



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

CAROLINA DIAS DE CARVALHO

**PREDITORES DO TRATAMENTO COM ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR
CORRENTE CONTÍNUA EM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA:
METANÁLISE E META-REGRESSÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

JOÃO PESSOA

2023

CAROLINA DIAS DE CARVALHO

**PREDITORES DO TRATAMENTO COM ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR
CORRENTE CONTÍNUA EM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA:
METANÁLISE E META-REGRESSÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fisioterapia, Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba como requisito para obtenção do título de mestre em Fisioterapia, Área de concentração Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia.

Orientador: Prof. Dr. Danilo Harudy
Kamonseki

JOÃO PESSOA

2023

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

C331p Carvalho, Carolina Dias de.

Preditores do tratamento com Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua em pacientes com Dor neuropática : metanálise e meta-regressão de ensaios clínicos randomizados / Carolina Dias de Carvalho. - João Pessoa, 2023.

50 f. : il.

Orientação: Danilo Harudy Kamonseki.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCS.

1. Fisioterapia - Reabilitação. 2. Dor neuropática.
3. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua. I. Kamonseki, Danilo Harudy. II. Título.

UFPB/BC

CDU 615.8(043)

CAROLINA DIAS DE CARVALHO

**PREDITORES DO TRATAMENTO COM ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR
CORRENTE CONTÍNUA EM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA:
METANÁLISE E META-REGRESSÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

Banca Examinadora

Prof. Dr. Danilo Harudy Kamonseki
Orientador (Universidade Federal da Paraíba)

Profa. Dra. Valéria Mayaly Alves de Oliveira
Examinador interno (Universidade Federal da Paraíba)

Prof. Dr. José Diego Sales do Nascimento
Examinador externo (Universidade Federal da Paraíba)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA



FICHA DE AVALIAÇÃO DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

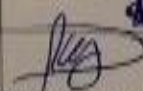
MESTRANDO(A): Carolina Dias de Carvalho

MATRÍCULA: 20201024416

TÍTULO DO TRABALHO: "PREDITORES DA EFICÁCIA DO TRATAMENTO COM ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NA DOR NEUROPÁTICA: METANÁLISE E META-REGRESSÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS"

DATA DO EXAME: 30 de agosto de 2023 HORA: às 09:00 horas LOCAL: Google Meet

COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA:

MEMBROS – BANCA EXAMINADORA	INSTITUIÇÃO	ASSINATURA
(Orient.) Danilo Harudy Kamonsekí PPG-Fis	UEPB	
(Membro Interno) Valéria Mayaly Alves de Oliveira PPG-Fis / UEPB	UEPB	
(Membro Externo) Prof. Dr. José Diego S. do Nascimento UEPB	UEPB	

A banca Examinadora, em análise dos seguintes aspectos atinentes a apresentação do Trabalho Final da pesquisa de mestrado e procedida a arguição pertinente ao trabalho, teve como PARECER O SEGUINTE: trabalho foi considerado aprovado pela banca examinadora.

Sendo assim, considerou o Trabalho da Mestranda

(X) Aprovado () Reprovado () Insuficiente



ASSINATURA DO(A) ORIENTADOR(A)

DATA: 30 de agosto de 2023



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA



Valéria Mayaly Alves de Oliveira (Membro interno)

José Diego Sales do Nascimento (Membro externo)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

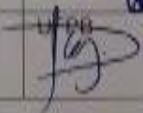


RELATÓRIO FINAL DO ORIENTADOR

Eu, Prof. Dr. Danilo Harudy Kamonseki, orientador(a) do trabalho final do(a) estudante **Carolina Dias de Carvalho**, do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia na Linha de Pesquisa AVALIAÇÃO E INTERVENÇÃO EM FISIOTERAPIA NA FUNCIONALIDADE HUMANA, da Universidade Federal da Paraíba, após exame da vida acadêmica do(a) mencionado(a) aluno(a), tenho a relatar: a integralização do Curso foi feita dentro do prazo estabelecido pela Legislação vigente na UFPB.

Quanto ao desempenho acadêmico, constata-se que o(a) mestrando(a) cursou todos os créditos exigidos da Estrutura Curricular a que está submetido(a) e foi aprovado(a) no Exame de verificação da capacidade de leitura em língua inglesa.

Na apresentação da dissertação, intitulada **PREDITORES DA EFICÁCIA DO TRATAMENTO COM ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NA DOR NEUROPÁTICA: METANÁLISE E META-REGRESSÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**, realizada no dia 30 de agosto, às 09:00 horas, no Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, o(a) mestrando(a) **Carolina Dias de Carvalho**, obteve conceito de APROVADO, tendo a Banca Examinadora sido formada pelos especialistas:

MEMBROS – BANCA EXAMINADORA	INSTITUIÇÃO
(Orient.) Danilo Harudy Kamonseki PPG-Fis	UFPB 
(Membro Interno) Valéria Mayaly Alves de Oliveira PPG-Fis / UFPB	UFPB 
(Membro Externo) Prof. Dr. José Diego S. do Nascimento UFPB jose.diego@academico.ufpb.br	UFPB 

Diante do exposto, considerando que o(a) mestrando(a), dentro do prazo regimental, (cumprir) todas as exigências do Regimento Geral da UFPB, do Regulamento Geral dos Cursos de Pós-Graduação "Stricto Sensu" da UFPB e do Regulamento do programa, está apto(a) a obter o **grau de Mestre em Fisioterapia**, a ser conferido pela Universidade Federal da Paraíba.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA



ASSINATURA DO(A) ORIENTADOR(A)

DATA: 30 de agosto de 2023

Valéria Mayaly Alves de Oliveira (Membro interno)

José Diego Sales do Nascimento (Membro externo)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA



ATA DE SESSÃO DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Curso de Pós-Graduação	Instituição
PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA	UFPB
Ata da Sessão de Defesa de Dissertação do (a) Mestrando(a) Carolina Dias de Carvalho	
Realizada no dia 30 de agosto de 2023	

Às 09:00 horas do dia 30 do mês de agosto do ano de 2023 realizou-se a sessão de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso de Mestrado, do(a) discente **Carolina Dias de Carvalho** intitulado: **"PREDITORES DA EFICÁCIA DO TRATAMENTO COM ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NA DOR NEUROPÁTICA: METANÁLISE E META-REGRESSÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS"**. A banca examinadora foi composta pelos professores doutores (Orientador) (Danilo Harudy Kamonseki); Membro Interno (Valéria Mayaly Alves de Oliveira); Membro Externo (Jose Diego Sales do Nascimento). A sessão foi aberta pelo (a) Coordenador (a) / Presidente(a) (Danilo Harudy Kamonseki) do Curso de Pós-Graduação em Fisioterapia, que assumiu a coordenação dos trabalhos e apresentou a banca examinadora. Em seguida, o(a) candidato (a) procedeu com a apresentação do trabalho. Após a exposição, seguiu-se o processo de arguição do (a) mestrando (a). O primeiro examinador foi o (a) professor(a) doutor(a) (Danilo Harudy Kamonseki). Logo após procederam a arguição os(as) professores(as) doutores(as) Valéria Mayaly Alves de Oliveira e José Diego Sales do Nascimento). Em seguida, a banca examinadora se reuniu reservadamente a fim de avaliar o desempenho do(a) mestrando(a).

Diante do exposto e considerando que o(a) mestrando(a), dentro do prazo regimental, cumpriu todas as exigências do Regimento Geral da UFPB, do Regulamento Geral dos Cursos de Pós-Graduação "Stricto Sensu" da UFPB e do Regulamento do programa, está apto(a) a obter o **grau de Mestre em Fisioterapia**, a ser conferido pela Universidade Federal da Paraíba. A banca examinadora considerou **APROVADO** o trabalho do(a) discente. Nada mais havendo a relatar a sessão foi encerrada às 12:00 horas. Eu, (Danilo Harudy Kamonseki), orientador (a) do programa de Pós-Graduação em Fisioterapia/UFPB, lavrei a presente ata, que depois de lida e aprovada será assinada por mim e pelos membros da banca examinadora.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA



João Pessoa, 30 de agosto de 2023

Assinatura do(a) Orientador(a)

Valéria Mayaly Alves de Oliveira (Membro interno)

José Diego Sales do Nascimento (Membro externo)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me guiado e iluminado todos os meus caminhos e ter me permitido muita saúde, força, coragem e fé para enfrentar e superar os obstáculos e permitir a conquista de mais uma etapa.

Aos meus pais, minhas irmãs e à toda minha família, sou grata pelo profundo apoio nesse período, sem eles, nada disso seria possível. Obrigada por sempre torcerem por mim, acreditarem que sou capaz, se fazerem presentes e nunca terem medido esforços para minha felicidade, e principalmente por demonstrarem isso todos os dias. Sempre serão minha base e com quem posso contar. Sou imensamente grata pela vida de vocês e por compartilhar a minha diariamente junto a vocês.

Minha gratidão ao meu Orientador, pelo apoio empreendido, pelos ensinamentos e aprendizados compartilhados, por toda gentileza e humildade. Podemos não entender os caminhos pelos quais percorremos, mas nesse percurso só lhe restam meus agradecimentos por ter me acolhido, apoiado e não ter desistido, sou grata por toda a dedicação empenhada e pela confiança depositada.

Aos alunos da minha turma do mestrado, que em meio a correria das coletas, das aulas, das reuniões sempre encontrávamos apoio uns nos outros. Aos membros que compõem o PPGFIS minha imensa gratidão, trilhamos juntos no fortalecimento do programa, cada um de vocês foi importante e deixam a contribuição nessa conquista. A todos que compõe o Laboratório, com os quais foi possível compartilhar os conhecimentos e vivências. Especialmente aqueles que conduziram junto comigo essa pesquisa, dedicando seu tempo e conhecimento para que pudesse ser concretizada. Aos meus amigos que sempre acreditaram em mim e me apoiaram para mais essa conquista. E por fim, sou grata a todos que direta ou indiretamente auxiliaram na realização desse trabalho.

RESUMO

Contextualização: Na literatura tem sido bem relatado os efeitos analgésicos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) em populações com dor crônica. Na Dor Neuropática os resultados ainda são contrastantes, com revisões anteriores mostrando tamanhos de efeito pequenos e com nível considerável de heterogeneidade. O objetivo do presente estudo é avaliar a eficácia do tratamento com a ETCC em pacientes com dor neuropática crônica na intensidade da dor, incapacidade e fatores psicossociais e determinar os preditores dessa eficácia ao considerar a influência exercida pelas características da amostra, desenho do estudo e parâmetros da intervenção. **Metodologia:** Uma busca sistemática nos bancos de dados eletrônicos da MEDLINE, CINAHL, EMBASE e CENTRAL conduzida no período de junho a julho de 2021 foi realizada. Ensaios clínicos controlados envolvendo pacientes com dor neuropática crônica que aplicassem a ETCC, foram incluídos. A mensuração do efeito foi por meio da diferença média padronizada (SMD) com intervalo de confiança de 95%, calculados com os valores obtidos pós intervenção entre os grupos ativo e controle. O nível de evidência foi avaliado com o GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para explorar os potenciais fatores moderadores realizamos análises de meta-regressão. **Resultados:** Com base em 16 ensaios clínicos controlados em sua maioria de baixo risco de viés, num total de 432 indivíduos, a ETCC foi superior a simulação para melhora da dor (SMD = -0,41; 95% IC (-0,72, -0,11); p=0,007). A meta-análise não apresentou significância estatística favorável à intervenção ativa para melhorar a incapacidade, assim quanto aos desfechos psicossociais. Esses resultados foram baseados em baixo nível de evidência. As análises de meta-regressão mostraram que o tempo de duração da dor está correlacionado negativamente com o tamanho de efeito [diff SMD=0,003 (0,001; 0,012), p=0,02], $R^2= 1,00$. O alvo da estimulação foi responsável por 86% da variabilidade, enquanto que a descrição da randomização foi responsável por 15% da heterogeneidade [diff SMD=0,385 (-1,749; -0,239), p=0,009], assim como o desenho do estudo [diff SMD=0,380 (-0,033; 1,457), p=0,03]. **Conclusão:** A ETCC pode ter efeitos benéficos sobre o desfecho da intensidade da dor. A duração dos sintomas, local de aplicação da ETCC e qualidade metodológica apresentam são moderadores dos efeitos da ETCC. Estudos futuros são necessários para melhorar a qualidade de evidência.

Palavras-chave: Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua. Dor crônica. Reabilitação. Revisão.

ABSTRACT

Background: In the literature, the analgesic effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in populations with chronic pain have been well reported. In Neuropathic Pain the results are still contrasting, with previous reviews showing small effect sizes and a considerable level of heterogeneity. The objective of the present study is to evaluate the effectiveness of treatment with tDCS in patients with chronic neuropathic pain on pain intensity, disability and psychosocial factors and to determine the predictors of this effectiveness when considering the influence exerted by sample characteristics, study design and parameters of the intervention. **Methodology:** A systematic search of the electronic databases of MEDLINE, CINAHL, EMBASE and CENTRAL conducted from June to July 2021 was carried out. Controlled clinical trials involving patients with chronic neuropathic pain who applied tDCS were included. The effect was measured using the standardized mean difference (SMD) with a 95% confidence interval, calculated with the values obtained after the intervention between the active and control groups. The level of evidence was assessed with GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evolution) to explore potential moderating factors, we performed meta-regression analyses. **Results:** Based on 16 controlled clinical trials, mostly with low risk of bias, in a total of 432 individuals, tDCS was superior to simulation in improving pain (SMD = -0.41; 95% CI (-0.72 , -0.11); p=0.007). The meta-analysis did not show statistical significance in favor of active intervention to improve disability, as well as psychosocial outcomes. These results were based on a low level of evidence. Meta-regression analyzes showed that the duration of pain is negatively correlated with the effect size [diff SMD=0.003 (0.001; 0.012), p=0.02], $R^2= 1.00$. The stimulation target was responsible for 86% of the variability, while the randomization description was responsible for 15% of the heterogeneity [diff SMD=0.385 (-1.749; -0.239), p=0.009], as was the study design [diff SMD=0.380 (-0.033; 1.457), p=0.03]. **Conclusion:** tDCS may have beneficial effects on the outcome of pain intensity. The duration of symptoms, place of application of tDCS and methodological quality are moderators of the effects of tDCS. Future studies are needed to improve the quality of evidence.

