



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**MEDICINA**

**LEONARDO SANTANA RAMOS OLIVEIRA**

**EXCITABILIDADE CORTICO MOTORA E DESFECHO CLÍNICO EM  
PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA CRÔNICA: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

**Salvador**

**2021**

**Leonardo Santana Ramos Oliveira**

**EXCITABILIDADE CORTICO MOTORA E DESFECHO CLÍNICO EM  
PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA CRÔNICA: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Escola Bahiana de Medicina  
e Saúde Pública como requisito parcial  
para obtenção do título de Bacharel em  
medicina.

Orientador: Bruno Teixeira Goes

Co-orientador: João Zugaib Cavalcanti

**Salvador**

**2021**

Dedico este trabalho àqueles que lutaram arduamente durante a pandemia para salvar seus pacientes usando a luz do conhecimento científico.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de iniciar os agradecimentos, agradecendo a Deus por me guiar durante essa jornada e despertar sempre a esperança e a fé que me motivam a cada dia.

Agradeço a minha mãe e meu pai, por trazerem o equilíbrio necessário para que eu possa perseguir meus objetivos. Minha mãe, com suas palavras e apoio que me permitem sonhar, e com seu amor que me traz motivação, alegria e segurança para encarar os desafios da vida. Meu pai, com sua idoneidade moral e ética que norteiam minhas ações e me fazem acreditar em um futuro melhor.

Agradeço também às minhas irmãs. Raquel, pelo exemplo de profissional que se torna um guia nas minhas decisões profissionais. Beatriz, pelo companheirismo que traz leveza nos bons e maus momentos.

Agradeço meus orientadores, Prof. Bruno Goes e Prof. João Zugaib, por extrapolarem a orientação e conduzirem minhas dúvidas sobre esse trabalho, mas por se tornarem guias da minha jornada científica. Agradeço também aos demais pesquisadores que me auxiliaram nessa pesquisa, tornando todo o processo mais fácil e agradável.

Por fim, gostaria de agradecer a Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública pelo apoio na construção desse trabalho.

## RESUMO

Dor neuropática crônica é a dor causada por lesão do sistema nervoso somatossensorial que persiste por mais de 3 meses. Sua avaliação envolve uma análise clínica dos sintomas e do impacto nas atividades do paciente. Devido à sua fisiopatologia, entende-se que alterações neuronais ocorrem e, por isso, uma forma de compreender os processos de perpetuação dos sintomas de dor crônica é medir o comportamento de circuitos e redes neurais com técnicas eletrofisiológicas, como a medição da função córtico motora. Ela pode ser acessada Estimulação Elétrica Transcraniana (EMT) que fornece dados eletrofisiológicos como: potencial evocado motor (PEM), facilitação intracortical (FI) e inibição intracortical (II). Mesmo sabendo que estratégias que aumentam a excitabilidade córtico motora promovem analgesia, não está claro se a característica desse sinal pode prever o comportamento da dor ao longo do tempo ou se tem relação direta com os desfechos clínicos apresentados pelo paciente. **Objetivo:** Investigar a relação entre medidas eletrofisiológicas da função cortical avaliadas com TMS e características clínicas de indivíduos com dor neuropática crônica. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura de acordo com as orientações PRISMA. As buscas foram feitas nas bases de dados Embase, Pubmed, Cochrane e Biblioteca virtual em saúde. Os artigos foram selecionados por dois avaliadores independentes de acordo com os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados; indivíduos com dor neuropática crônica em tratamento para a dor; avaliação de desfecho eletrofisiológico por meio de TMS; e avaliação de ao menos um desfecho clínico. O processo de seleção dos artigos foi realizado utilizando o rayyan.qrci.org, e a coleta e análise dos dados foram feitas no *Microsoft Excel*®. A análise de risco de viés e qualidade foi realizada utilizando *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials 2 (RoB 2)* e “*checklist de avaliação metodológica da qualidade de estudos utilizando TMS em estudos do sistema motor*”, respectivamente. **Resultados:** Foram avaliados 1324 artigos, dos quais 9 foram selecionados após aplicar os critérios de elegibilidade. Como resultado, houve heterogeneidade no tamanho amostral e nos tipos de dor neuropática, com predominância de dor neuropática central. As principais intervenções realizadas foram tDCS e rTMS, usando os principais protocolos descritos na literatura. A bobina “figure 8” conectada a um estimulador MagStim foi o arranjo mais utilizado e as principais variáveis medidas pelo TMS foram PEM, FI e II. Já o desfecho clínico mais avaliado foi intensidade da dor. Ademais, foi realizada a análise de risco de viés que mostrou “algumas preocupações” e “alto risco” de viés em mais da metade dos trabalhos. O trabalho ainda observou que a aplicação do TMS seguiu um rigor metodológico de aderência às boas práticas acima de 50% na maioria dos artigos, de acordo com o checklist validado para aplicação de TMS. **Conclusão:** O estudo mostrou que as variáveis de excitabilidade cortical se relacionam, principalmente, com o desfecho clínico de intensidade da dor. No entanto, o potencial risco de viés sugere a realização de mais estudos metodologicamente robustos.

**Palavras-chave:** Neuralgia. Estimulação magnética transcraniana. Excitabilidade cortical.

## ABSTRACT

Chronic neuropathic pain is pain caused by somatosensory nervous system injury that persists for more than 3 months. Its evaluation involves a clinical analysis of symptoms and impact on patient activities. Due to its pathophysiology, it is understood that neuronal changes occur and, therefore, one way to understand the processes of perpetuation of chronic pain symptoms is to measure the behavior of neural circuits and networks with electrophysiological techniques, such as the measurement of motor cortico function. It can be accessed Transcranial Electrical Stimulation (TMS) that provides electrophysiological data such as: motor evoked potential (MEP), intracortical facilitation (IF) and intracortical inhibition (II). Even knowing that strategies that increase motor cortico excitability promote analgesia, it is unclear whether the characteristic of this sign can predict pain behavior over time or whether it is directly related to the clinical outcomes presented by the patient. **Objective:** To investigate the relationship between electrophysiological measures of cortical function evaluated with TMS and clinical characteristics of individuals with chronic neuropathic pain. **Methods:** A systematic review of the literature was performed according to prisma guidelines. These searches were made in the Databases Embase, Pubmed, Cochrane and Virtual Health Library. The articles were selected by two independent evaluators according to the following inclusion criteria: randomized clinical trials; individuals with chronic neuropathic pain undergoing treatment for pain; evaluation of electrophysiological outcome by Means of TMS; and evaluation of at least one clinical outcome. The process of selecting the articles was carried out using rayyan.qrci.org, and data collection and analysis were performed in Microsoft *Excel*®. The risk analysis of bias and quality was performed using Cochrane *risk-of-bias tool for randomized trials 2* (RoB 2) and "*checklist of methodological evaluation of the quality of studies using TMS in motor system studies*", respectively. **Results:** A total of 1,324 articles were evaluated, of which 9 were selected after applying the eligibility criteria. As a result, there was heterogeneity in the sample size and types of neuropathic pain, with predominance of central neuropathic pain. The main interventions performed were tDCS and rTMS, using the main protocols described in the literature. The coil "figure 8" connected to a MagStim stimulator was the most used arrangement and the main variables measured by The TMS were PEM, FI and II. Moreover, a risk analysis of bias was performed, which showed "some concerns" and "high risk" of bias in more than half of the studies. The study also observed that the application of TMS followed a methodological rigor of adherence to good practices above 50% in most articles, according to the checklist validated for the application of TMS. **Conclusion:** The study showed that cortical excitability variables are mainly related to the clinical outcome of pain intensity. However, the potential risk of bias suggests further methodologically robust studies.

**Keywords:** Neuralgia. Transcranial magnetic stimulation. Cortical excitability.

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Estratégia PICO. ....	19
Tabela 2. Estratégia de Busca.....	20
Tabela 3. Características dos estudos selecionados.....	36
Tabela 4. Aderência ao checklist de qualidade metodológica para estudos envolvendo TMS.....	41

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma de Seleção dos artigos.....	34
Figura 2. Resultado análise de risco de viés - Por domínio.....	40
Figura 3. Resultado análise de risco de viés - Por autor.....	40



## **Sumário**

1. INTRODUÇÃO .....	10
2. OBJETIVOS.....	12
2.1. Objetivo geral .....	12
2.2. Objetivos específicos .....	12
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	13
4. MÉTODOS.....	18
4.1. Desenho de estudo .....	18
4.2. Critérios de Inclusão .....	18
4.3. Critérios de Exclusão .....	18
4.4. Estratégia de Busca .....	18
4.5. Seleção de estudos e coleta de dados .....	30
4.6. Análise de dados .....	30
4.7. Análise de risco de viés e qualidade .....	32
5. RESULTADOS.....	33
5.1. Seleção dos estudos .....	33
5.2. Estudos selecionados .....	34
5.3. Análise de risco de viés e qualidade .....	40
6. DISCUSSÃO.....	42
7. CONCLUSÃO .....	46
8. REFERÊNCIAS .....	48

## 1. INTRODUÇÃO

Dor crônica é uma doença de etiologia multifatorial com prejuízos individuais, familiares, socioeconômicos, pois é uma das principais causas de afastamento médico e invalidez. Além disso, tem alta prevalência e não possui uma terapêutica eficiente nem um marcador biológico (eletrofisiológico, morfológico e/ou bioquímico) com valor preditivo para avaliação e prognóstico<sup>1-3</sup>. Atualmente, uma forma de compreender os processos de perpetuação dos sintomas de dor crônica é medir o comportamento de circuitos e redes neurais em indivíduos acometidos, com técnicas eletrofisiológicas e de imagem funcionais<sup>2,4</sup>.

Nesse contexto, insere-se a dor neuropática que por definição é causada por lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial<sup>5</sup>. Essas lesões podem ter diferentes etiologias, como: neuropatia diabética, neuropatia isquêmica, neuralgia do trigêmeo, neuralgia pós-herpética, dor do membro fantasma, síndrome da dor complexa regional, esclerose múltipla, trauma medular, epilepsia, doença de Parkinson e siringomielia<sup>6,7</sup>. Outro aspecto relevante é a prevalência da doença na população em geral de 7 a 8% e 20 a 25% nos indivíduos com dor crônica, fato que demonstra a relevância dessa condição<sup>8</sup>.

De maneira similar a quadro de dor crônica, a fisiopatologia associada a dor neuropática envolve alterações neurais que ocorrem após lesão nervosa. Essa lesão cursa com ativação de fibras nociceptivas lesionadas e próximas ao local lesionado, que passam a apresentar uma hiperexcitabilidade devido à expressão de neurotransmissores, neuromoduladores, receptores, fatores de crescimento e moléculas neuroativas nos neurônios aferentes. Assim, o sistema nervoso central também sofrerá alterações como aumento da excitabilidade e eficácia sináptica dos neurônios. Quando essas alterações ocorrem de maneira prolongada, elas irão originar o quadro crônico<sup>7,9</sup>.

De fato, essas alterações prolongadas são consideradas formas de plasticidade mal adaptativa e, estratégias terapêuticas buscam reverter esse padrão<sup>2,3</sup>. Estimulação magnética transcraniana (EMT) é uma forma de avaliar a excitabilidade córtico-motora pela ativação de neurônios córtico-espinais em regiões específicas de córtex motor primário (M1) e registro da atividade eletromiográfica em músculos específicos, que representa o potencial evocado motor (PEM)<sup>10</sup>. Essa ferramenta não invasiva e indolor apresenta potencial para ser um bom preditor de sintomas em desordens neurológicas sensório motoras, como acidente vascular encefálico,

paralisia cerebral, esclerose múltipla e lateral amiotrófica e dor crônica<sup>11,12</sup>. Especificamente, para dor crônica o potencial do valor preditivo dessa medida ganha relevância por não haver outro marcador biológico disponível até o momento<sup>2</sup>.

