

# **Efeitos da Estimulação *Theta Burst* Contínua no Limiar Álgico em Jovens Adultos Saudáveis**

**Ricardo Manuel Freitas Lopes**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(Mestrado Integrado)

Orientador: Professora Doutora Maria da Assunção Cunha Vaz Patto  
Coorientador: Professor Doutor Jorge Manuel dos Reis Gama  
Coorientador: Professor Doutor Nuno Filipe Cardoso Pinto

**março de 2022**



## Agradecimentos

Em primeiro lugar aos Professores Doutores Assunção Vaz Patto e Nuno Pinto, orientadores de excelência que colocam a exigência, brio e profissionalismo na sua profissão e educação médica, são exemplos a seguir.

Ao Professor Doutor Jorge Gama pela orientação da análise estatística, primando sempre pela presença e apoio constantes.

À Rafaela Gomes pela amizade e companheirismo de todas as horas que tornaram este processo mais fácil e prazeroso.

Ao meu pai que deposita em mim toda a sua confiança e apoio, que me ensinou a sonhar e prova que quando os propósitos são nobres não existem objetivos inalcançáveis. À minha mãe pela educação que faz questão de inculcar, pelo carinho, cumplicidade e incentivos intermináveis que preenchem o dia-a-dia. À minha irmã que marca o início da jornada mais bonita desta vida, pela leveza de espírito, companhia e admiração mútua.

À Carla Puig Marty, pela amizade, cumplicidade e confiança pilares, pelos sucessos e fracassos vividos em conjunto, todas as palavras são injustas e insuficientes pelo apoio. À Rute Gomes, pelas aventuras que soam a poesia, pelas partilhas e amizade inestimáveis, pela paciência e eloquência que admiro. À Inês Santos, pela sensibilidade, humor e amizade que colora qualquer cenário. O mundo tornou-se mais amplo convosco.

À FNA, a Covilhã tornou-se casa assim que vos descobri, fizeram deste percurso um marco bonito.

À Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior pelos conhecimentos e ética de trabalho que levarei para a minha vida profissional. À cidade da Covilhã, “das beiras a rainha”, que tão bem me acolheu, as suas ruas tornaram-se para sempre lar.

E a todos os que partilharam momentos na minha vida académica e fora dela, levo de vós os maiores e melhores ensinamentos, dos que não se ensinam nos livros. Estarão para sempre no lugar mais bonito que tenho.



## Resumo

**Introdução:** A dor é uma experiência multidimensional, desagradável, que envolve não só um componente sensorial mediada pelo córtex Somatossensorial Primário (SI), mas também um componente emocional totalmente subjetivo. A estimulação *Theta Burst* (TBS) é uma técnica de neuroestimulação e neuromodulação não invasiva, promissora na modulação da dor, ainda com poucos estudos de aplicação no SI.

**Objetivo:** Pretendeu-se estudar os efeitos da estimulação TBS contínua (cTBS) com ação inibitória, sobre o limiar álgico em jovens adultos saudáveis, após aplicação no SI.

**Metodologia:** Realizou-se um estudo experimental, prospetivo, controlado, aleatorizado e duplamente cego. Recorreu-se a uma amostra de 30 voluntários saudáveis entre os 19 e os 29 anos (média  $22,93 \pm 2,27$  anos), aleatoriamente atribuídos por dois grupos – intervenção com cTBS e placebo. A estimulação consistiu numa única sessão, associando-se a avaliação dos limiares álgicos com estímulos elétricos repetidos a 1 e 5 Hz, antes e após cTBS/placebo (sham) no SI. A perceção subjetiva da dor foi mensurada com recurso a escalas da dor.

**Resultados:** Não se verificaram efeitos da cTBS nem efeitos do grupo, assim como alterações significativas dos limiares álgicos e na avaliação das escalas da dor nos grupos cTBS e placebo. Não obstante, obteve-se um aumento marginalmente significativo do limiar álgico de 1 Hz após estimulação cTBS ( $p=0.056$ ).

**Conclusão:** A aplicação de uma sessão única de cTBS no SI contralateral parece não surtir efeitos significativos nos limiares álgicos, parecendo não alterar de igual modo a perceção subjetiva da dor. É recomendada mais investigação da técnica e sua aplicabilidade no SI.

## Palavras-chave

Limiar álgico; estimulação magnética transcraniana repetitiva; estimulação *Theta Burst* contínua; cTBS; escalas da dor; córtex somatossensorial primário; SI.



## Abstract

**Background:** Pain is a multidimensional and unpleasant experience, involving not only a sensory component mediated by the Primary Somatosensory Cortex (SI), but also a total subjective emotional component. Theta Burst Stimulation (TBS) is a non invasive neurostimulating and neuromodulating technique with promising results in pain modulation, with a reduced number of investigations regarding its application in this field.

**Objective:** The purpose of our investigation was to study the effects of inhibitory continuous TBS (cTBS) on SI over the pain threshold in young healthy adults.

**Methods:** This is an experimental, prospective, controlled, randomized, and double-blind study. Thirty healthy volunteers with ages comprehended between 19 and 29 years old (average age of  $22,93 \pm 2,27$  years) were randomly distributed over two groups – cTBS or placebo (sham) intervention. The stimulation consisted of a single session in which pain thresholds were measured before and after application of cTBS/sham over the SI, using electric stimuli repeated at 1 and 5 Hz. Pain subjective perception was measured by the use of verified pain scales.

**Results:** There weren't significant cTBS and group effects, as well as significant changes on pain thresholds and pain scales evaluation on cTBS and placebo groups. Conversely, we found a marginal statistical significance increase of the 1 Hz pain threshold at cTBS group ( $p=0,056$ ).

**Conclusion:** A single session of cTBS on contralateral SI doesn't seem to have significant effects on pain threshold as well as on subjective pain perception. Further research with this technique and its usage on SI is recommended.

## Keywords

Pain threshold; repetitive magnetic transcranial stimulation; continuous Theta Burst stimulation; cTBS; pain scales; primary somatosensory cortex; SI.



# Índice

Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	v
Palavras-chave .....	v
Abstract .....	vii
Keywords .....	vii
Lista de Figuras.....	xi
Lista de Tabelas .....	xiii
Lista de Acrónimos e Siglas .....	xv
1. Introdução .....	1
2. Materiais e Métodos.....	5
2.1 - Participantes .....	5
2.2 - Estimulação Periférica.....	5
2.3 - Avaliação Subjetiva da Dor.....	6
2.4 - Estimulação Transcraniana.....	6
2.5 - Procedimento.....	6
2.6 - Análise Estatística .....	7
3. Resultados.....	9
3.1 - Efeitos da estimulação: limiar álgico .....	11
3.2 - Perceção da dor .....	13
4. Discussão .....	17
5. Conclusão .....	19
6. Referências.....	21



## Lista de Figuras

Figura 1 - Comparação das médias da intensidade do limiar álgico a 1Hz pré-pós estimulação transcraniana em cada grupo .....	12
Figura 2 - Comparação das médias da intensidade do limiar álgico a 5Hz pré-pós estimulação transcraniana em cada grupo .....	12
Figura 3 - Efeito relativo de cada grupo na escala analógica, pré e pós estimulação transcraniana .....	15
Figura 4 - Efeito relativo de cada grupo na escala qualitativa, pré e pós estimulação transcraniana .....	15
Figura 5 Efeito relativo de cada grupo na escala quantitativa, pré e pós estimulação transcraniana .....	16
Figura 6 - Efeito relativo de cada grupo na escala de faces, pré e pós estimulação transcraniana .....	16



## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Caraterização da amostra (n=30) .....	9
Tabela 2 - Análise descritiva das intensidades do limiar álgico e escala analógica, pré e pós estimulação cTBS ou sham.....	10
Tabela 3 - Análise descritiva da escala qualitativa, quantitativa e faces, pré e pós estimulação cTBS ou sham .....	10
Tabela 4 - Efeitos da estimulação transcraniana (pré-pós), tipo de estimulação (grupo) e interação estimulação transcraniana <i>versus</i> grupo nas intensidades dos limiares álgicos, a 1Hz e 5Hz – ANOVA de Medida Repetidas Mista .....	11
Tabela 5 - Comparações das médias pós e pré-estimulação das intensidades dos limiares álgico, a 1Hz e 5Hz, em cada grupo – Teste LSD.....	11
Tabela 6 - Comparação das médias das intensidades dos limiares álgico, a 1Hz e 5Hz, entre os grupos, pré e pós estimulação cTBS ou Sham – Teste LSD.....	13
Tabela 7 - Efeitos da estimulação transcraniana (pré-pós), tipo de estimulação (grupo) e interação estimulação transcraniana <i>versus</i> grupo nas escalas analógica, qualitativa, quantitativa e faces – nparLD .....	13
Tabela 8 - Comparação pré-pós estimulação transcraniana das escalas analógica, qualitativa, quantitativa e faces em cada grupo – nparLD .....	14
Tabela 9 - Comparação das escalas analógica, qualitativa, quantitativa e faces entre grupos, pré e pós estimulação transcraniana .....	14



## Lista de Acrónimos e Siglas

ANOVA	Análise de Variância
cTBS	Estimulação <i>Theta Burst</i> contínua
DP	Desvio Padrão
EEG	Eletroencefalograma
EMT	Estimulação Magnética Transcraniana
EMTr	Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva
TBS	Estimulação <i>Theta Burst</i>
iTBS	Estimulação <i>Theta Burst</i> intermitente
LSD	<i>Least Significant Difference</i>
M1	Córtex Motor
PEL	Potenciais Evocados a Laser
PEM	Potenciais Evocados Motores
PES	Potenciais Evocados Somatossensoriais
RM	Ressonância Magnética
RTE	<i>Relative Treatment Effect</i>
SI	Córtex Somatossensorial Primário
SII	Córtex Somatossensorial Secundário



## 1. Introdução

A dor é uma experiência multidimensional, desagradável, que envolve não só um componente sensorial, mas também emocional, e que se associa a uma lesão tecidual concreta ou potencial, ou é descrita em função dessa lesão (1). A dor aguda é a principal causa de admissão hospitalar (2), representa a consequência direta de um evento nocetivo, funcionando como um sinal de aviso de perigo, e é por isso útil e adaptativa (1). Quando a dor persiste para além da resolução da lesão que lhe deu origem, por um período superior a três meses, passa a designar-se de dor crónica e deve ser encarada como doença e não sintoma (1). É causa de elevada morbidade, absentismo laboral, perda de emprego, depressão, incapacidade e empobrecimento (3). Este é um problema de saúde pública que afeta mais pessoas do que a doença cardíaca, cancro e diabetes em conjunto (3). Estima-se que 37% da população portuguesa sofra de dor crónica, o que representa um custo anual de 2,7% do PIB nacional, correspondente a 4610 milhões de euros (2).

A dor tem uma importante componente cognitiva e emocional que é totalmente subjetiva. A evidência demonstra que a nociceção é dissociável da experiência pessoal da dor, isto é, pode existir nociceção (estímulo nocetivo e fisiologia da dor funcional e ativa) sem experiência de dor, e vice-versa. Assim, a intensidade da dor percebida é variável e dependente da experiência pessoal do indivíduo, influenciada pela crença de que consegue ou não gerir aquela sensação. Sabe-se, por exemplo, que caso a dor seja percebida como controlável, a sua intensidade é reduzida. A experiência subjetiva da dor deve-se à estimulação da ínsula e do córtex cingulado anterior (4). A gestão da dor é um processo complexo, necessitando que seja seguido um modelo multidisciplinar com farmacologia adaptada à etiologia, reabilitação, psicologia e terapêuticas complementares (5).

A transmissão da dor dá-se no Sistema Somatossensorial, que consiste no sistema da coluna dorsal-lemnisco medial, responsável pela mecanorreção e proprioção, e no sistema espinho-talâmico, responsável pela termorreção, nociceção e viscerorreção (6). A condução da informação da dor no sistema espinho-talâmico dá-se através de aferentes desmielinizados (fibras C) e mielinizados (A $\delta$ ), com maiores velocidades de condução, que disparam a intensidades elevadas de estímulo (4). Assim, os axónios dos neurónios de primeira ordem entram na medula espinhal através das raízes dorsais formando o trato dorsolateral de Lissauer, que se desloca até ao corno dorsal onde se dá a primeira sinapse. Os neurónios de segunda ordem cruzam a linha média e ascendem até ao tálamo

contralateral onde se dá a segunda sinapse no núcleo ventral posterior medial e núcleo ventral posterior lateral (4). O neurónio de terceira ordem envia os seus axónios até estruturas corticais e subcorticais, entre as quais as áreas 1 e 3a de Brodmann do córtex somatossensorial primário (SI), córtex somatossensorial secundário (SII), a ínsula dorsal e opérculo frontal (4,6).

A Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) é uma técnica de neuroestimulação e neuromodulação não invasiva, baseada nos princípios de indução eletromagnética de um campo elétrico no cérebro, capaz de despolarizar neurónios e de modular a excitabilidade cortical (7). Esta técnica permite o estudo da organização funcional do cérebro humano (8), e revela também potencial terapêutico (7). A forma de estimulação por *Theta Burst Stimulation* (TBS) é um tipo de EMT repetitiva (EMTr), caracterizada por utilizar grupos de 3 pulsos de alta frequência (50Hz) repetidos a 5 Hz, usando normalmente uma intensidade mais baixa e duração significativamente mais curta comparativamente à estimulação clássica, que pode alterar a atividade cortical por mais de 60 minutos (9). A TBS pode ser aplicada de forma contínua (cTBS) ou intermitente (iTBS) e apresenta resultados promissores na modulação da dor no córtex motor (M1) e SI (10). Até à data, a TBS foi maioritariamente estudada em contexto de dor artificialmente provocada em indivíduos saudáveis (10), existindo poucos estudos em contexto de patologia mas que indicam resultados favoráveis da aplicação da iTBS no alívio transitório da dor em doentes com dor crónica orofacial (11), Síndrome de Dor Regional Complexa (12) e dor central neuropática (13). Pode ser considerada um avanço face à clássica EMTr de alta frequência, tendo variações como a cTBS prolongada apresentado efeitos analgésicos mais duradouros com menor tempo de estimulação (14). A iTBS é responsável por um aumento transitório dos Potenciais Evocados Motores (PEM) e dos Potenciais Evocados Somatossensoriais (PES), e a cTBS responsável pela diminuição dos mesmos (9,15). *Poreisz et al* atribui, portanto, um efeito facilitador à iTBS e inibitório à cTBS, mas realça que são necessários mais estudos com resultados mais claros (16). Dentro destes estudos, a região M1 constitui o córtex mais estudado, sendo a aplicação de EMTr de alta frequência contralateral à dor consensualmente recomendada com nível A no tratamento analgésico da dor neuropática (10).

Estudos com indução experimental de dor têm revelado resultados contraditórios (17). Investigações demonstram que a aplicação da cTBS em M1 apresenta efeitos analgésicos comprovados pela diminuição da percepção subjetiva da dor (14,17,18) e redução dos componentes N2 dos Potenciais Evocados a Laser (PEL) (17) (Estes são medidos por eletroencefalograma (EEG) em SI e SII e refletem a ativação das fibras A $\delta$ , sendo os componentes N2 e P2 indicadores dos processos subjetivos da experiência da dor

(14,16)). *Lefaucheur et al*, porém, conclui que o uso independente de iTBS ou cTBS não apresenta efeitos analgésicos, salvo se utilizados antes da aplicação de EMTr, sobretudo a iTBS; o mesmo estudo conclui que, surpreendentemente, a cTBS e a iTBS não apresentam efeitos opostos, sugerindo o abandono deste pressuposto (20).

