



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM MEDICINA E SAÚDE**



---

CLEBER LUZ SANTOS

**OSTEOARTRITE DE JOELHO: EFEITO DA  
NEUROMODULAÇÃO ASSOCIADA A EXERCÍCIOS NA  
DOR, FUNÇÃO E EXCITABILIDADE CORTICAL**

TESE DE DOUTORADO

SALVADOR  
2018

SANTOS, CLEBER LUZ

Osteoartrite de joelho: Efeito da neuromodulação associada a exercicios na dor, função e excitabilidade cortical.

2018



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM MEDICINA E SAÚDE**



CLEBER LUZ SANTOS

**OSTEOARTRITE DE JOELHO: EFEITO DA  
NEUROMODULAÇÃO ASSOCIADA A EXERCÍCIOS NA  
DOR, FUNÇÃO E EXCITABILIDADE CORTICAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Medicina e Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Abrahão Fontes Baptista

SALVADOR  
2018

Modelo de ficha catalográfica fornecido pelo Sistema Universitário de Bibliotecas da UFBA para ser confeccionada pelo autor

Santos, Cleber Luz  
Osteoartrite do joelho: Efeito da neuromodulação associada a exercícios na dor, função e excitabilidade cortical / Cleber Luz Santos Santos. -- Salvador, 2018.  
120 f.

Orientador: Abrahão Fontes Baptista Baptista. Coorientador: João Zugaib Cavalcanti Cavalcanti.  
Tese (Doutorado - Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde)  
-- Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, 2018.

1. Osteoartrite de joelho. 2. Neuromodulação . 3. Reabilitação . 4. Dor crônica. I. Baptista, Abrahão Fontes Baptista. II. Cavalcanti, João Zugaib Cavalcanti. III. Título.

**CLEBER LUZ SANTOS**

**OSTEOARTRITE DE JOELHO: EFEITO DA NEUROMODULACAO  
ASSOCIADA A EXERCÍCIOS NA DOR, FUNCAO E  
REPRESENTACAO CORTICAL**

Tese de autoria de Cleber Luz Santos intitulada: Osteoartrite de joelho: Efeito da neuromodulação associada a exercícios na dor, função e excitabilidade cortical, apresentada à Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Medicina e Saúde.

Salvador, 14 de março de 2018

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Cristiano Sena da Conceição  
Doutor, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

---

Prof. Dr. Bruno Prata Martinez  
Doutor, Universidade Federal da Bahia

---

Prof. Dra. Rita de Cássia Saldanha de Lucena  
Doutora, Universidade Federal da Bahia

---

Prof. Dra. Kionna Oliveira Bernardes Santos  
Doutora, Universidade Federal da Bahia

---

Prof. Dr. Abrahão Fontes Baptista  
Doutor, Universidade Federal da ABC

Dedico este trabalho a minha esposa  
Diana Noronha e meus filhos Daniel e  
Lis por compartilharem todos os  
momentos nesta jornada.

## AGRADECIMENTOS

Demonstrar gratidão é a melhor forma de expressar o quanto estas pessoas foram importantes para mim. Tento demonstrá-la em pequenas ações do dia-a-dia e construir laços verdadeiros de amor, amizade e respeito. Citá-los é apenas uma forma de registrar o legado que deixam na minha vida.

Sou eternamente grato à minha família, pelo simples fato de existirem. Vocês são a maior expressão de Deus na minha vida. Dedico aos meus filhos (*Daniel e Lis, carinhosamente Dandan e Liloca*) e a minha esposa (*Diana Noronha*) tudo que eu tenho de melhor: O meu amor, carinho, admiração, respeito e dedicação.

Aos meus pais (*Joao Francisco e Gisélia*) sempre dispostos a ajudar, são exemplos de força e dedicação aos filhos. Não posso deixar de registrar a reforma da sala 111 capitaneada pelo meu pai. Reforma feita com poucos recursos e tempo escasso que possibilitou a minha coleta de dados. Obrigado por tudo!

Os meus sogros (*Paulo Noronha e Marcelina*), quanta ajuda! Seja com suporte nos cuidados de Dandan e Liloca, ou mesmo na coleta de dados sendo voluntários para a pesquisa. Vocês são os sogros que eu pedi a Deus! (Isto não é uma bajulação é do fundo do coração)

Não posso deixar passar a presença do meu orientador e colega (*Abrahão Baptista*). O considero meu mentor desde a época da extinta FacDelta (2007), um exemplo a ser seguido. Não quero parecer piegas, mas a convivência contigo na gestão do antigo LEF (laboratório de eletroestimulação Funcional) e hoje NESF (Núcleo de estudo em Saúde e Funcionalidade) me ensinou mais sobre a vida de professor e pesquisador que qualquer curso possa oferecer. Muito obrigado pelo seu exemplo de vida como amigo, colega e professor.

A equipe do NESF não pode ficar de fora, seria injusto não citá-los aqui. Alai Paixão, colega de todos os momentos da pesquisa, braço direito (por vezes o esquerdo também) e aos estudantes de iniciação científica e fisioterapeutas: Janine Camatti, Lucas Almeida, kamile Vila-Flor e Vitória Veloso. Pesquisa sem ajuda e colaboração não prospera e vocês foram e irão continuar sendo amigos que poderei contar em projetos, sonhos e metas. Obrigado por todo o apoio.

Tenho a impressão de ter sido uma criança brincando à beira-mar, divertindo-me em descobrir uma pedrinha mais lisa ou uma concha mais bonita que as outras, enquanto o imenso oceano da verdade continua misterioso diante de meus olhos”.

*Isaac Newton*



## RESUMO

**Contextualização:** A osteoartrite (OA) de joelho está associada a dor crônica e incapacidade funcional progressiva. Exercícios terapêuticos são recomendados, porém possuem efeito somente a médio prazo e algumas vezes pequeno tamanho de efeito. A aplicação de eletroestimulação periférica (PES) ou estimulação transcraniana por corrente direta (tDCS) podem potencializar seus efeitos, mas não há dados suficientes para apoiar esta combinação.

**Objetivo:** Verificar o efeito da adição de tDCS combinada ou não a PES antes dos exercícios na dor, função e qualidade de vida e suas correlações com a excitabilidade cortical de sujeitos com OA de joelho. **Materiais e métodos:** Foi realizado um ensaio clínico randomizado duplo-cego e controlado com quatro grupos (tDCSsham+PESativo / tDCSsham+PESsham / tDCSativo+PESativo / tDCSativo+PESsham). Cada grupo recebeu eletroestimulações antes dos exercícios por cinco dias consecutivos. Todos foram avaliados no baseline (30 dias antes), pré-intervenção (1 mês após o baseline), pós-intervenção e com 30 dias de follow-up. Os desfechos primários foram dor (escala visual analógica), função (WOMAC) e limiar de dor à pressão (algometria) no joelho mais dolorido. Os desfechos secundários foram qualidade de vida e as medidas eletrofisiológicas da excitabilidade cortical (Potencial evocado motor, período silente, inibição intracortical e facilitação intracortical) obtidos através da estimulação magnética transcraniana. Conjuntamente, foi realizada uma análise transversal da excitabilidade cortical de sujeitos com OA de joelho e controle sadios. **Resultados:** Foram avaliados 27 sujeitos no estudo piloto e os achados indicam maior redução da dor e melhora na função no grupo tDCSativo+PESativo. O limiar de dor do joelho mais dolorido e a qualidade de vida não foram influenciados pelas intervenções. A excitabilidade cortical dos sujeitos com OA de joelho diferiu de controles. As intervenções não foram associadas a efeitos adversos significativos. **Conclusão:** A adição de tDCS e PES levam a uma redução da dor e melhora na função em sujeitos com osteoartrite de joelho. A aplicação de tDCS e PES ativos não representa risco adicional ao usuário.

**Palavras-chave:** Osteoartrite de joelho, dor, exercício, terapia por eletroestimulação, estimulação transcraniana por corrente contínua

## ABSTRACT

**Contextualization:** Knee osteoarthritis (OA) is associated to chronic pain and progressive functional disability. Therapeutic exercises are recommended, but their effects are not long-lasting, and sometimes have small effect-sizes. The addition of PES and tDCS may improve the effects of exercises, but this effect is unknown. **Objective:** To verify the effect of the addition of combined or non-combined PES before exercise on pain, function and quality of life and its correlations with the cortical excitability of subjects with knee OA. **Materials and methods:** We conducted a randomized, double-blind, controlled clinical trial with four groups (tDCSsham + PESactive / tDCSsham + PESsham / tDCSactive + PESactive / tDCSactive + PESsham). Each group received electrostimulation before exercise for five consecutive days. All participants were assessed at baseline (30 days before), pre-intervention, post-intervention, and at 30-day of follow-up. The primary outcomes were pain (visual analogue scale), function (WOMAC), and pressure pain threshold (algometry) in the most painful knee. Secondary outcomes were quality of life and electrophysiological measures of cortical excitability (motor evoked potentials, silent period, intracortical inhibition and intracortical facilitation) obtained through transcranial magnetic stimulation. A cross-sectional analysis of the cortical excitability of subjects with healthy knee OA and control was performed. **Results:** Twenty-seven subjects were evaluated in the pilot study. Participants of the tDCSactive + PESactive group showed greater pain reduction and improved function. The most painful knee pain threshold and quality of life were not influenced by the interventions. The cortical excitability of subjects with knee OA differed from controls. **Conclusion:** Active tDCS and PES associated with exercises may be more effective in pain control and improvement of function. The excitatory effect of anodic tDCS coupled with the inhibitory effect of low frequency sensory PES seems to have a greater effect on pain reduction and on the function of the knee OA. The application of active tDCS and PES does not pose additional risk to the user.

**Key words:** Knee osteoarthritis, pain, exercise, electrostimulation therapy, transcranial direct current stimulation

## LISTA DE FIGURAS

### Artigo N°2

---

- Figura 1:** Multifactorial features of knee osteoarthritis composed of intrinsic and extrinsic factors..... 29
- Figura 2:** Participants' assessment occurs in sequential moments: **a)** Baseline assessment (day 1) – 1 month before the beginning of the intervention. **b)** Reevaluation 1 month later (day 30). **c)** intervention for five consecutive days. **d)** Reassessment at the conclusion of the exercise program (day 36) and 1 month after the last intervention day (day 66)..... 33
- Figura 3:** Schematic diagram of enrollment, interventions, assessments, and visits for participants..... 34

### Artigo N°3

---

- Figure 1:** Representation of the electromyographic record of the simple pulse and the paired pulse of the transcranial magnetic stimulation. In the simple pulse, the amplitude in mV of the motor evoked potential (MEP) and the duration of the silent period were collected. In the paired pulse, the mV amplitude of inhibition and intracortical facilitation..... 48
- Figure 2:** Amplitude in mV of the motor evoked potential (MEP) of the femoral rectus (RF), vastus medial (VM) and vastus lateralis (VL) of subjects with knee OA and controls. Values presented in median and interquartile ranges..... 49
- Figure 3:** Intracortical Inhibition (ICI) and intracortical facilitation (FIC) presented in percentage values regarding the motor evoked potential (MEP) of the femoral rectus (RF), vastus medial (VM) and vastus lateralis (VL) of subjects with knee OA and controls..... 50
- Figure 4:** Duration of the Silente period (SP) in milliseconds (ms) of the femoral rectus (RF), vastus medial (VM) and vastus lateralis (VL) of the subjects with knee AO and controls..... 51

### Artigo N°4

---

- Figura 1:** Fluxograma de seleção, recrutamento e randomização baseado no *check list* CONSORT dos participantes..... 65
- Figura 2:** Escore de dor mensurado ao final das sessões do protocolo de intervenção através do VAS (0-100mm). O grupo tDCS*sham*+PES*Sative* foi diferente entre a 2<sup>o</sup>/5<sup>o</sup> sessões. O grupo tDCS*sham*+PES*sham* foi diferente entre 1<sup>o</sup>/5<sup>o</sup> sessões. O grupo tDCS*Sative*+PES*Sative* foi diferente entre as 1<sup>o</sup>/3<sup>o</sup>, 1<sup>o</sup>/4<sup>o</sup> e 1<sup>o</sup>/5<sup>o</sup> sessões. O grupo tDCS*Sative*+PES*sham* não apresentou diferença entre as sessões..... 67
- Figura 3:** Escores de Dor (figura 3A) e função dos membros inferiores (WOMAC) (figura 3B) avaliados nos momentos: Baseline, pré-intervenção (30 dias após) e pós-intervenção (48-72h após o tratamento) e apresentados através de medianas com seus intervalos interquartis. Todos os grupos realizaram exercícios com diferentes combinações de eletroestimulação: G1(tDCS*sham*+EP*Sative*), G2(tDCS*sham*+EP*sham*), G3(tDCS*Sative*+EP*Sative*) e G4(tDCS*Sative*+EP*sham*). O grupo G3 reduziu a dor após tratamento ( $p \leq 0,0005$ ) e os grupos G1 e G3 melhoraram a função após o tratamento com  $p \leq 0,0118$  e  $p \leq 0,0303$ , respectivamente... 68

<b>Figura 4:</b> Porcentagem por grupo de indivíduos que apresentaram na avaliação pós-intervenção níveis de dor e função dos membros inferiores (figura 4B) superiores a 50% foram considerados “alto”, entre 30 e 50% “moderado”, abaixo de 30% “pouco” e que não melhoraram ou agravaram “nenhuma” .....	69
<b>Figura 5:</b> Performance dos 4 grupos de intervenção nos domínios da qualidade de vida (SF36). Não houve diferenças significantes entre baseline, pre e post-intervention para nenhum grupo nos 8 domínios.....	71