Interessantemente, estratégias que aumentam a excitabilidade córtico-motora promovem analgesia, fato que corrobora com sua utilização para tratamento<sup>13-15</sup>. Entretanto, não está claro se a característica desse sinal pode prever o comportamento da dor ao longo do tempo ou seu prognóstico<sup>2</sup>. Diversos ensaios clínicos têm investigado a relação entre excitabilidade córtico-motora e outras medidas eletrofisiológicas da função cortical, e alguma característica de dor, mas poucas revisões sistemáticas buscaram identificar a relevância clínica dessa relação. Portanto, é plausível investigar sistematicamente a relevância clínica da função cortical avaliada com TMS em indivíduos com dor neuropática crônica e sua correlação com desfechos clínicos.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

Investigar a relação entre medidas eletrofisiológicas da função cortical avaliadas com TMS e características clínicas de indivíduos com dor neuropática crônica.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Analisar a relação entre função cortical e intensidade da dor em pacientes com dor neuropática crônica;
- Investigar a relação entre função cortical e alterações nas funções corporais e de estruturas do organismo (sono, atenção, função emocional, intensidade da dor, tolerância a exercício, mobilidade de articulações e função muscular) em pacientes com dor neuropática crônica;
- Verificar a relação entre função cortical e alterações na capacidade de desenvolver atividades específicas (rotina diária, carregar objetos, andar, se mover, manter relações íntimas, manter um emprego e atividades de recreação e lazer) do paciente com dor neuropática crônica;
- Verificar a relação entre função cortical e alterações na qualidade de vida de indivíduos com dor neuropática crônica.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

A dor crônica é por definição o tipo de dor que perdura por mais de três meses, que necessita de tratamento e cuidados especiais, além de causar sofrimento, estresse e incapacidade ao paciente<sup>6,16</sup>. Apesar da dor crônica não ser uma condição que leva a iminente ameaça de vida, ela é uma das doenças que leva a maior procura por assistência médica. Mesmo que outras patologias como infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVE), doenças infecciosas, câncer e diabetes tenham uma considerável taxa de mortalidade, a dor crônica ainda é a maior causa de sofrimento e que leva a perda de funções e qualidade de vida por parte do paciente<sup>16</sup>. Dentre as doenças que cursam com maior tempo de convivência com as incapacidades advindas da patologia, a lombalgia e os transtornos depressivos estão em primeiro lugar. Além destas, cervicalgia, migrânea e osteoartrite, são outras importantes causas de dor crônica<sup>16,17</sup>.

A dor crônica é apresentada pelo CID-11 como um grupo no qual sete outros tipos comuns de dor crônica estão inclusos. São eles: dor crônica primária, dor crônica relacionada com câncer, dor crônica pós-cirúrgica ou pós-traumática, dor crônica neuropática, dor orofacial ou enxaqueca secundária, dor crônica visceral secundária e dor crônica musculoesquelética secundária<sup>16</sup>. A dor crônica neuropática merece destaque, uma vez que estudos epidemiológicos afirmam que entre 7% e 8% da população apresenta essa condição e dos indivíduos com dor crônica, de 20% a 25% é por dor neuropática<sup>8</sup>.

A dor neuropática é um tipo de dor causado pela lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial<sup>5</sup>. Ela pode ser classificada em central ou periférica, de acordo com a região topográfica lesionada. Essas lesões podem ocorrer de forma espontânea ou causadas por algum estímulo. Algumas etiologias possíveis que levam a dor neuropática são: neuropatia diabética, neuropatia isquêmica, neuralgia do trigêmeo, neuralgia pós-herpética, dor do membro fantasma, síndrome da dor complexa regional, esclerose múltipla, trauma medular, epilepsia, doença de Parkinson e siringomielia<sup>7,16</sup>.

Para diagnóstico de dor neuropática crônica, além do tempo de apresentação que define se é crônico ou agudo, o quadro clínico e exames complementares podem ser utilizados. O quadro clínico pode variar bastante de acordo com a etiologia da doença. Os sinais e sintomas mais comuns são: hipoestesia e hipoalgesia (térmica e mecânica), parestesia, dor paroxística, alodinia, hiperalgesia (térmica e mecânica)<sup>7</sup>. Já os exames complementares, como uma

ressonância magnética ou eletroneuromiografia, podem ser necessários para identificar a lesão ou a sua causa<sup>18</sup>.

Outras ferramentas que podem ser utilizadas são os questionários e escalas, que servem como forma de rastreamento e identificação da doença. Apesar da intensidade da dor ser um importante desfecho clínico e ser mais comumente avaliada por uma escala numérica ou analógica visual, a criação dos questionários possibilitou a identificação e avaliação de outros componentes da dor crônica neuropática<sup>8,19,20</sup>.

Os três formulários validados que são mais amplamente utilizados são: LANSS (do inglês, *leeds assessment of neuropathic symptoms and signs*), DN4 (do francês, *douleur neuropathique em 4 questions*) e o *Paindetect*<sup>8</sup>. Desses, apenas os dois primeiros já estão validados em português. O LANSS é mais utilizado para diferenciar a dor neuropática da não neuropática, ou seja, da dor nociceptiva, e possui sensibilidade de 85% e especificidade de 80% no diagnóstico. Já o DN4, além de diferenciar os tipos de dores, ele é um questionário voltado para o rastreamento da doença, possibilitando um diagnóstico acurado, com sensibilidade de 83% e especificidade de 90%<sup>20</sup>. Ambas têm aplicação na prática clínica diária, podendo ser aplicadas rapidamente no leito do paciente, por médicos, enfermeiros, fisioterapeutas e especialistas, ou por meio de versões que permitem a auto avaliação do paciente<sup>8</sup>.

Além desses questionários, existem outros que podem ser utilizados para acompanhar a evolução do paciente: inventário de sintomas de dor neuropática (ISDN ou NPSI, do inglês *Neuropathic Pain Symptom Inventory*), questionário McGill reduzido, escala de avaliação da qualidade da dor (EAQD ou PQAS, do inglês *Pain Quality Assessment Scale*) e teste quantitativo sensorial (QST, do inglês *quantitative sensorial testing*)<sup>8,21,22</sup>. Esses testes podem ser utilizados para acompanhamento dos efeitos de um tratamento, bem como de identificar em qual dimensão da dor ocorre maior influência do tratamento testado. Além destes testes, o *World Health Organization Quality of Life* (WHOQOL-BREF) surge como um questionário que traz a percepção subjetiva do paciente, permitindo que ele avalie a influência da dor no contexto de sua qualidade de vida<sup>23</sup>.

Para o tratamento desses pacientes existem várias alternativas que estão sendo investigadas, no entanto, apenas algumas já têm evidências suficientes e constam nos protocolos para tratamento dessa doença. O tratamento farmacológico, tido como de primeira linha, inclui a utilização de anticonvulsivantes, como pregabalina e gabapentina, ou antidepressivos como os tricíclicos e inibidores seletivos de serotonina. Já os opioides são medicamentos de segunda

linha, tanto pelos efeitos adversos como pelo potencial de dependência<sup>7</sup>. Esses medicamentos possuem mecanismos de ação distintos e ainda não completamente elucidados, porém o que se sabe é que todos atuam a nível neuronal inibindo a condução do estímulo nervoso doloroso, sendo assim, reduzindo a sensação de dor do paciente<sup>24,25</sup>.

Para melhor entender os tratamentos da dor neuropática é importante entender a fisiopatologia. Quando ocorre uma lesão nervosa, fator associado ao surgimento da dor neuropática, ocorre ativação de fibras nociceptivas lesionadas e próximas ao local lesionado, que passam a apresentar uma hiperexcitabilidade devido à expressão de neurotransmissores, neuromoduladores, receptores, fatores de crescimento e moléculas neuroativas nos neurônios aferentes. Como consequência, o sistema nervoso central também sofrerá alterações como aumento da excitabilidade e eficácia sináptica dos neurônios. Quando essas alterações ocorrem de maneira prolongada, elas irão originar o quadro crônico<sup>7,9</sup>.

Essas lesões também causam um rompimento da homeostase do organismo e, assim, alterações neuroplásticas são estimuladas<sup>5,26</sup>. A neuroplasticidade é a habilidade do sistema nervoso de responder a estímulos intrínsecos e extrínsecos por meio da reorganização de sua estrutura, função e conexões<sup>26,27</sup>. Ela pode ser classificada em adaptativa, que culmina com ganho de função, ou mal adaptativa, que está associada a desfechos negativos como perda de função e aumento da lesão<sup>27</sup>. De acordo, danos ao sistema nervoso podem cursar com alterações neurais que causem disfunções motoras, sensoriais e cognitivas. Portanto, estudos em neuro reabilitação têm sido feitos a fim de testar terapias neuromoduladoras não invasivas, como tDCS (do inglês *transcranial direct current stimulation*) e TMS (do inglês *transcranial magnetic stimulation*), que podem modular a excitabilidade cortical e promover melhora clínica<sup>26,28</sup>.

Nesse cenário, além da terapêutica medicamentosa e tratamentos cirúrgicos, como denervação ou implementação dispositivos terapêuticos, os tratamentos fisiológicos também podem ser empregados. No rol destes últimos, estudos com técnicas de estimulação elétrica têm mostrado resultados promissores devido a sua ação neuromoduladora<sup>26</sup>. Dentre essas técnicas, vale citar: estimulação cerebral profunda (ECB), estimulação da medula espinhal (EME), estimulação elétrica nervosa percutânea (EENP), estimulação elétrica nervosa transcutânea (EENT), estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTR ou rTMS, do inglês *repetitive transcranial magnetic stimulation*) e estimulação elétrica por corrente contínua (EECC ou tDCS)<sup>3,7</sup>.

Particularmente, rTMS e tDCS surgiram primordialmente como ferramentas de investigação, porém existem evidências que defendem que ocorre uma redução da dor, em pacientes com dor neuropática, quando elas são aplicadas no córtex motor, por mais de 20 minutos em mais de uma sessão<sup>3</sup>. Isso se deve, provavelmente, aos efeitos neuro moduladores dessas ferramentas, que podem aumentar a despolarização ou a hiperpolarização neuronal, alterando a função cortical e suas variáveis, a depender da configuração adotada nesses instrumentos<sup>10,19</sup>.

Dessa forma, surge a necessidade de se investigar em pacientes com dor neuropática crônica alterações eletrofisiológicas, pois aparentemente elas estão envolvidas com os mecanismos de dor<sup>29</sup>. Para monitoramento dessas variáveis surge a estimulação magnética transcraniana (EMT ou TMS) que é uma forma de avaliar variáveis eletrofisiológicas pela ativação de neurônios córtico-espinais em regiões específicas de córtex motor primário (M1) e pelo registro da atividade eletromiográfica em músculos específicos, por meio de um eletromiógrafo.

Uma das medidas que pode ser acessada pela EMT é a excitabilidade cortical, que representa um conjunto de variáveis que avalia a função cortico motora. Ela é representada por: limiar corticomotor (MT, do inglês *motor threshold*), amplitude e latência do potencial evocado motor (PEM), período cortical silente (PCS ou CSP, do inglês *cortical silent period*) e tempo de condução motora central (CMCT, do inglês *central motor conduction time*). Essa última, avalia o tempo de condução do impulso do córtex até a medula.

Além destas, a EMT ainda tem a capacidade de registrar a facilitação e a inibição de circuitos intracorticais (FI e II, respectivamente), através da utilização de pulsos pareados, ou seja, a combinação de um estímulo condicionante e um estímulo teste. Por outro lado, para evocar o PEM, apenas um estímulo condicionante é necessário e, por isso, é que a expressão pulso único é utilizada para se referir a avaliação do PEM quando se utiliza EMT<sup>10</sup>.

Tanto a FI e II, quando a excitabilidade cortical, são consideradas medidas para avaliação de síndromes de dor crônica. Apesar de não estar claro o mecanismo, estudos apontam para uma alteração no córtex motor em pacientes que apresentam alguma síndrome algica, seja por visualização de alterações funcionais ou estruturais de M1, ou até mesmo como reflexo das disfunções de movimento que esses pacientes apresentam<sup>29</sup>. A FI e II também podem ser consideradas variáveis alteradas em pacientes com dor crônica, pois nesses pacientes uma redução da inibição intracortical pode estar associada ao aumento da facilitação que pode ser



um fator que determine uma hiperexcitabilidade do córtex motor. Por esse motivo, estudos têm sido realizados para verificar se essas variáveis podem ser consideradas biomarcadores em pacientes com dor crônica<sup>30</sup>.

Um fator importante a ser considerado sobre os estudos que utilizam EMT, é a característica do equipamento. Sua estrutura é composta por bobinas circulares feitas de cobre conectadas a um equipamento que quando acionado permite que haja uma diferença de potencial elétrico entre os polos da bobina. Dessa forma, uma corrente elétrica passa pela bobina e cria um campo magnético. Esse campo é que será responsável por induzir uma corrente elétrica no córtex cerebral, que será responsável por estimular os axônios desencadeando o PEM que será registrado pelo eletromiógrafo.

Vale ressaltar, que o conhecimento da orientação das bobinas é importante, pois a direção do campo magnético está relacionada com uma maior efetividade do recrutamento do PEM, uma vez que os axônios respondem melhor a corrente que flui paralelamente a eles. Ademais, a configuração das bobinas pode determinar se o campo magnético atuará em uma região mais delimitada ou de maneira mais difusa<sup>10</sup>.

Portanto, a associação dos desfechos eletrofisiológicos com a melhora clínica é um caminho para avaliar se essas variáveis podem ser utilizadas como biomarcadores de tratamentos para dor neuropática crônica.

