



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Pedro Manuel Neves Mendes Mortágua Velho

**MECANISMOS DE ACÇÃO DA  
NEUROESTIMULAÇÃO NÃO INVASIVA NO  
TRATAMENTO DA DOR CRÓNICA  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Dissertação de Mestrado na área científica de Medicina Dentária,  
orientada pela Senhora Professora Doutora Maria João Rodrigues,  
co-orientada pela Senhora Dr.<sup>a</sup> Natália R. Ferreira e apresentada  
à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Área da  
Medicina Dentária.**

Julho de 2021





FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Mestrado Integrado em Medicina Dentária  
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**Mecanismos de acção da neuroestimulação não  
invasiva no tratamento da dor crónica**  
Revisão Sistemática

Pedro Manuel Neves Mendes Mortágua Velho<sup>1</sup>, Natália R. Ferreira<sup>2</sup>, Maria João Rodrigues<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup>Aluno do Mestrado Integrado em Medicina Dentária da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

<sup>2</sup>Assistente Convidada da Área de Medicina Dentária da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

<sup>3</sup>Professora Associada da Área de Medicina Dentária da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Directora do Instituto de Oclusão e Dor Orofacial da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Endereço: Área de Medicina Dentária da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC), Avenida Bissaya Barreto, Bloco de Celas  
3000-075 Coimbra, Portugal

Endereço electrónico: [velho@outlook.com](mailto:velho@outlook.com)



## **DEDICATÓRIA**

À minha mãe.

Ao meu pai.

À minha tia Rosa Maria.

## **AGRADECIMENTOS**

Às minhas orientadora e co-orientadora, pela dedicação inabalável.

## ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS.....	8
ÍNDICE DE FIGURAS.....	9
LISTA DE ABREVIATURAS.....	10
RESUMO.....	11
1. INTRODUÇÃO.....	13
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	18
2.1 DESENHO DO ESTUDO E ESTRATÉGIA DE PESQUISA.....	18
2.2 SELECÇÃO DE ARTIGOS.....	20
2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	20
2.4 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS.....	20
2.5 RECOLHA DE DADOS.....	21
3. RESULTADOS.....	22
3.1 ESTUDOS INCLUÍDOS.....	22
3.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS.....	24
3.2.1 TÉCNICA DE NEUROESTIMULAÇÃO UTILIZADA.....	24
3.2.2 TIPOLOGIA PATOLÓGICA.....	24
3.2.3 TÉCNICA DE NEUROIMAGIOLOGIA APLICADA.....	24
3.2.4 REGIÃO CEREBRAL AVALIADA.....	24
3.2.5 TIPO DE ESTUDO.....	25
3.2.6 CARACTERÍSTICAS DA ESTIMULAÇÃO.....	25
3.2.7 AMOSTRAS.....	25
3.2.8 DURAÇÃO.....	25
3.2.9 OBJECTO DE AVALIAÇÃO.....	26
3.2.10 RISCO DE VIÉS.....	27
3.3 RESULTADOS DOS ESTUDOS.....	28
3.4 EFEITOS ADVERSOS.....	30
4. DISCUSSÃO.....	32
4.1 LIMITAÇÕES.....	35
5. CONCLUSÃO.....	36
6. BIBLIOGRAFIA.....	38
7. ANEXOS.....	41

## **ÍNDICE DE TABELAS**

<b>TABELA 1: ESTRATÉGIA DE PESQUISA.....</b>	<b>19</b>
<b>TABELA 2: RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS (CS).....</b>	<b>28</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>FIGURA 1:</b> FLOWCHART DE PESQUISA.....	23
<b>FIGURA 2:</b> RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS (RCT).....	28
<b>FIGURA 3:</b> RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS (CO).....	29

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**ACC** – Córtex Cingulado Anterior

**BMS** – Síndrome de Ardor Bucal

**Cr** – Creatina

**CO** – Estudo cross-over

**CS** – Estudo do tipo série de casos

**DTM** – Disfunções Temporomandibulares

**ERM** – Espectroscopia por Ressonância Magnética

**GABA** – Ácido Gama-Aminobutírico

**GLx** – Glutamina combinada com glutamato

**mi** – Mio-inositol

**IASP** - International Association for the Study of Pain

**ID** – Intensidade de Dor

**NAA** – N-acetilaspártato

**NPH** – Nevralgia Pós-Herpética

**NRS** – Numerical Rating Scale for pain assesement

**PET-CT FDG** – Tomografia por Emissão de Positrões/Tomografia Computorizada com fluorodesoxiglicose

**QoL** – Quality of Life

**RMD** – Ressonância Magnética por Difusão

**RMF** – Ressonância Magnética Funcional

**RCT** – Estudo Clínico Randomizado

**rTMS** – Estimulação Transcraniana Magnética Repetitiva

**tDCS** – Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

**TMS** – Estimulação Magnética Transcraniana

**TN** – Nevralgia do Trigémio

## RESUMO

**Introdução:** A dor crónica não maligna afecta cerca de 20% a 30% da população mundial, tendo um grande impacto a nível socioeconómico. A dor orofacial representa um conjunto de distúrbios, podendo evoluir para uma situação de dor orofacial crónica. O tratamento destes casos é um desafio complexo em que a dificuldade em dar resposta aumenta substancialmente perante situações de doentes com dor crónica refractária, frequentemente sem resposta até mesmo aos tratamentos mais actuais. Evidências recentes demonstraram que a Estimulação Magnética Transcraniana (TMS) de alta frequência e a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (tDCS) aplicadas no córtex motor (M1) podem mostrar eficácia a curto prazo na redução da dor crónica e na melhoria da qualidade de vida. Além disso, a TMS e a tDCS têm revelado uma resposta positiva no tratamento da dor orofacial crónica. Apesar da evidência crescente da eficácia clínica destes métodos de estimulação cerebral não invasiva, os seus mecanismos de acção ainda não são completamente compreendidos.

**Objectivo:** Esta revisão sistemática tem o objectivo de investigar os mecanismos de acção da TMS e da tDCS na dor crónica, quando aplicadas no córtex motor, através de uma revisão da literatura existente.

**Materiais e Métodos:** Foi realizada uma pesquisa digital nas bases de dados: MEDLINE (via PubMed), Scopus, Web of Science e Cochrane Library. Os critérios de elegibilidade incluíram estudos clínicos que avaliaram os mecanismos de acção da TMS ou da tDCS, direccionados ao córtex motor, em doentes com dor crónica através de métodos de neuroimagem. O risco de viés foi avaliado usando a ferramenta adequada para o tipo de estudo em questão. Para os estudos do tipo série de casos ou estudos clínicos antes e depois foi utilizado *The National Institutes of Health (NIH) quality assessment tool for case-series study (Interventional)*. Os estudos clínicos randomizados foram avaliados através do *Risk of bias 2 (RoB 2)* da Colaboração Cochrane. O protocolo foi registado na base de dados PROSPERO.

**Resultados:** A pesquisa inicial resultou em 1039 resultados, tendo sido seleccionados 7 artigos. Os resultados destes estudos sugerem que o mecanismo de acção da TMS e tDCS estará relacionado com um aumento de eficácia da modulação das vias da dor, com efeitos, possivelmente interligados, ao nível da concentração metabólica, metabolismo cerebral e conectividade funcional.

**Conclusão:** Os estudos incluídos demonstraram que os métodos de estimulação cerebral não invasivos são capazes de modificar o metabolismo cerebral e a conectividade de regiões associadas ao processamento da dor. Apesar dos resultados animadores, é necessário o desenvolvimento de mais pesquisas de modo a clarificar os mecanismos de acção destes métodos através de evidência científica robusta.

**Palavras-chave:** dor crónica; orofacial; neuromodulação; neuroestimulação; não invasiva; neurotransmissor; mecanismos de acção

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic non-malignant pain affects about 20% to 30% of the world population, having a great impact at the socioeconomic level. Orofacial pain represents a range of disorders, which may evolve into a situation of chronic orofacial pain. The treatment of these situations is a complex challenge in which the difficulty of response increases substantially in cases of patients with refractory chronic pain, often unresponsive even to the most current treatments. Recent evidence has shown that high-frequency Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) and Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) applied to the motor cortex (M1) may show short-term efficacy in reducing chronic pain and improving quality of life. Furthermore, TMS and tDCS have shown a positive response in the treatment of chronic orofacial pain. Despite growing evidence of the clinical effectiveness of these non-invasive brain stimulation methods, their mechanisms of action are still not fully understood.

**Objective:** This systematic review aims to investigate the mechanisms of action of TMS and tDCS in chronic pain, when applied to the motor cortex, through a review of the existing literature.

**Materials and Methods:** A digital search was performed in the following databases: MEDLINE (via PubMed), Scopus, Web of Science and Cochrane Library. The eligibility criteria included clinical studies that evaluated the mechanisms of action of TMS or tDCS, targeting the motor cortex, in patients with chronic pain, using neuroimaging methods. The risk of bias was assessed using the appropriate tool for the type of study in question. For case series or before-and-after clinical studies, The National Institutes of Health (NIH) quality assessment tool for case-series study (Interventional) was used. Randomized clinical trials were evaluated using the Risk of bias 2 (RoB 2) of the Cochrane Collaboration. The protocol was registered in the PROSPERO database.