Keywords: Transcranial direct current stimulation. Chronic pain. Rehabilitation. Review.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Fluxograma para busca, triagem e seleção dos estudos.....	16
Figura 2-	Julgamento do risco de viés de cada estudo incluído.....	20
Figura 3-	Gráfico de funil dos 16 estudos incluídos.....	21
Figura 4-	Forest Plot ETCC anódica versus ETCC simulada na dor	22
Figura 5-	Forest Plot ETCC anódica versus ETCC simulada na incapacidade.....	22
Figura 6-	Forest Plot ETCC anódica versus ETCC simulada na depressão.....	23
Figura 7-	Forest Plot ETCC anódica versus ETCC simulada na ansiedade.....	23
Figura 8A-	Meta-regressão da duração da doença na diferença média padronizada.....	25
Figura 8B-	Meta-regressão do alvo de estimulação na diferença média padronizada.....	25
Figura 8C	Meta-regressão da presença de randomização na diferença de média padronizada.....	26
Figura 8D	Meta-regressão do desenho do estudo na diferença média padronizada.	26
Figura 9A-	Meta-regressão da idade média do estudo na diferença da média padronizada	27
Figura 9B-	Meta-regressão do nível de dor basal na diferença média padronizada..	27

LISTA DE QUADROS

Quadro 1-	Estratégia de busca nas bases de dados.....	12
-----------	---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características dos estudos incluídos.....	18-19
Tabela 2 -	Qualidade da evidência (GRADE)	21
Tabela 3 -	Análises de meta-regressão de covariáveis relacionadas à metodologia do estudo, fatores individuais e parâmetros de intervenção associados aos resultados do estudo.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
IBD	Inventário Breve de Dor
CPFDL	Córtex Pré Frontal Dorsolateral
DN	Dor Neuropática
DN4	Questionário Douleur neuropathique 4
ETCC	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
EVA	Escala Visual Analógica
IMG	Imagética Motora Graduada
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IASP	International Association for the Study of Pain
IC	Intervalo de Confiança
ITT	Intenção de Tratar
M1	Córtex Motor Primário
END	Escala Numérica de Dor
NSS	Neuropathy Symptom Score
NPS	Neurophatic Pain Scale
TE	Terapia Espelho
EMT	Estimulação Magnética Transcraniana
SMD	Standardized Mean Difference

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	11
2.1 Desenho de estudo e Estratégia de pesquisa	11
2.2 Elegibilidade, extração dos dados e avaliação da qualidade	12
2.3 Resultados dos estudos	13
2.4 Qualidade da evidencia	13
2.5 Análise estatística	15
3 RESULTADOS	16
3.1 Caracterização dos estudos	16
3.2 Risco de viés e qualidade da evidencia	20
3.3 Efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua sobre a dor	22
3.4 Efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua sobre a incapacidade....	222
3.5 Efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua sobre os fatores psicossociais	23
3.6 Meta-regressao	25
4 DISCUSSÃO	30
5 CONCLUSÕES	35
6 PRODUTOS E ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO E IMPACTO SOCIAL E INOVAÇÃO E TECNOLOGIA DA PESQUISA....	36
REFERÊNCIAS	3838

1 INTRODUÇÃO

A dor de origem neuropática (DN) é conceituada pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como aquela causada por lesão ou doença que envolvem o sistema somatossensorial. Estima-se sua prevalência em torno de 6,9-10% na população geral (VAN HECKE et al., 2014). Ela pode ser resultante de distúrbios etiologicamente diversos que afetam o sistema nervoso periférico ou central. Geralmente ela é crônica, persistindo continuamente ou se manifestando com episódios de dor recorrentes. Acarreta prejuízos à função e déficit sensorial com presença de hiperalgesia e alodinia, sintomas esse altamente incapacitantes, que prejudicam o bem-estar e qualidade de vida (SCHOLZ et al., 2019).

O manejo clínico dessa condição ainda é inadequado, onde as terapias disponíveis apresentam baixa eficácia analgésica e efeitos colaterais significativos, em que mais de dois terços dos pacientes obtêm alívio insuficiente da dor (JENSEN et al., 2011; FINNERUP et al., 2015). Pode ser considerada uma resposta mal-adaptativa relacionada a um desequilíbrio entre vias excitatórias e inibitórias, prejudicando os interneurônios inibitórios e sistemas de controle descendentes, acarretando um estado de hiperexcitabilidade cortical e conectividade alterada (COLLOCA et al., 2017).

Nesse contexto, ferramentas para modulação não invasiva da atividade cerebral vêm se tornando promissoras no tratamento das síndromes dolorosas, com grande potencial para aplicabilidade clínica (ZAGHI; HEIN; FREGNI, 2009). Dentre elas, destaca-se a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) por ser portátil, fácil manuseio e econômica (NITSCHKE; PAULUS, 2000). Promove neuroplasticidade e modulação sublimiar do potencial de repouso da membrana neuronal pela aplicação de uma corrente elétrica contínua de baixa intensidade através de eletrodos posicionados sobre o escalpo dos indivíduos (NITSCHKE et al., 2008; STAGG; NITSCHKE, 2011). Ela reverteria as alterações plásticas inadequadas nas áreas envolvidas no processamento da dor e facilitaria os mecanismos inibitórios descendentes, já que acarretam alterações em áreas corticais e subcorticais distantes e interconectadas, para além da área-alvo (GARCIA-LARREA; PEYRON, 2007; POLANÍA et al., 2011).

Diretrizes atuais apoiam e recomendam seu uso como uma possível intervenção terapêutica em determinadas condições de dor crônica, com melhorias significativas na queixa dolorosa e qualidade de vida, com nível B de recomendação para uso da ETCC anódica na DN (CRUCCU et al., 2017; O'CONNELL et al., 2018; LEFAUCHEUR et al., 2017; FREGNI et al., 2021). No entanto, ainda permanece a lacuna com relação à consolidação dessa eficácia, com evidências científicas contrastantes, com relatos positivos (KIM et al., 2013; BOLOGNINI

et al., 2015), bem como outras demonstram não haver diferença quando comparado ao placebo (LUEDTKE et al., 2015; WRIGLEY et al., 2013). Ainda, dentro dos estudos, muitos pacientes não respondem satisfatoriamente à intervenção ou não se detecta mudança clínica relevante (WIETHOFF; HAMADA; ROTHWELL, 2014; LOPEZ-ALONSO et al., 2014).

Esta diferença na condução dos estudos em relação aos protocolos adotados, com variação de fatores que interferem nos efeitos desencadeados e influencia a resposta do paciente garante significativa heterogeneidade aos resultados, influenciando na confiança que se tem em adotar essa intervenção como proposta terapêutica. As fontes potenciais de variabilidade e o grau de influência que exercem na eficácia da técnica e nos resultados aferidos ainda não foram exploradas extensivamente e formalmente por revisões anteriores (O'CONNELL et al., 2018; PACHECO-BARRIOS et al., 2020). Dessa forma, em virtude da grande inconsistência devido ao alto nível de heterogeneidade revelado nos resultados de revisões anteriores envolvendo a eficácia da ETCC em condições de dor crônica (DAVID et al., 2018; TEIXEIRA et al., 2020; ALWARDAT et al., 2020; LLOYD et al., 2020), há necessidade de estudos que investiguem as possíveis fontes de variabilidade desses resultados.

Portanto, o objetivo do presente estudo é avaliar a eficácia do tratamento com a ETCC em pacientes com dor neuropática crônica na intensidade da dor, incapacidade e fatores psicossociais e determinar os fatores que predizem essa eficácia ao considerar a influência exercida pelas características da amostra, desenho do estudo e parâmetros da intervenção de tratamento. A hipótese adotada é de que essas variáveis exerçam influência considerável no efeito da terapia explicando a heterogeneidade presente. Dessa forma, com essa abordagem de pesquisa visamos auxiliar na tomada de decisão clínica no tratamento desses pacientes, otimizar e personalizar sua aplicação favorecendo protocolos mais assertivos, maximizar a eficácia terapêutica da técnica, evitando gastos de recursos e tempo e orientar pesquisas futuras.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Desenho de estudo e Estratégia de pesquisa

Foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos controlados e randomizados que utilizaram a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) de forma isolada ou adjuvante a outra terapia em pacientes com dor neuropática na diminuição da dor.

O protocolo do estudo foi devidamente registrado na base PROSPERO (CRD42021275858), para transparência e divulgação pública no processo, assim como foram seguidas as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyse) na condução do trabalho que detalham os itens que devem ser incluídos nas revisões sistemáticas e meta-análises (PAGE et al., 2021).

Dois pesquisadores (RP e FV) independentes realizaram a busca online dos artigos. Os estudos incluídos na revisão foram identificados a partir de uma busca sistemática nos bancos de dados eletrônicos da MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online /PubMed), CINAHL (Cumulative Index Nursing and Allied Health Literature), EMBASE e CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) conduzida no período de junho a julho de 2021. Uma busca manual nas referências dos estudos incluídos e revisões anteriores também foi realizada.

Os seguintes termos do vocabulário controlado foram usados para conduzir a pesquisa nos bancos de dados: (“transcranial direct current stimulation” ou “tDCS”) e (“chronic pain” ou “pain”), detalhada no quadro 1. Todas as pesquisas foram baseadas nessa estratégia de busca, sendo revisada e adequada conforme a base de dados.

QUADRO 1- Estratégia de busca nas bases de dados

Bases de dados eletrônicas	
MEDLINE/PUBMED	(#3 “tDCS” OR “Transcranial Direct Current Stimulation”) AND (#6 "pain" OR "chronic pain") AND (#10 “randomized controlled trial” OR “controlled clinical trial” OR “trial”) (#3 AND #6 AND #10)
EMBASE	(‘tDCS’ OR ‘Transcranial Direct Current Stimulation’ #1) AND (#2 ‘pain’ OR ‘chronic pain’) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)
CENTRAL	Advanced search: ("tDCS" OR "transcranial direct current stimulation"):ti,ab,kw AND ("pain" OR "chronic pain"):ti,ab,kw Limit: trial
CINAHL	(“tDCS” OR “Transcranial Direct Current Stimulation”) AND ("pain" OR "chronic pain") AND (“randomi?ed controlled trial” OR “controlled clinical trial” OR “trial”)

Fonte: Autoria própria (2023).

2.2 Elegibilidade, extração dos dados e avaliação da qualidade

A triagem e seleção dos estudos foi realizada por dois investigadores independentes (RP, FV) e as discordâncias foram resolvidas com um terceiro revisor (EB). Os estudos foram revisados e avaliados para elegibilidade e posteriormente foram extraídos os dados dos artigos incluídos de forma cega, de acordo com o protocolo padrão. O gerenciamento das referências foi realizado pelo software Mendeley com os dados exportados para a plataforma de seleção Rayyan.

Inicialmente, os dois revisores identificaram e removeram as duplicatas. Cada título e resumo foram triados e filtrados em relação à relevância para questão de pesquisa e adequação aos critérios de inclusão e exclusão. As publicações elegíveis foram lidas e analisadas por completo. Um fluxograma PRISMA mostrando o processo de seleção e triagem dos estudos até a inclusão na revisão é apresentado na Figura 1.

Os estudos selecionados deveriam atender aos seguintes critérios: (1) ensaio clínico controlado, que permita avaliar os efeitos isolados ou adjuvantes da ETCC em pelo menos uma condição de controle apropriada (grupo experimental versus controle/simulado), (2) amostra envolvendo pacientes com dor neuropática crônica (por mais de 3 meses) (TREEDE et al., 2019), (3) mensurar a dor como desfecho primário antes e após o tratamento em uma escala quantificável, (4) envolver a população adulta (faixa etária acima dos 18), (5) duração da

intervenção de no mínimo 2 sessões de tratamento, sem qualquer restrição de idioma ou ano de publicação. Foram excluídos estudos que envolvessem outras populações de dor crônica, estudos com animais, população saudável submetida a dor experimental, estudos observacionais, relatos de caso ou séries de casos, publicações de protocolos, revisões, resumos de congressos e aqueles que não estivessem disponíveis na íntegra.

Um formulário estruturado para extração de dados foi criado. No caso de dados faltantes que impossibilitou calcular estatísticas relevantes, os respectivos autores foram contatados ou os autores realizaram cálculos adicionais ou ainda foi usado o WebPlotDigitizer para extrair médias e variâncias dos números correspondentes sempre que possível. As informações identificadas foram: autores, local e ano do estudo, número dos participantes, sexo, idade média e tempo de duração da dor, diagnóstico, descrição das intervenções terapêuticas do grupo experimental e controle e os parâmetros empregados, período de acompanhamento, medidas de resultados primários, com os devidos instrumentos de avaliação e efeitos adversos.

Avaliou-se a qualidade dos estudos por meio da ferramenta de risco de viés da colaboração Cochrane. Foi identificado se há a descrição adequada dos seguintes domínios: sequência e método de randomização, sigilo de alocação, cegamento dos participantes e/ou investigadores para o grupo de alocação, relato incompleto dos dados relevantes para os resultados para os desfechos elencados, relatórios de resultados seletivos e outros vieses. O risco de viés é julgado para cada domínio que pode ser avaliado em baixo, alto ou incerto. Um estudo foi considerado como baixo risco de viés quando apresentou baixo risco de viés em todos os domínios. Um estudo foi classificado com algumas preocupações quando apresentou pelo menos um domínio classificado como incerto, mas não como alto risco de viés em nenhum domínio. Já com alto risco de viés foi classificado quando apresentou pelo menos um domínio com alto risco de viés ou múltiplos domínios classificados como incertos.

2.3 Resultados dos estudos

A medida de desfecho primário foi o nível de dor, definida pela mensuração de sua intensidade após aplicação do tratamento obtida para os grupos ativo e simulado, por meios de instrumentos de medidas validados como a Escala Visual Analógica (EVA), Escala Numérica da Dor (END) e Inventário Breve de Dor (IBD). Quando necessário, os escores de dor foram transformados, de modo que os estudos foram expressos em uma escala de 0 a 10 pontos e

utilizados na análise estatística. Outros desfechos avaliados foram a interferência da dor na capacidade funcional, a ansiedade e depressão, avaliados por meio de várias escalas.