## LISTA DE TABELAS

### **Artigo N°3**

---

**Table 1:** Clinical and physical characteristics of subjects with OA and controls..... 49

### **Artigo N°4**

---

**Tabela 1:** Características demográficas e clínicas dos grupos de tratamento no baseline..... 66

**Tabela 2:** Valores dos Limiares de dor à pressão (LDP) verificado através da algometria na face medial (FM) e face lateral (FL) do joelho mais dolorido no baseline, pré-intervenção e pós-intervenção..... 70

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO.....</b>	12
<b>OBJETIVOS.....</b>	14
<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	15
<i>ARTIGO N° 1.....</i>	16
<b>RESULTADOS.....</b>	29
<i>ARTIGO N° 2.....</i>	30
<i>ARTIGO N° 3.....</i>	51
<i>ARTIGO N° 4.....</i>	65
<b>DISCUSSÃO.....</b>	84
<b>CONCLUSÃO.....</b>	86
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	87
<b>ANEXO A - Artigo n° I – Revista Pesquisa em fisioterapia.....</b>	90
<b>ANEXO B - Artigo n° 2 – Trials.....</b>	100
<b>ANEXO C - Termo de aprovação Comitê de Ética.....</b>	110
<b>ANEXO D - Termo de Outorga para financiamento CNPQ.....</b>	112
<b>ANEXO E – Formulário de Coleta de dados.....</b>	114
<b>ANEXO F - Índice osteoartrite das Universidades de Western Ontario e McMaster (WOMAC)...</b>	116
<b>ANEXO G - Escala HAD para avaliação do nível de ansiedade e depressão.....</b>	117
<b>ANEXO H – SF-36.....</b>	118
<b>ANEXO I - Formulário de coleta de medidas eletrofisiológicas.....</b>	120



## 1. INTRODUÇÃO

A Osteoartrite (OA) é uma das principais causas de dor e comprometimento das atividades de vida diária em pessoas com idade igual ou superior a 50 anos(1,2). Registros epidemiológicos revelam que 9,6% de homens e 18% de mulheres acima de 60 anos são sintomáticos para OA no mundo(3). A Osteoartrite (OA) é a mais comum das condições artríticas, sendo o joelho a articulação mais afetada(1,4,5). O reparo natural e a remodelação da cartilagem articular são impedidos pelas cargas mecânicas excessivas nos tecidos articulares(6). Indivíduos com dor crônica secundária à OA de joelho, por vezes, tem alívio insuficiente da dor(7). Evidências recentes sugerem que a dor da OA pode ser caracterizada por mudanças no processamento sensorial no sistema nervoso central, semelhante a outras síndromes de dor crônica(8,9).

O tratamento não farmacológico com maior nível de evidência para a OA de joelho são os exercícios terapêuticos. O exercício de fortalecimento é a pedra angular no gerenciamento conservador da OA no joelho e é recomendado nas diretrizes clínicas internacionais(10,11). Embora o exercício seja efetivo na OA do joelho, as metanálises indicam que os benefícios do tratamento são, na melhor das hipóteses, moderados para a dor e a função física, havendo pouco impacto na qualidade de vida(12). A falta de um ganho a longo prazo pode ser explicada pela falha destas intervenções em reverter as mudanças plásticas no córtex motor associadas ao quadro doloroso(13,14). A modulação da plasticidade cortical interfere positivamente nos sintomas clínicos da OA de joelho. Esta modulação pode ser realizada por modalidades não-invasivas como a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) e a Estimulação Periférica (PES)(15,16), ou a combinação delas(17). Estes novos tratamentos podem aumentar os benefícios dos exercícios de fortalecimento e melhoram ainda mais os resultados clínicos para as pessoas com OA de joelho(17).

A ETCC envolve a aplicação de uma corrente direta de baixa intensidade no crânio de forma não invasiva e indolor, levando à polarização dos neurônios e alteração endógena da excitabilidade do tecido cerebral alvo(18). Para a dor, recomenda-se aplicação de tDCS anódica no córtex motor primário (M1) do hemisfério contralateral à área afetada pela dor e o eletrodo catódico na região supraorbital (SO) ipsilateral para o afetado área(19,20). Essa estimulação com o ânodo sobre o M1 produz efeitos analgésicos pela modulação das vias de processamento da dor(21). A PES pode ser aplicada de várias formas, gerando diferentes efeitos na excitabilidade do córtex motor primário (16). Os estímulos sensoriais da PES são mediados por fibras  $A_{\beta}$  e conduzidas até a medula espinal e córtex somatossensorial, que possui conexões



com o M1. Quando a PES está programado com uma baixa frequência (0-10hz) e intensidade no limiar sensorial, os efeitos modulatórios no M1 tendem a diminuir a excitabilidade cortical (16), de uma forma mais localizada do que a ETCC. A combinação de ETCC e PES podem gerar um efeito somatório, se ainda associadas a exercícios, levando possivelmente a efeitos mais intensos sobre o controle da dor e melhora da função em sujeitos com OA de joelho. Apesar dos dados experimentais prévios apontarem que a combinação de ETCC anódica com PES sensorial de baixa frequência pode resultar numa modulação de maior na magnitude quando comparada às técnicas aplicadas separadamente(22,23), a combinação de ETCC e PES ainda não foi testada em sujeitos com dor crônica associada a OA de joelho. Este fato apoia a necessidade de um estudo piloto que investigue efeitos preliminares e a segurança clínica desta intervenção. Apesar de não terem sido encontrados trabalhos com aplicação combinada destas técnicas, os estudos que aplicaram apenas ETCC (22,23) ou PES obtiveram melhores resultados na dor e na função dos sujeitos com OA de joelho. Em resumo, é possível afirmar que os benefícios dos exercícios terapêuticos podem ser potencializados pelo efeito neuromodulatório do ETCC e do PES. Identificar a melhor combinação de ETCC e PES para redução da dor, melhora da função e da qualidade de vida de sujeitos com OA de joelho irá auxiliar profissionais na escolha do recurso com maior potencial terapêutico.

## **2. OBJETIVOS**

### **Primário**

Determinar a combinação de PES e ETCC que associada aos exercícios gere maior impacto na redução da dor, melhora da função e da qualidade de vida em indivíduos com osteoartrite de joelho.

### **Secundários**

- Comparar a excitabilidade cortical de indivíduos com osteoartrite de joelho com controles saudáveis.
- Comparar o efeito de combinações de PES e ETCC no limiar motor, potencial evocado motor, período silente, inibição e facilitação intracortical dos músculos reto femoral, vasto medial e vasto lateral de sujeitos com osteoartrite de joelho;
- Correlacionar os achados de excitabilidade cortical com os parâmetros clínicos de dor, força muscular, função global relacionada a OA, qualidade de vida e percepção dos participantes em relação ao tratamento.

### **3. REVISÃO DE LITERATURA**

Artigo nº 1

**Exercícios e eletroestimulação na dor, função e plasticidade cerebral de indivíduos com osteoartrite de joelho: O estado da arte**

Pesquisa em fisioterapia – Qualis C

Aceito em 29/12/2015

## **Exercícios e Eletroestimulação na dor, função e plasticidade cerebral de indivíduos com osteoartrite de joelho: o estado da arte.**

## **Exercises and electrostimulation in pain, function and cerebral plasticity of individuals with knee osteoarthritis: The state of the art**

Cleber Luz Santos<sup>1</sup>; Diana Oliveira Noronha dos Santos<sup>2</sup>; Janine Ribeiro Camatti<sup>3</sup>; Alaí Barbosa Paixão<sup>4</sup>; Francisco de Brito Xavier<sup>5</sup>; Abrahão Fontes Baptista<sup>6</sup>;

<sup>1</sup>Mestre em medicina e saúde, professor assistente, Universidade federal da Bahia, [cleberluz@ufba.br](mailto:cleberluz@ufba.br)

<sup>2</sup>Mestre em Medicina e saúde, professora assistente, Faculdade Ruy Barbosa; [diananoronhafisio@gmail.com](mailto:diananoronhafisio@gmail.com)

<sup>3</sup> Estudante de fisioterapia, Universidade Federal da Bahia; [janinecamatti@gmail.com](mailto:janinecamatti@gmail.com)

<sup>4</sup> Fisioterapeuta, Laboratório de eletroestimulação funcional, Universidade Federal da Bahia; [alaipaixao@hotmail.com](mailto:alaipaixao@hotmail.com)

<sup>5</sup> Fisioterapeuta, Laboratório de eletroestimulação funcional, Universidade Federal da Bahia; [franciscoxbrito@uol.com.br](mailto:franciscoxbrito@uol.com.br)

<sup>6</sup> Doutor em ciências morfológicas, professor adjunto, Universidade Federal da Bahia; [abrahobaptista@gmail.com](mailto:abrahobaptista@gmail.com)

### **Autor para correspondência:**

Cleber Luz Santos, [cleberluz@ufba.br](mailto:cleberluz@ufba.br), (71) 99639-2690

## Resumo

Joelho é o local mais frequentemente afetado pela osteoartrite (OA). Provoca a dor, rigidez, instabilidade articular e fraqueza muscular, que juntos podem levar a redução da função física e da qualidade de vida. Esta revisão fornece evidências sobre exercício e exercício combinado com a estimulação elétrica em indivíduos com OA do joelho. Uma revisão narrativa foi realizada com termos de estratégias não-farmacológicas, particularmente exercício, estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) e estimulação elétrica neuromuscular (EEN). As variáveis analisadas foram dor, função, qualidade de vida e excitabilidade cortical. Os resultados mostraram que o exercício foi benéfico para melhorar a dor e função em pessoas com OA do joelho. Exercício associados os ETCC pode melhorar os benefícios terapêuticos. As evidências na OA são raras, porém promissoras. Achados semelhantes foram encontrados com o EEN. Estudos sugerem que a combinação é melhor do que isolado exercício. Ambos os estímulos elétricos pode ser envolvido no exercício com aumento do tamanho do efeito. Isto é devido à melhoria da plasticidade cerebral que ocorre de forma diferente nas duas técnicas. Os efeitos da interação entre os estímulos voluntários (exercício) e exógena (elétrica) na plasticidade cerebral nos pacientes com OA do joelho requerem maior detalhamento. Informações sobre a intensidade, frequência e duração dos programas de intervenção são divergentes. Revisões sistemáticas com metanálises podem ser desenvolvidas para identificar a combinação mais efetiva na dor, função e qualidade de vida desses indivíduos.

**Palavras-chave:** Osteoartrite; terapia por exercício, terapia por estimulação elétrica, plasticidade neuronal; dor crônica

## **Abstract**

Knee is the site more commonly affected by the osteoarthritis (OA). Causes pain, stiffness, joint instability and muscle weakness, all of which can lead to impaired physical function and reduced quality of life. This review provides evidences about exercise and exercise combined with electrical stimulation in subjects with knee OA. A narrative review was performed with terms conservative non-pharmacological strategies, particularly exercise, transcranial direct current stimulation (tDCS) and neuromuscular electrical stimulations (NES). The variables analyzed were pain, function, quality of life and excitability cortical. The results show what exercise are beneficial for improving pain and function in people with knee OA. Exercise associated the tDCS can improve the benefits therapeutics. The evidence in OA are rare, however promising. Similar findings were found with NES. Studies suggest what the combination is better than isolated exercise. Both electrical stimuli can be involved in the exercise with increase in the effect size. This is due to improved brain plasticity that occurs differently in the two techniques. The effects of the interaction between the volunteers stimuli (exercise) and exogenous (electric) in brain plasticity in the subjects with knee OA require detailing. Information about intensity, frequency and duration of intervention programs are divergent. Systematic reviews with meta-analyzes may be developed to identify the most effective combination in pain, function and quality of life of these subjects.

**Keywords:** Osteoarthritis; exercise therapy, electrical stimulation therapy, neuronal plasticity; chronic pain

## 1. Introdução

A osteoartrite (OA) de joelho é uma doença com grande impacto na função e na qualidade de vida. Cerca de 18% das mulheres e 9,6% dos homens irão desenvolver OA no mundo (1). Trata-se de uma afecção crônico-degenerativa cujo principal sintoma é a dor crônica (DC). No Brasil, dados epidemiológicos da OA não estão estruturados, mas é possível verificar uma alta prevalência em sujeitos acima de 50 anos. Em Salvador, Bahia, cerca de 11,2% dos habitantes possuem DC no joelho (2).

Uma estratégia terapêutica consolidada e recomendada por entidades científicas para estes indivíduos são os exercícios físicos (3). Esta ferramenta terapêutica tem sido amplamente utilizada no controle da AO. Terapias complementares como eletroestimulação periférica ou transcraniana quando associadas aos exercícios podem otimizar a reabilitação. Este fato se deve ao aumento da plasticidade cortical que favorece a aquisição do aprendizado motor. Como o córtex dos sujeitos com OA tende a ser menos plástico devido a DC, exercícios isolados podem não ser suficientes para promover o aprendizado motor. O resultado esperado nestes casos é a baixa aquisição de benefícios neuromusculares como força, resistência, coordenação motora e equilíbrio. Revisões anteriores demonstraram que os exercícios de força foram parcialmente efetivos na presença da dor (4)(5). A plasticidade mal adaptada decorrente da dor pode justificar os efeitos terapêuticos abaixo do esperado (6). O cérebro de um sujeito com dor, tende a ser menos reativo quando comparado aos sujeitos saudáveis(7). Portanto, as mudanças plásticas provenientes dos exercícios estarão limitadas ou impedidas na presença da DC. Keysor and Brems, 2011 foram mais enfáticos ao afirmarem que os exercícios são necessários, mas não são suficientes para melhorar a função e prevenir a incapacidade(8). Diante disto, a combinação de exercícios e eletroestimulação parece trazer mais benefícios quando comparado ao exercício isoladamente.

