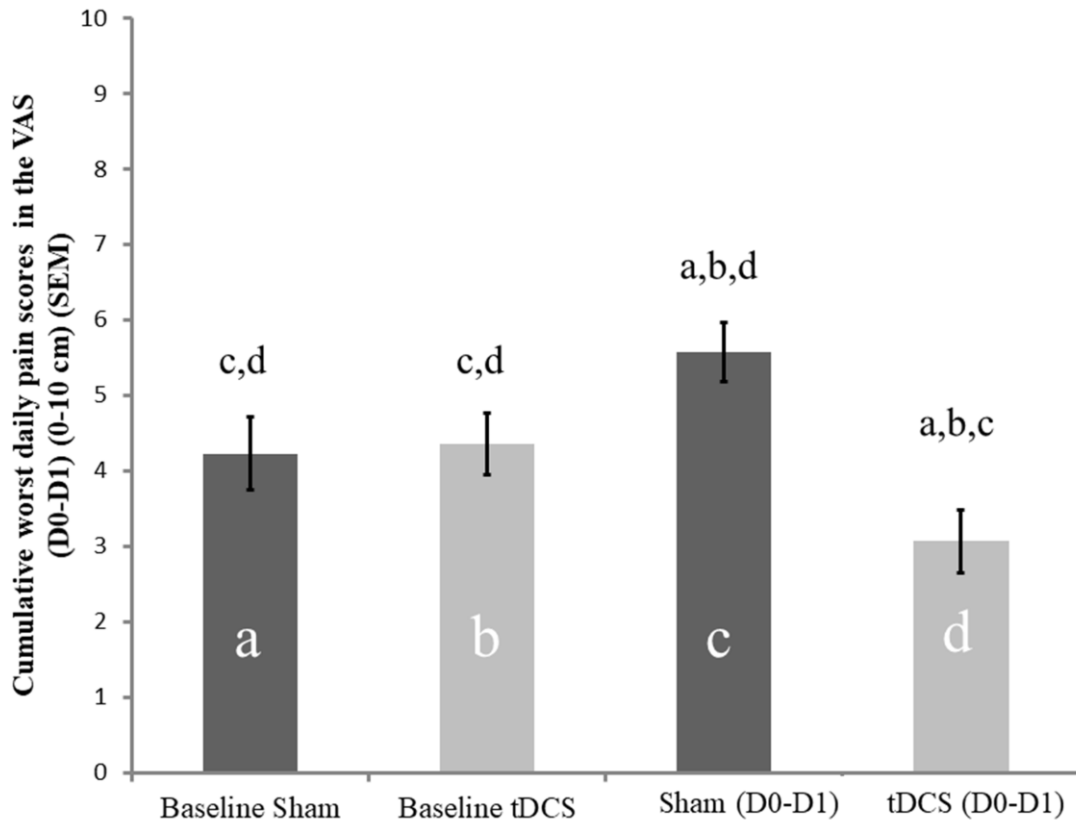
π Compared using Wilcoxon-Mann Whitney;

¥ compared using Pearson Chi-Square or Fisher's Exact Test.

## **3.2 Primary outcomes analysis**

### **3.2.1 Effect of treatment during the first 48 hours after surgery: Cumulative worst daily pain scores in the VAS scores (D0-D1)**

To compare the average on VAS pain scores before and after treatment, the t-test was used for the independent sample. The average in the pain score pre-treatment in the s-tDCS and a-tDCS groups was 4.232 (1.78) vs. 4.461 (1.95), respectively. In the baseline, there was no statistically significant difference between interventions groups in the pain score [ $t=-0.255$ ,  $df=38.93$ ;  $P= 0.823$ ]. The cumulative mean (SD) of the worst daily pain scores during the first 48 hours after surgery in the s-tDCS group and in the a-tDCS group was 5.582 (2.17) vs. 3.070 (1.86), respectively. The cumulative average in the worst daily pain scores increased 31.89% from pre to postoperative in the s-tDCS whereas it decreased 31.18% in the a-tDCS group. The t-test for independent sample revealed a statistically significant difference between treatment groups [ $t=3.55$ ,  $df=33.49$ ;  $P= 0.001$ ]. The average difference in the worst daily pain scores in the postoperative period between s-tDCS and a-tDCS groups was 2.361, and the SMD was 1.269 [ $2.361/1.865$  (pooled of SD)]. The treatment effect assessed by the SMD produced a large size effect. The mean in the VAS pain score in the pre intervention and the cumulative mean of pain score during the first 48 postoperative hours is presented in Figure 3.



**Fig. 3.** Comparisons of the pain scores in the Visual Analogue Scale (VAS) between s-tDCS and a-tDCS groups pre-treatment and in the postoperative cumulative pain scores (VAS D0-D1). Error bars indicate standard error of the mean (S.E.M.). Letters indicates a significant difference between the sham group and tDCS group ( $P < 0.05$ ) assessed by t-test for independent sample.