As seguintes covariáveis foram coletadas: desenho do estudo (paralelo x crossover); tipo de análise estatística (ITT x não-ITT); cegamento (simples, duplo, não); randomização (sim x não); tamanho amostral; quantidade de grupos; média de idade (anos); tempo de duração da doença (meses); diagnóstico; proporção de mulheres (%); incapacidade basal; nível de dor basal; nível de ansiedade e depressão basal; uso de medicamentos; terapia adjuvante; intensidade (1 mA; 1,4 mA; 2 mA); duração da sessão (minutos); quantidade de sessões (dias); alvo de estimulação; técnica de posicionamento dos eletrodos; tamanho do eletrodo (25 x 35 cm²).

2.4 Qualidade da Evidência

A qualidade do conjunto de evidências foi determinada usando a abordagem GRADE (GUYATT et al., 2011). A qualidade da evidência foi rebaixada quando: Mais de 25% dos estudos em cada comparação foram classificados como de alto risco de viés (DOS SANTOS et al., 2019; SARAGIOTTO et al., 2016). Heterogeneidade significativa foi observada nos resultados (ou seja, $I^2 > 50\%$ e $p < 0,05$ no teste de heterogeneidade), mínima ou nenhuma sobreposição de intervalos de confiança e ampla variação de estimativas pontuais entre estudos (critérios de inconsistência). Os participantes, intervenções ou medidas de resultados dos estudos incluídos eram essencialmente diferentes (critérios de indireção). A amostra agrupada foi menor que 400 participantes na comparação e/ou intervalos de confiança amplos (95% do intervalo de confiança inclui nenhum efeito e benefício ou dano) (critérios de imprecisão). O gráfico de funil apresentou distribuição assimétrica (quando dez ou mais estudos estavam disponíveis), ou pequenos estudos foram patrocinados, ou os investigadores declararam conflito de interesse (critério de viés de publicação).

A qualidade da evidência foi classificada como: Alto: muito confiante de que o verdadeiro efeito está próximo da estimativa do efeito; Moderado: moderadamente confiante na estimativa do efeito e é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente; Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada e o efeito verdadeiro pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito; Muito baixa: pouca confiança na estimativa do efeito e o efeito real

provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito (BALSHEM et al., 2011).

2.5 Análise estatística

A síntese e análise estatística dos dados foram realizadas usando o software Review Manager Versão 5.4 (Cochrane Collaboration, Oxford, Reino Unido). Para as variáveis contínuas, foi usado o método estatístico do inverso da variância, com o modelo de análise de efeitos randômicos, e a mensuração do efeito foi por meio da diferença média padronizada (SMD), calculada para com os valores obtidos pós intervenção entre os grupos ativo e controle, com intervalo de confiança de 95% e valor de $p < 0,05$. Para a eficácia dos resultados, usamos os escores obtidos pós-tratamento ou foram reescritos como SMD para permitir serem combinados com resultados contínuos. A SMD de 0,2 foi considerada pequeno, de 0,5 moderada e acima de 0,8 grande (ANDRADE et al., 2020).

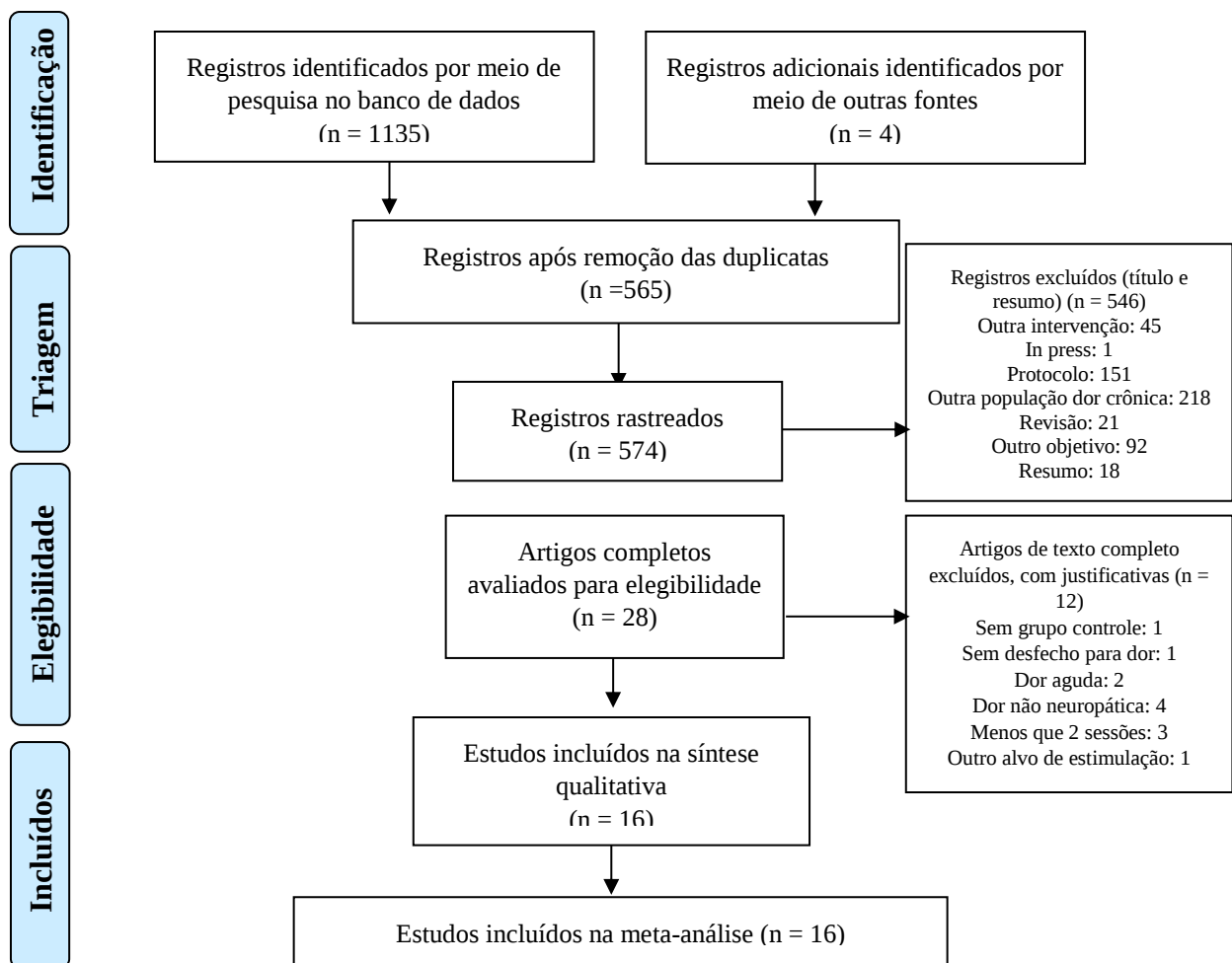
A heterogeneidade foi avaliada usando o índice de incerteza I^2 , que mede a porcentagem de variância entre os estudos que é devido a heterogeneidade em vez do acaso. Sua classificação pode ser baixa, quando o valor é próximo a 25%, moderada quando o valor é próximo a 50% e foi considerada alta heterogeneidade quando o valor obtido esteve próximo a 75% (HIGGINS et al., 2019). O gráfico de funil foi examinado e o teste de Egger et al. (1997) calculado para examinar a provável presença de viés de publicação e efeito de estudos pequenos.

Combinou-se SMD por meio de um modelo de efeitos aleatórios, que leva em consideração a heterogeneidade tanto intra quanto inter estudos. Avaliamos qual grau de variância entre os estudos pode ser atribuído à diferenças reais entre os estudos e não ao acaso. Para explorar as fontes potenciais de heterogeneidade foi realizada a meta-regressão pelo Comprehensive Meta-Analysis Software (versão 4) inserindo todos os dados em um banco de dados eletrônico e analisados com uma abordagem meta-analítica quantitativa. Analisando assim a influência das covariáveis dos estudos incluídos nos tamanhos de efeito. Essas covariáveis predefinidas foram enviadas passo a passo e avaliadas quanto à contribuição significativa para os modelos estatísticos individualmente. Para quantificar a proporção da variância explicada pela covariável, calculamos o índice R^2 , que representa a razão entre a variância explicada e a variância total.

3 RESULTADOS

A estratégia de busca nas bases de dados elencadas e a busca em outras revisões identificou um total de 1139 referências, das quais 565 eram duplicadas e 574 registros foram analisados pelo título e resumo, sendo excluídos 546 estudos. Após a leitura do texto completo de 28 registros, foram incluídos na presente revisão 16 estudos, conforme figura 1.

FIGURA 1 - Fluxograma para busca, triagem e seleção dos estudos (PRISMA)



Fonte: Autoria Própria (2023)

3.1 Caracterização dos estudos

Os artigos incluídos abrangeram uma amostra total de 435 indivíduos que apresentavam dor neuropática e realizaram tratamento envolvendo a ETCC. O diagnóstico mais frequente foi a lesão medular (FREGNI et al., 2006; YEH et al., 2021; THIBAUT ET AL., 2017; WRIGLEY et al., 2013), seguida esclerose múltipla (YOUNG et al., 2020; AYACHE et al., 2016; MORI

et al., 2010), dor do membro fantasma (GUNDUZ et al., 2021), dor central pós Acidente Vascular Cerebral (AVC) (BAE et al., 2014), lesão do plexo braquial (FERREIRA et al., 2020), radiculopatia (ATTAL et al., 2016), síndrome dolorosa complexa regional tipo 1 (LAGUEUX et al., 2018), polineuropatia diabética (KIM et al., 2013), dor neuropática em membro superior (LEWIS et al., 2017) e dor neuropática unilateral (O'NEILL et al., 2018), devido a diferentes condições clínicas.

Quanto à triagem para dor neuropática, na maioria dos estudos foi realizada de forma subjetiva por um médico especialista, envolvendo avaliação com história relevante de sintomas de dor neuropática e dor afetando a área neuroanatômica. Alguns questionários foram utilizados como o DN4, o escore total de sintomas de neuropatia (NSS) e a escala de Dor Neuropática (NPS).

O tamanho da amostra dos grupos de pacientes variou de 6 a 23 participantes. A população masculina foi mais frequentemente avaliada e tratada nos estudos, sendo 241 participantes do sexo masculino e 181 do sexo feminino. Apenas um estudo não especificou o sexo dos participantes (YEH et al., 2021). A média de idade variou entre 35,7 a 61,6 anos. A média de duração da dor variou entre 11,8 meses a mais de 15 anos. Todos os estudos incluíram pacientes com dor moderada e intensa de acordo com pontuação maior que 4 na EVA.

Grande parte dos estudos incluídos ($n = 12$) apresentaram desenho de estudo do tipo paralelo, com apenas quatro do tipo crossover. A maioria dos estudos incluídos alocaram os participantes em dois grupos, comparando sham e grupo ativo, que podiam ou não associar a ETCC a outra intervenção. Apenas a comparação entre esses grupos foi incluída nas análises. Cinco estudos parearam a ETCC com outra intervenção, sendo elas a terapia espelho, imagética motora graduada e exercícios. O instrumento mais utilizado para aferir o desfecho da intensidade da dor foi EVA. Dois estudos utilizaram a Escala Numérica de Dor (END) e um deles usou o Inventário Breve de dor (IBD).

Todos os estudos aplicaram a corrente anódica sobre o alvo de estimulação conforme o protocolo da ETCC adotado. O local de estimulação predominante nos estudos foi o Córtex Motor Primário (M1), de acordo com Sistema Internacional 10/20 do Eletroencefalograma (C3/C4), hemisfério contrário ao lado da dor, sendo que apenas 2 incluíram grupos de intervenção que aplicaram no Córtex Pré Frontal Dorsolateral (CPFDL). Todos os estudos aplicaram o eletrodo de referência, o cátodo, na área supraorbital contralateral. Um dos estudos comparou um grupo de estimulação anódica com um que aplica a corrente catódica e um grupo sham (KIM et al., 2013). A intensidade da corrente variou entre 1 mA e 2 mA, com quantidade de sessões entre 5 e 14 e duração de 20 a 30 minutos cada sessão.

Quanto ao tempo de acompanhamento após o tratamento aplicado, exceto um estudo, Todos os demais averiguaram os efeitos num acompanhamento de no mínimo 7 dias ou 1 semana até 3 meses. Três estudos não mensuraram efeitos adversos, enquanto os que reportaram relataram efeitos adversos leves, como dor de cabeça, vermelhidão, formigamento e sonolência. A Tabela 1 resume as informações detalhadas mais relevantes sobre as características dos estudos.