Novos estudos revelaram que a estimulação transcraniana anódica (ETCCa), aplicada sobre o córtex motor aumenta a reatividade cortical(9). Efeitos semelhantes no córtex foram observados com a eletroestimulação do QD(10). Para avaliar a atividade cortical é necessária a estimulação magnética transcraniana (EMT). Este recurso identifica o nível de excitabilidade cortical através de medidas eletrofisiológicas como potencial evocado motor (PEM), facilitação intracortical (FIC) e inibição intracortical (IIC). O aumento na amplitude do PEM foi observado após aplicação da eletroestimulação e isto significou aumento da excitabilidade corticoespinal(11). Tanto a estimulação periférica quanto a transcraniana são capazes de aumentar a atividade do córtex motor, contudo, os mecanismos de atuação são distintos.

Atualmente são poucos conhecidos os efeitos da combinação de exercícios e eletroestimulação na plasticidade cortical. A interação entre estas condutas pode potencializar o resultado clínico e otimizar a reabilitação do paciente. Desta forma, é possível vislumbrar um campo de investigação crescente com achados que poderão impactar diretamente na prática fisioterapêutica. Diante disto, esta revisão visa evidenciar os efeitos da associação entre exercícios e eletroestimulação transcraniana ou periférica na dor, função, qualidade de vida e excitabilidade cortical de sujeitos com OA de joelho.

## **2. Materiais e métodos**

Foram realizadas buscas em cinco bases de dados (MEDLINE, Scopus, SPORTDiscus, CINAHL, e Pedro). Os descritores de pesquisa utilizados foram: Osteoartrite de joelho, exercício, estimulação elétrica neuromuscular, estimulação transcraniana por corrente contínua, dor, qualidade de vida e estimulação magnética transcraniana. Esses termos foram usados tanto isoladamente quanto em combinação. Todas as datas e idiomas foram aceitos, sendo inclusos estudos observacionais, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas. O período de coleta foi de junho a novembro de 2015. Os critérios para inclusão foram os seguintes: a) pacientes adultos com diagnóstico de OA de joelho de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology*; b) grupo intervenção com exercício físico associado ou não a eletroestimulação; c) duração do tratamento com o mínimo de uma sessão; d) desfechos clínicos: dor, função e qualidade de vida; e) Desfechos neurofisiológicos: excitabilidade cortical, bandas de frequências cerebrais e atividade cerebral funcional. Foram excluídos os estudos que: a) Os participantes com OA tivessem realizado cirurgia no joelho; b) Participantes com comorbidades associadas a OA de joelho; c) intervenções que associam drogas ou agentes físicos térmicos. A seleção e a busca foi realizada por um único pesquisador que extraiu os seguintes dados de cada artigo selecionado: autor/ano, características dos participantes, tipo de estudo, intervenção, medidas de desfecho e principais resultados. Estes dados permitiram a discussão dos efeitos de acordo com a intervenção: exercício, exercício associado a estimulação periférica e exercício associado a ETCC.

## **3. Interação entre dor, função e plasticidade cortical na OA de joelho**

A OA é uma das doenças crônico-degenerativa mais causam disfunção na população. Caracteriza-se pela degradação da cartilagem articular, espessamento do osso subcondral e formação de osteófitos(3). Quando acomete o joelho resulta em sintomas debilitantes em



aproximadamente 10% de pessoas acima de 55 anos de idade, um quarto das quais estão intensamente debilitadas(12). Desta forma, a doença leva a um grande impacto econômico, gerando altos custos aos sistemas de saúde pública (13) e gastos indiretos pelos pacientes, tais como adaptações e medicações(14) e custos com perda de emprego ou dificuldades para o trabalho (15).

O reparo natural e remodelação da cartilagem articular são impedidos por cargas mecânicas excessivas nos tecidos articulares(16). A fonte de estresse mecânico é diversa, mas tem sido postulado que a diminuição do controle postural(17), disfunção muscular(18), cargas cumulativas anormais(19), instabilidade articular e a presença de tecidos anormais dentro da articulação (20) são fatores importantes na gênese da doença.

Os sujeitos com OA de joelho possuem como queixa principal a dor crônica. Estudos retrospectivos revelaram que os sujeitos acometidos tendem a procurar os serviços de saúde quando a dor limita suas atividades diárias(21). Quando a dor se cronifica ocorre o envolvimento central na AO denominado de sensibilização central(22). Neste caso ocorre uma desregulação da percepção algica que interfere no funcionamento das vias corticoespinais e intracorticais. A sensibilização central na OA tem sido associada à mudanças neuroplásticas na medula espinal e no cérebro(23). Um estudo recente usando ressonância magnética funcional demonstrou que a DC resultante da OA no joelho não é somente um estado de alteração funcional, mas representa uma “assinatura cerebral” única, indicativa de um processo conhecido como plasticidade mal-adaptativa. Sujeitos com OA de joelho demonstraram volumes diminuídos nos córtices somatosensorial, insular e motor, com o cérebro do indivíduo com OA possuindo mais alterações do que aqueles com dor lombar crônica ou síndrome de dor complexa regional(6).

Embora estes achados reflitam mudanças globais no cérebro devido a DC, dados sobre o córtex motor, em particular, têm fornecido informações chave para guiar técnicas de tratamento conservador. A neuroplasticidade no córtex motor pode ser avaliada através da Estimulação Magnética Transcraniana (EMT). Esta técnica não invasiva e indolor usa pulsos magnéticos aplicados no crânio(24). Quando aplicados no córtex motor primário, pode-se avaliar a excitabilidade da via corticomotora utilizando-se eletromiografia de superfície. Usando a EMT, vários índices de plasticidade corticomotora podem ser medidos, tais como os potenciais evocados motores (PEM), inibição intracortical (IIC) e mapeamento da representação de um dado músculo no córtex motor(24).

Uma série de estudos mostraram mudanças nos PEM e IIC em uma variedade de condições dolorosas incluindo dor muscular experimental (25), dor lombar (26) e fibromialgia

(27). Entretanto apenas dois estudos examinaram o impacto da OA de joelho na plasticidade cortical avaliada com EMT(28)(29). Hunt et al. (2011), em um estudo de um único caso, demonstraram que o PEM do músculo reto femoral estava diminuído na presença de OA de joelho, mas que voltaram ao normal após oito semanas de treinamento de força(28). Kittelson et al, 2014, conseguiram evidenciar correlações positivas entre dor e limiar de repouso e também entre dor e FIC(29).

#### **4. Exercícios na OA de joelho**

O tratamento conservador baseado em exercícios terapêuticos pode melhorar função e a qualidade de vida (QV) de sujeitos com AO de joelho(30). Exercícios físicos supervisionados de baixa intensidade são considerados padrão-ouro para dor e disfunção na AO(31). Embora os benefícios clínicos sejam evidenciados em diversos estudos(18,34), os parâmetros de intensidade, duração e frequência são difusos.

Revisões sistemáticas demonstraram que os exercícios de força foram benéficos apenas no curto prazo(31). Numa revisão sobre treinamento de força e equilíbrio em idosos com OA de joelho, os resultados indicaram baixo tamanho de efeito e elevada variação na dosagem dos exercícios(33). Exercícios terapêuticos em solo tiveram um efeito benéfico somente a curto prazo em termos de redução da dor e melhora na função física de pessoas com OA de joelho, com pequena magnitude de efeito do tratamento(32). Iwamoto et al, 2011 numa revisão da literatura destacaram que os exercícios de força apresentaram efeitos benéficos nos estágios leve e moderado da OA de joelho(34).

As adaptações neuroplásticas decorrentes da DC são mais evidentes nos quadros crônicos de OA e este fato pode dificultar o controle da dor e da função. Através da ressonância magnética funcional foi possível observar que os sujeitos com DC secundário à OA de quadril apresentaram uma atrofia talâmica e que a melhora somente ocorreu após a artroplastia total desta articulação(35). As inferências somatosensoriais de dor foram decisivas para modificar o funcionamento talâmico. A interação talamocortical é importante no controle dos movimentos e da percepção somatosensorial. Quando há um desequilíbrio entre estas estruturas, ocorre a disritmia talamocortical (DTC). A DTC pode ser evidenciada pela redução do ritmo beta na eletroencefalografia quantitativa (EEGq)(36). Em sujeitos com fibromialgia a DTC dificultou o controle da dor nestes sujeitos(37). Independente da doença, a DC é capaz de provocar a DTC e afetar a plasticidade cortical(38). Não foram encontrados estudos que caracterizassem a DTC na OA.

Os exercícios de força podem ser menos efetivos na presença da DTC. Isto se deve a dificuldade de aquisição de valências clínicas associadas ao aprendizado motor como força muscular, resistência, coordenação motora, equilíbrio. Os efeitos clínicos dos exercícios foram investigados por diferentes autores com achados benéficos consistentes(32,34,39). A variedade de modalidades terapêuticas com parâmetros de intensidade, frequência e duração inconstantes dificulta a comparação entre estes estudos. Exercícios de baixa ou alta intensidade parecem atuar de modo semelhante no controle da dor, função e capacidade aeróbica destes sujeitos e ambos os exercícios demonstraram ser mais efetivos que não praticar nenhuma atividade física(40). Este fato pode ser justificado pela baixa qualidade de alguns estudos de acordo com os critérios do CONSORT(41).

Segundo Bennell et al, 2005, os exercícios aeróbicos e de fortalecimento são complementares e beneficiam os sujeitos de forma distinta(42). O exercício resistido demonstrou ser mais efetivo no curto prazo para redução da dor quando comparado com exercícios aeróbicos(39). Em contrapartida, o exercício aeróbico proporciona mais ganhos funcionais no longo prazo. Um achado importante nesta revisão foi que a prática de qualquer exercício físico foi melhor do que não realizar nenhuma atividade. Esta informação fomenta uma discussão sobre o papel do sedentarismo na gênese da AO de joelho. Contudo, uma nova revisão deve ser implementada para analisar esta relação.

Outra evidência que merece destaque nesta revisão é o papel do exercício domiciliar na reabilitação dos sujeitos com AO de joelho. As evidências encontradas apontam uma tendência a prescrição deste tipo de exercício. Uma revisão sistemática com metanálise de 13 ensaios clínicos randomizados conseguiu evidenciar que o treino aeróbio através de caminhada e o fortalecimento do quadríceps foram capazes de reduzir a intensidade da dor com tamanho de efeito de 0,52 e 0,39 respectivamente(39). A prescrição de exercícios domiciliares tem sido uma estratégia válida e recomendada na reabilitação de sujeitos com OA de joelho. A adesão dos sujeitos deve ser monitorada pelo profissional com visitas periódicas. Quando não ocorre esta supervisão, os exercícios domiciliares podem não ser efetivos como demonstrado por Fransen et al, 2002(43). Esta prática parece atender melhor a demanda dos pacientes, além de torná-lo pró-ativo em sua reabilitação. Esta abordagem clínica se adequa a visão biopsicossocial proposta pela classificação internacional de funcionalidade.

## **5. Eletroestimulação na OA de joelho**

A falta de um ganho a longo prazo pode ser explicada pela dificuldade dos exercícios em reverter as mudanças plásticas no córtex motor resultantes do quadro doloroso. Modular a

atividade cortical para que o *pool* de neurônios motores se torne mais reativo aos estímulos provenientes dos exercícios pode potencializar o tamanho de efeito dos exercícios. Isto pode ser possível através da aplicação de técnicas de eletroestimulação. A plasticidade cortical pode ser modulada tanto por meios não-invasivos que atuam diretamente no sistema nervosa central como com técnicas periféricas(10)(11), ou sua interação(25).

#### **a. Estimulação Transcraniana e exercícios**

A ETCC é uma nova técnica de neuromodulação com um potencial para atingir as mudanças mal-adaptativas consequentes de quadros de dor crônica. Esta é uma técnica simples, que envolve a aplicação de uma corrente elétrica de baixa intensidade através do crânio(44). Considera-se que esta corrente elétrica pode modificar o estado basal da atividade neuronal no córtex motor, levando a mudanças na excitabilidade cortical. Ensaio clínico usando ETCC para o tratamento da dor têm demonstrado efeitos moderados, embora existam variabilidades nos resultados. A modulação através do ânodo no córtex motor primário aumenta o potencial de membrana e leva a efeitos analgésicos(45). Apesar dos seus efeitos promissores como uma ferramenta terapêutica, poucos estudos associam a ETCC com outras técnicas direcionadas a função muscular, como exercícios. O baixo lastro científico pode dificultar a construção de uma revisão sistemática, mas ampliou o campo de investigação de estratégias conservadoras mais efetivas na OA de joelho.

Esta associação entre ETCC e exercícios para AO de joelho é recente e foram encontrados apenas protocolos de intervenção para esta população(46). Resultados específicos para AO de joelho ainda não foram publicados, mas dados envolvendo lesados medulares(47) e acidente vascular cerebral(48) revelaram benefícios com esta combinação. A disfunção de mecanismos centrais e periféricos decorrentes da dor parecem ser mais influenciados pela interação entre exercícios (atividade voluntária) e eletroestimulação (estímulo exógeno). Para o sistema nervoso central (SNC), os exercícios geram *inputs* sensoriais (proprioceptores e mecanoreceptores) que modificam o controle muscular (coordenação motora e força). Uma repercussão clínica relevante neste mecanismo é a analgesia induzida pelo exercício. Este fato se deve a liberação de opióides nas vias descendentes de controle da dor(49).

O processamento central destes *inputs* pode estar prejudicado se as membranas pós sinápticas estiverem hipoativas ou até inativas. A atividade neuronal reduzida pode ser revertida com técnicas diretas no SNC como a ETCC. Isto significa que a ETCC é capaz de melhorar a receptividade do cérebro aos estímulos provenientes dos exercícios. Esta base teórica justifica o uso combinado das duas técnicas, sendo aplicado primeiramente a ETCC.