## **4. MÉTODOS**

### **4.1. Desenho de estudo**

O trabalho consiste em uma revisão sistemática que procura responder a seguinte pergunta direcionadora: “Em pacientes com dor neuropática crônica, existe relação entre alterações em medidas clínicas e medidas de excitabilidade córtico motora avaliadas com TMS?”. A escrita deste estudo foi baseada nas recomendações descritas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyzes* – PRISMA<sup>31</sup>. O protocolo desta revisão sistemática foi submetido ao *International prospective register of systematic reviews* (PROSPERO) e está registrado com o número CRD42021237125.

### **4.2. Critérios de Inclusão**

Para inclusão dos estudos, obtidos pela estratégia de busca, os trabalhos tinham de ser ensaios clínicos randomizados; incluir indivíduos com dor neuropática crônica em tratamento para a dor; avaliar o desfecho eletrofisiológico por meio de TMS e ao menos um desfecho clínico. Os desfechos eletrofisiológicos avaliados foram: medidas da excitabilidade córtico motora e/ou da excitabilidade intracortical. Já os desfechos clínicos incluídos foram aqueles avaliados por um instrumentado validado, tanto para o diagnóstico quanto para acompanhamento do quadro clínico.

### **4.3. Critérios de Exclusão**

Os artigos excluídos da avaliação foram aqueles que apresentaram outros quadros típicos de dor, que não fossem de origem neuropática ou que tivessem um componente neuropático. Também foram excluídos estudos que não realizaram medidas de TMS, avaliação de desfecho clínico, estudos em animais, e que não se enquadrem como ensaios clínicos randomizados. Outro critério de exclusão foi o idioma do artigo, que quando diferente do inglês, espanhol ou português, foi excluído.

### **4.4. Estratégia de Busca**

A estratégia de busca teve como função a identificação de estudos que auxiliaram a responder à pergunta direcionadora. Dessa forma, a construção da estratégia de busca seguiu a metodologia PICO utilizada para definição da pergunta científica, de forma a incluir na busca os descritores relacionados com cada quesito avaliado pelo referido método (Tabela 1). Os termos de intervenção e comparação não foram considerados para formar a estratégia de busca, pois o objetivo do estudo não era a avaliação da intervenção. Já os termos referentes a população

e *outcome* (desfecho) foram utilizados na estratégia com seus descritores equivalentes e sinônimos, os quais foram obtidos por meio de consulta nas plataformas DECs e MESH.

A população considerada foi dos pacientes diagnosticados com dor neuropática crônica pois, tendo em vista que outros tipos de dor crônica têm mecanismos distintos, a avaliação de múltiplas condições traria heterogeneidade para o trabalho.

Os desfechos considerados foram os eletrofisiológicos e clínicos. O primeiro inclui as variáveis: excitabilidade córtico motora, composta pelas medidas de amplitude e latência do potencial motor evocado (PEM), limiar motor ativo e em repouso, e o período cortical silente, todas obtidas através de pulso único emitido por EMT; além de facilitação e inibição intracortical, obtidos por pulsos pareados. Já os desfechos clínicos, incluíram fatores como qualidade de vida, intensidade da dor e função motora, avaliados por um instrumentado validado, e utilizados tanto para o diagnóstico quanto para acompanhamento do quadro clínico, conforme critérios de inclusão.

Uma vez definidos os descritores principais e seus sinônimos, a estratégia de busca foi formada com a utilização de operadores booleanos (AND e OR) a fim de criar um algoritmo de busca, conforme Tabela 2. As plataformas de busca utilizadas, foram: Embase, Pubmed, Cochrane e Biblioteca virtual em saúde. De maneira resumida, a lógica por trás do algoritmo de busca foi: (dor neuropática) AND (Função cortical) AND (Desfecho clínico). Para unir os sinônimos de cada descritor principal foi utilizado o operador OR. A fim de tornar os resultados da busca mais coerentes e assertivos com o tema, a pesquisa dos descritores foi limitada ao título e resumo. É importante ressaltar que algumas das plataformas de busca possuem particularidades acerca da realização da busca, pois algumas disponibilizam filtros para o tipo de estudo, outras para o local do texto onde serão procurados os descritores, no entanto nem todas possuem os mesmos parâmetros. Dessa forma, a estratégia de busca foi adaptada para cada plataforma. Os resultados das buscas ainda foram filtrados para apresentarem apenas ensaios clínicos randomizados, independente do ano, local e idioma de publicação.

Tabela 1. Estratégia PICO.

<b>PICO</b>	<b>Termo principal</b>
População	Dor neuropática

Desfecho 1 ( <i>Outcome 1</i> )	Função cortical
Desfecho 2 ( <i>Outcome 2</i> )	Desfecho clínico

Tabela 2. Estratégia de Busca.

Database	Search Strategy
PubMED Search date: 02.03.2021	<p>ID Search Hits</p> <p>#1 (neuropathic pain[MeSH Terms]) AND ((cortical excitability[MeSH Terms]) OR (motor evoked potential[MeSH Terms]) OR (transcranial magnetic stimulation[MeSH Terms])) <b>275 results</b></p> <p>#2 (((("Neuralgia"[Title/Abstract] OR "atypical neuralgia"[Title/Abstract] OR "atypical neuralgias"[Title/Abstract] OR ("Iliohypogastric"[All Fields] AND "nerve neuralgia"[Title/Abstract]) OR ("Iliohypogastric"[All Fields] AND "nerve neuralgias"[Title/Abstract]) OR "ilioinguinal neuralgia"[Title/Abstract] OR "ilioinguinal neuralgias"[Title/Abstract] OR (((("Nerve"[All Fields] OR "nerve s"[All Fields] OR "nerved"[All Fields] OR "nerves"[All Fields]) AND ("Neuralgia"[MeSH Terms] OR "Neuralgia"[All Fields] OR "Neuralgias"[All Fields])) AND "Iliohypogastric"[Title/Abstract]) OR (((("Nerve"[All Fields] OR "nerve s"[All Fields] OR "nerved"[All Fields] OR "nerves"[All Fields]) AND ("Neuralgia"[MeSH Terms] OR "Neuralgia"[All Fields] OR "Neuralgias"[All Fields])) AND "Iliohypogastric"[Title/Abstract]) OR "nerve pain"[Title/Abstract] OR ((("Nerve"[All Fields] OR "nerve s"[All Fields] OR "nerved"[All Fields] OR "nerves"[All Fields]) AND "pain paroxysmal"[Title/Abstract]) OR "nerve pains"[Title/Abstract] OR (((("Nerve"[All Fields] OR "nerve s"[All Fields] OR "nerved"[All Fields] OR "nerves"[All Fields]) AND "pains paroxysmal"[Title/Abstract]) OR "neuralgia atypical"[Title/Abstract] OR ((("Neuralgia"[MeSH Terms] OR "Neuralgia"[All Fields] OR "Neuralgias"[All Fields]) AND "iliohypogastric nerve"[Title/Abstract]) OR ((("Neuralgia"[MeSH Terms] OR "Neuralgia"[All</p>

Fields] OR "Neuralgias"[All Fields]) AND "Ilioinguinal"[Title/Abstract]) OR  
 (("Neuralgia"[MeSH Terms] OR "Neuralgia"[All Fields] OR  
 "Neuralgias"[All Fields]) AND "Perineal"[Title/Abstract]) OR  
 (("Neuralgia"[MeSH Terms] OR "Neuralgia"[All Fields] OR  
 "Neuralgias"[All Fields]) AND "Stump"[Title/Abstract]) OR "neuralgia  
 supraorbital"[Title/Abstract] OR "neuralgia vidian"[Title/Abstract] OR  
 "Neuralgias"[Title/Abstract] OR "neuralgias atypical"[Title/Abstract] OR  
 (("Neuralgia"[MeSH Terms] OR "Neuralgia"[All Fields] OR  
 "Neuralgias"[All Fields]) AND "iliohypogastric nerve"[Title/Abstract]) OR  
 (("Neuralgia"[MeSH Terms] OR "Neuralgia"[All Fields] OR  
 "Neuralgias"[All Fields]) AND "Ilioinguinal"[Title/Abstract]) OR  
 (("Neuralgia"[MeSH Terms] OR "Neuralgia"[All Fields] OR  
 "Neuralgias"[All Fields]) AND "Perineal"[Title/Abstract]) OR  
 (("Neuralgia"[MeSH Terms] OR "Neuralgia"[All Fields] OR  
 "Neuralgias"[All Fields]) AND "Stump"[Title/Abstract]) OR  
 (("Neuralgia"[MeSH Terms] OR "Neuralgia"[All Fields] OR  
 "Neuralgias"[All Fields]) AND "Supraorbital"[Title/Abstract]) OR  
 (("Neuralgia"[MeSH Terms] OR "Neuralgia"[All Fields] OR  
 "Neuralgias"[All Fields]) AND "Vidian"[Title/Abstract]) OR  
 "Neurodynia"[Title/Abstract] OR "neuropathic pain"[Title/Abstract] OR  
 "neuropathic pains"[Title/Abstract] OR "pain nerve"[Title/Abstract] OR  
 "pain neuropathic"[Title/Abstract] OR (("Pain"[MeSH Terms] OR "Pain"[All  
 Fields]) AND "paroxysmal nerve"[Title/Abstract]) OR (("Pain"[MeSH  
 Terms] OR "Pain"[All Fields] OR "painful"[All Fields] OR "Pains"[All  
 Fields] OR "pain s"[All Fields] OR "painfulness"[All Fields]) AND  
 "Nerve"[Title/Abstract]) OR "pains neuropathic"[Title/Abstract] OR  
 (("Pain"[MeSH Terms] OR "Pain"[All Fields] OR "painful"[All Fields] OR  
 "Pains"[All Fields] OR "pain s"[All Fields] OR "painfulness"[All Fields])  
 AND "paroxysmal nerve"[Title/Abstract]) OR "paroxysmal nerve  
 pain"[Title/Abstract] OR (("paroxysm"[All Fields] OR "Paroxysmal"[All  
 Fields] OR "paroxysmally"[All Fields] OR "paroxysms"[All Fields]) AND  
 "nerve pains"[Title/Abstract]) OR "perineal neuralgia"[Title/Abstract] OR  
 "perineal neuralgias"[Title/Abstract] OR (("amputation stumps"[MeSH



<p>(Neuralgia, Perineal[Title/Abstract])) OR (Neuralgia, Stump[Title/Abstract])) OR (Neuralgia, Supraorbital[Title/Abstract])) OR (Neuralgia, Vidian[Title/Abstract])) OR (Neuralgias[Title/Abstract])) OR (Neuralgias, Atypical[Title/Abstract])) OR (Neuralgias, Iliohypogastric Nerve[Title/Abstract])) OR (Neuralgias, Ilioinguinal[Title/Abstract])) OR (Neuralgias, Perineal[Title/Abstract])) OR (Neuralgias, Stump[Title/Abstract])) OR (Neuralgias, Supraorbital[Title/Abstract])) OR (Neuralgias, Vidian[Title/Abstract])) OR (Neurodynia[Title/Abstract])) OR (Neurodynias[Title/Abstract])) OR (Neuropathic Pain[Title/Abstract])) OR (Neuropathic Pains[Title/Abstract])) OR (Pain, Nerve[Title/Abstract])) OR (Pain, Neuropathic[Title/Abstract])) OR (Pain, Paroxysmal Nerve[Title/Abstract])) OR (Pains, Nerve[Title/Abstract])) OR (Pains, Neuropathic[Title/Abstract])) OR (Pains, Paroxysmal Nerve[Title/Abstract])) OR (Paroxysmal Nerve Pain[Title/Abstract])) OR (Paroxysmal Nerve Pains[Title/Abstract])) OR (Perineal Neuralgia[Title/Abstract])) OR (Perineal Neuralgias[Title/Abstract])) OR (Stump Neuralgia[Title/Abstract])) OR (Stump Neuralgias[Title/Abstract])) OR (Supraorbital Neuralgia[Title/Abstract])) OR (Supraorbital Neuralgias[Title/Abstract])) OR (Vidian Neuralgia[Title/Abstract])) OR (Vidian Neuralgias[Title/Abstract])) AND (Cortical Excitabilities[Title/Abstract])) OR (Excitabilities, Cortical[Title/Abstract])) OR (Excitability, Cortical[Title/Abstract])) OR (Evoked Potential, Motor[Title/Abstract])) OR (Motor Evoked Potential[Title/Abstract])) OR (Motor Evoked Potentials[Title/Abstract])) OR (Potential, Motor Evoked[Title/Abstract])) OR (Potentials, Motor Evoked[Title/Abstract])) AND ("transcranial magnetic stimulation"[Title/Abstract])) <b>5293 results</b></p> <p><b>#4</b> ((Neuralgia[Title/Abstract]) OR (Atypical Neuralgia[Title/Abstract]) OR (Atypical Neuralgias[Title/Abstract]) OR (Iliohypogastric Nerve Neuralgia[Title/Abstract]) OR (Iliohypogastric Nerve Neuralgias[Title/Abstract]) OR (Ilioinguinal Neuralgia[Title/Abstract]) OR (Ilioinguinal Neuralgias[Title/Abstract]) OR (Nerve Neuralgia, Iliohypogastric[Title/Abstract]) OR (Nerve Neuralgias,</p>
---