A estimulação transcraniana com cTBS aplicada ao SI apresenta reduzidas investigações. A pesquisa pelos termos “cTBS” ou “continuous Theta Burst Stimulation” e “pain” na plataforma *PubMed* revelou um total de 31 estudos. Limitando a pesquisa ao SI, “primary somatosensory cortex”, os resultados, à data da escrita, reduzem-se para 10. A controvérsia dos efeitos da técnica no SI é notória. *Torta et al* conclui que a cTBS tem efeitos analgésicos com diminuição significativa da percepção subjetiva da dor (18), já outros autores concluem o oposto, apesar da diminuição dos componentes N2 dos PEL (16,17).

Estudos de neuroimagem e eletrofisiológicos tornam inequivocamente reconhecido o papel do córtex SI no processamento da dor (17,21–23). Apesar de promissora, a modulação da dor com cTBS apresenta ainda uma sub investigação, com alguns resultados contraditórios e que carecem de confirmação, sendo necessário criar e desenvolver estudos na área.

Esta dissertação pretendeu averiguar os efeitos da aplicação da cTBS no SI sobre o limiar álgico em jovens adultos saudáveis. Foi colocada como hipótese que a aplicação da cTBS no córtex SI teria como resultado o aumento dos limiares álgicos, com eventual efeito analgésico, face a nenhuma alteração valorizável no grupo sham/ não estimulado.



## **2. Materiais e Métodos**

O presente estudo classifica-se como experimental, monocêntrico, prospetivo, controlado, randomizado e duplamente cego.

### **2.1 - Participantes**

A investigação foi realizada em 30 voluntários saudáveis, 23 mulheres e 7 homens, entre os 19 e os 29 anos (média  $22,93 \pm 2,27$  anos), com ausência de história ou evidência clínica de neuropatia. A procura de voluntários deu-se via divulgação por e-mail institucional da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior e inscreveram-se como voluntários 47 indivíduos. Destes, 5 foram excluídos por apresentarem algum critério de exclusão e 12 não compareceram no dia da sessão. Todos os voluntários eram destros, e foi-lhes pedido que evitassem álcool, substâncias psicoativas e privação de sono nas 48 horas anteriores ao procedimento e assinaram um consentimento informado no dia da sessão. Dos 30 voluntários, 15 foram submetidos a estimulação sham e 15 a estimulação cTBS, após seleção aleatória. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Universidade da Beira Interior (CE-FCS-2011-001), em conformidade com a Declaração de Helsínquia.

### **2.2 - Estimulação Periférica**

A estimulação cutânea foi efetuada no dedo indicador direito onde foi colocado gel condutivo e dois elétrodos de anel (adequados para eletroneurografia) separados por 3 cm, com o ânodo na falange distal. Um elétrodo terra foi colocado no dorso da mão. Os elétrodos estavam conectados a um eletromiógrafo Dantec Keypoint (keypoint.net v.2.03.) utilizado em estudos eletroneuromiográficos, sendo produzido um estímulo monofásico por onda quadrada, controlado, de intensidade crescente (mínimo de 1 mA) e com duração fixa de 0,1 ms. A temperatura da pele da palma da mão direita foi medida em todos os voluntários, de forma a assegurar que todos mantinham uma temperatura não inferior a  $34^{\circ}\text{C}$  (média  $36,32 \pm 0,27^{\circ}\text{C}$ ). Os estímulos elétricos repetitivos foram dados a duas frequências, 1 Hz e 5 Hz, e foi medida, em mA, a intensidade necessária para produzir a sensação de dor. A deteção dos limiares álgicos foi obtida através da informação do voluntário que avisava o orientador da investigação de que estaria a sentir dor, obtendo-se assim os dados “Limiar álgico 1 Hz” e “Limiar álgico 5 Hz”. A estimulação elétrica da pele foi efetuada antes e após a estimulação transcraniana.

## **2.3 - Avaliação Subjetiva da Dor**

Avaliou-se concomitantemente a percepção e avaliação da dor através da aplicação de escalas da dor. Foram aplicadas as 4 escalas de dor validadas, a Escala Visual Analógica, Escala Qualitativa, Escala Visual Numérica e Escala de Faces. Esta avaliação foi efetuada antes e após a estimulação com cTBS, aquando da percepção do estímulo algíco.

## **2.4 - Estimulação Transcraniana**

A estimulação transcraniana foi realizada sob supervisão médica, nas instalações da FCS-UBI, seguindo as adequadas guidelines de segurança (7). A cTBS foi realizada com recurso ao equipamento MagVenture MagPro G3 X100 (v5.0.1), com uma bobina formato borboleta (figure-8) MCF-B70. Seguiu-se o protocolo proposto por Huang et al, com aplicação de grupos de 3 pulsos magnéticos de 50Hz, repetidos a cada 200ms (5Hz), ininterruptamente até se obter um total de 600 pulsos (24). A intensidade foi individualizada para cada voluntário, tendo por base o limiar motor ativo (LMA), concretamente 80% do LMA. Este conceito define-se como a intensidade mínima capaz de originar uma resposta motora visível em 50% dos 10 pulsos magnéticos singulares enviados, ao mesmo tempo que existe uma contração mínima do músculo curto abdutor do polegar contralateral à estimulação do voluntário (24–26). A região com maior resposta motora visível foi referenciada como hotspot. A localização para a estimulação foi individualizada utilizando a referência anatómica Cz do sistema 10-20, medindo 7 cm lateralmente para a esquerda e 0,5 cm posteriormente partindo de Cz (27). No grupo placebo/sham, foi usada a mesma bobina reposicionada a 90 graus sob o crânio, mantendo o contacto com o escalpe e o som (intensidade reduzida para 50% LMA), de modo a sugerir que os voluntários estariam a ser estimulados, embora este estímulo não alcançasse de forma efetiva os neurónios corticais (7,25,26).

## **2.5 - Procedimento**

Os voluntários selecionados foram distribuídos aleatoriamente pelo grupo cTBS e sham no dia dos procedimentos, através do método aleatório de moeda ao ar, e em nenhuma ocasião os investigadores ou os voluntários souberam a que grupo pertenciam. Nas sessões individuais, os voluntários sentaram-se na poltrona no laboratório de neurofisiologia e foi-lhes medida a temperatura da mão direita. Após verificação da adequada temperatura ( $T \geq 34^{\circ}\text{C}$ ), foram colocados os elétrodos no dedo indicador direito e foi explicado ao voluntário o que iria perceber e que deveria indicar assim que sentisse dor, evitando tolerar a dor.

- a) Iniciou-se por medir os limiares sensitivos, de forma aleatória com estímulos elétricos cutâneos a frequência de 1 Hz e 5 Hz.
- b) Para as mesmas frequências, aumentou-se a intensidade do estímulo até que indicassem a sensação de dor, traçando os limiares álgicos somente com uma medição por frequência, de forma a não causar desconforto excessivo aos voluntários.
- c) A dor era avaliada recorrendo às quatro escalas apresentadas.
- d) Os voluntários eram de seguida estimulados, consoante o grupo ao qual pertenciam, com cTBS ou sham durante 40 segundos.
- e) Um minuto após a estimulação transcraniana repetiu-se a estimulação cutânea e respetivas medições.

## 2.6 - Análise Estatística

Os dados do estudo foram analisados através dos programas IBM SPSS Statistics 27 e R Statistics 4.0.4, e estes foram descritos pelas médias, desvios padrão (DP), medianas, máximos e mínimos.

Para a análise inferencial, recorreu-se a uma ANOVA de medidas repetidas mista para a análise dos limiares álgicos. Com os testes de Shapiro-Wilk e Levene verificou-se que não houve violação dos pressupostos da normalidade e homogeneidade das variâncias, respetivamente. O pressuposto da esfericidade não foi violado já que, para cada medida, somente foi efetuada uma única repetição. Para as comparações *a posteriori* entre médias recorreu-se ao teste LSD (Least Significant Difference) de Fisher. Não foi necessário a correção do erro tipo I devido ao facto de somente existirem dois grupos e, para cada medida, uma única repetição.