### ***b. Estimulação periférica e exercícios***

A estimulação periférica (EP) também é capaz de modificar o funcionamento cerebral(10). Esta afirmação refuta o paradigma de que as correntes periféricas não são capazes de interferir na plasticidade cerebral. Uma modalidade amplamente utilizada é a estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) que na AO de joelho pode ser aplicado diretamente no joelho ou na musculatura da coxa. Mudanças plásticas foram observadas quando esta corrente elétrica foi aplicada na coxa de sujeitos saudáveis(11). Os efeitos estavam diretamente ligados aos parâmetros da corrente.

Chipchase et al, 2011 na sua revisão sistemática demonstrou que a intensidade da corrente é decisiva neste processo, mas a frequência ainda necessita de mais estudos e o formato do pulso parece não influenciar na modulação cortical(10). Intensidades altas no limiar motor tendem a aumentar a excitabilidade. Mas se a intensidade atingir o limiar nocivo, ocorrerá uma redução da excitabilidade cortical. Intensidade sensorial tende a inibir as vias corticoespinais. A frequência mantida a 30hz demonstrou maior capacidade de aumentar a excitabilidade cortical, contudo, frequência de 100hz associada ao limiar sensitivo demonstraram efeito inibitório na via corticoespinal. Esta informação possibilita inferir que fazer TENS sensorial com alta frequência antes de um programa de exercício parece diminuir a responsividade do córtex motor aos exercícios. O contrário parece ser verdadeiro ao realizar TENS motor à 30hz parece aumentar a responsividade aos exercícios.

A prescrição correta dos parâmetros da estimulação periférica tem efeito direto nos resultados. A estimulação motora que gere contração muscular é a melhor indicação para otimizar os resultados dos exercícios. Elboim-Gabyzon et al, 2012, demonstraram que a estimulação motora do quadríceps melhorou a efetividade de um programa de exercícios para AO de joelho(50). Este resultado foi obtido com estimulação no limiar motor a 75Hz e 250µs. Apesar desta evidência, uma revisão sistemática concluiu que os achados de estimulação periférica e exercício na AO de joelho são ambíguos. A explicação para este fato se deve a heterogeneidade. Baseado neste achado, a combinação de estimulação periférica motora e exercícios parece ser mais benéfico na dor e na função e que isto está diretamente relacionado à plasticidade cerebral.

## **6. Conclusão**

Em resumo, exercícios terapêuticos para OA de joelho demonstraram efetividade limitada e baixos tamanhos de efeito. Uma série de evidências sugerem que a dor e disfunção

associada a OA são resultados de mudanças periféricas, mas também centrais. Um tratamento que tenha como alvo a plasticidade mal-adaptativa no córtex motor pode potencializar os efeitos de exercícios e de técnicas de eletroestimulação periférica, levando a resultados clínicos mais duradouros. Desta forma, a aplicação de eletroestimulação transcraniana ou periférica, mas não a combinação entre ambas antes dos exercícios, pode favorecer os efeitos terapêuticos na dor e na função em sujeitos com AO.

A divergência no detalhamento dos parâmetros de intensidade, frequência e duração dos programas de intervenção demonstram a necessidade de uma revisão sistemática que identifique a combinação que seja mais efetiva no controle da dor, função e qualidade de vida dos sujeitos com OA de joelho.

## 7. Referências

1. March LM, Bagga H. Epidemiology of osteoarthritis in Australia. *Med J Aust* [Internet]. 2004 Mar 1 [cited 2015 May 8];180(5 Suppl):S6–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14984356>
2. Sá KN, Pereira C de M, Souza RC, Baptista AF, Lessa I. Knee pain prevalence and associated factors in a Brazilian population study. *Pain med* [Internet]. 2011 Mar [cited 2015 Dec 16];12(3):394–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21332935>
3. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2003 Dec [cited 2015 Dec 16];62(12):1145–55. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1754382&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Fransen M, McConnell S. Land-based exercise for osteoarthritis of the knee: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* [Internet]. 2009 Jun [cited 2014 Nov 30];36(6):1109–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19447940>
5. Jansen MJ, Viechtbauer W, Lenssen AF, Hendriks EJM, de Bie RA. Strength training alone, exercise therapy alone, and exercise therapy with passive manual mobilisation each reduce pain and disability in people with knee osteoarthritis: a systematic review. *J Physiother* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Nov 26];57(1):11–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21402325>
6. Baliki MN, Schnitzer TJ, Bauer WR, Apkarian AV. Brain morphological signatures for chronic pain. *PLoS one* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Oct 17];6(10):e26010. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3192794&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
7. Labus JS, Van Horn JD, Gupta A, Alaverdyan M, Torgerson C, Ashe-McNalley C, et al. Multivariate morphological brain signatures predict patients with chronic abdominal pain from healthy control subjects. *Pain* [Internet]. 2015 Aug [cited 2015 Dec 16];156(8):1545–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25906347>
8. Keysor JJ, Brembs A. Exercise: necessary but not sufficient for improving function and preventing disability? *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2015 Dec 22];23(2):211–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21252681>
9. Devanathan D, Madhavan S. Effects of anodal tDCS of the lower limb M1 on ankle reaction time in young adults. *Exp Brain Res* [Internet]. 2015 Oct 20 [cited 2015 Dec 16]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26487179>
10. Chipchase LS, Schabrun SM, Hodges PW. Peripheral electrical stimulation to induce cortical plasticity: a systematic review of stimulus parameters. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2014 Nov 19];122(3):456–63. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245710006103>
11. Chipchase LS, Schabrun SM, Hodges PW. Corticospinal excitability is dependent on the parameters of peripheral electric stimulation: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2011 Sep [cited 2014 Dec 18];92(9):1423–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21620374>
12. Plotnikoff R, Karunamuni N, Lytvyak E, Penfold C, Schopflocher D, Imayama I, et al. Osteoarthritis prevalence and modifiable factors: a population study. *BMC public health* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Dec 16];15:1195. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4666016&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. Elders MJ. The increasing impact of arthritis on public health. *J Rheumatol* [Internet]. 2000 Oct [cited 2015 Dec 15];60:6–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11032095>

14. MacLean CH, Knight K, Paulus H, Brook RH, Shekelle PG. Costs attributable to osteoarthritis. *J Rheumatol* [Internet]. 1998 Nov [cited 2015 Dec 16];25(11):2213–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9818666>
15. Gupta S, Hawker GA, Laporte A, Croxford R, Coyte PC. The economic burden of disabling hip and knee osteoarthritis (OA) from the perspective of individuals living with this condition. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2005 Dec [cited 2015 Dec 16];44(12):1531–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16091394>
16. Brandt KD, Dieppe P, Radin E. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Med Clin North Am* [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 Dec 18];93(1):1–24, xv. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19059018>
17. Sanchez-Ramirez DC, van der Leeden M, Knol DL, van der Esch M, Roorda LD, Verschueren S, et al. Association of postural control with muscle strength, proprioception, self-reported knee instability and activity limitations in patients with knee osteoarthritis. *J Rehabil Med* [Internet]. 2013 Feb [cited 2015 Dec 16];45(2):192–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23223845>
18. Knoop J, van der Leeden M, van der Esch M, Thorstenson CA, Gerritsen M, Voorneman RE, et al. Association of lower muscle strength with self-reported knee instability in osteoarthritis of the knee: results from the Amsterdam Osteoarthritis cohort. *Arthritis Care Res* [Internet]. 2012 Jan [cited 2015 Dec 16];64(1):38–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22213723>
19. Block JA, Shakoor N. Lower limb osteoarthritis: biomechanical alterations and implications for therapy. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2010 Sep [cited 2014 Dec 13];22(5):544–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592605>
20. Lane NE, Brandt K, Hawker G, Peeva E, Schreyer E, Tsuji W, et al. OARSI-FDA initiative: defining the disease state of osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2011 May [cited 2015 Dec 16];19(5):478–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21396464>
21. Marshall DA, Vanderby S, Barnabe C, MacDonald K V, Maxwell C, Mosher D, et al. Estimating the Burden of Osteoarthritis to Plan for the Future. *Arthritis Care Res* [Internet]. 2015 Oct [cited 2015 Dec 16];67(10):1379–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25939659>
22. Baños-Díez JE, Navarro-Acebes X. [Current aspects of nociceptive transmission: peripheral mechanisms and spinal modulation]. *Rev Neurol* [Internet]. 1996 Jul [cited 2015 Dec 16];24(131):769–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8681187>
23. Howard MA, Sanders D, Krause K, O’Muircheartaigh J, Fotopoulou A, Zelaya F, et al. Alterations in resting-state regional cerebral blood flow demonstrate ongoing pain in osteoarthritis: An arterial spin-labeled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2012 Dec [cited 2015 May 8];64(12):3936–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22933378>
24. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron* [Internet]. 2007 Jul 19 [cited 2015 Jun 23];55(2):187–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17640522>
25. Schabrun SM, Hodges PW. Muscle pain differentially modulates short interval intracortical inhibition and intracortical facilitation in primary motor cortex. *J Pain* [Internet]. 2012 Feb [cited 2015 Jun 11];13(2):187–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22227117>
26. Tsao H, Galea MP, Hodges PW. Reorganization of the motor cortex is associated with postural control deficits in recurrent low back pain. *Brain* [Internet]. 2008 Aug [cited 2015 Dec 16];131(Pt 8):2161–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18669505>
27. Mhalla A, de Andrade DC, Baudic S, Perrot S, Bouhassira D. Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain* [Internet]. 2010 Jun [cited 2015 Feb 22];149(3):495–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20356675>
28. Hunt MA, Zabukovec JR, Peters S, Pollock CL, Linsdell MA, Boyd LA. Reduced quadriceps motor-evoked potentials in an individual with unilateral knee osteoarthritis: a case report. *Case Rep Rheumatol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Jun 11];2011:537420. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3420629&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
29. Kittelson AJ, Thomas AC, Kluger BM, Stevens-Lapsley JE. Corticospinal and intracortical excitability of the quadriceps in patients with knee osteoarthritis. *Exp Brain Res* [Internet]. 2014 Dec [cited 2015 Dec 23];232(12):3991–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4404306&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
30. Tanaka R, Ozawa J, Kito N, Moriyama H. Does exercise therapy improve the health-related quality of life of people with knee osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Phys Ther Sci* [Internet]. 2015 Oct [cited 2015 Dec 9];27(10):3309–14. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4668190&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
31. Regnaud J-P, Lefevre-Colau M-M, Trinquart L, Nguyen C, Boutron I, Brosseau L, et al. High-intensity versus low-intensity physical activity or exercise in people with hip or knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Nov 13];10:CD010203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26513223>
32. Fransen M, McConnell S. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2008 Jan [cited 2014 Dec 1];(4):CD004376. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843657>
33. Mat S, Tan MP, Kamaruzzaman SB, Ng CT. Physical therapies for improving balance and reducing falls risk in osteoarthritis of the knee: a systematic review. *Age ageing* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Dec 3];44(1):16–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25149678>
34. Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, Matsumoto H. Effectiveness of exercise for osteoarthritis of the knee: A review of the literature. *World J Orthop* [Internet]. 2011 May 18 [cited 2015 Dec 17];2(5):37–42. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3302040&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

35. Gwilym SE, Filippini N, Douaud G, Carr AJ, Tracey I. Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of the hip is reversible after arthroplasty: a longitudinal voxel-based morphometric study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010 Oct [cited 2015 Dec 16];62(10):2930–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20518076>
36. Schmidt S, Naranjo JR, Brenneisen C, Gundlach J, Schultz C, Kaube H, et al. Pain ratings, psychological functioning and quantitative EEG in a controlled study of chronic back pain patients. *PLoS one* [Internet]. 2012 Jan [cited 2015 Dec 22];7(3):e31138. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3303776&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
37. Castillo Saavedra L, Mendonca M, Fregni F. Role of the primary motor cortex in the maintenance and treatment of pain in fibromyalgia. *Med Hypotheses* [Internet]. 2014 Sep [cited 2015 Dec 22];83(3):332–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24992875>
38. Jones EG. Thalamocortical dysrhythmia and chronic pain. *Pain* [Internet]. 2010 Jul [cited 2015 Dec 23];150(1):4–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20395046>
39. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2005 Apr [cited 2015 Nov 30];64(4):544–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1755453&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
40. Brosseau L, MacLeay L, Robinson V, Wells G, Tugwell P. Intensity of exercise for the treatment of osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2003 Jan [cited 2015 Dec 17];(2):CD004259. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12804510>
41. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* [Internet]. 2001 Apr 17 [cited 2015 Sep 26];134(8):663–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11304107>
42. Bennell K, Hinman R. Exercise as a treatment for osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2005 Sep [cited 2015 Dec 29];17(5):634–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093845>
43. Fransen M, McConnell S, Bell M. Therapeutic exercise for people with osteoarthritis of the hip or knee. A systematic review. *J Rheumatol* [Internet]. 2002 Aug [cited 2015 Dec 17];29(8):1737–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12180738>
44. Schabrun SM, Chipchase LS. Priming the brain to learn: the future of therapy? *Man Ther* [Internet]. 2012 Apr [cited 2015 Dec 16];17(2):184–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22197081>
45. Marlow NM, Bonilha HS, Short EB. Efficacy of transcranial direct current stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation for treating fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Pain Pract* [Internet]. 2013 Feb [cited 2015 Dec 16];13(2):131–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22631436>
46. Chang W-J, Bennell KL, Hodges PW, Hinman RS, Liston MB, Schabrun SM. Combined exercise and transcranial direct current stimulation intervention for knee osteoarthritis: protocol for a pilot randomised controlled trial. *BMJ open* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Dec 24];5(8):e008482. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4550738&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
47. Silva FTG, Rêgo JTP, Raulino FR, Silva MR, Reynaud F, Egito EST, et al. Transcranial direct current stimulation on the autonomic modulation and exercise time in individuals with spinal cord injury. A case report. *Auton Neurosci* [Internet]. 2015 Dec [cited 2015 Dec 10];193:152–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26329874>
48. Park SD, Kim JY, Song HS. Effect of application of transcranial direct current stimulation during task-related training on gait ability of patients with stroke. *J Phys Ther Sci* [Internet]. 2015 Mar [cited 2015 Dec 24];27(3):623–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4395678&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
49. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* [Internet]. 2002 Apr [cited 2015 Sep 2];66(6):355–474. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12034378>
50. Elboim-Gabyzon M, Rozen N, Laufer Y. Does neuromuscular electrical stimulation enhance the effectiveness of an exercise programme in subjects with knee osteoarthritis? A randomized controlled trial. *Clin Rehabil* [Internet]. 2013 Mar [cited 2015 Nov 23];27(3):246–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22952305>