**Results:** The initial search resulted in 1039 results, with 7 articles being selected. The results of these studies suggest that the mechanism of action of TMS and tDCS will be related to an increase in the efficiency of the modulation of pain pathways, with effects, possibly interlinked, at the level of metabolic concentration, brain metabolism and functional connectivity.

**Conclusion:** The included studies demonstrated that non-invasive brain stimulation methods are capable of inducing changes of brain metabolism and changes of connectivity of the regions associated with pain processing. Despite the encouraging results, further research is needed in order to clarify the mechanisms of action of these methods through robust scientific evidence.

**Keywords:** chronic pain; orofacial; neuromodulation; neurostimulation; non-invasive; neurotransmitter; mechanisms of action

## INTRODUÇÃO

A dor é considerada um sinal de alerta que pode indiciar a existência de lesão real ou potencial num tecido biológico<sup>1</sup>. A classificação de aguda ou crónica associada a marcadores cronológicos, é uma terminologia útil em cenário clínico, mas tem-se revelado demasiado simplista, particularmente para fins de investigação<sup>2</sup>. Na verdade, mais importante do que a indicação de marcadores cronológicos (por exemplo, três ou seis meses), a dor crónica pode ser diferenciada da dor aguda pelo grau de incapacidade física, prejuízo psicológico e impacto social que promove<sup>3</sup>. A dor crónica tem recebido particular atenção nas últimas décadas, consequência da sua alta prevalência na população em geral<sup>4</sup>. A dor crónica não maligna afecta cerca de 20% a 30% da população mundial e tem um grande impacto socioeconómico a nível global<sup>22</sup>. De facto, estima-se que a dor crónica afecte quase 100 milhões de adultos só nos Estados Unidos da América, um número superior, inclusivamente, ao somatório dos casos de cancro, diabetes e doenças cardíacas<sup>5</sup>. Embora as estimativas variem bastante consoante as populações em estudo, dados de 2016 apontam que, também nos Estados Unidos da América, cerca de 8% das pessoas apresentam dor crónica de alto impacto, ou seja, dor crónica de tal forma intensa que limita as actividades diárias, sejam elas de trabalho ou de lazer<sup>6</sup>. A dor pode ainda ser dividida ou classificada em duas categorias: dor nociceptiva ou dor neuropática<sup>1</sup>. No entanto, nem a dor nociceptiva nem a dor neuropática representam uma entidade nosológica, uma vez que tanto uma como a outra são *umbrella terms* que englobam um grande número de doenças, cada uma das quais com sinais, sintomas, etiologias e fisiopatologia específicos.

Relativamente à Dor Orofacial, este é também um *umbrella term* que se refere a um conjunto amplo e heterogéneo de distúrbios complexos, onde se incluem condições neuropáticas e nociceptivas, como as disfunções temporomandibulares (DTM), a nevralgia do trigémeo, a nevralgia pós-herpética, o síndrome de ardor bucal, entre outras<sup>2</sup>. Estima-se que uma parte considerável da população em geral experimentará algum episódio de dor orofacial ao longo da sua vida<sup>8,9</sup>, embora apenas alguns desses episódios evoluam para situações de dor orofacial crónica. De facto, a verdade é que os estudos epidemiológicos existentes relatam uma grande variabilidade, no que respeita à prevalência de dor orofacial crónica<sup>8,10</sup>. Mais concretamente, enquanto Aggarwal et al.<sup>10</sup> relataram uma prevalência de até 7%, Macfarlane et al.<sup>8</sup> encontraram uma prevalência de 1% ou menos. De acordo com a classificação de dor crónica da International Association for the Study of Pain (IASP) para a Classificação Internacional das Doenças 11 (CID-11), a cefaleia primária crónica, ou dor orofacial, é definida como

"cefaleia ou dor orofacial que ocorre em, pelo menos, 15 dias por mês, por mais de três meses, na boca e área do rosto"<sup>11</sup>. Adicionalmente, os doentes são diagnosticados de acordo com o fenótipo da dor orofacial presente no último ano<sup>11</sup>. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na patogénese deste grupo de doenças são complexos e multifacetados, não sendo ainda completamente compreendidos. Além disso, a coexistência de factores psicológicos, a que se associa o vasto número de mecanismos periféricos e centrais (por exemplo, a neuroplasticidade funcional e estrutural e mais especificamente, a sensibilização periférica e central), torna o tratamento da dor orofacial e mais especialmente, o tratamento da dor orofacial crónica num desafio extremamente complexo<sup>1,12</sup>.

Os mais recentes avanços científicos e tecnológicos da Neuroimagem, a que se associam áreas do conhecimento como a Engenharia Biomédica, a Engenharia Informática e a Computação Gráfica, têm permitido a execução de trabalhos de investigação focados nas alterações neuroplásticas que ocorrem no cérebro humano condicionado pela dor. Estes estudos revelam que estas alterações envolvem uma rede complexa de estruturas cerebrais como, por exemplo, o córtex somatossensorial, o córtex pré-frontal, o giro cingulado, entre outros<sup>13</sup>. Os efeitos neuroplásticos relacionados com a dor e, em particular, a dor crónica, não se restringem apenas a alterações estruturais da substância branca e cinzenta, uma vez que revelam também alterações da circulação sanguínea regional, do metabolismo e das concentrações de vários neurotransmissores<sup>1</sup>. Adicionalmente, os estudos mais recentes relatam alterações relacionadas com a dor crónica ao nível dos principais sistemas moduladores da dor endógena, como o sistema dopaminérgico<sup>14</sup>, o sistema opióide<sup>15</sup> e o sistema GABA<sup>16</sup>.

Existe, actualmente, uma quantidade muito vasta de terapias direccionadas ao tratamento da dor crónica orofacial, considerando-se os tratamentos conservadores a primeira linha terapêutica. Apesar de todos os avanços no tratamento da dor no século XXI, continuam a existir alguns doentes com dor crónica refractária, não respondendo, inclusivamente, aos tratamentos mais actuais e conceituados<sup>23</sup>. Esta realidade justifica a atenção que tanto clínicos como académicos têm vindo a dar aos métodos de estimulação cerebral não invasiva, uma vez que são considerados como potenciais ferramentas para modular centralmente a dor crónica, podendo ser especialmente úteis para os casos de condições patológicas de dor crónica refractárias aos tratamentos conservadores<sup>17,18</sup>.

Os métodos não invasivos de estimulação cerebral, como a estimulação eléctrica transcraniana (tDCS, do inglês *Transcranial Direct Current Stimulation*) e a estimulação magnética transcraniana (TMS, do inglês *Transcranial Magnetic Stimulation*), têm sido utilizados para induzir mudanças na actividade neuronal. A possibilidade destes métodos serem passíveis de modular a excitabilidade do córtex sem produzir efeitos colaterais substanciais, assim como o seu potencial para promover a neuroplasticidade cerebral, tem levando, nos últimos anos, ao surgimento de múltiplos e extensos trabalhos de investigação, focados nos seus efeitos clínicos<sup>13</sup>.

O uso de correntes eléctricas de baixa intensidade para fins terapêuticos não é novidade, tendo, inclusivamente, uma longa trajectória histórica. Na Antiguidade Clássica, tanto os gregos como os romanos utilizavam peixes eléctricos para o tratamento da enxaqueca. Sobreviveram também relatos de que, no século XI, um procedimento terapêutico semelhante ao dos gregos e romanos foi tentado no controlo da epilepsia<sup>24</sup>. Após o aparecimento de baterias eléctricas, no século XVIII, estes métodos generalizaram-se, tendo sido aplicados no tratamento de doenças do foro neurológico e psiquiátrico. Esta aplicação clínica passou a ser, inclusive, prática comum ao longo de século XIX e, especialmente, no início do século XX<sup>13</sup>. Ao longo dos anos, o interesse da comunidade científica na estimulação cerebral cresceu, tendo este facto, inevitavelmente, conduzido ao desenvolvimento de várias técnicas de estimulação cerebral não invasivas, como a já mencionada tDCS, a estimulação cerebral profunda e a TMS<sup>24</sup>.

Os métodos não invasivos de estimulação cerebral são cada vez mais usados para uma variedade de perturbações psiquiátricas e neurológicas. Por exemplo a sua utilização está já protocolada no tratamento de dor neuropática, no tratamento da depressão major e na reabilitação do AVC motor; importa também referir o emergente potencial desta tipologia terapêutica no alívio da doença de Alzheimer precoce, na redução do grau de discinésia na doença de Parkinson e na demência vascular<sup>24</sup>. O uso da TMS e da tDCS em transtornos do foro psiquiátrico é cada vez mais familiar a académicos e clínicos. Mais recentemente tem sido desenvolvido um grande esforço na investigação da eficácia destes métodos de neuroestimulação no tratamento da dor crónica<sup>22</sup>.