As restantes variáveis foram analisadas com uma ANOVA de medidas repetidas não paramétrica (28) através do *package* “nparLD” (29), versão 2.1, para o R. Está associada a esta análise uma medida de efeito probabilística (*Relative Treatment Effect*, RTE), cujo termo de comparação é 0,5, que equivale a um efeito ao acaso. Foram obtidas estatísticas tipo ANOVA e tipo de Wald para cada efeito que, neste estudo, resultaram nos mesmos valores de prova. Para a comparação entre os dois grupos em cada momento recorreu-se ao teste de Mann-Whitney. Foram considerados significativos os testes de hipóteses cujo valor de prova (p-value) não excedeu o nível de significância de 5% e os intervalos de confiança nos gráficos foram considerados a 95%.

De forma a facilitar a compreensão dos resultados: os termos “limiares álgicos 1Hz e 5 Hz” representam a intensidade, em mA, dos limiares álgicos para estímulos cutâneos

elétricos a uma frequência de 1 e 5Hz, respectivamente; o termo “estimulação transcraniana” representa o ato de estimular, independentemente do grupo, e marca a transição entre as duas fases de medições das variáveis; o termo “grupo” representa os dois grupos em estudo, cTBS e Sham.

### 3. Resultados

As tabelas 1 a 3 caracterizam a amostra e indicam as médias e medianas dos limiares álgicos a 1 e 5 Hz, e das escalas de avaliação de dor obtidas antes e após estimulação transcraniana por grupo, cTBS e Sham.

Não foram reportados efeitos adversos graves nas 48h após o procedimento no grupo cTBS e Sham, tendo apenas um voluntário do grupo cTBS e um voluntário do grupo Sham referido cefaleia ligeira após estimulação.

A tabela 1 revela uma amostra com 76,7% de voluntários do sexo feminino, com média de 22,93 anos (mediana de 23 anos), temperatura média da mão direita de 36,32°C (mediana de 36,4°C), e uma intensidade média da TBS de 38% (mediana de 36%).

O grupo cTBS foi composto por 9 voluntários do sexo feminino e 6 do sexo masculino, e o grupo Sham foi composto por 14 voluntários do sexo feminino e 1 do sexo masculino.

<b>Tabela 1 - Caracterização da amostra (n=30)</b>	
<b>Género Feminino (n)(%)</b>	23 (76,7)
<b>Idade (em anos)</b>	
<b>Média±DP</b>	22,93±2,27
<b>Mediana (Máx.; Mín.)</b>	23 (19; 29)
<b>Temperatura (°C)</b>	
<b>Média±DP</b>	36,32±0,27
<b>Mediana (Máx.; Mín.)</b>	36,4 (35,8; 36,9)
<b>Intensidade TBS (%)</b>	
<b>Média±DP</b>	38,00±6,06
<b>Mediana (Máx.; Mín.)</b>	36,0 (28,0; 50,0)

A tabela 2 representa a análise descritiva das intensidades do limiar álgico e escala analógica da dor, pré e pós estimulação nos grupos cTBS e sham. Quanto ao limiar álgico a 1Hz, o grupo cTBS apresenta um aumento da média (17,57 para 19,60 mA) e mediana (15 para 17 mA) aquando da estimulação com cTBS, face à diminuição da média (15,53 para 15,27 mA) e mediana (16 para 14 mA) no grupo Sham. O grupo cTBS apresentou uma diminuição das médias (11,63 para 10,84 mA) e medianas (12 para 11,5 mA) do limiar álgico a 5Hz, já o grupo Sham apresentou um aumento da média (10 para 10,14 mA) e redução da mediana (11 para 10,5 mA) no mesmo limiar. Ambos os grupos apresentaram aumentos dos valores das médias (3,11 para 3,14 no grupo cTBS; 2,70 para

2,87 no grupo Sham) e medianas (2,3 para 2,6 no grupo cTBS; 2,5 para 2,6 no grupo Sham) da Escala Analógica após estimulação do respetivo grupo.

Variável	cTBS (n=15)		Sham (n=15)	
	Média±DP	Mediana (mín.; máx.)	Média±DP	Mediana (mín.; máx.)
<b>Limiar Algico 1Hz<sup>i</sup></b>	17,57±8,76	15,0 (5,5; 39,0)	15,53±7,23	16,0 (6,0; 26,0)
<b>Limiar Algico 1Hz<sup>f</sup></b>	19,60±10,99	17,0 (4,0; 42,0)	15,27±7,54	14,0 (5,5; 31,0)
<b>Limiar Algico 5Hz<sup>i</sup></b>	11,63±3,22	12,0 (5,0; 17,0)	10,00±3,41	11,0 (5,0; 15,0)
<b>Limiar Algico 5Hz<sup>f</sup></b>	10,84±3,78	11,5 (3,5; 18,0)	10,14±2,79	10,5 (5,5; 14,0)
<b>Escala Analógica<sup>i</sup></b>	3,11±2,00	2,3 (1,1; 6,7)	2,70±1,56	2,5 (0,7; 6,1)
<b>Escala Analógica<sup>f</sup></b>	3,14±1,99	2,6 (0,4; 6,4)	2,87±1,79	2,6 (0,8; 6,6)

<sup>i</sup> Pré; <sup>f</sup> Pós

A tabela 3 contém uma análise descritiva das escalas qualitativa, quantitativa e de faces, antes e após estimulação nos grupos cTBS e Sham. Pela análise da mesma verificou-se que não existiram alterações das medianas após a respetiva estimulação em ambos os grupos. Assim, discriminadamente, a Escala Qualitativa manteve a mediana de 1 no grupo cTBS e Sham após as respetivas estimulações; a Escala Quantitativa apresentou uma mediana superior no grupo cTBS (3) face ao grupo Sham (2), e ambos os grupos mantiveram as medianas após respetivas estimulações; a Escala de Faces apresentou uma mediana superior no grupo cTBS (2) face ao grupo Sham (1), e ambos os grupos mantiveram estas medianas após as respetivas estimulações.

<sup>i</sup> Pré; <sup>f</sup> Pós; Escala dor qualitativa e faces: 0 = sem dor; 1 = dor ligeira; 2 = dor moderada; 3 = dor intensa; 4 = dor máxima; Escala dor quantitativa: 0-10

Variável	cTBS	Sham
	Mediana (mín.; máx.)	Mediana (mín.; máx.)
<b>Escala Qualitativa<sup>i</sup></b>	1 (1; 2)	1 (1; 2)
<b>Escala Qualitativa<sup>f</sup></b>	1 (1; 2)	1 (1; 2)
<b>Escala Quantitativa<sup>i</sup></b>	3 (1; 6)	2 (1; 6)
<b>Escala Quantitativa<sup>f</sup></b>	3 (1; 7)	2 (1; 6)
<b>Escala Faces<sup>i</sup></b>	2 (1; 3)	1 (1; 3)
<b>Escala Faces<sup>f</sup></b>	2 (1; 3)	1 (1; 3)

### 3.1 - Efeitos da estimulação: limiar álgico

Com a ANOVA de Medidas Repetidas Mista, representada na tabela 4, não se encontrou efeito estatisticamente significativo da estimulação transcraniana ou do grupo, nem interações significativas entre a estimulação transcraniana e o grupo.

**Tabela 4 - Efeitos da estimulação transcraniana (pré-pós), tipo de estimulação (grupo) e interação estimulação transcraniana versus grupo nas intensidades dos limiares álgicos, a 1Hz e 5Hz – ANOVA de Medida Repetidas Mista.**

Variável	ANOVA de Medida Repetidas Mista		
	Efeito da estimulação transcraniana pré-pós p-value	Interação Estimulação transcraniana -Grupo p-value	Efeito do grupo p-value
Limiar álgico 1Hz	0,232	0,123	0,315
Limiar álgico 5Hz	0,335	0,172	0,325

O teste LSD de Fisher (tabela 5 e figuras 1 e 2), efetuado *a posteriori*, não encontrou diferenças estatisticamente significativas das médias pré e pós estimulação em cada grupo e em cada intensidade de limiar álgico. Destaca-se a diferença de médias marginalmente significativa referente ao limiar álgico de 1 Hz no grupo cTBS ( $p=0,056$ ), com um aumento da média do limiar após estimulação (17,57 mA para 19,60 mA, de acordo com Tabela 2), comparativamente à diminuição não significativa do mesmo limiar no grupo Sham (15,53 mA para 15,27 mA, de acordo com a Tabela 2).