### **3.2.2 Effect of treatment throughout the postoperative period**

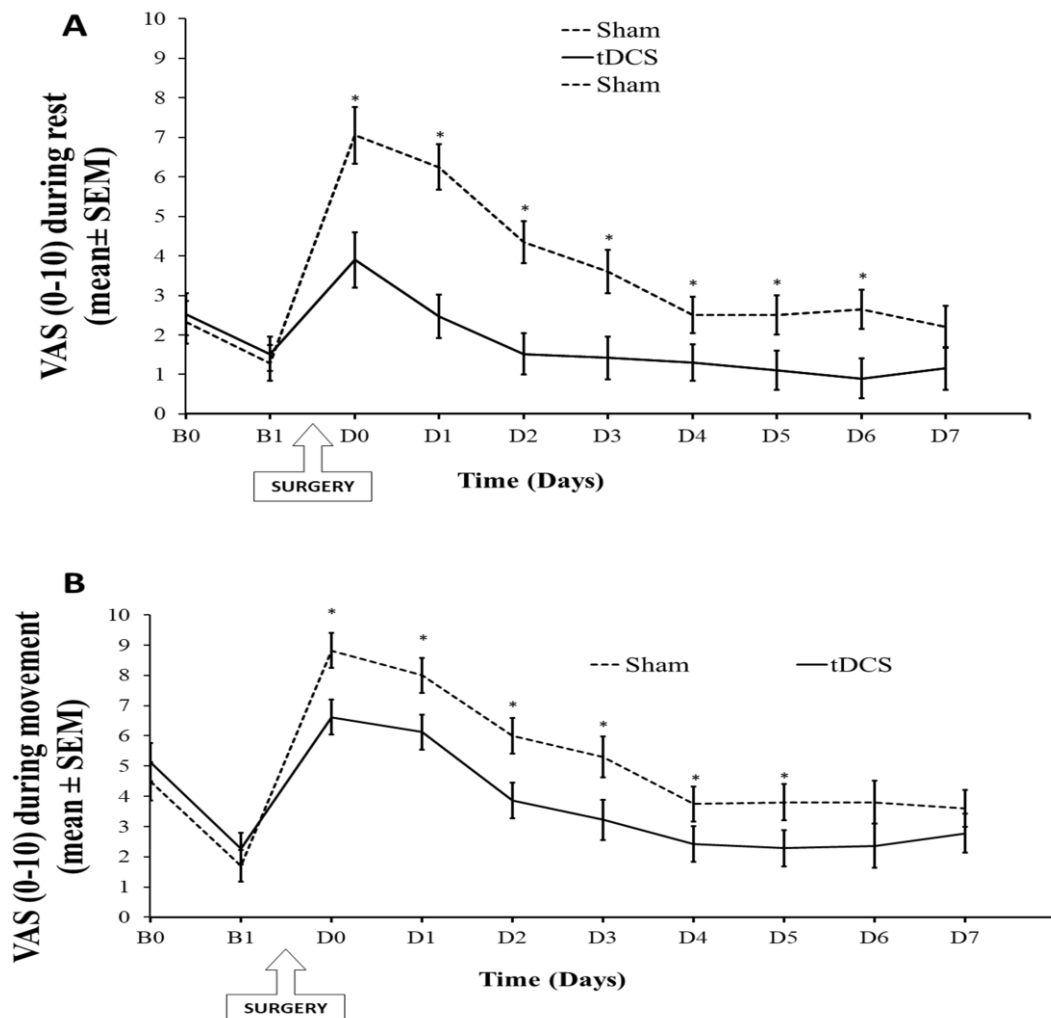
#### **(D0-7): VAS scores at rest and during walking**

A mixed model was used to compare the treatment effect across all seven days in the pain scores (at rest and during walking). The mixed model revealed that the a-tDCS group had significantly lower VAS scores for pain during rest [ $F=44.14$ ;  $P<0.001$ ] throughout the postoperative period (Fig 4A). There is a significant effect of time [ $F=9.45$ ;  $P < 0.001$ ], and an interaction between group and time [ $F=3.26$ ;  $P=0.003$ ]. The

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

a-tDCS group's marginal mean pain had a significant reduction of 2.15cm (95% CI, 1.59 to 2.68) compared to s-tDCS.

The mixed model also revealed that the a-tDCS group had significantly lower VAS scores for worst pain during walking [F= 19.34; P<0.001] throughout the postoperative period (Fig 4B). There is a significant effect of time [F=20.29; P< 0.001], and there was no interaction between group and time [F=1.59; P=0.13]. The a-tDCS group's marginal mean pain had a significant reduction in pain of 1.67cm (95% CI, 1.05 to 2.28) compared to s-tDCS.



**Fig 4. Visual Analogue Scale (VAS 0-10) scores at baseline and during follow-up.** Fig A presents pain on VAS during rest and Fig B, pain on VAS during walking. Error bars indicate standard error of the mean (SEM). Asterisks (\*) positioned above symbols indicate significant

differences ( $p < 0.01$ ) at those time points using Bonferroni's test. B0 = baseline. T1 = moment before surgery. D (0-7) = postoperative days.

### **3.3 Secondary outcomes analysis: analgesic consumption, change on NPS (0-10) during CPM-task and B-PCP:S score at follow-up**

#### **3.3.1 Analgesic consumption**

The estimated marginal means of daily analgesic doses assessed using the mixed model was 1.37 (0.63) vs. 1.81 (0.64) for a-tDCS and s-tDCS, respectively. The a-tDCS group had a significant reduction in daily analgesic doses [ $F=9.31$ ;  $P < 0.001$ ] in all postoperative days (D0-D7). The a-tDCS group reduced analgesic doses by 73.25% ( $P < 0.001$ ) compared with the placebo-sham group. There is a significant effect of time [ $F=43.13$ ;  $P < 0.001$ ], and there was no interaction between group and time [ $F=1.25$ ;  $P=0.281$ ].

#### **3.3.2 Assessment of the treatment effect in the descending pain modulatory system as assessed by the change in the NPS (0-10) during the CPM-task, B-PCP:S score at follow-up end**

The mean standard deviation (SD), the median interquartile (Q25-75) at baseline (A) and after intervention or at the follow-up end (B) are presented in Table 2. The intervention's effect between groups (a-tDCS or s-tDCS) were compared by the Wilcoxon-Mann Whitney test. We observed that the a-tDCS improved the function of the descending pain modulatory system as assessed by the change on the NPS(0-10) during CPM-task. Also, it improved the DRP at the follow up end. The intervention's effect in the CPM-task, estimated by the effect size of Wilcoxon Signed-rank test, showed a

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

medium size effect [(z value (2.40)/ (6.32, value of N root square), the effect size equal to 0.38]. The intervention's effect in the B-PCP:S score, estimated by the effect size of Wilcoxon Signed-rank test, showed a medium size effect [(z value (2.36)/ (6.32, value of N root square), the effect size equal to 0.37].

**Table 2. Change on NPS(0-10) during CPM-task and B-PCP:S score.** Data area presented as median and interquartile (Q)<sub>25-75</sub>, mean (SD) and Δ-value (n=40).

