

Modulação da via inibitória descendente da dor usando protocolos de *priming* de estimulação transcraniana por corrente contínua em indivíduos saudáveis: revisão sistemática

Modulation of pain-descending inhibitory pathway using transcranial direct current stimulation priming protocols in healthy subjects: systematic review

Raquel Sales Rocha-Jacob¹, Antonia Mykaele Cordeiro Brandão², Lívia Shirahige Gomes do Nascimento³, Lana Paula Cardoso Moreira⁴, Renato Dias dos Santos¹, Fuad Ahmad Hazime¹

<https://doi.org/10.5935/2595-0118.20240048-pt>

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: *Priming* é um fenômeno no qual a atividade cerebral pode mudar em uma direção inibitória ou excitatória, aumentando potencialmente a eficiência sináptica em resposta a um estímulo anterior. A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma técnica de neuromodulação extensivamente investigada como uma alternativa de tratamento para alterações no processamento da dor. As técnicas de *priming* podem melhorar mecanismos de analgesia, no entanto, nenhuma revisão sistemática foi publicada resumindo esses achados. O objetivo desta revisão foi identificar e avaliar estudos que utilizaram ETCC como protocolos *priming* ou teste e investigar seus efeitos na via inibitória descendente da dor em pessoas saudáveis.

CONTEÚDO: Dois revisores independentes consultaram nas bases de dados Medline, Embase, CINAHL, *Web of Science*, *PsycINFO*, PEDro, Scopus e Cochrane, até janeiro de 2024, estudos que utilizaram ETCC como *priming* ou teste em indivíduos saudáveis para avaliar alterações na via descendente da dor. Quatro estudos foram elegíveis. Dois estudos mostraram que a ETCC catódica aumenta o limiar de dor quando aplicada antes da EMTr (estimulação magnética transcraniana repetitiva) de 1 Hz, podendo ser mediada por mecanismos de metaplasticidade homeostática. Dois estudos demonstraram que a ETCC anódica combinada ao exercício pode ativar mecanismos centrais de controle da dor; o uso concomitante teve efeito sinérgico, resultando em maior analgesia.

CONCLUSÃO: A abordagem de *priming* da ETCC catodal ou anodal parece alterar o limiar da dor em pessoas saudáveis, entretanto, o efeito depende do estímulo de teste utilizado e pode aumentar ou reverter o efeito pretendido.

Descritores: Controle inibitório nociceptivo difuso, Estimulação transcraniana por corrente contínua, *Priming* de repetição.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Priming is a phenomenon in which brain activity can shift in an inhibitory or excitatory direction, potentially increasing synaptic efficiency in response to a previous input. Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a neuromodulation technique that has been extensively investigated as an alternative treatment in pain processing changes. Priming techniques can improve pain relief mechanisms in healthy subjects. However, no systematic reviews have been published that summarize these findings. The objective of this review was to identify and evaluate studies that used tDCS as priming or testing protocols and investigate its effects on the descending inhibitory pathway of pain in healthy people. **CONTENTS:** Two independent reviewers searched Medline, Embase, CINAHL, Web of Science, PsycINFO, PEDro, Scopus, and Cochrane databases until January 2024 for studies using tDCS as a priming or testing protocol in healthy subjects to assess changes in the pain descending pathway. Four studies were eligible. Two studies showed that cathodic tDCS increases

Raquel Sales Rocha-Jacob – <https://orcid.org/0000-0001-9364-2552>;
Antonia Mykaele Cordeiro Brandão – <https://orcid.org/0000-0001-8073-9339>;
Lívia Shirahige Gomes do Nascimento – <https://orcid.org/0000-0002-3331-0596>;
Lana Paula Cardoso Moreira – <https://orcid.org/0000-0001-7949-4995>;
Renato Dias dos Santos – <https://orcid.org/0000-0003-1992-2235>;
Fuad Ahmad Hazime – <https://orcid.org/0000-0001-7729-1203>.

1. Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Departamento de Fisioterapia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas, Parnaíba, PI, Brasil.
2. Christus Faculdade do Piauí-Chrisfapi, Departamento de Fisioterapia, Piriipiri, PI, Brasil.
3. Instituto de Neurociência Aplicada, Recife, PE, Brasil.
4. Hospital Ophir Loyola, Departamento de Fisioterapia, Belém, PA, Brasil.

Apresentado em 05 de fevereiro de 2024.

Aceito para publicação em 28 de maio de 2024.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

DESTAQUES

- Esta revisão sistemática fornece reflexões importantes sobre o uso de uma estratégia de neuromodulação não invasiva como uma possível técnica de *priming* para alívio de dor.
- Os mecanismos de metaplasticidade são possíveis mediadores dos fenômenos de *priming*.
- Os efeitos da tDCS de *priming* dependem dos parâmetros e do tipo de intervenção subsequente.

