

Fuad Ahmad Hazime

Eficácia analgésica da estimulação elétrica cerebral e periférica na dor lombar crônica inespecífica: ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, fatorial

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências da Reabilitação

Orientadora: Profa. Dra. Silvia Maria Amado João

São Paulo

2015

Fuad Ahmad Hazime

Eficácia analgésica da estimulação elétrica cerebral e periférica na dor lombar crônica inespecífica: ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, fatorial

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências da Reabilitação

Orientadora: Profa. Dra. Silvia Maria Amado João

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Hazime, Fuad Ahmad

Eficácia analgésica da estimulação elétrica cerebral e periférica na dor lombar crônica inespecífica : ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, fatorial / Fuad Ahmad Hazime. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências da Reabilitação.

Orientadora: Sílvia Maria Amado João.

Descritores: 1.Dor lombar 2.Dor crônica 3.Sensibilização do sistema nervoso

À minha esposa Patricia Bueno Nestarez Hazime.

Às minhas filhas Izza e Laila Nestarez Hazime.

Minhas vidas.

Meus amores.

Dedico este trabalho a vocês.

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai Ahmad Mohamad Hazime e a minha mãe Ferial Fares Hazime, que sempre valorizaram o estudo acima de tudo, exemplos de garra, coragem e vontade de vencer na vida.

À toda minha família Sul Mato-grossense e Paulistana pelo apoio, amor e o constante estímulo para realização deste projeto.

À minha orientadora Profa. Dra. Sílvia Maria Amado João, primeiramente pela amizade e convivência sempre harmoniosa e tranquila. Agradeço muito pela oportunidade de aprendizagem, paciência e confiança em aceitar novos projetos e desafios, especialmente na área de Neurociências. Obrigado pelos ensinamentos e empenho na realização deste trabalho.

À Profa. Dra. Carolina Fu, amiga de longa data e grande incentivadora para realização deste trabalho. Obrigado pelo apoio e exemplos de dedicação e seriedade na pesquisa científica.

À Profa. Dra. Renata Hydee Hasue e Profa. Dra. Raquel Aparecida Casarotto, pela amizade e importantes contribuições realizadas no exame de qualificação. Agradeço à Profa. Renata também pela oportunidade de convivência e aprendizado durante a visita ao Laboratório de Eletroestimulação Funcional da Universidade Federal da Bahia.

Ao Prof. Dr. Abrahão Fontes Baptista, pelas excelentes e fundamentais observações realizadas no exame de qualificação. Sou muito grato pela oportunidade de convivência e aprendizado compartilhado com todos os

pesquisadores do Laboratório de Eletroestimulação Funcional da Universidade Federal da Bahia.

Ao Prof. Dr. Diego Galace de Freitas, pela oportunidade de trabalho em conjunto e excelentes experiências vividas no Serviço de Reabilitação da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Ao Prof. Dr. Paulo Sérgio Boggio pelas oportunidades de consulta em momentos de incertezas e principalmente por ter me apresentado à técnica de estimulação transcraniana por corrente contínua.

Aos fisioterapeutas Renan Lima Monteiro e Rafaela Lasso Mareto, pelo apoio e colaboração na realização deste projeto.

Aos funcionários do Centro de Docência e Pesquisa - CDP, pela atenção, bondade e sempre dispostos em ajudar.

A todos os pacientes que buscaram tratamento para dor lombar crônica e se dispuseram a participar do nosso ensaio clínico. Minha gratidão e imenso respeito. Sem vocês este estudo não seria possível.

A DEUS, que proporcionou-me saúde, paz, muitas alegrias e importantes momentos de aprendizagem pessoal e profissional.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE SIGLAS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1 Dor lombar crônica.....	4
2.2 Estimulação transcraniana por corrente contínua.....	6
2.3 Estimulação elétrica periférica.....	9
3 OBJETIVOS E HIPÓTESES.....	12
3.1 Objetivo geral.....	12
3.2 Objetivos específicos.....	12
3.3 Hipóteses.....	13
4 MÉTODOS.....	14
4.1 Desenho experimental.....	14
4.2 Procedimentos.....	17
4.3 Participantes e recrutamento.....	17
4.4 Randomização e alocação oculta.....	18
4.5 Avaliação inicial.....	19
4.5.1 Desfecho primário.....	19
4.5.2 Desfechos secundários.....	20
4.5.3 Outros desfechos.....	21

4.6	Intervenções.....	23
4.6.1	Calibração das expectativas dos participantes.....	24
4.6.2	Estimulação transcraniana por corrente contínua.....	24
4.6.3	Estimulação elétrica periférica.....	27
4.7	Cálculo amostral.....	29
4.8	Análise estatística.....	29
5	RESULTADOS.....	31
5.1	Efeito analgésico imediato.....	34
5.2	Efeito analgésico em curto, médio e longo prazo.....	37
5.3	Aspectos sensorial e afetivo da dor.....	44
5.4	Incapacidade.....	44
5.5	Percepção global.....	44
5.6	Efeitos adversos.....	45
5.7	Satisfação do paciente.....	46
5.8	Consumo de medicamentos.....	48
5.9	Custos diretos do tratamento.....	49
6	DISCUSSÃO.....	50
7	CONCLUSÕES.....	59
	ANEXO 1 – APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA.....	60
	ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	61
	ANEXO 3 – ESCALA DE INTENSIDADE NUMÉRICA DA DOR.....	64
	ANEXO 4 – VERSÃO CURTA DO QUESTIONÁRIO DE MCGILL.....	65
	ANEXO 5 – QUESTIONÁRIO DE INCAPACIDADE DE ROLAND MORRIS...66	
	ANEXO 6 – ESCALA DE PERCEÇÃO GLOBAL.....	67
	ANEXO 7 – INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK.....	68

ANEXO 8 – ESCALA VISUAL DE ANSIEDADE.....	70
ANEXO 9 – QUESTIONÁRIO DE EFEITOS ADVERSOS.....	71
ANEXO 10 – REAÇÕES COLATERAIS TARDIAS.....	72
ANEXO 11 – QUESTIONÁRIO DE SATISFAÇÃO MEDRISK.....	73
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	76

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma do estudo.....	16
Figura 2A – Imagem frontal. Aplicação da técnica de estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC).....	26
Figura 2B – Imagem superior. Aplicação da técnica de estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC).....	26
Figura 3 – Imagem frontal. Aplicação da técnica de estimulação elétrica periférica (EEP).....	28
Figura 4A - Análise da proporção cumulativa de respondedores (APCR) da 1ª a 12ª sessão de tratamento (efeito imediato).....	36
Figura 4B - Análise da proporção cumulativa de respondedores (APCR) após quatro semanas de tratamento (curto prazo).....	39
Figura 4C - Análise da proporção cumulativa de respondedores (APCR) após três meses de tratamento (médio prazo).....	41
Figura 4D - Análise da proporção cumulativa de respondedores (APCR) após seis meses de tratamento (longo prazo).....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas dos participantes.....	32
Tabela 2 – Avaliação dos desfechos clínicos iniciais, pós-tratamento e seguimento de três e seis meses.....	33
Tabela 3 – Diferenças estimadas das médias entre os grupos em cada uma das 12 sessões (efeito imediato).....	35
Tabela 4 – Diferenças estimadas das médias entre os grupos após quatro semanas de tratamento (curto prazo).....	38
Tabela 5 – Diferenças estimadas das médias entre os grupos após três meses de tratamento (médio prazo).....	40
Tabela 6 – Diferenças estimadas das médias entre os grupos após seis meses de tratamento (longo prazo).....	42
Tabela 7 – Efeitos e sintomas adversos relatados em 1074 sessões.....	46
Tabela 8 – Satisfação dos pacientes com atendimento da fisioterapia.....	47
Tabela 9 – Consumo de medicamentos.....	48
Tabela 10 – Custos diretos do tratamento.....	49

LISTA DE SIGLAS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
Cappesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CDP	Centro de Docência e Pesquisa
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
EAN	Escala de Avaliação Numérica
ECNI	Estimulação Cerebral Não Invasiva
EEP	Estimulação Elétrica Periférica
EPG	Escala de Percepção Global
ETCC	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
EVA	Escala Visual Analógica
Hz	Hertz
IDB	Inventário de Depressão de Beck
IMMPACT	<i>Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials</i>
μ	Mi
MVR	Medula Ventromedial Rostral
M1	Córtex Motor Primário
mg	Miligrama
PEM	Potencial Evocado Motor
SF-MPQ	<i>Short-form McGill Pain Questionnaire</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SCP	Substância Cinzenta Periaquedutal
SUS	Sistema Único de Saúde
TENS	Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea

RESUMO

Hazime FA. *Eficácia analgésica da estimulação elétrica cerebral e periférica na dor lombar crônica inespecífica: ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, fatorial* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Recentes evidências sugerem que a dor lombar crônica está associada a alterações plásticas no cérebro, que podem ser modificadas por estratégias de neuromodulação. Neste ensaio clínico investigamos a eficácia analgésica de 12 sessões não consecutivas de estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), estimulação elétrica periférica (EEP), ETCC+EEP e estimulação simulada (*sham*) em 92 pacientes com dor lombar crônica inespecífica. A intensidade, aspecto sensorial e afetivo da dor, incapacidade e percepção global de recuperação foram avaliadas antes do tratamento e quatro semanas, três e seis meses pós-randomização. Efeitos adversos, satisfação do paciente com o tratamento e fatores de confusão como ansiedade e depressão também foram avaliados. Os resultados demonstraram efeitos analgésicos clinicamente importantes da ETCC+EEP (MD = -2,6 IC95% = -4,4 a -0,9) e EEP isolada (MD = -2,2 IC95% = -3,9 a -0,4) comparada ao grupo sham, mas não da ETCC isolada (MD = -1,7 IC95% = -3,4 a -0,0). Além da manutenção do efeito analgésico por até três meses a ETCC+EEP obteve maior proporção de respondedores em diferentes pontos de corte. Os resultados sugerem que tanto a ETCC+EEP quanto EEP isolada são eficazes em curto prazo para o alívio da dor lombar crônica inespecífica. No entanto o efeito analgésico mais duradouro aliado a maior proporção de respondedores indicam um possível efeito aditivo e sinérgico da ETCC+EEP no alívio da dor em pacientes com dor lombar crônica não específica. Os nossos resultados não apoiam o uso da ETCC no regime de tratamento utilizado.

Descritores: Dor lombar; Dor crônica; Sensibilização do sistema nervoso central; Estimulação elétrica nervosa transcutânea; Estimulação transcraniana por corrente contínua; Ensaio clínico controlado randomizado.

Abstract

Hazime FA. *Analgesic efficacy of cerebral and peripheral electrical stimulation in chronic nonspecific low back pain: a randomized, double-blind, factorial clinical trial* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Recent evidence suggests that chronic low back pain is associated with plastic changes in the brain that can be modified by neuromodulation strategies. In this clinical trial we have investigated the analgesic efficacy of 12 non-consecutive sessions of transcranial direct current stimulation (tDCS), peripheral electrical stimulation (PES), tDCS+PES and sham stimulation in 92 patients with chronic nonspecific low back pain. Intensity, the sensory and affective aspect of pain, disability, and overall perception of recovery were assessed before treatment and four weeks, three and six months post-randomization. Adverse effects, patient satisfaction with treatment and confounding factors such as anxiety and depression were also evaluated. The results showed clinically significant analgesic effects of tDCS+PES (Mean Reduction (MR) = -2.6; CI95% = -4.4 to -0.9) and PES alone (MD = -2.2, CI95% = -3.9 to -0.4) compared to sham group, but not tDCS alone (MD = -1.7, CI95% = -3.4 to -0.0). In addition to maintaining the analgesic effect for up to three months, tDCS+PES treatment had a higher proportion of responders in different cutoff points. The results suggest that both tDCS+PES and PES alone are effective in relieving chronic nonspecific low back pain in the short term. However the most lasting analgesic effect, combined with a higher proportion of responders, indicates a possible additive and synergistic effect of tDCS+PES in relieving low back pain. Our findings do not support the use of tDCS alone in this condition.

Descriptors: Back pain; Chronic pain; Central nervous system sensitization; Transcutaneous electrical nerve stimulation; Transcranial direct current stimulation; Randomized controlled trial.

1 INTRODUÇÃO

A dor lombar é uma das principais causas mundiais de incapacidade¹, frequentemente associada à comorbidades psiquiátricas e substanciais impactos socioeconômicos². Estimativas recentes apontam uma prevalência pontual de 11,9%, acometendo mais mulheres e pessoas com idades entre 40 e 80 anos³. Embora muitas pesquisas tenham sido conduzidas em busca de terapias analgésicas eficazes⁴, a dor lombar ainda é uma condição de difícil tratamento⁵.

Recentes evidências têm demonstrado que a dor lombar crônica está associada a alterações estruturais e funcionais do cérebro⁶⁻⁸. Neste sentido, estratégias terapêuticas que englobem estruturas cerebrais que compõem a chamada neuromatriz da dor⁹ podem ser o caminho para o bloqueio ou redução eficiente dos sinais dolorosos. A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma técnica de estimulação cerebral não invasiva (ECNI) que tem sido bastante investigada para o tratamento de diversas condições de dor crônica¹⁰⁻¹⁵. No entanto, o uso desta técnica como monoterapia para o alívio da dor ainda apresenta resultados controversos^{16,17}.

Na dor lombar crônica dois estudos exploratórios demonstraram que uma única aplicação de ETCC¹⁸ ou 15 aplicações de ETCC (real ou sham)¹⁹ falharam em reduzir a dor. Recentemente Luedtke et al. (2015) demonstraram que cinco sessões consecutivas de ETCC isoladas ou combinada com terapia cognitiva comportamental também foi ineficiente para reduzir a dor em pacientes com dor lombar crônica não específica²⁰. Tomados em conjunto

estes resultados sugerem que estratégias unimodais com ETCC podem ser insuficientes para induzir mudanças significativas nos mecanismos centrais e periféricos de percepção e processamento da dor.

Uma forma de otimizar os efeitos da ETCC e aumentar a probabilidade de modulação da dor é a combinação com outras técnicas que resultem em efeitos aditivos e sinérgicos. De acordo com o princípio da plasticidade homeostática (ou metaplasticidade) a adição de uma técnica de inibição da excitabilidade neuronal com outra técnica de facilitação pode resultar em maior excitabilidade do córtex motor primário (M1)²¹. A modulação desta região está relacionada à diminuição da dor por influenciar importantes regiões relacionadas ao seu processamento, como o tálamo, o córtex cingulado e a substância cinzenta periaquedutal²²⁻²⁵.

Tanto a ETCC quanto a estimulação elétrica periférica (EEP) são capazes de modular a atividade neuronal em M1, promovendo efeitos neuroplásticos transitórios ou não. A ETCC anodal aumenta a excitabilidade neuronal^{26,27} enquanto que a EEP de alta frequência diminui a excitabilidade neuronal²⁸⁻³⁰. Na literatura atual, dois estudos verificaram o efeito da ETCC combinada com EEP no alívio da dor neurogênica no braço³¹ e no alívio de sintomas da lombar crônica e nos mecanismos de sensibilização e organização cortical³². Estes estudos encontraram melhores resultados na aplicação das técnicas combinadas do que isoladas. Entretanto, não se conhece o efeito da combinação destas técnicas no controle da dor lombar idiopática.

Dado que o alívio da dor é a finalidade primária da busca de pacientes por tratamentos para dor lombar crônica, a identificação de abordagens não farmacológicas, não invasivas e potencialmente eficazes para o alívio da dor

tem uma grande importância clínica e socioeconômica no mundo todo. O objetivo deste estudo foi investigar se a aplicação simultânea de ETCC e EEP é mais eficaz para o alívio da dor do que a aplicação isolada destas técnicas em pacientes com dor lombar crônica inespecífica. A nossa hipótese foi de que a ETCC combinada com EEP é mais eficaz na redução da intensidade e aspecto sensorial da dor. Este tratamento levaria a menor incapacidade funcional e um maior tamanho de efeito na melhora global percebida, comparado aos pacientes que recebem apenas os tratamentos isolados (ETCC ou EEP).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Dor Lombar Crônica

A dor lombar é definida como dor ou desconforto, localizada abaixo do gradil costal e acima das pregas glúteas inferiores com ou sem dor referida no membro inferior. A dor lombar crônica não específica, caracterizada por não ter uma etiologia previamente definida e por possuir sintomatologia de pelo menos 12 semanas, é responsável por 95% dos casos de dor lombar³³. Estudos epidemiológicos têm estimado uma prevalência de dor lombar entre 11 e 84% em algum momento da vida, entre 22 e 65% nos últimos 12 meses e a estimativa pontual entre 12 e 33%³⁴. A dor lombar é uma das seis condições de saúde mais frequentes encontradas em países desenvolvidos³⁵ e no Brasil esse sintoma é a segunda condição crônica mais prevalente, atrás apenas da hipertensão arterial sistêmica³⁶.

Embora diversas estratégias conservadoras têm sido empregadas na prática clínica, como por exemplo exercícios terapêuticos³⁷⁻⁴¹, tração manual ou por aparelhos⁴², laserterapia de baixa intensidade⁴³, terapia por ultrassom⁴⁴, estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS)⁴⁵, acupuntura⁴⁶, terapia comportamental⁴⁷ e terapia manipulativa⁴⁸⁻⁵⁰, o efeito analgésico de muitos tratamentos são limitados^{4,51}, o que torna a dor lombar crônica uma condição de difícil tratamento⁵.

Recentes evidências têm demonstrado que a dor lombar crônica esta associada a alterações estruturais⁵² e funcionais⁵³ do cérebro. Estas

modificações envolvem áreas cerebrais que englobam a chamada matriz da dor (tálamo, córtex cingulado anterior, córtex insular, frontal, e sensoriomotor)⁹. Apkarian et al.⁵² analisaram a morfologia cerebral de pacientes com dor lombar crônica e indivíduos saudáveis por meio de ressonância magnética. Os resultados mostraram uma redução da densidade da substância cinzenta do córtex dorsolateral pré-frontal e do tálamo de pacientes com dor lombar crônica. Resultados similares foram encontrados por Schmidt-Wilcke et al⁵⁴ no córtex dorsolateral pré-frontal e córtex somatossensorial. Os autores ainda verificaram uma associação significativa entre a magnitude da diminuição da substância cinzenta e o desconforto e intensidade da dor. Em relação às alterações funcionais, Flor et al.⁵³ demonstraram que a atividade do córtex somatossensorial primário sofre um deslocamento mais medial nos pacientes com dor lombar crônica. Esta reorganização da atividade cortical indica que a dor crônica pode expandir a área de representação da coluna e contribuir negativamente para a manutenção dos estados dolorosos.