**Tabela 5 - Comparações das médias pós e pré-estimulação das intensidades dos limiares álgico, a 1Hz e 5Hz, em cada grupo – Teste LSD.**

Variável	cTBS		Sham	
	Diferença das médias Pós-Pré	p-value	Diferença das médias Pós-Pré	p-value
Limiar álgico 1Hz	2,033	0,056	-0,267	0,796
Limiar álgico 5Hz	-0,793	0,103	0,140	0,768

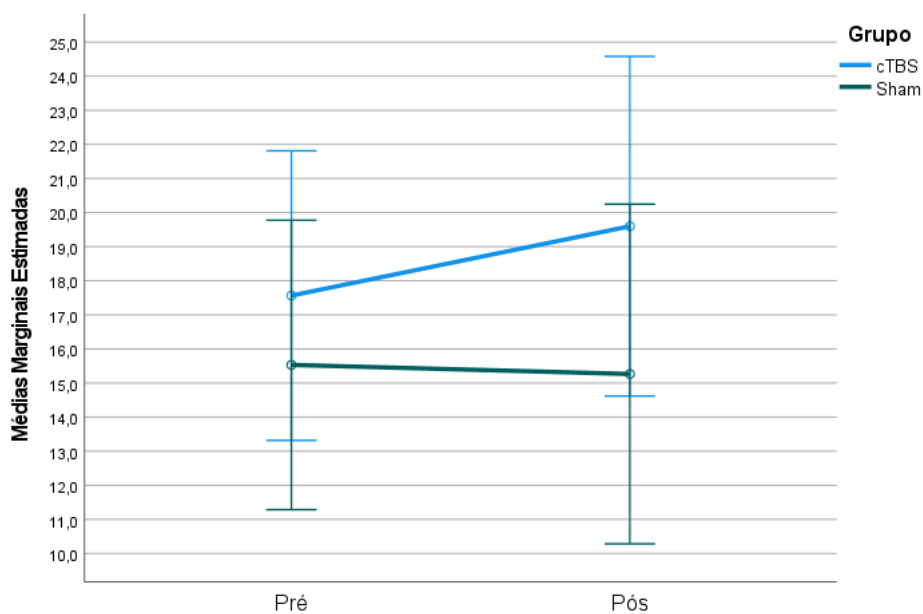


Figura 1 - Comparação das médias da intensidade do limiar álgico a 1Hz pré-pós estimulação transcraniana em cada grupo.

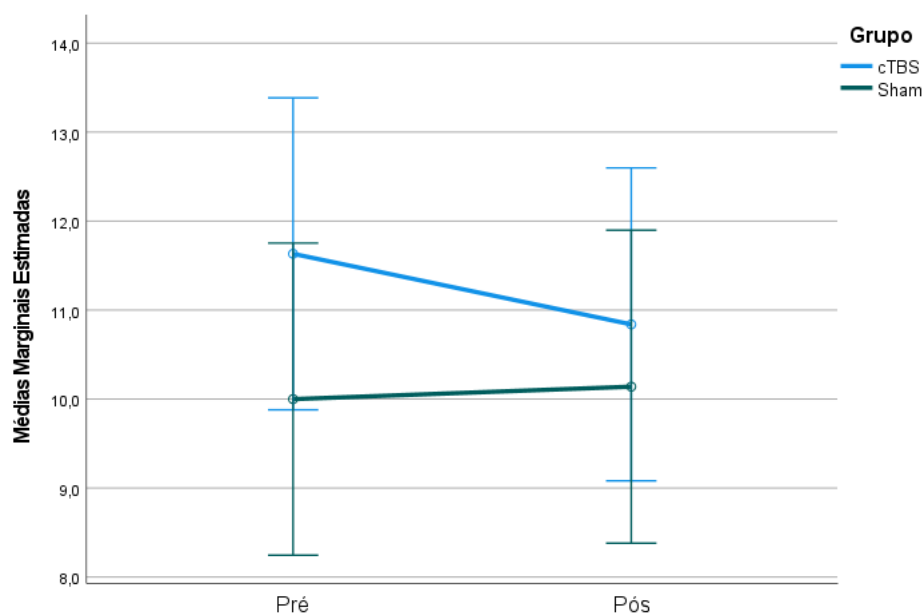


Figura 2 - Comparação das médias da intensidade do limiar álgico a 5Hz pré-pós estimulação transcraniana em cada grupo.

A comparação das médias dos limiares álgicos a 1 e 5 Hz entre os grupos cTBS e Sham (tabela 6) demonstrou não existirem diferenças estatisticamente significativas entre si ( $p= 0,494$ ;  $p=0,218$ ;  $p=0,188$ ;  $p=0,569$ ).

<sup>i</sup> Pré; <sup>f</sup> Pós

Tabela 6 – Comparação das médias das intensidades dos limiares álgico, a 1Hz e 5Hz, entre os grupos, pré e pós estimulação cTBS ou Sham – Teste LSD		
Variável	Diferença das médias cTBS-Sham	p-value
Limiar álgico 1Hz <sup>i</sup>	2,033	0,494
Limiar álgico 1Hz <sup>f</sup>	4,333	0,218
Limiar álgico 5Hz <sup>i</sup>	1,633	0,188
Limiar álgico 5Hz <sup>f</sup>	0,700	0,569

### 3.2 - Perceção da dor

A análise ANOVA de medidas repetidas não paramétrica (tabela 7) revelou não existirem efeitos significativos da estimulação transcraniana e do grupo nos resultados das escalas analógica, qualitativa, quantitativa e de faces. De igual modo, não se encontrou interação relevante entre a estimulação transcraniana e o grupo pertencente, cTBS e sham.

Tabela 7 – Efeitos da estimulação transcraniana (pré-pós), tipo de estimulação (grupo) e interação estimulação transcraniana <i>versus</i> grupo nas escalas analógica, qualitativa, quantitativa e faces – nparLD			
Variável	nparLD		
	Efeito da estimulação transcraniana pré-pós p-value	Efeito do grupo p-value	Interação Estimulação transcraniana -Grupo p-value
Escala Analógica	0,732	0,776	0,922
Escala Qualitativa	0,317	0,814	0,317
Escala Quantitativa	0,565	0,379	0,759
Escala Faces	0,386	0,324	0,845

A comparação entre a avaliação das escalas de dor **em cada grupo**, não revelou qualquer diferença significativa antes e após estimulação transcraniana (tabela 8). De igual forma, com o teste de Mann-Whitney concluiu-se não existirem diferenças significativas dos resultados das escalas de avaliação de dor pré e pós estimulação **entre os grupos** cTBS e Sham (tabela 9).