Editor associado responsável: Kátia Nunes Sá
<https://orcid.org/0000-0002-0255-4379>

Correspondência para:
Raquel Sales Rocha-Jacob
E-mail: raquelrocha@ufpi.edu.br



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.

pain threshold when applied before 1Hz rTMS (repetitive transcranial magnetic stimulation), and this may be mediated by homeostatic metaplasticity mechanisms. Two studies have shown that anodal tDCS combined with exercise can activate central pain control mechanisms; the use of both at the same time may have resulted in a synergistic effect and greater analgesia.

CONCLUSION: The priming approach of cathodal or anodal tDCS appears to change the pain threshold in healthy people, however, the effect is reliant on the test stimulus used and may increase or reverse the intended effect.

Keywords: Diffuse noxious inhibitory control, Repetition priming, Transcranial direct current stimulation.

INTRODUÇÃO

A via inibitória descendente da dor é um mecanismo analgésico endógeno que surge na substância cinzenta periaquedutal (PAG), que tem comunicação recíproca com a medula ventromedial rostral (RVM), o *locus coeruleus* (LC) e o subnúcleo reticular dorsal (DRS)¹. As aferências nociceptivas chegam à PAG, que, por meio de projeções neuronais serotoninérgicas e noradrenérgicas diretas com o RVM, desencadeia a inibição do estímulo nociceptivo². No entanto, essa via pode mudar em pessoas saudáveis e não saudáveis, servindo como um preditor da cronificação da dor e da má resposta ao tratamento³.

Indivíduos que sofrem de dor crônica podem apresentar alterações morfofisiológicas em estruturas corticais e subcorticais como resultado da dor⁴⁻⁶, afetando regiões como a PAG e prejudicando a inibição da dor mediada pela via inibitória descendente^{7,8}. Essas alterações podem estar ligadas à neuroplasticidade mal-adaptativa em várias áreas corticais envolvidas no processamento da dor^{9,10}. Nesse sentido, foram desenvolvidos estudos que utilizam técnicas de neuromodulação para o controle da dor¹¹, modulação da função cortical¹² e o processo de neuroplasticidade¹³.

A técnica de estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) pode promover mudanças reversíveis e duradouras na excitabilidade do córtex, alterando o potencial transmembrana neuronal, sendo que a ETCC anódica desencadeia principalmente a despolarização neuronal e aumenta a excitabilidade cortical, e a ETCC catódica hiperpolariza a membrana neuronal e diminui a excitabilidade cortical¹⁴.

A ETCC é uma técnica de neuromodulação não farmacológica, não invasiva e segura que tem sido amplamente estudada como uma opção de terapia alternativa ou complementar para uma variedade de problemas de saúde, incluindo modificações no processamento da dor^{15,16}. Ela atua em mecanismos neurofisiológicos para aumentar ou diminuir a excitabilidade cortical, induzindo mudanças duradouras ou reversíveis e tendo como alvo áreas cerebrais específicas¹⁴. Idade, sexo, tempo de aplicação e sono são apenas algumas das variáveis que podem influenciar os efeitos da ETCC¹⁷, que também são afetados pela atividade neuronal anterior¹⁸.

Embora a ETCC possa ativar o sistema de mecanismos de dor¹⁹, seu efeito parece ser insuficiente quando utilizada em indivíduos saudáveis¹⁶. Por outro lado, quando combinada com outra técnica neuromoduladora, o efeito analgésico da ETCC pode ser potencializado. Por exemplo, em pacientes com dor lombar crônica (DLC), a ETCC combinada com a estimulação elétrica periférica (EEP) resul-

ta em um alívio clínico significativo da dor que pode durar até três meses²⁰. Essas abordagens podem estar relacionadas ao fenômeno de *priming*, que envolve a preparação do cérebro por meio da modulação da excitabilidade de forma inibitória ou excitatória, aumentando assim a eficiência sináptica com base em um estímulo anterior²¹.

Há evidências de que o fenômeno de *priming* pode ocorrer durante uma combinação de técnicas neuromoduladoras por meio de botões de metaplasticidade homeostáticos ou não homeostáticos, que regulam o limiar de excitabilidade cortical, mudando-o para potenciação de longo prazo (LTP) ou depressão de longo prazo (LDP)²². Os controles homeostáticos são bidirecionais, ajustados com base na atividade neuronal anterior e dependem da ativação do receptor N-metil D-Aspartato (NMDA) e do aumento do cálcio intracelular¹⁸. Os mecanismos não homeostáticos, que estão associados aos canais de cálcio dependentes de voltagem, também estão ligados ao prolongamento do efeito metaplástico^{21,23}. Como resultado, o uso prévio de uma técnica, como o protocolo de preparação, pode aumentar o efeito da intervenção subsequente, conhecida como teste. Essas descobertas mostram que os fenômenos de *priming* usando técnicas neuromoduladoras podem aumentar os efeitos analgésicos. Revisões sistemáticas anteriores investigaram os efeitos de vários protocolos de *priming* com técnicas de neuromodulação não invasivas na excitabilidade do córtex motor primário. Essas revisões mostraram que os efeitos variam de acordo com o tipo de *priming* utilizado. Especificamente, o uso de uma técnica de *priming* inibitória seguida por um estímulo de teste excitatório pode aumentar a excitabilidade cortical, da mesma forma que estímulos iguais proporcionam um efeito de reversão^{18,23}. No entanto, não foram realizadas revisões sistemáticas para resumir o efeito da ETCC como *priming* ou protocolos de teste sobre os resultados clínicos da via inibitória descendente da dor, incluindo o limiar da dor e a modulação da dor condicionada (CPM). O objetivo principal da presente revisão foi identificar e avaliar estudos que utilizaram a ETCC como protocolos de preparação e teste, bem como investigar seus efeitos sobre a via inibitória descendente da dor em pessoas saudáveis.