As evidências atuais sugerem que o cérebro muda quando a dor persiste. Alterações morfométricas e funcionais do cérebro indicam que a dor crônica pode alterar o processamento, a percepção e a regulação dos sinais de dor, o que pode favorecer o processo de cronificação e manutenção da dor e, conseqüentemente, tornar as estratégias analgésicas menos responsivas^{6,55}. Neste contexto, abordagens que tenham o cérebro como alvo para novas terapias podem se tornar importantes ferramentas terapêuticas para o alívio da dor crônica.

2.2 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), apesar de não ser uma modalidade nova, vem apresentando recentes avanços no tratamento da dor crônica^{10-12,14,15}, constituindo-se como uma importante ferramenta terapêutica principalmente em países em desenvolvimento⁵⁶. É uma técnica não invasiva, de baixo custo, efeitos colaterais mínimos e bem tolerada^{57,58} de modulação da atividade neuronal cortical^{26,59,60}.

Na ETCC uma corrente contínua de baixa intensidade (0 a 2 mA) é aplicada em uma região específica do córtex por meio de eletrodos com esponjas umedecidas e fixadas no escalpo. Estas correntes polarizadas penetram no crânio e são capazes de induzir espontaneamente mudanças no potencial de membrana neuronal^{61,62} e excitabilidade em células e fibras além do período de estimulação²⁷.

O mecanismo de ação envolvido nesta técnica de neuromodulação não está totalmente elucidado, porém sabe-se que não é restrito às mudanças no potencial de membrana neuronal. Estudos recentes mostraram que a ETCC modifica o microambiente sináptico e também interfere na excitabilidade cerebral através da modulação de neurônios intracorticais e corticoespinhais⁵⁶. A ocorrência e a magnitude destes efeitos estão relacionadas aos parâmetros de estimulação, tais como a densidade da corrente (intensidade da corrente/tamanho do eletrodo); duração; polaridade e localização dos eletrodos^{26,27,63,64}.

De acordo com o nosso estudo de revisão há apenas quatro estudos envolvendo a ETCC na dor lombar crônica não específica: (1) protocolo de estudo sem resultados prévios⁶⁵, (2) estudo exploratório com apenas uma aplicação de ETCC¹⁸, (3) estudo exploratório duplo-cego aleatorizado¹⁹ e um ensaio clínico randomizado²⁰. Luedtke et al.¹⁸ investigaram o efeito de uma única sessão de ETCC anodal ou catodal (1 mA, M1, eletrodos 5 x 7 cm, 15 minutos) ou simulada (1 mA, M1, 30 segundos) no limiar e intensidade de percepção de estímulos nociceptivos em pacientes com dor lombar crônica. Os resultados não demonstraram alterações significativas entre a ETCC real e a simulada, indicando que a estimulação utilizada pode não ser suficiente para alterar a percepção de dor induzida experimentalmente. O efeito analgésico da ETCC em pacientes com dor lombar crônica foi investigada por O'Connell et al.¹⁹ aplicando-se a ETCC real (2 mA, M1, 20 minutos) e simulada (2 mA, M1, 30 segundos) de forma aleatória em oito pacientes durante 15 sessões. Os resultados não mostraram diferenças entre a ETCC real e simulada, porém as conclusões deste estudo devem ser cautelosas em decorrência das características do experimento. Recentemente Luedtke et al. (2015) investigaram a efetividade da ETCC isolada e em combinação com um programa de terapia cognitiva comportamental em 135 pacientes com dor lombar crônica inespecífica. Os autores seguiram o protocolo de cinco sessões consecutivas, frequentemente utilizado nos ensaios clínicos, para aplicação de ETCC real (2mA, M1, eletrodos 5 x 5 cm, 20 minutos) ou simulada, com os mesmos parâmetros porém com apenas 30 segundos de estimulação. Os resultados não demonstraram efeito da ETCC real isolada ou em combinação

com a terapia cognitiva comportamental no alívio da dor e incapacidade quando comparada à ETCC simulada²⁰.

Importante destacar que não há ainda uma parametrização ou regime de aplicação “ideal” para ETCC. Além disso, há uma alta variabilidade individual na resposta neurofisiológica que é dependente de uma série de fatores, como por exemplo, aptidão física, idade, gênero e período do dia em que a estimulação ocorreu⁶⁶. Estes fatores reforçam a necessidade crítica de mais ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia da ETCC na dor lombar crônica inespecífica.

Tomados em conjunto, as evidências atuais não suportam o uso clínico da ETCC isolada para o manejo da dor lombar crônica inespecífica. A modificação na excitabilidade e plasticidade neuronal induzida unicamente pela ETCC talvez seja insuficiente para promover o alívio significativo da dor. Neste sentido, adicionar à ETCC uma outra técnica neuromodulatória, como a estimulação elétrica periférica, pode ser uma alternativa para interferir eficazmente nos mecanismos de dor (periférico/central) e aumentar as possibilidades de analgesia.

2.3 Estimulação Elétrica Periférica

A estimulação elétrica periférica (EEP), assim como a ETCC, é uma técnica não invasiva, não farmacológica, bem tolerada e com mínimos efeitos adversos. A forma mais comum de aplicação da estimulação elétrica periférica é por meio de eletrodos sobre a superfície intacta da pele. Esta técnica tem sido utilizada extensivamente para o alívio da dor a mais de 20 anos em diversas condições de dor aguda⁶⁷⁻⁷⁰ e crônica^{45,71-75}. No entanto, a eficácia analgésica da EEP ainda apresenta resultados controversos, principalmente devido a falhas metodológicas dos trabalhos existentes e necessidade de um número maior de ensaios clínicos randomizados^{76,77}.

Os mecanismos de ação da EEP não estão totalmente esclarecidos, mas algumas evidências têm demonstrado que a analgesia segmentar pode ocorrer via teoria do portão⁷⁸ e extrasegmentar via liberação de opioides endógenos⁷⁹. A técnica de EEP convencional visa a ativação seletiva de fibras nervosas aferentes de diâmetro largo^{80,81} com o intuito de inibir a transmissão da informação nociva em curso e reduzir a sensação de dor. Nesta situação a circuitaria envolvida é segmentar em sua organização. Na circuitaria extrasegmentar a informação sensorial proveniente da EEP é enviada ao sistema nervoso central (SNC) para ativar sistemas inibitórios descendentes localizados na substância cinzenta periaquedutal (SCP), medula ventromedial rostral (MVR) e medula espinhal^{79,82,83}. A EEP ativa uma complexa rede neural tanto na circuitaria segmentar quanto extrasegmentar e envolve uma série de neurotransmissores e receptores⁸⁴. Na prática clínica a EEP depende de fatores que afetam diretamente a sua eficácia analgésica: intensidade

(amplitude), frequência e tempo de estimulação; interação com agentes farmacológicos; população (condições dolorosas); instrumentos de avaliação da dor; tempo de avaliação pós-estimulação e regime de tratamento^{77,85}.

Estimulações aferentes (*inputs*) geradas pela estimulação periférica também são capazes de modular não somente a excitabilidade neuronal sensorial como também motora, promovendo efeitos neuroplásticos transitórios ou não^{28,29,86}.

Mima et al.²⁸ testaram o efeito da EEP com parâmetros frequentemente utilizados para tratar dor (frequência: 90 Hz; duração de pulso: 250 μ s) na modulação da excitabilidade corticoespinal. Os resultados demonstraram que 15 minutos de EEP reduz temporariamente o potencial evocado motor (PEM), uma importante medida de excitabilidade cortical motora. Projeções tálamo-corticais sobre o córtex motor primário (M1)⁸⁷ ou projeções córtico-corticais provenientes do córtex sensorial^{88,89} podem ter mediado os efeitos da EEP sobre a excitabilidade córtico-motora. Estes efeitos, no entanto, não são fixos, variam de acordo com os parâmetros de estimulação como frequência e intensidade (amplitude) de pulso e tempo de estimulação^{30,90}.

A possibilidade de modulação central pela manipulação do *input* de aferência (estímulo elétrico) traz importantes implicações clínicas para aplicação da EEP, onde determinada condição de saúde possa ser desejável o aumento ou a diminuição da excitabilidade corticoespinal. Por exemplo, o aumento da excitabilidade córtico-motora induzida por EEP (30 Hz com contração muscular)³⁰ seria desejável na aplicação de músculos enfraquecidos em decorrência de um acidente vascular cerebral (AVC). Nesta situação, o aumento da excitabilidade em M1 poderia aumentar a representação cortical do

músculo enfraquecido e facilitar a recuperação da motricidade prejudicada pelo AVC. Em casos de distúrbio neurológicos dos movimentos (Distonias) associados a hiperexcitabilidade motora pode ser desejável diminuir a excitabilidade em M1 para tentar diminuir a hiperatividade muscular. Nesta situação a EEP de alta frequência poderia ser aplicada em nível sensorial, caracterizada por forte formigamento, indolor e sem indução de contração muscular^{28,30}.

Em relação à dor crônica, alguns pesquisadores têm aventado a possibilidade de combinar a EEP com a técnica de ETCC no intuito de potencializar os seus efeitos analgésicos sobre os sistemas de dor periférico e central. Nesta condição, a adição de duas técnicas de modulação cerebral poderia ter um efeito analgésico superior a aplicação das técnicas isoladas^{31,32}.

Estes autores se basearam no princípio da metaplasticidade, onde uma técnica de inibição da excitabilidade de neurônios do córtex motor primário (EEP) somada a outra técnica de facilitação (ETCC) pode resultar em maior excitabilidade do córtex motor²¹, que frequentemente esta relacionada com analgesia²⁵. Entretanto este efeito não deve ocorrer se houver a adição de duas técnicas facilitatórias⁹¹.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O objetivo primário deste estudo foi investigar a eficácia analgésica da estimulação transcraniana por corrente contínua (cerebral) combinada com a estimulação elétrica nervosa transcutânea (periférica) em pacientes com dor lombar crônica inespecífica comparada com a estimulação elétrica cerebral e periférica aplicada isoladamente. A eficácia analgésica foi analisada pela redução da intensidade da dor quatro semanas após a randomização.

3.2 Objetivos Específicos

Analisar a diferença entre as estimulações cerebral, periférica e combinada na intensidade da dor em pacientes com dor lombar crônica não específica avaliados três e seis após a randomização.

Analisar a diferença entre as estimulações cerebral, periférica e combinada no aspecto sensorial e afetivo da dor em pacientes com dor lombar crônica não específica avaliados quatro semanas, três e seis meses após a randomização.

Analisar a diferença entre as estimulações cerebral, periférica e combinada na capacidade funcional de pacientes com dor lombar crônica não específica avaliados quatro semanas, três e seis meses após a randomização.

Analisar a diferença entre as estimulações cerebral, periférica e combinada na percepção do efeito global de pacientes com dor lombar crônica não específica avaliados quatro semanas, três e seis meses após a randomização.

Analisar a satisfação dos pacientes com o tratamento recebido.

3.3 Hipóteses

A nossa hipótese é que a ETCC combinada simultaneamente com a EEP é mais eficaz na redução da intensidade e aspecto sensorial da dor; apresenta menor incapacidade funcional e melhor efeito da percepção global comparado aos pacientes que recebem apenas os tratamentos isolados.

4 MÉTODOS

Este ensaio clínico prospectivo, aleatorizado, duplo-cego, placebo-fatorial (2 x 2) foi registrado na plataforma *ClinicalTrial.gov* sob o título “*Brain and Peripheral Electrical Stimulation in Chronic Low Back Pain: a Factorial Design*” (NCT01896453). Foram recrutados pacientes entre junho de 2013 e junho de 2014, com o último paciente sendo avaliado em dezembro de 2014. Este estudo foi aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (protocolo número 308/13) (ANEXO 1) e registrado na plataforma *Clinical Trials.gov* sob o número NCT01896453. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, elaborado conforme a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (ANEXO 2). O protocolo deste estudo foi publicado no periódico *BMC Musculoskeletal Disorders*⁹².

4.1 Desenho Experimental

Foram utilizados duas técnicas de neuromodulação (fatores) com dois níveis (estimulação real e estimulação simulada) em cada fator resultando em um desenho fatorial 2 x 2, com quatro possibilidades de tratamento. Os participantes foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos de neuromodulação conforme as características da estimulação cerebral e periférica: (1) estimulação transcraniana por corrente contínua real (ETCC-r) + estimulação elétrica periférica real (EEP-r); (2) estimulação transcraniana por

corrente contínua real (ETCC-r) + estimulação elétrica periférica simulada (EEP-s); (3) estimulação transcraniana por corrente contínua simulada (ETCC-s) + estimulação elétrica periférica real (EEP-r) e (4) estimulação transcraniana por corrente contínua simulada (ETCC-s) + estimulação elétrica periférica simulada (EEP-s). Neste desenho fatorial os grupos 1 a 4 representaram o efeito da ETCC combinada com EEP, ETCC isolada, EEP isolada e estimulação simulada (*sham*), respectivamente.

O tratamento foi realizado durante quatro semanas, com três sessões por semana, totalizando 12 sessões de eletroestimulação. A variável primária (intensidade da dor) foi avaliada antes, durante (pré e imediatamente pós-sessão) e após o término do tratamento. As variáveis secundárias e os fatores de confusão foram avaliados no início e ao final do tratamento. O seguimento (*follow-up*) dos pacientes foi conduzido na 4^a, 12^a e 24^a semanas após a randomização. Todas as avaliações foram realizadas por um único pesquisador que, assim como os pacientes, desconheciam a qual grupo de estimulação estavam participando.

O fluxograma do estudo com suas respectivas fases de recrutamento, alocação, intervenção, reavaliações e análise de dados esta ilustrado na figura 1.

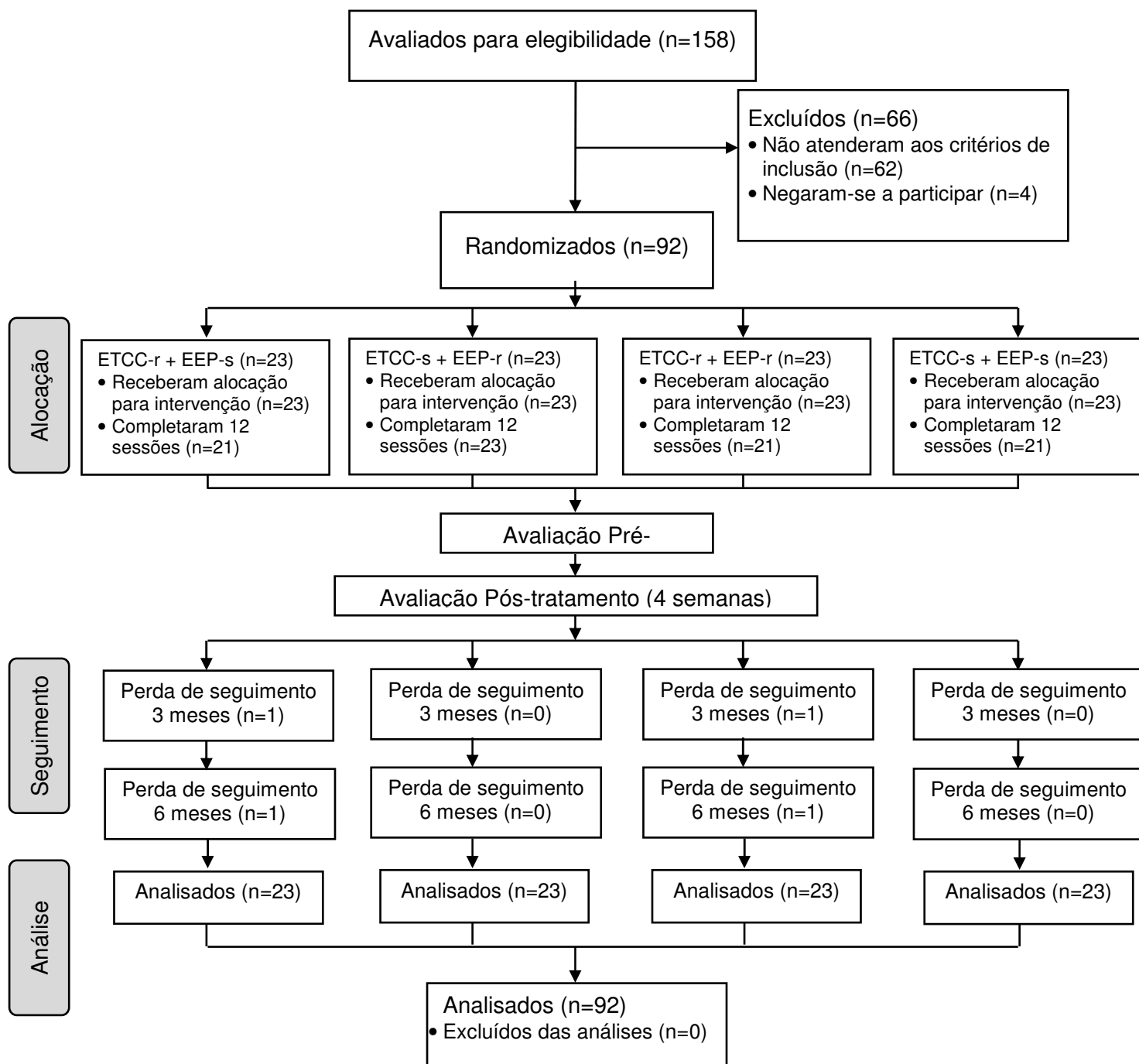


Figura 1: Fluxograma do estudo. ETCC e EEP indicam estimulação transcraniana por corrente contínua e estimulação elétrica periférica, respectivamente. Estimulações reais e simuladas estão indicadas pelas letras (r) e (s), respectivamente.

4.2 Procedimentos

Pacientes com queixa de dor lombar que buscaram tratamento na Clínica de Fisioterapia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e no Centro de Reabilitação da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo foram inicialmente avaliados pelas equipes médicas das instituições. Após o diagnóstico de dor lombar crônica inespecífica e encaminhamento ao serviço de fisioterapia, os pacientes receberam instruções detalhadas sobre o presente estudo. O fisioterapeuta responsável pelas avaliações explicava os objetivos do estudo, possíveis tratamentos, critérios de elegibilidade e potenciais riscos decorrentes da aplicação da estimulação cerebral e periférica. Os pacientes que concordaram com as condições expostas e assinaram o termo de consentimento participaram do estudo. Os participantes que preencheram os critérios de elegibilidade foram incluídos no estudo.

4.3 Participantes e Recrutamento

Foram recrutados para este estudo 92 participantes de ambos os gêneros que buscaram tratamento em um dos nossos centros de reabilitação por meio de encaminhamento médico com queixa de dor lombar não específica há mais de três meses.