A tDCS consiste na aplicação de uma corrente eléctrica de baixa intensidade através da utilização de dois eléctrodos (ânodo e cátodo) ou mais, numa região específica do cérebro<sup>29</sup>. A aplicação de correntes eléctricas directamente no couro cabeludo promove o surgimento de um campo eléctrico de baixa intensidade, induzindo mudanças no

potencial da membrana neuronal. Estas alterações estão associadas ao fluxo de sódio e cálcio, promovendo a modulação da actividade neuronal espontânea.

A tDCS possui dois tipos de corrente, anódica e catódica, e a consequente inibição ou excitação neuronal da região é dependente da polaridade da corrente aplicada<sup>27</sup>. Por conseguinte, as correntes anódicas (pólo positivo) provocam o aumento da excitabilidade no córtex subjacente, através da despolarização induzida, enquanto as correntes catódicas (pólo negativo) produzem efeitos inibitórios e, conseqüentemente, hiperpolarização<sup>27,29</sup>.

A TMS consiste, usualmente, na aplicação de uma única bobina eléctrica isolada que irá gerar um campo magnético dinâmico. Este pulso de campo magnético, quando aplicado no couro cabeludo, é capaz de passar através do tecido ósseo do crânio sem ser atenuado, gerando, ao entrar no cérebro, um campo eléctrico<sup>22</sup>. A intensidade da corrente induzida é suficiente para produzir potenciais de acção que irão excitar ou inibir as actividades corticais<sup>19</sup>.

Acredita-se que estes dois métodos sejam capazes de induzir mudanças a longo prazo ao nível sináptico, através de mecanismos que se assemelham à potenciação de longo prazo e à depressão de longo prazo. Na tDCS, pensa-se que a estimulação anódica estará relacionada com o potencial de longo prazo, enquanto a estimulação catódica será a responsável pela depressão de longo prazo<sup>29</sup>. Um fenómeno semelhante também ocorrerá com a TMS, onde as altas frequências produziram efeitos excitatórios, aumentando o grau de eficiência das sinapses e induzindo a potenciação de longo prazo, enquanto as baixas frequências produziram efeitos inibitórios, através, teoricamente, da depressão de longo prazo<sup>13</sup>.

A evidência científica recente demonstra que a Estimulação Magnética Transcraniana de alta frequência e a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua, quando aplicadas no córtex motor (M1) podem mostrar eficácia a curto prazo na redução da dor crónica e na melhoria da qualidade de vida<sup>17</sup>. Adicionalmente, a TMS e a tDCS têm revelado uma resposta positiva no tratamento da dor orofacial crónica<sup>18</sup>. Apesar da crescente evidência da eficácia clínica destes métodos de estimulação cerebral não invasiva, os seus mecanismos de acção ainda não são totalmente compreendidos, o que explicaria alguma resistência á sua utilização na prática clínica e a necessidade de mais e melhor investigação bem como a revisão dos dados da investigação existente. O impacto dos campos eléctricos de magnitude muito baixa em neurónios e redes neuronais permanece incerto. Os resultados a longo prazo da neuroestimulação, juntamente com as grandes quantidades de dados produzidos em estudos *in vivo* e *in*

*vitro*, sugerem que diversos mecanismos de acção sejam responsáveis pelos efeitos gerados por estes métodos<sup>19</sup>.

Consequentemente, esta revisão sistemática tem o objectivo de investigar os mecanismos de acção da TMS e da tDCS na dor crónica, quando estas técnicas são aplicadas no córtex motor, através de uma revisão da literatura existente.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **2.1 Desenho do estudo e estratégia de pesquisa**

Esta revisão sistemática foi submetida no banco de dados PROSPERO (Universidade de York, Reino Unido) e seguiu as recomendações da declaração PRISMA<sup>30</sup>. A estratégia de pesquisa utilizada combinou termos encontrados no vocabulário controlado do MeSH (Medical Subject Headings) e termos que representam sinónimos com ocorrências significativas nas principais bases de dados e seguindo as especificações de cada uma delas. Os operadores booleanos “AND” e “OR” foram aplicados para combinar palavras-chave. As pesquisas digitais foram realizadas em Novembro de 2020, utilizando as seguintes bases de dados: MEDLINE (via PubMed), Scopus, Web of Science, Cochrane Library, SIGLE (Sistema de Informações sobre Literatura Cinzenta na Europa) e ClinicalTrials.gov. Adicionalmente, as referências dos estudos incluídos nesta revisão foram pesquisadas manualmente, com a finalidade de encontrar possíveis artigos que não foram identificados nas pesquisas previamente executadas nas bases de dados referidas. Não foram aplicados filtros de ano ou idioma nas pesquisas digitais, garantindo, deste modo, que nenhum viés ocorresse nesta fase. As estratégias de pesquisa usadas neste estudo estão listadas na tabela 1. Os artigos das diferentes fontes foram importados para o EndNote Web, um gestor online de referências, onde as referências foram catalogadas. Também foi realizada a remoção dos registos duplicados.

<b>Pubmed</b>	((Neuroimaging[mh] OR Neuroimaging[tiab] OR Brain Imaging[tiab] OR Functional Neuroimaging[mh] OR Magnetic Resonance Imaging[mh] OR Magnetic Resonance Imaging[tiab] OR Functional MRI[tiab] OR fMRI[tiab] OR Magnetic Resonance Spectroscopy[mh] OR Magnetic Resonance Spectroscopy[tiab] OR Positron-Emission Tomography[mh] OR Positron Emission Tomography[tiab]) AND (Pain[mh] OR Pain[tiab])) AND (Transcranial Magnetic Stimulation[mh] OR Transcranial Magnetic Stimulation[tiab] OR TMS[tiab] OR Transcranial Direct Current Stimulation[mh] OR tDCS[tiab] OR Electrical Stimulation Transcranial[tiab])
<b>Web of Science</b>	((“Transcranial Magnetic Stimulation” OR TMS OR “Transcranial Direct Current Stimulation” OR tDCS) AND (Pain) AND (Neuroimaging OR “Brain Imaging” OR “Functional Neuroimaging” OR “Magnetic Resonance Imaging” OR “Functional MRI” OR fMRI OR “Magnetic Resonance Spectroscopy” OR “NMR Spectroscopy” OR “Infrared Spectroscopy” OR “Positron-Emission Tomography” OR “PET Scan” OR “Pet Scans”))
<b>Scopus</b>	( TITLE-ABS-KEY ( "Transcranial Magnetic Stimulation" OR tms OR "Transcranial Direct Current Stimulation" OR tdcS ) ) AND ( TITLE-ABS-KEY ( pain ) ) AND ( TITLE-ABS-KEY ( Neuroimaging OR "Brain Imaging" OR "Functional Neuroimaging" OR "Magnetic Resonance Imaging" OR "Functional MRI" OR fmri OR "Magnetic Resonance Spectroscopy" OR "NMR Spectroscopy" OR "Positron-Emission Tomography" OR "PET Scan" ) )
<b>Cochrane</b>	<p>#1 MeSH descriptor: [Transcranial Magnetic Stimulation] explode all trees</p> <p>#2 TMS or “Transcranial Magnetic Stimulation”</p> <p>#3 #1 or #2</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Transcranial Direct Current Stimulation] explode all trees</p> <p>#5 “Transcranial Direct Current Stimulation” or tDCS</p> <p>#6 #4 or #5</p> <p>#7 #3 or #6</p> <p>#8 MeSH descriptor: [Pain] explode all trees</p> <p>#9 Pain</p> <p>#10 #8 or #9</p> <p>#11 MeSH descriptor: [Neuroimaging] explode all trees</p> <p>#12 Neuroimaging or “Brain Imaging”</p> <p>#13 #11 or #12</p> <p>#14 MeSH descriptor: [Functional Neuroimaging] explode all trees</p> <p>#15 MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees</p> <p>#16 “Functional MRI” or “Magnetic Resonance Imaging” or fMRI</p> <p>#17 #15 or #16</p> <p>#18 MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Spectroscopy] explode all trees</p> <p>#19 “Magnetic Resonance Spectroscopy”</p> <p>#20 #18 or #19</p> <p>#21 MeSH descriptor: [Positron-Emission Tomography] explode all trees</p> <p>#22 “Positron Emission Tomography” or “PET Scan”</p> <p>#23 #21 or #22</p> <p>#24 #13 or #14 or #17 or #20 or #23 35380</p> <p>#25 #7 AND #10 AND #24</p>

**Tabela 1:** Estratégia de pesquisa

## 2.2 Selecção dos artigos

Dois autores do presente estudo (PV e NRF) seleccionaram os artigos relevantes através da leitura dos títulos e resumos. Os artigos resultantes desta triagem inicial foram lidos na íntegra por ambos os autores, tendo sido incorporados nesta revisão os artigos que cumpriram aos critérios de inclusão estabelecidos. Durante as duas primeiras fases de selecção, os dois autores envolvidos neste processo compararam as suas selecções de artigos, de forma a determinar a selecção final. Em caso de discordância persistente, o terceiro autor, supervisor (MJR) foi chamado para avaliar o artigo em causa.

## 2.3 Critérios de inclusão

Os critérios de elegibilidade foram baseados na estratégia PICOS<sup>30</sup>:

**População (P):** indivíduos com diagnóstico de dor crónica, independentemente da localização anatómica e características da dor. Apenas foram incluídos estudos que apresentaram critérios de diagnóstico claros e adequados para a condição investigada.