CONTEÚDO

Esta revisão da literatura foi realizada de acordo com as Diretrizes PRISMA²⁴ e foi registrada no PROSPERO com o número de identificação CRD42023412986. Dois autores independentes (RSRJ e AMCB) realizaram buscas nos seguintes bancos de dados: PubMed, Embase, CINAHL, *Web of Science*, *PsycINFO*, *Physiotherapy Evidence database* (PEDro), Scopus e *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Em casos de discordância, um terceiro revisor (FAH) foi chamado para ajudar a tomar a decisão. Referências adicionais foram encontradas pesquisando-se as listas de referências dos artigos. O software Rayyan foi utilizado para remover duplicatas e filtrar títulos e resumos. Esse aplicativo emprega um procedimento semiautomatizado para agilizar a avaliação de artigos para revisão²⁵. Os seguintes termos foram usados como palavras-chave e termos MeSH: “*Transcranial Direct Current Stimulation*” e “*Repetition Priming*” OU “*Priming*” e “*Descending pain inhibitory pathway*”. Nenhum filtro foi aplicado na estratégia de pesquisa e todas as palavras-chave foram inseridas na página de pesquisa do banco de dados, entre aspas. A estratégia completa está disponível na tabela 1.

Os artigos foram incluídos caso atendessem aos seguintes critérios: Ensaios clínicos; envolveram sujeitos humanos sem dor, distúrbios neurodegenerativos, musculoesqueléticos, psiquiátricos ou neurológicos; usaram a ETCC como um protocolo de *priming*; e tiveram medidas de resultado relacionadas a mudanças na via inibitória descendente da dor.

(1) Nem a preparação nem o protocolo de teste incluíram NIBS e (2) os resultados médios não avaliaram as alterações na via inibitória descendente da dor.

Extração de dados

Após a inclusão dos artigos, ambos os autores (RSRJ e AMCB) extraíram as informações subsequentes de cada artigo: desenho do estudo, tamanho da amostra, intervenção de preparação e características do protocolo de teste, método de avaliação do limiar de dor e da CPM e resultados (Tabela 1). Os dados obtidos foram inseridos em uma planilha do *Excel*, posteriormente, incorporados ao texto. As discordâncias na interpretação foram resolvidas por meio de discussão e acordo mútuo.

Avaliação da qualidade

Dois pesquisadores independentes (RSRJ e AMCB) revisaram cada artigo incluído e atribuíram uma pontuação de qualidade com base na escala PEDro²⁶, com um terceiro revisor (FAH) arbitrando possíveis discordâncias. A escala PEDro inclui vários itens que são classificados em uma base de “sim/não” para avaliar a validade externa e interna de cada artigo. A escala PEDro produz escores totais que variam de 0 a 10, sendo que uma pontuação PEDro mais alta indica maior qualidade (Tabela 2).

RESULTADOS

A busca inicial resultou em 1.130 artigos, dos quais 4 foram considerados apropriados para inclusão nesta revisão (Figura 1).

Características dos estudos

Quatro ensaios clínicos foram incluídos, com 61 participantes saudáveis com idade entre 20 e 30 anos. Dois dos quatro artigos incluídos na síntese dos resultados usaram a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) como uma estratégia de *priming* usada anteriormente com a estimulação magnética transcraniana (EMTi). A aplicação prévia de ETCC catódica aumentou os limiares de dor ao frio de $11,5 \pm 5,2$ °C para $5,8 \pm 3,8$ °C e os limiares de dor ao calor de $45,9 \pm 1,6$ °C para $47,8 \pm 1,0$ °C (21), bem como os limiares de dor à pressão de $365,73 \pm 90,92$ KPa para $405,07 \pm 97,44$ KPa (22) em relação aos grupos que receberam *priming* de ETCC anódica e *sham*.

Um dos estudos descobriu²⁷ que a ETCC anódica seguida de exercícios de contração isométrica reduziu a intensidade da dor experimental causada pela aplicação de injeção intramuscular de fator de crescimento nervoso (NGF). A intensidade da dor diminuiu de $0,83 \pm 0,94$ para $0,33 \pm 0,49$ imediatamente após o exercício e $0,42 \pm 0,51$ quinze minutos após a intervenção no movimento de flexão do punho. No movimento de extensão do punho, a intensidade da dor diminuiu de $1,25 \pm 0,87$ para $0,92 \pm 0,51$ imediatamente após o exercício e $0,92 \pm 0,51$ quinze minutos após a intervenção.