<i>Secondary outcomes</i>						
Groups	Median (Q) <sub>25-75</sub> B vs. A	Mean (SD) B vs. A	Δ-value (B minus A)	Z	P	P*
<b>Change on NPS (0-10) during CPM-task</b>						
a-tDCS (n=20)	-2.5(-5; 1) vs. 2 (-4; 2)	-2.63 (1.36) vs. -1.80 (2.04)	-0.8 (1.89)	-2.40	0.01	0.021
s- tDCS (n=20)	-1.5 (-5.67 ; 3) vs. -2 (-4; 1)	-1.30 (2.38) vs.-1.95 (1.31)	0.65 (1.77)			
<b>Assessment of the disability related to pain by the B-PCP:S score at follow-up end</b>						
a-tDCS (n=20)	16 (10.50; 28.50) vs. 57(46.50; 67.50)	17.71(13.0) vs. 60.78(11.39)	- 43.07 (17.72)	-2.36	0.01	0.024
s- tDCS (n=20)	27 (20.5; 33.25) vs. 58 (48; 68)	27.13(14.33) vs. 60.58 (14.96)	- 33.35 (16.41)			

*Wilcoxon-Mann Whitney test. Δ-B-PCP:S score (at baseline and the end of follow-up); Δ-CPM-task (at baseline and after intervention). The baseline value is indicated by (A) and after intervention or at the follow-up end (B).*

*\*P-value adjusted by multiple comparisons by Bonferroni Test considering the three secondary outcomes (Δ-value CPM-task; Δ-value B-PCP:S score; analgesic consumption; after the adjustment all P values were <0.05).*

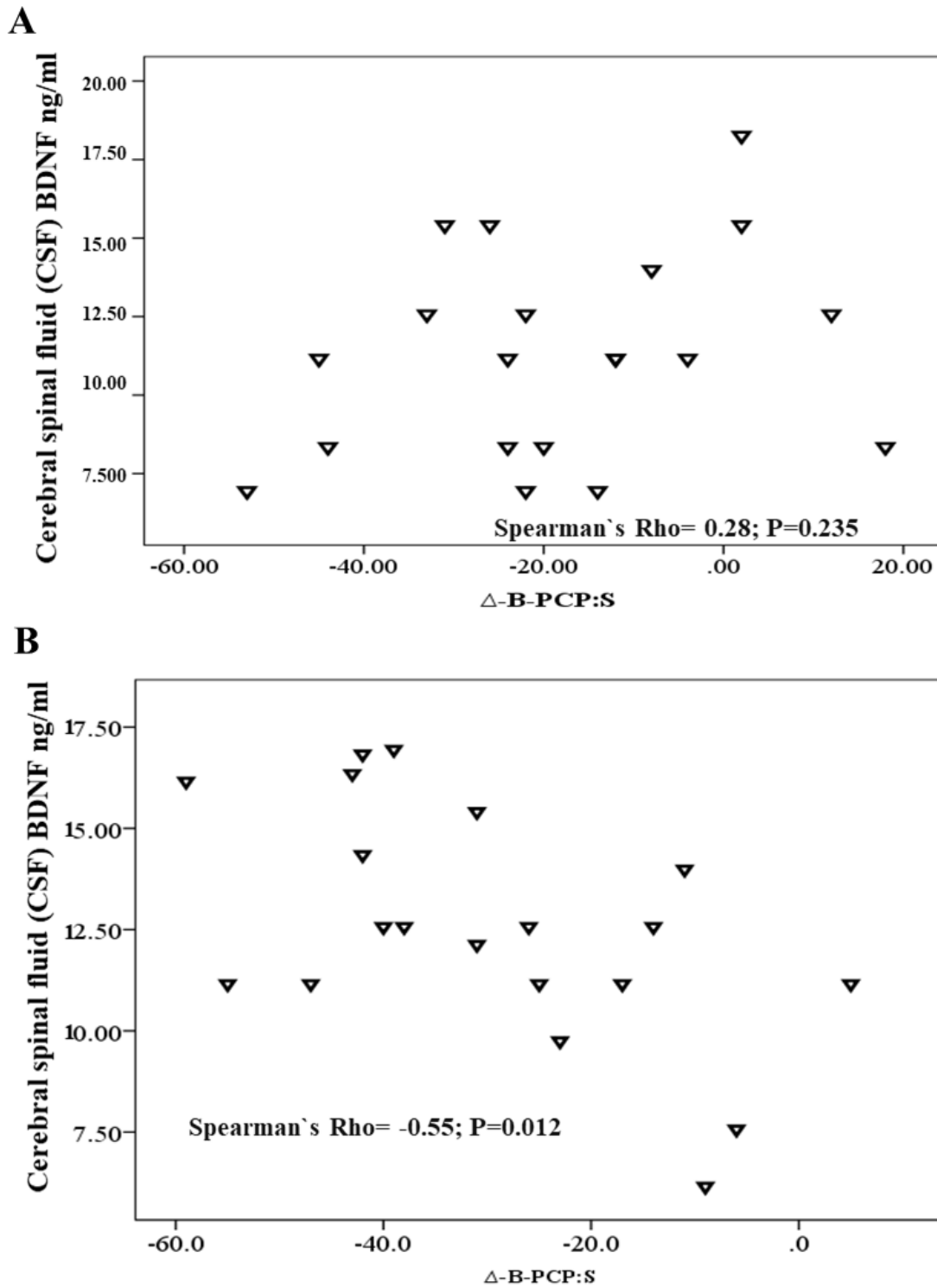
### **3.3.3 Secondary analysis: relationship between CSF BDNF and disability related to pain at follow-up end**

The mean of CSF BDNF in the a-tDCS group after the second session was 12.65 (2.86) and the median and interquartile (Q<sub>25-75</sub>) was 11.15 (6.95; 18.26). Whereas, in the s-tDCS, the mean (SD) after the second session was 11.30 (3.27) and the median and interquartile (Q<sub>25-75</sub>) was 12.57 (6.16; 16.95). The difference across groups in the CSF BDNF was compared using the Wilcoxon-Mann Whitney test (z=-1.42; P=0.152).



*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

The Scatter plots of the raw  $\Delta$ -B-PCP:S and the CSF BDNF according to s-tDCS and a-tDCS group is presented in Fig 5 A and B, respectively. The  $\Delta$ -B-PCP:S and the CSF-BDNF in the a-tDCS showed a positive non-parametric correlation between them. Such non-parametric correlation means that patients that received a-tDCS showed a greater  $\Delta$ -B-PCP:S of CSF BDNF or vice-versa. The correlation coefficient between the CSF BDNF and the  $\Delta$ -B-PCP:S score in the s-tDCS was Spearman`s Rho=0.28, and its confidence interval (CI) 95% was (-18 to 0.64); P=0.234. The correlation coefficient between the CSF BDNF and the  $\Delta$ -B-PCP:S score in the a-tDCS was Spearman`s Rho=-0.55, and its confidence interval (CI) 95% was (-0.82 to -0.20); P=0.012.