<b>Tabela 8 – Comparação pré-pós estimulação transcraniana das escalas analógica, qualitativa, quantitativa e faces em cada grupo – nparLD</b>						
Variável	cTBS			Sham		
	Pré Média Ranks	Pós Média Ranks	p-value	Pré Média Ranks	Pós Média Ranks	p-value
<b>Escala Analógica</b>	0,503	0,497	0,904	0,488	0,512	0,605
<b>Escala Qualitativa</b>	0,500	0,500	1,000	0,512	0,483	0,317
<b>Escala Quantitativa</b>	0,502	0,497	0,906	0,516	0,484	0,485
<b>Escala Faces</b>	0,490	0,510	0,317	0,486	0,514	0,573

<sup>i</sup> Pré; <sup>f</sup> Pós; <sup>1</sup> teste de Mann-Whitney

<b>Tabela 9 – Comparação das escalas analógica, qualitativa, quantitativa e faces entre grupos, pré e pós estimulação transcraniana</b>			
Variável	cTBS Média Ranks	Sham Média Ranks	p-value <sup>1</sup>
<b>Escala Analógica <sup>i</sup></b>	15,63	15,37	0,943
<b>Escala Analógica <sup>f</sup></b>	15,90	15,10	0,814
<b>Escala Qualitativa <sup>i</sup></b>	15,50	15,50	1,000
<b>Escala Qualitativa <sup>f</sup></b>	16,00	15,00	1,000
<b>Escala Quantitativa <sup>i</sup></b>	16,80	14,20	0,425
<b>Escala Quantitativa <sup>f</sup></b>	16,93	14,07	0,373
<b>Escala Faces <sup>i</sup></b>	17,00	14,00	0,381
<b>Escala Faces <sup>f</sup></b>	16,83	14,17	0,455

As figuras 3 a 6 representam graficamente os efeitos de cada grupo, pré e pós estimulação, em cada escala de avaliação de dor. As alterações residuais encontram-se descritas na legenda de cada figura.

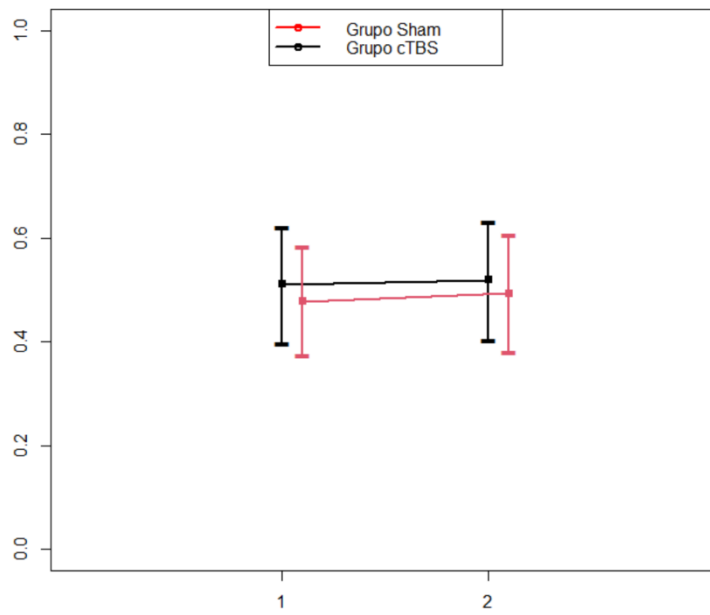


Figura 3 - Efeito relativo de cada grupo na escala analógica, pré e pós estimulação transcraniana.

RTE: Grupo cTBS Pré: 0,511; Grupo cTBS Pós: 0,519; Grupo Sham Pré: 0,478; Grupo Sham Pós: 0,493

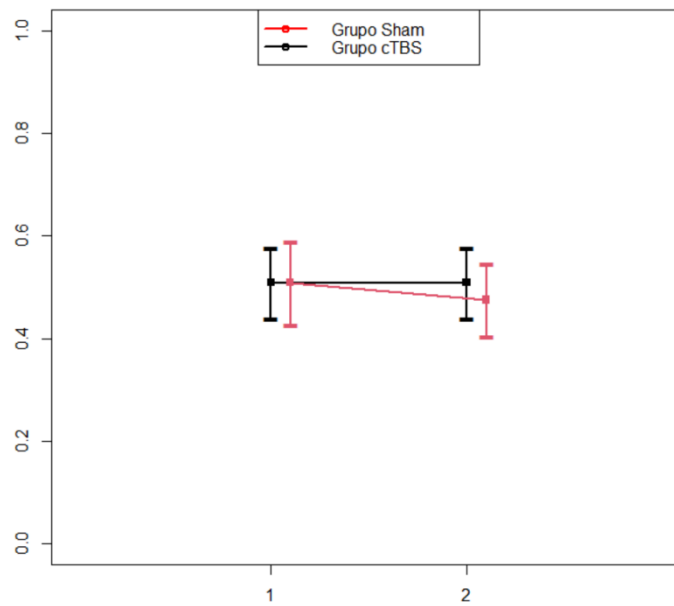


Figura 4 - Efeito relativo de cada grupo na escala qualitativa, pré e pós estimulação transcraniana.

RTE: Grupo cTBS Pré: 0,508; Grupo cTBS Pós: 0,508; Grupo Sham Pré: 0,508; Grupo Sham Pós: 0,475

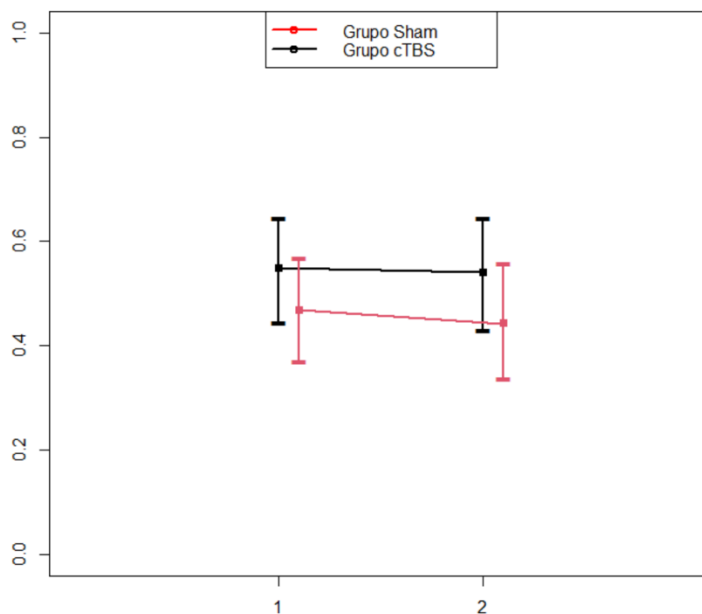


Figura 5 - Efeito relativo de cada grupo na escala quantitativa, pré e pós estimulação transcraniana.

RTE: Grupo cTBS Pré: 0,548; Grupo cTBS Pós: 0,541; Grupo Sham Pré: 0,468; Grupo Sham Pós: 0,443

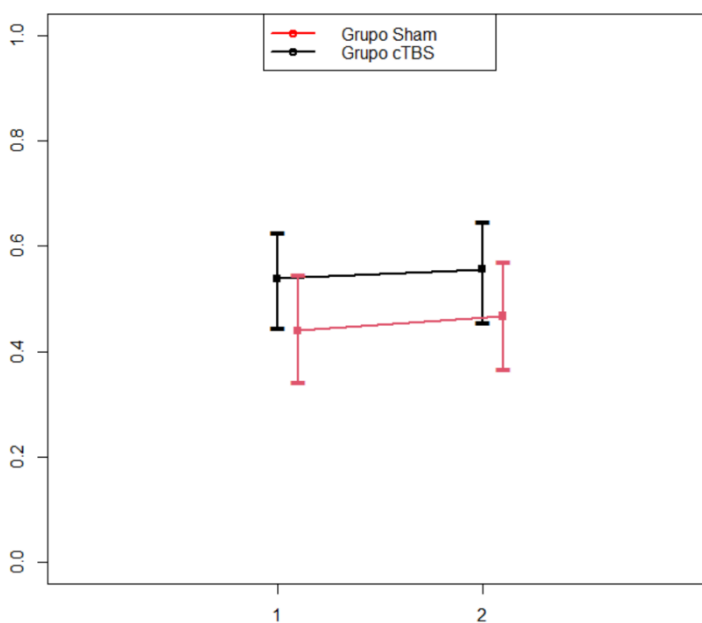


Figura 6 - Efeito relativo de cada grupo na escala de faces, pré e pós estimulação transcraniana.