Foram elegíveis os participantes que satisfizeram os seguintes critérios: (1) idade entre 18 e 65 anos, (2) diagnóstico médico de lombalgia não específica com dor lombar presente por no mínimo três meses, (3) procura

espontânea por tratamento para dor lombar e (4) assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram excluídos os participantes que apresentaram (1) dor lombar avaliada pela escala de avaliação numérica (EAN) $< 4^{93}$ durante uma semana de monitoramento diário (registro do paciente), (2) cirurgia prévia na coluna vertebral com tempo inferior a seis meses, (3) tratamento prévio com EEP há menos de seis meses, (4) tratamento prévio com ETCC, (5) hérnia discal com comprometimento neurológico, (6) doenças neurológicas, psiquiátricas e reumatológicas, (7) uso de marcapassos ou outros dispositivos implantados (8) gestação confirmada ou suspeita, (9) relato ou suspeita de uso de drogas e (10) relato ou suspeita de uso abusivo de bebida alcóolica e medicamentos.

O uso regular e prescrito de medicamentos não foi critério de exclusão, porém foram registrados e documentados a dose e o tipo de medicamento. Pacientes com comorbidades psiquiátricas moderada, como ansiedade e depressão, que estavam sob supervisão médica não foram excluídas.

4.4 Randomização e Alocação Oculta

Antes de iniciar o tratamento, os pacientes foram alocados por meio de um programa gerador de números aleatórios em um dos quatro grupos de neuromodulação supracitados. A aleatorização e ocultação da alocação foram realizadas por um colaborador externo, não participante da pesquisa, que organizou em envelopes opacos individuais os registros dos pacientes e respectivos tratamentos previamente alocados. O cronograma de tratamento foi revelado ao fisioterapeuta responsável pelos tratamentos somente no momento

da aplicação da eletroestimulação. O cegamento do avaliador e dos pacientes foi mantido até o término da pesquisa e do processamento dos dados.

4.5 Avaliação Inicial

Após o cumprimento de elegibilidade e posterior adesão e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram coletados, por meio de uma entrevista estruturada, os dados pessoais, história clínica e achados radiológicos (caso houvesse) e características antropométricas dos participantes. Posteriormente foi realizada uma avaliação clínica-psico-funcional conforme as recomendações do “*Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials*” (IMMPACT) para ensaios clínicos de efetividade e eficácia do tratamento para dor crônica⁹⁴. Os principais desfechos que devem ser incluídos nesses ensaios clínicos contemplam seis domínios: (1) dor; (2) funcionalidade física; (3) funcionalidade emocional; (4) percepção global de melhora; (5) sintomas e eventos adversos; e (6) satisfação do paciente.

4.5.1 Desfecho Primário

Intensidade da Dor

A intensidade da dor foi avaliada com a escala numérica de 11 pontos (0-10), sendo zero nenhuma dor e dez a pior dor possível. Foi solicitado ao paciente que descrevesse a dor dos últimos sete dias⁹⁵. A intensidade da dor

também foi avaliada antes e imediatamente após a aplicação dos protocolos durante as 12 sessões de atendimento.

4.5.2 Desfechos Secundários

Aspecto Sensorial e Afetivo da Dor

A versão curta do questionário de McGill (SF-MPQ) contém 15 descritores de sensação de dor (11 sensoriais e 4 afetivas), com cada descritor classificado numa escala de 4 pontos sendo 0 = nenhuma, 15 = leve, 25 = moderada e 35 = severa⁹⁶. Podem ser obtidas três mensurações da experiência da dor baseada nos descritores sensoriais e afetivos: (1) o PRI-T consiste na soma de todos os 15 descritores com o total da pontuação variando de 0 a 45; (2) o PRI-S (sensorial) consiste da soma dos descritores 1 a 11 com o total da pontuação variando de 0 a 33; e (3) o PRI-A (afetivo) consiste da soma dos descritores 12 a 15 com o total de pontuação variando de 0 a 12. A SF-MPQ também inclui a escala visual analógica (EVA) e a intensidade de dor presente (*Present Pain Intensity* – PPI) da versão longa do questionário de McGill.

Funcionalidade Física

O questionário de incapacidade Roland Morris avalia a capacidade funcional geral do paciente pelas limitações físicas resultantes da dor lombar. O questionário é composto por 24 questões relacionadas com as atividades

normais de vida diária, cada resposta afirmativa correspondendo a um ponto. O escore final é determinado pela somatória dos valores obtidos. Valores próximos a zero representam os melhores resultados, ou seja, menor limitação; e valores próximos de 24, os piores resultados, ou seja, com maior limitação. Valores acima de 14 pontos são considerados como um comprometimento severo de coluna^{95,97,98}.

Percepção do Efeito Global

O efeito percebido em relação ao tratamento foi avaliado pela escala de percepção do efeito global, que avalia o nível de percepção de recuperação do paciente em relação ao tratamento, comparando o início dos sintomas com os últimos dias. Trata-se de uma escala numérica de 11 pontos variando de -5 a +5, sendo -5: extremamente pior; zero: sem modificação; e +5: completamente recuperado, sendo que a maior pontuação representa maior recuperação⁹⁵.

4.5.3 Outros Desfechos

Funcionalidade Emocional – Fator de Confusão

A depressão e a ansiedade podem ser importantes fatores de confusão que influenciam na melhora ou piora da dor do paciente. Dessa forma, sintomas de depressão e ansiedade geral foram avaliados no início e ao final do tratamento pela versão brasileira do Inventário de Depressão de Beck (IDB)⁹⁹ e Escala Visual Analógica (EVA) para ansiedade, respectivamente. O

IDB é uma medida de auto avaliação da depressão que utiliza um questionário com 21 itens cuja intensidade varia de 0 a 3 (maiores pontuações indicam mais sintomas depressivos). A EVA para ansiedade geral é avaliada por meio de uma linha horizontal de 100 mm de comprimento. A extrema ponta esquerda significa ausência de ansiedade e a extrema ponta direita significa pior ansiedade possível¹⁰⁰.

Sintomas e Eventos Adversos

O registro dos sintomas e eventos adversos em decorrência do uso da ETCC e EEP foi captado passivamente por meio de relatos espontâneos do paciente. Para captura ativa utilizamos um questionário com registro da duração e intensidade do sintoma adverso relatado pelo paciente. Em seguida foi pedido para que o paciente gradue a certeza de suas afirmações de acordo com uma escala *Likert* (sendo 1 nenhuma certeza e 5 certeza total)⁵⁷.

Satisfação do Paciente

A satisfação dos pacientes que receberam o tratamento foi avaliada pelo questionário de satisfação de pacientes que recebem cuidados fisioterapêuticos – Medrisk. Trata-se de um questionário composto por 20 itens, sendo 10 relacionados com a interação terapeuta-paciente; oito itens não relacionados a interação terapeuta-paciente, e dois itens considerados como itens globais. O paciente elege seu nível de satisfação em cada item, selecionando uma escala tipo *Likert* que varia de 1 “discordo completamente” a

5 “concordo completamente”, ou através de uma opção “não se aplica”, sendo que escores altos representam uma alta satisfação¹⁰¹.

Custos Diretos do Tratamento

Para estimar os custos do tratamento da dor lombar crônica com as técnicas de neuromodulação utilizadas foram considerados somente os custos diretamente envolvidos, como por exemplo, formação profissional, materiais permanentes e de consumo. Além do custo direto foi estimado também o custo relativo, ou seja, o custo do tratamento por paciente e por sessão. Nesta última situação, consideramos três cenários: (1) custo da sessão referente às 1074 sessões; (2) custo da sessão excluindo-se gastos com formação profissional e (3) custo da sessão incluindo somente materiais de consumo. De acordo com o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS/SUS) o valor da sessão de fisioterapia repassada aos serviços públicos de saúde, para dor lombar, é atualmente R\$4,67.

4.6 Intervenções

Os tratamentos foram realizados durante quatro semanas, com três sessões por semana, totalizando 12 sessões de eletroestimulação. Os atendimentos ocorreram de forma individualizada em cronogramas de dias alternados de segunda a sábado. A agenda de horários foi organizada para permitir um intervalo de 20 minutos entre as sessões a fim de evitar o encontro e possível contato entre os pacientes.

4.6.1 Calibração das expectativas dos participantes

Após a inclusão e avaliação inicial (pré-tratamento), os participantes foram instruídos antes da randomização sobre as possíveis sensações decorrentes da estimulação cerebral e periférica. Eles foram informados que a unidade de eletroestimulação poderia causar uma ligeira sensação de formigamento, coceira ou queimação durante todo o tempo de aplicação ou somente no início. Essa diferença de sensação poderia ocorrer devido à sensibilidade individual de cada pessoa. Foi informada também a possibilidade de nenhuma sensação perceptível durante o procedimento. Independente do tipo de estímulo percebido, todos os participantes foram orientados a não revelar a sensação experimentada.

4.6.2 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC)

A estimulação transcraniana foi aplicada por meio de um gerador de corrente contínua alimentado por uma bateria de 9 volts (Activa dose, USA). A corrente foi aplicada utilizando-se dois eletrodos de silicone de 5 x 7 cm (35 cm²) (Ibramed, Brasil) cobertos por uma esponja umedecida com soro fisiológico (solução salina de 1%) e fixados na cabeça com tiras de velcro.

A montagem dos eletrodos foi realizada conforme a orientação do Sistema Internacional 10-20 de EEG¹⁰² para melhor focalização do córtex motor primário. O eletrodo com carga positiva (ânodo) foi posicionado em C3 ou C4 (contralateral ao lado da queixa de dor) e o eletrodo com carga negativa (cátodo) foi posicionado na região supraorbital ipsilateral à região de queixa de

dor¹⁹ (Figuras 2A e 2B). Para os pacientes que apresentaram dor na região central da coluna lombar, o ânodo foi posicionado no lado contralateral ao membro superior dominante do paciente, conforme descrito em estudos prévios^{103,104}.

Os grupos que receberão a ETCC real (ETCC-r) foram tratados com intensidade da corrente elétrica de 2 mA, densidade da corrente elétrica de 0.057 mA/cm² e tempo de aplicação de 20 minutos¹⁶. A rampa para se atingir a amplitude máxima de estimulação foi de 30 segundos. Os grupos com ETCC simulada (ETCC-s) receberão a estimulação cerebral com os mesmos parâmetros, porém o tempo de aplicação foi de somente 30 segundos¹⁹. Essa característica de estimulação simulada é usualmente utilizada^{103,104} porque a sensação de formigamento na pele abaixo do eletrodo geralmente desaparece após 30s de ETCC. Esta parametrização é a mais utilizada nos estudos de ETCC e dor crônica^{16,17}.



Figura 2A: Imagem frontal. Aplicação da técnica de estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) em paciente com queixa de dor na região lombar esquerda.

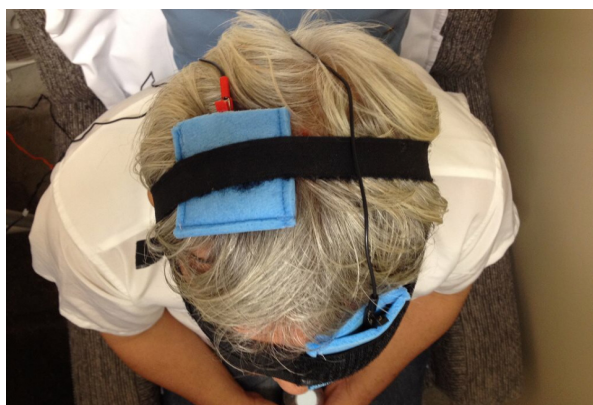


Figura 2B: Imagem superior. Eletrodo anodal (polo positivo – efeito excitatório) posicionado no escalpo sob a área do córtex motor primário (M1). Eletrodo catodal (polo negativo – efeito inibitório) posicionado na região supraorbital esquerda (ipsilateral à queixa de dor).

4.6.3 Estimulação Elétrica Periférica (EEP)

A estimulação periférica foi aplicada por meio de um equipamento de corrente gerando uma onda retangular, bifásica e assimétrica balanceada (Neurodyn III Ibramed, Brasil). Ambas as unidades de estimulação (real ou simulada) foram aplicadas, utilizando-se quatro eletrodos autoadesivos (VALUTRODE 5 x 9 cm, USA). Os eletrodos foram posicionados em paralelo e bilateralmente no segmento lombar de maior queixa de dor com uma diferença de 30 mm entre si. O campo elétrico foi mantido perpendicular à coluna vertebral em todas as aplicações (Figura 3).

Os grupos que receberão a EEP real (EEP-r) foram tratados com intensidade da corrente (amplitude) de acordo com o seu limiar sensorial, caracterizado como uma intensidade forte, porém confortável, frequência de pulso de 100 Hz, duração de pulso de 200 μ s e tempo de aplicação de 40 minutos¹⁰⁵. Durante a aplicação os pacientes foram indagados sobre a percepção da intensidade da EEP a cada cinco minutos e, em caso de habituação sensorial, a intensidade foi novamente aumentada até o retorno do limiar sensorial, porém sem atingir contrações musculares.

Apesar de alguns estudos não reportarem diferenças entre frequência alta (100 Hz) e baixa (4 Hz) para o tratamento da dor lombar crônica⁴⁵, o uso prolongado de medicamentos opioides (ativação de receptores μ) pode provocar tolerância ao medicamento e interferir no efeito da EEP, especialmente quando utilizada a frequência baixa⁸⁴. Os grupos com EEP simulada (EEP-s) receberam a estimulação com os mesmos parâmetros, porém o tempo de aplicação, assim como na ETCC simulada, foi de somente

30 segundos. Durante a aplicação da EEP-s os pacientes também foram perguntados sobre a intensidade do estímulo a cada cinco minutos. Se os pacientes referissem ausência total de percepção do estímulo, era explicado que isso poderia ocorrer devido à diferenças na sensibilidade de cada sujeito e simulava-se o aumento da intensidade da corrente para “evitar possíveis habituações sensoriais”. O equipamento de EEP simulada apresentava a mesma aparência do equipamento de EEP real, porém, após os 30s iniciais, a amplitude da corrente gradualmente diminuía ao longo de 15s, até atingir o valor zero interrompendo assim a emissão da corrente elétrica. O equipamento permaneceu inativo durante o resto da aplicação, mantendo uma luz acesa durante todo o tempo, igualmente ao equipamento de estimulação real. Os pacientes foram informados que a unidade poderia causar uma ligeira sensação de formigamento ou nenhuma sensação durante o procedimento.

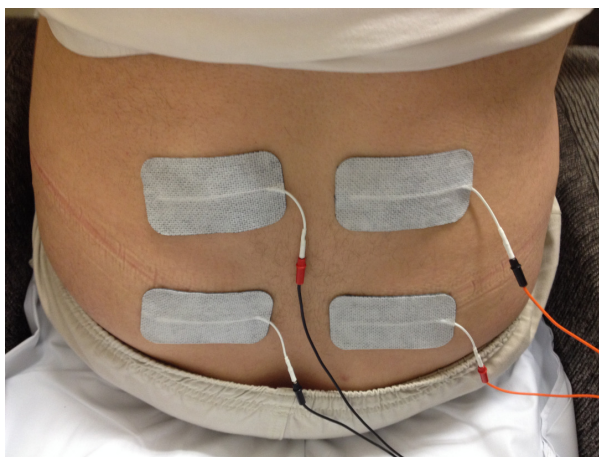


Figura 3: Imagem frontal. Aplicação da técnica de estimulação elétrica periférica (EEP) em paciente com queixa de dor na região lombar. Quatro eletrodos (dois canais) foram posicionados em paralelo e bilateralmente no segmento lombar de maior queixa de dor.

4.7 Cálculo Amostral

O tamanho da amostra foi estimado *a priori* por meio da análise de poder¹⁰⁶ para detectar uma diferença mínima clinicamente importante (redução de 10% a partir da avaliação inicial/*baseline*) no desfecho da intensidade da dor medido pela Escala Numérica de dor¹⁰⁷. O tamanho do efeito (*effect size*), a probabilidade de erro tipo 1 (α) e tipo 2 (β) foram 0.33, 0.05 e 0.20, respectivamente. De acordo com os dados do cálculo amostral, é necessário que haja um total de 75 participantes. Contudo, considerando perdas amostrais em 20%, calculamos um tamanho amostral de 92 participantes (23 por grupo).

4.8 Análise estatística

Os dados contínuos foram apresentados em termos de médias e desvio-padrão e os categóricos em termos de frequências absolutas. As análises inferenciais foram conduzidas com base na análise com intenção de tratar. Modelos lineares mistos foram utilizados para identificar diferenças entre os grupos com estimulação real (ETCC, EEP e ETCC+EEP) e o grupo com estimulação simulada (Sham). Diferenças nas médias para cada desfecho, em cada intervalo temporal, foram comparadas entre os grupos levando-se em consideração mudanças a partir do *baseline*. Os valores do *baseline* para os desfechos primários, secundários e variáveis confundidoras (escores de ansiedade e depressão) foram inseridos no modelo como covariáveis. Quando necessárias, comparações *post hoc* foram realizadas usando-se o ajuste de Bonferroni para múltiplas comparações. A análise da proporção cumulativa de

respondedores com diferentes pontos de corte foi realizada de acordo com Farrar et al.¹⁰⁸. Todos os dados foram analisados através do Software IBM SPSS v.20 para o Windows. O nível de significância adotado foi de 5% ($P < 0,05$).

5 RESULTADOS

As características demográficas estão descritas na tabela 1. Os desfechos clínicos iniciais, pós-tratamento e seguimento de três e seis meses estão descritos na tabela 2. Seis pacientes não completaram as 12 sessões de tratamento propostas pelos seguintes motivos: fratura em membro superior (realizou cinco sessões), mamoplastia redutora (8 sessões), cirurgia para retirada de tumor abdominal (oito sessões), perda de interesse no tratamento (três sessões), mudança de emprego (seis sessões) e histerectomia (11 sessões). As participantes concordaram em realizar as reavaliações mesmo não completando o protocolo de 12 sessões, com exceção de uma paciente alocada para o grupo ETCC e uma paciente alocada para o grupo ETCC+EEP.