TABELA 1 – Características dos estudos incluídos

Referencias (n=16)	Local	Ano	Design	Duração doença (meses)	Número de participantes	Média de idade (anos)	Acompanhamento	Avaliação da dor
Attal et al.	França	2016	Paralelo	Não reportado	n=36	GE: 53.4 (8) GC: 51.5 (13)	Não	END (0 - 10)
Ayache et al.	França	2016	Crossover	11.8 (9.4)	n=16	48.9 (10)	7 dias	EVA (0 -10)
Bae et al.	Coreia do Sul	2014	Paralelo	GE: 14.5 (3.2) GC: 14.7 (2.7)	n=14	GE: 51.1 (3.1) GC: 52.3 (2.8)	1 e 3 semanas	EVA (0-10)
Ferreira et al.	Brasil	2020	Paralelo	GC: 5.41 (1.16) GE: 4.95 (1.67) an	n=16	GC: 36 (11.2) GE: 39.63 (7.56)	3 meses	EVA (0 -10)
Fregni et al.	Brasil	2006	Paralelo	Não reportado	n=17	35.7 (13.3)	16 dias	EVA (0-10)
Gunduz et al.	EUA/ Brasil	2021	Paralelo	GE: 88,41 (12,68) GC: 90,39 (13,17)	ETCC ativa/TE ativa (n=29) ETCC sham/TE Ativa (n=28)	GE: 48,24 (16,28) GC: 46 (12,73)	1 e 2 meses	EVA
Kim et al.	Coreia do Sul	2013	Paralelo	> 2 anos	n= 72 (60 após saídas)	M1: 59.60 (13.15) DLPFC: 63.5 (8.75) GC: 61.6 (10.27)	2 e 4 semanas	EVA (0 - 10)
Lagueux et al.	Canada	2017	Paralelo	GE: 36.3 (25.6) GC: 36.6 (25.8)	n=22	GE: 40.9 (8.8) GC: 52.7 (10.5)	1 mês	END (0 – 10)
Lewis et al.	Nova Zelândia	2018	Paralelo	GE: 8.2 (10.1) GC: 5.9 (4.9) anos	n=30	GE: 59 (17) GC: 60 (16)	2 e 7 semanas	IBD médio (0-10)
Mori et al.	Itália	2010	Paralelo	2.79 (2.64) anos	n=19	44.8 (27.5)	1 e 3 semanas	EVA (0-100)
O'Neill et al.	Reino Unido	2018	Crossover	8.04 (4.9) anos	n=24	Não reportado	14 dias	END (0-10)
Soler et al.	Espanha	2010	Paralelo	Não reportado	n=39	45 (15.5)	12 e 24 dias	EVA (0 – 10)
Thibaut et al.	EUA	2017	Paralelo	GEF1: 5,81 (6,27) GCF1: 4,56 (3,54) anos	n=33 (fase 1) n=9 (fase 2)	GEF1:51.38 (14.89) GCF1: 51(10.11)	1 semana 3 meses	EVA (0-10)
Wrigley et al.	Austrália	2013	Crossover	15.8 (11.3) anos	n=10	56.1 (14.9)	4 semanas	EVA (0-10)
Yeh et al.	Taiwan	2020	Paralelo	GE: 17 (8,5–29,3) GC: 15,5 (10,8–64,5)	n=12	GE: 48 (40,5–55,5) GC: 53 (37,3–62)	4 semanas	END (0-10)
Young et al.	Austrália	2020	Paralelo	Não reportado	n=30	GC: 49,87 (12,9) GE: 51,2 (9,3)	4 semanas	EVA (0-100)

Referencias (n=16)	Gênero (M/F)	Diagnóstico	Nível de dor (EVA 0-10)	Polari- dade	Local de estimulação	Eletrodo referencia	Evento advers o
Attal et al.	18 / 17	Radiculopatia lombar	GE: 5,9 (1,4) GC: 6,2 (1,7)	Anodal	M1 contralateral à dor	Área supraorbital contralateral	Sim – leves
Ayache et al.	3 / 13	Esclerose múltipla	EVA 0-100 GE: 51,2 (19,2) GC: 52,1 (19,6)	Anodal	DLPFC (F3)	Área supraorbital direita	Sim – leves
Bae et al.	7 / 7	Dor central pós AVC	GE: 4,29 (1,11) GC: 4,28 (0,76)	Anodal	M1 contralateral ao lado hemiplégico	Área supraorbital contralateral	Não reportado
Ferreira et al.	15/1	Lesão do plexo braquial	GC: 8.06 (1.98) GE: 8.13 (1.36)	Anodal	M1 contralateral à lesão	Área supraorbital contralateral	Sim – leves
Fregni et al.	14 / 3	Lesão medular	GE: 6,2 (1,5) GC: 6 (2)	Anodal	M1 (C3/C4) dor simétrica: hemisfério E dominante (para destros); dor assimétrica: M1 contralateral	Área supraorbital contralateral	Nenhum
Gunduz et al.	39/18	Dor do membro fantasma	GE: 6,18 (1,88) GC: 6,03 (1,75)	Anodal	M1 contralateral à amputação	Área supraorbital contralateral	Sim – leves
Kim et al.	25 / 35	Polineuropatia diabética	M1: 5,75 (0,71) DLPFC: 5,70 (0,73) GC: 5,55 (0,78)	Anodal	M1 (C3); DLPFC (F3); M1 sham	Área supraorbital contralateral	Sim – leves
Lagueux et al.	8 / 14	SDRC tipo 1	GE: 4,9 (1,8) GC: 6,0 (2,4)	Anodal	M1 contralateral ao membro afetado	Área supraorbital contralateral	Sim – leves
Lewis et al.	21 / 9	Dor neuropática nos membros superiores	BPI médio (0-10) GE: 6,2 (2,6) GC: 5,0 (2,1)	Anodal	C3 ou C4 contralateral ao membro afetado	Área supraorbital contralateral	Nenhum
Mori et al.	8 / 11	Esclerose múltipla	Não reportado	Anodal	M1 (C3/C4) contralateral à dor	Área supraorbital contralateral	Nenhum
O'Neill et al.	15 / 09	Dor neuropática unilateral	Anodal: 6.43 (1,71) Catodal: 6.19 (1,68) GC: 6.48 (1,83)	Anodal / catodal	M1 contralateral à dor Catodal: eletrodos invertidos	Área supraorbital contralateral	Sim – leves
Soler et al.	30 / 9	Lesão medular	GE: 7,5 (1,2) GC: 7,2 (1,6)	Anodal	C3/C4- dor assimétrica: M1 contralateral ao lado com mais dor; dor simétrica: M1 do hemisfério dominante	Área supraorbital contralateral	Sim – Leves
Thibaut et al.	24 / 9	Lesão medular	GEF1: 5,44 (1,90) GCF1: 6,06 (2,01)	Anodal	M1 contralateral à dor	Área supraorbital contralateral	Sim – Leves
Wrigley et al.	8 / 2	Lesão medular	5,6 (0,5)	Anodal	M1 do hemisfério dominante (E para destros e D para canhotos)	Área supraorbital contralateral	Sim – Leves
Yeh et al.	Não reportado	Lesão medular	GE: 6,6 (5,5-7,0) GC: 4,9 (3,8-5,5)	Anodal	C3/C4 – dor assimétrica: M1 contrário à área mais dor; dor simétrica: M1 do hemisfério dominante	Área supraorbital contralateral	Sim – Leves
Young et al.	6 / 24	Esclerose múltipla	GE: 6,3 (2) GC: 5,8 (2)	Anodal	C3/C4 contralateral à dor; se ambos lados afetados, lado com mais dor selecionado	Área supraorbital contralateral	Não reportado

AVC: Acidente Vascular Cerebral. SDRC: Síndrome da dor regional complexa. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua. TE: Terapia Espelho. GE: Grupo Experimental; GC: Grupo Controle. EVA: Escala Visual Analógica. M1: Córtex Motor Primário. DLPFC: Córtex pré-frontal dorsolateral. IMG: Imagética Motora Graduada. VI: Ilusão Visual. EMT: Estimulação Magnética Transcraniana. END: Escala Numérica.

Fonte: Autoria Própria (2023).

3.2 Risco de viés e qualidade da evidência

A avaliação do risco de viés mostrou que a grande maioria dos estudos incluídos apresenta boa qualidade metodológica após avaliação dos domínios elencados (Figura 2), sendo que apenas 3 estudos apresentaram alto risco de viés, por não satisfazerem os itens relato incompleto dos dados relevantes para os desfechos elencados (ATTAL et al., 2016; KIM et al., 2013), relatórios de resultados seletivos (THIBAUT et al., 2017).

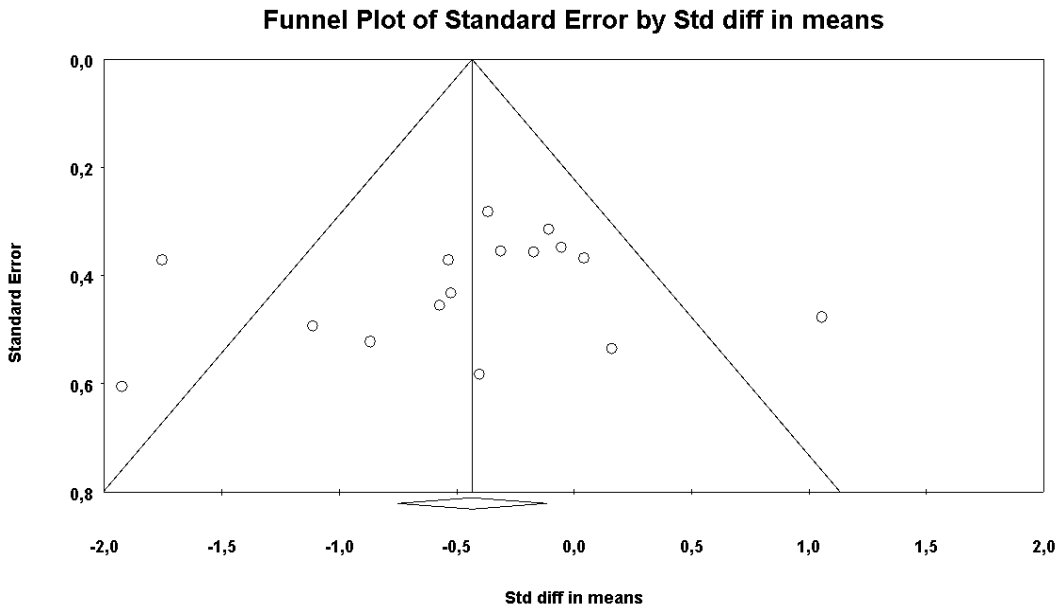
FIGURA 2 - Resumo do risco de viés: julgamento dos investigadores sobre cada item para cada estudo incluído

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Attal et al. 2016	+	+	?	?	+	-	+
AYACHE et al. 2016	+	+	?	?	+	+	+
Bae et al. 2014	?	?	?	?	?	+	+
FERREIRA et al., 2020	+	+	?	+	+	+	+
FREGNI et al. 2006	+	+	?	?	+	?	+
GUNDUZ et al. 2021	+	+	?	+	+	+	+
KIM et al., 2013	+	?	?	?	-	-	+
LAGUEUX et al. 2017	?	+	+	?	+	+	+
LEWIS et al. 2018	?	+	?	+	+	+	+
MORI et al. 2010	+	+	?	?	+	+	+
O'Neill et al., 2018	+	+	?	+	+	+	+
SOLER et al., 2010	+	+	?	?	+	+	+
THIBAUT et al. 2017	?	?	?	?	-	+	+
Wrigley et al. 2013	+	+	?	?	+	+	+
YEH et al. 2020	+	?	?	?	+	+	+
Young et al. 2020	+	?	?	?	+	+	+

Fonte: Autoria Própria (2023).

Não houve evidência de viés de publicação, conforme evidenciado pelo gráfico de funil (figura 3) e teste de Egger não significativo (p= 0,234).

FIGURA 3 - Gráfico de funil dos 16 estudos incluídos



Os círculos representam os estudos incluídos. A região triangular representa uma região de confiança de 95% com base em uma meta-análise de efeitos aleatórios que pode ser incluída no gráfico. Std diff: diferença padrão.
Fonte: Autoria Própria (2023).

A qualidade da evidência avaliada pela abordagem GRADE para os desfechos da intensidade da dor e incapacidade é mostrada na tabela abaixo.

TABELA 2 – Qualidade da evidência (GRADE)

ETCC ativa x ETCC simulada para dor neuropática

Avaliação da Certeza							Sumário de Resultados				
Participante s (estudos) Seguimento	Risc o de viés	Inconsistênci a	Evidênci a indireta	Imprecisã o	Viés de publicaçã o	Certeza geral da evidênci a	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativ o (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com ETC C sham	Com ETC C ativa		Risco com ETC C sham	Diferenç a de risco com ETCC ativa
Intensidade da dor											
432 (16 ECRs)	não grave	grave	não grave	grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	212	220	-	-	SMD 0.41 SD menor (-0.72; - 0.11)

Incapacidade

ETCC ativa x ETCC simulada para dor neuropática

Avaliação da Certeza							Sumário de Resultados				
212 (8 ECRs)	não grave	grave	não grave	grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	100	112	-	-	SMD 0.56 SD menor (-1.14; 0.01)

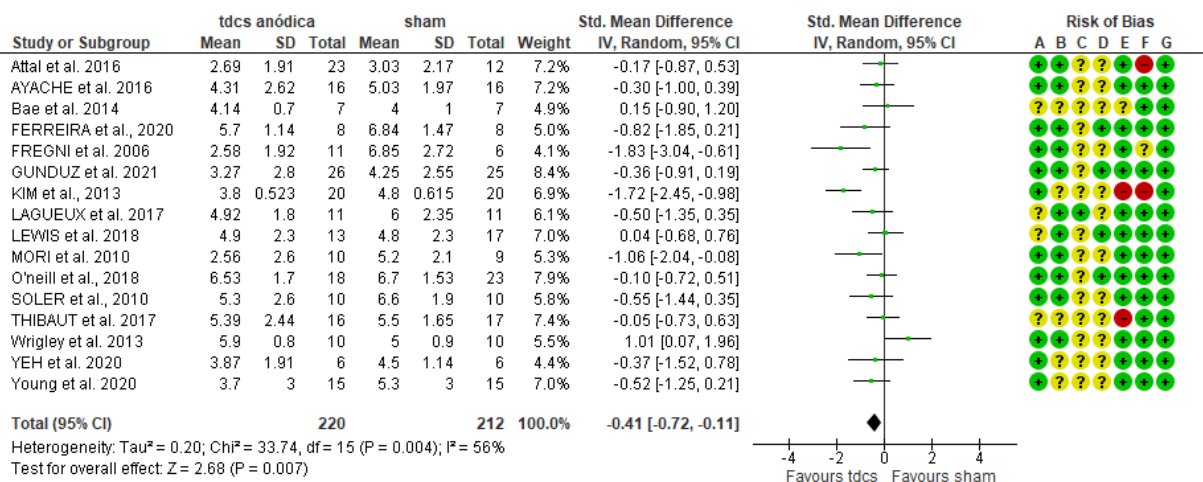
ECR: Ensaio Clínico Randomizado.

Fonte: Autoria Própria (2023).

3.3 Efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua sobre a dor

Dezesseis estudos com amostra agrupada de 432 indivíduos comparou a ETCC ativa associada ou não a outra intervenção com ETCC simulada (figura 4). Baixo nível de evidência indicou que ETCC ativa é superior à ETCC simulada (SMD = -0,41; 95% IC (-0,72, -0,11); $p=0,007$) na melhora da intensidade da dor, com grau moderado de heterogeneidade ($I^2 = 56\%$, $p = 0,004$).