Essas reduções foram observadas em comparação com um grupo que recebeu a ETCC-*sham*. No entanto, não houve alterações estatisticamente significativas no limiar de dor à pressão (LDP) e na CPM²⁷. Os autores²⁸ descobriram que a adição de ETCC anódica ao exercício aeróbico (EA) resultou em um aumento de 83,4% no limiar da dor. Esse aumento foi significativamente maior em comparação com a ETCC (40,7%) e a ETCC sham/AE (51,5%). Além disso, o grupo ETCC/EA observou mudanças mais precoces e mais significativas no limiar da dor em comparação com as sessões de ETCC e ETCC sham/AE (28). Para verificar as mudanças na percepção da dor, todos os estudos usaram pelo menos um teste sensorial quantitativo (tabela 1).

Qualidade dos estudos

Todos os ensaios clínicos incluídos na revisão foram avaliados usando a escala PEDro¹⁹ e tiveram uma média de 7,75, indicando boa qualidade metodológica e baixo risco de viés (Tabela 2). Dois estudos não relataram ou descreveram claramente o método de randomização e alocação de grupos (29,30). Três estudos não cegaram os terapeutas e o avaliador para a aplicação ou avaliação da intervenção (28-30). Além disso, apesar do risco de viés mencionado, os resultados dos autores não levaram em conta essas questões.

Critérios PEDro: (1) Os critérios de elegibilidade foram especificados; (2) Os indivíduos foram alocados aleatoriamente nos grupos

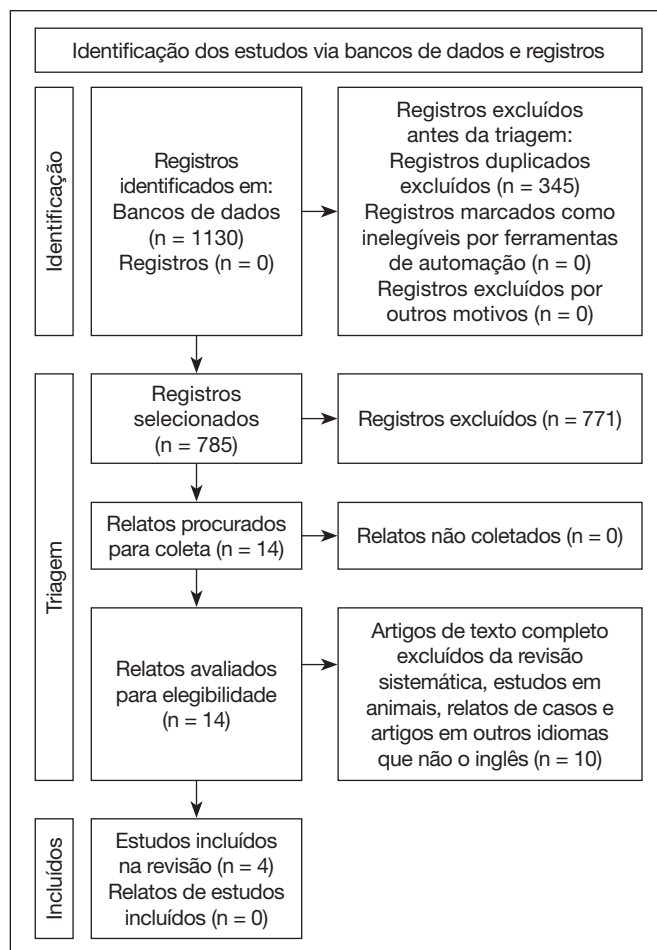


Figura 1. Fluxograma dos estudos incluídos nesta revisão.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos

Autores	Desenho do estudo	Indivíduos	Priming de ETCC	Local de aplicação	Protocolo teste	Limiar da dor	CPM	Efeitos adversos	Resultados
Moloney e Witney ²⁹	Estudo com controle sham, simples-cego	n = 12 (homens)	a-ETCC; 1mA; 25cm ² ; 10min c-ETCC; 1mA; 25cm ² ; 10min	A= M1 esquerdo C= SO direito	EMTr; 1Hz; RMT90; M1; 15 min	Estímulos térmicos; eminência palmar e tenar; 1° a 32°C; 4 vezes	NA	NR	a-ETCC de priming ↓ LDF c-ETCC de priming ↑ LDF e LDC
Moloney e Witney ³⁰	Estudo com controle sham, simples-cego	n = 15 (homens)	a-ETCC; 1mA; 25 cm ² ; 10min. c-ETCC; 1mA; 25 cm ² ; 10min	A= M1 esquerdo C= SO direito	EMTr; RMT90; M1; 15 min	Algômetro; eminência palmar e tenar da mão; 4 vezes	NA	NR	a-ETCC de priming sem efeito no LDP c-ETCC de priming ↑ LDP
Borovskis et al. ²⁷	Estudo duplo-cego randomizado com controle sham	n = 24 (10 homens)	a-ETCC; 1mA; 25 cm ² ; 10min	A= M1 esquerdo C= SO direito	EPMI; 25%±5% MVC; 3 min;	Algômetro; ECRB direito e esquerdo; ventres musculares TA; 3 vezes	Algômetro no ECRB direito; mão esquerda imersa em água fria; 2 min	NR	a-ETCC de priming ↓ NRS mas não afetou o LDP e a CPM
Sato et al. ²⁸	Estudo experimental simples-cego com cruzamento	n = 10 (6 homens)	a-ETCC; 2mA; 35 cm ² ; 20min	A= M1 esquerdo C= SO direito	EA no cicloergômetro; 20 min	Algômetro; unha do dedo médio do lado direito	NA	NR	a-ETCC de priming/AE ↑ LDP ETCC sham de priming/EA e a-ETCC não afetou o LDP significativamente