**Fig 5 A and B.** Scatter plots of CSF BDNF and  $\Delta$ -B-PCP:S score value (i.e., follow-up end minus baseline level) according to s-tDCS (5A) and a-tDCS (5B).

## **4. Discussion**

This study demonstrated that a-tDCS was superior to s-tDCS and improved postoperative pain and disability during the hallux valgus postoperative period. In addition, a-tDCS improved the corticospinal inhibitory system function and possibly its effect may influence BDNF secretion, which is associated with better recovery as assessed by DRP.

The tDCS effect on pain was demonstrated in the present study by different measures (i.e. reduction in VAS scores, lower analgesic consumption, improvement in descending pain modulatory system and DRP). It induced a large size effect on postoperative pain score in both moments, at rest and during walking. Although the exact mechanism of the tDCS effect involved in our outcomes is not clear, this investigation adds to the current literature, by providing evidence of the benefits of preoperative tDCS as an approach with potential clinical relevance for improving postoperative pain management and also by opening up the door to the investigation of other methods to enhance brain plasticity before surgery as a tool to improve post-operative outcomes.

Indeed, the effect observed in acute postoperative pain is corroborated by measurements related to neuroplasticity, which is less prone to assessment bias (i.e. CSF BDNF). Accordingly, this effect of tDCS can be extrapolated to patients with persistent preoperative pain. The clinical effect observed in this study is similar to results previously reported in several chronic pain conditions (i.e. fibromyalgia [27], neuropathic pain [28], etc.), as well as acute postoperative pain [16]. Despite the clinical efficacy of non-invasive methods of neuromodulation on pain has not been settled yet, as explored in several studies; according to a recent meta-analysis, the results of these studies are mixed and the level of evidence limited by the heterogeneity, small sample size and short follow-up [29].

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

In addition, the tDCS effect enhanced corticospinal inhibitory system as accessed by the NPS variation during the CPM-task, concurrent with a greater CSF BDNF level. The correlation between the a-tDCS effect and improvement in endogenous pain modulatory system dysfunction might provide insight to identify patients prone to develop increased postsurgical pain [30], and perhaps with a higher propensity for chronic postoperative pain. This finding is supported by convincing evidence that chronic pain is a maladaptive state of facilitation that involves disruption of descending modulatory systems [31]. Although we observed a lack of a statistically significant difference in BDNF means, either in the serum or in the CSF approximately four hours after the second session of tDCS, its effect was sustained beyond real intervention periods. The absence of difference between groups in CSF BDNF may be explained by a lack of power in this secondary analysis, because in the stratified analysis, an effect according to the group was demonstrated in pain and disability at follow-up end. Although we cannot determine that there is a cause-effect relationship based on this association between BDNF and DRP, we can interpret this as a gradient relationship, where the neuroplasticity process induced by preoperative tDCS continue throughout the postoperative period.

Whereas the underlying mechanisms of tDCS on DRP has not been fully elucidated, it is plausible that the relationship between CSF BDNF levels, postoperative pain and disability could be an indirect measurement of neuroplasticity changes induced by a-tDCS. In fact, present findings suggest that the direction of the modulation on pain and BDNF persisted beyond tDCS effects. Hence, the correlation between CSF BDNF and clinical effect provide some evidence that tDCS can induce changes in the excitatory/inhibitory balance in the central nervous system, which modulates the transmission of nociceptive inputs [32].

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

However, we need to interpret the a-tDCS effect with parsimony before claiming its effect on acute postoperative pain, because this sample comprises patients with persistent chronic pain associated with some disability, which may be more prone to its therapeutic effect. Accordingly, early evidence in animal and human studies suggest that tDCS downregulates facilitation of pain from sensitized neurons in the thalamus and brainstem nuclei structures [33] and so, interrupts disinhibition processes of the motor cortex excitability [5]. In fact, the tDCS effect depends on neural networks' physiological state [34]. However, this issue needs to be better studied to define possible tDCS benefits, and if its impact can change according to chronic preoperative pain type (inflammatory, neuropathic, etc.).

One strength of this study is the internal validity of its design, in which all patients were submitted to the same type of stimulus (all patients were submitted to the same technique by the same surgeon) and evaluated by the same masked person (the anesthesiologist) and that tDCS is a non-invasive brain stimulation method that permits an appropriate masking, which was observed in the current study because all patients from the s-tDCS group guessed to be in the a-tDCS group. Another positive aspect is that we measured CSF BDNF, which permits an assessment to neurons and neuroglia secretion without accounting for possible interference by blood-brain barrier crossing [35]. However, we need to address several methodological limitations related to the study design. First, BDNF polymorphisms' potential influence was not assessed, which might have an impact in neuronal plasticity. Secondly, study results may be relevant only to the investigated population, which excludes patients with American Society of Anesthesiologists Status higher than II. While homogeneous study population is methodologically advantageous, external validity issues arise. That is, hallux valgus may be associated with a particular psychological and behavioral state that is not common in

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

other surgical populations since preoperative anxiety level is related to gender, age and surgery type [36]. Third, the heat pain threshold as conditioning pain stimulus to elicit a prolonged pain sensation to trigger CPM was distant from the source of ongoing pain because the persistent chronic pain activates the systems involved in pain processing. It induces a widespread central sensitization that explains the generalized hyperalgesia outside the pain source site, as observed in both animal [37] and humans, in many pain conditions (i.e. whiplash, fibromyalgia, low back pain, rheumatoid arthritis, endometriosis) [38]. In addition, the CPM-task is an element ascribed to processes within the central nervous system to assess the disruption of the balance of descending modulatory circuits to favor facilitation, which promotes and maintain the chronic pain [39]. Fourth, another factor to account in the interpretation of our findings is electrode positioning over the left M1 and the cathode over the right supra-orbital area independently to the side of the operated foot [11]. In our study, the anodal electrode was applied homolateral to the surgery side in 14 patients, who were equally distributed between the groups. However, we observed a clinical effect of the intervention indubitable significant, which makes the specification of the pain side not determinant to the tDCS effect. Taken together, these findings suggest that tDCS can cause changes in functional networks across the brain both within and beyond the motor system [33]. However, we cannot affirm if the stimulation of the contralateral hemisphere of the foot pain could change the effect size on pain. Finally, in the interpretation of these findings, we need to consider two important factors related to applying a sample size larger than the estimated for the primary outcomes' analysis: a) this statistical approach was pre-planned to have a sufficient power to compensate for repeated observations; b) the multiple statistical tests may lead to inflation of the overall significance level [40]. Hence,

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

the secondary outcomes would need confirmation to establish their validity in future trials.