## 4. RESULTADOS

Artigo nº 2

**Additive effect of tDCS combined with Peripheral Electrical Stimulation to an exercise program in pain control in knee osteoarthritis: study protocol for a randomized controlled trial**

Trials - Qualis B2  
Impact factor - 1,928  
Aceito em 08/11/2017

## **Knee Osteoarthritis: Does tDCS combined with Peripheral Electrical Stimulation have an additive effect to exercises in the control of pain? A protocol for a randomized controlled trial**

Cleber Luz Santos<sup>1,2</sup>, Janine Ribeiro Camatti<sup>1</sup>, Aláí Barbosa Paixão<sup>1,2</sup>, Katia Nunes Sá<sup>1,3</sup>,  
Pedro Montoya<sup>4</sup>, Michael Lee<sup>5</sup>, Abrahão Fontes Baptista<sup>1,2</sup>

1. Functional Electrostimulation Laboratory, Health Sciences Institute, Federal University of Bahia, Brazil
2. Graduate Program in Medicine and Health, Faculty of Medicine, Federal University of Bahia, Brazil
3. Laboratory for Health Research, Catholic University of Salvador, Brazil
4. Research Institute on Health Sciences, University of Balearic Islands, Palma de Majorca, Spain
5. Graduate School of Health, Discipline of Physiotherapy, University of Technology Sydney, Sydney Australia
6. Center for Mathematics, Computation and Cognition, Federal University of ABC, São Bernardo do Campo, Brazil

### **Author for correspondence:**

Abrahão F. Baptista, Center for Mathematics, Computation and Cognition, Federal University of ABC, São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil ZIP: 09.080-045.

Tel.: +55 11 2320-6270

## Abstract

**Background:** Knee Osteoarthritis (OA) has been linked to maladaptive plasticity in the brain, which may contribute to chronic pain. Neuromodulatory approaches, such as Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) and Peripheral Electrical Stimulation (PES) have been used therapeutically to counteract brain maladaptive plasticity. However, it is currently unclear whether these neuromodulatory techniques enhance the benefits of exercise when it is administered together. Therefore, this protocol aims to investigate whether the addition of tDCS combined or not with PES enhances the effects of a land-based strengthening exercise program in patients with knee OA. **Methods:** Patients with knee OA (n=80) will undertake a structured exercise program for five consecutive days. In addition, they will be randomized into four subgroups receiving either active anodal tDCS and sham PES (group 1; n=20), sham tDCS and active PES (group 2, n=20), sham tDCS and PES (group 3, n=20), or active tDCS and PES (group 4, n=20) for 20 minutes/day for five consecutive days just prior to commencement of the exercise program. The primary outcomes will be subjective pain intensity (VAS) and related function (WOMAC). Secondary outcomes will include quality of life (SF36), anxiety and depression symptoms (HAD), self-perception of improvement, pressure pain thresholds over the knee, quadriceps strength, and quadriceps electromyographic activity during maximum knee extension voluntary contraction. We will also investigate cortical excitability using transcranial magnetic stimulation. Outcome measures will be assessed at baseline, one-month after, before any intervention, after five days of intervention, and at one month post exercise intervention. **Discussion:** Motor cortex becomes less responsive in knee OA because of poorly adapted plastic changes, which can impede exercise therapy benefits. Adding tDCS and/or PES may help to counteract those maladaptive plastic changes and improve the benefits of exercises, and the combination of both neuromodulatory techniques must have a higher magnitude of effect. Trial registration: Brazilian Registry on Clinical Trials (ReBEC) - Effects of electrical stimulation over the skull and tight together with exercises on knee osteoarthritis. Protocol number RBR-9D7C7B.

**Keywords:** Knee osteoarthritis, Pain, Exercise, Transcranial Direct Current Stimulation,

## **Introduction**

Osteoarthritis (OA) is a chronic degenerative disease, primarily affecting the articular cartilage and subchondral bone of a synovial joint [1]. Radiographic features of OA include degradation of the articular cartilage, subchondral sclerosis and osteophyte formation [2,3]. OA primarily affects the large weight bearing joints, such as the knee and hip [4,5]. The hallmark symptom of OA is chronic joint pain, which contributes to functional limitation and is a major cause of reduced quality of life. OA is the leading cause of disability affecting up to 15% of the global population, that equates to approximately 630 million people worldwide [6]. In South America, the prevalence of arthritis and rheumatism has been reported to range between 23.8% to 56.0% [7]. In Brazil, direct OA data is not available but chronic knee pain affects approximately 11.2% of the population [8].

Knee OA affects around 10% of people over 55 years old, with a quarter of whom are severely disabled [2]. Thus, knee OA poses a considerable economic burden to the community [9] as indirect expenses incurred by patients, such as home adaptations and medications [10,11], and costs incurred for loss of employment and productivity [12]. A recent study in the United States revealed that direct medical costs of people with knee OA were \$129,600 during lifetime [13]. Therefore, knee OA is considered a significant global public health problem, especially with an ageing population.

The development of OA is multifactorial (figure 1) but some main risk factors have been identified, and these include overweight, obesity, female gender and previous knee injury [14]. However, previous research also noted the influence of age, genetic susceptibility, trauma (acute or repetitive), muscle weakness, joint laxity, and abnormal mechanical forces, such as repetitive kneeling and squatting as important risk factors [15].

Abnormal mechanical stresses can impede natural repair and remodeling processes of the articular cartilage [16,17]. The source of abnormal mechanical stress is diverse but has been associated with decreased postural control [18], muscle weakness and increased co-activation [19,20], abnormal cumulative load [21,22], joint instability [23], and the presence of abnormal tissue inside the joint (eg, polymers of homogentisic acid oxidase in osteonecrosis) [16].

Conservative management, such as exercise therapy, designed to address issues like postural control and muscle dysfunction have limited success [24,25]. Although the influence of OA on

muscle strength is controversial, strengthening, stretching, and aerobic exercise are generally recommended [26]. A recent systematic review pooled data from 44 trials concluded that land based therapeutic exercises provide short-term pain relief (12 points/100) and improved physical function (10 points/100) for people with knee OA [27,28]. After around six months, the benefits of exercise generally plateau, and pain often persist [27,29]. The refractoriness to exercises needs to be addressed, and many factors may contribute.

An alternative explanation for the presence of persistent pain in OA patients is maladaptive neuroplastic changes at the spinal cord and brain [30,31]. For example, a recent MRI study has demonstrated that patients with knee OA showed decreased volume in the somatosensory, insular and motor cortex bilaterally. Two other clinical pain conditions were assessed including chronic back pain and complex regional pain syndrome. These changes are more pronounced in patients with long duration of chronic pain, suggesting a positive correlation between chronicity of pain and decreased grey matter density. Similar reduction in volume has also been demonstrated in subcortical areas including the caudate nucleus and hippocampus in patients with knee OA and reduced volumes in those regions compromise motor control and learning [32].

The results from these imaging studies suggest chronic pain is associated with functional changes in the brain. Studies using transcranial magnetic stimulation (TMS) have also provided useful information regarding the nature of corticomotor plasticity in chronic pain [33]. For example, several previous studies have demonstrated that various pain conditions such as low back pain and fibromyalgia are associated with decreased amplitude of motor evoked potentials (MEPs) and intracortical inhibition (ICI). Similar changes were also reported in studies utilizing experimental muscle pain [34–36]. To date, only few studies have examined cortical plasticity in patients with knee OA. Hunt et al. (2011) [37] in a single case study demonstrated that MEPs of the *rectus femoris* were decreased in unilateral knee OA, but this change could be reversed after eight weeks of muscle strengthening, and corresponded to pain decrease. Kittelson et al, (2014) [38] found a significant negative association between the resting motor threshold (RMT) and pain, but no differences in cortical excitability measures between controls and OA subjects. Tarragó et al, (2016) demonstrated in Patients with knee OA an association between chronicity of pain and reduction in intracortical inhibition [39]. Taken together, these findings suggest a central component related to chronic pain secondary to knee osteoarthritis mostly indicating changes in M1 excitability, either decreased MEPs or motor thresholds, and decreased

intracortical inhibition mechanisms and suggesting dysfunction in interneurons which contribute to intra-cortical inhibitory circuits. Given the high functional connectivity of the motor cortex to other brain areas known to be involved in the pain matrix[40] such as the prefrontal cortex and thalamus[41], it might reflect not only impaired motor cortical function but also suggest a dysfunction in network connectivity as a potential mechanisms mediating development of chronic pain [42].

As eluded to earlier, there is a growing body of evidence that many chronic pain disorders, including OA are associated with changes in motor cortical function [42–44]. Therefore, it is reasonable to suggest that treatment modalities that specifically target motor cortical function might have therapeutic value. It is well known that both exercises and electrical stimulation can induce cortical plasticity [45,46]. It is possible that treatment effect maybe enhanced if exercise is combined with electrical stimulation. This seems as a relevant option to reverse these changes, but they may be not sufficient to accomplish a long-term effect and interfere with maladaptive changes in the brain [47]. Associating exercises with electrical stimulation may be an option to enhance therapy efficacy. It has been shown previously that Cortical excitability could be modulated both centrally using TMS and TES [48,49] or peripherally using electrical stimulation [50,51], or the combination of both [52]. A novel therapeutic technique that has the potential to ameliorate maladaptive neuroplasticity in knee OA is transcranial direct current stimulation (tDCS). tDCS is a simple, safe and non-invasive technique, which involves the application of low intensity direct electric current to the scalp [53]. tDCS is known to acutely alter excitability of the motor cortex [54–56]. Anodal stimulation of primary motor cortex can enhance excitability by increasing the neuronal resting membrane potential, while the cathodal stimulation decreases it [57]. Anodal stimulation can induce analgesic effects [58,59], probably through the modulation of neuronal membrane channels resulting in local and distant plastic changes [60]. To date, tDCS has been tested in a number of pain states with low to moderate effect size with an averaged reduction in VAS pain score ranging between 0.18 - 0.35 [59,61–64].

However, studies using computational modeling with Finite Elements Model (FEM) demonstrated low focality and dispersion of current density through the scalp during tDCS [65,66] which may contribute at least in parts to its reported low effect size on clinical outcomes. Using tDCS alone, without any other active intervention, may be another explanation for its low efficacy reported by previous studies [61]. One way to test the above hypotheses is

to investigate to effects of combining tDCS with peripheral electrical stimulation (PES). PES, similar to tDCS, PES can also transiently modulate motor cortical excitability in a bidirectional way. Sensory and nociceptive PES decrease M1 excitability, while motor PES increases M1 excitability [50]. Previous studies have investigated the effect of combining these two neuromodulatory techniques - Schabrun et al, 2013 [52] have demonstrated that when anodal tDCS is combined with motor PES (both excitatory techniques), it neutralized the excitatory effect of each other, leading to no significant changes in M1 excitability. This phenomenon can be explained by metaplastic mechanisms (homeostatic plasticity), a phenomenon necessary to maintain physiological integrity of a biological system through the limitation extreme changes in functioning [50,67]. However, the combination of an excitatory brain stimulation technique (anodal tDCS) with an inhibitory peripheral stimulation (sensory PES) produced a more focal modulation, as seen in Paired Associative Stimulation. In this technique, a TMS single pulse is associated with an electric pulse in the median nerve [68] to increase or decrease excitability depending on the intensity or interstimulus intervals. [70,71]. Anodal tDCS has been combined with sensory PES in chronic low back pain individuals, resulting in a more pronounced pain reduction, and M1 reorganization [69]. Taken these results together, we hypothesized that the combination of anodal tDCS with sensory PES may have additive effects to exercises in people with knee OA.

There is encouraging evidence to suggest that the combination of tDCS and sensory PES may have the potential to reduce pain. However, it is currently unknown whether this combined approach is effective in patients with knee OA. Furthermore, it is unclear whether neuromodulation can augment the beneficial effects of exercise in patients with knee OA. Therefore, the double-blind, randomized parallel study model was selected for this hypothesis.

### **Hypothesis**

The addition of anodal tDCS and sensory PES to an exercise program will have a more pronounced effect on decreasing pain and improving function in people with knee OA compare to exercise alone. Specifically, our hypothesis is that this combination will promote a more robust decrease of pain magnitude and improvement in function and quality of life. We further hypothesize that these changes will be correlated with increased excitability of corticomotor and cortico-cortical connections in M1, and quadriceps strength, independent of the presence of anxiety and depression. We also hypothesize that participants submitted to this regimen will maintain the benefits of stimulation one month after the end of the intervention, which will be

associated with a self-perception of improvement.

## **Objectives**

### **Primary**

The primary aim is to determine if the addition of tDCS and PES to an exercise program is more effective in reducing pain, improving function and quality of life in patients with chronic knee OA compared to exercise alone.