ETCC = estimulação transcraniana por corrente contínua; a-ETCC = IDCS anódica; c-ETCC = IDCS catódica; EMTr = estimulação magnética transcraniana repetitiva; RMT = limiar motor primário; SO = Supraorbital; A = anodal; C = catódico; LDP = limiar de dor à pressão; CPM = modulação da dor condicionada; QTS = teste sensorial quantitativo; EA = exercício aeróbico; LDF = limiar de dor ao calor; ECRB = extensor radial curto do carpo; TA = tibial anterior; EPMI = exercício isométrico de preensão manual; MVC = contração voluntária máxima; NRS = escala de classificação numérica; NA = não avaliado; NR = não relatado.

Tabela 2. Qualidade e desfechos dos estudos

Estudos	Escala de Critérios PEDro											Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Moloney e Witney ²⁹	S	N	S	S	S	N	N	S	S	S	S	7
Moloney e Witney ³⁰	S	N	S	S	S	N	N	S	S	S	S	7
Borovskis et al. ²⁷	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	9
Sato et al. ²⁸	S	S	S	S	S	N	N	S	S	S	S	8
Média												7,75

(em um estudo cruzado, os indivíduos foram alocados aleatoriamente na ordem em que os tratamentos foram recebidos); (3) A alocação foi ocultada; (4) Os grupos eram semelhantes na linha de base em relação aos indicadores prognósticos mais importantes; (5) Foi realizado cegamento de todos os indivíduos; (6) Foi realizado cegamento de todos os terapeutas que administraram a terapia; (7) Foi realizado cegamento de todos os avaliadores que mediram pelo menos um desfecho-chave; (8) As medidas de pelo menos um resultado-chave foram obtidas de mais de 85% dos sujeitos inicialmente alocados nos grupos; (9) Todos os sujeitos para os quais as medidas de resultado estavam disponíveis receberam o tratamento ou a condição de controle conforme alocados ou, quando esse não foi o caso, os dados de pelo menos um desfecho-chave foram analisados por “intenção de tratar”; (10) Os resultados das comparações estatísticas entre grupos são relatados para pelo menos um desfecho-chave; (11) O estudo fornece medidas pontuais e medidas de variabilidade para pelo menos um desfecho-chave; S = Sim; N = Não.

DISCUSSÃO

O objetivo desta revisão sistemática foi identificar e avaliar estudos que usaram a ETCC como protocolos de preparação e teste, bem como pesquisar seus efeitos na via inibitória descendente da dor em pessoas saudáveis. Os resultados mostram que a preparação catódica da ETCC aumenta as respostas analgésicas e destaca a função crucial dos mecanismos de metaplasticidade. Os estudos incluídos nesta revisão empregaram várias estratégias de preparação e avaliaram os limiares de dor, bem como a CPM.

De acordo com o modelo de modificação sináptica³¹, os mecanismos metaplásticos regulam a excitabilidade cortical e podem ser classificados como homeostáticos ou não homeostáticos. Esse modelo sugere a existência de um limiar deslizante bidirecional que se ajusta com base na atividade neuronal pré-sináptica, promovendo a potenciação de longo prazo (LTP) ou a depressão de longo prazo (LTD). Considerando que a ETCC é uma técnica de neuromodulação dependente da atividade neuronal, a escolha do estímulo *priming*, seja ele inibitório ou excitatório, pode afetar significativamente os efeitos subsequentes do estímulo de teste.

A seguir, serão apresentados os diferentes tipos de protocolos de *priming* identificados nesta revisão e discutimos suas repercussões na percepção da dor em indivíduos saudáveis.

Aplicação de ETCC (*Priming*) seguida de EMTr

Foram incluídos dois estudos envolvendo a aplicação de ETCC antes da EMTr (estimulação magnética transcraniana) de 1 Hz. Em um ensaio clínico, os limiares de dor foram avaliados em indivíduos saudáveis antes e depois do ETCC de *priming* seguido de EMTr de 1 Hz. O estudo revelou que o grupo que recebeu ETCC catódica no córtex motor primário (M1) experimentou um aumento nos limiares de dor térmica por frio e calor²⁹. A sessão de pré-condicionamento inibitório causada pela ETCC catódica pode ser responsável pelo aumento dos limiares de dor observados no protocolo de ETCC catódica-1 Hz EMTr.