In conclusion, according to this protocol, two preoperative anodal tDCS sessions improve postoperative pain control, as demonstrated by a reduction in pain scores, in analgesic use, in the disability related to pain and an enhancement in the function of the descending pain modulatory system. Also, these findings suggest that BDNF level in the CSF after the a-tDCS predicted the DRP at the end of one week after surgery. In overall, these results suggest that a-tDCS effects may be mediated by top-down regulatory mechanisms associated with the inhibitory cortical control.

## **Acknowledgments**

This research was supported by grants and material support from the following Brazilian agencies: Committee for the Development of Higher Education Personnel – CAPES 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). International Cooperation Program – CAPES (023/11) (W. Caumo, Fregni F). Postgraduate Research Group at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre – FIPE HCPA (material support). Foundation for Support of Research at Rio Grande do Sul (FAPERGS) (material support). Brazilian Innovation Agency (FINEP) process number - 1245/13 (Dr. I.L.S. Torres, Dr. W. Caumo).

## References

1. Garrow AP, Silman AJ, Macfarlane GJ. The cheshire foot pain and disability survey: A population survey assessing prevalence and associations. *Pain*. 2004;110(1–2):378–84.
2. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Prevalence and associations of hallux valgus in a primary care population. *Arthritis Rheum Care Res*. 2008;59:857–62.
3. Menz HB, Lord SR. Foot pain impairs balance and functional ability in community-dwelling older people. *J Am Pod Med Assoc*. 2001;91(5):222–9.
4. Remérand F, Godfroid HB, Brilhault J, Vourc'h R, Druon J, Laffon M, et al. Chronic pain 1 year after foot surgery: Epidemiology and associated factors. *Orthop Traumatol Surg Res [Internet]*. 2014;100(7):767–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25306303>
5. Caumo W, Deitos A, Carvalho S, Leite J, Carvalho F, Dussan-Sarria JA, et al. Motor Cortex Excitability and BDNF Levels in Chronic Musculoskeletal Pain According to Structural Pathology. *Front Hum Neurosci*. 2016;10:357.
6. Saro C, Jensen I, Lindgren U, Felländer-Tsai L. Quality-of-life outcome after hallux valgus surgery. *Qual Life Res*. 2007;16(5):731–8.
7. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, Laursen BS, Madeleine P, Simonsen OH, et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2010;149(3):573–81.
8. Fregni F, Nitsche MA, Loo CK, Brunoni AR, Marangolo P, Leite J, et al. Regulatory Considerations for the Clinical and Research Use of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): review and recommendations from an expert panel. *Clin Res Regul Aff [Internet]*. 2015 Mar 1;32(1):22–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25983531>
9. DaSilva AF, Volz MS, Bikson M, Fregni F. Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *J Vis Exp [Internet]*. 2011;(51):e2744. Available



*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

from: <http://www.jove.com/video/2744/electrode-positioning-montage-transcranial-direct-current>

10. Tarragó M da GL, Deitos A, Brietzke AP, Vercelino R, Torres ILS, Fregni F, et al. Descending Control of Nociceptive Processing in Knee Osteoarthritis Is Associated With Intracortical Disinhibition. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016;95(17):e3353. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201604260-00010>
11. Reidler JS, Mendonca ME, Santana MB, Wang X, Lenkinski R, Motta AF, et al. Effects of motor cortex modulation and descending inhibitory systems on pain thresholds in healthy subjects. *J Pain*. 2012;13(5):450–8.
12. Colino-Oliveira M, Rombo DM, Dias RB, Ribeiro JA, Sebastião AM. BDNF-induced presynaptic facilitation of GABAergic transmission in the hippocampus of young adults is dependent of TrkB and adenosine A2A receptors. *Purinergic Signal*. 2016;12(2):283–94.
13. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(4):845–50.
14. Zhu C-E, Yu B, Zhang W, Chen W-H, Qi Q, Miao Y. Effectiveness and safety of transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med* [Internet]. 2017 Jan 19;49(1):2–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27983739>
15. Brietzke AP, Rozisky JR, Dussan-Sarria JA, Deitos A, Laste G, Hoppe PFT, et al. Neuroplastic effects of transcranial direct current stimulation on painful symptoms reduction in chronic hepatitis C: A phase II randomized, double blind, sham controlled trial. *Front Neurosci*. 2016;9(JAN).

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

16. Borckardt JJ, Reeves ST, Robinson SM, May JT, Epperson TI, Gunesman RJ, et al. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Reduces Postsurgical Opioid Consumption in Total Knee Arthroplasty (TKA). Clin J Pain [Internet]. 2013;29(11):925–8. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=23370085&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnhttp://graphics.tx.ovid.com/ovftpdfs/FPD-DNCJCAAHPON00/fs047/ovft/live/gv031/00002508/00002508-201311000-00001.pdf>
17. Lefaucheur J-P, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). Clin Neurophysiol [Internet]. 2017 Jan;128(1):56–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27866120>
18. Caumo W, Ruehlman LS, Karoly P, Sehn F, Vidor LP, Dall-Ágnol L, et al. Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Profile of Chronic Pain: Screen for a Brazilian Population. Pain Med (United States). 2013;14(1):52–61.
19. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the Clinical Importance of Treatment Outcomes in Chronic Pain Clinical Trials: IMMPACT Recommendations. Vol. 9, Journal of Pain. 2008. p. 105–21.
20. Von Korff M, Scher AI, Helmick C, Carter-Pokras O, Dodick DW, Goulet J, et al. United States National Pain Strategy for Population Research: Concepts, Definitions, and Pilot Data. Journal of Pain. 2016;
21. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: Revised 2009. Vol. 17, European Journal of Neurology. 2010. p. 1010–8.
22. Warmenhoven F, Van Rijswijk E, Engels Y, Kan C, Prins J, Van Weel C, et al. 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.

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

2012;20(2):319–24.