**Intervenção (I):** Estimulação Magnética Transcraniana (TMS) ou Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (tDCS) aplicada no córtex motor. Foi considerado para inclusão qualquer protocolo de estimulação, independentemente do número de sessões, intensidade do estímulo, duração e frequência.

**Comparação (C):** placebo, indivíduos saudáveis ou qualquer intervenção utilizada para o tratamento da dor crónica.

**Outcomes (O):** os mecanismos de acção dos métodos de estimulação não invasiva avaliados por métodos de neuroimagem.

Tipo de estudo: Foram incluídos estudos clínicos de qualquer tipo: estudos caso-controlo, série de casos, estudos de cohort, estudo clínicos randomizados, quase-randomizados ou não randomizados.

## 2.4. Avaliação de risco de viés

Cada artigo foi avaliado quanto ao risco de viés usando a ferramenta adequada para o tipo de estudo em questão. Para os estudos do tipo série de casos ou estudos clínicos antes e depois, foi utilizado o *The National Institutes of Health (NIH) quality*

*assessment tool for case-series study (Interventional)*. Os estudos clínicos randomizados foram avaliados através do *Risk of bias 2 (RoB 2)* da Colaboração Cochrane<sup>31</sup>. O risco de viés dos estudos clínicos não randomizados foi avaliado através da ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions (Robins-I)* também da Colaboração Cochrane<sup>32</sup>. Nesta fase, todos os critérios adoptados na presente revisão foram avaliados por dois autores (PV e NRF) e os resultados comparados. Novamente, em caso de divergências, o terceiro autor (MJR) foi consultado.

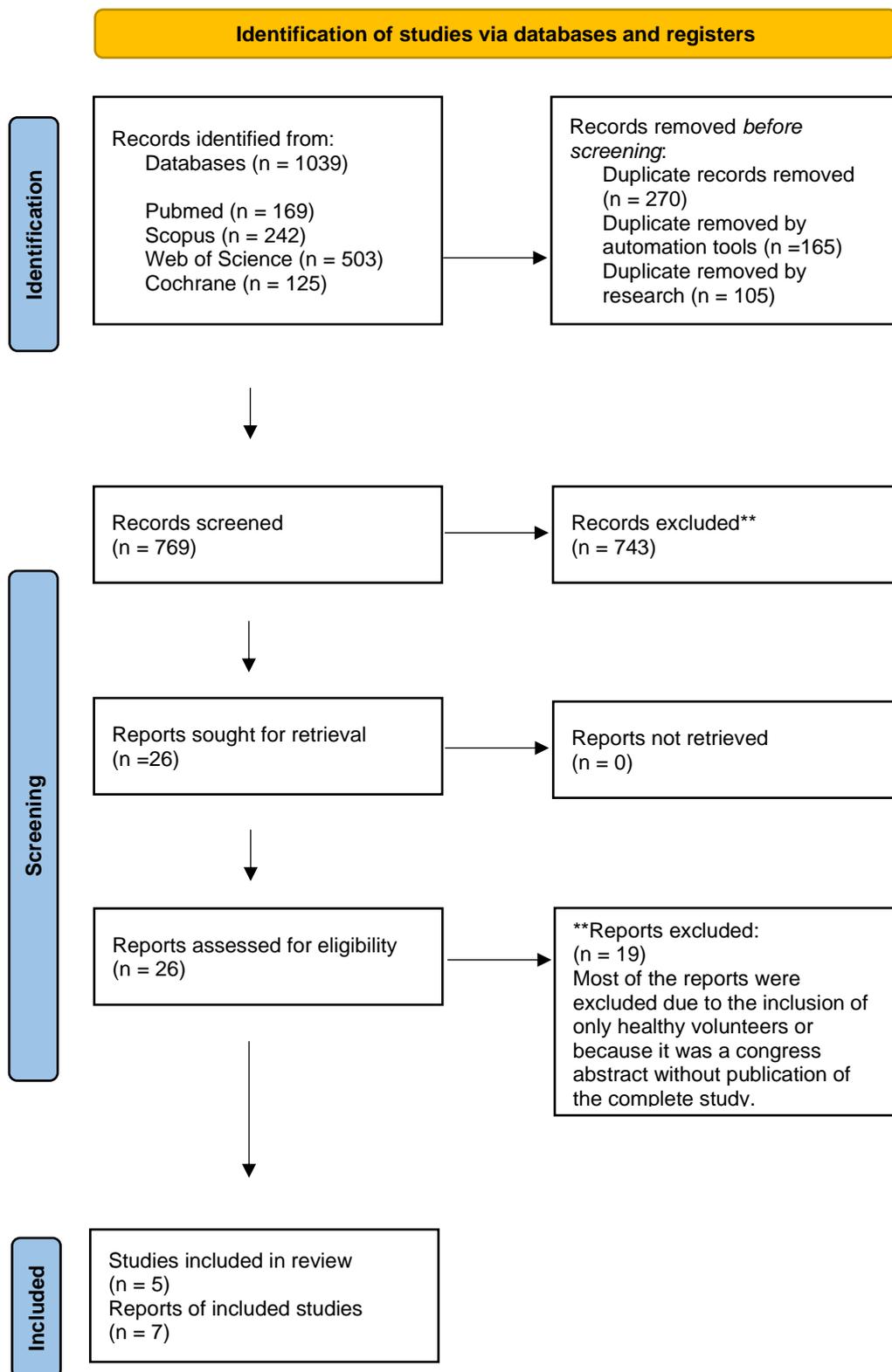
## **2.5. Recolha de dados**

Os dados originais dos artigos foram resumidos em formulários elaborados para responder especificamente às questões da presente revisão. A elaboração dos formulários de recolha de dados tem como objectivo incluir todas as informações relevantes necessárias ao desenvolvimento da revisão. Os formulários de recolha de dados de foram preenchidos com as seguintes informações: idade, sexo e número de participantes, diagnóstico, tipo de técnica de neuromodulação aplicada, área cortical alvo, frequência e número de sessões, intensidade da estimulação, períodos de washout (para estudos cross-over), as características do placebo ou terapia usada para comparação e o tipo e características da técnica de Neuroimagiologia utilizada. No caso de estarem em falta dados relevantes, os autores dos artigos também foram contactados. Os dados foram recolhidos de forma independente por dois autores (PV e NRF) e as discordâncias resolvidas por consenso.

## RESULTADOS

### 3.1. Estudos incluídos

A estratégia de pesquisa resultou num somatório total de 1039 resultados. Após a remoção dos resultados duplicados (270), restaram 769 artigos. Na primeira selecção, executada com base na leitura dos títulos e resumos dos artigos, foram seleccionados 26 artigos. Foi realizada a leitura integral de cada um desses artigos. A maior parte dos artigos foi excluída devido à inclusão apenas de voluntários saudáveis para a avaliação dos mecanismos de acção dos métodos de neuroestimulação não invasivos. Após a conclusão desta fase foi incluído um total de 7 artigos na presente revisão sistemática (Figura 1). No entanto, os artigos Auvichayapat et al., 2018 e Auvichayapat et al., 2019 representam o mesmo estudo, avaliando áreas cerebrais distintas. Assim como os artigos publicados por Cummiford et al., 2016 e Foerster et al., 2015 utilizam a mesma amostra, mas com técnicas distintas para avaliar os mecanismos de acção. Apresenta-se o flowchart da pesquisa na figura 1.



**Figura 1:** Flowchart de pesquisa<sup>30</sup>

## **3.2. Características dos estudos**

### **3.2.1. Técnica de neuroestimulação utilizada**

Entre os 5 estudos incluídos, 3 investigaram o mecanismo de acção da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (Auvichayapal, 2018 e 2019; Cummmiford, 2016 e Foerster, 2015; Neeb, 2019), enquanto 2 deles avaliaram a Estimulação Magnética Transcraniana (Boyer, 2014 e Pei, 2019).

### **3.2.2. Diagnóstico**

O diagnóstico dos voluntários variou entre os estudos, tendo as seguintes condições patológicas sido objecto de análise: nevralgia pós-herpética (Pei, 2019); doença inflamatória intestinal (Neeb, 2019); fibromialgia (Boyer, 2014; Foerster, 2015 e Cummmiford, 2016) e dor neuropática derivada de lesão espinhal (Auvichayapal, 2018 e 2019).

### **3.2.3. Técnica de neuroimagem aplicada**

Constatou-se também a existência de uma grande variabilidade quanto ao tipo de exame de neuroimagem utilizado na avaliação dos mecanismos de acção dos métodos de estimulação cerebral não invasivos. A Espectroscopia por Ressonância Magnética (ERM) foi usada nos estudos de Auvichayapal et al. (2018 e 2019) e Foerster, 2015; enquanto Boyer et al., 2014 utilizaram Tomografia por Emissão de Positrões/Tomografia Computorizada, utilizando fluorodesoxiglicose (PET-CT FDG); Cummmiford, 2016 e Pei, 2019 realizaram exames de Ressonância Magnética Funcional (RMF) e Neeb et al., 2019 usaram Ressonância Magnética por difusão (RMD).