FIGURA 4 – Forest Plot de comparação entre ETCC anódica versus ETCC simulada para o desfecho da dor (EVA 0-10)

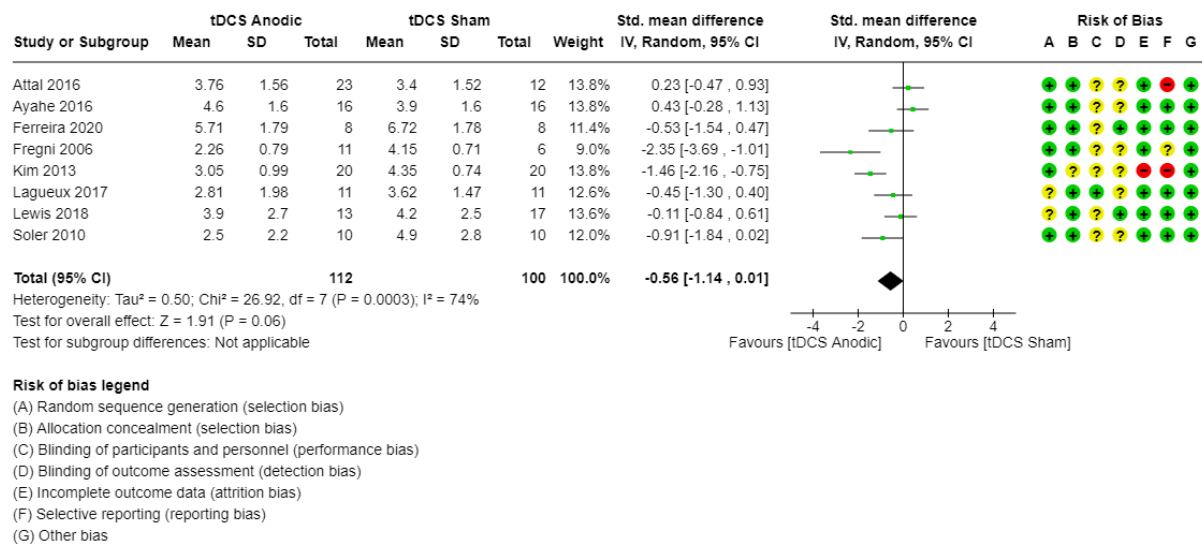


Fonte: Autoria Própria (2023).

3.4 Efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua sobre a Incapacidade

Oito estudos com amostra agrupada de 212 indivíduos compararam ETCC ativa com a ETCC simulada (figura 5). Baixo nível de evidência indicou que ETCC ativa não é superior a ETCC simulada [SMD = -0,56; 95% IC (-1,14, 0,01); $p = 0,06$] na melhora da incapacidade, com heterogeneidade moderada ($I^2 = 74\%$, $p = 0,0003$). Os instrumentos utilizados pelos estudos para avaliação desse desfecho incluíram a escala de Impressão Clínica Global (ICG) dimensão avaliada pelo profissional de saúde acerca da gravidade da doença. E o IBD com avaliação da interferência da dor nos domínios elencados pelo instrumento.

FIGURA 5 – Forest Plot de comparação entre ETCC anódica versus ETCC simulada para o desfecho da incapacidade

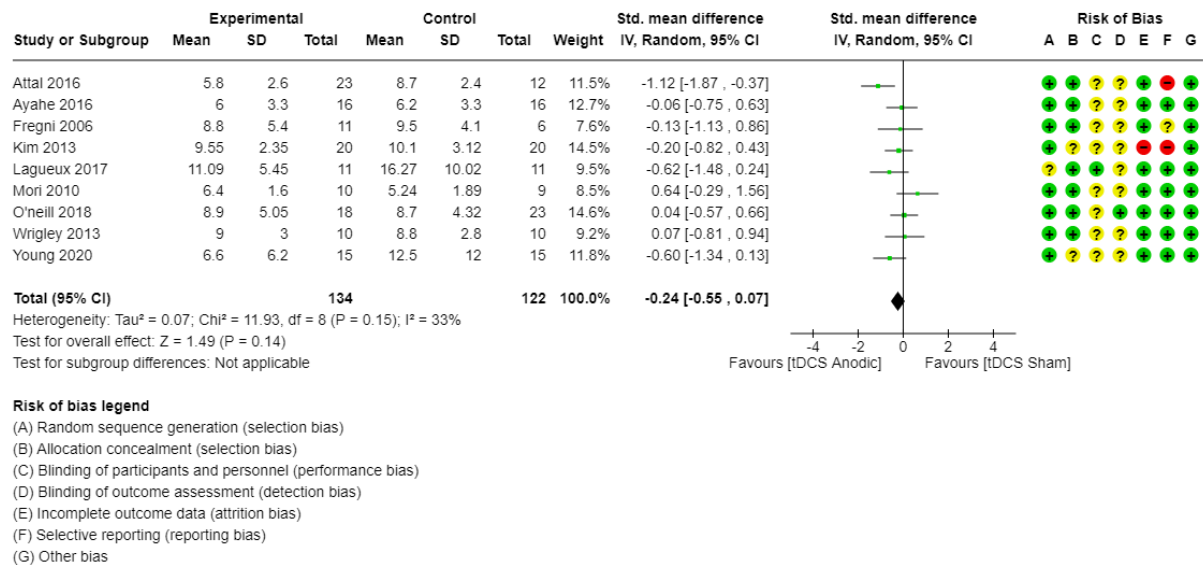


Fonte: Autoria Própria (2023).

3.5 Efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua sobre desfechos psicossociais

Nove estudos com amostra agrupada de 256 indivíduos comparou os efeitos da ETCC ativa com ETCC simulada (figura 6). Baixo nível de evidência indicou que a ETCC ativa não é superior a ETCC simulada na melhora da depressão (SMD = -0,24; 95% IC (-0,55, 0,07); $p=0,14$) com baixo nível de heterogeneidade ($I^2 = 33\%$, $p = 0,15$). As escalas utilizadas pelos estudos foram a Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse, o Índice de Depressão de Beck e a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.

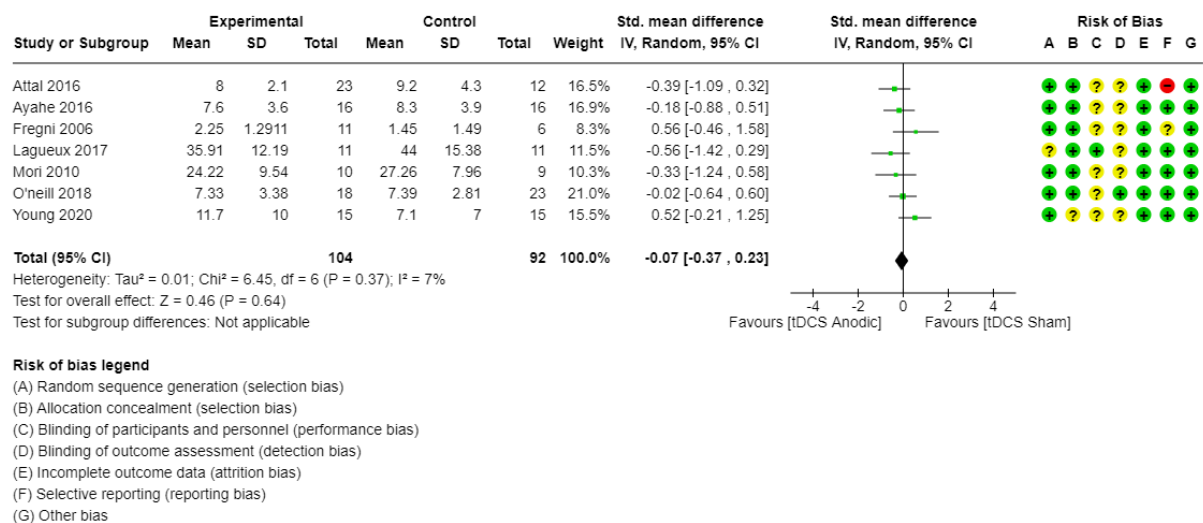
FIGURA 6 – Forest Plot de comparação entre ETCC anódica versus ETCC simulada para o desfecho da depressão



Fonte: Autoria Própria (2023).

Sete estudos com amostra agrupada de 171 indivíduos comparou os efeitos da ETCC ativa com ETCC simulada (figura 7). Baixo nível de evidência indicou que a ETCC ativa não é superior a ETCC simulada na melhora da ansiedade (SMD = -0,11; 95% IC (-0,45, 0,24); p=0,55), com baixo nível de heterogeneidade (I² =29%, p = 0,20). Os estudos incluídos avaliaram esse desfecho a partir dos instrumentos: EVA, END, Inventário de Ansiedade de Beck, Inventário de Ansiedade Traço-Estado e Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.

FIGURA 7 – Forest Plot de comparação entre ETCC anódica versus ETCC simulada para o desfecho da ansiedade



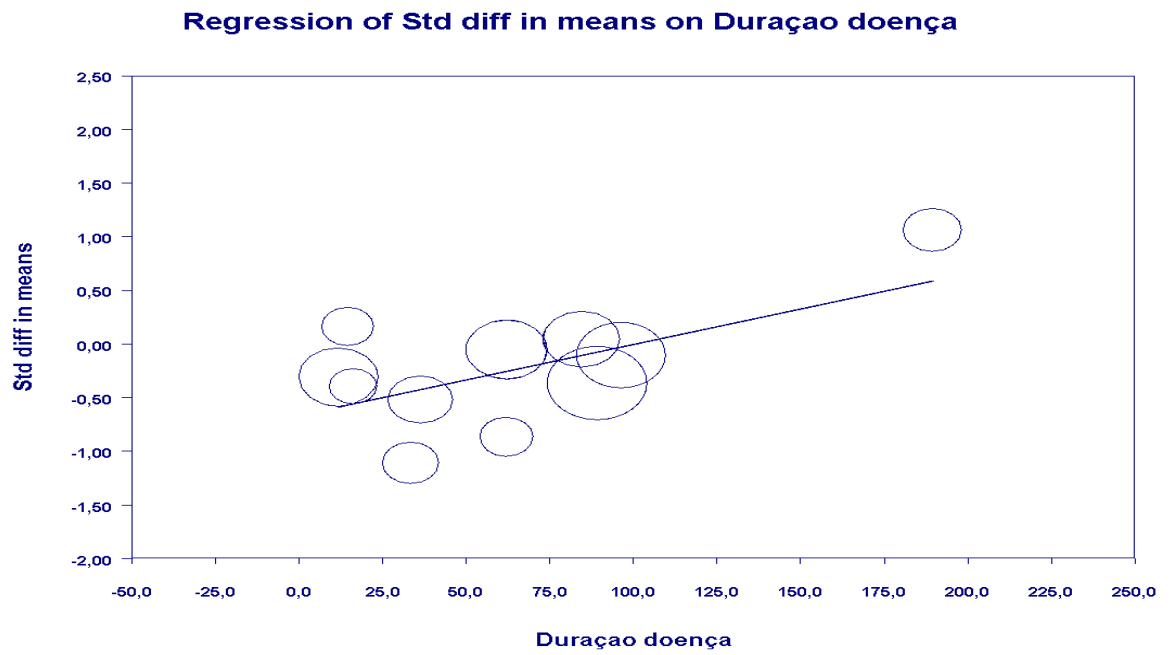
Fonte: Autoria Própria (2023).

3.6 Meta-regressão

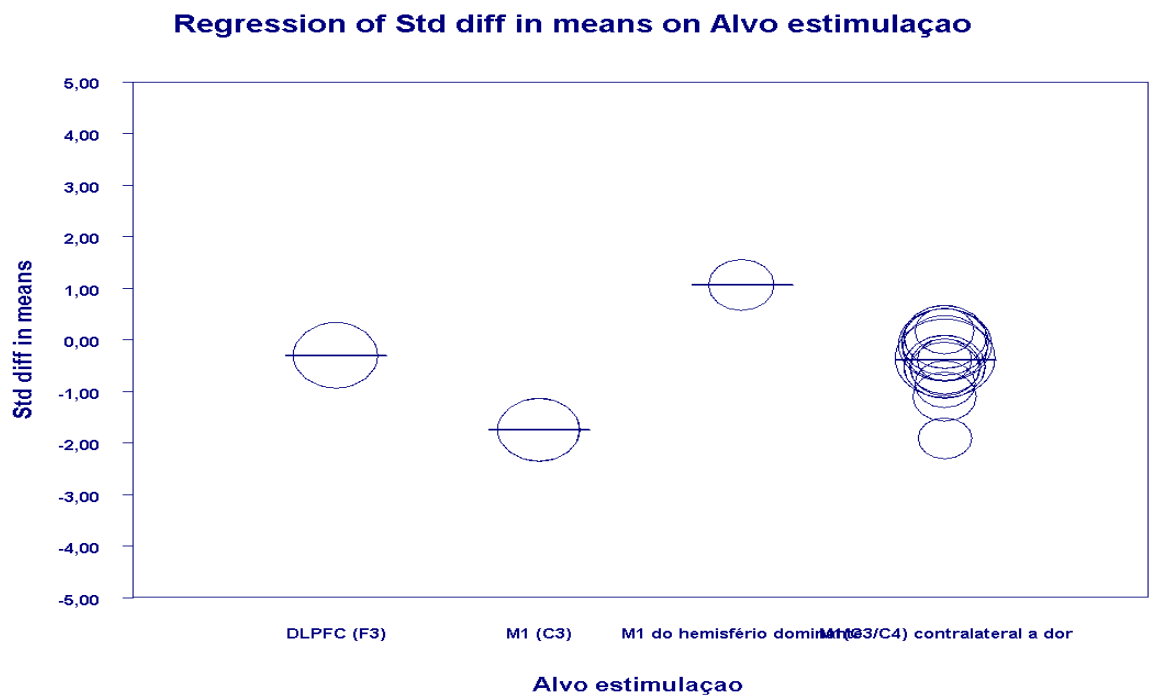
A influência das variáveis moderadoras sobre o efeito da ETCC foi investigada submetendo-as sistematicamente ao modelo de efeitos aleatórios individualmente, resultando em um modelo por moderador. As análises foram realizadas para o desfecho principal quanto à intensidade da dor. Foram incluídos na análise de meta-regressão 432 pacientes de dezesseis estudos, que mostrou que dentre os fatores individuais, o tempo de duração da dor está correlacionado negativamente com o tamanho de efeito, quanto maior o tempo de duração da dor, menor é o tamanho de efeito ($n=11$) [diff SMD=0,003 (0,001; 0,012), $p=0,02$], $R^2= 1,00$ (figura 8A). Quanto aos fatores relacionados aos parâmetros da intervenção, o alvo da estimulação foi responsável por 86% da variabilidade (figura 8B), enquanto que dentre os fatores relacionados à metodologia do estudo, a descrição da randomização (figura 8C) foi responsável por 15% da heterogeneidade [diff SMD=0,385 (-1,749; -0,239), $p=0,009$], assim como o desenho do estudo [diff SMD=0,380 (-0,033; 1,457), $p=0,03$] (figura 8D).