### **Secondary**

Assess the effect of combining tDCS, peripheral electrical stimulation and exercise, on motor threshold, cortical excitability, and cortical silent period of *rectus femoris*, *vastus medialis*, and *lateralis* to exercise alone.

Correlate the neurophysiological findings with parameters of pain, muscle strength, global function related to OA, anxiety and depression symptoms, quality of life and treatment perception from subjects.

## **Methodology**

### **Target population and sample**

Participants will be recruited from public announcements and interviewed at the Laboratory of Functional Electrical Stimulation, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil. Sample size was estimated based on an effect size of 0.50 on pain relief measured by VAS score, study power of 80% and four groups, with a total of 15 subjects per group. Total sample size was increased to 20 to account for loss to follow up.

### **Inclusion criteria**

Participants will be included in this study if they have OA of the knee based on the clinical and radiological criteria defined by the American College of Rheumatology Society. These criteria include:

- a) Age greater than 50 years, knee pain on most days of the past month, osteophytes on X-Ray and pain or difficulty in rising from sitting or climbing stairs[72];
- b) Have a Chronic Pain Grade (CPG) score equal or greater to II [73,74].

### **Exclusion criteria**

Participants will be excluded if they:



- a) Have contraindication for TMS use such as: existence of metal in the skull or implanted devices, epilepsy history, pregnancy, use of drugs that might affect cortical electrical activity (anticonvulsants, antidepressants and antipsychotics) and complications with exposure to magnetic fields (TMS or MRI);
- b) Have a disease history that might interfere with the knee OA, becoming a confounding bias – fibromyalgia, systemic lupus erythematosus, fractures on knee region, knee prosthesis, low back impairment that cause symptoms on the knee and peripheral nerves;
- c) Are incapable of comprehend the content from the assessments tools.

### **Discontinuity criteria**

Procedures will be discontinued if:

- Moderate to severe adverse events are present, even related to electrical stimulation, exercises or electrophysiological assessment;
- Participants who initiate any other medical intervention to treat knee OA or other that may interfere with the results of this study.

Subjects who initiate any of the treatments described below will be discontinued from the study:

- Physiotherapeutic treatment (conventional physiotherapy, postural reeducation, pilates)
- Psychiatric treatment (associated anxiety and depression)
- Inclusion of new drug treatment for pain due to knee osteoarthritis
- Treatment for weight reduction for obese individuals (aerobic exercise program).
- Fitness muscle training

### **Study Design**

Study participants will be assessed on 4 different occasions - a) baseline assessment (day 1) - one month before the commencement of intervention; b) Reassessment a month later (day 30); c) Participants will be submitted to an intervention consisting of electrical stimulation applied before structured exercise program for five consecutive days; d) Reassessment at the completion of the exercise program (day 36) and one month after the last day of intervention (day 66). (figure 2)

An experienced physiotherapist blinded to the study will perform initial neurophysiological assessment. The subjects will be randomly allocated by the research manager, which will only be involved in this study phase, at one of the four groups through a lottery system generated from a random number table ([www.randomization.com](http://www.randomization.com)). Allocation sequence implementation mechanism will be by opaque and sealed envelopes. Access to this envelope will be exclusive to the physiotherapist who will apply the intervention techniques. The absence of blinding will not be allowed in this study. In the event of a breach of the blinding, the participant will be disconnected from the research protocol.

The same physiotherapist that performed the baseline assessment will teach and supervise the exercise program, common to all groups. Another researcher will be responsible for administering electrical stimulation interventions (tDCS, PES and their combinations) and will not be involved in any other component of the study. The allocation concealment will be evaluated at the end of the intervention by custom questionnaire. The study participants will complete an adverse effect questionnaire at the end of the trial.

### **Research groups**

All groups will receive a supervised exercise program.

- a) Active anodal tDCS associated with sham PES (n=20);
- b) Sham tDCS associated with active PES (n=20);
- c) Sham tDCS associated with sham PES (n=20);
- d) Active anodal tDCS associated with active PES (n=20).

### **Strategies to improve adherence to the intervention**

All the participants will receive compensations for transportation to and from the testing laboratory as well as meal allowance. At the end of the study the intervention that promoted greater reduction in pain will be offered to those who did not receive it. To minimize withdrawal of participants during the study. A collaborating researcher will have a telephone contact to confirm the appointment. Despite this, if the participant is absent, he / she may attend within 48 hours for the evaluations without risk of exclusion from the protocol.

### **Intervention description**

#### ***Electrical Stimulation***

For the electrical stimulation protocol participants, will be comfortably seated on a chair at the Functional Electrical Stimulation Laboratory in the Health Science Institute of Federal University of Bahia. The procedures will be clearly explained and subjects will be encouraged to ask questions regarding the experimental procedures. Transcranial direct current stimulation (tDCS) protocol will consist of a direct current stimulation lasting 20 minutes, 2mA amplitude, for five consecutive days before exercise protocol, through proper stimulator device (Soterix, USA). The anode will be placed on the primary motor cortex (M1 - C3 or C4, per 10/20 international EEG system) contralateral to the painful knee or the most symptomatic one in case of bilateral pain. The cathode will be placed on the opposite supra orbital region (Fp1 or Fp2, per 10/20 international EEG system). For the sham tDCS group the electrodes will be placed and the electric current connected for 30 seconds, then turned off and removed at the end of the 20 minutes period.

PES of knee joint will be performed on its lateral and medial portions with a clinical pulse generator (Endophasys, KLD Medical Products, Brazil). Only the symptomatic side will be stimulated or the more symptomatic (in case of bilateral symptoms). A biphasic, symmetric current will be used for stimulation with 0,25 ms pulse width, frequency of 10 Hz, with amplitude at the sensory threshold, lasting 20 minutes, with the subject sitting comfortably at rest. Two surface electrodes of silicon-carbon bond, 5x5cm, fixed on skin by Velcro will be used in each side of the joint. For sham stimulation the same electrode montage will be used with active stimulation on sensory threshold for 30 seconds and then returned to zero. Electrodes will be removed after 20 minutes. tDCS and PES will start and stop at the same time during each session.

### ***Exercise***

The exercises will be based on a previous described protocol (Bennel and Dobson, 2014[75]), and will be taught by a trained physiotherapist at the first day of intervention. Assistance to proper performance and progression will happen during the next four days intervention. In summary, the protocol consists on strengthening exercises for muscles of the knees and hips. The intervention will be carried out with three series of 8 to 12 repetitions (S1).

## **Outcomes**

### **Primary outcome measures**

#### ***Pain***

The intensity of symptomatic knee (or knee with greatest symptoms if both knees are affected) will be assessed before and after each intervention session. In case of equal magnitude of pain on both knees, the dominant side will be evaluated. Pain magnitude will be assessed at all meetings with the participants, through a 0-10 Visual Analogue Scale (VAS). When this meeting includes the intervention, pain will be assessed before and after the procedures. In general evaluations, the pressure pain threshold on the medial and lateral sides of both knees will be assessed using a digital pressure pain threshold (EMG system, Brazil). Pressure pain threshold (PPT) at the medial and lateral sides of both knees will be assessed using a digital pressure pain threshold meter (EMG System, Brazil) in the days 1, 30, 36 and 66. The mean of three measures at each point will be used for analysis. Together, Pain, stiffness and physical function will be assessed through the Brazilian version of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) [76].

### **Secondary outcomes**

The secondary outcomes will be assessed at each of the four general assessment sessions (days 1, 30, 36 and 66). Quality of life will be assessed through SF-36 questionnaire[77] and symptoms of depression and anxiety through the Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD)[78].

Quadriceps muscle strength will be assessed through a digital dynamometer (EMG System, Brazil) positioned at right angle to the ankle. The subject will be seated with hip and knees at 90°. The make test paradigm will be used. Three maximal isometric contractions of both knees will be recorded, each lasting six seconds, with one minute rest between them. Standard verbal encouragement will be provided to all participants to generate maximal force. The average of the three recordings will be used for subsequent analysis.

Cortical excitability will be assessed using a Magstim BiStim stimulator (Magstim Co. Ltd, Dyfed, UK). The quadriceps area corresponding to the painful knee and the anterior superior iliac spine (ASIS) will be clean with alcohol. Self-adhesive electromyography (EMG) electrodes Ag/AgCl (Noraxon, USA) will be positioned on the muscle belly of the RF, VL and VM muscles. The RMS EMG activity will be pre-amplified in 3000x, filtered in 1-2000Hz and sampled in 4000Hz using a 1401 acquisition system and Signal v.06 software (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK). During the testing procedure the subject should extend the knee until an EMG activity of 100 $\mu$ V is reached. The participant will be asked to maintain this level of contraction during the entire evaluation period.

The vertex will be marked on the intersection of *interaural* and *nasion toinion* lines according to the 10/20 EEG system. The subject will be comfortably seated on a proper chair and kept awake during the entire evaluation protocol. A polyester cap previously marked with a 1x1cm grid will be positioned on the subject's head and will serve as reference for the TMS. The TMS will be applied by the examiner using a figure of eight coil to deliver single and paired pulsed TMS to the motor cortex, while the RMS EMG activity will be monitored in real time through Signal v.06 software (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK). The spot where a balanced EMG activity is found for the *rectus femoris*, *vastus lateralis* and *vastus medialis* activation will be considered as the hot spot. Active motor threshold (AMT) will be estimated as the minimum stimulator intensity that evokes responses in the target muscle of at least 200 $\mu$ V of peak-to-peak amplitude. AMT will be estimated through a computer software (Motor Threshold Assessment Tool, [www.clinicalresearcher.org](http://www.clinicalresearcher.org)). MEP amplitude will be estimated by the mean of 10 pulses at 120% of AMT. For short interval intracortical inhibition (SICI) and intracortical facilitation (ICF) a subthreshold conditioning pulse (80% AMT) will be delivered followed by a suprathreshold test stimulus (120% AMT) separated by pre-defined intervals of 2ms for SICI and 15ms for ICF.

### **Potential TMS risks**

Potential risks were described by Rossi et al., 2009 and Lefaucheur et al.,2011[79,80]. All potential risks are listed and summarized on the subject's informed consent form. Subjects will complete an adverse effects questionnaire for TMS and tDCS just after each intervention.

### **Ethical aspects**

The protocol meets the legal requirements involving research in humans, according to the Declaration of Helsinki. All participants will be briefed on the objectives and will sign the consent form. This protocol was approved by the Ethics Committee of the Health Sciences Institute of the Federal University of Bahia, under number 1,378,100, and in the Brazilian System of Clinical Trials Registration (REBEC), under the number RBR-9D7C7B. Possible changes to the protocol will be communicated to the Ethics Committee, REBEC, and participants. The findings will be forwarded to the participants and collaborators through a simplified report in an accessible language. Documents will not be made public without the permission of the participant and the resulting publications will have no identification of the subjects. The data will be archived with the principal investigator for five years and then

destroyed. Researchers are physiotherapists who are able to help in cases of research-related harms.

Authors of the publications will be considered the researchers that meet the following criteria:

- 1) Substantially contributing to the design and planning, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data.
- 2) Participate in article writing or critical intellectual review.
- 3) Review and approve the final version to be published.

The researchers declare no conflicts of interest with financial agents and access to data will be restricted to key researchers.

### **Consent to Publish**

Written consent will be obtained from the participants for the publication of their individual data and accompanying images in this manuscript. The consent form will be archived by the researcher in charge and will be available for review by Editor-in- Chief. The images provided to illustrate the exercise program were granted by one of the collaborators through the term of assignment of the image use.

### **Data analysis**

All statistical procedures will be performed according to the principles of intention to treat. A linear mixed model will be used to identify the differences in pain intensity (VAS), PPT and WOMAC between the groups with real stimulation (tDCS, PES and tDCS+PES) and SHAM interventions across the periods of assessment (factors intervention and time). Anxiety and depression will be analyzed as covariables. When necessary, post hoc comparisons will be performed using the Bonferroni correction for multiple comparisons. Analysis of the cumulative proportion of respondents with different cutoff points will be employed to analyze clinical analgesic response between groups according to Farrar et al. (2006)[81]. Correlation measurements will be performed between the clinical variables (VAS, PPT, WOMAC and secondary variables (quality of life and TMS variables PEM, IIC and FIC). All data will be analyzed using software SPSS v.23.0. Statistical significance will be set as  $p < 0,05$ .

### **Discussion**

The exercises have demonstrated positive effects on pain and function in various chronic pain conditions[82]. The results obtained can be optimized when associated with noninvasive neuromodulatory techniques. The procedures with the most evidence are from tDCS [83–85] and PES [86]. The combination with the largest effect size is not sufficiently elucidated in the scientific literature and ideal estimation parameters of the modalities are controversial. The present study used the parameters with the highest scientific evidence for the proposed clinical outcomes.

Exercise combined with neuromodulatory techniques may reverberate in motor cortex [46,87]. This fact suggests that clinical and electrophysiological variables are positively correlate. Reorganization of the quadriceps motor cortex after an exercise program supports this correlation [88].

Clinical impacts may represent significant changes in the cortical activity of the subject with knee OA. The understand the relationship between brain and muscle may lead physician to propose interventions that amplify of this connection and significantly improve function.

## **Benefits**

All individuals will receive specific follow-up from physiotherapists, who will guide the implementation and evolution of therapeutic exercises with a good level of evidence for the treatment of osteoarthritis of the knee. Additionally we believe that the electrical resources tested can increase the effects of the exercises. If these resources prove to be effective, the best therapy will be offered to those who may not have received it.

## **Trials Status**

Trial status Estimated enrollment is 15 participants. The study start date was June 2016, and estimated study completion date is June 2018.