Tabela 1: Características demográficas dos participantes

Variável	ETCC (n=23)	EEP (n=23)	ETCC+EEP (n=23)	Sham (n=23)
Idade (anos)	51,9 ± 9,9	53,0 ± 9,9	51,3 ± 9,9	54,1 ± 9,8
Massa (Kg)	70,5 ± 12,1	73,9 ± 17,7	71,8 ± 16,2	71,2 ± 11,9
Estatura (m)	1,6 ± 0,1	1,7 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1
IMC (Kg/m²)	27,2 ± 4,5	27,0 ± 5,3	27,3 ± 4,6	27,5 ± 4,9
Gênero, n(%)				
Masculino	4 (17,6)	8 (34,8)	5 (21,7)	6 (26,1)
Feminino	19 (82,6)	15 (65,2)	18 (78,3)	17 (73,9)
Estado Civil, n (%)				
Solteiro(a)	4 (17,4)	6 (26,1)	3 (13)	7 (30,4)
Casado(a)	13 (56,5)	12 (52,2)	15 (65,2)	11 (47,8)
Viúvo(a)	1 (4,3)	----	3 (13)	3 (13)
Divorciado(a)	5 (21,7)	5 (27,1)	2 (8,7)	2 (8,7)
Escolaridade, n (%)				
Fundamental	12 (52,2)	11 (47,8)	16 (69,6)	18 (78,3)
Médio	9 (39,1)	10 (43,5)	5 (21,7)	4 (17,4)
Superior	2 (8,7)	2 (8,7)	2 (8,7)	1 (4,3)
Local da dor, n (%)				
Direito	8 (34,8)	10 (43,5)	13 (56,5)	5 (21,7)
Esquerdo	9 (39,1)	10 (43,5)	7 (30,4)	10 (43,5)
Central	6 (26,1)	3 (13)	3 (13)	8 (34,8)
Medicamentos, n (%)				
Sim	11 (47,8)	14 (60,9)	15 (65,2)	13 (56,5)
Não	12 (52,2)	9 (39,1)	8(34,8)	10 (43,5)
Sedentarismo, n (%)				
Sim	18 (78,3)	17 (73,9)	18 (78,3)	18 (78,3)
Não	5 (21,7)	6 (26,1)	5 (21,7)	5 (21,7)
Tabagismo, n (%)				
Sim	1 (4,3)	5 (21,7)	2 (8,7)	1 (4,3)
Não	22 (95,7)	18 (78,3)	21 (91,3)	22 (95,7)
Alteração Radiológica, n (%)				
Sim	2 (8,7)	3 (13)	2 (8,7)	3 (13)
Não	21 (91,3)	20 (87)	21 (91,3)	20 (87)
Depressão (0-63)	11,7 ± 8,3	10,5 ± 6,5	11,6 ± 6,5	11,8 ± 7,4
Ansiedade (0-100)	74,2 ± 22,2	66,6 ± 27,2	72,7 ± 26,7	62,9 ± 33,5
Tempo de dor (meses)	91,6 ± 108,3	59,7 ± 59,7	37,3 ± 39,4	69,2 ± 92,7

ETCC: Estimulação transcraniana por corrente contínua; EEP: Estimulação elétrica periférica; Sham: Estimulação simulada; IMC: Índice de massa corporal. Variáveis contínuas expressas em termos de média e desvio-padrão.

Tabela 2. Médias (DP) das características clínicas antes e após os tratamentos com três e seis meses de seguimento

	Pré-tratamento				Quatro semanas				Três meses				Seis meses			
	ETCC	EEP	ETCC+ EEP	Sham	ETCC	EEP	ETCC+ EEP	Sham	ETCC	EEP	ETCC+ EEP	Sham	ETCC	EEP	ETCC +EEP	Sham
Primário																
Intensidade da dor	6,6 (1,6)	7,6 (1,4)	7,3 (1,3)	6,0 (1,5)	3,6 (2,1)	3,1 (2,2)	2,8 (2,0)	5,3 (1,8)	5,3 (2,8)	4,4 (2,6)	4,1 (2,6)	5,9 (2,0)	4,4 (3,0)	5,0 (2,0)	4,4 (2,8)	5,3 (2,6)
Secundário																
PRI-T	13,4 (10,5)	13,7 (9,9)	13,0 (8,6)	11,1 (7,4)	4,4 (4,1)	5,2 (6,0)	5,0 (5,1)	5,8 (6,1)	6,4 (5,9)	7,5 (9,1)	5,6 (5,2)	9,0 (6,2)	7,4 (10,9)	6,4 (6,4)	6,0 (5,1)	8,2 (8,7)
PRI-S	10,7 (7,9)	10,7 (7,2)	9,7 (6,7)	9,1 (6,2)	3,8 (3,8)	4,1 (4,5)	3,8 (3,8)	4,5 (4,6)	5,9 (5,3)	6,1 (6,9)	4,9 (4,3)	6,7 (4,4)	6,2 (8,4)	5,4 (4,8)	5,2 (4,2)	6,1 (6,6)
PRI-A	2,7 (3,2)	3,0 (3,6)	3,3 (2,5)	2,0 (2,0)	0,6 (1,1)	1,1 (1,7)	1,2 (1,6)	1,3 (2,6)	0,5 (1,0)	1,4 (2,7)	0,7 (1,3)	2,4 (2,8)	1,1 (2,8)	1,0 (2,0)	0,8 (1,3)	2,1 (3,0)
PPI	2,4 (1,2)	1,9 (1,1)	2,2 (1,0)	1,6 (0,8)	1,2 (0,9)	0,9 (0,8)	0,9 (0,8)	1,3 (1,0)	1,5 (1,1)	1,3 (1,2)	1,5 (1,0)	2,0 (1,2)	1,1 (1,2)	1,0 (0,9)	1,5 (1,3)	1,8 (1,2)
Incapacidade	15,4 (4,5)	14,9 (3,6)	15,2 (3,7)	14,1 (4,4)	10,5 (6,2)	10,3 (5,7)	10,2 (5,1)	12,2 (4,3)	11,2 (7,1)	11,3 (5,9)	11,4 (4,9)	12,0 (5,20)	10,5 (7,9)	10,7 (6,3)	10,5 (5,0)	12,0 (6,0)
Percepção Global	-2,3 (2,8)	-1,4 (2,6)	-2,0 (2,8)	-1,5 (2,9)	3,2 (1,5)	3,0 (1,1)	3,5 (0,9)	1,3 (2,9)	2,4 (2,3)	2,3 (2,1)	2,7 (1,5)	0,2 (2,9)	2,8 (2,0)	2,2 (2,1)	2,5 (1,6)	0,7 (2,9)

Intensidade da dor: Escala de avaliação numérica da dor (0-10); Dor sensorial: Versão curta do questionário de McGill, PRI-T: Índice total de dor (0-45), PRI-S: Aspecto sensorial da dor (0-33), PRI-A: Aspecto afetivo da dor (0-12), PPI: Intensidade da dor presente. Altas pontuações da intensidade e aspecto sensorial da dor indicam piora da dor. Incapacidade avaliada pelo questionário de incapacidade de Roland-Morris (0-24). Altas pontuações indicam piora da incapacidade; Percepção global avaliada pela escala de percepção do efeito global (EPG, -5 a +5). Baixas pontuações indicam piora do efeito global. ETCC: Estimulação transcraniana por corrente contínua. EEP: Estimulação elétrica periférica.

5.1 Efeito analgésico imediato

A intensidade da dor foi avaliada no primeiro dia de tratamento imediatamente antes do início das sessões para todos os pacientes. A média dos valores para cada grupo foi considerada como intensidade da dor inicial (pré-tratamento).

Comparações entre os grupos ETCC, EEP e ETCC+EEP com o grupo Sham demonstraram efeitos analgésicos clinicamente importantes (redução de dois pontos na EAN) somente para os grupos EEP e ETCC+EEP. Este efeito ocorreu nas últimas duas sessões (dia 11 e dia 12) em ambos os grupos, EEP e ETCC+EEP (Tabela 3).

A análise gráfica da proporção cumulativa de respondedores demonstrou que o grupo ETCC+EEP apresentou maior proporção de pacientes que atingiram níveis de redução da dor considerados minimamente importante (20%), moderadamente importante (30%) e substancialmente importante (50%) em comparação aos grupos ETCC, EET e Sham (Figura 4A).

Tabela 3. Diferenças estimadas das médias entre os grupos em cada uma das 12 sessões

	Comparado com grupo sham						Comparações entre grupos ativos					
	ETCC		EEP		ETCC+EEP		ETCC+EEP vs ETCC		ETCC+EEP vs EEP		EEP vs ETCC	
	Estimado 95% IC	P	Estimado 95% IC	P	Estimado 95% IC	P	Estimado 95% IC	P	Estimado 95% IC	P	Estimado 95% IC	P
D1	0,0 -1,4 a 1,3	,99	-1,2 -2,6 a 0,1	,07	-0,9 -2,2 a 0,5	,45	-0,9 -2,2 a 0,4	,46	0,3 -1,0 a 0,7	,99	-1,2 -2,5 a 0,1	,08
D2	0,4 -1,3 a 2,0	,99	-0,4 -2,0 a 1,3	,99	-1,0 -2,6 a 0,7	,71	-1,3 -2,9 a 0,3	,16	-0,6 -2,2 a 1,0	,99	-0,7 -2,3 a 0,9	,99
D3	0,1 -1,4 a 1,7	,99	-1,6 -3,1 a 0,0	,04	-1,0 -2,6 a 0,6	,53	-1,1 -2,7 a 0,4	,30	0,6 -1,0 a 2,1	,99	-1,7 -3,2 a -0,2	,02
D4	0,4 -1,3 a 2,1	,99	-0,4 -2,1 a 1,3	,99	0,1 -1,7 a 1,8	,99	-0,3 -2,0 a 1,4	,99	0,5 -1,2 a 2,2	,99	-0,8 -2,5 a 0,9	,99
D5	-0,2 -1,9 a 1,6	,99	-1,2 -3,0 a 0,5	,38	-1,2 -3,0 a 0,6	,44	-1,0 -2,8 a 0,7	,69	0,0 -1,8 a 1,8	,99	-1,1 -2,7 a 0,6	,56
D6	0,9 -0,6 a 2,5	,67	-0,7 -2,2 a 0,9	,99	-0,9 -2,5 a 0,6	,65	-1,9 -3,4 a -0,3	,01	-0,3 -1,8 a 1,3	,99	-1,6 -3,1 a -0,1	,04
D7	0,3 -1,3 a 2,0	,99	-0,5 -2,2 a 1,1	,99	-1,5 -3,2 a 0,1	,09	-1,9 -3,5 a -0,2	,02	-1,0 -2,7 a 0,6	,57	-0,9 -2,5 a 0,8	,98
D8	-0,8 -2,2 a 0,7	,99	-1,6 -3,1 a -0,2	,02	-1,9 -3,4 a -0,4	<,05	-1,2 -2,6 a 0,3	,19	-0,3 -1,8 a 1,1	,99	-0,9 -2,3 a 0,6	,67
D9	-0,7 -2,3 a 0,9	,99	-1,1 -2,6 a 0,4	,25	-1,6 -3,2 a -0,1	,04	-0,9 -2,5 a 0,6	,69	-0,5 -2,0 a 1,0	,99	-0,4 -2,0 a 1,1	,99
D10	0,1 -1,5 a 1,6	,99	-1,2 -2,6 a 0,3	,18	-1,3 -2,9 a 0,2	,12	-1,4 -3,0 a 0,1	,08	-0,2 -1,7 a 1,3	,99	-1,3 -2,8 a 0,2	,15
D11	-1,1 -2,8 a 0,5	,40	-2,2* -3,8 a -0,7	<,05	-2,7* -4,3 a -1,0	<,001	-1,5 -3,2 a 0,1	,07	-0,4 -2,0 a 1,1	,99	-1,1 -2,7 a 0,5	,40
D12	-1,7 -3,4 a 0,1	,07	-2,2* -3,9 a -0,5	<,05	-2,7* -4,5 a -1,0	<,001	-1,1 -2,8 a 0,6	,57	-0,5 -2,2 a 1,2	,99	-0,6 -2,3 a 1,1	,99

ETCC: Estimulação transcraniana por corrente contínua; EEP: Estimulação elétrica periférica. Diferenças estimadas na intensidade da dor entre grupos ativos e simulado estão ajustadas pelas médias da intensidade da dor, ansiedade e depressão (pré-tratamento). Valores negativos indicam redução da dor. Valor de p ajustado pela correção de Bonferroni para múltiplas comparações. *Mínima diferença clinicamente importante de 2 pontos.

Análise gráfica da proporção cumulativa de respondedores

Efeito analgésico imediato

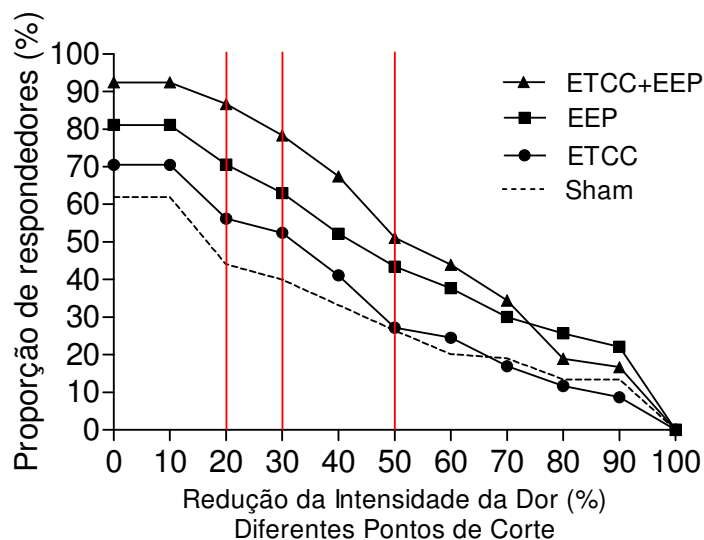


Figura 4A. Análise da proporção cumulativa de respondedores (APCR): Redução da intensidade da dor a partir da avaliação inicial (pré-tratamento) (não ajustada) da 1^a a 12^a sessão. Pontos de corte: < 20% significa mudança clínica minimamente importante; \geq 30% significa mudança clínica moderadamente importante; \geq 50% significa mudança clínica substancialmente importante. ETCC: estimulação transcraniana por corrente contínua; EEP: estimulação elétrica periférica.

5.2 Efeito analgésico em curto, médio e longo prazo

Os resultados do efeito analgésico em curto (quatro semanas), médio (três meses) e longo prazo (seis meses) estão descritos nas tabelas 4, 5 e 6. Comparado ao grupo com estimulação simulada, os grupos ETCC, EEP e ETCC+EEP demonstraram reduções significativas da intensidade da dor após quatro semanas de tratamento. A manutenção do efeito analgésico por três meses foi atingida somente pelo grupo ETCC+EEP. Os resultados do seguimento de seis meses não demonstraram diferenças significativas entre os grupos ativos e simulado.

Em curto prazo, a análise gráfica da proporção cumulativa de respondedores demonstrou que o grupo ETCC+EEP apresentou maior proporção de pacientes que atingiram níveis de redução da dor considerados moderadamente importante (30%) e substancialmente importante (50%) em comparação aos grupos ETCC isolada, EET isolada e Sham (Figura 4B). Em médio prazo, os grupos ETCC+EEP e EEP isolada apresentaram maiores proporções de respondedores em comparação aos grupos ETCC isolada e Sham. Nos pontos de corte de 30 e 50% não houve diferenças entre os grupos ETCC+EEP e EEP isolada (Figura 4C). Em longo prazo, não houve diferença entre os grupos ETCC+EEP, EEP isolada e ETCC isolada (Figura 4D).

Efeito analgésico tardio – 4 semanas

Tabela 4. Diferenças médias estimadas entre os grupos após quatro semanas de tratamento

	Comparado ao grupo sham						Comparações entre os grupos ativos					
	ETCC		EEP		ETCC+EEP		ETCC+EEP vs ETCC		ETCC+EEP vs EEP		EEP vs ETCC	
	Estimado 95% IC	P	Estimado 95% IC	P	Estimado 95% IC	P	Estimado 95% IC	P	Estimado 95% IC	P	Estimado 95% IC	P
Primário												
Intensidade da dor	-1,7 -3,4 a -0,0	,04	-2,2* -3,9 a -0,4	,01	-2,6* -4,4 a -0,9	,00	-0,9 -2,6 a 0,8	,88	-0,4 -2,1 a 1,2	,99	-0,5 -2,2 a 1,2	,99
Secundário												
PRI-T	-1,4 -5,7 a 2,9	,99	0,0 -4,2 a 4,2	,99	-0,3 -4,5 a 3,9	,99	1,0 -3,1 a 5,2	,99	-0,3 -4,4 a 3,8	,99	1,3 -2,8 a 5,4	,99
PRI-S	-0,7 -4,0 a 2,6	,99	-0,1 -3,3 a 3,2	,99	-0,3 -3,5 a 3,0	,99	0,4 -2,8 a 3,6	,99	-0,2 -3,4 a 3,0	,99	0,6 -2,5 a 3,8	,99
PRI-A	-0,7 -2,2 a 0,8	,99	0,0 -1,5 a 1,5	,99	0,0 -1,5 a 1,5	,99	0,6 -0,9 a 2,1	,99	0,0 -1,5 a 1,5	,99	0,7 -0,8 a 2,1	,99
PPI	-0,2 -0,9 a 0,5	,99	-0,4 -1,1 a 0,3	,96	-0,5 -1,2 a 0,2	,45	-0,3 -1,0 a 0,4	,99	-0,1 -0,8 a 0,6	,99	-0,2 -0,9 a 0,5	,99
Incapacidade	-2,9 -6,4 a 0,6	,17	-2,6 -6,1 a 0,8	,25	-3,2 -6,7 a 0,3	,09	-0,3 -3,8 a 3,2	,99	-0,6 -4,0 a 2,9	,99	0,3 -3,2 a 3,7	,99
Percepção Global	1,9 0,4 a 3,4	,01	1,8 0,3 a 3,2	,01	2,3** 0,8 a 3,8	,00	0,4 -1,1 a 1,9	,99	0,6 -0,9 a 2,1	,99	-0,1 -1,6 a 1,3	,99

Intensidade da dor: Escala de avaliação numérica da dor (0-10); Dor sensorial: Versão curta do questionário de McGill, PRI-T: Índice total de dor (0-45), PRI-S: Aspecto sensorial da dor (0-33), PRI-A: Aspecto afetivo da dor (0-12), PPI: Intensidade da dor presente. Altas pontuações da intensidade e aspecto sensorial da dor indicam piora da dor. Incapacidade avaliada pelo questionário de incapacidade de Roland-Morris (0-24). Altas pontuações indicam piora da incapacidade; Percepção global avaliada pela escala de percepção do efeito global (EPG, -5 a +5). Baixas pontuações indicam piora do efeito global. ETCC: Estimulação transcraniana por corrente contínua. EEP: Estimulação elétrica periférica. Diferenças estimadas na intensidade e aspecto sensorial da dor, incapacidade e percepção do efeito global entre grupos ativos e simulado estão ajustadas pelas médias da intensidade da dor, depressão e ansiedade (pré-tratamento). Valores negativos para intensidade da dor indicam redução da dor. Valor de p ajustado com correção de Bonferroni para múltiplas comparações. *Mínima diferença clinicamente importante de 2 pontos para escala numérica de intensidade da dor. **Mínima diferença clinicamente importante de 2 unidades para escala de percepção global.