FIGURA 8 – A) Meta-regressão da duração da doença na diferença média padronizada. **B)** Meta-regressão do alvo de estimulação na diferença média padronizada. **C)** Meta-regressão da presença de randomização na diferença de média padronizada. **D)** Meta-regressão do desenho do estudo na diferença média padronizada.

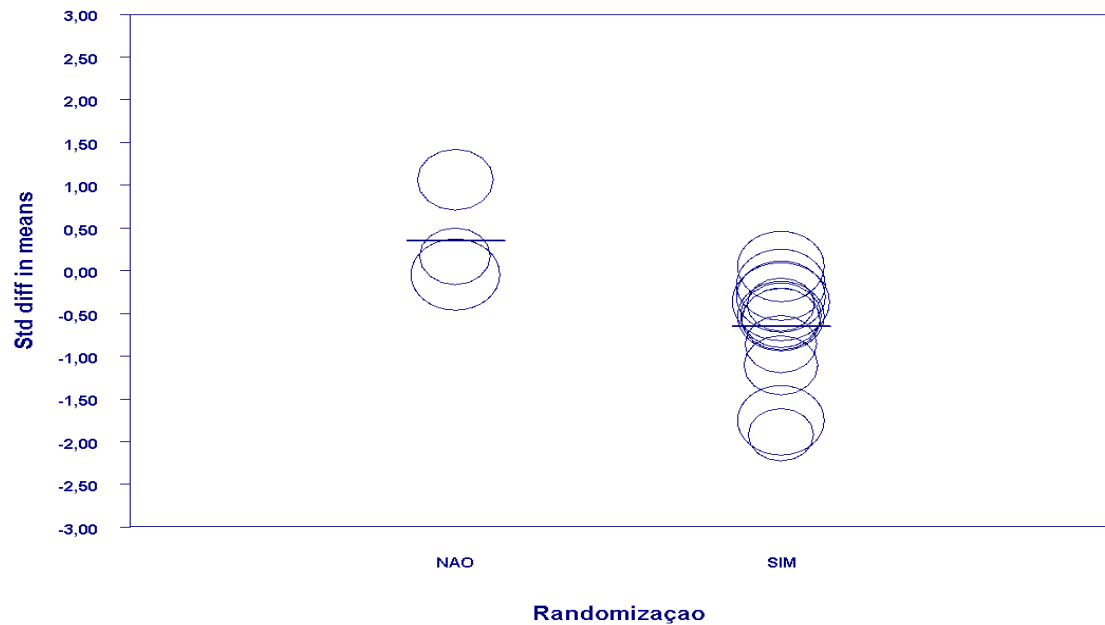
A)



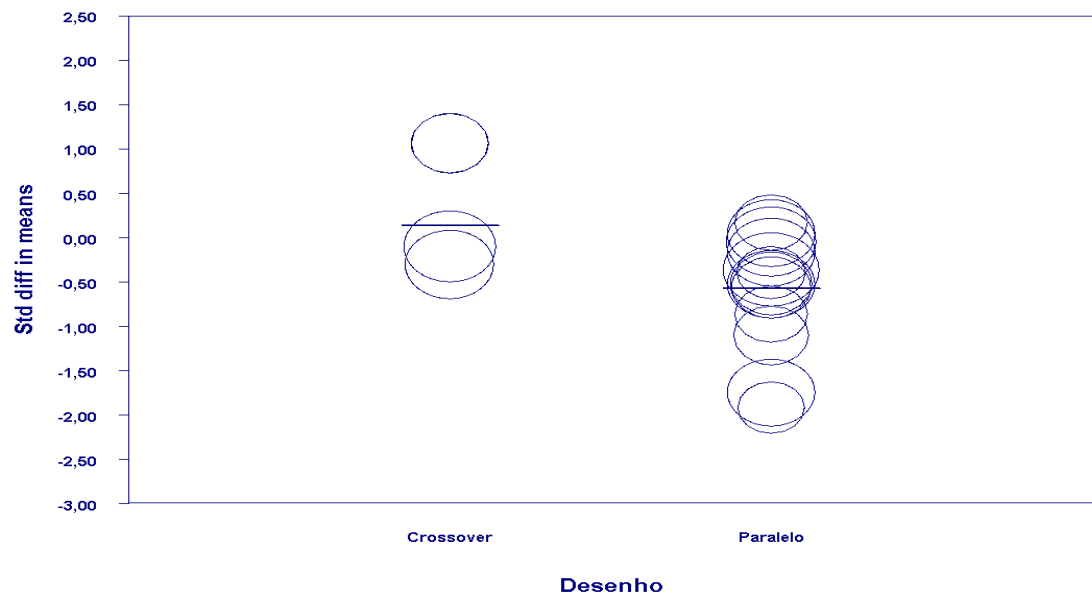
B)



C) **Regression of Std diff in means on Randomização**



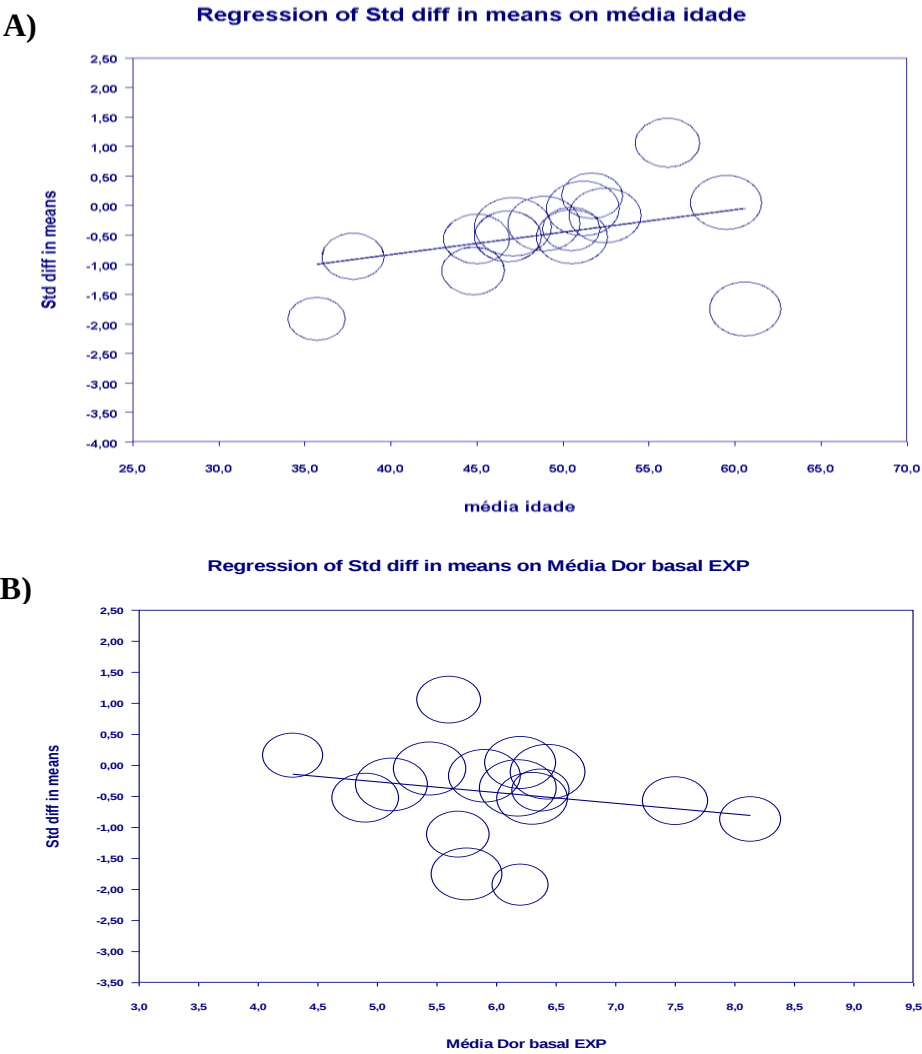
D) **Regression of Std diff in means on Desenho**



As bolhas representam diferenças médias padrão para cada estudo, com tamanhos de bolhas proporcionais aos pesos do estudo da meta-análise. **Fonte:** Autoria Própria (2023).

A média de idade apresentou leve tendência, apesar de não significativa, de que quanto maior, menor o tamanho do efeito apresentado. A tendência da média basal do nível de dor, foi que quanto maior ela for, maior é o tamanho do efeito do estudo na redução da dor, apesar de não ter sido estatisticamente significativa, segundo os gráficos de bolha (Figura 9A e 9B).

FIGURA 9 – A) Meta-regressão da idade média do estudo na diferença da média padronizada. **B)** Meta-regressão do nível de dor basal na diferença média padronizada



Fonte: Autoria Própria (2023).

As demais covariáveis analisadas não modificaram significativamente a eficácia da intervenção. Os moderadores e os resultados dos testes de heterogeneidade são apresentados na Tabela 3.

TABELA 3 –Análises de meta-regressão de covariáveis relacionadas à metodologia do estudo, fatores individuais e parâmetros de intervenção associados aos resultados do estudo

Moderador	Nível	Univariate Coefficient	Constante (95% IC) Dif SMD (95% IC)	p	R2
Desenho do estudo	Paralelo (ref) (n=13) / Crossover (n= 3)	-0,712	0,380 (-0,033; 1,457)	0,03	0,15
Cegamento	Simples (n=2) / Duplo (n=13) / No (ref) (n=1)	-0,621	0,773 (-2,135; 0,893)	0,211	0,00
Randomização	Sim / Não (ref)	-0,994	0,385 (-1,749; -0,239)	0,009	0,15
Estatística (ITT)	Sim / Não	0,028	0,363 (-0,683; 0,739)	0,938	0,00
Tamanho da amostra	(12 – 51)	0,0002	0,0015 (-0,030; 0,030)	0,495	0,00
Proporção de mulheres	n=15	-0,004	0,008 (-0,020; 0,012)	0,296	0,00
Duração da doença	(n=11) (11,8 – 189,6)	0,007	0,003 (0,001; 0,012)	0,016	1,00
Uso de medicamentos	NR/ Não / Sim-com e sem/ Sim-com		Q= 2,11 df= 3	0,550	0,00
Média de idade	(n=15)	0,038	0,027 (-0,016; 0,091)	0,167	0,00
Diagnóstico	(n=16)		Q=5,22 df= 9	0,815	0,00
Média de dor basal (EVA 0-10)	(n=16)	-0,173	0,193 (-0,553; 0,206)	0,185	0,00
Depressão basal (BDI)	(n=7)	-0,035	0,105 (-0,241; 0,172)	0,742	0,00
Ansiedade basal	(n=4)	-0,052	0,128 (-0,304; 0,199)	0,342	0,00
Incapacidade basal (IBD)	(n=6)	-0,194	0,138 (-0,464; 0,076)	0,160	0,00
Terapia adjuvante	Não /Exercícios/TE/ IMG		Q= 0,57 df= 4	0,966	0,00
Intensidade	1 mA (n=1) 1,4 mA (n=1) ref 2 mA (n=14)	0,1490 -0,399	0,892 (-1,598;0,642 – 1,658 (0,860; 1,897)	0,612 0,535	0,00 0,00
Alvo de estimulação	DLPFC (n=1), M1 (C3) (n=1), M1 hemisfério dominante (n=1), M1 (C3/C4) contralateral a dor (n=13)		Q=18,911 df= 3	0,0003	0,86
Número de sessões	(3 – 14)	-0,011	0,005 (-0,113; 0,089)	0,8212	0,00
Duração da estimulação	30 min / 20 min (ref)	-0,03	0,51 (-1,03; 0,968)	0,950	0,00
Tamanho de eletrodo	25 cm2 (ref) / 35cm2	0,402	0,364 (-0,311; 1,115)	0,269	0,00
Método de posicionamento dos eletrodos	10/20 EEG / EMT / Não (n=16)		Q= 0,75 df= 2	0,687	0,00

ITT: Intenção de tratar; EVA: Escala Visual Analógica; BDI: Inventário de Depressão de Back; IBD: Inventário Breve de Dor; NR: Não reportado; TE: Terapia Espelho; EMT: Estimulação Magnética Transcraniana; IMG: Imagética Motora Graduada; EEG: Eletroencefalograma; DLPFC: Córtex Pré frontal dorsolateral; M1: Córtex motor primário.

Fonte: Autoria Própria (2023).

4 DISCUSSÃO

O presente estudo revisou sistematicamente e realizou metanálises para sumarizar e estimar a eficácia da ETCC associada ou não a outra intervenção na intensidade da dor, incapacidade e fatores psicossociais, bem como a influência de potenciais moderadores dos efeitos da intervenção em pacientes com dor neuropática crônica em diferentes condições clínicas. Os resultados mostraram com baixo nível de evidência um tamanho pequeno de efeito significativo a favor da estimulação ativa de polaridade anódica sobre a estimulação simulada na redução da intensidade da dor. No entanto, com menor número de estudos, para o desfecho da incapacidade, a meta-análise não apresentou significância estatística favorável à intervenção ativa, assim como em relação aos desfechos psicossociais.

Revisões e metanálises anteriores envolvendo populações de dor crônica também concluíram que a ETCC ativa é ligeiramente mais eficaz que a simulada na melhora do desfecho da dor, com baixa qualidade da evidência e heterogeneidade nos resultados (PINTO et al., 2018; CONNEL et al., 2018; ZHANG et al., 2021; XIONG et al., 2022; WEN et al., 2022). Esses efeitos observados nesses outros estudos se deram num acompanhamento de curto de prazo, que não se mantinham durante um acompanhamento. Nosso estudo analisou os resultados apenas num pós-tratamento imediato. Connel et al. (2018) relataram diminuição de 17% na intensidade da dor. No entanto, os efeitos foram na dor não neuropática e na de origem neuropática não mostrou eficácia, contrastando com nosso achado. Na incapacidade, assim como nosso estudo, não foi significativo, mas encontrou efeito positivo na qualidade de vida. Contrastando com as nossas análises, já que não encontramos evidências significativas a favor da intervenção ativa, Wen et al. (2022) ao avaliar os desfechos quanto à depressão e ansiedade, relatou a melhora desse primeiro, com evidências de qualidade moderada sugerindo que a ETCC ativa apresentou efeito significativo e sustentado. E já para o segundo, evidências de muito baixa qualidade sugeriram que a ETCC pode influenciar a ansiedade em longo prazo.