Iliohypogastric[Title/Abstract]) OR (Nerve Pain[Title/Abstract]) OR (Nerve Pain, Paroxysmal[Title/Abstract]) OR (Nerve Pains[Title/Abstract]) OR (Nerve Pains, Paroxysmal[Title/Abstract]) OR (Neuralgia, Atypical[Title/Abstract]) OR (Neuralgia, Iliohypogastric Nerve[Title/Abstract]) OR (Neuralgia, Ilioinguinal[Title/Abstract]) OR (Neuralgia, Perineal[Title/Abstract]) OR (Neuralgia, Stump[Title/Abstract]) OR (Neuralgia, Supraorbital[Title/Abstract]) OR (Neuralgia, Vidian[Title/Abstract]) OR (Neuralgias[Title/Abstract]) OR (Neuralgias, Atypical[Title/Abstract]) OR (Neuralgias, Iliohypogastric Nerve[Title/Abstract]) OR (Neuralgias, Ilioinguinal[Title/Abstract]) OR (Neuralgias, Perineal[Title/Abstract]) OR (Neuralgias, Stump[Title/Abstract]) OR (Neuralgias, Supraorbital[Title/Abstract]) OR (Neuralgias, Vidian[Title/Abstract]) OR (Neurodynia[Title/Abstract]) OR (Neurodynias[Title/Abstract]) OR (Neuropathic Pain[Title/Abstract]) OR (Neuropathic Pains[Title/Abstract]) OR (Pain, Nerve[Title/Abstract]) OR (Pain, Neuropathic[Title/Abstract]) OR (Pain, Paroxysmal Nerve[Title/Abstract]) OR (Pains, Nerve[Title/Abstract]) OR (Pains, Neuropathic[Title/Abstract]) OR (Pains, Paroxysmal Nerve[Title/Abstract]) OR (Paroxysmal Nerve Pain[Title/Abstract]) OR (Paroxysmal Nerve Pains[Title/Abstract]) OR (Perineal Neuralgia[Title/Abstract]) OR (Perineal Neuralgias[Title/Abstract]) OR (Stump Neuralgia[Title/Abstract]) OR (Stump Neuralgias[Title/Abstract]) OR (Supraorbital Neuralgia[Title/Abstract]) OR (Supraorbital Neuralgias[Title/Abstract]) OR (Vidian Neuralgia[Title/Abstract]) OR (Vidian Neuralgias[Title/Abstract])) AND ((Cortical Excitabilities[Title/Abstract]) OR (Excitabilities, Cortical[Title/Abstract]) OR (Excitability, Cortical[Title/Abstract]) OR (Evoked Potential, Motor[Title/Abstract]) OR (Motor Evoked Potential[Title/Abstract]) OR (Motor Evoked Potentials[Title/Abstract]) OR (Potential, Motor Evoked[Title/Abstract]) OR (Potentials, Motor Evoked[Title/Abstract])) AND ((Outcome Assessment (Health Care)[Title/Abstract]) OR (Assessment, Outcome (Health Care)[Title/Abstract]) OR (Assessment, Outcomes[Title/Abstract]) OR (Assessments, Outcome (Health Care)[Title/Abstract]) OR (Assessments,



Outcomes[Title/Abstract]) OR (Measure, Outcome[Title/Abstract]) OR  
 (Measures, Outcome[Title/Abstract]) OR (Outcome Assessments (Health  
 Care)[Title/Abstract]) OR (Outcome Measure[Title/Abstract]) OR (Outcome  
 Measures[Title/Abstract]) OR (Outcome Studies[Title/Abstract]) OR  
 (Outcome Study[Title/Abstract]) OR (Outcomes Assessment[Title/Abstract])  
 OR (Outcomes Assessments[Title/Abstract]) OR (Outcomes  
 Research[Title/Abstract]) OR (Research, Outcomes[Title/Abstract]) OR  
 (Studies, Outcome[Title/Abstract]) OR (Study, Outcome[Title/Abstract]) OR  
 (Symptom Assessment[Title/Abstract]) OR (Assessment,  
 Symptom[Title/Abstract]) OR (Assessments, Symptom[Title/Abstract]) OR  
 (Evaluation, Symptom[Title/Abstract]) OR (Evaluations,  
 Symptom[Title/Abstract]) OR (Symptom Assessments[Title/Abstract]) OR  
 (Symptom Evaluation[Title/Abstract]) OR (Symptom  
 Evaluations[Title/Abstract]) OR (Patient Outcome  
 Assessment[Title/Abstract]) OR (Assessment, Patient  
 Outcome[Title/Abstract]) OR (Assessment, Patient  
 Outcomes[Title/Abstract]) OR (Assessments, Patient  
 Outcome[Title/Abstract]) OR (Outcome Assessment, Patient[Title/Abstract])  
 OR (Outcome Assessments, Patient[Title/Abstract]) OR (Outcomes  
 Assessments, Patient[Title/Abstract]) OR (Patient Centered Outcomes  
 Research[Title/Abstract]) OR (Patient Outcome Assessments[Title/Abstract])  
 OR (Patient Outcomes Assessment[Title/Abstract]) OR (Patient-Centered  
 Outcomes Research[Title/Abstract]) OR (Research, Patient-Centered  
 Outcomes[Title/Abstract]) OR (Disability Evaluation[Title/Abstract]) OR  
 (Disability Evaluations[Title/Abstract]) OR (Evaluation,  
 Disability[Title/Abstract]) OR (Evaluations, Disability[Title/Abstract]) OR  
 (Evaluation of Results of Therapeutic Interventions[Title/Abstract]) OR  
 (Evaluation Studies[Title/Abstract]) OR (Pain Measurement[Title/Abstract])  
 OR (Analgesia Test[Title/Abstract]) OR (Analgesia Tests[Title/Abstract])  
 OR (Analog Pain Scale[Title/Abstract]) OR (Analog Pain  
 Scales[Title/Abstract]) OR (Analogue Pain Scale[Title/Abstract]) OR  
 (Analogue Pain Scales[Title/Abstract]) OR (Assessment,  
 Pain[Title/Abstract]) OR (Assessments, Pain[Title/Abstract]) OR (Formalin

Test[Title/Abstract]) OR (Formalin Tests[Title/Abstract]) OR (McGill Pain Questionnaire[Title/Abstract]) OR (McGill Pain Scale[Title/Abstract]) OR (Measurement, Pain[Title/Abstract]) OR (Measurements, Pain[Title/Abstract]) OR (Nociception Test[Title/Abstract]) OR (Nociception Tests[Title/Abstract]) OR (Pain Assessment[Title/Abstract]) OR (Pain Assessments[Title/Abstract]) OR (Pain Measurements[Title/Abstract]) OR (Pain Questionnaire, McGill[Title/Abstract]) OR (Pain Scale, Analog[Title/Abstract]) OR (Pain Scale, Analogue[Title/Abstract]) OR (Pain Scale, McGill[Title/Abstract]) OR (Pain Scales, Analog[Title/Abstract]) OR (Pain Scales, Analogue[Title/Abstract]) OR (Pain Test, Tourniquet[Title/Abstract]) OR (Pain Tests, Tourniquet[Title/Abstract]) OR (Questionnaire, McGill Pain[Title/Abstract]) OR (Scale, Analog Pain[Title/Abstract]) OR (Scale, Analogue Pain[Title/Abstract]) OR (Scale, McGill Pain[Title/Abstract]) OR (Scales, Analog Pain[Title/Abstract]) OR (Scales, Analogue Pain[Title/Abstract]) OR (Test, Analgesia[Title/Abstract]) OR (Test, Formalin[Title/Abstract]) OR (Test, Nociception[Title/Abstract]) OR (Test, Tourniquet Pain[Title/Abstract]) OR (Tests, Analgesia[Title/Abstract]) OR (Tests, Formalin[Title/Abstract]) OR (Tests, Nociception[Title/Abstract]) OR (Tests, Tourniquet Pain[Title/Abstract]) OR (Tourniquet Pain Test[Title/Abstract]) OR (Tourniquet Pain Tests[Title/Abstract]) OR (Visual Analog Pain Scale[Title/Abstract]) OR (Visual Analogue Pain Scale[Title/Abstract]) OR (Pain Threshold[Title/Abstract]) OR (Pain Thresholds[Title/Abstract]) OR (Threshold, Pain[Title/Abstract]) OR (Thresholds, Pain[Title/Abstract]) OR (Quality of life[Title/Abstract]) OR (HRQOL[Title/Abstract]) OR (Health Related Quality Of Life[Title/Abstract]) OR (Health-Related Quality Of Life[Title/Abstract]) OR (Life Quality[Title/Abstract])) AND ((transcranial magnetic stimulation[MeSH Terms]) OR (transcranial magnetic stimulation[Title/Abstract])) **18 results**

**#5** ((Neuralgia[Title/Abstract]) OR (Atypical Neuralgia[Title/Abstract]) OR (Atypical Neuralgias[Title/Abstract]) OR (Iliohypogastric Nerve Neuralgia[Title/Abstract]) OR (Iliohypogastric Nerve

Neuralgias[Title/Abstract]) OR (Ilioinguinal Neuralgia[Title/Abstract]) OR (Ilioinguinal Neuralgias[Title/Abstract]) OR (Nerve Neuralgia, Iliohypogastric[Title/Abstract]) OR (Nerve Neuralgias, Iliohypogastric[Title/Abstract]) OR (Nerve Pain[Title/Abstract]) OR (Nerve Pain, Paroxysmal[Title/Abstract]) OR (Nerve Pains[Title/Abstract]) OR (Nerve Pains, Paroxysmal[Title/Abstract]) OR (Neuralgia, Atypical[Title/Abstract]) OR (Neuralgia, Iliohypogastric Nerve[Title/Abstract]) OR (Neuralgia, Ilioinguinal[Title/Abstract]) OR (Neuralgia, Perineal[Title/Abstract]) OR (Neuralgia, Stump[Title/Abstract]) OR (Neuralgia, Supraorbital[Title/Abstract]) OR (Neuralgia, Vidian[Title/Abstract]) OR (Neuralgias[Title/Abstract]) OR (Neuralgias, Atypical[Title/Abstract]) OR (Neuralgias, Iliohypogastric Nerve[Title/Abstract]) OR (Neuralgias, Ilioinguinal[Title/Abstract]) OR (Neuralgias, Perineal[Title/Abstract]) OR (Neuralgias, Stump[Title/Abstract]) OR (Neuralgias, Supraorbital[Title/Abstract]) OR (Neuralgias, Vidian[Title/Abstract]) OR (Neurodynia[Title/Abstract]) OR (Neurodynias[Title/Abstract]) OR (Neuropathic Pain[Title/Abstract]) OR (Neuropathic Pains[Title/Abstract]) OR (Pain, Nerve[Title/Abstract]) OR (Pain, Neuropathic[Title/Abstract]) OR (Pain, Paroxysmal Nerve[Title/Abstract]) OR (Pains, Nerve[Title/Abstract]) OR (Pains, Neuropathic[Title/Abstract]) OR (Pains, Paroxysmal Nerve[Title/Abstract]) OR (Paroxysmal Nerve Pain[Title/Abstract]) OR (Paroxysmal Nerve Pains[Title/Abstract]) OR (Perineal Neuralgia[Title/Abstract]) OR (Perineal Neuralgias[Title/Abstract]) OR (Stump Neuralgia[Title/Abstract]) OR (Stump Neuralgias[Title/Abstract]) OR (Supraorbital Neuralgia[Title/Abstract]) OR (Supraorbital Neuralgias[Title/Abstract]) OR (Vidian Neuralgia[Title/Abstract]) OR (Vidian Neuralgias[Title/Abstract])) AND ((Cortical Excitabilities[Title/Abstract]) OR (Excitabilities, Cortical[Title/Abstract]) OR (Excitability, Cortical[Title/Abstract]) OR (Evoked Potential, Motor[Title/Abstract]) OR (Motor Evoked Potential[Title/Abstract]) OR (Motor Evoked Potentials[Title/Abstract]) OR (Potential, Motor Evoked[Title/Abstract]) OR (Potentials, Motor