De acordo com a teoria metaplástica, a redução na atividade cortical causada pela sessão de pré-condicionamento inibitório da ETCC catódica pode facilitar um aumento geral na excitabilidade cortical após a estimulação subsequente de EMTr de baixa frequência, resultando em excitação cortical elevada. O aumento da excitabilidade de M1 pode aumentar a atividade da PAG, que está ligada às vias descendentes antinociceptivas²⁹. Como resultado, o limiar da dor e o alívio da dor podem ser modulados.

O segundo estudo demonstrou que a preparação do córtex motor primário (M1) antes da estimulação com EMTr de 1 Hz modula os limiares de dor e a analgesia³⁰. Nesse experimento, o grupo que recebeu ETCC catódica teve um aumento significativo em seu limiar de dor por pressão. O grupo da ETCC anódica, por outro lado, apresentou uma diminuição na excitabilidade cortical sem efeito sobre o PPT. Pesquisas anteriores demonstraram que os efeitos das técnicas de ETCC e EMTr dependem do estado da atividade neuronal¹⁸. Quando duas técnicas inibitórias são usadas juntas, elas produzem um efeito contrastante que leva ao aumento da excitabilidade cortical, que pode ser mediada pelos mecanismos homeostáticos da metaplasticidade²³. Além disso, a ativação de regiões envolvidas no processamento emocional da dor, como o córtex cingulado anterior nos gânglios basais ou na ínsula, pode ter sido indiretamente influenciada pela estimulação M1. Isso indica que a ETCC afeta uma rede complexa do processamento da dor, levando a limiares de dor mais altos e à diminuição da intensidade da dor³².

Em conjunto, esses resultados sugerem que um estímulo anterior pode potencializar ou suprimir o estímulo subsequente. Por exemplo, o fornecimento de um estímulo excitatório anterior (ânodo da ETCC) seguido de um estímulo inibitório (EMTr de 1 Hz) ativa o efeito inibitório. Isso pode explicar a diminuição dos limiares de dor térmica no grupo que recebeu o estímulo anódico²⁹. Em outras palavras, as mudanças plásticas observadas nos dois ensaios clínicos podem estar relacionadas à função cerebral, que pode ser alterada pela ETCC^{18,21}. A combinação de ETCC e EMTr pode resultar em significativos benefícios clínicos e a compreensão dos mecanismos subjacentes pode ajudar na otimização das estratégias de tratamento³⁰.

Aplicação de ETCC (*Priming*) seguida de exercícios

Dois estudos examinaram a combinação da ETCC com exercícios. Os autores²⁷ investigaram os efeitos da ETCC anódica na dor muscular induzida experimentalmente antes dos exercícios isométricos de prensão manual²⁷. A escala de classificação numérica (NRS), o LDP e a modulação condicionada da dor foram usados como ferramentas de avaliação no estudo. Os resultados revelaram uma redução imediata nos escores da NRS após a intervenção, com maior

significância observada no grupo da ETCC anódica em comparação com o grupo *sham*. Não houve diferenças significativas entre os grupos em termos de limiar de dor por pressão ou CPM. Os autores propuseram que, embora a ETCC anódica durante o exercício acelerasse o início da hipotalgesia, esse efeito pode ser mediado por regiões corticais e diencefálicas em vez de vias de dor inibitórias descendentes²⁷. O possível sinergismo entre os mecanismos da ETCC e o exercício, como o treinamento de força, que promove a analgesia, poderia explicar os efeitos analgésicos³³⁻³⁵. Os efeitos da ETCC como *priming* podem aumentar a excitabilidade corticomotora e aprimorar os efeitos das técnicas subsequentes.

O segundo estudo constatou que a combinação da ETCC anódica com exercícios aeróbicos (EA) aumentou o LDP, o que implica que a ETCC anódica pode ter facilitado os efeitos analgésicos por meio de um mecanismo central de controle da dor. Os mesmos achados foram encontrados em pessoas com fibromialgia³⁶, onde a combinação ETCC/AE teve um efeito analgésico significativo. Como tanto a ETCC^{37,38} quanto o EA³⁹ podem ativar mecanismos centrais de controle da dor, o uso de ambos ao mesmo tempo pode ter resultado em um efeito sinérgico, resultando em maior analgesia²⁷.

No entanto, quando a ETCC anódica foi realizada antes do exercício, não houve alteração no limiar da dor, contradizendo a perspectiva do *priming*, que teria previsto um efeito reverso favorecendo a inibição cortical. Por outro lado, quando a ETCC foi usada ao mesmo tempo que o exercício, foram observadas alterações no limiar de dor por pressão. Isso demonstra que o exercício e a ETCC funcionam em conjunto²⁸ e que os efeitos analgésicos sinérgicos consequentes podem ser mediados por outros mecanismos além da metaplasticidade homeostática.