Análise gráfica da proporção cumulativa de respondedores

Efeito analgésico tardio – 4 semanas

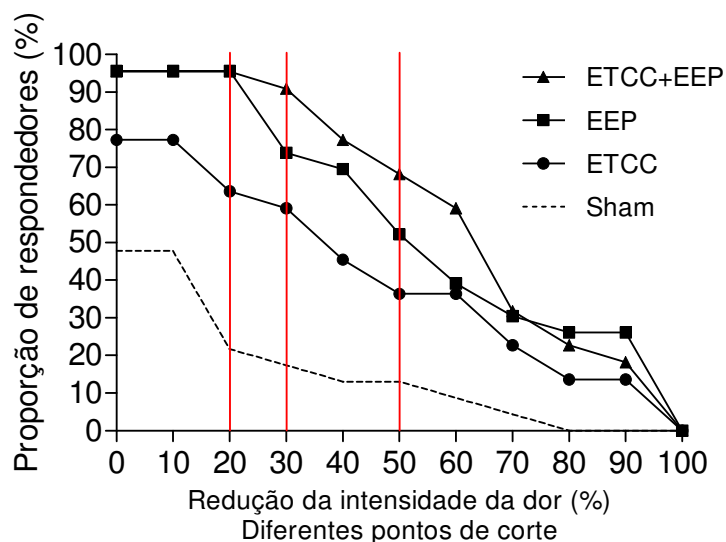


Figura 4B. Análise da proporção cumulativa de respondedores (APCR): Redução da intensidade da dor a partir da avaliação inicial (pré-tratamento) (não ajustada) após quatro semanas de tratamento. Pontos de corte: < 20% significa mudança clínica minimamente importante; $\geq 30\%$ significa mudança clínica moderadamente importante; $\geq 50\%$ significa mudança clínica substancialmente importante. ETCC: estimulação transcraniana por corrente contínua; EEP: estimulação elétrica periférica.

Efeito analgésico tardio – 3 meses

Tabela 5. Diferenças estimadas entre os grupos após três meses de tratamento

	Comparado ao grupo sham						Comparações entre os grupos ativos					
	ETCC		EEP		ETCC+EEP		ETCC+EEP vs ETCC		ETCC+EEP vs EEP		EEP vs ETCC	
	Estimado 95% IC	P	Estimado 95% IC	P	Estimado 95% IC	P	Estimado 95% IC	P	Estimado 95% IC	P	Estimado 95% IC	P
Primário												
Intensidade da dor	-0,8 -2,8 a -1,2	,99	-1,8 -4,0 a 0,3	,12	-2,2* -4,3 a -0,1	,04	-1,4 -3,4 a 0,6	,38	-0,3 -2,3 a 1,6	,99	-1,1 -3,1 a 1,0	,97
Secundário												
PRI-T	-2,8 -8,5 a 2,8	,99	-1,8 -7,3 a 3,7	,99	-3,7 -9,2 a 1,9	,47	-0,8 -6,4 a 4,8	,99	-1,8 -7,4 a 3,7	,99	1,0 -4,5 a 6,5	,99
PRI-S	-0,6 -5,0 a 3,9	,99	-0,5 -4,9 a 3,8	,99	-1,7 -6,1 a 2,7	,99	-1,1 -5,5 a 3,3	,99	-1,2 -5,5 a 3,2	,99	0,1 -4,3 a 4,4	,99
PRI-A	-2,1* -3,8 a -0,3	,01	-1,2 -2,9 a 0,6	,44	-1,9 -3,6 a -0,1	,03	0,2 -1,5 a 1,9	,99	-0,7 -2,4 a 1,0	,99	0,9 -0,8 a 2,6	,93
PPI	-0,6 -1,5 a 0,3	,58	-0,7 -1,6 a 0,1	,17	-0,6 -1,5 a 0,3	,38	-0,1 -0,9 a 0,8	,99	0,1 -0,8 a 1,0	,99	-0,1 -1,0 a 0,7	,99
Incapacidade	-1,9 -5,3 a 1,4	,77	-1,3 -4,6 a 1,9	,99	-1,9 -5,3 a 1,4	,75	0,0 -3,3 a 3,3	,99	-0,6 -3,9 a 2,7	,99	0,6 -2,7 a 3,9	,99
Percepção Global	2,1** 0,2 a 4,0	,02	1,9 0,0 a 3,8	,04	2,5** 0,6 a 4,4	,00	0,4 -1,5 a 2,2	,99	0,6 -1,2 a 2,4	,99	-0,2 -2,1 a 1,6	,99

Intensidade da dor: Escala de avaliação numérica da dor (0-10); Dor sensorial: Versão curta do questionário de McGill, PRI-T: Índice total de dor (0-45), PRI-S: Aspecto sensorial da dor (0-33), PRI-A: Aspecto afetivo da dor (0-12), PPI: Intensidade da dor presente. Altas pontuações da intensidade e aspecto sensorial da dor indicam piora da dor. Incapacidade avaliada pelo questionário de incapacidade de Roland-Morris (0-24). Altas pontuações indicam piora da incapacidade; Percepção global avaliada pela escala de percepção do efeito global (EPG, -5 a +5). Baixas pontuações indicam piora do efeito global. ETCC: Estimulação transcraniana por corrente contínua. EEP: Estimulação elétrica periférica. Diferenças estimadas na intensidade e aspecto sensorial da dor, incapacidade e percepção do efeito global entre grupos ativos e simulado estão ajustadas pelas médias da intensidade da dor, depressão e ansiedade (pré-tratamento). Valores negativos para intensidade da dor indicam redução da dor. Valor de p ajustado com correção de Bonferroni para múltiplas comparações. *Mínima diferença clinicamente importante de 2 pontos para escala numérica de intensidade da dor. **Mínima diferença clinicamente importante de 2 unidades para escala de percepção global.

Análise gráfica da proporção cumulativa de respondedores

Efeito analgésico tardio – 3 meses

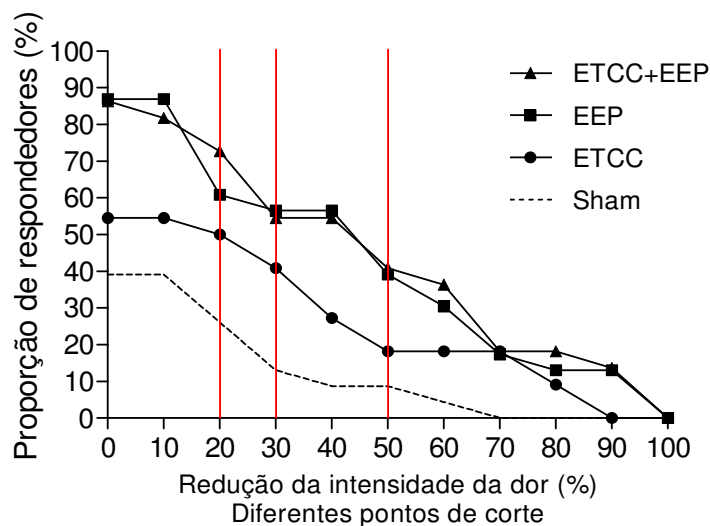


Figura 4C. Análise da proporção cumulativa de respondedores (APCR): Redução da intensidade da dor a partir da avaliação inicial (pré-tratamento) (não ajustada) após três meses de tratamento. Pontos de corte: < 20% significa mudança clínica minimamente importante; $\geq 30\%$ significa mudança clínica moderadamente importante; $\geq 50\%$ significa mudança clínica substancialmente importante. ETCC: estimulação transcraniana por corrente contínua; EEP: estimulação elétrica periférica.

Efeito analgésico tardio – 6 meses

Tabela 6. Diferenças estimadas das médias entre os grupos após seis meses de tratamento

	Comparado ao grupo sham						Comparações entre os grupos ativos					
	ETCC		EEP		ETCC+EEP		ETCC+EEP vs ETCC		ETCC+EEP vs EEP		EEP vs ETCC	
	Estimado 95% IC	P	Estimado 95% IC	P	Estimado 95% IC	P	Estimado 95% IC	P	Estimado 95% IC	P	Estimado 95% IC	P
Primário												
Intensidade da dor	-1,1 -3,2 a 1,1	,99	-0,5 -2,7 a 1,8	,99	-1,2 -3,4 a 1,0	,92	-0,1 -2,3 a 2,0	,99	-0,7 -2,8 a 1,4	,99	0,6 -1,5 a 2,8	,99
Secundário												
PRI-T	-0,5 -7,0 a 6,0	,99	-1,8 -8,1 a 4,6	,99	-1,9 -8,3 a 4,5	,99	-1,4 -7,8 a 5,1	,99	-0,1 -6,5 a 6,3	,99	-1,3 -7,6 a 5,1	,99
PRI-S	0,5 -4,5 a 5,5	,99	-0,4 -5,3 a 4,4	,99	-0,4 -5,3 a 4,6	,99	-0,9 -5,8 a 4,1	,99	0,1 -4,8 a 5,0	,99	-1,0 -5,8 a 3,9	,99
PRI-A	0,1 -1,3 a 1,5	,99	-0,8 -1,0 a -0,6	,00	-0,1 -0,4 a 0,2	,99	-0,2 -1,5 a 1,1	,99	0,7 0,2 a 1,2	,00	-0,9 -2,5 a 0,7	,74
PPI	-1,0 -1,9 a -0,1	,02	-0,8 -1,6 a 0,0	,05	-0,6 -1,5 a 0,2	,29	0,4 -0,5 a 1,2	,99	0,2 -0,6 a 1,0	,99	0,2 -0,7 a 1,0	,99
Incapacidade	-2,7 -6,3 a 1,0	,31	-1,6 -5,2 a 2,0	,99	-2,7 -6,4 a 0,9	,27	-0,1 -3,7 a 3,6	,99	-1,1 -4,7 a 2,5	,99	1,1 -2,5 a 4,6	,99
Percepção Global	2,2** 0,3 a 4,0	,01	1,5 -0,3 a 3,3	,15	1,9 0,1 a 3,8	,03	-0,2 -2,1 a 1,6	,99	0,4 -1,4 a 2,2	,99	-0,6 -2,5 a 1,2	,99

Intensidade da dor: Escala de avaliação numérica da dor (0-10); Dor sensorial: Versão curta do questionário de McGill, PRI-T: Índice total de dor (0-45), PRI-S: Aspecto sensorial da dor (0-33), PRI-A: Aspecto afetivo da dor (0-12), PPI: Intensidade da dor presente. Altas pontuações da intensidade e aspecto sensorial da dor indicam piora da dor. Incapacidade avaliada pelo questionário de incapacidade de Roland-Morris (0-24). Altas pontuações indicam piora da incapacidade; Percepção global avaliada pela escala de percepção do efeito global (EPG, -5 a +5). Baixas pontuações indicam piora do efeito global. ETCC: Estimulação transcraniana por corrente contínua. EEP: Estimulação elétrica periférica. Diferenças estimadas na intensidade e aspecto sensorial da dor, incapacidade e percepção do efeito global entre grupos ativos e simulado estão ajustadas pelas médias da intensidade da dor, depressão e ansiedade (pré-tratamento). Valores negativos para intensidade da dor indicam redução da dor. Valor de p ajustado com correção de Bonferroni para múltiplas comparações. *Mínima diferença clinicamente importante de 2 pontos para escala numérica de intensidade da dor. **Mínima diferença clinicamente importante de 2 unidades para escala de percepção global.

Análise gráfica da proporção cumulativa de respondedores

Efeito analgésico tardio – 6 meses

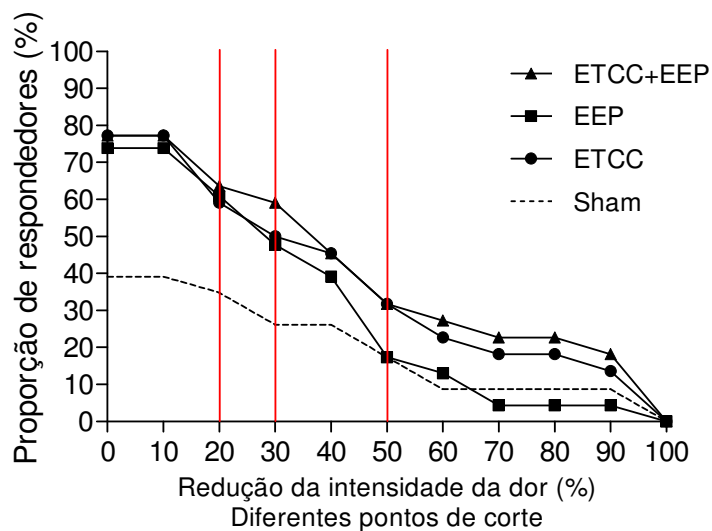


Figura 4D. Análise da proporção cumulativa de respondedores (APCR): Redução da intensidade da dor a partir da avaliação inicial (pré-tratamento) (não ajustada) após seis meses de tratamento. Pontos de corte: < 20% significa mudança clínica minimamente importante; \geq 30% significa mudança clínica moderadamente importante; \geq 50% significa mudança clínica substancialmente importante. ETCC: estimulação transcraniana por corrente contínua; EEP: estimulação elétrica periférica.

5.3 Aspecto sensorial e afetivo da dor

A versão curta do questionário McGill não demonstrou mudanças significativas e clinicamente importantes após quatro semanas em nenhum dos grupos ativos quando comparados ao grupo sham (Tabela 4). No terceiro mês de seguimento os grupos ETCC e ETCC+EEP apresentaram reduções significativas no domínio aspecto afetivo da dor (PRI-A) (MD = -2,1 IC95% = -3,8 a -0,3 e MD = -1,9 IC95% = -3,6 a -0,1, respectivamente) (Tabela 5). Seis meses após os tratamentos os grupos ETCC e EEP apresentaram mudanças significativas nos domínios intensidade presente da dor e aspecto afetivo, respectivamente, mas sem atingirem mudanças clinicamente importantes (Tabela 6).

5.4 Incapacidade

O questionário de Roland Morris não mostrou mudanças clinicamente importantes na incapacidade entre os grupos ativos e simulado após quatro semanas, três e seis meses de tratamento (Tabelas 4, 5 e 6).

5.5 Percepção Global

A escala de percepção global mostrou diferenças significativas entre os grupos ativos e simulado após quatro semanas de tratamento. No entanto, mudanças clinicamente importantes foram encontradas somente no grupo ETCC+EEP (Tabela 4). Após três meses de tratamento somente os grupos

ETCC+EEP e ETCC isolada apresentaram diferenças clinicamente importantes em relação ao grupo simulado (Tabela 5). Ao final de seis meses, somente o grupo ETCC manteve a diferença clinicamente importante (Tabela 6).

5.6 Efeitos adversos

Efeitos e sintomas adversos considerados desagradáveis pelos pacientes estão descritos na tabela 7. Durante o tratamento, a maioria dos pacientes relataram, ao menos uma vez, sensações de coceira e formigamento na testa e couro cabeludo. Na região lombar, o formigamento foi a sensação mais prevalente. Um único caso de náusea com intensidade moderada foi registrado. Esta paciente, alocada para o tratamento combinado (ETCC+EEP), relatou episódios de vômito em casa após as duas primeiras sessões. Quando questionada sobre a possibilidade de relação dos sintomas de náusea com o tratamento a mesma respondeu como provável.

Entre os participantes 34,8% (32/92) relataram alívio de cefaleias, melhora da qualidade do sono e sensação de relaxamento do corpo após as intervenções. Como estas não eram variáveis do estudo, não foram computadas para análise.

Tabela 7. Efeitos e sintomas adversos relatados em 1074 sessões*

Queixas	Intensidade - n° sessões (%)			
	Ausente	Leve	Moderada	Grave
Dor de cabeça	1021 (95,1)	40 (3,7)	12 (1,1)	1 (0,1)
Dor no pescoço	1064 (99,1)	7 (0,7)	3 (0,3)	-----
Dor no couro cabeludo	1073 (99,9)	1 (0,1)	-----	-----
Dor lombar	1064 (99,1)	4 (0,4)	6 (0,6)	-----
Formigamento	968 (90,1)	82 (7,6)	24 (2,2)	-----
Coceira	979 (91,2)	68 (6,3)	23 (2,1)	4 (0,4)
Vermelhidão	1063 (99,0)	10 (0,9)	1 (0,1)	-----
Sensação de queimação	1069 (99,5)	5 (0,5)	-----	-----
Sono	1021 (95,1)	33 (3,1)	17 (1,6)	3 (0,3)
Dificuldade de concentração	1069 (99,5)	5 (0,5)	-----	-----
Náusea	1058 (98,5)	8 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)
Mudança de humor	1074 (100)	-----	-----	-----

*Noventa e dois pacientes realizaram 1074 sessões (97,3%) das 1104 sessões previstas. Protocolo de 12 sessões para cada paciente, três vezes por semana durante quatro semanas.

5.7 Satisfação dos pacientes com o atendimento

De uma forma geral, os pacientes se mostraram muito satisfeitos com o atendimento recebido pelo fisioterapeuta e retornariam a clinica para serviços futuros ou tratamentos. Em cada fator avaliado, as questões referentes à relação fisioterapeuta-paciente foram as que apresentaram maiores pontuações, independentemente do tratamento realizado (Tabela 8).