	<p>Neuralgia[Title/Abstract])) OR (Supraorbital Neuralgias[Title/Abstract])) OR (Vidian Neuralgia[Title/Abstract])) OR (Vidian Neuralgias[Title/Abstract])) AND (Cortical Excitabilities[Title/Abstract])) OR (Excitabilities, Cortical[Title/Abstract])) OR (Excitability, Cortical[Title/Abstract])) OR (Evoked Potential, Motor[Title/Abstract])) OR (Motor Evoked Potential[Title/Abstract])) OR (Motor Evoked Potentials[Title/Abstract])) OR (Potential, Motor Evoked[Title/Abstract])) OR (Potentials, Motor Evoked[Title/Abstract])) AND ((transcranial magnetic stimulation[MeSH Terms]) OR (transcranial magnetic stimulation[Title/Abstract])) <b>5807 results</b></p> <p><b>#7</b> (neuropathic pain[MeSH Terms]) AND ((cortical excitability[MeSH Terms]) OR (motor evoked potential[MeSH Terms])) AND (transcranial magnetic stimulation[MeSH Terms]) <b>10 results</b></p>
<p>The Cochrane Library</p> <p>Search date: 02.03.2021</p>	<p>ID Search Hits</p> <p>#1 MeSH descriptor: [Neuralgia] explode all trees 1693</p> <p>#2 ("neuropathic pain"):ti,ab,kw 3388</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Cortical Excitability] explode all trees 2988</p> <p>#4 ("cortical evoked response"):ti,ab,kw 2</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Cortical Excitability] explode all trees 2988</p> <p>#6 ("pain intensity"):ti,ab,kw 14991</p> <p>#7 MeSH descriptor: [Pain Measurement] explode all trees 21479</p> <p>#8 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR #5) AND (#6 OR #7) 13</p> <p>#9 MeSH descriptor: [Quality of Life] explode all trees 24390</p> <p>#10 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR #5) AND (#6 OR #7 OR #9) 13</p> <p>#11 MeSH descriptor: [Motion Perception] explode all trees 295</p> <p>#12 ("clinical assessment score"):ti,ab,kw 20</p> <p>#13 ("movement assessment"):ti,ab,kw 135</p> <p>#14 (life quality):ti,ab,kw 119698</p> <p><b>#15 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR #5) AND (#6 OR #7 OR #9 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14) 13 results</b></p> <p>#16 ("transcranial magnetic stimulation"):ti,ab,kw 5002</p> <p>#17 MeSH descriptor: [Transcranial Magnetic Stimulation] explode all trees 1379</p> <p><b>#18 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR #5) AND (#16 OR #17) 6 results</b></p>
<p>Virtual Health Library</p>	<p>ID Search Hits</p> <p>#1 (neuropathic pain) AND (transcranial magnetic stimulation) AND (cortical excitability) <b>23 results</b></p>

Search date: 02.03.2021	#2 ((neuropathic pain) OR (neuralgia)) AND ((cortical excitability) OR (cortical evoked response) OR (motor evoked potential)) AND (transcranial magnetic stimulation) <b>51 results</b>
Embase Search date: 02.03.2021	<p>ID Search Hits</p> <p>#1 ('neuropathic pain'/exp OR 'neuropathic pain' OR 'neuropathic pain':ti,ab,kw) AND ('cortical excitability'/exp OR 'cortical excitability' OR 'cortical excitability':ti,ab,kw) <b>63 results</b></p> <p>#2 ('neuropathic pain'/exp OR 'neuropathic pain' OR 'neuropathic pain':ti,ab,kw) AND ('cortical excitability'/exp OR 'cortical excitability' OR 'cortical excitability':ti,ab,kw) AND 'transcranial magnetic stimulation'/exp <b>32 results</b></p>

#### 4.5. Seleção de estudos e coleta de dados

Os artigos resultantes da estratégia de busca foram coletados, identificados e organizados por meio do *download* do arquivo de extensão .ris e foram adicionados na plataforma rayyan.qrci.org. Dois pesquisadores independentes avaliaram os artigos com cegamento da análise.

Primeiramente, foram avaliados os resumos e títulos dos trabalhos selecionados para verificar se atendiam, inicialmente, aos critérios de elegibilidade, bem como para eliminar artigos duplicados que possuam dados incompletos ou que apresentem falhas metodológicas. Essa etapa ocorreu no período de março e abril de 2021. Posteriormente, os estudos considerados relevantes foram submetidos a um segundo momento de análise, no qual eles foram lidos integralmente e avaliados se estão de acordo com os critérios de inclusão. Nos casos de discordância entre os avaliadores quanto a elegibilidade dos estudos, um terceiro avaliador avaliou o trabalho a fim de incluí-lo ou não.

#### 4.6. Análise de dados

Os dados foram coletados por meio de um formulário eletrônico produzido na plataforma *Google Forms*® que transfere essas informações para uma planilha em *Excel*®. Ao avaliar cada um dos artigos selecionados, o pesquisador coletou as informações relevantes ao trabalho, como desfechos clínico e eletrofisiológico, características do estudo e da aplicação de

TMS, e as preencheu em formulário eletrônico. Finalizando essa etapa, as informações foram disponibilizadas no *Microsoft Excel*® e posteriormente transferidas para o *software online, Review Manager (REVMAN) Web* da *Cochrane*. Esse *software* elaborou as figuras do trabalho, com um sumário das informações coletadas.

As variáveis que em análise nos artigos selecionados são:

- Autor do artigo: deve apresentar o autor de cada um dos estudos a serem incluídos na revisão.
- Ano de publicação: representa o ano de publicação do estudo.
- Local do estudo: se refere ao país onde o estudo foi realizado.
- Tipo da dor: é a classificação quanto a localização da dor e/ou sua nomenclatura patológica.
- Número de participantes: se refere ao número amostral do estudo, apresentando de maneira distinta aqueles submetidos à intervenção e àqueles que ficaram no grupo controle.
- Tratamento: se refere à técnica terapêutica utilizada para aliviar os sintomas algícos. Por exemplo: rTMS, tDCS e outras.
- Protocolo de tratamento: é a metodologia aplicada para realização da intervenção, que deve trazer informações como o tempo de aplicação, a quantidade de sessões, a forma de acompanhamento do progresso do paciente, variáveis intrínsecas do procedimento (temperatura, dosagem, corrente elétrica, campo magnético e as demais relacionadas a cada intervenção) e intervalo de tempo entre as sessões.
- Configuração do TMS: deve apresentar as características técnicas do equipamento de avaliação das medidas eletrofisiológicas, como o número de bobinas e o local de aplicação.
- Músculo de referência: esse campo irá conter a estrutura anatômica utilizada como referência para medição das variáveis córtico motoras avaliadas.
- Medidas eletrofisiológicas: deve apresentar as variáveis que foram avaliadas no estudo, a exemplo da excitabilidade córtico motora, facilitação e inibição intracortical (FIC e IIC, respectivamente).

- Desfecho clínico: deve trazer quais variáveis clínicas foram usadas no estudo como intensidade da dor, a frequência que ela ocorre, a qualidade de vida do paciente.
- Nota do *Checklist*: a nota do checklist será calculada com base em Chipchase *et al*<sup>32</sup> que desenvolveu 30 itens que devem ser controlados e/ou reportados pelo pacientes que forem submetidos ao TMS. O percentual de atendimento a esses itens recomendados é que será a nota do *checklist*.

Todas essas variáveis serão dispostas em tabelas, sendo uma tabela para as variáveis obtidas dos artigos e outra para o cálculo da nota do *checklist*.

#### **4.7. Análise de risco de viés e qualidade**

A avaliação foi realizada por 2 revisores independentes. A análise do risco de viés foi feita através da *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials 2 (RoB 2)*<sup>33</sup>. De maneira geral, essa ferramenta fornece um guia para avaliação de possíveis vieses nos ensaios clínicos randomizados a serem incluídos no estudo. Esses vieses são avaliados em cinco principais domínios: viés da randomização, viés de alteração nas intervenções previstas, viés de perda de *follow-up*, viés de aferição do desfecho e viés de seleção do resultado. Ao final da avaliação foi feita uma matriz com os potenciais riscos, os estudos e a classificação desses riscos em baixo, alto ou algumas preocupações. Em caso de conflito entres os revisores, um terceiro foi consultado para atingir um consenso.

A transparência e qualidade metodológica da aplicação do TMS foi avaliada com o auxílio do “*checklist* de avaliação metodológica da qualidade de estudos utilizando TMS em estudos do sistema motor”. Essa ferramenta foi obtida em um consenso internacional que elaborou um conjunto de trinta itens que devem ser monitorados (reportados) ou controlados nos estudos que utilizam TMS<sup>32</sup>. Ao fim, pode-se avaliar o percentual de aderência do estudo ao *checklist* e, assim, ter uma nota de aderência do trabalho avaliado.



## 5. RESULTADOS

### 5.1. Seleção dos estudos

A busca inicial resultou em um total de 14.589 trabalhos, conforme fluxograma descrito na Figura 1. Desse total, 13.265 artigos foram excluídos devido ao tipo de estudo e duplicidade. Após a etapa de identificação, 1.324 artigos foram selecionados para serem triados no processo inicial de seleção e ao final do processo, 902 artigos foram excluídos e 125 foram incluídos por ambos os pesquisadores, sem a necessidade de avaliação por um terceiro. No entanto, 297 artigos tiveram conflito quanto à decisão de inclusão ou exclusão dos dois pesquisadores e foram submetidos à avaliação de um terceiro pesquisador. Dessa avaliação, 15 artigos foram incluídos e os demais excluídos, totalizando 140 artigos incluídos e 1184 excluídos.

Os 140 trabalhos incluídos para segunda fase de seleção foram consultados quanto à disponibilidade dos textos completos para leitura. Desse total, 7 trabalhos não estavam disponíveis e, portanto, foram excluídos da análise. Os 133 trabalhos restantes foram lidos em sua totalidade e incluídos caso atendessem aos critérios de inclusão. Como resultado, 124 trabalhos foram excluídos por não atenderem os critérios de inclusão: 69 artigos não tinham o desenho de estudo como ensaio clínico randomizado, predominando nestes os estudos observacionais de caso-controle; 26 artigos não relataram a avaliação de um desfecho clínico ou da excitabilidade cortical dos participantes da intervenção; 88 artigos não avaliaram dor neuropática crônica; 7 artigos não descreveram a utilização de TMS para medição das variáveis de excitabilidade cortical; e 1 artigo estava em alemão, portanto, não se enquadrava nos critérios de inclusão.

Para concluir a busca dos artigos, foi realizada uma busca manual de forma a identificar possíveis artigos que atendessem aos critérios de inclusão. Diante disso, 5 trabalhos foram avaliados, porém nenhum foi incluído, uma vez que não atendiam os critérios de desenho de estudo, desfecho, população e instrumento de medição.

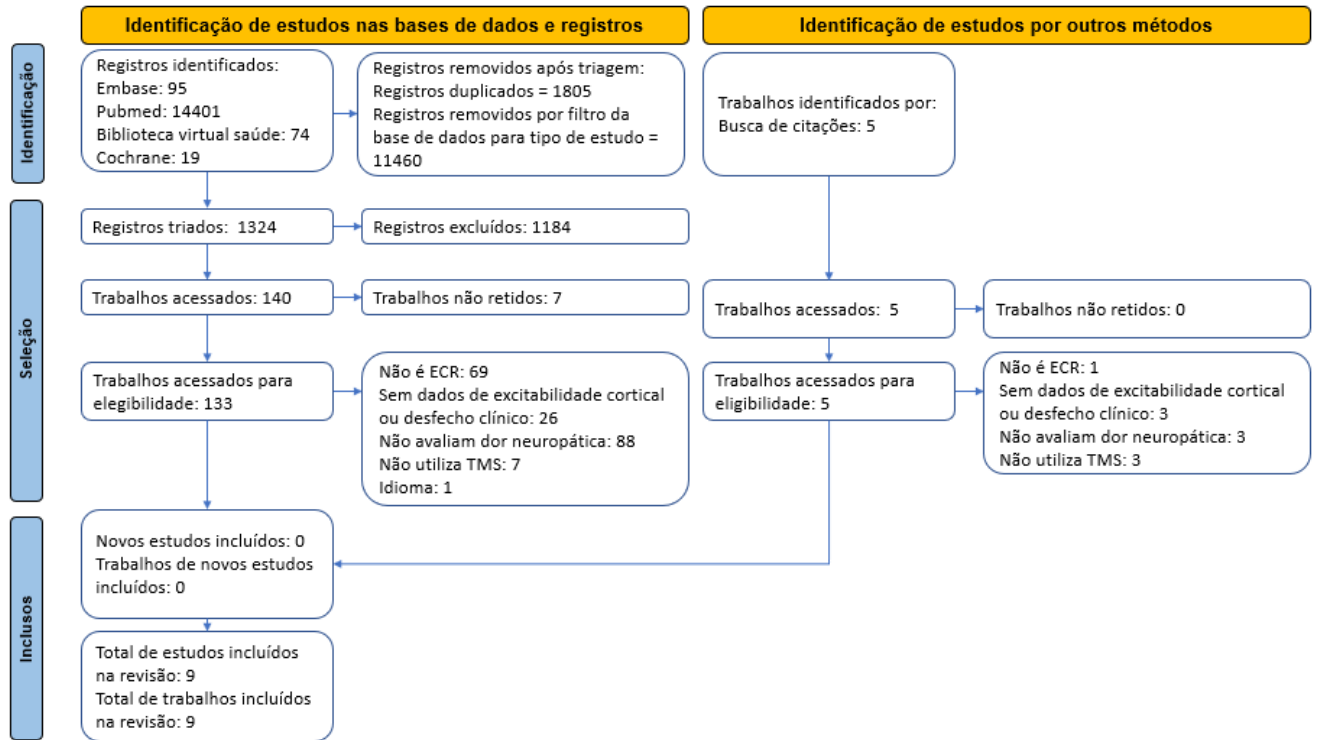


Figura 1. Fluxograma de Seleção dos artigos.