### **3.2.4. Região cerebral avaliada**

Boyer, 2014; Cummmiford, 2016; Neeb, 2019 e Pei, 2019 fizeram uma análise de cérebro inteiro. Foerster et al., 2015 avaliaram a ínsula anterior direita, a ínsula posterior direita, o córtex cingulado anterior e o tálamo bilateral. Auvichayapat, 2018 e 2019 direccionou a avaliação para o córtex cingulado anterior e para o tálamo bilateral, respectivamente.

### **3.2.5. Tipo de estudo**

Apenas os estudos conduzidos por Boyer, 2014 e Neeb, 2019 foram estudos clínicos randomizados. O estudo de Cummmiford, 2016 e Foerster, 2015, por outro lado, foi um estudo clínico não randomizado cross-over. Já o estudo de Pei, 2019 e o estudo de Auvichayapal (2018 e 2019) foram séries de casos.

### **3.2.6. Características da estimulação**

Os 3 estudos que investigaram os mecanismos de acção da tDCS (Auvichayapal, 2018 e 2019; Foerster, 2015; Cummmiford, 2016 e Neeb, 2019) apresentaram características de estimulação muito semelhantes, tendo sido compostos por 5 sessões consecutivas de tDCS anodal de 2 mA durante 20 min. Destes, o RCT de Neeb et al., 2019 e o estudo de Foerster, 2015 e Cummmiford, 2016 apresentaram um grupo de controlo com tDCS simulado (*sham*). Já os 2 estudos que investigaram os mecanismos de acção da TMS (Boyer, 2014 e Pei, 2019) optaram por características de estimulação distintas entre si, tendo o estudo de Boyer, 2014 feito 14 sessões durante 10 semanas de TMS de alta frequência (com TMS *sham* no grupo de controlo) enquanto o estudo de Pei, 2019 executou 10 sessões consecutivas de TMS de alta frequência.

### **3.2.7. Amostras**

Auvichayapal, 2018 e 2019 e Pei, 2019 tiveram como amostra 10 indivíduos. Já o estudo de Foerster, 2015 e Cummmiford, 2016 tratou 12 indivíduos, enquanto o RCT de Neeb, 2019 observou 36 indivíduos, 24 no grupo activo e 12 no grupo de controlo. Por fim, o RCT de Boyer, 2014 apresentou como amostra 38 indivíduos, 19 no grupo activo e 19 no grupo de controlo.

### **3.2.8. Duração**

O estudo de Auvichayapal (2018 e 2019) teve uma duração de 5 semanas no total, determinando-se o valor *baseline* da dor dos doentes na primeira semana, executando-se as cinco sessões de tDCS (5 dias) na segunda semana e, por fim, fazendo 3 semanas de follow-up. O estudo de Boyer, 2014 teve uma duração total de 11 semanas (10+1 de follow-up). Fez-se uma “fase de indução” com 10 sessões de TMS durante 2 semanas e uma “fase de manutenção” com 4 sessões (1 sessão à 4ª semana , outra à 6ª semana, outra à 8ª semana e uma última na 10ª semana ). Por fim, fez-se um follow-

up na 11ª semana . O estudo de Foerster, 2015 e Cummiford, 2016 desenrolou-se durante cerca de 21 dias por doente, um dia para determinação dos valores de dor *baseline*, 5 dias consecutivos de tDCS *sham*, cerca de 10 dias de interrupção (7-11 dias, ~ 9,9 dias), e, por fim, 5 dias consecutivos de tDCS activo. O RCT de Neeb, 2019 teve uma duração de 3 semanas, uma semana para determinar o valor de dor *baseline*, uma semana com 5 sessões consecutivas de tDCS e, por fim, follow-up à 3ª semana. Já o estudo de Pei, 2019 teve uma duração de cerca de 12 dias, 1 dia para determinar os valores *baseline*, 10 dias consecutivos de sessões de TMS e um dia de follow-up.

### 3.2.9. Objecto de avaliação

O estudo de Auvichayapal (2018 e 2019), recorrendo uma análise com espectroscopia por ressonância magnética teve como outcomes:

- 1) a mudança na concentração de metabolitos;
- 2) a associação entre a intensidade da dor e as mudanças metabólicas registadas.

O RCT de Boyer et al., 2014, auxiliado por PET-CT com fluorodesoxiglicose teve como outcomes:

- 1) a análise da actividade das regiões cerebrais com base no metabolismo da FDG, tendo sido estipulado o metabolismo *baseline* no ponto T0;
- 2) a associação entre a intensidade da dor reportada e as mudanças metabólicas observadas.

O estudo de Foerster, 2015, utilizando uma análise com espectroscopia por ressonância magnética, avaliou:

- 1) a mudança na concentração de metabolitos cerebrais;

O estudo de Cummiford, 2016, com a mesma amostra do estudo de Foerster et al., 2015, com recurso à ressonância magnética funcional, procurou:

- 1) comparar e verificar se a tDCS activa e/ou a tDCS *sham* estavam associadas a mudanças de conectividade funcional e intensidade de dor.

O RCT de Neeb et al., 2019, recorrendo a ressonância magnética por difusão, teve como outcome:

- 1) comparar o tDCS activo com o tDCS *sham* quanto a alterações na conectividade funcional, através da comparação de conectividade em estados de repouso antes e pós tratamento.

Relata a existência de outros outcomes clínicos, como a avaliação da ID, sem, no entanto, apresentar resultados.

O estudo do de Pei et al., 2019, utilizando ressonância magnética funcional, teve como outcomes:

1) comparação *baseline* e pós tratamento entre parâmetros de conectividade funcional (como o coeficiente de clusterização, o comprimento de caminho característico, eficiência global, eficiência local, grau de *node* e centralidade);

2) correlação entre os parâmetros de rede e variáveis clínicas (como a intensidade de dor), pré e pós TMS.

### 3.2.10. Risco de viés

Considerando o tipo de estudo, foram utilizadas ferramentas diferentes para avaliar o risco de viés de cada artigo. Para os estudos do tipo série de casos, Pei, 2019 e Auvichayapat (2018 e 2019), foi utilizado o *The National Institutes of Health (NIH) quality assessment tool for case-series study (Interventional)*. Considerou-se que o estudo de Auvichayapat (2018 e 2019) apresentou boa qualidade, enquanto o estudo de Pei, 2019 apresentou apenas uma qualidade aceitável, consequência de o objectivo do estudo não ser explícito. Os resultados da avaliação do risco de viés destes 2 estudos estão apresentados na tabela 2, enquanto a avaliação completa está exposta no anexo 1. Como mencionado anteriormente, os estudos clínicos randomizados (Boyer, 2014 e Neeb, 2019) foram avaliados através do *Risk of bias 2 (RoB 2)* da Cochrane<sup>32</sup>. Concluiu-se que, em ambos os casos, o risco de viés foi reduzido (Figura 2). Finalmente, o risco de viés do estudo clínico não randomizado (o estudo de Foerster, 2015 e Cummiford, 2016) foi avaliado através da ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions* (Robins-I) também da Cochrane (Sterne, 2016). Conclui-se que o risco de viés destes dois *reports* era elevado (Figura 3).

Quality Assessment Criteria	Study	
	Auvichayapat, 2018; Auvichayapat, 2019	Pei, 2019
Overall Quality	Good	Fair

**Tabela 2:** Resultados da avaliação do risco de viés dos estudos de Auvichayapat (2018 e 2019) e Pei, 2019 - *NIH quality assessment tool for case-series study (Interventional)*.

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Boyer et al., 2014						
	Neeb et al., 2019						

Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process.  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
 Low

**Figura 2:** Resultados da avaliação do risco de viés dos estudos de Boyer, 2014 e Neeb, 2019 - *RoB 2*

		Risk of bias domains							
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Study	Foerster, 2015 e Cummiford et al., 2016								

Domains:  
D1: Bias due to confounding.  
D2: Bias due to selection of participants.  
D3: Bias in classification of interventions.  
D4: Bias due to deviations from intended interventions.  
D5: Bias due to missing data.  
D6: Bias in measurement of outcomes.  
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
 Serious  
 Moderate  
 Low

**Figura 3:** Resultados da avaliação do risco de viés do estudo de Foerster, 2015 e Cummiford, 2016 - *Robins-I*

### 3.3. Resultados dos estudos

No artigo de Auvichayapal, 2018, em que a região avaliada foi o ACC, verificou-se um aumento da concentração de NAA quando comparada com os valores baseline (P=0.005) e um aumento estatístico significativo do Glx (P=0.005). Não se verificou nenhuma diferença significativa quanto aos valores de ml e Cho. Encontrou-se uma associação significativa entre as melhorias na intensidade de dor e o aumento da concentração de Glx/Cr (r=0.75, P=0.013) e NAA (r=0.61, P=0.049). Não foi observada nenhuma associação entre os outros metabolitos.