## **References**

1. Felson DT, Gross KD, Nevitt MC, Yang M, Lane NE, Torner JC, et al. The effects of impaired joint position sense on the development and progression of pain and structural damage in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. [Internet]. 2009 [cited 2016 Dec 5];61:1070–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19644911>
2. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis*. [Internet]. 2003 [cited 2016 Dec 5];62:1145–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14644851>
3. Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann. Rheum. Dis*. [Internet]. 2001 [cited 2016 Dec 5];60:91–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11156538>

4. O'Reilly SC, Jones A, Muir KR, Doherty M. Quadriceps weakness in knee osteoarthritis: the effect on pain and disability. *Ann. Rheum. Dis.* [Internet]. 1998 [cited 2016 Dec 5];57:588–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9893569>
5. Osiri M, Wongchinsri J, Ukritchon S, Hanvivadhanakul P, Kasitanon N, Siripaitoon B. Comprehensibility, reliability, validity, and responsiveness of the Thai version of the Health Assessment Questionnaire in Thai patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* [Internet]. 2009 [cited 2016 Dec 5];11:R129. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19709443>
6. Udgata S. Osteoarthritis: An Overview. *IOSR J. Pharm. Biol. Sci. Ver.* 2014;9:2319–7676.
7. Wong R, Davis AM, Badley E, Grewal R, Mohammed M, Davis A. PREVALENCE OF ARTHRITIS AND RHEUMATIC DISEASES AROUND THE WORLD A Growing Burden and Implications for Health Care Needs Models of Care in Arthritis, Bone & Joint Disease (MOCA). 2010;
8. Sá KN, Pereira C de M, Souza RC, Baptista AF, Lessa I. Knee pain prevalence and associated factors in a Brazilian population study. *Pain Med.* [Internet]. 2011 [cited 2016 Dec 5];12:394–402. Available from: <http://painmedicine.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1111/j.1526-4637.2011.01063.x>
9. Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of OA. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39:1–19.
10. MacLean CH, Knight K, Paulus H, Brook RH, Shekelle PG. Costs attributable to osteoarthritis. *J Rheumatol* [Internet]. 1998 [cited 2015 Dec 16];25:2213–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9818666>
11. Maetzel A. Der Gebrauch von Nutzwerten im gesundheitsökonomischen Vergleich von Interventionen bei verschiedenen Krankheitsbildern. *Zeitschrift für Rheumatol.* [Internet]. 2004 [cited 2016 Dec 5];63:380–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15517298>
12. Gupta S, Hawker GA, Laporte A, Croxford R, Coyte PC. The economic burden of disabling hip and knee osteoarthritis (OA) from the perspective of individuals living with this condition. *Rheumatol.* [Internet]. 2005 [cited 2015 Dec 16];44:1531–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16091394>
13. Losina E, Paltiel AD, Weinstein AM, Yelin E, Hunter DJ, Chen SP, et al. Lifetime medical costs of knee osteoarthritis management in the United States: impact of extending indications for total knee arthroplasty. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2015;67:203–15.
14. Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, Jordan JL, Protheroe J, Jordan KP, et al. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* Elsevier; 2015;23:507–15.
15. Heidari B. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. *Casp. J. Intern. Med. Babol University of Medical Sciences;* 2011;2:205–12.
16. Brandt KD, Dieppe P, Radin E. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Med Clin North Am.* [Internet]. 2009 [cited 2014 Dec 18];93:1–24, xv. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19059018>
17. Hunter DJ. Imaging Insights on the Epidemiology and Pathophysiology of Osteoarthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* [Internet]. 2009 [cited 2016 Dec 5];35:447–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19931798>
18. Sanchez-Ramirez DC, van der Leeden M, Knol DL, van der Esch M, Roorda LD, Verschueren S, et al. Association of postural control with muscle strength, proprioception, self-reported knee instability and activity limitations in patients with knee osteoarthritis. *J. Rehabil. Med.* [Internet]. 2013 [cited 2016 Dec 5];45:192–7. Available from: <http://www.medicaljournals.se/jrm/content/?doi=10.2340/16501977-1087>
19. Hubley-Kozey CL, Hill NA, Rutherford DJ, Dunbar MJ, Stanish WD. Co-activation differences in lower limb muscles between asymptomatic controls and those with varying degrees of knee osteoarthritis during walking. *Clin Biomech* [Internet]. 2009 [cited 2015 Dec 16];24:407–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19303179>
20. Knoop J, van der Leeden M, van der Esch M, Thorstensson CA, Gerritsen M, Voorneman RE, et al. Association of lower muscle strength with self-reported knee instability in osteoarthritis of the knee: results from the Amsterdam Osteoarthritis cohort. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* [Internet]. 2012 [cited 2016 Dec 5];64:38–45. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.20597>
21. Block JA, Shakoor N. Lower limb osteoarthritis: biomechanical alterations and implications for therapy. *Curr. Opin. Rheumatol.* [Internet]. 2010 [cited 2016 Dec 5];22:544–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592605>
22. Maly MR. Abnormal and cumulative loading in knee osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* [Internet]. 2008 [cited 2016 Dec 5];20:547–52. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002281-200809000-00007>
23. van der Esch M, Knoop J, van der Leeden M, Voorneman R, Gerritsen M, Reiding D, et al. Self-reported knee instability and activity limitations in patients with knee osteoarthritis: results of the Amsterdam osteoarthritis cohort. *Clin. Rheumatol.* [Internet]. 2012 [cited 2016 Dec 5];31:1505–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22729472>
24. Mat S, Tan MP, Kamaruzzaman SB, Ng CT. Physical therapies for improving balance and reducing falls risk in osteoarthritis of the knee: a systematic review. *Age ageing* [Internet]. 2015 [cited 2015 Dec 3];44:16–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25149678>
25. Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, Matsumoto H. Effectiveness of exercise for osteoarthritis of the knee: A review of the literature. *World J Orthop* [Internet]. 2011 [cited 2015 Dec 17];2:37–42. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3302040&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
26. Jansen MJ, Viechtbauer W, Lenssen AF, Hendriks EJM, de Bie RA. Strength training alone, exercise therapy alone, and exercise therapy with passive manual mobilisation each reduce pain and disability in people with knee osteoarthritis: a systematic review. *J. Physiother.* [Internet]. 2011 [cited 2016 Dec 6];57:11–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21402325>
27. Fransen M, McConnell S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee: a Cochrane systematic review. *Br. J. Sports Med.* 2015;49:1554–7.
28. Fransen M, McConnell S. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* [Internet]. 2008 [cited 2014 Dec

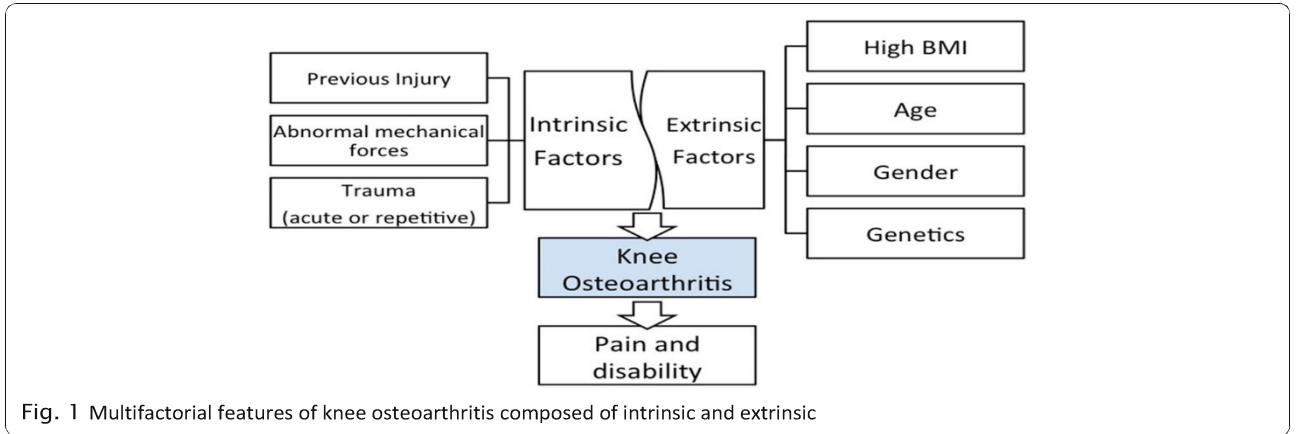


- 1];CD004376. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843657>
29. Tanaka R, Ozawa J, Kito N, Moriyama H. Efficacy of strengthening or aerobic exercise on pain relief in people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Rehabil.* 2013;27:1059–71.
30. Schaible H-G. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* [Internet]. 2012 [cited 2016 Dec 5];14:549–56. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11926-012-0279-x>
31. Howard MA, Sanders D, Krause K, O’Muirheartaigh J, Fotopoulou A, Zelaya F, et al. Alterations in resting-state regional cerebral blood flow demonstrate ongoing pain in osteoarthritis: An arterial spin-labeled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* [Internet]. 2012 [cited 2016 Dec 5];64:3936–46. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.37685>
32. Mao CP, Bai ZL, Zhang XN, Zhang QJ, Zhang L. Abnormal Subcortical Brain Morphology in Patients with Knee Osteoarthritis: A Cross-sectional Study. *Front. Aging Neurosci. Frontiers Media SA;* 2016;8:3.
33. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron* [Internet]. 2007 [cited 2014 Jul 10];55:187–99. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627307004606>
34. Schabrun SM, Hodges PW. Muscle pain differentially modulates short interval intracortical inhibition and intracortical facilitation in primary motor cortex. *J. Pain* [Internet]. 2012 [cited 2017 Feb 7];13:187–94. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590011008704>
35. Tsao H, Galea MP, Hodges PW. Reorganization of the motor cortex is associated with postural control deficits in recurrent low back pain. *Brain* [Internet]. 2008 [cited 2017 Feb 7];131:2161–71. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awn154>
36. Baudic S, Attal N, Mhalla A, Ciampi de Andrade D, Perrot S, Bouhassira D. Unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex does not affect cognition in patients with fibromyalgia. *J. Psychiatr. Res.* [Internet]. 2013 [cited 2016 Dec 5];47:72–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395612002737>
37. Hunt MA, Zabukovec JR, Peters S, Pollock CL, Linsdell MA, Boyd LA. Reduced quadriceps motor-evoked potentials in an individual with unilateral knee osteoarthritis: a case report. *Case Rep. Rheumatol.* [Internet]. 2011 [cited 2017 Feb 7];2011:537420. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/crirh/2011/537420/>
38. Kittelson AJ, Thomas AC, Kluger BM, Stevens-Lapsley JE. Corticospinal and intracortical excitability of the quadriceps in patients with knee osteoarthritis. *Exp Brain Res.* [Internet]. 2014 [cited 2015 Dec 23];232:3991–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4404306&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
39. Tarragó M da GL, Deitos A, Brietzke AP, Vercelino R, Torres ILS, Fregni F, et al. Descending Control of Nociceptive Processing in Knee Osteoarthritis Is Associated With Intracortical Disinhibition: An Exploratory Study. *Medicine (Baltimore).* [Internet]. 2016 [cited 2016 Dec 5];95:e3353. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201604260-00010>
40. Fomberstein K, Qadri S, Ramani R. Functional MRI and pain. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* [Internet]. 2013 [cited 2017 Feb 21];26:588–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23995063>
41. Wilcox CE, Mayer AR, Teshiba TM, Ling J, Smith BW, Wilcox GL, et al. The Subjective Experience of Pain: An FMRI Study of Percept-Related Models and Functional Connectivity. *Pain Med.* [Internet]. 2015 [cited 2017 Feb 21];16:2121–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25989475>
42. Parker RS, Lewis GN, Rice DA, McNair PJ. Is Motor Cortical Excitability Altered in People with Chronic Pain? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimul.* [Internet]. 2016 [cited 2017 Feb 7];9:488–500. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1935861X1630050X>
43. Obeso I, Lefaucheur J-P, Rothwell J, Dossantos MF, Ferreira N, Toback RL, et al. Potential Mechanisms Supporting the Value of Motor Cortex Stimulation to Treat Chronic Pain Syndromes. 2016;10.
44. Mhalla A, de Andrade DC, Baudic S, Perrot S, Bouhassira D. Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain* [Internet]. 2010 [cited 2015 Feb 22];149:495–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20356675>
45. Ostadan F, Centeno C, Daloz J-F, Frenn M, Lundbye-Jensen J, Roig M. Changes in corticospinal excitability during consolidation predict acute exercise-induced off-line gains in procedural memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* [Internet]. 2016 [cited 2017 Feb 21];136:196–203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27773595>
46. Stavrinou EL, Coxon JP. High-intensity Interval Exercise Promotes Motor Cortex Disinhibition and Early Motor Skill Consolidation. *J. Cogn. Neurosci.* [Internet]. 2016 [cited 2017 Feb 21];1–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27897671>
47. Shanahan CJ, Hodges PW, Wrigley T V, Bennell KL, Farrell MJ. Organisation of the motor cortex differs between people with and without knee osteoarthritis. 2011;
48. Medeiros LF, de Souza ICC, Vidor LP, de Souza A, Deitos A, Volz MS, et al. Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review. *Front Psychiatry* [Internet]. 2012 [cited 2015 Nov 28];3:110. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3531595&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
49. Inukai Y, Saito K, Sasaki R, Tsuiki S, Miyaguchi S, Kojima S, et al. Comparison of Three Non-Invasive Transcranial Electrical Stimulation Methods for Increasing Cortical Excitability. *Front. Hum. Neurosci.* [Internet]. 2016 [cited 2017 Feb 21];10:668. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28082887>
50. Chipchase LS, Schabrun SM, Hodges PW. Peripheral electrical stimulation to induce cortical plasticity: a systematic review of stimulus parameters. *Clin. Neurophysiol.* [Internet]. 2011 [cited 2016 Dec 6];122:456–63. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245710006103>
51. Chipchase LS, Schabrun SM, Hodges PW. Corticospinal excitability is dependent on the parameters of peripheral electric stimulation: a preliminary study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* [Internet]. 2011 [cited 2016 Dec 6];92:1423–30. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21620374>