Tabela 8: Satisfação dos pacientes com atendimento da fisioterapia (MedRisk)

Fatores/Questões	ETCC (n=23)	EEP (n=23)	ETCC+EEP (n=23)	SHAM (n=23)
Interpessoal				
A recepcionista foi cortês	2,6 ± 2,4	2,3 ± 2,5	2,7 ± 2,4	2,6 ± 2,6
O processo de registro foi adequado	4,7 ± 0,6	5,0 ± 0,2	4,8 ± 0,5	4,9 ± 0,3
A sala de espera era confortável	2,3 ± 1,9	3,0 ± 1,9	3,0 ± 1,9	3,3 ± 2,0
Meu fisioterapeuta me tratou respeitosamente	5,0 ± 0,2	5,0 ± 0,0	5,0 ± 0,0	5,0 ± 0,0
Os funcionários da clínica foram respeitosos	2,7 ± 2,5	2,2 ± 2,5	2,3 ± 2,5	3,3 ± 2,4
A clínica e suas dependências estavam limpas	4,3 ± 0,9	4,3 ± 1,2	4,4 ± 0,9	4,8 ± 0,5
Conveniência e Eficiência				
Os horários de atendimento foram convenientes	4,5 ± 1,3	4,7 ± 1,0	4,8 ± 0,5	4,8 ± 0,9
Meu fisioterapeuta me explicou cuidadosamente os tratamentos que eu recebi	4,9 ± 0,3	5,0 ± 0,2	5,0 ± 0,0	4,9 ± 0,3
Meu fisioterapeuta respondeu a todas as minhas questões	5,0 ± 0,2	5,0 ± 0,2	5,0 ± 0,0	5,0 ± 0,2
Educação do Paciente				
Meu fisioterapeuta aconselhou-me sobre formas de evitar futuros problemas	4,8 ± 0,5	4,4 ± 1,4	4,7 ± 0,9	4,6 ± 1,0
Meu fisioterapeuta forneceu-me instruções detalhadas sobre meu programa de exercícios para casa	2,6 ± 1,9	2,4 ± 1,9	2,7 ± 1,9	2,3 ± 1,9
Globais				
De uma forma geral eu estou completamente satisfeito com os serviços que eu recebi do meu fisioterapeuta	4,9 ± 0,4	4,7 ± 0,5	4,9 ± 0,3	4,7 ± 0,4
Eu retornaria a esta clínica para futuros serviços ou tratamento	4,9 ± 0,4	4,7 ± 0,4	4,9 ± 0,3	4,7 ± 0,4

ETCC: Estimulação transcraniana por corrente contínua; EEP: Estimulação elétrica periférica; Sham: Estimulação simulada; Valores expressos em termos de média e desvio padrão.

5.8 Consumo de Medicamentos

O consumo de medicamentos foi registrado em cada sessão de atendimento. Os pacientes foram questionados sobre o consumo de medicamentos no dia do atendimento bem como 24h antes. Todos os participantes foram orientados a manter a medicação conforme a prescrição médica. Durante as 1074 sessões de atendimento, os pacientes relataram o uso de fármacos em 122 sessões (11,3%). Os fármacos mais comumente utilizados foram paracetamol 500mg (analgésico), ibuprofeno 300mg e diclofenaco sódico 50mg (anti-inflamatório), amitriptilina 25mg (antidepressivo) e ciclobenzaprina 10mg (relaxante muscular). O tipo e a dose dos fármacos estão descritos na tabela 9.

Tabela 9. Consumo de medicamentos durante as sessões de intervenção

Fármaco	n (%)	Dosagem (mg)
Analgésicos	57 (5,3)	534,62 ± 137,72
Antiinflamatórios não hormonais	41 (3,8)	323,17 ± 158,15
Opióides	-----	-----
Antidepressivos	8 (0,7)	25,00 ± 0,00
Relaxante muscular	16 (1,5)	14,17 ± 8,61

Valores de dosagem expressos em termos de média e desvio padrão.

5.9 Custos Diretos do Tratamento

Os custos diretos e relativos estão descritos na tabela 10. O custo total das 1074 sessões realizadas, o custo por paciente e por sessão foi de R\$6.753,40; R\$73,40 e R\$1,44, respectivamente.

Tabela 10. Custos do tratamento da dor lombar com ETCC e EEP

Investimento/Item	Quantidade	Custo Unitário (R\$)	Total (R\$)
Formação profissional			
Curso de Neuromodulação	01	2.200,00	2.200,00
Curso de Atualização (ETCC)	01	400,00	400,00
Material permanente			
Equipamento para ETCC	02	874,00	1.748,00
Equipamento para EEP	02	428,00	856,00
Material de consumo			
Eletrodo adesivo	15	44,90	673,50
Eletrodo vegetal	15	18,00	270,00
Eletrodo silicone	15	7,18	107,70
Tiras de velcro	04	3,00	12,00
Solução fisiológica (250ml)	25	2,90	72,50
Bateria alcalina 9V	35	11,82	413,70
CUSTO TOTAL			6.753,40
CUSTO RELATIVO			
Custo/Paciente ¹			73,40
Custo/Sessão ²			6,28
Custo/Sessão (excluindo custo de formação profissional)			3,86
Custo/Sessão (somente materiais de consumo)			1,44
Repasse do SUS/Sessão ³			4,67

ETCC: Estimulação transcraniana por corrente contínua; EEP: Estimulação elétrica periférica; SUS: Sistema único de Saúde. ¹Referente a 92 pacientes atendidos. ²Referente a 1074 sessões realizadas. ³DATASUS.

6 DISCUSSÃO

O objetivo principal desse experimento foi investigar se a ETCC combinada com a EEP é mais eficaz no alívio da dor do que a aplicação das estimulações elétricas isoladas em pacientes com dor lombar crônica não específica. Ao final das quatro semanas de tratamento todos os grupos ativos (ETCC, EEP e ETCC+EEP) apresentaram redução estatisticamente significativa na intensidade da dor. No entanto, a mínima diferença clinicamente importante foi atingida somente pela ETCC+EEP e EEP. Somente a combinação de ETCC+EEP foi capaz de manter a redução da intensidade da dor em níveis clinicamente importantes por até três meses. Após seis meses de seguimento os resultados não mostraram diferenças entre os grupos ativos e grupo simulado. Embora os resultados destes dois tratamentos tenham sido similares em relação à intensidade da dor, clinicamente a quantidade de respondedores foi maior na combinação de ETCC+EEP. A ETCC isolada não mostrou efeito clínico na redução da dor.

De acordo com nossa revisão, este é o primeiro ensaio clínico randomizado e duplo-cego a investigar a eficácia analgésica da estimulação transcraniana por corrente contínua combinada com a estimulação periférica em pacientes com dor lombar crônica inespecífica. Ensaio clínico cruzados prévios com uma única sessão obtiveram 37% de redução da dor com ETCC+EEP comparado à condição pré-intervenção para o tratamento de dor neurogênica no braço (16% para ETCC isolada)³¹ e 25% de redução para dor lombar recorrente (22% ETCC,

22% EEP e 6,4% para Sham)³². Ambos os estudos atingiram níveis estatisticamente significativos para o alívio da dor, no entanto, reduções clinicamente importantes com ETCC foram observadas somente no estudo de Schabrun e colaboradores³².

Os mecanismos de ação da ETCC associada à EEP não estão totalmente claros. É possível que os efeitos das duas técnicas possam ser somados, potencializando assim o seu efeito analgésico. Uma das possibilidades de potencialização do efeito analgésico pela combinação das técnicas está ligada ao fenômeno de metaplasticidade. A ETCC anódica em M1 aumenta o potencial evocado motor através de um efeito excitatório²⁶. Por outro lado, recentes estudos sugerem que a EEP de alta frequência no nível sensorial reduz o potencial evocado motor (PEM) e a excitabilidade cortical^{28,29}. A combinação de uma técnica de inibição (EEP de alta frequência no nível sensorial) com outra de facilitação da excitabilidade neuronal (ETCC anódica) pode resultar em maior amplitude de estímulo e seus efeitos neuroplásticos no córtex motor podem potencializar o efeito das técnicas isoladas.

Este conceito proveniente dos princípios da plasticidade homeostática com aplicações neuromodulatórias sequenciais¹⁰⁹ também pode ser aplicado usando-se técnicas neuromodulatórias concomitantes¹¹⁰, como no nosso estudo. A modulação do limiar de plasticidade sináptica com ETCC+EEP parece ser capaz de otimizar o efeito neurofisiológico destas duas técnicas em direção ao aumento da excitabilidade neuronal e maior eficácia analgésica²¹.

Os nossos resultados demonstraram benefícios clinicamente importantes da ETCC+EEP para o alívio da dor, sustentados por até três meses pós-

intervenção. A redução da dor em níveis clinicamente importantes com ETCC+EEP, ETCC e EEP encontrados por Schabrun e colaboradores não se sustentaram no seguimento de três dias pós-intervenção. A redução da dor, comparada a condição pré-intervenção, mostrou uma redução de 13.6%, 9.1%, 4.5% e 2.7% na dor para ETCC+EEP, ETCC, EEP e Sham, respectivamente³².

Diferenças entre os nossos resultados e de estudos prévios podem ser atribuídas, em parte, ao desenho experimental utilizado. No presente estudo optamos por um regime de tratamento mais factível na prática clínica, onde os pacientes frequentam os serviços de reabilitação duas ou três vezes por semana em dias alternados, ao invés de cinco dias consecutivos. Como os parâmetros de estimulação se mantiveram similares a estudos prévios^{16,105}, a explicação mais razoável para o efeito parece ser o maior número de semanas de aplicação. O nosso estudo envolveu um dos maiores períodos de tratamento com neuromodulação através de correntes elétricas para a dor^{16,63,111}, mas mantendo um regime viável na prática clínica. A demonstração de um efeito analgésico significativo pode abrir uma nova janela para o uso clínico destas técnicas.

Também é possível que a adição das duas técnicas tenha levado a uma potencialização do efeito opióide de cada uma delas, isoladamente. A EEP produz uma inibição segmentar via controle do portão⁷⁸ e inibição descendente via mecanismos δ -opioides^{79,112}. Na ETCC, correntes polarizadas são capazes de induzir mudanças no potencial de membrana neuronal e na excitabilidade em células e fibras além do período de estimulação^{26,27}. Modificações na excitabilidade cortical promovidas pela ETCC atuam via liberação de opioides endógenos no córtex cingulado anterior médio e na substância cinzenta

periaquedutal²³, agindo por mecanismos μ -opioides¹¹³. É possível também que a estimulação do córtex motor possa inibir neurônios sensoriais talâmicos e aumentar a atividade de neurônios da substância cinzenta periaquedutal, modulando a inibição descendente da dor²⁵. Desta forma, é possível que agindo conjuntamente elas tenha levado a uma ativação opióide mais intensa, via mecanismos μ e δ -opioides, porém isto precisa ser demonstrado em estudos futuros.

No nosso estudo, o uso de ETCC anódica em M1 de forma isolada não mostrou efeito analgésico. Diferenças no programa de tratamento podem ter influenciado os resultados da ETCC. O nosso protocolo de 12 sessões não consecutivas difere dos protocolos de cinco sessões consecutivas previamente descritas na literatura^{13,15,103,104}. Embora tenhamos aplicado mais do que o dobro do número de sessões e em condições mais próximas da rotina de prática clínica, a falta de sequência pode ter prejudicado o efeito acumulativo desta técnica em específico¹¹⁴. No entanto, estudos recentes mostraram que, mesmo aplicada consecutivamente, a ETCC falhou em induzir o alívio da dor crônica^{18-20,115}. A natureza fortemente biopsicossocial e/ou mecânica da dor lombar crônica podem explicar estes resultados. Nestas situações intervenções cognitivas associadas a exercícios podem demonstrar efeitos superiores a muitos tratamentos passivos, incluindo a eletroterapia.

Dois estudos atuais de metanálise demonstraram resultados controversos sobre a evidência da ETCC para o tratamento da dor crônica^{16,17}. A falta de homogeneidade nas técnicas e nos desfechos associados à variabilidade individual parecem ser motivos da controvérsia. No tocante a técnica em si, a alta

variabilidade na resposta neurofisiológica, além da baixa focalidade, são fatores que podem impactar significativamente na mudança da excitabilidade e plasticidade neuronal induzida pela ETCC. As causas da alta variabilidade não estão totalmente elucidadas, mas alguns fatores têm sido apontados como modificadores da excitabilidade cortical. Entre eles estão o sedentarismo, a idade, o nível de atenção, o gênero, o uso de fármacos de ação central, fatores genéticos e período do dia⁶⁶.

Além destes fatores, o tipo de patologia que originou o processo de cronificação da dor, o tempo de lesão/dor, o regime de tratamento (nº e sequência de sessões) e a parametrização da ETCC (densidade e intensidade da corrente, tempo de estimulação, montagem e tamanho dos eletrodos) também podem influenciar significativamente a excitabilidade cortical induzida pela ETCC. Tomados em conjunto, estes fatos indicam a necessidade de mais estudos com desenho experimental de boa qualidade, considerando subgrupos de indivíduos de acordo com os fatores de individualidade e em conformidade com as declarações do CONSORT¹¹⁶.

As variáveis secundárias, em geral, apresentaram mudanças clinicamente importantes no aspecto sensorial e afetivo da dor e percepção de recuperação, mas não foram coerentes com a redução da intensidade da dor em nenhum dos tratamentos. O aspecto afetivo da dor demonstrou redução clinicamente importante somente para ETCC no terceiro mês pós-tratamento. A percepção de recuperação dos pacientes avaliada pela EPG apresentou mudanças estatisticamente significativas após quatro semanas nos grupos ETCC, EEP e ETCC+EEP. Contudo, diferenças clinicamente importantes em relação ao grupo

Sham ocorreram somente no grupo ETCC+EEP. O seguimento de três meses apontou diferenças importantes somente nos grupos ETCC e ETCC+EEP, com manutenção da melhora por seis meses somente no grupo ETCC. O fato do grupo ETCC não apresentar melhora clinicamente importante após quatro semanas de tratamento, e sim com três e seis meses, dificulta a interpretação e conclusão destes achados. Esta incoerência nos resultados põe em cheque a acurácia da EPG para avaliações em médio e longo prazo. De fato, estudos recentes demonstraram que a validade de avaliações de percepção global é influenciada negativamente ao longo do tempo^{117,118}.

Embora a intenção primária das intervenções realizadas fosse o alívio da dor a ausência de efeito na incapacidade não foi esperada. É possível que alguns pacientes tenham tido dificuldade em associar a redução da dor com a melhora nas atividades apontadas pelo questionário. Mais de 60% dos nossos pacientes tinham o ensino fundamental como maior nível de escolaridade e somente 7% concluíram o ensino superior. É possível também que percepções, crenças e outros fatores psicológicos podem ter influenciado nos escores de incapacidade^{119,120}. Finalmente, é possível que o tratamento neuromodulatório deva ser acrescido de exercícios para haver impacto na recuperação da função. Sob o ponto de vista econômico, o protocolo proposto revelou-se extremamente vantajoso principalmente quando se compara com os custos do tratamento medicamentoso e os riscos inerentes ao seu uso prolongado. O custo de R\$1,44 para cada sessão, considerando somente os materiais de consumo, pode representar um interessante recurso terapêutico para o manejo da dor lombar crônica, principalmente em países em desenvolvimento. No Brasil, onde os

serviços de saúde conveniados ao SUS recebem aproximadamente R\$4,67 pela sessão de fisioterapia, a técnica de ETCC combinada com EEP poderia ser uma opção de tratamento viável. No entanto, custos de transporte, alimentação e absenteísmo dos pacientes bem como gastos com energia, água e remuneração dos profissionais de saúde não foram registrados, o que pode elevar consideravelmente os custos de tratamento da dor lombar crônica.

Em resumo, os nossos resultados evidenciam a eficácia analgésica da ETCC+EEP para o alívio da dor em pacientes com dor lombar crônica inespecífica. A superioridade da ETCC+EEP sobre as aplicações isoladas de ETCC e EEP, demonstradas pelo maior efeito analgésico imediato e em curto e médio prazo e também pela maior proporção de respondedores, indica uma possível ação sinérgica e aditiva destas técnicas neuromodulatórias. Além disso, a boa tolerabilidade e a baixa ocorrência de efeitos adversos sugerem que esta combinação pode ser uma ferramenta terapêutica eficaz e segura no manejo conservador da dor lombar crônica inespecífica. Devido ao baixo custo dos equipamentos e excelente portabilidade, profissionais da saúde podem lançar mão da combinação destas técnicas como mais um recurso terapêutico dentro do arsenal de possibilidades de analgesia conservadora.

Limitações

Neste estudo nós não realizamos a análise de subgrupos. O agrupamento de pacientes com características clínicas semelhantes pode classificar melhor os pacientes de acordo com os tratamentos mais benéficos¹²¹. Porém, o objetivo primário do nosso estudo foi verificar a eficácia analgésica das técnicas de estimulação cerebral e periférica e não em quais grupos estas técnicas teriam melhor resultado. Além disso, a análise de subgrupos poderia diminuir sensivelmente a amostra e comprometer o poder estatístico dos resultados.

Os resultados no alívio da dor em curto prazo podem ter sido influenciados pela alta pontuação na satisfação dos pacientes com o atendimento da fisioterapia, em especial a relação fisioterapeuta-paciente, que obteve pontuação máxima no questionário de satisfação MedRisk (Tabela 8).

Outra limitação do nosso estudo foi a utilização de instrumentos somente subjetivos de avaliação da intensidade da dor. No entanto, testes sensoriais quantitativos também permeiam a subjetividade do paciente. Mais ainda, escalas e questionários de auto avaliação são amplamente aceitos e utilizados em ensaios clínicos e também recomendados por diferentes grupos de pesquisa⁹⁴.

Perspectivas futuras

Estudos futuros são necessários para confirmar o efeito aditivo e sinérgico da ETCC e EEP no alívio da dor em diferentes populações com lombar crônica não específica. É possível que a combinação simultânea destas técnicas aliada a uma abordagem mais pragmática e multidisciplinar possa resultar ainda em melhores resultados para o tratamento da dor crônica. Exercícios também devem ser acrescentados, para se avaliar se as estratégias neuromodulatórias podem abrir uma janela de plasticidade para que os exercícios sejam mais efetivos.

7 Conclusões

Os resultados deste estudo sugerem que a aplicação de 12 sessões, três vezes por semana em dias alternados, tanto de ETCC combinada simultaneamente com EEP quanto de EEP isolada são eficazes para o alívio imediato e em curto prazo da dor em pacientes com dor lombar crônica não específica. Em médio prazo, somente a combinação de ETCC e EEP manteve o alívio da dor em níveis clinicamente importantes. A ETCC+EEP também resultou em maior proporção de pacientes com redução clinicamente importante da dor, indicando um possível efeito sinérgico e aditivo destas duas técnicas de neuromodulação. Os nossos resultados não apoiam o uso da ETCC, no regime de tratamento utilizado, para o alívio da dor em pacientes com dor lombar crônica.

ANEXO 1 – Aprovação da Comissão de Ética



APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 09/10/2013, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 308/13 intitulado: **“TRATAMENTO DA DOR LOMBAR CRÔNICA NÃO ESPECÍFICA COM ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA CEREBRAL E PERIFÉRICA: ENSAIO CLÍNICO ALEATORIZADO, DUPLO-CEGO, FATORIAL.”** apresentado pelo Departamento de FISIOTERAPIA, FONOAUDIOLOGIA E TERAPIA OCUPACIONAL

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Sílvia Maria Amado João

Pesquisador (a) Executante: Fuad Ahmad Hazime

CEP-FMUSP, 10 de Outubro de 2013.

**Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa**

ANEXO 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Prezado(a) Participante:

O(A) senhor(a) esta sendo convidado(a) para participar de uma pesquisa que envolve duas técnicas de tratamento para dor lombar crônica. As informações que seguem estão sendo fornecidas para sua participação voluntária nesta pesquisa cujo título é “Tratamento da dor lombar crônica não específica com estimulação elétrica cerebral e periférica: ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, fatorial”.

Objetivos do estudo: Avaliar a eficácia terapêutica da estimulação transcraniana por corrente contínua, em comparação ou associação com a estimulação elétrica nervosa transcutânea no tratamento da dor lombar crônica não específica. Segue abaixo as fases da pesquisa:

1ª Fase: Entendimento e decisão em participar da pesquisa

Explicação sobre os objetivos e procedimentos utilizados na pesquisa. Preenchimento da ficha de avaliação, que conterà informações como: dados pessoais, características antropométricas, história do quadro da dor, e condições para sua participação.

2ª Fase: Avaliação

(1) Avaliação da intensidade e características da sua dor na coluna; (2) Avaliação das suas limitações para realizar atividades cotidianas por causa da dor na coluna; (3) A sua percepção sobre a melhora por causa do tratamento; sintomas e efeitos colaterais durante o tratamento.

3ª Fase: Tratamento

O Fisioterapeuta que fará a sua avaliação irá sortear um número que determinará qual tratamento o(a) senhor(a) foi atendido(a): Estimulação cerebral e periférica verdadeiras, Estimulação cerebral verdadeira e periférica simulada, Estimulação cerebral simulada e periférica verdadeira ou Estimulação cerebral e periférica simuladas.

4ª Fase: Reavaliação e Acompanhamento

Quando terminar o seu tratamento, o senhor(a) foi convidado(a) a participar novamente da fase 1, para avaliarmos o efeito do tratamento na sua dor de coluna. Para avaliarmos se a melhora do(a) senhor(a) foi de curta ou longa duração você foi convidado(a) a participar novamente da fase 1 após 1 semana, 4 semanas, 12 semanas e 24 semanas após o fim do seu tratamento.

O presente estudo é orientado pela Profa. Dra. Sílvia Maria Amado João e realizado pelo aluno de doutorado em Ciências da Reabilitação da Universidade de São Paulo (USP) Fuad Ahmad Hazime, fisioterapeuta registrado no Conselho Regional de Fisioterapia do estado de São Paulo sob número 44424-F. Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados coletados somente para esta pesquisa.

De acordo com a resolução 196/96 – que versa sobre pesquisa envolvendo seres humanos, cujo teor assegura-me o direito de anonimato e sigilo das informações, liberdade de recusar ou retirar esse consentimento em qualquer fase da pesquisa, ter acesso aos dados coletados, e ter respeitado meus valores culturais, sociais, morais, religioso e ético, concordo em participar e consinto a divulgação da presente pesquisa acadêmica.

Eu discuti com a Dra. Sílvia Maria Amado João sobre a minha decisão em participar nesse estudo e de acordo com o que me foi esclarecido pelos pesquisadores, esta pesquisa me coloca em situação de risco mínimo, controlado, isento de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. O benefício deste estudo foi a possibilidade de diminuir a

minha dor e incapacidade e melhorar a minha qualidade de vida prejudicada pela dor lombar. Ciente e de acordo com o que foi anteriormente exposto, estou de acordo em participar desta pesquisa, assinando este consentimento em duas vias, ficando com a posse de uma delas.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato:

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Av. Dr. Arnaldo, 455 – Instituto Oscar Freire – 2º andar - tel:3061-8004, FAX: 3061-8004 – E-mail:cep.fm@usp.br

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

Profa. Dra. Sílvia Maria Amado João
Professora Livre Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Cipotânea, nº 51 – Cidade Universitária.
Cep.05360-160 – São Paulo – SP
Tel.(11) 3091-7451 – Fax. (11) 3091-7462
E-mail: fisioter@edu.usp.br

ANEXO 3 – Escala de Intensidade Numérica da Dor

Eu gostaria que você desse uma nota para sua dor numa escala de 0 a 10 onde 0 seria nenhuma dor e 10 seria a pior dor possível. Por favor, dê um numero para descrever sua média de dor nos últimos sete dias.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenhuma Dor									Pior dor possível	

ANEXO 4 – Versão Curta do Questionário de McGill

Por favor, leia cada palavra abaixo e decida se ela descreve a dor que você sente. Se a palavra **não** descreve a sua dor, assinale NENHUMA, e vá para o próximo item. Se a palavra descreve a sua dor, quantifique essa sensação, escolhendo as opções leve, moderada ou severa.

	Nenhuma	Leve	Moderada	Severa
1. Latejante	0	1	2	3
2. Em fiscadas	0	1	2	3
3. Em fincada	0	1	2	3
4. Aguda	0	1	2	3
5. Cólica	0	1	2	3
6. Pressionante	0	1	2	3
7. Em queimação	0	1	2	3
8. Dolorida	0	1	2	3
9. Pesada	0	1	2	3
10. Dolorida à palpação	0	1	2	3
11. Cortante	0	1	2	3
12. Cansativa – Exaustiva	0	1	2	3
13. Nauseante	0	1	2	3
14. Amedrontadora	0	1	2	3
15. Cruel – Punitiva	0	1	2	3

Qual a intensidade da sua dor **agora**?

- 0 Sem dor _____
- 1 Leve _____
- 2 Desconfortante _____
- 3 Angustiante _____
- 4 Horrível _____
- 5 Excruciante _____

ANEXO 5 – Questionário de Incapacidade de Roland Morris

Quando suas costas doem você pode achar difícil fazer coisas que normalmente fazia. Esta lista contém frases de pessoas descrevendo a si mesmas quando sentem dor nas costas. Você pode achar entre estas frases que você lê algumas que descrevem você hoje. À medida que você lê estas frases, pense em você hoje. Marque a sentença que descreve você hoje. Se a frase não descreve o que você sente, ignore-a e leia a seguinte. Lembre-se, só marque a frase se você tiver certeza que ela descreve você hoje.

1	Sim ()	Não ()	Fico em casa a maior parte do tempo devido a minha coluna.
2	Sim ()	Não ()	Eu mudo de posição frequentemente para tentar aliviar minha coluna.
3	Sim ()	Não ()	Eu ando mais lentamente do que o meu normal por causa de minha coluna.
4	Sim ()	Não ()	Por causa de minhas costas não estou fazendo nenhum dos trabalhos que fazia em minha casa.
5	Sim ()	Não ()	Por causa de minhas costas, eu uso um corrimão para subir escadas.
6	Sim ()	Não ()	Por causa de minhas costas, eu deito para descansar mais frequentemente.
7	Sim ()	Não ()	Por causa de minhas costas, eu necessito de apoio para levantar-me de uma cadeira.
8	Sim ()	Não ()	Por causa de minhas costas, eu tento arranjar pessoas para fazerem coisas para mim.
9	Sim ()	Não ()	Eu me visto mais lentamente do que o usual, por causa de minhas costas.
10	Sim ()	Não ()	Eu fico de pé por períodos curtos, por causa de minhas costas.
11	Sim ()	Não ()	Por causa de minhas costas, eu procuro não me curvar ou agachar.
12	Sim ()	Não ()	Eu acho difícil sair de uma cadeira, por causa de minhas costas.
13	Sim ()	Não ()	Minhas costas doem a maior parte do tempo.
14	Sim ()	Não ()	Eu acho difícil me virar na cama por causa de minhas costas.
15	Sim ()	Não ()	Meu apetite não é bom por causa de dor nas costas.
16	Sim ()	Não ()	Tenho problemas para calçar meias, devido a dor nas minhas costas.
17	Sim ()	Não ()	Só consigo andar distâncias curtas por causa de minhas costas.
18	Sim ()	Não ()	Durmo pior de barriga para cima.
19	Sim ()	Não ()	Devido a minha dor nas costas, preciso de ajuda para me vestir.
20	Sim ()	Não ()	Eu fico sentado a maior parte do dia por causa de minhas costas.
21	Sim ()	Não ()	Eu evito trabalhos pesados em casa por causa de minhas costas.
22	Sim ()	Não ()	Devido a minha dor nas costas fico mais irritado e de mau humor com as pessoas, do que normalmente.
23	Sim ()	Não ()	Por causa de minhas costas, subo escadas mais devagar do que o usual.
24	Sim ()	Não ()	Fico na cama a maior parte do tempo por causa de minhas costas

Pontuação final: _____

Porcentagem: (pontuação final/24) x 100: _____

ANEXO 6 – Escala de Percepção Global

Comparado a quando este episódio começou como você descreveria suas costas nestes dias?

- 5	- 4	- 3	- 2	- 1	0	1	2	3	4	5
Extremamente pior			Sem modificação				Completamente recuperada			

ANEXO 7 – Inventário de Depressão de Beck

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer sua escolha.**

1	0 Não me sinto triste 1 Eu me sinto triste 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar	7	0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo 1 Estou decepcionado comigo mesmo 2 Estou enojado de mim 3 Eu me odeio
2	0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro 2 Acho que nada tenho a esperar 3 Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar	8	0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece
3	0 Não me sinto um fracasso 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum 2 Quando olho pra trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso	9	0 Não tenho quaisquer idéias de me matar 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria 2 Gostaria de me matar 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade
4	0 Tenho tanto prazer em tudo como antes 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes 2 Não encontro um prazer real em mais nada 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo	10	0 Não choro mais que o habitual 1 Choro mais agora do que costumava 2 Agora, choro o tempo todo 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queria
5	0 Não me sinto especialmente culpado 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo 3 Eu me sinto sempre culpado	11	0 Não sou mais irritado agora do que já fui 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo 3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar
6	0 Não acho que esteja sendo punido 1 Acho que posso ser punido 2 Creio que vou ser punido 3 Acho que estou sendo punido	12	0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas

13	<p>0 Tomo decisões tão bem quanto antes</p> <p>1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava</p> <p>2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes</p> <p>3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões</p>	18	<p>0 O meu apetite não está pior do que o habitual</p> <p>1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser</p> <p>2 Meu apetite é muito pior agora</p> <p>3 Absolutamente não tenho mais apetite</p>
14	<p>0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes</p> <p>1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo</p> <p>2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo</p> <p>3 Acredito que pareço feio</p>	19	<p>0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente</p> <p>1 Perdi mais do que 2 quilos e meio</p> <p>2 Perdi mais do que 5 quilos</p> <p>3 Perdi mais do que 7 quilos</p> <p>Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos:</p> <p>Sim _____ Não _____</p>
15	<p>0 Posso trabalhar tão bem quanto antes</p> <p>1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa</p> <p>2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa</p> <p>3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho</p>	20	<p>0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual</p> <p>1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação</p> <p>2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa</p> <p>3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa</p>
16	<p>0 Consigo dormir tão bem como o habitual</p> <p>1 Não durmo tão bem como costumava</p> <p>2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir</p> <p>3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir</p>	21	<p>0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo</p> <p>1 Estou menos interessado por sexo do que costumava</p> <p>2 Estou muito menos interessado por sexo agora</p> <p>3 Perdi completamente o interesse por sexo</p>
17	<p>0 Não fico mais cansado do que o habitual</p> <p>1 Fico cansado mais facilmente do que costumava</p> <p>2 Fico cansado em fazer qualquer coisa</p> <p>3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa</p>		

ANEXO 8 – Escala Visual de Ansiedade

Eu gostaria que você desse uma nota para sua ansiedade numa escala de 0 a 10 onde 0 seria sem ansiedade e 10 seria a pior ansiedade possível. Por favor, dê um numero para descrever sua média de ansiedade nos últimos sete dias.

Sem _____ Pior ansiedade
ansiedade possível

ANEXO 9 – Questionário de Efeitos Adversos

Perguntar ao paciente se ele sentiu algum dos sintomas abaixo durante ou imediatamente após a aplicação da ETCC e EEP.

Você sentiu algum dos sintomas ou efeitos colaterais abaixo?	Insira um valor (1-4) no espaço abaixo: (1, ausente; 2, leve; 3, moderado; 4, grave)	Se presente: Há possibilidade de estar relacionado com a ETCC ou a EEP? (1 nenhuma, 2, remota; 3, possível; 4, provável; 5, definitiva)
Dor de cabeça		
Dor no pescoço		
Dor no couro cabeludo		
Dor na coluna lombar		
Formigamento		
Coceira		
Sensação de queimadura		
Vermelhidão na pele		
Sono		
Dificuldade de concentração		
Náusea		
Mudança súbita de humor		

ANEXO 10 – Reações Colaterais Tardias

Perguntar ao paciente se ele sentiu algum dos sintomas abaixo após a sessão. Caso a resposta seja SIM, perguntar sobre a intensidade desse sintoma numa escala de 0-10 e tempo de duração em minutos/horas.

Sintomas ou efeitos colaterais tardios
1. Dor de cabeça
2. Dor no pescoço
3. Dor no couro cabeludo
4. Dor na coluna lombar
5. Formigamento
6. Coceira
7. Sensação de queimadura
8. Vermelhidão na pele
9. Sono
10. Dificuldade de concentração
11. Náusea
12. Mudança súbita de humor
13. Outros

Apresentou reação colateral em casa?

() SIM () NÃO Qual? _____

Intensidade (0-10): _____ Duração (min-h): _____

ANEXO 11 – Questionário de Satisfação MedRisk

Por favor, preenche e marque os dados propostos e em seguida responda as questões abaixo:

(1) Idade: _____ anos

(2) Masculino Feminino

(3) Tempo gasto para chegar na clínica de fisioterapia:

menos de 15 minutos entre 16 minutos e 30 minutos entre 31 minutos e 60 minutos mais de 60 minutos

(4) Área do corpo em tratamento (marque todas que se aplicam):

Pescoço/cervical Lombar/costas Braço Perna Pé/Tornozelo

Mão/Punho Outra (especificar):

Por Favor, responda as questões abaixo circulando a resposta que melhor descreve sua opinião a respeito de seu tratamento:

		Discordo completamente	Discordo	Neutro	Concordo	Concordo completamente	
1	A(o) recepcionista(o) foi cortês.	1	2	3	4	5	não se aplica
2	O processo de registro foi adequado.	1	2	3	4	5	■
3	A sala de espera era confortável (iluminação, temperatura, móveis).	1	2	3	4	5	não se aplica
4	A localização da clínica não era conveniente.	1	2	3	4	5	■
5	Esta clínica oferece estacionamento adequado.	1	2	3	4	5	não se aplica
6	Eu esperei muito tempo para ser atendido (a) pelo meu fisioterapeuta.	1	2	3	4	5	■
7	Os horários de atendimento desta clínica foram convenientes para mim.	1	2	3	4	5	■

		Discordo completamente	Discordo	Neutro	Concordo	Concordo completamente	
8	Meu fisioterapeuta não ficou tempo suficiente comigo.	1	2	3	4	5	■
9	Meu fisioterapeuta me explicou cuidadosamente os tratamentos que eu recebi.	1	2	3	4	5	■
10	Meu fisioterapeuta me tratou respeitosamente.	1	2	3	4	5	■
11	Os funcionários da clínica foram respeitosos.	1	2	3	4	5	não se aplica
12	O estagiário de fisioterapia foi respeitoso.	1	2	3	4	5	não se aplica
13	Meu fisioterapeuta não escutou as minhas queixas.	1	2	3	4	5	■
14	Meu fisioterapeuta respondeu a todas as minhas questões.	1	2	3	4	5	■
15	Meu fisioterapeuta aconselhou-me sobre formas de evitar futuros problemas.	1	2	3	4	5	■
16	A clínica e suas dependências estavam limpas.	1	2	3	4	5	■
17	A clínica utilizou equipamentos atualizados.	1	2	3	4	5	■
18	Meu fisioterapeuta forneceu-me instruções detalhadas sobre meu programa de exercícios para casa.	1	2	3	4	5	■
19	De uma forma geral, eu estou completamente satisfeito (a) com os serviços que eu recebi do meu fisioterapeuta.	1	2	3	4	5	■
20	Eu retornaria a esta clínica para futuros serviços ou tratamento.	1	2	3	4	5	■

■ = a resposta tem que ser um número de 1 a 5

Como está a sua atual condição comparada como você estava antes de começar o tratamento fisioterápico? (circule o comentário que melhor responda a essa pergunta)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Extremamente melhor	Muito melhor	Pouco Melhor	Pouquíssimo melhor	Mesmo	Pouquíssimo pior	Pouco pior	Muito pior	Extremamente pior

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Burden of Disease Study C. 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*. Jun 5 2015.
2. Gore M, Sadosky A, Stacey BR, Tai KS, Leslie D. The burden of chronic low back pain: clinical comorbidities, treatment patterns, and health care costs in usual care settings. *Spine*. May 15 2012;37(11):E668-677.
3. Hoy D, Bain C, Williams G, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis and rheumatism*. Jun 2012;64(6):2028-2037.
4. Machado LA, Kamper SJ, Herbert RD, Maher CG, McAuley JH. Analgesic effects of treatments for non-specific low back pain: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Rheumatology*. May 2009;48(5):520-527.
5. Fourney DR, Andersson G, Arnold PM, et al. Chronic low back pain: a heterogeneous condition with challenges for an evidence-based approach. *Spine*. Oct 1 2011;36(21 Suppl):S1-9.
6. Wand BM, Parkitny L, O'Connell NE, et al. Cortical changes in chronic low back pain: current state of the art and implications for clinical practice. *Manual therapy*. Feb 2011;16(1):15-20.
7. Moseley GL, Flor H. Targeting cortical representations in the treatment of chronic pain: a review. *Neurorehabilitation and neural repair*. Jul-Aug 2012;26(6):646-652.

8. Roussel NA, Nijs J, Meeus M, Mylius V, Fayt C, Oostendorp R. Central sensitization and altered central pain processing in chronic low back pain: fact or myth? *The Clinical journal of pain*. Jul 2013;29(7):625-638.
9. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain*. Aug 1999;Suppl 6:S121-126.
10. Bolognini N, Spandri V, Ferraro F, 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 : official journal of the American Pain Society*. Jul 2015;16(7):657-665.
11. Fagerlund AJ, Hansen OA, Aslaksen PM. Transcranial direct current stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain*. Jan 2015;156(1):62-71.
12. Mohomad AS, Mohammad R, Chusid E, Trepal M, Battaglia F. Severe chronic heel pain in a diabetic patient with plantar fasciitis successfully treated through transcranial direct current stimulation. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. Mar 2015;105(2):173-176.
13. Antal A, Terney D, Kuhn S, Paulus W. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *Journal of pain and symptom management*. May 2010;39(5):890-903.
14. Fenton BW, Palmieri PA, Boggio P, Fanning J, Fregni F. A preliminary study of transcranial direct current stimulation for the treatment of refractory chronic pelvic pain. *Brain stimulation*. Apr 2009;2(2):103-107.