Quanto ao artigo de Auvichayapal, 2019, relativo ao mesmo estudo do artigo de 2018, embora, desta vez, com foco no tálamo bilateral, verificou-se uma diminuição significativa de Glx/Cr e um aumento significativo da concentração média de ml/Cr após

o tratamento (diferença entre o baseline e o pós-tratamento da concentração média dos metabolitos cerebrais). Verificaram-se associações moderadas mas significativas entre a melhoria da intensidade de dor e a diminuição de Glx/Cr ( $r = -0,72$ ,  $p = 0,018$ ) e o aumento de ml/Cr ( $r = 0,68$ ,  $p = 0,030$ ). Não foi verificada qualquer associação significativa entre a melhoria da intensidade de dor e as associações entre NAA/Cr ( $r = 0,12$ ,  $p = 0,745$ ) e Cho/Cr ( $r = 0,48$ ,  $p = 0,160$ ).

No estudo de Boyer, 2014, o grupo activo apresentou um aumento significativo do metabolismo temporal medial direito (hipocampo, giro parahipocampal e fusiforme ( $p < 0,001$ ) entre T0 e T2, em comparação com o grupo de TMS *sham*. Este aumento metabólico já estava presente em T1 ( $p = 0,002$ ), antes da melhoria da QoL em T2. O metabolismo temporal medial direito e a qualidade de vida variaram na mesmo sentido entre T2 e T0 (FIQ:  $r = -0,38$ ,  $p = 0,043$ ; SF-36MCS:  $r = 0,51$ ,  $p = 0,009$ ), sobretudo para dimensões não físicas como a saúde mental em geral. Não houve alteração da percepção da intensidade de dor.

Relativamente ao artigo de Cummmiford, 2016, em que a região avaliada foi o cérebro na sua totalidade, na comparação entre a tDCS activa e a tDCS *sham*, verificou-se que a conectividade funcional diminuiu entre a seed do tálamo ventrolateral esquerdo e o córtex pré-frontal medial (mPFC) ( $p = 0,006$  FWE) e a área motora suplementar esquerda (SMA) ( $p = 0,043$  FWE). A conectividade funcional também diminuiu entre a seed do tálamo ventrolateral direito e o cerebelo ( $p = 0,001$  FWE) e a SMA esquerda ( $p = 0,016$  FWE). Não se observaram aumentos significativos na conectividade funcional. Não foi observada nenhuma região que correspondesse à correcção de todo o cérebro em uma análise de regressão que correlacionasse as mudanças na conectividade em relação à melhoria na dor, após a tDCS real, em comparação com a *sham*.

Já em relação ao artigo de Foerster, 2015, baseado no mesmo estudo referido no parágrafo acima, embora com foco na ínsula anterior e posterior direitas, no ACC e no tálamo bilateral e com recurso a ERM em vez de RMF, ao fazer-se a comparação entre a tDCS activa com a tDCS *sham*, verificou-se uma diminuição significativa dos níveis de Glx para o cíngulo anterior ( $P = 0,013$ ) e uma tendência de diminuição dos níveis de Glx para o tálamo ( $P = 0,056$ ). Ao fazer-se a comparação entre o baseline e o após de cada tratamento, encontrou-se uma tendência para o aumento dos níveis de GABA para a ínsula anterior ( $P = 0,064$ ) após a tDCS activa e um aumento significativo nos níveis de NAA na ínsula posterior ( $P = 0,015$ ) após a tDCS *sham*.

Quanto ao estudo de Neeb, 2019, comparando a tDCS activa e a *sham*, a análise revelou uma conectividade funcional em estado de repouso significativamente maior

dentro do *network* visual medial ( $p = 0,027$ ) e do *network* frontoparietal direito ( $p = 0,048$ ). O agrupamento de conectividade funcional mais forte foi encontrado no córtex visual, mas também em regiões fora dos *networks* visuais mediais, incluindo a amígdala, cíngulo e ínsula. Verificou-se uma maior conectividade funcional do *network* visual com o corpo caloso, o córtex motor primário e o córtex somatossensorial primário. Dentro do *network* frontoparietal direito foi encontrada conectividade funcional significativamente superior para o cíngulo e para o corpo caloso.

Relativamente ao estudo de Pei, 2019, após o tratamento com rTMS, observou-se um aumento significativo no comprimento do caminho característico (dispersão da rede = 0,03 e 0,04) e uma diminuição do coeficiente de clusterização (dispersão da rede  $\geq 0,32$ ), eficiência global (dispersão da rede = 0,03 e 0,04) e eficiência local (esparsidade da rede  $\geq 0,46$ ) derivada de redes com alguma esparsidade de rede específica, mas com nenhuma diferença significativa para a rede de small-worldness. Não se verificou uma correlação significativa relativamente à intensidade de dor na análise de small-worldness. Para o grau de *node*, a centralidade e a eficiência do *node*, observaram-se algumas correlações significativas com a intensidade de dor ( $P < 0,05$ ).

### **3.4. Efeitos adversos**

No estudo de Auvichayapal (2018 e 2019), todos os doentes toleraram bem a tDCS e nenhum relatou desconforto durante a estimulação. No entanto, houve quatro participantes que apresentaram erupções cutâneas eritematosas sob o cátodo posicionado no ombro direito durante o procedimento. Todas essas erupções foram resolvidas após 2 horas de acompanhamento. Relativamente ao estudo de Boyer, 2014, não foram observados quaisquer efeitos adversos. Nos estudos de Neeb, 2019; Pei, 2019; de Foerster, 2015 e Cummingford, 2016 não há referência quanto à ocorrência de efeitos adversos.

## DISCUSSÃO

### 4.1. Estudos incluídos

A crescente evidência de que técnicas de neuroestimulação como a tDCS e a TMS apresentam eficácia terapêutica no tratamento da dor crónica torna fundamental que se determine os seus mecanismos de acção. A melhor compreensão dos mecanismos de acção permitiria, por exemplo, compreender que protocolos terapêuticos deveriam ser seguidos de modo a otimizar a eficácia destas técnicas para os tratamentos em questão.

O artigo de Auvichayapal<sup>34</sup>, 2018, em que se analisou o ACC através de espectroscopia por ressonância magnética, verificou um aumento significativo da concentração de NAA e um aumento estatístico significativo do Glx, encontrando também uma associação significativa entre estes aumentos de concentração e melhorias na intensidade de dor. O NAA é um marcador neuronal encontrado exclusivamente nos neurónios do sistema nervoso central, sendo considerado um indicador global da saúde neuronal. As concentrações baixas de NAA são típicas de algumas condições patológicas associadas a dor crónica, como por exemplo, a dor neuropática crónica. Por conseguinte, faz sentido levantar a hipótese de que doentes com dor crónica poderão apresentar concentrações baixas de NAA no ACC, que é uma das regiões do cerebrais responsáveis pelo processamento da dor. O aumento significativo da concentração de NAA após o tratamento com tDCS, apresentado pelo artigo de Auvichayapal, 2018, é portanto, consistente com a hipótese de que a tDCS conduz a um aumento da eficácia da modulação do sistema descendente da dor no ACC, causando o aumento da concentração de NAA no ACC face aos valores *baseline* dos doentes, que estarão diminuídos como consequência da condição patológica associada e, conseqüentemente, conduzindo a uma redução a percepção de dor do doente. Por outro lado, o GLx tem suscitado um interesse crescente relativamente à sua função na percepção da dor. Sendo o Glu o neurotransmissor excitatório mais abundante do cérebro humano e considerando que se tem demonstrado que indivíduos com dor crónica apresentam concentrações mais elevadas de Glu no ACC, é possível que estas concentrações elevadas sejam consequência de tentativas cerebrais de activar processos de inibição. O aumento da concentração de Glx no ACC após tratamento e a sua associação com melhorias na intensidade de dor dos doentes são consistentes, mais uma vez, com a hipótese de que a tDCS conduz a um aumento de eficácia da modulação do sistema descendente da dor no ACC.

Um ano depois, em 2019, Auvichayapal<sup>33</sup> volta a publicar um artigo com base no mesmo estudo, analisando desta vez o tálamo bilateral através de espectroscopia por ressonância magnética. Foi observada uma diminuição significativa da concentração talâmica de Glx e um aumento significativo da concentração média de ml, encontrando também associações moderadas mas significativas entre a melhoria da intensidade de dor e a diminuição de Glx/Cr e o aumento de ml/Cr. O mio inusitol é uma molécula encontrada comumente nas células da glia, sendo considerado um marcador de proliferação glial. Sabe-se que a principal fonte cerebral de ml é o metabolismo da membrana fosfolipídica. É possível, portanto, que a tDCS tenha efeito ao nível do metabolismo fosfolipídico do tálamo, aumentando a actividade das células da glia, o que explicaria, conseqüentemente, o aumento observado da concentração de ml. Já quanto ao Glx, tem-se demonstrado que, tal como no caso do ACC, o Glx apresenta concentrações elevadas no tálamo de indivíduos com dor crónica. É possível, novamente, que estas concentrações elevadas sejam resultantes de tentativas cerebrais de activação de processos inibitórios. A melhoria observada da percepção de dor dos doentes após tratamento com a tDCS, parece indicar que as reduções de concentração de Glu podem facilitar o alívio da dor ao alterar a conectividade funcional das células nervosas envolvidas no processamento da dor. Ou seja, estes resultados são novamente consistentes com a hipótese de que a tDCS melhora a eficácia do sistema de modulação da dor descendente no tálamo.