RTE: Grupo cTBS Pré: 0,538; Grupo cTBS Pós: 0,556; Grupo Sham Pré: 0,439; Grupo Sham Pós: 0,467

## 4. Discussão

Os resultados obtidos na nossa investigação não demonstraram alterações estatisticamente significativas dos limiares álgicos nos grupos cTBS e sham após estimulação magnética transcraniana inibitória. Não obstante, verificou-se um aumento tendencial do limiar álgico a 1 Hz no grupo cTBS ( $p=0,056$ ; tabela 5). Ainda assim, a não obtenção de alterações significativas, nomeadamente na inexistência de efeitos da estimulação transcraniana, efeitos do grupo ou diferenças significativas entre o comportamento entre o grupo cTBS e grupo sham, sugerem que a aplicação de sessão única de cTBS no SI não parece surtir efeitos analgésicos em indivíduos saudáveis. De igual modo, a avaliação das escalas de dor não obteve alterações significativas quando da aplicação da cTBS. Desta forma, parece também que a cTBS não leva a alterações da perceção subjetiva da dor, indiciando que os voluntários sentiram da mesma forma o estímulo doloroso pré e pós cTBS.

Existem poucos estudos que apliquem cTBS ao SI em contexto de dor aguda, e as conclusões são discrepantes. Os resultados do nosso estudo vão de encontro às investigações de *Antal et al* e de *Poreisz et al*, que não verificaram alterações da perceção subjetiva da dor posteriormente à aplicação da cTBS (13,14). Estes autores encontraram, porém, uma diminuição dos componentes N2 dos LEP, algo não estudado na nossa investigação. O estudo mais semelhante ao nosso (*Rao et al.*, 2020) reporta aumento do limiar álgico por um período de 40 minutos após estimulação de cTBS no SI contralateral ao estímulo álgico, resultado que não conseguimos replicar (30). Salienta-se que este estudo, apesar de ter técnicas de estimulação periférica e transcraniana similares ao nosso, apresenta um método díspar: apresentou apenas 10 voluntários (*vs.* 30), obteve a média do limiar álgico com 3 repetições de estimulação periférica (*vs.* medição única do limiar álgico), localizou o córtex SI via imagens de RM com reconstruções tridimensionais do encéfalo (*vs.* localização de SI via *hotspot* motor com procedimento de *Holmes et al.* (27)), a bobina de EMT foi posicionada fixamente na cadeira do voluntário (*vs.* fixada por investigador) e foram medidas 5 vezes os resultados pós estimulação transcraniana (*vs.* uma medição).

Uma das grandes dificuldades deste estudo relaciona-se com o próprio tema da investigação, a dor. Todos os voluntários foram esclarecidos de que deveriam indicar assim que sentissem dor, e que não a deveriam tolerar. Ainda assim, observamos dificuldade por parte dos voluntários em entender o estímulo periférico aplicado, demonstrando por vezes incerteza face à indicação dos limiares, sobretudo com estímulos de 1 Hz. Tal, aliado à subjetividade da dor, permitiu registar uma grande

variabilidade de limiares álgicos inter sujeitos. O limiar álgico em cada frequência de estímulo cutâneo só foi medido uma vez em cada fase do estudo, pelo que não podemos garantir que os limiares apresentados sejam efetivos, podendo haver também variabilidade intra sujeito. Estas características fazem com que a dor seja difícil de mensurar e pode levar a que estudos com indução experimental da dor, tais como o nosso, apresentem resultados conflituosos, algo já mencionado por *Antal et al.* (17). De modo a tentar reduzir a incerteza do estímulo sentido, sugere-se a utilização de estímulos cutâneos elétricos com frequências superiores. Evidência científica refere que frequências de 1 Hz ativam sobretudo fibras C, as de 5 Hz ativam fibras A $\beta$ , A $\delta$  e fibras C, as de 250 Hz ativam fibras A $\delta$ , e as de 2000 Hz ativam fibras A $\beta$  (31), pelo que seria possível continuar a estimular as vias da dor com frequências superiores a 5 Hz.

Igualmente limitante pode ser a forma de localização do córtex SI. Neste estudo localizámos SI por um dos métodos standard possíveis, sem recorrer a exames de imagem, pelo que não pudemos considerar variabilidades neuroanatômicas dos sujeitos. Métodos que não utilizam neuroimagem são amplamente defendidos e utilizados por muitos autores. Porém, outros sugerem que técnicas mais avançadas de localização cortical com uso de Ressonância Magnética podem resultar em melhor eficácia da EMT (10,32). Este é, no entanto, um recurso dispendioso e de difícil acesso.

A análise dos limiares álgicos (figuras 1 e 2) demonstra uma média inferior no grupo sham face ao cTBS, na pré e pós estimulação com EMT. Tal pode justificar-se pelo facto do grupo sham ser constituído maioritariamente pelo sexo feminino (14 mulheres e 1 homem): a literatura menciona que as mulheres são mais sensíveis à dor, possivelmente por fatores biológicos, sociais e culturais (33,34). Assim, as diferenças biológicas na dor entre sexos fazem com que a amostra maioritariamente do sexo feminino seja outra limitação do nosso estudo, devendo no futuro procurar-se uma amostra representativa de ambos os sexos.

Vários estudos parecem sugerir a importância e o impacto cumulativo do número de sessões de EMT no alívio eficaz de dor em doentes com dor crónica (35-38). A intensidade da EMT é também um fator relevante, o método padronizado que utilizamos aplica 80% do LMA, porém *Gaertner et al.* demonstraram alívio significativo da dor em doentes com Síndrome de Dor Regional Complexa com iTBS a uma intensidade de 90% do LMA (12). Assim, os resultados que obtivemos podem também dever-se a uma insuficiente intensidade de estimulação, ou ainda ao reduzido número de sessões aplicadas (apenas uma), pelo que estas limitações devem ser colmatadas em processos futuros.

Além do mais, consideramos que a amostra obtida é relativamente reduzida ( $n=30$ ), ainda que outras investigações tenham verificado resultados significativos com amostras também reduzidas, como é o caso de *Rao et al.* ( $n=10$ ) (30) e *Gaertner et al.* ( $n=21$ ) (12). Acreditamos que uma maior amostra nos permitiria obter resultados mais fidedignos, significativos e representativos.

Os resultados e limitações do nosso estudo levam-nos a tirar conclusões cautelosas, que devem ser entendidas como aplicadas ao estudo e grupo de voluntários, logo não generalizáveis. É de notar que este estudo incide em vias de dor de indivíduos saudáveis, pelo que a estimulação que usámos pode ser ineficaz nestas vias saudáveis e eficaz nas patológicas. A cTBS foi aplicada em contexto de dor associada a um estímulo elétrico, no entanto diferentes tipos de dor podem também vir a apresentar diferentes resultados.

## 5. Conclusão

A investigação do uso da cTBS em contexto de processo inibitório da dor representa um possível avanço terapêutico sobretudo no âmbito da dor crónica que é usualmente refratária ao tratamento, tais como a dor neuropática e a dor associada à fibromialgia. O seu efeito indolor, os reduzidos efeitos adversos relevantes e a possibilidade de alívio sintomático mais prolongado do que terapêuticas medicamentosas tornam esta técnica aliciante. Este estudo representa um ponto de partida numa área subinvestigada. A prevalência e carga da dor crónica tornam este assunto de ampla relevância, pelo que se torna fulcral a investigação de potenciais armas terapêuticas como a cTBS neste contexto.

Em suma, e de acordo com os nossos resultados, a aplicação de uma sessão única de cTBS no SI contralateral parece não surtir efeitos significativos nos limiares álgicos de indivíduos saudáveis, parecendo não alterar de igual modo a perceção subjetiva da dor para as intensidades avaliadas.