15. Mori F, Codeca C, Kusayanagi H, et al. Effects of anodal transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. May 2010;11(5):436-442.
16. O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, Desouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane database of systematic reviews*. 2014;4:CD008208.
17. Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S. Does anodal transcranial direct current stimulation modulate sensory perception and pain? A meta-analysis study. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. Sep 2014;125(9):1847-1858.
18. Luedtke K, May A, Jurgens TP. No effect of a single session of transcranial direct current stimulation on experimentally induced pain in patients with chronic low back pain--an exploratory study. *PloS one*. 2012;7(11):e48857.
19. O'Connell NE, Cossar J, Marston L, et al. Transcranial direct current stimulation of the motor cortex in the treatment of chronic nonspecific low back pain: a randomized, double-blind exploratory study. *The Clinical journal of pain*. Jan 2013;29(1):26-34.
20. Luedtke K, Rushton A, Wright C, 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*. 2015;350:h1640.

21. Muller-Dahlhaus F, Ziemann U. Metaplasticity in human cortex. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*. Apr 2015;21(2):185-202.
22. Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, et al. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain*. Nov 1999;83(2):259-273.
23. Maarrawi J, Peyron R, Mertens P, et al. Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system. *Neurology*. Aug 28 2007;69(9):827-834.
24. Peyron R, Faillenot I, Mertens P, Laurent B, Garcia-Larrea L. Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. *NeuroImage*. Jan 1 2007;34(1):310-321.
25. Pagano RL, Fonoff ET, Dale CS, Ballester G, Teixeira MJ, Britto LR. Motor cortex stimulation inhibits thalamic sensory neurons and enhances activity of PAG neurons: possible pathways for antinociception. *Pain*. Dec 2012;153(12):2359-2369.
26. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*. Sep 15 2000;527 Pt 3:633-639.
27. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. Nov 27 2001;57(10):1899-1901.

28. Mima T, Oga T, Rothwell J, et al. Short-term high-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation decreases human motor cortex excitability. *Neuroscience letters*. Jan 23 2004;355(1-2):85-88.
29. Murakami T, Sakuma K, Nomura T, Nakashima K. Short-interval intracortical inhibition is modulated by high-frequency peripheral mixed nerve stimulation. *Neuroscience letters*. Jun 8 2007;420(1):72-75.
30. Chipchase LS, Schabrun SM, Hodges PW. Corticospinal excitability is dependent on the parameters of peripheral electric stimulation: a preliminary study. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. Sep 2011;92(9):1423-1430.
31. Boggio PS, Amancio EJ, Correa CF, et al. Transcranial DC stimulation coupled with TENS for the treatment of chronic pain: a preliminary study. *The Clinical journal of pain*. Oct 2009;25(8):691-695.
32. Schabrun SM, Jones E, Elgueta Cancino EL, Hodges PW. Targeting Chronic Recurrent Low Back Pain From the Top-down and the Bottom-up: A Combined Transcranial Direct Current Stimulation and Peripheral Electrical Stimulation Intervention. *Brain stimulation*. May-Jun 2014;7(3):451-459.
33. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, et al. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. Mar 2006;15 Suppl 2:S192-300.

34. Walker BF. The prevalence of low back pain: a systematic review of the literature from 1966 to 1998. *Journal of spinal disorders*. Jun 2000;13(3):205-217.
35. Lamb SE, Hansen Z, Lall R, et al. Group cognitive behavioural treatment for low-back pain in primary care: a randomised controlled trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet*. Mar 13 2010;375(9718):916-923.
36. Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE). Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE): National Sampling Study of Households. A Panorama of Health in Brazil: access to and utilization of services, health conditions and risk factors and protection of health 2008. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnad_panorama_saude_brasil.pdf.
37. Hayden JA, van Tulder MW, Malmivaara A, Koes BW. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain. *Cochrane database of systematic reviews*. 2005(3):CD000335.
38. Searle A, Spink M, Ho A, Chuter V. Exercise interventions for the treatment of chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clinical rehabilitation*. Feb 13 2015.
39. Yamato TP, Maher CG, Saragiotto BT, et al. Pilates for low back pain. *Cochrane database of systematic reviews*. Jul 2 2015;7:CD010265.
40. Patti A, Bianco A, Paoli A, et al. Effects of Pilates exercise programs in people with chronic low back pain: a systematic review. *Medicine*. Jan 2015;94(4):e383.

41. Meng XG, Yue SW. Efficacy of aerobic exercise for treatment of chronic low back pain: a meta-analysis. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. May 2015;94(5):358-365.
42. Wegner I, Widyahening IS, van Tulder MW, et al. Traction for low-back pain with or without sciatica. *Cochrane database of systematic reviews*. 2013;8:CD003010.
43. Yousefi-Nooraie R, Schonstein E, Heidari K, et al. Low level laser therapy for nonspecific low-back pain. *Cochrane database of systematic reviews*. 2008(2):CD005107.
44. Ebadi S, Henschke N, Nakhostin Ansari N, Fallah E, van Tulder MW. Therapeutic ultrasound for chronic low-back pain. *Cochrane database of systematic reviews*. 2014;3:CD009169.
45. Khadilkar A, Odebiyi DO, Brosseau L, Wells GA. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) versus placebo for chronic low-back pain. *Cochrane database of systematic reviews*. 2008(4):CD003008.
46. Xu M, Yan S, Yin X, et al. Acupuncture for chronic low back pain in long-term follow-up: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *The American journal of Chinese medicine*. 2013;41(1):1-19.
47. Henschke N, Ostelo RW, van Tulder MW, et al. Behavioural treatment for chronic low-back pain. *Cochrane database of systematic reviews*. 2010(7):CD002014.

48. Franke H, Franke JD, Fryer G. Osteopathic manipulative treatment for nonspecific low back pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC musculoskeletal disorders*. 2014;15:286.
49. Hidalgo B, Detrembleur C, Hall T, Mahaudens P, Nielens H. The efficacy of manual therapy and exercise for different stages of non-specific low back pain: an update of systematic reviews. *The Journal of manual & manipulative therapy*. May 2014;22(2):59-74.
50. Merepeza A. Effects of spinal manipulation versus therapeutic exercise on adults with chronic low back pain: a literature review. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*. Dec 2014;58(4):456-466.
51. Keller A, Hayden J, Bombardier C, van Tulder M. Effect sizes of non-surgical treatments of non-specific low-back pain. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. Nov 2007;16(11):1776-1788.
52. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. Nov 17 2004;24(46):10410-10415.
53. Flor H, Braun C, Elbert T, Birbaumer N. Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neuroscience letters*. Mar 7 1997;224(1):5-8.

54. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Ganssbauer S, et al. Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients. *Pain*. Nov 2006;125(1-2):89-97.
55. May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain*. Jul 2008;137(1):7-15.
56. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain stimulation*. Jul 2012;5(3):175-195.
57. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*. Sep 2011;14(8):1133-1145.
58. Kessler SK, Turkeltaub PE, Benson JG, Hamilton RH. Differences in the experience of active and sham transcranial direct current stimulation. *Brain stimulation*. Apr 2012;5(2):155-162.
59. Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport*. Jul 13 1998;9(10):2257-2260.
60. Priori A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. Apr 2003;114(4):589-595.

61. Miranda PC, Lomarev M, Hallett M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. Jul 2006;117(7):1623-1629.
62. Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. *Annual review of biomedical engineering*. 2007;9:527-565.
63. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain stimulation*. Jul 2008;1(3):206-223.
64. Zaghi S, Acar M, Hultgren B, Boggio PS, Fregni F. Noninvasive brain stimulation with low-intensity electrical currents: putative mechanisms of action for direct and alternating current stimulation. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*. Jun 2010;16(3):285-307.
65. Luedtke K, Rushton A, Wright C, Juergens TP, Mueller G, May A. Effectiveness of anodal transcranial direct current stimulation in patients with chronic low back pain: design, method and protocol for a randomised controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders*. 2011;12:290.
66. Ridding MC, Ziemann U. Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. *The Journal of physiology*. Jul 1 2010;588(Pt 13):2291-2304.
67. Bjordal JM, Johnson MI, Ljunggreen AE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) can reduce postoperative analgesic consumption. A meta-analysis with assessment of optimal treatment parameters for postoperative pain. *European journal of pain*. 2003;7(2):181-188.

68. Freynet A, Falcoz PE. Is transcutaneous electrical nerve stimulation effective in relieving postoperative pain after thoracotomy? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. Feb 2010;10(2):283-288.
69. Simpson PM, Fouche PF, Thomas RE, Bendall JC. Transcutaneous electrical nerve stimulation for relieving acute pain in the prehospital setting: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine*. Feb 2014;21(1):10-17.
70. Johnson MI, Paley CA, Howe TE, Sluka KA. Transcutaneous electrical nerve stimulation for acute pain. *Cochrane database of systematic reviews*. 2015;6:CD006142.
71. Johnson M, Martinson M. Efficacy of electrical nerve stimulation for chronic musculoskeletal pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain*. Jul 2007;130(1-2):157-165.
72. Rutjes AW, Nuesch E, Sterchi R, et al. Transcutaneous electrostimulation for osteoarthritis of the knee. *Cochrane database of systematic reviews*. 2009(4):CD002823.
73. Hurlow A, Bennett MI, Robb KA, Johnson MI, Simpson KH, Oxberry SG. Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) for cancer pain in adults. *Cochrane database of systematic reviews*. 2012;3:CD006276.
74. Boldt I, Eriks-Hoogland I, Brinkhof MW, de Bie R, Joggi D, von Elm E. Non-pharmacological interventions for chronic pain in people with spinal cord injury. *Cochrane database of systematic reviews*. 2014;11:CD009177.

75. Brosseau L, Judd MG, Marchand S, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of rheumatoid arthritis in the hand. *Cochrane database of systematic reviews*. 2003(3):CD004377.
76. Bennett MI, Hughes N, Johnson MI. Methodological quality in randomised controlled trials of transcutaneous electric nerve stimulation for pain: low fidelity may explain negative findings. *Pain*. Jun 2011;152(6):1226-1232.
77. Sluka KA, Bjordal JM, Marchand S, Rakel BA. What makes transcutaneous electrical nerve stimulation work? Making sense of the mixed results in the clinical literature. *Physical therapy*. Oct 2013;93(10):1397-1402.
78. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. Nov 19 1965;150(3699):971-979.
79. Kalra A, Urban MO, Sluka KA. Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. Jul 2001;298(1):257-263.
80. Levin MF, Hui-Chan CW. Conventional and acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation excite similar afferent fibers. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. Jan 1993;74(1):54-60.
81. Radhakrishnan R, Sluka KA. Deep tissue afferents, but not cutaneous afferents, mediate transcutaneous electrical nerve stimulation-Induced antihyperalgesia. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. Oct 2005;6(10):673-680.
82. Sluka KA, Deacon M, Stibal A, Strissel S, Terpstra A. Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats.

- The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. May 1999;289(2):840-846.
83. DeSantana JM, Da Silva LF, De Resende MA, Sluka KA. Transcutaneous electrical nerve stimulation at both high and low frequencies activates ventrolateral periaqueductal grey to decrease mechanical hyperalgesia in arthritic rats. *Neuroscience*. Nov 10 2009;163(4):1233-1241.
 84. Sluka KA, Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. Apr 2003;4(3):109-121.
 85. Vance CG, Dailey DL, Rakel BA, Sluka KA. Using TENS for pain control: the state of the evidence. *Pain management*. May 2014;4(3):197-209.
 86. Tinazzi M, Zarattini S, Valeriani M, et al. Long-lasting modulation of human motor cortex following prolonged transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) of forearm muscles: evidence of reciprocal inhibition and facilitation. *Experimental brain research*. Mar 2005;161(4):457-464.
 87. Asanuma H, Larsen K, Yumiya H. Peripheral input pathways to the monkey motor cortex. *Experimental brain research*. Feb 1980;38(3):349-355.
 88. Kaneko T, Caria MA, Asanuma H. Information processing within the motor cortex. I. Responses of morphologically identified motor cortical cells to stimulation of the somatosensory cortex. *The Journal of comparative neurology*. Jul 8 1994;345(2):161-171.
 89. Kaneko T, Caria MA, Asanuma H. Information processing within the motor cortex. II. Intracortical connections between neurons receiving

- somatosensory cortical input and motor output neurons of the cortex. *The Journal of comparative neurology*. Jul 8 1994;345(2):172-184.
90. Ridding MC, McKay DR, Thompson PD, Miles TS. Changes in corticomotor representations induced by prolonged peripheral nerve stimulation in humans. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. Aug 2001;112(8):1461-1469.
91. Schabrun SM, Chipchase LS, Zipf N, Thickbroom GW, Hodges PW. Interaction between simultaneously applied neuromodulatory interventions in humans. *Brain stimulation*. Jul 2013;6(4):624-630.
92. Hazime FA, de Freitas DG, Monteiro RL, et al. Analgesic efficacy of cerebral and peripheral electrical stimulation in chronic nonspecific low back pain: a randomized, double-blind, factorial clinical trial. *BMC musculoskeletal disorders*. 2015;16:7.
93. Dworkin RH, Turk DC, Peirce-Sandner S, et al. Research design considerations for confirmatory chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. May 2010;149(2):177-193.
94. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. Jan 2005;113(1-2):9-19.
95. Costa LO, Maher CG, Latimer J, et al. Clinimetric testing of three self-report outcome measures for low back pain patients in Brazil: which one is the best? *Spine*. Oct 15 2008;33(22):2459-2463.
96. Menezes Costa Lda C, Maher CG, McAuley JH, et al. The Brazilian-Portuguese versions of the McGill Pain Questionnaire were reproducible,

- valid, and responsive in patients with musculoskeletal pain. *Journal of clinical epidemiology*. Aug 2011;64(8):903-912.
- 97.** Nusbaum L, Natour J, Ferraz MB, Goldenberg J. Translation, adaptation and validation of the Roland-Morris questionnaire--Brazil Roland-Morris. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica ... [et al.]*. Feb 2001;34(2):203-210.
- 98.** Costa LO, Maher CG, Latimer J, Ferreira PH, Pozzi GC, Ribeiro RN. Psychometric characteristics of the Brazilian-Portuguese versions of the Functional Rating Index and the Roland Morris Disability Questionnaire. *Spine*. Aug 1 2007;32(17):1902-1907.
- 99.** Gorenstein C, Andrade L, Vieira Filho AH, Tung TC, Artes R. Psychometric properties of the Portuguese version of the Beck Depression Inventory on Brazilian college students. *Journal of clinical psychology*. May 1999;55(5):553-562.
- 100.** Williams VS, Morlock RJ, Feltner D. Psychometric evaluation of a visual analog scale for the assessment of anxiety. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:57.
- 101.** de Fatima Costa Oliveira N, Oliveira Pena Costa L, Nelson R, et al. Measurement properties of the Brazilian Portuguese version of the MedRisk instrument for measuring patient satisfaction with physical therapy care. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*. Nov 2014;44(11):879-889.

102. Herwig U, Satrapi P, Schonfeldt-Lecuona C. Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain topography*. Winter 2003;16(2):95-99.
103. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, 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*. May 2006;122(1-2):197-209.
104. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism*. Dec 2006;54(12):3988-3998.
105. Cheing GL, Tsui AY, Lo SK, Hui-Chan CW. Optimal stimulation duration of tens in the management of osteoarthritic knee pain. *Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine*. Mar 2003;35(2):62-68.
106. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods*. May 2007;39(2):175-191.
107. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. Feb 2008;9(2):105-121.
108. Farrar JT, Dworkin RH, Max MB. Use of the cumulative proportion of responders analysis graph to present pain data over a range of cut-off

points: making clinical trial data more understandable. *Journal of pain and symptom management*. Apr 2006;31(4):369-377.

109. Bienenstock EL, Cooper LN, Munro PW. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. Jan 1982;2(1):32-48.
110. Nitsche MA, Roth A, Kuo MF, et al. Timing-dependent modulation of associative plasticity by general network excitability in the human motor cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. Apr 4 2007;27(14):3807-3812.
111. Nitsche MA, Paulus W. Transcranial direct current stimulation--update 2011. *Restorative neurology and neuroscience*. 2011;29(6):463-492.
112. Sluka KA, Judge MA, McColley MM, Reveiz PM, Taylor BM. Low frequency TENS is less effective than high frequency TENS at reducing inflammation-induced hyperalgesia in morphine-tolerant rats. *European journal of pain*. 2000;4(2):185-193.
113. DosSantos MF, Love TM, Martikainen IK, et al. Immediate effects of tDCS on the mu-opioid system of a chronic pain patient. *Frontiers in psychiatry*. 2012;3:93.
114. Alonzo A, Brassil J, Taylor JL, Martin D, Loo CK. Daily transcranial direct current stimulation (tDCS) leads to greater increases in cortical excitability than second daily transcranial direct current stimulation. *Brain stimulation*. Jul 2012;5(3):208-213.

115. Wrigley PJ, Gustin SM, McIndoe LN, Chakiath RJ, Henderson LA, Siddall PJ. Longstanding neuropathic pain after spinal cord injury is refractory to transcranial direct current stimulation: a randomized controlled trial. *Pain*. Oct 2013;154(10):2178-2184.
116. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Annals of internal medicine*. Jun 1 2010;152(11):726-732.
117. Schmitt JS, Abbott JH. Patient global ratings of change did not adequately reflect change over time: a clinical cohort study. *Physical therapy*. Apr 2014;94(4):534-542.
118. Schmitt J, Abbott JH. Global ratings of change do not accurately reflect functional change over time in clinical practice. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*. Feb 2015;45(2):106-111, D101-103.
119. Mannion AF, Junge A, Taimela S, Muntener M, Lorenzo K, Dvorak J. Active therapy for chronic low back pain: part 3. Factors influencing self-rated disability and its change following therapy. *Spine*. Apr 15 2001;26(8):920-929.
120. Grotle M, Vollestad NK, Veierod MB, Brox JI. Fear-avoidance beliefs and distress in relation to disability in acute and chronic low back pain. *Pain*. Dec 2004;112(3):343-352.
121. Fritz JM, Cleland JA, Childs JD. Subgrouping patients with low back pain: evolution of a classification approach to physical therapy. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*. Jun 2007;37(6):290-302.