Já Boyer<sup>36</sup>, em 2014, auxiliado por PET-CT com fluorodesoxiglicose analisou a actividade metabólica do cérebro inteiro pós TMS, com base no metabolismo da FDG pelas regiões cerebrais, tendo o grupo activo apresentado um aumento significativo do metabolismo temporal medial direito (ao nível do hipocampo, giro parahipocampal e giro fusiforme), aumento esse que verificou ir no mesmo sentido do aumento da qualidade de vida dos doentes ao nível da saúde mental em geral. Não se verificou melhoria dos doentes ao nível da dor, o que pode implicar que a TMS não afecta o processamento neuronal da dor directamente mas sim apresentar uma influência ao nível das dimensões emocionais do doente, aligeirando o modo como este percebe a dor que sente. É possível, portanto, que a analgesia induzida pela TMS seja devido a alterações ao nível do processamento emocional da dor e isso poderia, inclusivamente, explicar os resultados da melhoria da qualidade de vida dos doentes, que não foram imediatos. De facto, verifica-se que as alterações de metabolismo observadas após o tratamento foram em áreas associadas ao sistema límbico e ao córtex temporal medial direito, ambos associados à modulação emocional da dor. Ou seja, é possível especular que a TMS de alta frequência, quando aplicada sobre o córtex motor dominante, poderá

activar áreas associadas à modulação social e emocional, o que explicaria a melhoria da qualidade de vida sem se verificar redução da sensação de dor *per se*. Este estudo contrariou, no entanto, os resultados de outros estudos de aplicação da TMS em casos de fibromialgia<sup>25,26</sup>, em que a TMS apresentou efeitos imediatos sobre a percepção dolorosa. Esta aparente incoerência de resultados talvez seja resultado de variações de protocolo ou de amostra.

O artigo de Foerster<sup>35</sup>, de 2015, avaliou as mudanças de concentração de metabolitos cerebrais na ínsula anterior e posterior direitas, no ACC e no tálamo bilateral, através de espectroscopia por ressonância magnética. Encontrou uma diminuição pós tratamento significativa dos níveis de Glx no córtex cíngulado anterior e uma tendência de diminuição dos níveis de Glx para o tálamo. Observou também uma tendência para o aumento dos níveis de GABA para a ínsula anterior pós tratamento e um aumento significativo nos níveis de NAA na ínsula posterior após a tDCS *sham*. Sabe-se, como já foi referido, que o cíngulo anterior é uma estrutura cerebral importante na modelação da dor e até do processamento emocional da mesma, tendo já sido descritas, inclusivamente, alterações estruturais do cíngulo anterior em casos de dor crónica. Observaram-se reduções dos níveis de Glx no ACC e uma tendência de redução de Glx no tálamo. Volta a surgir, novamente, a hipótese de que o mecanismo de acção da tDCS estará relacionado com uma “normalização” dos níveis de Glx em doentes em que estes níveis se encontram elevados devido à situação de dor crónica<sup>35</sup>. O GABA é um dos principais neurotransmissores inibitórios do sistema nervoso central, apresentando uma função fundamental na redução dos níveis de excitabilidade neuronal. O aumento registado dos níveis GABA na insúla anterior, pós tDCS, vai de encontro à ideia de que os doentes com dor crónica apresentam uma redução da quantidade de GABA. Esta redução dos níveis de GABA em situações de dor crónica é usualmente associada a um aumento anormal dos níveis de Glx. De facto, os dados observados vão nesse sentido, sendo de notar, mais uma vez, o aparente papel da tDCS na normalização dos níveis anormais destes neurotransmissores ao nível das vias da dor.

Um ano depois, em 2016, o artigo de Cumiford<sup>39</sup>, utilizando a mesma amostra do estudo de Foerster de 2015, avaliou o cérebro na sua totalidade com recurso à ressonância magnética funcional. Verificou que a conectividade funcional pós tDCS diminuiu entre a seed do tálamo ventrolateral esquerdo e o córtex pré-frontal medial e a área motora suplementar esquerda. A conectividade funcional também diminuiu entre a seed do tálamo ventrolateral direito e o cerebelo e a SMA esquerda. Não se observaram

aumentos significativos na conectividade funcional. Esta redução da FC pós tDCS poderá diminuir a actividade talâmica, sendo possível que esta disrupção da actividade talâmica gere analgesia.

Quanto ao estudo de Neeb<sup>37</sup>, em 2019, o autor avaliou a conectividade funcional do cérebro completo através da a ressonância magnética por difusão. Pós tDCS, observou uma conectividade funcional em estado de repouso significativamente maior dentro do *network* visual medial e do *network* frontoparietal direito. O agrupamento de conectividade funcional mais forte foi encontrado no córtex visual mas também em regiões fora dos *networks* visuais mediais, incluindo a amígdala, cíngulo e ínsula. Verificou-se uma maior conectividade funcional do *network* visual com o corpo caloso, o córtex motor primário e o córtex somatossensorial primário<sup>37</sup>. Dentro do *network* frontoparietal direito foi encontrada conectividade funcional significativamente superior para o cíngulo e para o corpo caloso. É possível que o aumento da CF do *network* frontoparietal direito pós tDCS se relacione com mecanismos descritos de modelação da dor através da selecção sensorial por atenção, estimulando um fenómeno descrito como analgesia visualmente induzida.

O estudo de Pei<sup>38</sup>, 2019, avaliou o cérebro completo com recurso à ressonância magnética funcional. Após o tratamento com rTMS, observou um aumento significativo no comprimento do path length típico e uma diminuição do coeficiente de clusterização, eficiência global e eficiência local derivada de redes com alguma esparsidade de rede específica. Para o grau de *node*, a centralidade e a eficiência do *node*, observaram-se algumas correlações significativas com a intensidade de dor. Estas diferenças significativas de conectividade pós rTMS sugerem que esta técnica tem a capacidade para afectar áreas cerebrais relacionadas com funções tão distintas com a sensitivo-motora, a emoção, a cognição, a afectiva, e a memória<sup>38</sup>. Porém, as alterações de conectividade funcional observadas sugerem que, pós tDCS, a rede cerebral mantém uma condição de comunicação funcional estável.

## 5.2. Limitações

A principal limitação quanto aos resultados apresentados é a falta de uniformização dos estudos seleccionados. Note-se, por exemplo, que a tipologia dos estudos apresentados varia entre 2 RCT (Neeb e Boyer), 1 ensaio clínico não randomizado cross-over (Foerster e Cumminford) e 2 séries de casos (Pei e Auvichayapal). Por outro lado, se no caso da tDCS os protocolos seguidos foram

similares (5 sessões consecutivas de tDCS anodal de 2 mA por 20 min), o mesmo não aconteceu nos estudos com TMS. As amostras utilizadas foram também pequenas, tendo sido apresentados apenas cálculos de *sample size* no estudo de Boyer e no estudo de Auvichayapal. Adicionalmente, constatou-se que variaram as patologias tratadas, assim como os outcomes em estudo, a utilização de grupos de controlo/*sham*, as regiões cerebrais em avaliação e a técnica de neuroimagem aplicada.

## CONCLUSÃO

Há evidência de que a Estimulação Magnética Transcraniana de alta frequência e a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua, quando aplicadas no córtex motor (M1), podem mostrar eficácia a curto prazo na redução da dor crónica e na melhoria da qualidade de vida<sup>17</sup>. Estas duas técnicas de neuroestimulação têm revelado também respostas positivas no tratamento da dor orofacial crónica<sup>18</sup>. No entanto, esta evidência crescente de eficácia clínica não tem sido acompanhada por um aumento da compreensão dos mecanismos de acção envolvidos.

A presente revisão sistemática procurou dar uma resposta qualitativa a esta questão, investigando a literatura de modo a compreender melhor o conhecimento actual sobre os mecanismos de acção da TMS e da tDCS.

Os 5 estudos incluídos apresentaram uma grande heterogeneidade de protocolos terapêuticos, variando no desenho, amostra, patologia em foco, técnica e outcomes. Um dos estudos apresentou um elevado risco de viés e apenas 2 foram conduzidos apresentando o cálculo de tamanho da amostra.

Apesar de todas as condicionantes apresentadas, os estudos incluídos nesta revisão apresentaram, globalmente, indícios de que a TMS e a tDCS são capazes de modificar o metabolismo cerebral e a conectividade de regiões associadas ao processamento da dor. O mecanismo de acção destas técnicas de neuroestimulação não invasiva estará relacionado com um aumento de eficácia da modulação das vias da dor, com efeitos, possivelmente interligados, ao nível da concentração metabólica, metabolismo cerebral e conectividade funcional destas regiões cerebrais. Como possíveis exemplos temos hipóteses como: a tDCS conduzir a um aumento de eficácia da modulação do sistema descendente da dor no ACC<sup>33</sup>; a tDCS aumentar o metabolismo fosfolipídico do tálamo<sup>33</sup>; a tDCS melhorar a eficácia do sistema de modulação da dor descendente no tálamo<sup>34</sup>; a TMS de alta frequência, quando aplicada sobre o córtex motor dominante, conduzir à activação de áreas associadas à modulação social e emocional, o que poderá levar a uma melhoria no modo como se processa emocionalmente a dor<sup>36</sup>; a tDCS ter um papel “normalizador” dos níveis alterados de alguns neurotransmissores em regiões cerebrais relacionadas com o processamento da dor<sup>35</sup>.