23. Kaipper MB, Chachamovich E, Hidalgo MPL, da Silva Torres IL, Caumo W. Evaluation of the structure of Brazilian State-Trait Anxiety Inventory using a Rasch psychometric approach. *J Psychosom Res.* 2010;68(3):223–33.
24. Sehn F, Chachamovich E, Vidor LP, Dall-Agnol L, De Souza ICC, Torres ILS, et al. Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Brazilian Portuguese Version of the Pain Catastrophizing Scale. *Pain Med [Internet].* 2012;13(11):1425–35. Available from: 10.1111/j.1526-4637.2012.01492.x%5Cn<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=83383827&site=eds-live&authtype=uid>
25. Brattwall M, Turan I, Jakobsson J. Pain management after elective hallux valgus surgery: A prospective randomized double-blind study comparing etoricoxib and tramadol. *Anesth Analg.* 2010;111(2):544–9.
26. Verbeke G, Molenberghs G. *Linear Mixed Models for Longitudinal Data.* Springer; 2000.
27. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum [Internet].* 2006;54(12):3988–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17133529>  
[http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/art.22195/asset/22195\\_ftp.pdf?v=1&t=hhrx0hcvs&s=eae2e45ed036a1a8a6c77698499d96bbfeb72906%5Cnhttp://internal-pdf/Fregni-2006-A randomized, sham-c-1301140225/Fregni-2006-](http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/art.22195/asset/22195_ftp.pdf?v=1&t=hhrx0hcvs&s=eae2e45ed036a1a8a6c77698499d96bbfeb72906%5Cnhttp://internal-pdf/Fregni-2006-A%20randomized,%20sham-c-1301140225/Fregni-2006-)
28. Filho PRM, Vercelino R, Cioato SG, Medeiros LF, de Oliveira C, Scarabelot VL, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) reverts behavioral alterations and brainstem BDNF level increase induced by neuropathic pain model: Long-lasting effect. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2016;64:44–51.

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

29. O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, Desouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane database Syst Rev.* 2014;4:CD008208.
30. Landau R, Kraft JC, Flint LY, Carvalho B, Richebé P, Cardoso M, et al. An experimental paradigm for the prediction of Post-Operative Pain (PPOP). *J Vis Exp* [Internet]. 2010;(35):3–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2818706&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
31. Pelletier R, Higgins J, Bourbonnais D, René Pelletier1\*, Johanne Higgins1,2 and Daniel Bourbonnais1 2. Is neuroplasticity in the central nervous system the missing link to our understanding of chronic musculoskeletal disorders? *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2015;16(1):25. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/16/25>
32. Chassot M, Dussan-Sarria JA, Sehn FC, Deitos A, de Souza A, Vercelino R, et al. Electroacupuncture analgesia is associated with increased serum brain-derived neurotrophic factor in chronic tension-type headache: a randomized, sham controlled, crossover trial. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2015;15(1):1–10. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/15/144>
33. Polanía R, Nitsche MA, Paulus W. Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp.* 2011;32(8):1236–49.
34. Hosomi K, Seymour B, Saitoh Y. Modulating the pain network—neurostimulation for central poststroke pain. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2015;11(5):290–9. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrneurol.2015.58>
35. Schinder AF, Poo M ming. The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity. Vol. 23, *Trends in Neurosciences.* 2000. p. 639–45.

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

36. Ruhaiyem M, Alshehri A, Saade M, Shoabi T, Zahoor H, Tawfeeq N. Fear of going under general anesthesia: A cross-sectional study. Saudi J Anaesth [Internet]. 2016;10(3):317. Available from: <http://www.saudija.org/text.asp?2016/10/3/317/179094>
37. Sluka KA, Kalra A, Moore SA. Unilateral intramuscular injections of acidic saline produce a bilateral, long-lasting hyperalgesia. Muscle and Nerve. 2001;24(1):37–46.
38. Laursen BS, Bajaj P, Olesen AS, Delmar C, Arendt-Nielsen L. Health related quality of life and quantitative pain measurement in females with chronic non-malignant pain. Eur J Pain. 2005;9(3):267–75.
39. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. Curr Opin Support Palliat Care [Internet]. 2014;8(2):143–51. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4301419&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
40. Davis CE. Secondary endpoints can be validly analyzed, even if the primary endpoint does not provide clear statistical significance. Control Clin Trials [Internet]. 1997 Dec;18(6):557-60-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9408718>

## **Capítulo V. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS**

### **5.1. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Este estudo demonstrou que a ETCC ativa foi superior à ETCC sham e melhorou o controle de dor pós-operatória e incapacidade no período pós-operatório do hálux valgo. Além disso, ela melhorou a função do sistema inibidor corticoespinal e o seu efeito possivelmente influenciou a secreção de BDNF, a qual está associada com uma melhor recuperação tal como avaliada pela IRD.

O efeito da ETCC na dor foi demonstrada no estudo por diferentes medidas (por exemplo, redução nos escores da END(0-10), menor consumo de analgésicos, melhoria no sistema modulador descendente da dor e na IRD). Ela induziu um efeito grande nos escores da dor pós-operatória em ambos os momentos, tanto em repouso quanto durante a caminhada. Embora o mecanismo exato do efeito da ETCC envolvido em nossos resultados não é clara, esta investigação transcende alguns dados da literatura, fornecendo evidências dos benefícios da ETCC pré-operatória, como uma abordagem com potencial relevância clínica para melhorar o manejo da dor pós-operatória. O efeito observado na dor aguda pós-operatória é corroborada por medidas relacionadas à neuroplasticidade, as quais são menos propensas a erros de avaliação (por exemplo, BDNF líquido). Por conseguinte, este efeito da ETCC pode ser extrapolado para pacientes com dor pré-operatória persistente. O efeito clínico observado neste estudo é semelhante aos resultados previamente relatados em várias condições de dor crônica (por exemplo, fibromialgia (Fregni et al. 2006), dor neuropática (Mehta et al. 2015; Filho et al. 2016), etc.), bem como dor aguda pós-operatória (Borckardt et al. 2013; Glaser et al. 2016). Em contrapartida, de acordo com uma meta-análise recente, um grande número de estudos que exploram a eficácia clínica de métodos não-invasivos de neuromodulação da dor,

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

apresentam resultados misturados e o nível de evidência é limitada pela heterogeneidade, pequeno tamanho de amostras e pelo curto período de seguimento (O'Connell et al. 2014).