## 5.2. Estudos selecionados

Os nove estudos selecionados e suas características estão descritos na Tabela 3. Percebe-se que apenas três estudos são mais recentes, com menos de cinco anos de publicação. Ademais, não há uma clara predominância dos países que publicaram os trabalhos, apenas Brasil e França que contam com dois artigos e os demais com apenas um.

Nota-se que os estudos variam com relação à população avaliada, ou seja, os pacientes com dor neuropática crônica analisados possuem diferentes etiologias. No entanto, percebe-se que existe um número mais relevante de estudos com pacientes com dor neuropática central. Antal *et al*<sup>19</sup>, avaliou pacientes de mais de um tipo de dor crônica, porém apresentou os resultados individualizados para cada paciente, sendo possível filtrar aqueles com dor neuropática crônica (Neuralgia do trigêmeo, Dor fantasma, Polineuropatia, Dor neuropática central pós-AVC). Já Dall’Agnol *et al*<sup>15</sup> avaliou pacientes com dor miofascial crônica, que apesar de ser uma dor musculoesquelética, os autores informam que todos os participantes têm um componente neuropático, identificado por meio da aplicação do DN4. Da mesma forma, Bocci *et al*<sup>34</sup> avaliou pacientes com lombalgia, dor tipicamente musculoesquelética, que possuía componente neuropático ou misto.

Outro resultado relevante é o número de participantes de cada estudo. Os estudos variaram de nove a cem participantes, no entanto um dos trabalhos que tinha como amostra vinte e três participantes, apenas seis foram considerados pois apenas estes tinham dor neuropática crônica.

Com relação ao tratamento utilizado pelos estudos, destaca-se o rTMS como intervenção mais estudada. Ainda foram encontrados artigos que utilizaram o tDCS, estimulação direta de medula espinhal e *theta burst*. É importante salientar que alguns estudos adotaram particularidades quanto ao arranjo da intervenção, como: a aplicação de um tratamento prévio com *theta burst* contínuo ou intermitente antes da aplicação de rTMS; a variação de intensidade da corrente de na aplicação de tDCS; e a aplicação de rTMS em estruturas mais profundas do encéfalo (ínsula anterior posterior e o córtex anterior cingulado).

Os protocolos de tratamento se assemelharam quanto a frequência de aplicação para tDCS e rTMS. Para tDCS, por exemplo, notou-se que os estudos aplicaram o estímulo por cerca de 20 minutos com o ânodo no M1 e cátodo em região supraorbital contralateral. Já com relação a aplicação de rTMS, os estudos variaram em relação ao protocolo, mas nota-se que a configuração de 10 Hz de frequência de pulsos foi mais comum. Apenas Bocci *et al*<sup>34</sup> usou uma intervenção diferente que foi a implantação de um dispositivo de estimulação da medula espinhal, no qual foi feita uma variação do protocolo utilizado (alta e baixa frequência) para avaliação do resultado desses.

A utilização dos aparelhos de TMS nos trabalhos mostram um predomínio da bobina “figure 8” e o músculo de referência utilizado para medição das variáveis de excitabilidade cortical foi o primeiro interósseo dorsal, seguido pelo músculo tibial anterior. Os estimuladores mais utilizados foram da marca Magstim®, porém em diferentes configurações e modelos. As medidas de excitabilidade cortical mais utilizadas para avaliação foram o tamanho do PEM, o limiar de excitabilidade cortical em repouso, facilitação e inibição intracortical.

Por último, nos desfechos clínicos avaliados predomina-se a avaliação da intensidade da dor por escala visual analógica. Outros desfechos avaliados pelos estudos foram qualidade de vida, qualidade do sono, alterações de humor, testes laboratoriais e função motora. Esse último desfecho foi avaliado em um estudo que realizada a medição da intensidade da dor no início do experimento, mas não realizou o acompanhamento da melhora ou piora clínica com essa variável e sim com a medição da contração máxima voluntária, representando a função motora do indivíduo.

Tabela 3. Características dos estudos selecionados.

Autor	Ano	Local do estudo	Tipo da dor	Amostra	Tratamento	Protocolo de tratamento	Configuração do TMS	Músculo de referência	Medidas eletrofisiológicas	Desfecho clínico
J.-P. Lefaucheur	2012	França	Dor neuropática central e periférica de etiologias: - Trauma de plexo braquial. - Síndrome de Wallenberg. - Neuropatia trigeminal pós cirúrgica. - Meningioma de seio cavernoso. - Trauma medular - Hemorragia e/ou infarto tálamo capsular. - Cavernoma insular.	14	- rTMS - rTMS + iTBS - rTMS + cTBS	Aplicação durante 4 semanas de 3 modalidades de intervenção: i) Protocolo rTMS isolado: 20 estímulos de 10 segundos, com 30 segundos entre eles a 90% do LEMA. ii) rTMS + iTBS: protocolo rTMS isolado precedido de uma estimulação com 10 TBS de 2 segundos de duração. iii) rTMS + cTBS: protocolo rTMS isolado precedido de uma estimulação com TBS durante 40 segundos.	2 bobinas circulares de 90 mm e estimuladores Magstim 200.	PID	LEMA, tamanho do PEM, IIC, FI.	Intensidade da dor (VAS).
Andrea Antal	2010	Alemanha	- Neuralgia do trigêmio. - Dor fantasma - Polineuropatia - Dor neuropática central pós-AVC	23 (6 com dor neuropática)	- tDCS 1mA ou SHAM	Aplicação de tDCS de 1mA por 20 minutos durante 5 dias. O estímulo foi anódico no M1 com o cátodo posicionado em região supra orbital contralateral.	Bobina circular dupla ("figure eight") de 70 mm, estimulador monofásico Magstim 200 e módulo Bistim.	PID	LEMR, LEMA, tamanho do PEM, IIC, FI, IIL, FIC, curva de recrutamento, intensidade para evocar PEM de amplitude de 1mV e PCS.	Intensidade da dor (VAS).

Ricardo Galhardoni, Geront	2019	Brasil	Dor neuropática central.	100	- rTMS profundo da insula posterior superior. - rTMS profundo do córtex anterior cingulado.	Sessões diárias durante 5 dias consecutivos e depois semanalmente até a décima segunda semana, com sessões de manutenção. Os estímulos foram de 15 séries de pulsos com 10 segundos de duração a 10 Hz, com 50 segundos de intervalo a cada pulso.	Bobina circular (C-100 Magventure Tonika Elektronik) e MagPRO X100.	TA	LEMUR, PEM, IIC, FI.	- Intensidade da dor (ENC, SMPQ, BPI, DN4, NPSI). - Qualidade de vida. - Humor (EDA). - Testes sensoriais.
Letizzia Dall'Agnol	2014	Brasil	Dor miofacial crônica.	24	- rTMS e SHAM.	Os estímulos foram de 16 séries de pulsos com 10 segundos de duração a 10 Hz, com 26 segundos de intervalo a cada pulso.	Bobina "figure eight" e estimulador bifásico MagPRO X100.	PID	LEMUR, PEM, IIC, FI, PCS.	- Intensidade da dor (VAS). - PBDC.R. - Testes sensoriais. - Qualidade do sono. - Níveis laboratoriais de FNDC.
Lynda M. Murray	2015	Estados Unidos	Lesão de medula espinhal.	9	- tDCS: 1mA, 2mA ou SHAM.	O estímulo foi anódico no M1 com o cátodo posicionado em região supra orbital contralateral. A corrente aplicada foi de 1 mA ou 2 mA, sendo aplicada por 20 minutos.	Bobina "figure eight" (modelo DB-80) e estimulador MagPRO X100.	ERC	LEMUR, PEM.	Força muscular (contração máxima voluntária).
Fanny Jetté	2013	Canadá	Lesão de medula espinhal.	16	- rTMS e SHAM	Foram randomizados 2 protocolos de rTMS (M1 correspondente à mão e perna do voluntário) e 1 protocolo SHAM, com intervalo de 2 semanas. Os estímulos foram de 40 séries de pulsos com 5 segundos de duração a 10 Hz, com 25 segundos de intervalo a cada pulso. Ou seja, um total de 2000 estímulos em 20 minutos. A intensidade do estímulo foi de 90% do LEMR quando aplicado à região da mão e 110% quando aplicado à região da perna.	Bobina "figure eight", 70 mm de diâmetro, conectada a um estimulador Magstim SuperRapid2.	PID	PEM, LEMUR.	Intensidade da dor.

J.-P. Lefaucheur	2006	França	Dor neuropática central e periférica de etiologias: - Lesão de plexo braquial. - Lesão de medula espinhal cervical. - AVC. - Lesão de tronco nervoso.	22	- rTMS e SHAM	Foram feitos 3 protocolos randomizados: i) 20 séries de 6 segundos a 10 Hz com 54 segundos de intervalo entre cada série a 90% do limiar motor de repouso. ii) Protocolo SHAM. iii) Uma única série de 20 minutos a 1 Hz e a 90% do limiar motor de repouso.	Bobina "figure eight", 70 mm de diâmetro, conectada a um estimulador Magstim 200.	PID	PEM, II, FI, PCS.	Intensidade da dor.
Chen-Guang Zhao	2019	China	Lesão de medula espinhal.	48	- rTMS e SHAM	Séries de 15 pulsos a 10 Hz, com intervalos entre cada série de 3 segundos, totalizando 1500 pulsos por dia à intensidade de 90% do LEMR, em 6 dias da semana, durante 3 semanas. Protocolo SHAM.	Bobina "figure eight" conectada a um estimulador CCY-1 (YIRUIDE Medical Equipment Company, China).	PID	PEM (Latência e amplitude).	Intensidade da dor, níveis de FNDC e Fator de crescimento nervoso.
Tommaso Bocci	2018	Itália	Lombalgia neuropática.	30	- Estimulação de medula espinhal (Alta frequência, baixa frequência e <i>Theta Burst</i> ).	Foram randomizadas as intervenções de alta frequência, baixa frequência e <i>Theta Burst</i> . Cada sessão tinha duração de 45 minutos e 5 minutos para coleta de dados (PEM e <i>Laser evoked potentials</i> ). - Baixa frequência: pulsos de 1–1000 ms, frequência de 10–200 Hz, amplitude 0.1–18.0 mA, pulsos quadrados bifásicos. - Alta frequência: pulsos de 30 ms, frequência de 10,000 Hz, amplitude de 0.1-13.0 mA. - TBS: pulsos de 40 Hz, de 1000 µs e intervalor de 1000 µs; cada série continha 5 pulsosque totalizavam uma frequência de 500 Hz.	Bobina plana com diâmetro externo de 12,5 cm conectada a um estimulador Magstim SuperRapid.	TA	RMT, II, FI, PCS.	Intensidade da dor.

**Abreviações:**

**LEMA:** limiar de excitação motora ativo; **rTMS:** repetitive transcranial magnetic stimulation; **iTBS:** intermittent theta burst; **cTBS:** continuous theta burst; **TBS:** 3 pulsos de 50 Hz com 80% do LEMA a cada 200 ms; **PEM:** potencial evocado motor; **IIC:** inibição intracortical curta; **FI:** facilitação intracortical; **VAS:** visual analogue scale; **tDCS:** transcranial direct current stimulation; **LEMR:** limiar de excitação motora em repouso; **IIL:** inibição intracortical longa; **FIC:** Facilitação intracortical curta; **PCS:** período cortical silente; **ENC:** escala numérica de classificação; **SMPQ:** Short-form McGill Pain Questionnaire; **BPI:** Brief Pain Inventory; **DN4:** Douleur Neuropathique 4; **NPSI:** Neuropathic Pain Symptoms Inventory; **EDAH:** Escala hospitalar de depressão e ansiedade; **PBDC.R:** perfil brasileiro de dor crônica: rastreo; **FNDC:** fator neutrotrófico derivado do cérebro; **PID:** primeiro interósseo dorsal; **TA:** tibial anterior; **ERC:** extensor radial do carpo.