Os resultados apresentados mostram um nível baixo de evidência devido a múltiplos factores, destacando-se a heterogeneidade dos estudos e a amostra reduzida

dos mesmos. Como tal, estes resultados apenas poderão ser indicativos de que é necessária a realização de mais investigações e com mais qualidade.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*. 2014;348:f7656.
2. Fishman S, Ballantyne J, Rathmell JP, Bonica JJ. *Bonica's Management of Pain*: Lippincott, Williams & Wilkins; 2010.
3. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287-333.
4. Patel AS, Farquharson R, Carroll D, Moore A, Phillips CJ, Taylor RS, et al. The impact and burden of chronic pain in the workplace: a qualitative systematic review. *Pain Pract*. 2012;12(7):578-89.
5. *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research*. *Mil Med*. 2016;181(5):397-9.
6. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, Nahin R, Mackey S, DeBar L, et al. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(36):1001-6.
7. (IHS) HCCotIHS. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
8. Macfarlane TV, Blinkhorn AS, Davies RM, Kincey J, Worthington HV. Orofacial pain in the community: prevalence and associated impact. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2002;30(1):52-60.
9. Riley JL, 3rd, Gilbert GH. Orofacial pain symptoms: an interaction between age and sex. *Pain*. 2001;90(3):245-56.
10. Aggarwal VR, McBeth J, Zakrzewska JM, Lunt M, Macfarlane GJ. The epidemiology of chronic syndromes that are frequently unexplained: do they have common associated factors? *Int J Epidemiol*. 2006;35(2):468-76.
11. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, Barke A, Aziz Q, Benoliel R, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*. 2019;160(1):28-37.
12. Mao J. Current challenges in translational pain research. *Trends Pharmacol Sci*. 2012;33(11):568-73.

13. DosSantos MF, Moura BS, DaSilva AF. Reward Circuitry Plasticity in Pain Perception and Modulation. *Front Pharmacol.* 2017;8:790.
14. DaSilva AF, Nascimento TD, Jassar H, Heffernan J, Toback RL, Lucas S, et al. Dopamine D2/D3 imbalance during migraine attack and allodynia in vivo. *Neurology.* 2017;88(17):1634-41.
15. Dossantos MF, Martikainen IK, Nascimento TD, Love TM, Deboer MD, Maslowski EC, et al. Reduced basal ganglia mu-opioid receptor availability in trigeminal neuropathic pain: A pilot study. *Mol Pain.* 2012;8(1):74.
16. de Matos NMP, Hock A, Wyss M, Ettlin DA, Brügger M. Neurochemical dynamics of acute orofacial pain in the human trigeminal brainstem nuclear complex. *Neuroimage.* 2017;162:162-72.
17. O'Connell NE, Marston L, Spencer S, DeSouza LH, Wand BM. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar 16;3(3):CD008208.
18. Ferreira NR, Junqueira YN, Corrêa NB, Fonseca EO, Brito NBM, Menezes TA, Magini M, Fidalgo TKS, Ferreira DMTP, de Lima RL, Carvalho AC, DosSantos MF. The efficacy of transcranial direct current stimulation and transcranial magnetic stimulation for chronic orofacial pain: A systematic review. *PLoS One.* 2019 Aug 15;14(8):e0221110.
19. Lefaucheur JP, Wendling F. Mechanisms of action of tDCS: A brief and practical overview. *Neurophysiol Clin.* 2019 Sep;49(4):269-275. doi: 10.1016/j.neucli.2019.07.013. Epub 2019 Jul 23.
20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
21. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016:i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>.
22. Leung A. Addressing chronic persistent headaches after MTBI as a neuropathic pain state. *J Headache Pain* 2020;21:77. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01133-2>.

23. Greene CS, Manfredini D. Transitioning to chronic temporomandibular disorder pain: A combination of patient vulnerabilities and iatrogenesis. *J Oral Rehabil* 2021;joor.13180. <https://doi.org/10.1111/joor.13180>.
24. Fernandes SR, Salvador R, de Carvalho M, Miranda PC. Electric Field Distribution during Non-Invasive Electric and Magnetic Stimulation of the Cervical Spinal Cord \*. 2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Berlin, Germany: IEEE; 2019, p. 5898–901. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2019.8857129>.
25. Passard A, Attal N, Benadhira R, et al. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain* 2007;130:2661–2670.
26. Mhalla A, Baudic S, Ciampi de Andrade D, et al. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain* 2011;152:1478–1485.
27. Cavaleiro C, Martins J, Gonçalves J, Castelo-Branco M. Memory and Cognition-Related Neuroplasticity Enhancement by Transcranial Direct Current Stimulation in Rodents: A Systematic Review. *Neural Plast.* 2020 Feb 25;2020:4795267. doi: 10.1155/2020/4795267
28. Underwood CF, Parr-Brownlie LC. Primary motor cortex in Parkinson's disease: Functional changes and opportunities for neurostimulation. *Neurobiology of Disease* 2021;147:105159. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105159>.
29. Pacheco-Barrios K, Meng X, Fregni F. Neuromodulation Techniques in Phantom Limb Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Medicine* 2020;21:2310–22. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa039>.
30. PRISMA-P Group, Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4:1. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>.
31. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>.

32. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>.
33. Auvichayapat P, Keeratitanont K, Janyachareon T, Auvichayapat N. The effects of transcranial direct current stimulation on metabolite changes at the anterior cingulate cortex in neuropathic pain: a pilot study. *J Pain Res*. 2018;11:2301-2309. Published 2018 Oct 11. doi:10.2147/JPR.S172920
34. Auvichayapat P, Keeratitanont K, Aneksan B, Jensen MP, Tammaroj J, Arayawichanon P, Tunkamnerdthai O, et al. The Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Metabolite Changes at the Thalamus in Neuropathic Pain after Spinal Cord Injury: A Pilot Study. *J Med Assoc Thai* 2019;102:71-7.
35. Foerster BR, Nascimento TD, DeBoer M, Bender MA, Rice IC, Truong DQ, et al. Brief Report: Excitatory and Inhibitory Brain Metabolites as Targets of Motor Cortex Transcranial Direct Current Stimulation Therapy and Predictors of Its Efficacy in Fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology* 2015;67:576–81. <https://doi.org/10.1002/art.38945>.
36. Boyer L, Dousset A, Roussel P, Dossetto N, Cammilleri S, Piano V, et al. rTMS in fibromyalgia: A randomized trial evaluating QoL and its brain metabolic substrate. *Neurology* 2014;82:1231–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000280>.
37. Neeb L, Bayer A, Bayer K-E, Farmer A, Fiebach JB, Siegmund B, et al. Transcranial direct current stimulation in inflammatory bowel disease patients modifies resting-state functional connectivity: A RCT. *Brain Stimulation* 2019;12:978–80. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.03.001>.
38. Pei Q, Zhuo Z, Jing B, Meng Q, Ma X, Mo X, et al. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on the whole-brain functional network of postherpetic neuralgia patients. *Medicine* 2019;98:e16105. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016105>.
39. Cummiford CM, Nascimento TD, Foerster BR, Clauw DJ, Zubieta J-K, Harris RE, et al. Changes in resting state functional connectivity after repetitive transcranial direct current stimulation applied to motor cortex in fibromyalgia patients. *Arthritis Res Ther* 2016;18:40. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0934-0>.

**ANEXOS**

**Anexo 1: Avaliação do risco de viés para séries de casos, NIH quality assessment tool for case-series study (Interventional).**

<b>Auvichayapat, 2018; Auvichayapat, 2019</b>			
Major Components	Response options		
1. Was the study question or objective clearly stated?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
2. Was the study population clearly and fully described, including a case definition?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
3. Were the cases consecutive?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
4. Were the subjects comparable?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
5. Was the intervention clearly described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
6. Were the outcome measures clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
7. Was the length of follow-up adequate?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
8. Were the statistical methods well-described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
9. Were the results well-described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
<b>Quality Rating</b>	<b>Good</b>	Fair	Poor
Additional Comments (If Poor, please state why):			

<b>Pei, 2019</b>			
Major Components	Response options		
1. Was the study question or objective clearly stated?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
2. Was the study population clearly and fully described, including a case definition?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
3. Were the cases consecutive?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
4. Were the subjects comparable?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
5. Was the intervention clearly described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
6. Were the outcome measures clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
7. Was the length of follow-up adequate?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
8. Were the statistical methods well-described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
9. Were the results well-described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
<b>Quality Rating</b>	Good	Fair	Poor
Additional Comments (If Poor, please state why):			

Quality Assessment Criteria	Study	
	Auvichayapat, 2018; Auvichayapat, 2019	Pei, 2019
<b>Overall Quality</b>	Good	Fair