## 6. Referências

1. Plano Estratégico Nacional de Prevenção e Controlo da Dor (PENPCDor) [Internet]. Available from: <http://www.efic.org/index.asp?sub=OEIX4QVHao73B4>
2. O Site da Dor | Tudo sobre a Dor Crónica, Aguda e todos os Tipos de Dor [Internet]. [cited 2021 Oct 22]. Available from: <https://dor.com.pt/dor/>
3. Treister R, Lang M, Klein MM, Oaklander AL. Non-invasive Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) of the Motor Cortex for Neuropathic Pain—At the Tipping Point? *Rambam Maimonides Medical Journal*. 2013 Oct;4(4).
4. Garland EL. Pain processing in the human nervous system: a selective review of nociceptive and biobehavioral pathways. *Prim Care*. 2012 Sep;39(3):561–71.
5. Khalid S, Tubbs RS. Neuroanatomy and Neuropsychology of Pain. *Cureus*. 2017 Oct 6;9(10).
6. Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, Guerit JM, Kakigi R, Mauguiere F, et al. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clinical Neurophysiology*. 2008. 119(8):1705–19.
7. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Avanzini G, Bestmann S, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*. 2009. 120(12):2008–39.
8. Pinto N, Duarte M, Gonçalves H, Silva R, Gama J, Pato MV. Bilateral theta-burst magnetic stimulation influence on event-related brain potentials. *PLoS ONE*. 2018 Jan 1;13(1).
9. Premji A, Ziluk A, Nelson AJ. Bilateral somatosensory evoked potentials following intermittent theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation. *BMC Neuroscience*. 2010 Aug 5;11.
10. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clinical Neurophysiology*. 2020;131(2):474–528.
11. Kohútová B, Fricová J, Klířová M, Novák T, Rokyta R. Theta Burst Stimulation in the Treatment of Chronic Orofacial Pain: a Randomized Controlled Trial. *Physiological Research*. 2017;66:1041–7.
12. Gaertner M, Kong JT, Scherrer KH, Foote A, Mackey S, Johnson KA. Advancing Transcranial Magnetic Stimulation Methods for Complex Regional Pain Syndrome: An Open-Label Study of Paired Theta Burst and High-Frequency Stimulation. *Neuromodulation*. 2018 Jun 1;21(4):409–16.

13. Kim JK, Park HS, Bae JS, Jeong YS, Jung KJ, Lim JY. Effects of multi-session intermittent theta burst stimulation on central neuropathic pain: A randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation*. 2020;46(1):127–34.
14. Moisset X, Goudeau S, Poindessous-Jazat F, Baudic S, Clavelou P, Bouhassira D. Prolonged continuous theta-burst stimulation is more analgesic than “classical” high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimulation*. 2015 Jan 1;8(1):135–41.
15. Cárdenas-Morales L, Nowak DA, Kammer T, Wolf RC, Schönfeldt-Lecuona C. Mechanisms and applications of theta-burst rTMS on the human motor cortex. *Brain Topography*. 2010;22(4):294–306.
16. Poreisz C, Antal A, Boros K, Brepohl N, Csifcsák G, Paulus W. Attenuation of N2 amplitude of laser-evoked potentials by theta burst stimulation of primary somatosensory cortex. *Experimental Brain Research*. 2008;185(4):611–21.
17. Antal A, Paulus W. Effects of transcranial theta-burst stimulation on acute pain perception. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 2010;28(4):477–84.
18. Torta DME, Legrain V, Algoet M, Olivier E, Duque J, Mouraux A. Theta Burst Stimulation Applied over Primary Motor and Somatosensory Cortices Produces Analgesia Unrelated to the Changes in Nociceptive Event-Related Potentials. *PLoS ONE*. 2013 Aug 20;8(8).
19. Krahé C, Drabek MM, Paloyelis Y, Fotopoulou A. Affective touch and attachment style modulate pain: A laser-evoked potentials study. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2016;371(1708).
20. Lefaucheur JP, Ayache SS, Sorel M, Farhat WH, Zouari HG, Ciampi De Andrade D, et al. Analgesic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in neuropathic pain: Influence of theta burst stimulation priming. *European Journal of Pain*. 2012 Nov;16(10):1403–13.
21. Gelnar PA, Krauss BR, Sheehe PR, Szeverenyi NM, Apkarian AV. A Comparative fMRI Study of Cortical Representations for Thermal Painful, Vibrotactile, and Motor Performance Tasks. *Neuroimage*. 1999 Oct;10(4):460-82.
22. Vania Apkarian A, Darbar A, Krauss BR, Gelnar PA, Szeverenyi NM, Vania A. Differentiating Cortical Areas Related to Pain Perception From Stimulus Identification: Temporal Analysis of fMRI Activity. *J. Neurophysiol*. 1999 Jun;81(6):2956-63.
23. Tarkka IM, Treede R-D. Equivalent Electrical Source Analysis of Pain-Related Somatosensory Evoked Potentials Elicited by a CO<sub>2</sub> Laser. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1993;10(4):513–9.
24. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*. 2005 Jan 20;45(2):201–6.

25. Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Oliviero A, Mazzone P, et al. The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex. *Journal of Physiology*. 2008 Aug 15;586(16):3871–9.
26. Sandrini M, Umiltà C, Rusconi E. The use of transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience: A new synthesis of methodological issues. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2011 Jan;35(3):516–36.
27. Holmes NP, Tamè L, Beeching P, Medford M, Rakova M, Stuart A, Zeni S. Locating primary somatosensory cortex in human brain stimulation studies: experimental evidence. *J Neurophysiol*. 2019 Jan 1;121(1):336–44.
28. Brunner E, Domhof S, Langer F. *Nonparametric analysis of longitudinal data in factorial experiments*. New York: Wiley J; 2002.
29. Noguchi K, Gel YR, Brunner E, Konietzschke F. nparLD: An R Software Package for the Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments. *Journal of Statistical Software*. 2012;50(12).
30. Rao N, Chen YT, Ramirez R, Tran J, Li S, Parikh PJ. Time-course of pain threshold after continuous theta burst stimulation of primary somatosensory cortex in pain-free subjects. *Neuroscience Letters*. 2020 Mar 23;722.
31. Martins HR, Zanetti R, dos Santos CC, Manzano GM, Tierra-Criollo CJ. Current perception threshold and reaction time in the assessment of sensory peripheral nerve fibers through sinusoidal electrical stimulation at different frequencies. *Rev. Bras. Eng. Bioméd*. 2013;29(3):278–85.
32. Ayache SS, Ahdab R, Chalah MA, Farhat WH, Mylius V, Goujon C, Sorel M, Lefaucher JP. Analgesic effects of navigated motor cortex rTMS in patients with chronic neuropathic pain. *European Journal of Pain*. 2016 Oct;20(9):1413–22.
33. Kvachadze I, Tsagareli MG, Dumbadze Z. An overview of ethnic and gender differences in pain sensation. *Georgian Med News*. 2015 Jan;(238):102-8.
34. Pieretti S, Di Giannuario A, Di Giovannandrea R, Marzoli F, Piccaro G, Minosi P, Aloisi AM. Gender differences in pain and its relief. *Ann Ist Super Sanita*. 2016;52(2):184–9.
35. Pommier B, Créac'H C, Beauvieux V, Nuti C, Vassal F, Peyron R. Robot-guided neuronavigated rTMS as an alternative therapy for central (neuropathic) pain: Clinical experience and long-term follow-up. *European Journal of Pain*. 2016 Jul;20(6):907–16.
36. Lawson McLean A, Frank S, Zafar N, Waschke A, Kalff R, Reichart R. Time course of the response to navigated repetitive transcranial magnetic stimulation at 10 Hz in chronic neuropathic pain. *Neurological Research*. 2018 Jul;40(7):564–72.

37. Hodaj H, Alibeu JP, Payen JF, Lefaucheur JP. Treatment of chronic facial pain including cluster headache by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex with maintenance sessions: A naturalistic study. *Brain Stimulation*. 2015;8(4):801-7.
38. Quesada C, Pommier B, Fauchon C, Bradley C, Créac'h C, Vassal F, Peyron R. Robot-Guided Neuronavigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Central Neuropathic Pain. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018 Nov;99(11):2203-2215.e1.