### 5.3. Análise de risco de viés e qualidade

Pela Figura 2, observa-se que menos da metade dos trabalhos apresentam baixo risco de viés. O risco devido a desvios das intervenções pretendidas e devido à seleção do resultado relatado se apresentam como os mais impactantes na avaliação das fontes de viés. Já o viés devido a perda de dados dos resultados é o que oferece menor risco de influência nos trabalhos avaliados.



Figura 2. Resultado análise de risco de viés - Por domínio.

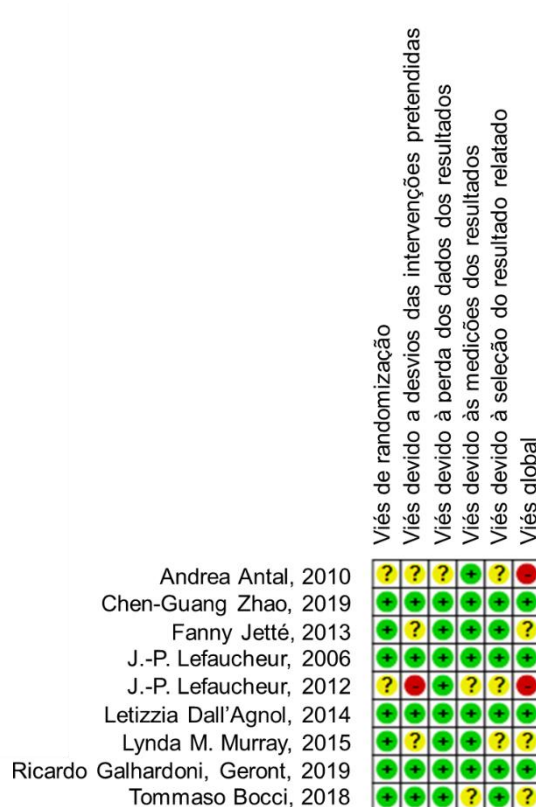


Figura 3. Resultado análise de risco de viés - Por autor.

Na Figura 3 é mostrada a avaliação por trabalho incluído na revisão. Percebe-se que Dall’Agnol *et al*<sup>15</sup>, Galhardoni *et al*<sup>35</sup>, Lefaucheur *et al*<sup>13</sup> e Zhao *et al*<sup>36</sup> aparecem com baixo



risco de viés. Já Murray *et al*<sup>37</sup>, Jetté *et al*<sup>38</sup> e Bocci *et al*<sup>34</sup> foram classificados como algumas preocupações pois em mais de um domínio receberam essa classificação. Por último, Antal *et al*<sup>19</sup> e Lefaucheur *et al*<sup>39</sup> aparecem com alto risco de viés. O primeiro por apresentar algumas preocupações em mais de 3 domínios, e o segundo por apresentar alto risco de viés no domínio de viés devido a desvios das intervenções pretendidas.

Com relação a transparência dos trabalhos quanto à aplicação do TMS, a Tabela 4 mostra os percentuais de aderência ao *checklist*<sup>32</sup>, evidenciando que seis artigos ficaram acima dos 50% de aderência e três abaixo. Observa-se que todos os trabalhos tiveram maior aderência em reportar os itens do *checklist* quando comparado com a aderência do controle dos itens propostos.

Tabela 4. Aderência ao *checklist* de qualidade metodológica para estudos envolvendo TMS.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Reportado</b>	<b>Controlado</b>	<b>Total</b>
J.-P. Lefaucheur	2012	52%	37%	<b>44%</b>
Andrea Antal	2010	85%	78%	<b>81%</b>
Ricardo Galhardoni, Geront	2019	56%	41%	<b>48%</b>
Letizzia Dall’Agnol	2014	63%	56%	<b>59%</b>
Lynda M. Murray	2015	79%	67%	<b>73%</b>
Fanny Jetté	2013	72%	52%	<b>62%</b>
J.-P. Lefaucheur	2006	72%	55%	<b>64%</b>
Chen-Guang Zhao	2019	56%	52%	<b>54%</b>
Tommaso Bocci	2018	39%	36%	<b>38%</b>

## 6. DISCUSSÃO

Essa revisão, até o momento, é, pelo conhecimento dos autores, a primeira a avaliar apenas ensaios clínicos randomizados para investigar estudos que avaliem desfechos clínicos e eletrofisiológicos, com TMS apenas, em pacientes com dor neuropática crônica. Os resultados mostram que há variabilidade nos estudos quanto ao protocolo de tratamento, o número de participantes dos estudos e o tipo de dor. Já as outras variáveis avaliadas demonstram um perfil comum de resultados: os desfechos clínico e eletrofisiológico mostram que as avaliações de intensidade da dor e PEM são comuns; as intervenções mostram predomínio de rTMS e tDCS; e quanto à aplicação do TMS, os trabalhos mostram configurações similares, com o tipo de bobina *figure 8* e o primeiro interósseo dorsal como músculo de referência mais utilizado. No que tange a qualidade metodológica, os ensaios possuem um risco de viés importante e o rigor para aplicação de TMS ficou com uma média total abaixo de 60%<sup>13,15,34-36</sup>, fato que corrobora com a existência de erros sistemáticos devido à utilização de TMS nos estudos.

O número de participantes total avaliado pelos estudos foi de 269 participantes, em 9 estudos avaliados por essa revisão. As etiologias de dor neuropática foram variadas, mas houve um predomínio de dor neuropática crônica central, em detrimento da periférica, e apenas um estudo misto, ou seja, com mais de um tipo de dor crônica. Nardone *et al*<sup>40</sup> publicou um estudo com o objetivo de avaliar TMS como ferramenta clínica e de pesquisa em pacientes com lesão de medula espinhal, e encontrou 49 estudos relevantes. No entanto, estes autores realizaram a estratégia de busca em apenas duas plataformas (Pubmed e Embase), não informou o número de participantes avaliados, os critérios de inclusão para desenhos de estudo, nem a ferramentas utilizadas para avaliação da qualidade dos trabalhos incluídos. Ademais, a referida revisão sistemática conclui que apesar da TMS ser um instrumento que pode se revelar como biomarcador fisiológico, correlacionando medidas eletrofisiológicas e desfechos clínicos para pacientes com lesão de medula espinhal, a evidência ainda é preliminar.

Moreno-Duarte *et al*<sup>41</sup> também avaliou apenas estudos envolvendo lesão de medula espinhal com o objetivo de avaliar eficácia, segurança e potenciais preditores de resposta à técnicas de neuroestimulação. Esse estudo utilizou critérios de inclusão e exclusão similares a este trabalho e encontrou 9 estudos, sendo 8 ensaios clínicos randomizados e 1 estudo observacional, totalizando um número de 308 participantes. O trabalho, no entanto, não descreve como critério de exclusão estudos que avaliam dores não neuropáticas, nem como critério de inclusão a avaliação por TMS. Além disso, utiliza como avaliação de qualidade a

escala Jadad<sup>42</sup> para ensaios clínicos randomizados e a estratégia de busca foi realizada apenas no Pubmed.

No trabalho de Chang *et al*<sup>29</sup> o número de participantes foi de 2290 participantes e 67 estudos, no entanto, essa revisão sistemática avaliou mais de um tipo de dor crônica, alguns estudos incluídos avaliaram o córtex sensoriomotor ao invés do M1, foram incluídos estudos que realizaram a avaliação eletrofisiológica por diversos instrumentos e não apenas TMS, além da inclusão de estudos observacionais. Essas diferenças tendem a aumentar a heterogeneidade do estudo, bem como reduzir o nível de evidência.

Outro trabalho relevante sobre o tema foi publicado por Parker *et al*<sup>2</sup> e contou com 1667 participantes e 43 estudos avaliados. Da mesma forma, os autores estudaram um escopo mais amplo de dor crônica, não se limitando a dor neuropática crônica, além de não filtrar o desenho de estudo dos trabalhos. Di Pietro *et al*<sup>4</sup> publicaram uma revisão sistemática com a inclusão de 18 estudos com 451 participantes, sendo que apenas 10 usavam TMS (268 participantes). Assim como os demais, esse estudo apresentou diferenças relevantes pois avaliou apenas dor complexa regional e incluiu estudos observacionais.

Em todos os estudos citados anteriormente, apenas os dois primeiros<sup>40,41</sup> consideraram o desfecho clínico. Nossa revisão também considera essa variável importante para avaliar a utilidade da TMS como ferramenta de avaliação de pacientes com dor neuropática crônica. Com isso, em relação a estes estudos, destaca-se o caráter inédito dessa ao adotar critérios que reduzem a heterogeneidade dos dados e aumentam o poder de evidência (adoção de ferramentas de qualidade e risco de viés atualizadas, e inclusão de apenas ensaios clínicos randomizados), bem como variáveis que permitem avaliar associação entre TMS e desfecho clínico.

O desfecho clínico mais avaliado foi intensidade da dor, usando escalas analógicas<sup>13,15,19</sup>, numéricas<sup>34,35,38</sup> e outros questionários validados<sup>35</sup>, e um artigo que avaliou a função motora dos pacientes<sup>37</sup>. Chang *et al*<sup>29</sup>, Parker *et al*<sup>2</sup> e Di Pietro *et al*<sup>4</sup> trazem algumas características clínicas avaliadas pelos estudos apenas como forma de caracterizar a amostra avaliada e não como resultado do trabalho. Já Nardone *et al*<sup>40</sup>, Moreno-Duarte *et al*<sup>41</sup> e Nardone *et al*<sup>43</sup> relatam estudos que avaliaram desfechos clínicos em pacientes com dor crônica, e o instrumento de avaliação da dor mais utilizado foi a intensidade da dor, similar ao resultado encontrado por nosso estudo. No entanto, conforme já foi exposto, esses estudos possuem algumas diferenças metodológicas, diferentes objetivos e populações avaliadas que os diferem deste trabalho.

Por outro lado, com relação aos desfechos eletrofisiológicos, nota-se que as revisões sistemáticas e metanálises discutidas neste texto, abordam essa variável. As variáveis mais utilizadas são aquelas obtidas através de pulso único e as obtidas por pulso pareado, relacionada com a atividade intracortical. Chang *et al*<sup>29</sup>, Parker *et al*<sup>2</sup>, Di Pietro *et al*<sup>4</sup> realizaram metanálise com diferentes parâmetros eletrofisiológicos para investigar seu comportamento nos pacientes estudados. Já Nardone *et al*<sup>43</sup>, Nardone *et al*<sup>40</sup> e Moreno-Duarte *et al*<sup>41</sup> descreveram os resultados encontrados em alguns estudos que avaliaram essas variáveis, discutindo a tendência acerca do comportamento desses parâmetros na população investigada. Da mesma forma que foi encontrado em nosso trabalho as variáveis mais descritas foram: RMT, aMT, amplitude e latência do PEM, e PCS para alterações corticais, além de II e FII para avaliar alterações intracorticais.

Este trabalho mostrou uma predominância da utilização de rTMS como instrumento terapêutico, resultado que converge com o número de evidências que apontam para essa intervenção como aquela com maior nível de evidências de melhora do desfecho clínico e alterações nas variáveis eletrofisiológicas<sup>40,43</sup>. No entanto, a utilização de outras técnicas não invasivas como tDCS e *theta burst* são encontradas na literatura, seja em sua aplicação individual ou em conjunto com rTMS. Nardone *et al*<sup>43</sup> destaca que apesar de serem necessários mais estudo com aplicação de rTMS, a intervenção se apresenta como uma forma inovadora e eficiente para tratamento de dor do membro fantasma, um tipo de dor neuropática<sup>43</sup>. Já Lefaucheur *et al*<sup>14</sup> traz como nível A de evidência a utilização de rTMS de alta frequência para pacientes com dor neuropática.

Com relação à utilização do TMS pelos estudos incluídos nessa revisão, observou-se que o instrumento mais utilizado é a bobina *Figure 8*, em consonância com o observado por Rossi *et al*<sup>44</sup>. Da mesma forma, a utilização de músculos da mão predominou como músculo de referência para avaliação das variáveis eletrofisiológicas, uma vez que esses músculos possuem menor limiar de excitabilidade<sup>44</sup>.

A avaliação da qualidade dos estudos mostrou um relevante potencial de viés nos estudos. Apesar de apenas 22% dos trabalhos apresentarem alto risco de viés, 33% apresentaram algumas preocupações. Sendo assim, mais da metade dos trabalhos apresenta algum risco de viés. Di Pietro *et al*<sup>4</sup> encontrou resultado semelhante, com alto risco de viés dos estudos avaliados, principalmente no viés oriundo do cegamento dos trabalhos avaliados. Esse trabalho, no entanto, não utiliza a RoB 2.0 e sim a STROBE<sup>45</sup> e a *Cochrane Collaboration's*

*tool for assessing risk of bias in randomised trials*<sup>46</sup>. Chang *et al*<sup>29</sup> também utilizou a STROBE e encontrou uma nota média de 3.1 numa escala de 0 a 5 para o risco de viés dos estudos observacionais.