Limitações e perspectivas para o futuro

É importante destacar algumas limitações desta revisão. A falta de análise quantitativa, a heterogeneidade dos protocolos e o pequeno tamanho da amostra dos artigos incluídos poderiam, de alguma forma, limitar a conclusão do estudo. Os estudos incluídos avaliaram, em sua maioria, apenas indivíduos do sexo masculino, portanto, estudos futuros podem ser realizados com pessoas de ambos os sexos. Portanto, há necessidade de estudos controlados maiores que realizem a avaliação cega, o que poderia aumentar o poder dos resultados.

Além disso, apenas um estudo inclui um teste e um estímulo condicionado para avaliar o teste CPM, um mecanismo que permite aos pesquisadores medirem a resposta da via inibitória da dor descendente. Em segundo lugar, foram usados diferentes protocolos de preparação e teste, bem como métodos de avaliação da dor. Finalmente, os estudos incluídos diferem significativamente em termos de métodos de avaliação e protocolos de intervenção. Essas limitações ressaltam a importante necessidade de pesquisas adicionais sobre a ETCC para avaliar a eficácia das técnicas de preparação para a melhora do sistema inibitório da dor descendente.

CONCLUSÃO

Em indivíduos saudáveis, o uso da ETCC como método de *priming* pode modular a atividade da via inibitória descendente e aumentar o limiar da dor. Os resultados dessa revisão sistemática

sugerem que o fenômeno de *priming* pode melhorar o sistema inibitório descendente da dor em pessoas saudáveis quando a ETCC catódica é usada antes da EMTr de 1 Hz. No entanto, não foram encontrados estudos de *priming* que tentassem melhorar a eficácia da ETCC. Os protocolos de preparação e teste devem ser cuidadosamente ajustados para garantir que os efeitos sejam acentuados em vez de invertidos, levando-se em conta também a mudança na metaplasticidade homeostática.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Raquel Sales Rocha-Jacob

Coleta de Dados, Gerenciamento do Projeto, Metodologia, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição, Supervisão

Antonia Mykaele Cordeiro Brandão

Coleta de Dados, Metodologia, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição

Lívia Shirahige Gomes do Nascimento

Metodologia, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição, Supervisão

Lana Paula Cardoso Moreira

Coleta de Dados, Metodologia, Redação - Preparação do original

Renato Dias dos Santos

Coleta de Dados, Metodologia, Redação - Preparação do original

Fuad Ahmad Hazime

Coleta de Dados, Investigação, Metodologia, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição, Supervisão