Além disso, o efeito da ETCC fortaleceu o sistema inibitório corticoespinhal como avaliado pela variação da END(0-10) durante a tarefa CPM, concorrente com maior nível de BDNF líquórico. A correlação entre o efeito da ETCC-a e a melhoria da disfunção dos sistemas endógenos de modulação da dor pode fornecer uma orientação para identificar pacientes propensos a desenvolver dor pós-operatória aumentada (Landau et al. 2010), e talvez com maior propensão para a dor pós-operatória crônica. Esta conclusão é corroborada por evidências convincentes de que a dor crônica é um estado mal adaptativo de facilitação que envolve a ruptura dos sistemas moduladores descendentes (Pelletier et al. 2015). Embora tenhamos observado uma falta de diferença estatisticamente significativa nas médias de BDNF, sérica ou líquórica, cerca de quatro horas após a segunda sessão do ETCC, o seu efeito foi sustentado para além dos períodos de intervenção reais. A ausência de diferença entre os grupos nas medidas de BDNF líquórica pode ser explicada pelo erro tipo II, porque, na análise estratificada, foi demonstrado um efeito de acordo com o grupo na dor e na incapacidade no final do seguimento. Embora não possamos determinar que há relação tipo causa-efeito com base nessa associação entre BDNF e IRD, podemos interpretar essa relação como efeito tipo gradiente, onde o processo de neuroplasticidade induzido pela ETCC pré-operatória continua durante todo período pós-operatório.

Considerando que os mecanismos subjacentes da ETCC na IRD não foi completamente esclarecida, é plausível que a relação entre os níveis de BDNF líquórica, dor pós-operatória e incapacidade poderia ser uma medida indireta de mudanças da neuroplasticidade induzida pela ETCC-a. Na verdade, o presente resultado sugere que a direção da modulação da dor e da BDNF persistiu além dos efeitos da ETCC. Por isso, a

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

correlação entre a BDNF líquórica e o efeito clínico fornecem evidências de que a ETCC pode induzir alterações no equilíbrio inibição/excitação do sistema nervoso central, o que modula a transmissão de estímulos nociceptivos (Chassot et al. 2015).

No entanto, é preciso interpretar o efeito da ETCC-a com parcimônia antes de proclamar o seu efeito sobre a dor aguda pós-operatória, porque esta amostra compreende pacientes com dor crônica persistente associada com alguma incapacidade, as quais podem ser mais propensas a seu efeito terapêutico. De acordo com evidências prévias em estudos em animais e em humanos, a ETCC regula negativamente a facilitação da dor de neurônios sensibilizados no tálamo e em estruturas dos núcleos do tronco cerebral (Polanía et al. 2011) e assim, interrompe processos de desinibição da excitabilidade do córtex motor (Caumo et al. 2016). Na verdade, o efeito da ETCC depende do estado fisiológico das redes neurais (Hosomi et al. 2015). No entanto, esta questão precisa ser melhor estudada para definir possíveis benefícios da ETCC, e se o seu impacto pode mudar de acordo com o tipo de dor crônica pré-operatória (inflamatória, neuropática, etc.).

Os pontos fortes do estudo são o seu modelo e o fato de a ETCC ser uma técnica de estimulação cerebral não invasiva que permite um cegamento apropriado, o qual foi observado no presente estudo, pois todos os pacientes do grupo ETCC-s responderam que acreditavam ter sido alocados no grupo ETCC-a. Outro aspecto positivo é que medimos a BDNF líquórica, que permite a avaliação da secreção de neurônios e neuroglia sem possíveis interferências de cruzamento pela barreira hemato-encefálica (Schinder & Poo 2000). No entanto, temos de considerar várias limitações metodológicas relacionadas ao modelo do estudo. Em primeiro lugar, a influência potencial dos polimorfismos da BDNF não foi avaliada, o que pode ter impacto na plasticidade neuronal. Em segundo lugar, os resultados do estudo podem ser relevantes apenas para a população investigada, a qual



*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

exclui pacientes com escore da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA) maior do que II. Ao mesmo tempo que a população homogênea do estudo é metodologicamente vantajosa, ela também traz problemas de validade externa. Ou seja, hálux valgo pode estar associado a um estado psicológico e comportamental particular, que não é comum em outras populações cirúrgicas, considerando que o nível de ansiedade pré-operatória está relacionada ao sexo, idade e tipo de cirurgia (Ruhaiyem et al. 2016).

Concluindo, de acordo com este protocolo, duas sessões de ETCC anódica pré-operatória melhora a dor pós-operatória, como demonstrado pela redução dos escores de dor, consumo de analgésicos e incapacidade relacionada a dor. Além disso, estes resultados sugerem que os efeitos analgésicos em pacientes com sensibilização do sistema nervoso central foram mediados por mecanismos de regulação céfalo-caudais aumentando o sistema inibitório corticoespinal e que este efeito envolveu um aumento da secreção de BDNF.

## **5.2. PERSPECTIVAS FUTURAS**

A aplicação da ETCC também vem sendo estudada no âmbito domiciliar. Essa prática proporcionaria aos pacientes portadores de dor crônica com sensibilização central os benefícios desse método de neuromodulação aplicado no período pré-operatório de cirurgias eletivas sem a necessidade de internação prévia à cirurgia. Dessa forma, a ETCC pode vir a se tornar um método adjuvante no controle de dor, de fácil aplicação, introduzido de forma ambulatorial no período de preparação para cirurgias eletivas.

## Capítulo VI. ANEXOS

### ANEXO 1

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

INSTITUIÇÃO: Hospital Independência e Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Nome da participante: \_\_\_\_\_

A Sra. está sendo convidada a participar do estudo “Efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) no período pré-operatório de tratamento cirúrgico de hálux valgo” que avalia o efeito do tratamento da dor por meio de estímulos de baixa intensidade aplicados na cabeça.

**1. OBJETIVOS DESTES ESTUDO** - A finalidade deste estudo é avaliar o efeito da aplicação da estimulação transcraniana por corrente direta (que é um aparelho aplicado na cabeça que emite uma corrente elétrica) na ansiedade pré-operatória e no tratamento da dor pós-operatória do tratamento cirúrgico de hálux valgo.

**2. EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS** - Pretende-se avaliar o efeito deste tratamento por meio de questionários, exames de sangue, líquido e testes específicos. A senhora terá que responder a algumas perguntas e preencher questionários antes do tratamento. Ainda antes do tratamento, será feita uma coleta de sangue (5mL). Após o preenchimento dos questionários, serão feitos testes para avaliar o quanto a senhora sente de dor ou desconforto ao aplicar um aparelho que esquenta gradativamente no seu braço. Durante a anestesia será feita mais uma coleta de mínima quantidade de sangue (5mL) e líquido (1mL) para avaliar o nível de marcadores de dor contidas nessas amostras. No dia do seu retorno ambulatorial será feita uma última coleta de mínima quantidade de sangue (5mL). A sua participação é voluntária. Se concordar, serão aplicados os questionários e daremos início ao estudo.