A heterogeneidade se fez presente nas nossas análises realizadas em grau moderado, o que acarretou influência significativa nos resultados obtidos acerca do efeito da intervenção no desfecho da dor. Ao explorar as possíveis fontes de heterogeneidade, identificamos que das variáveis elencadas, algumas delas foram moderadoras da resposta encontrada. Uma delas, que se relaciona com as características da amostra de pacientes, foi o tempo de duração da dor, no qual, estudos com maior tempo apresentaram tamanho de efeito menor na melhora da dor. Outros dois moderadores encontrados foram relacionados ao delineamento metodológico do estudo, primeiro aqueles estudos que descreveram a forma de randomização apresentaram

maior tamanho de efeito, assim como os que tinham design paralelo, comparado ao crossover, apresentaram maior tamanho de efeito. Das variáveis relacionadas aos parâmetros de estimulação, apenas a região alvo também conseguiu explicar em parte essa variabilidade. Apesar do M1 ser a região alvo de aplicação da corrente anódica em quase todos os estudos, exceto um deles (AYACHE et al., 2016), o estudo que aplicou no M1 lado esquerdo (C3), apresentou maior tamanho de efeito, comparado aos que aplicaram no lado contralateral a dor, ou no hemisfério dominante. Outros moderadores avaliados parecem não ter influência no alívio da dor experimentado pelos pacientes dos estudos incluídos.

Apesar do uso potencial da ETCC no alívio da dor afim de reverter as mudanças desadaptativas ou melhorar a neuroplasticidade adaptativa na rede de processamento da dor e de suas vantagens para aplicação clínica, os efeitos desencadeados pela técnica dependem de múltiplos fatores. Na literatura já é bem documentada a presença de uma heterogeneidade nas populações, resultados dos estudos, parâmetros e configuração dos experimentos. Algumas variáveis modificadoras são descritas, como: parâmetros da estimulação (intensidade da corrente, polaridade da corrente, tamanho e posicionamento dos eletrodos, escolha da região alvo, duração, número de sessões), população e etiologia da doença, fatores individuais, terapias adjuvantes, e desenho do estudo, por exemplo, cegamento, randomização e tamanho amostral. Isso confere alta variabilidade aos protocolos de estimulação e condução dos estudos, e devem ser considerados no planejamento e condução dos experimentos (KNOTKOVA et al., 2015; LEFAUCHEUR et al., 2017; PINTO et al., 2018; O'CONNELL et al., 2018; LI et al., 2021; HO et al., 2022). No entanto, nossa investigação não foi sensível para encontrar a influência de cada uma delas no tamanho do efeito da intervenção.

Em pacientes com fibromialgia, ao analisar os moderadores dos modos e locais de estimulação, a região alvo M1 produziu tamanho de efeito maior comparado ao CPFDL. Mas, nenhuma relação linear significativa foi encontrada entre os tamanhos de efeito e os regimes de tratamento dos estudos incluídos (HOU et al., 2016). Li et al. (2021) identificaram moderadores que podem influenciar os efeitos da ETCC na intensidade da dor provocada em indivíduos saudáveis, incluindo o tamanho do eletrodo e densidade da corrente, achados que devem ser interpretados com cautela. Na revisão de Wen et al. (2022) os autores averiguaram a partir de análises de subgrupo que a ETCC tem maior efeito terapêutico na DN comparada a outros tipos de dor, bem como a quantidade de sessões entre 5 e 10 demonstrou reduzir a dor, e por último que diferentes áreas-alvo estimuladas poderiam afetar significativamente a dor e resultados emocionais (WEN et al., 2022). Quanto a esse último aspecto, nossas análises também demonstraram a variabilidade da eficácia na dor devido a escolha da região alvo. Bem como

não verificou mudanças significativas na influencia dos resultados no alívio da dor ao variar a quantidade de sessões.

A variabilidade nos resultados e alteração na magnitude dos efeitos da ETCC, é provável que surja da heterogeneidade nos protocolos, variabilidade interindividual e a interação de ambos (LI et al., 2015). Em relação ao primeiro fator, consideramos o tamanho e posicionamento dos eletrodos, que influenciam na distribuição espacial e direção do fluxo da corrente (WOODS et al., 2016), a intensidade, que ainda permanece incerto o real impacto de aumentá-la para favorecer os efeitos (PINTO et al., 2018). Quanto ao número de sessões e a duração delas não há um mínimo recomendado ou o ideal para desencadear os efeitos ou prolongá-los, apenas que o efeito analgésico é cumulativo (NGERNYAM et al., 2012). A região alvo também modula os efeitos desencadeados, ao aplicar a corrente anódica no M1 acarreta diminuição da hiperatividade dos núcleos talâmicos e tronco encefálico e induz a ativação da via descendente inibitória da dor. Já sobre o CPFDL, pode haver benefícios no humor, cognição e mecanismos subjacentes ao funcionamento emocional (DIXON et al., 2017; PAGANO et al., 2012). As tarefas realizadas durante a estimulação (LI et al., 2015) e os tratamentos concomitantes, como os medicamentos em uso (BRUNONI et al., 2013), também afetam a eficácia da ETCC.

Quanto ao segundo aspecto, a neuroanatomia, a organização funcional dos circuitos corticais, idade, tipo e extensão da lesão, diagnóstico da doença, presença de comorbidades e estilo de vida, bem como o tempo e gravidade da condição dolorosa, desde pacientes que são submetidos ao primeiro tratamento no estudo àqueles que são refratários, impactam os efeitos da ETCC, promovendo variabilidade na resposta (LI et al., 2015; PINTO et al., 2018). Esse último moderador, relacionado à cronicidade, foi significativa influência nos nossos resultados. Nas análises realizadas na revisão de Mehta et al. (2015), os estudos que incluíram indivíduos com duração de DN menor que 5 anos demonstraram maior probabilidade de relatar redução na dor em comparação com estudos que incluíram pacientes com duração superior a 5 anos, corroborando com nossos achados. No delineamento metodológico, o efeito placebo deve ser considerado. O desenho de estudo deve ser considerado, já que verificamos menor tamanho de efeito nos estudos cruzados, pois os dados podem ser mais suscetíveis à confusão por aprendizado ou efeitos de ordem (LI et al., 2015). O cegamento dos pacientes e avaliadores é parte importante do rigor científico, assim como a randomização. A não descrição desse fator culminou em menor eficácia, considerando que esse aspecto é o único meio de controlar as variáveis entre os grupos de comparação (ABEL; KOCH, 1999). Isso aumenta a validade do estudo, pois qualquer diferença nos obtida nos resultados deve ser atribuída à intervenção.

Para fortalecer o uso da ETCC na prática clínica e alcançar efeitos clínicos significativos na redução da dor, a condução dos estudos futuros devem avançar no entendimento dos mecanismos analgésicos, compreender a relação entre os efeitos neurofisiológicos e os resultados terapêuticos, identificar fatores clínicos e não clínicos que afetam a resposta e personalizar os principais parâmetros para condições específicas de dor e subgrupos de pacientes. Passos importantes devem ser tomados para otimizar a aplicação da técnica, como considerar o uso de ferramentas neurofisiológicas e de neuroimagem para auxiliar na aferição mais objetiva da eficácia e auxiliar na identificação de biomarcadores dessa resposta, uso de modelagem computacional baseado em fatores derivados de neuroimagem individual para maximizar a densidade de corrente, fortalecer o nível de evidência para ETCC de alta definição. Os experimentos futuros devem, portanto, atentar-se às prováveis variáveis intervenientes, garantindo uma maior robustez, ao realizarem ensaios multicêntricos, com amostras maiores e mais homogêneas, com acompanhamento em longo prazo, aferindo outros aspectos relevantes, além do nível de dor (ZORTEA et al., 2019; KNOTKOVA et al., 2021; PINTO et al., 2019; PACHECO-BARRIOS et al., 2020).

Como limitações deste estudo, elencamos o baixo número de estudos incluídos e com amostras pequenas, restringindo a generalização do impacto do tratamento, bem como a precisão dos achados, e alguns vieses no delineamento, o que garante inconsistência aos resultados e dificuldade em extrapolar os achados para a prática clínica. Ainda, com dados faltantes relativos aos fatores que poderiam ajudar numa melhor identificação de preditores para o desfecho avaliado e elucidar melhor os resultados contrastantes. Por último, as análises de meta regressão foram realizadas no nível do estudo e o tamanho do efeito da intervenção, o que pode não refletir uma real associação entre o alívio da dor, variáveis do paciente e do tratamento em nível do indivíduo.

Com essa abordagem de pesquisa buscamos identificar aqueles indivíduos com maior probabilidade de resposta à terapia, ao conhecermos os fatores que influenciam a eficácia da ETCC nessa condição. Dessa forma, evita que muitos pacientes sejam submetidos a terapias que não apresentarão resultados satisfatórios, economizando tempo e custos. Nossos achados proporcionam grande contribuição para os clínicos que lidam com esses pacientes, ao orientar o uso dessa intervenção, atentando-se aos potenciais fatores que possam interferir nos efeitos dessa ferramenta. Sendo assim, recomendamos o uso dessa ferramenta na prática clínica, considerando a variabilidade de resposta dos indivíduos em virtude de todos os aspectos discutidos acerca da eficácia da técnica e direcionar um protocolo mais eficiente afim de uma estimulação mais direcionada, levando em conta o perfil da dor do indivíduo quanto ao tempo

e características clínicas da condição etiológica, bem como a aplicação com definição cuidadosa dos parâmetros da intervenção, desde a intensidade da corrente, tempo e frequência de aplicação e área alvo, bem como aliar com outras terapias disponíveis afim de maximizar sua eficácia.

Esta revisão, portanto, é uma investigação abrangente acerca da eficácia da ETCC na dor neuropática, ao investigar as fontes de heterogeneidade clínica, a partir da seleção cuidadosa de moderadores, interpretação cautelosa dos achados e rigor no delineamento metodológico. Nossas descobertas expandem e complementam os resultados de estudos anteriores e direcionam a condução de novos estudos clínico futuramente.

5 CONCLUSÕES

Podemos concluir que a ETCC ativa comparada a técnica simulada apresenta efeitos positivos sobre a percepção dolorosa, mas não melhora o nível de incapacidade. A heterogeneidade apresentada entre os estudos é moderada, e características relacionadas à metodologia do estudo, como a descrição da randomização e o desenho do estudo, além do fator individual relacionado ao tempo da dor e o alvo de estimulação relacionado ao protocolo da intervenção, são moderadores importantes que podem explicar em parte essa variabilidade encontrada entre os resultados do presente estudo para o desfecho da dor. Os achados foram baseados em baixa qualidade de evidência e mais estudos são necessários para fortalecer a evidência.

Há um notável avanço nas pesquisas envolvendo a ETCC na modulação da dor crônica, com ensaios clínicos cada vez mais robustos e com maior rigor metodológico. Apesar das diretrizes mais recentes apoiarem e recomendarem o uso da ETCC na dor neuropática, os estudos são diversos e distintos, acarretando aos resultados grande heterogeneidade, dificultando a avaliação dos reais benefícios da ETCC. Nesse sentido, nosso estudo avança na compreensão dessa eficácia, ao avaliar a influência de algumas variáveis relacionadas à condução metodológica do estudo, às características individuais da amostra e parâmetros do protocolo de intervenção.

As indicações da ETCC para dor crônica se beneficiam desse tipo de estudo, pois a variabilidade na resposta ao tratamento é comum nesse tipo de intervenção. É necessário conhecer esses fatores, alguns controláveis, outros não, a fim de compreender como afetam a resposta à corrente elétrica, e até que ponto precisam ser consideradas no planejamento e desenvolvimento dos estudos. Assim, conseguiremos personalizar a aplicação dessa ferramenta, selecionando melhor os pacientes, e promovendo uma resposta mais assertiva, ampliando seu uso e eficácia e avançando no entendimento dos seus mecanismos de ação.

6 PRODUTOS E ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO E IMPACTO SOCIAL E INOVAÇÃO E TECNOLOGIA DA PESQUISA

O presente estudo propôs uma abordagem de pesquisa que avança na compreensão da eficácia da ETCC na dor neuropática crônica, ao avaliar a influência de algumas variáveis relacionadas à condução metodológica do estudo, às características individuais da amostra e parâmetros do protocolo de intervenção. Dessa forma, é possível compreender melhor a variabilidade que há na resposta à essa terapia, possibilitando melhor orientação dos pesquisadores na condução de estudos futuros afim de consolidar essa eficácia e assim ampliar o uso dessa ferramenta na prática clínica. Sendo assim, nossos achados proporcionam considerável contribuição na personalização dessa terapia no intuito de promover uma resposta mais assertiva, ao atentarmos para potenciais fatores que possam interferir nos efeitos dessa ferramenta. Esta revisão, portanto, é uma investigação abrangente acerca da eficácia da ETCC na dor neuropática, ao investigar as fontes de heterogeneidade, a partir da seleção cuidadosa de moderadores, interpretação cautelosa dos achados e rigor no delineamento metodológico.

Durante os anos cursados no mestrado participei e colaborei em diferentes áreas envolvidas na pesquisa e na docência. Participei do Laboratório de estudos em neurociências e envelhecimento (LABEN), tendo discussões semanais sobre artigos relevantes na área e importantes para condução dos estudos. Colaborei com a produção de alguns artigos publicados: Beta-endorphin as a biomarker in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation: A systematic scoping review (DOI: 10.2147/JPR.S301447), Effects of rTMS and tDCS on neuropathic pain after brachial plexus injury: a randomized placebo-controlled pilot study (DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05254-3>). Outros submetidos para publicação (Predicting response to tDCS treatment for Alzheimer's Disease using EEG classification - A Machine Learning Approach; Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Treatment for Neuropathic Pain: A Meta-Analysis and Meta-Regression of Randomized Controlled Trials).

Um capítulo de livro publicado: Estimulação transcraniana por corrente contínua de alta definição na dor neuropática após lesão do plexo braquial: relato de caso (Estudos Avançados em Fisioterapia - VirtualBooks Editora). Alguns capítulos de livro desenvolvidos, ainda não publicados: Tratamento fisioterapêutico na escoliose; Efeitos do exercício físico na capacidade cardiorrespiratória de indivíduos após Acidente Vascular Cerebral crônico: Uma revisão integrativa; Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua: Aplicações clínicas e inovações).