A utilização do *checklist* de aderência metodológica na aplicação do TMS mostrou uma média de 64% de aderência a itens reportados e 53% para itens controlados, totalizando uma média de 58%. Chang *et al*<sup>29</sup> e Parker *et al*<sup>2</sup> aplicaram a mesma ferramenta e encontraram os seguintes valores: o primeiro apresentou como resultado 64% de aderência para itens reportados e 61% para itens controlados; enquanto o segundo apresentou a média final que resultou em 62% de aderência, relatando que as notas variaram de 38% à 91%. Apenas Parker *et al*<sup>2</sup> apresentou comentários quando ao resultado, o qual classificou de boa qualidade.

Portanto, nota-se uma coerência do nosso estudo com trabalhos similares que de alguma forma tangenciam a abordagem trazida por este documento. No entanto, mostramos que esse estudo propõe um olhar diferente, com critérios de inclusão e exclusão mais restritos, que delimitam a população, os desfechos avaliados e o instrumento de avaliação dos desfechos, para que os estudos inclusos possam efetivamente responder à pergunta científica desse trabalho. Como perspectiva para continuidade desse trabalho, temos a realização de uma metanálise com os estudos encontrados, visando uma conclusão confirmatória sobre a relação entre os desfechos estudados e o valor agregado da utilização de TMS na prática clínica.

## 7. CONCLUSÃO

Pelas características descritivas avaliadas nesse estudo, observa-se que a investigação da relação entre medidas eletrofisiológicas (avaliadas por TMS) e clínicas mostra predomínio da utilização de variáveis obtidas por pulso simples (PEM, MT e CSP) seguido daquelas por pulso pareado (II e FI), associadas a intensidade da dor, seja por medida numérica ou por escala analógica visual.

Os estudos ainda mostram que a função cortical ainda pode se relacionar com outras funções corporais, como sono e humor, e, obviamente, a função motora. Conforme esperado, por essas funções estarem relacionadas com a qualidade de vida, bem como devido ao impacto da dor em atividade diárias, nota-se que a função cortical pode apresentar relação com atividades rotineiras nos pacientes com dor neuropática crônica.

A avaliação do risco de viés mostrou que os trabalhos têm um risco relevante de viés, principalmente no que tange ao cegamento dos participantes e dos aplicadores da intervenção. Por isso, é importante que os próximos estudos desenvolvam técnicas que permitam o cegamento desses indivíduos, de forma a reduzir o risco de viés. Da mesma maneira, a avaliação da aderência às boas práticas de aplicação de TMS mostrou que os estudos não têm controlado variáveis importantes. Isso pode levar a erros e interpretações equivocadas dos desfechos eletrofisiológicos avaliados pelo instrumento.

Diante do exposto, conclui-se que mais evidências são necessárias para se consolidar e permitir a confirmação do papel do TMS como ferramenta preditora e de monitoramento de pacientes com dor neuropática crônica. Para tal, é importante que mais ensaios clínicos randomizados sejam realizados, observando-se as boas práticas preconizadas pelos instrumentos que avaliam risco de viés, bem como pelas ferramentas que avaliam a qualidade da aplicação de TMS. Para caracterizar um nível de evidência maior, os novos estudos devem ser feitos com um número maior de participantes e delimitando uma população específica, devido aos diferentes mecanismos fisiopatológicos associados às diversas etiologias de dor neuropática crônica.

Por fim, entende-se que para confirmar e poder identificar uma associação entre as variáveis estudadas, é importante o prosseguimento do estudo por meio da realização de uma metanálise dos trabalhos incluídos. Esse tipo de análise permite: validar hipóteses aqui geradas, como o efeito da heterogeneidade dos diferentes tipos de dor neuropática e das

intervenções utilizadas; e determinar o poder dessa revisão considerando o limitado número de participantes e estudos.

## 8. REFERÊNCIAS

1. O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, Desouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(4). doi:10.1002/14651858.CD008208.pub3
2. Parker RS, Lewis GN, Rice DA, Mcnair PJ. Is Motor Cortical Excitability Altered in People with Chronic Pain? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimul.* 2016;9(4):488-500. doi:10.1016/j.brs.2016.03.020
3. Hylands-White N, Duarte R V., Raphael JH. An overview of treatment approaches for chronic pain management. *Rheumatol Int.* 2017;37(1):29-42. doi:10.1007/s00296-016-3481-8
4. Di Pietro F, McAuley JH, Parkitny L, et al. Primary motor cortex function in complex regional pain syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Pain.* 2013;14(11):1270-1288. doi:10.1016/j.jpain.2013.07.004
5. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain.* 2011;152(10):2204-2205. doi:10.1016/j.pain.2011.06.017
6. Nugraha B, Gutenbrunner C, Barke A, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Functioning properties of chronic pain. *Pain.* 2019;160(1):88-94. doi:10.1097/j.pain.0000000000001433
7. Gierthmühlen J, Baron R. Neuropathic Pain. *Semin Neurol.* 2016;36:462-468. doi:10.1590/S0004-282X2009000600041
8. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris).* 2019;175(1-2):16-25. doi:10.1016/j.neurol.2018.09.016
9. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.* 2010;9(8):807-819. doi:10.1016/S1474-4422(10)70143-5
10. Rossini PM, Burke D, Chen R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application: An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(6):1071-1107. doi:10.1016/j.clinph.2015.02.001



11. Canavero S, Bonicalzi V, Dotta M, Vighetti S, Asteggiano G, Cocito D. Transcranial magnetic cortical stimulation relieves central pain. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2002;78(3-4):192-196. doi:10.1159/000068965
12. Awad BI, Carmody MA, Zhang X, Lin VW, Steinmetz MP. Transcranial magnetic stimulation after spinal cord injury. *World Neurosurg.* 2015;83(2):232-235. doi:10.1016/j.wneu.2013.01.043
13. Lefaucheur JP, Drouot X, Ménard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology.* 2006;67(9):1568-1574. doi:10.1212/01.wnl.0000242731.10074.3c
14. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol.* 2020;131(2):474-528. doi:10.1016/j.clinph.2019.11.002
15. Dall’Agnol L, Medeiros LF, Torres ILS, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the corticospinal inhibition and the brain-derived neurotrophic factor in chronic myofascial pain syndrome: An explanatory double-blinded, randomized, sham-controlled trial. *J Pain.* 2014;15(8):845-855. doi:10.1016/j.jpain.2014.05.001
16. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain.* 2019;160(1):19-27. doi:10.1097/j.pain.0000000000001384
17. Vos T, Barber RM, Bell B, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;386(9995):743-800. doi:10.1016/S0140-6736(15)60692-4
18. Porto FH de G, Porto GCLM, Brotto MWL. Additional tests to investigate neuropathic pain. The value of electroneuromyography for neuropathic pain. *Rev Dor.* 2016;17(Suppl 1):23-26. doi:10.5935/1806-0013.20160042
19. Antal A, Terney D, Kühnl S, Paulus W. Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex Ameliorates Chronic Pain and Reduces Short

- Intracortical Inhibition. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39(5):890-903.  
doi:10.1016/j.jpainsymman.2009.09.023
20. Eckeli FD, Teixeira RA, Gouvêa ÁL. Neuropathic pain evaluation tools. *Rev Dor.* 2016;17(Suppl 1):20-22. doi:10.5935/1806-0013.20160041
  21. Carvalho AB, Garcia JBS, Silva TKM, Ribeiro JVF. Tradução e adaptação transcultural da Pain Quality Assessment Scale (PQAS) para a versão brasileira. *Brazilian J Anesthesiol.* 2016;66(1):94-104. doi:10.1016/j.bjan.2013.10.016
  22. Barros GAM de, Colhado OCG, Giublin ML. Clinical presentation and diagnosis of neuropathic pain. *Rev Dor.* 2016;17(Suppl 1):15-19. doi:10.5935/1806-0013.20160040
  23. Almeida FC, Castilho A, Cesarino CB, Ribeiro R de CHM, Martins MRI. Correlation between neuropathic pain and quality of life. *Brazilian J Pain.* 2018;1(4):349-353. doi:10.5935/2595-0118.20180066
  24. Wiffen PJ, Moore RA, Aldington D, Derry S. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(7). doi:10.1002/14651858.CD011209
  25. Senderovich H, Jeyapragasan G. Is there a role for combined use of gabapentin and pregabalin in pain control? Too good to be true? *Curr Med Res Opin.* 2018;34(4):677-682. doi:10.1080/03007995.2017.1391756
  26. Khan F, Amatya B, Galea MP, Gonzenbach R, Kesselring J. Neurorehabilitation: applied neuroplasticity. *J Neurol.* 2017;264(3):603-615. doi:10.1007/s00415-016-8307-9
  27. Cramer SC, Sur M, Dobkin BH, et al. Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain.* 2011;134(6):1591-1609. doi:10.1093/brain/awr039
  28. Boxberger et al. 2008. Shaping plasticity to enhance recovery after injury. *Bone.* 2008;23(1):1-7. doi:10.1038/jid.2014.371
  29. Chang WJ, O'Connell NE, Beckenkamp PR, Alhassani G, Liston MB, Schabrun SM. Altered Primary Motor Cortex Structure, Organization, and Function in Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain.* 2018;19(4):341-359. doi:10.1016/j.jpain.2017.10.007
  30. Thibaut A, Zeng D, Caumo W, Liu J, Fregni F. Corticospinal excitability as a

- biomarker of myofascial pain syndrome. *Pain Reports*. 2017;2(3):1-8.  
doi:10.1097/PR9.0000000000000594
31. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339. doi:10.1136/bmj.b2700
  32. Chipchase L, Schabrun S, Cohen L, et al. A checklist for assessing the methodological quality of studies using transcranial magnetic stimulation to study the motor system: An international consensus study. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(9):1698-1704.  
doi:10.1016/j.clinph.2012.05.003
  33. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Sterne JAC. RoB 2 Guidance: Parallel Trial. 2019;(July):1-24. <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>
  34. Bocci T, De Carolis G, Paroli M, et al. Neurophysiological Comparison Among Tonic, High Frequency, and Burst Spinal Cord Stimulation: Novel Insights Into Spinal and Brain Mechanisms of Action. *Neuromodulation*. 2018;21(5):480-488.  
doi:10.1111/ner.12747
  35. Galhardoni R. Insular and anterior cingulate cortex deep stimulation for central neuropathic pain Disassembling the percept of pain. Published online 2019.  
doi:10.1212/WNL.0000000000007396
  36. Zhao CG, Sun W, Ju F, et al. Analgesic Effects of Directed Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Acute Neuropathic Pain after Spinal Cord Injury. *Pain Med (United States)*. 2020;21(6):1216-1223. doi:10.1093/pm/pnz290
  37. Murray LM, Edwards DJ, Ruffini G, et al. Intensity dependent effects of transcranial direct current stimulation on corticospinal excitability in chronic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(4):S114-S121. doi:10.1016/j.apmr.2014.11.004
  38. Jetté F, Côté I, Meziane HB, Mercier C. Effect of single-session repetitive transcranial magnetic stimulation applied over the hand versus leg motor area on pain after spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013;27(7):636-643.  
doi:10.1177/1545968313484810
  39. lefaucheur2012\_Analgesic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the

- motor cortex in neuropathic pain influence of theta burst stimulation priming.pdf.
40. Nardone R, Höller Y, Brigo F, et al. Descending motor pathways and cortical physiology after spinal cord injury assessed by transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *Brain Res.* 2015;1619:139-154. doi:10.1016/j.brainres.2014.09.036
  41. Moreno-Duarte I, Morse LR, Alam M, Bikson M, Zafonte R, Fregni F. Targeted therapies using electrical and magnetic neural stimulation for the treatment of chronic pain in spinal cord injury. *Neuroimage.* 2014;85:1003-1013. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.097
  42. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12. doi:10.1016/0197-2456(95)00134-4
  43. Nardone R, Versace V, Sebastianelli L, et al. Transcranial magnetic stimulation in subjects with phantom pain and non-painful phantom sensations: A systematic review. *Brain Res Bull.* 2019;148(January):1-9. doi:10.1016/j.brainresbull.2019.03.001
  44. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(12):2008-2039. doi:10.1016/j.clinph.2009.08.016
  45. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC VJ. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (StroBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Med Students.* 2007;2(2):36-37. doi:10.5195/ijms.2014.76
  46. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343(7829):1-9. doi:10.1136/bmj.d5928