REFERÊNCIAS

- Ong WY, Stohler CS, Herr DR. Role of the prefrontal cortex in pain processing. *Mol Neurobiol*. 2019;56(2):1137-66.
- Harrison R, Gandhi W, van Reekum CM, Salomons TV. Conditioned pain modulation is associated with heightened connectivity between the periaqueductal grey and cortical regions. *Pain Rep*. 2022;7(3):e999.
- Ramaswamy S, Wodhouse T. Conditioned pain modulation--A comprehensive review. *Neurophysiol Clin*. 2021;51(3):197-208.
- Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci*. 2004;24(46):10410-5.
- Cauda F, Palermo S, Costa T, Torta R, Duca S, Vercelli U, et al. Gray matter alterations in chronic pain: a network-oriented meta-analytic approach. *Neuroimage Clin*. 2014;4:676-86.
- Yang S, Chang MC. Chronic pain: structural and functional changes in brain structures and associated negative affective states. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20133130>
- Coulombe MA, Lawrence KS, Moulin DE, Morley-Forster P, Shokouhi M, Nielson WR, et al. Lower functional connectivity of the periaqueductal gray is related to negative affect and clinical manifestations of fibromyalgia. *Front Neuroanat*. 2017;11:47.
- Yu R, Gollub RL, Spaeth R, Napadow V, Wasan A, Kong J. Disrupted functional connectivity of the periaqueductal gray in chronic low back pain. *Neuroimage Clin*. 2014;6:100-8.
- Thoma P, Drämel N, Grothe M, Lotze M, Fleischmann R, Strauss S. Impaired pain processing at a brainstem level is involved in maladaptive neuroplasticity in patients with chronic complex regional pain syndrome. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms232315368>.
- Eldufani J, Elahmer N, Blaise G. A medical mystery of complex regional pain syndrome. *Heliyon*. 2020;6(2):e03329.
- Baptista AF, Fernandes AMBL, Sá KN, Okano AH, Brunoni AR, Lara-Solares A, et al. Latin American and Caribbean consensus on noninvasive central nervous system neuromodulation for chronic pain management (LAC2-NIN-CP). *Pain Rep*. 2019;4(1):e692.
- Schoellmann A, Scholten M, Wasserka B, Govindan RB, Krüger R, Gharabaghi A, et al. Anodal tDCS modulates cortical activity and synchronization in Parkinson's disease depending on motor processing. *Neuroimage Clin*. 2019;22:101689.
- Flöel A. tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. *Neuroimage*. 2014;85 Pt 3:934-47.
- Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 2000;527 Pt 3(Pt 3):633-9.
- Lefaucher JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol*. 2017;128(1):56-92.
- Gurdiel-Álvarez F, González-Zamorano Y, Lerma-Lara S, Gómez-Soriano J, Sánchez-González JL, Fernández-Carnero J, et al. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Effects on Quantitative Sensory Testing (QST) and nociceptive processing in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis. *Brain Sci*. 2023;21:14(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci14010009>.
- Ridding MC, Ziemann U. Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. *J Physiol*. 2010;588(Pt 13):2291-304.
- Hurler R, Machado L. Using tDCS priming to improve brain function: can metaplasticity provide the key to boosting outcomes? *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Dec;83:155-9.
- Pacheco-Barrios K, Cardenas-Rojas A, Thibaut A, Costa B, Ferreira I, Caumo W, et al. Methods and strategies of tDCS for the treatment of pain: current status and future directions. *Expert Rev Med Devices*. 2020;17(9):879-98.
- Hazime FA, Baptista AF, de Freitas DG, Monteiro RL, Maretto RL, Hasue RH, et al. Treating low back pain with combined cerebral and peripheral electrical stimulation: a randomized, double-blind, factorial clinical trial. *Eur J Pain*. 2017;21(7):1132-43.
- Müller-Dahlhaus F, Ziemann U. Metaplasticity in human cortex. *Neuroscientist*. 2015;21(2):185-202.
- Karabanov A, Ziemann U, Hamada M, George MS, Quartarone A, Classen J, et al. Consensus Paper: probing homeostatic plasticity of human cortex with non-invasive transcranial brain stimulation. *Brain Stimul*. 2015;8(5):993-1006.
- Hassanzahraee M, Zoghi M, Jaberzadeh S. How different priming stimulations affect the corticospinal excitability induced by noninvasive brain stimulation techniques: a systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci*. 2018;29(8):883-99.
- 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. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(9):790-9.
- Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
- Moseley AM, Herbert RD, Sherrington C, Maher CG. Evidence for physiotherapy practice: a survey of the Physiotherapy Evidence Database (PEDro). *Aust J Physiother*. 2002;48(1):43-9.
- Borovskis J, Cavaleri R, Blackstock F, Summers SJ. Transcranial direct current stimulation accelerates the onset of exercise-induced hypoalgesia: a randomized controlled study. *J Pain*. 2021;22(3):263-74.
- Sato G, Osumi M, Nobusako S, Morioka S. The effects of transcranial direct current stimulation combined with aerobic exercise on pain thresholds and electroencephalography in healthy adults. *Pain Med*. 2021;22(9):2057-67.
- Moloney TM, Witney AG. Transcranial direct current stimulation (tDCS) priming of 1Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) modulates experimental pain thresholds. *Neurosci Lett*. 2012;534:289-94.
- Moloney TM, Witney AG. Pressure pain thresholds increase after preconditioning 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation. *PLoS One*. 2014;9(3):e92540.
- Cooper LN, Bear MF. The BCM theory of synapse modification at 30: interaction of theory with experiment. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(11):798-810.
- Naegel S, Biermann J, Theysohn N, Kleinschnitz C, Diener HC, Katsarava Z, et al. Polarity-specific modulation of pain processing by transcranial direct current stimulation - a blinded longitudinal fMRI study. *J Headache Pain*. 2018;19(1):99.
- Galdino GS, Duarte IDG, Perez AC. Participation of endogenous opioids in the antinociception induced by resistance exercise in rats. *Braz J Med Biol Res*. 2010;43(9):906-9.
- Knokova H, Nitsche MA, Cruciani RA. Putative physiological mechanisms underlying tDCS analgesic effects. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:628.
- Kidgell DJ, Stokes MA, Pearce AJ. Strength training of one limb increases corticospinal excitability projecting to the contralateral homologous limb. *Motor Control*. 2011;15(2):247-66.
- Mendonça ME, Simis M, Grecco LC, Battistella LR, Baptista AF, Fregni F. Transcranial direct current stimulation combined with aerobic exercise to optimize analgesic responses in fibromyalgia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Front Hum Neurosci*. 2016;10:68.
- Mehta S, McIntyre A, Guy S, Teasell RW, Loh E. Effectiveness of transcranial direct current stimulation for the management of neuropathic pain after spinal cord injury: a meta-analysis. *Spinal Cord*. 2015;53(11):780-5.
- Ji Y, Ni X, Zheng K, Jiang Y, Ren C, Zhu H, et al. Combined effects of transcranial direct current stimulation and aerobic exercise on inhibitory control function in healthy young adults: an event-related potential study. *Brain Cogn*. 2023;173:106090.
- Vaegter HB, Handberg G, Graven-Nielsen T. Similarities between exercise-induced hypoalgesia and conditioned pain modulation in humans. *Pain*. 2014;155(1):158-67.