Apresentação de trabalhos em eventos com publicação em anais de periódico científico (III Simpósio de Neuromodulação Não Invasiva: Neuroestimulação e Terapia Espelho em pacientes com dor neuropática após Traumatismo Do Plexo Braquial, com menção honrosa). Palestra no evento promovido pelo Laben Inovação e saúde: biomarcadores, predição de resposta e neuroestimulação. Ministrante no 12º Cursos e Conferências em Neurociências (PPGNeC/UFPB), no minicurso intitulado: HD-tDCS: Teoria e prática. No mesmo evento submeti 2 resumos: Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua de alta definição no tratamento da Dor Neuropática por Traumatismo Do Plexo Braquial: Um estudo de caso; Análise comparativa do eletroencefalograma após a lesão traumática do plexo braquial: relato de casos), apresentados no evento por colaboradoras do grupo de pesquisa.

Assim como experienciei a área da docência, ao lecionar na disciplina de cinesioterapia II, vivenciando o processo de ensino-aprendizagem, tendo a oportunidade de colaborar desde o planejamento das atividades que foram desempenhadas no semestre, organizando o cronograma, selecionando materiais de estudo, ministrando as aulas, teóricas e práticas, elaborando as atividades para os alunos, bem como avaliando o desempenho deles. Coorientação do trabalho de conclusão de curso da aluna Lais Targino dos Santos intitulado: Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua na dor crônica: Uma revisão de literatura. Colaboradora do Projeto de Extensão Data Science aplicado ao cuidado Fisioterapêutico (PROBEX-2021), coordenado pela Professora Suellen Andrade e professor José Maurício do CEAR.

O mestrado no PPGFIS-UFPB permitirá aplicar os conhecimentos e habilidades adquiridas no meio acadêmico desenvolvendo uma atuação prática mais eficaz, crítica e reflexiva, levando evidências de alta qualidade, de acordo com as necessidades dos pacientes, facilitando assim, o processo da tomada de decisão. Ainda, acarretará numa maior qualificação profissional e melhores oportunidades na carreira, assim como vantagens na disputa por vagas em concursos e processos seletivos futuros.

REFERÊNCIAS

- ABEL, U.; KOCH, A. The role of randomization in clinical studies: myths and beliefs. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 52, n. 6, p. 487–497, jun. 1999.
- ALWARDAT, M. et al. Is transcranial direct current stimulation (tDCS) effective for chronic low back pain? A systematic review and meta-analysis. **Journal of Neural Transmission**, v. 127, n. 9, p. 1257–1270, set. 2020.
- ANDRADE, C. Mean Difference, Standardized Mean Difference (SMD), and Their Use in Meta-Analysis: As Simple as It Gets. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 81, n. 5, 22 set. 2020.
- ATTAL, N. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct-current stimulation in neuropathic pain due to radiculopathy: a randomized sham-controlled comparative study. **Pain**, v. 157, n. 6, p. 1224–1231, jun. 2016.
- AYACHE, S. S. et al. Prefrontal tDCS Decreases Pain in Patients with Multiple Sclerosis. **Frontiers in Neuroscience**, v. 10, 8 abr. 2016.
- BAE, S.-H.; KIM, G.-D.; KIM, K.-Y. Analgesic Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Central Post-Stroke Pain. **The Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v. 234, n. 3, p. 189–195, 2014.
- BALSHAM, H. et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 4, p. 401–406, abr. 2011.
- BOLOGNINI, N. et al. Immediate and Sustained Effects of 5-Day Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex in Phantom Limb Pain. **The Journal of Pain**, v. 16, n. 7, p. 657–665, jul. 2015.
- BRUNONI, A. R. et al. Interactions between transcranial direct current stimulation (tDCS) and pharmacological interventions in the Major Depressive Episode: Findings from a naturalistic study. **European Psychiatry**, v. 28, n. 6, p. 356–361, ago. 2013.
- COLLOCA, L. et al. Neuropathic pain. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, n. 1, p. 17002, 16 fev. 2017.
- CRUCCU, G.; TRUINI, A. A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. **Pain and Therapy**, v. 6, n. S1, p. 35–42, dez. 2017.
- DAVID, M. C. M. et al. Transcranial direct current stimulation in the modulation of neuropathic pain: a systematic review. **Neurological Research**, v. 40, n. 7, p. 557–565, 3 jul. 2018.
- DIXON, M. L. et al. Emotion and the prefrontal cortex: An integrative review. **Psychological Bulletin**, v. 143, n. 10, p. 1033–1081, out. 2017.
- DOS SANTOS, M. F. et al. Immediate Effects of tDCS on the μ -Opioid System of a Chronic Pain Patient. **Frontiers in Psychiatry**, v. 3, 2012.
- EGGER, M. et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. **BMJ**, v. 315, n. 7109, p. 629–634, 13 set. 1997.

- FERREIRA, C. M. et al. Transcranial Direct Current Stimulation and Mirror Therapy for Neuropathic Pain After Brachial Plexus Avulsion: A Randomized, Double-Blind, Controlled Pilot Study. **Frontiers in Neurology**, v. 11, p. 568261, 11 dez. 2020.
- FINNERUP, N. B. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 2, p. 162–173, fev. 2015.
- FREGNI, F. et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. **Pain**, v. 122, n. 1, p. 197–209, maio 2006.
- FREGNI, F. et al. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 4, p. 256–313, 21 abr. 2021.
- GARCIA-LARREA, L.; PEYRON, R. Motor cortex stimulation for neuropathic pain: From phenomenology to mechanisms. **NeuroImage**, v. 37, p. S71–S79, 2007.
- GUNDUZ, M. E. et al. Effects of Combined and Alone Transcranial Motor Cortex Stimulation and Mirror Therapy in Phantom Limb Pain: A Randomized Factorial Trial. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 35, n. 8, p. 704–716, ago. 2021.
- GUYATT, G. et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 4, p. 383–394, abr. 2011.
- Higgins J.P.T. et al. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). **Cochrane**, 2022. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook.
- HO, J. et al. The pros and cons of tDCS as a therapeutic tool in the rehabilitation of chronic pain. **Principles and Practice of Clinical Research Journal**, v. 8, n. 2, p. 26–30, 1 jul. 2022.
- HOU, W.-H.; WANG, T.-Y.; KANG, J.-H. The effects of add-on non-invasive brain stimulation in fibromyalgia: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. **Rheumatology**, v. 55, n. 8, p. 1507–1517, ago. 2016.
- JENSEN, T. S. et al. A new definition of neuropathic pain. **Pain**, v. 152, n. 10, p. 2204–2205, out. 2011.
- KIM, Y. J. et al. Randomized, Sham Controlled Trial of Transcranial Direct Current Stimulation for Painful Diabetic Polyneuropathy. **Annals of Rehabilitation Medicine**, v. 37, n. 6, p. 766, 2013.
- KNOTKOVA, H. et al. Neuromodulation for chronic pain. **The Lancet**, v. 397, n. 10289, p. 2111–2124, maio 2021.
- KNOTKOVA, H. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS): What pain practitioners need to know. *Prac Pain Manag*, v. 15, n. 3, 2015.
- LAGUEUX, É. et al. The Effectiveness of Transcranial Direct Current Stimulation as an Add-on Modality to Graded Motor Imagery for Treatment of Complex Regional Pain Syndrome: A Randomized Proof of Concept Study. **The Clinical Journal of Pain**, v. 34, n. 2, p. 145–154, fev. 2018.

- LEFAUCHEUR, J.-P. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). **Clinical Neurophysiology**, v. 128, n. 1, p. 56–92, jan. 2017.
- LEWIS, G. N. et al. Transcranial direct current stimulation for upper limb neuropathic pain: A double-blind randomized controlled trial. **European Journal of Pain**, v. 22, n. 7, p. 1312–1320, ago. 2018.
- LI, L. M.; UEHARA, K.; HANAKAWA, T. The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 9, 12 maio 2015.
- LI, Caixia et al. Transcranial direct current stimulation for spinal cord injury-associated neuropathic pain. **The Korean Journal of Pain**, v. 34, n. 2, p. 156-164, 2021.
- LI, X. et al. Effects of transcranial direct current stimulation on experimental pain perception: A systematic review and meta-analysis. **Clinical Neurophysiology**, v. 132, n. 9, p. 2163–2175, set. 2021.
- LLOYD, D. M. et al. Is Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Effective for the Treatment of Pain in Fibromyalgia? A Systematic Review and Meta-Analysis. **The Journal of Pain**, v. 21, n. 11–12, p. 1085–1100, nov. 2020.
- LÓPEZ-ALONSO, V. et al. Inter-individual Variability in Response to Non-invasive Brain Stimulation Paradigms. **Brain Stimulation**, v. 7, n. 3, p. 372–380, maio 2014.
- LUEDTKE, K. et al. Effectiveness of transcranial direct current stimulation preceding cognitive behavioural management for chronic low back pain: sham controlled double blinded randomised controlled trial. **BMJ**, v. 350, n. apr16 1, p. h1640–h1640, 16 abr. 2015.
- MEHTA, Swati et al. Effectiveness of transcranial direct current stimulation for the management of neuropathic pain after spinal cord injury: a meta-analysis. **Spinal cord**, v. 53, n. 11, p. 780-785, 2015
- MORI, F. et al. Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Chronic Neuropathic Pain in Patients With Multiple Sclerosis. **The Journal of Pain**, v. 11, n. 5, p. 436–442, maio 2010.
- NGERNYAM, N.; JENSEN, M. P. Transcranial Direct Current Stimulation in Neuropathic Pain. **Journal of Pain & Relief**, v. s3, 2014.
- NITSCHKE, M. A. et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. **Brain Stimulation**, v. 1, n. 3, p. 206–223, jul. 2008.
- NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. **The Journal of Physiology**, v. 527, n. 3, p. 633–639, set. 2000.
- O'CONNELL, N. E. et al. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain in adults. Em: THE COCHRANE COLLABORATION (Ed.). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2010. p. CD008208.
- O'NEILL, F. et al. Patient-delivered tDCS on chronic neuropathic pain in prior responders to TMS (a randomized controlled pilot study). **Journal of Pain Research**, v. Volume 11, p. 3117–3128, dez. 2018.

- PACHECO-BARRIOS, K. et al. Methods and strategies of tDCS for the treatment of pain: current status and future directions. **Expert Review of Medical Devices**, v. 17, n. 9, p. 879–898, 1 set. 2020.
- PAGANO, R. L. et al. Motor cortex stimulation inhibits thalamic sensory neurons and enhances activity of PAG neurons: Possible pathways for antinociception. **Pain**, v. 153, n. 12, p. 2359–2369, dez. 2012.
- PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, p. n71, 29 mar. 2021.
- PINTO, C. B. et al. Transcranial Direct Current Stimulation as a Therapeutic Tool for Chronic Pain. **The Journal of ECT**, v. 34, n. 3, p. e36–e50, set. 2018.
- POLANÍA, R. et al. Introducing graph theory to track for neuroplastic alterations in the resting human brain: A transcranial direct current stimulation study. **NeuroImage**, v. 54, n. 3, p. 2287–2296, fev. 2011.
- SARAGIOTTO, B. T. et al. Motor control exercise for chronic non-specific low-back pain. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2016, n. 11, 8 jan. 2016.
- SCHOLZ, Joachim et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. **Pain**, v. 160, n. 1, p. 53–59, 2019
- SOLER, M. D. et al. Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. **Brain**, v. 133, n. 9, p. 2565–2577, 1 set. 2010.
- STAGG, C. J.; NITSCHKE, M. A. Physiological Basis of Transcranial Direct Current Stimulation. **The Neuroscientist**, v. 17, n. 1, p. 37–53, fev. 2011.
- TEIXEIRA, P. E. P. The Analgesic Effect of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) combined with Physical Therapy on Common Musculoskeletal Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Principles and Practice of Clinical Research Journal**, v. 6, n. 1, p. 23–26, 21 maio 2020.
- THIBAUT, A. et al. Delayed pain decrease following M1 tDCS in spinal cord injury: A randomized controlled clinical trial. **Neuroscience Letters**, v. 658, p. 19–26, set. 2017.
- TREEDE, R.-D. 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**, v. 160, n. 1, p. 19–27, jan. 2019.
- VAN HECKE, O. et al. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. **Pain**, v. 155, n. 4, p. 654–662, abr. 2014.
- WEN, Y.-R. et al. Is transcranial direct current stimulation beneficial for treating pain, depression, and anxiety symptoms in patients with chronic pain? A systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 15, p. 1056966, 1 dez. 2022.
- WIETHOFF, S.; HAMADA, M.; ROTHWELL, J. C. Variability in Response to Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex. **Brain Stimulation**, v. 7, n. 3, p. 468–475, maio 2014.
- WOODS, A. J. et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. **Clinical Neurophysiology**, v. 127, n. 2, p. 1031–1048, fev. 2016.

- WRIGLEY, P. J. et al. Longstanding neuropathic pain after spinal cord injury is refractory to transcranial direct current stimulation: A randomized controlled trial. *Pain*, v. 154, n. 10, p. 2178–2184, out. 2013.
- XIONG, H.-Y.; ZHENG, J.-J.; WANG, X.-Q. Non-invasive Brain Stimulation for Chronic Pain: State of the Art and Future Directions. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 15, p. 888716, 26 maio 2022.
- YEH, N.-C. et al. Effects of transcranial direct current stimulation followed by exercise on neuropathic pain in chronic spinal cord injury: a double-blinded randomized controlled pilot trial. **Spinal Cord**, v. 59, n. 6, p. 684–692, jun. 2021.
- YOUNG, J. et al. The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Chronic Neuropathic Pain in Patients with Multiple Sclerosis: Randomized Controlled Trial. **Pain Medicine**, v. 21, n. 12, p. 3451–3457, 25 dez. 2020.
- ZAGHI, S.; HEINE, N.; FREGNI, F. Brain stimulation for the treatment of pain: A review of costs, clinical effects, and mechanisms of treatment for three different central neuromodulatory approaches. **Journal of Pain Management**, v. 2, n. 3, p. 339–352, ago. 2009.
- ZHANG, K.-L. et al. Analgesic Effect of Noninvasive Brain Stimulation for Neuropathic Pain Patients: A Systematic Review. **Pain and Therapy**, v. 10, n. 1, p. 315–332, jun. 2021.
- ZORTEA, M. et al. Transcranial Direct Current Stimulation to Improve the Dysfunction of Descending Pain Modulatory System Related to Opioids in Chronic Non-cancer Pain: An Integrative Review of Neurobiology and Meta-Analysis. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, p. 1218, 18 nov. 2019.