**3. TRATAMENTOS** - Neste estudo, as pacientes serão sorteadas em dois grupos. Um grupo irá receber um tratamento para alívio da dor, que consiste na aplicação na sua cabeça de dois eletrodos molhados através dos quais passará uma corrente elétrica fraca que pode causar uma leve coceira, formigamento e vermelhidão local em uma sessão que dura 20 minutos. O outro grupo de tratamento será o grupo placebo, o qual receberá um tratamento em que os equipamentos não emitirão estímulo. As sessões do tratamento serão realizadas conforme o protocolo deste estudo, no total de duas sessões (uma na noite anterior à cirurgia e uma na manhã do dia da cirurgia). A corrente é produzida por um aparelho (figura abaixo) produzido para este fim. Nem a Sra., nem o avaliador que lhe aplicará os questionários saberão qual tratamento a Sra. recebeu.



*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

**4. POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS** - Os possíveis desconfortos do presente estudo durante as sessões de tratamento são: coceira e vermelhidão na região onde serão instalados os eletrodos da ETCC e, raramente dor de cabeça e tontura. Algum desconforto poderá ser sentido também durante as coletas de sangue.

**5. POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DESTE ESTUDO** – A participação no estudo não trará nenhum benefício direto à participante, porém contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado e os resultados desse estudo poderão trazer informações importantes sobre o papel da estimulação transcraniana por corrente direta no controle da dor pós-operatória. Poderemos iniciar o uso alternativo de uma técnica que poderá beneficiar outros pacientes com quadros de dor semelhantes ao seu.

**6. RESSARCIMENTO DE DESPESAS** - A Sra. não terá despesas com a sua participação na pesquisa e realização dos procedimentos envolvidos. Também não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo.

**7. DIREITO DE DESISTÊNCIA** - A senhora pode desistir de participar a qualquer momento. Suas decisões de não participar ou de deixar a pesquisa depois de iniciada, não afetarão a continuação de qualquer atendimento dentro da intuição.

**8. 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 a senhora não cumprir o programa estabelecido.

**9. PRIVACIDADE** - Todas as informações obtidas deste estudo poderão ser publicadas com finalidade científica, preservando os dados de identificação.

**10. CONTATO DOS PESQUISADORES** - Caso a Sra. tenha alguma dúvida, poderá entrar em contato com os pesquisadores através dos telefones: Dr. Wolnei Caumo (2º andar do HCPA Laboratório de Dor & Neuromodulação - sala 2201E – telefone 3359-8083) ou ainda com o Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas - telefone 3359-8304 – das 8h às 17h.

**11. CONSENTIMENTO** – Este termo de Consentimento Livre e Esclarecido será fornecido uma via para a Sra e uma via será arquivada pelo pesquisador, sendo as duas vias assinadas e rubricadas todas as páginas por ambos. Declaro ter lido - ou me foram lidas - as informações acima antes de assinar este formulário. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo plenamente minhas dúvidas. Por este instrumento, tomo parte, voluntariamente, do presente estudo.

Nome da participante ou representante legal: \_\_\_\_\_

Assinatura da participante ou representante legal: \_\_\_\_\_

Grau de parentesco do representante: \_\_\_\_\_

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

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

Porto Alegre, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

**COMISSÃO CIENTÍFICA**

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

**Projeto:** 140643

**Data da Versão do Projeto:** 24/11/2014

**Pesquisadores:**

WOLNEI CAUMO

HUGO DANIEL WELTER RIBEIRO

**Título:** EFEITO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTINUA (ETCC) NO PERÍODO PRÉ-OPERATÓRIO DE TRATAMENTO CIRÚRGICO DE HÁLUX VALGO

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 02 de dezembro de 2014.

  
Prof. José Roberto Goldim  
Coordenador CEP/HCPA

**Produção científica durante o período de doutoramento (2014-2017):**

- **Artigo completo publicado em periódico:**

Gamermann, Patrícia; Martins, Ana; Rosa, Letícia; **Ribeiro, Hugo**; Borba, Daniela; Antoniazzi, Vinicius; Dalla-Corte, Roberta. Acupuncture as a complement to the pharmacological management of pain, nausea and vomiting after cesarean section: A randomized clinical trial. *Acupuncture and Related Therapies* 3 (2015) 11–14.

- **Apresentação de pôster em evento científico:**

35ª semana científica do HCPA – Título pôster: Perfil emocional e comportamental de pacientes elegíveis para tratamento cirúrgico de hálux valgo: resultados parciais

- **Redação de capítulo de livro:**

Capítulo 43 – Tratamento não farmacológico da dor. Págs 506-523.

Livro: Rotinas Em Anestesiologia e Medicina Perioperatória. Gamermann, Patricia W.

Editora: Artmed

- **Revisão de periódico:**

Revista: Saúde e Desenvolvimento Humano (ISSN 2317-8582)

Parecer científico para artigo submetido à revista: método double-blind review

Ano: 2015

*Impacto da estimulação do córtex motor primário por corrente contínua na dor e funcionalidade pós-operatória de hálux valgo: um ensaio clínico randomizado*

**ANEXO 4**



**CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial\***

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
<b>Title and abstract</b>			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	62
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	65-66
<b>Introduction</b>			
	2a	Scientific background and explanation of rationale	67-68
	2b	Specific objectives or hypotheses	68
<b>Methods</b>			
	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	69
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	69
	4a	Eligibility criteria for participants	69
	4b	Settings and locations where the data were collected	69
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	70
	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	71-73
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	69
	7a	How sample size was determined	73
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	73
Randomisation:	8a	Method used to generate the random allocation sequence	73-74
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	73
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	73
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	73-74
	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those	74
		assessing outcomes) and how	
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	70
	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	75-76
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	75-76
<b>Results</b>			
	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	76
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	76
	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	76
	14b	Why the trial ended or was stopped	NA
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	77
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	76
	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	78-84
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	78
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	81-84
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	77
<b>Discussion</b>			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	87-88
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	87-88
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	85-89
<b>Other information</b>			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	66
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	69
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	89

CONSORT 2010 checklist

Page 1

\*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org).

CONSORT 2010 checklist

Page 2