52. Schabrun SM, Chipchase LS, Zipf N, Thickbroom GW, Hodges PW. Interaction between simultaneously applied neuromodulatory interventions in humans. *Brain Stimul.* [Internet]. 2013 [cited 2015 Jun 12];6:624–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23088854>
53. Schabrun SM, Chipchase LS. Priming the brain to learn: The future of therapy? *Man. Ther.* [Internet]. 2012 [cited 2016 Dec 6];17:184–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22197081>
54. Romero Lauro LJ, Rosanova M, Mattavelli G, Convento S, Pisoni A, Opitz A, et al. TDCS increases cortical excitability: Direct evidence from TMS–EEG. *Cortex.* 2014;58:99–111.
55. Nitsche MA, Liebetanz D, Tergau F, Paulus W. [Modulation of cortical excitability by transcranial direct current stimulation]. *Nervenarzt.* 2002;73:332–5.
56. Alonzo A, Brassil J, Taylor JL, Martin D, Loo CK, Lang N, et al. Daily transcranial direct current stimulation (tDCS) leads to greater increases in cortical excitability than second daily transcranial direct current stimulation. *Brain Stimul.* Elsevier; 2012;5:208–13.
57. Di Lazzaro V, Ranieri F, Profice P, Pilato F, Mazzone P, Capone F, et al. Transcranial direct current stimulation effects on the excitability of corticospinal axons of the human cerebral cortex. *Brain Stimul.* [Internet]. 2013 [cited 2016 Dec 6];6:641–3. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1935861X1200160X>
58. Marlow NM, Bonilha HS, Short EB. Efficacy of transcranial direct current stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation for treating fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Pain Pr.* [Internet]. 2013 [cited 2015 Dec 16];13:131–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22631436>
59. O’Connell NE, Cossar J, Marston L, Wand BM, Bunce D, De Souza LH, et al. Transcranial direct current stimulation of the motor cortex in the treatment of chronic nonspecific low back pain: a randomized, double-blind exploratory study. *Clin. J. Pain* [Internet]. 2013 [cited 2016 Dec 6];29:26–34. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002508-201301000-00006>
60. Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S. How does anodal transcranial direct current stimulation of the pain neuromatrix affect brain excitability and pain perception? A randomised, double-blind, sham-control study. *PLoS One.* 2015;10:e0118340.
61. O’Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S DL. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain - Cochrane Database of Systematic Reviews - O’Connell - Wiley Online Library. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014;11.
62. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJL, Wagner T, Rigonatti SP, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* [Internet]. 2006 [cited 2016 Dec 6];122:197–209. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-200605000-00029>
63. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJL, Rocha RR, Natale L, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* [Internet]. 2006 [cited 2016 Dec 6];54:3988–98. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.22195>
64. Valle A, Roizenblatt S, Botte S, Zaghi S, Riberto M, Tufik S, et al. Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *J. Pain Manag.* [Internet]. 2009 [cited 2016 Dec 6];2:353–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21170277>
65. Sadleir RJ, Vannorsdall TD, Schretlen DJ, Gordon B. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in a realistic head model. *Neuroimage.* 2010;51:1310–8.
66. Miranda PC, Lomarev M, Hallett M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 2006;117:1623–9.
67. Park SH, Hwangbo G. Effects of combined application of progressive resistance training and Russian electrical stimulation on quadriceps femoris muscle strength in elderly women with knee osteoarthritis. *J. Phys. Ther. Sci. Japan;* 2015;27:729–31.
68. Carson RG, Kennedy NC. Modulation of human corticospinal excitability by paired associative stimulation. *Front. Hum. Neurosci.* [Internet]. 2013 [cited 2016 Dec 6];7:823. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2013.00823/abstract>
69. Schabrun SM, Jones E, Elgueta Cancino EL, Hodges PW. Targeting chronic recurrent low back pain from the top-down and the bottom-up: A combined transcranial direct current stimulation and peripheral electrical stimulation intervention. *Brain Stimul.* Elsevier; 2014;7:451–9.
70. Andrews RK, Schabrun SM, Ridding MC, Galea MP, Hodges PW, Chipchase LS. The effect of electrical stimulation on corticospinal excitability is dependent on application duration: a same subject pre-post test design. *J. Neuroeng. Rehabil.* [Internet]. 2013 [cited 2016 Dec 6];10:51. Available from: <http://jneuroengrehab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-0003-10-51>
71. Ridding MC, Brouwer B, Miles TS, Pitcher JB, Thompson PD. Changes in muscle responses to stimulation of the motor cortex induced by peripheral nerve stimulation in human subjects. *Exp. Brain Res.* [Internet]. 2000 [cited 2015 Aug 19];131:135–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10759179>
72. Menkes CJ. Radiographic criteria for classification of osteoarthritis. *J. Rheumatol. Suppl.* [Internet]. 1991 [cited 2017 Feb 21];27:13–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2027113>
73. Thomas E, Dunn KM, Mallen C, Peat G. A prognostic approach to defining chronic pain: Application to knee pain in older adults☆. *Pain* [Internet]. 2008 [cited 2017 Feb 21];139:389–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18583051>
74. Elliott AM, Smith BH, Smith WC, Chambers WA. Changes in chronic pain severity over time: the Chronic Pain Grade as a valid measure. *Pain* [Internet]. 2000 [cited 2017 Feb 21];88:303–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11068118>
75. Bennell KL, Dobson F, Hinman RS. Exercise in osteoarthritis: Moving from prescription to adherence. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* [Internet]. 2014 [cited 2017 Apr 7];28:93–117. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24792947>

76. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. [Internet]. 1988 [cited 2014 Dec 18];15:1833–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3068365>
77. De RB, Needilertshes EOFA. Brazilian-Portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure. *Rev. bras. Reum*. [Internet]. 1984 [cited 2017 Apr 7];2:99–111. Available from: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=296502&indexSearch=ID>
78. Pais-Ribeiro J, Silva I, Ferreira T, Martins A, Meneses R, Baltar M. Validation study of a Portuguese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychol. Health Med*. [Internet]. 2007 [cited 2017 Apr 7];12:225–35-7. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13548500500524088>
79. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Poulet E, Devanne H, Haffen E, Londero A, et al. Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) : règles de sécurité et indications thérapeutiques. *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol*. [Internet]. 2011 [cited 2017 Apr 7];41:221–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22153574>
80. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin. Neurophysiol*. [Internet]. 2009 [cited 2017 Apr 7];120:2008–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19833552>
81. Farrar JT. Chapter 56 The measurement and analysis of pain symptoms. *Handb. Clin. Neurol*. [Internet]. 2006 [cited 2017 Oct 18]. p. 833–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18808878>
82. Ambrose KR, Golightly YM. Physical exercise as non-pharmacological treatment of chronic pain: Why and when. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*. [Internet]. 2015 [cited 2016 Oct 4];29:120–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26267006>
83. Chang W-J, Bennell KL, Hodges PW, Hinman RS, Liston MB, Schabrun SM. Combined exercise and transcranial direct current stimulation intervention for knee osteoarthritis: protocol for a pilot randomised controlled trial. *BMJ Open* [Internet]. 2015 [cited 2015 Dec 24];5:e008482. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4550738&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
84. Duarte N de AC, Grecco LAC, Galli M, Fregni F, Oliveira CS. Effect of transcranial direct-current stimulation combined with treadmill training on balance and functional performance in children with cerebral palsy: a double-blind randomized controlled trial. *PLoS One* [Internet]. 2014 [cited 2015 Dec 24];9:e105777. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4149519&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
85. Park SD, Kim JY, Song HS. Effect of application of transcranial direct current stimulation during task-related training on gait ability of patients with stroke. *J Phys Ther Sci* [Internet]. 2015 [cited 2015 Dec 24];27:623–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4395678&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
86. Elboim-Gabyzon M, Rozen N, Laufer Y. Does neuromuscular electrical stimulation enhance the effectiveness of an exercise programme in subjects with knee osteoarthritis? A randomized controlled trial. *Clin Rehabil* [Internet]. 2013 [cited 2015 Nov 23];27:246–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22952305>
87. Ridding MC, Brouwer B, Miles TS, Pitcher JB, Thompson PD. Changes in muscle responses to stimulation of the motor cortex induced by peripheral nerve stimulation in human subjects. *Exp. brain Res*. [Internet]. 2000 [cited 2016 Dec 6];131:135–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10759179>
88. Gruet M, Temesi J, Rupp T, Levy P, Verges S, Millet GY. Dynamics of corticospinal changes during and after high-intensity quadriceps exercise. *Exp. Physiol*. [Internet]. 2014 [cited 2017 Apr 7];99:1053–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24907029>



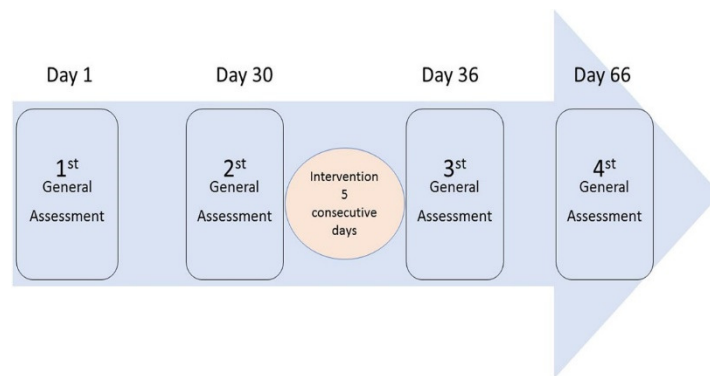


Fig. 2 Participants' assessment occurs in sequential moments: a Baseline assessment (day 1) – 1 month before the beginning of the intervention. b Reevaluation 1 month later (day 30). c intervention for five consecutive days. d Reassessment at the conclusion of the exercise program (day 36) and 1 month after the last intervention day (day 66)

TIMEPOINT**	STUDY PERIOD					
	Enrolment	Allocation	Post-allocation			Close-out
	$-t_1$ Day -8	0 Day 1 (BASELINE)	$t_1$ Day 30	<i>Intervention</i> ( Days 31-35)	$t_2$ Day 36	$T_3$ Day 66
<b>ENROLMENT:</b>						
Eligibility screen and verbal consent	X					
Contraindications tms	X					
Informed consent	X					
Allocation		X				
<b>INTERVENTIONS:</b>						
Active anodal tDCS associated with sham PES				◆————◆		
Sham tDCS associated with active PES				◆————◆		
Sham tDCS associated with sham PES				◆————◆		
Active anodal tDCS associated with active PES				◆————◆		
<b>ASSESSMENTS:</b>						
<b>Outcome: Questionnaire</b>		X	X		X	X
<i>WOMAC</i>		X	X		X	X
<i>HAD</i>		X	X		X	X
<i>SF-36</i>		X	X		X	X
<i>Adverse events</i>		X	X		X	X
<b>Outcome: Physical measures</b>						
<i>EVA</i>		X	X		X	X
<i>Pressure Pain Thresholds</i>		X	X		X	X
<i>Electromyography</i>		X	X		X	X
<b>Outcome: Electrophysiological measures</b>		X	X		X	X
<i>TMS</i>		X	X		X	X
<i>EEG</i>		X	X		X	X

Fig. 3 Schematic diagram of enrollment, interventions, assessments, and visits for participants

Artigo nº 3

**Quadriceps femoral cortical excitability differs between subjects with knee osteoarthritis and healthy controls?**

Journal of Clinical Rheumatology - Qualis B2

Impact factor – 1,249

*Em processo de Submissão*

## Quadriceps femoral cortical excitability differs between subjects with knee osteoarthritis and healthy controls?

Kamyle Villa-Flor de Castro, PT<sup>1,2</sup>; Cleber Luz-Santos, PT, MSc<sup>1,2</sup>; João Zugaib Cavalcanti, PT, PhD<sup>1</sup>; Diana Oliveira Noronha<sup>1</sup>, Janine Ribeiro Camatti, PT<sup>6</sup>; Alaf Barbosa Paixão, PT<sup>1,2</sup>; Katia Nunes Sá<sup>1,3</sup>; Pedro Montoya<sup>4</sup>, Michael Lee<sup>5</sup>, Abrahão Fontes Baptista PT, PhD<sup>2,6</sup>

7. Functional Electrostimulation Laboratory, Health Sciences Institute, Federal University of Bahia, Brazil
8. Graduate Program in Medicine and Health, Faculty of Medicine, Federal University of Bahia, Brazil
9. Laboratory for Health Research, Catholic University of Salvador, Brazil
10. Research Institute on Health Sciences, University of Balearic Islands, Palma de Majorca, Spain
11. Graduate School of Health, Discipline of Physiotherapy, University of Technology Sydney, Sydney Australia
12. Center for Mathematics, Computation and Cognition, Federal University of ABC, São Bernardo do Campo, Brazil

### Author for correspondence:

Abrahão F. Baptista, Center for Mathematics, Computation and Cognition, Federal University of ABC, São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil ZIP: 09.080-045. Tel.: +55 11 2320-6270

**Fundings:** National Council for Scientific and Technological Development (MCTI/CNPQ/Universal 14/2014) and Coordination for Improvement of Higher Education Personnel (PVEA\_002/2013). The sponsors and funders had no role in the design of this study and will not have any role during its execution, analyses or decision to submit results.

### Conflict of interest

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.



**Abstract**

**Introduction:** Chronic pain in knee osteoarthritis (OA) is associated with reduced cortical plasticity. Subjects with OA may present changes in corticospinal and intracortical excitability due to persistent pain. **Objective:** To describe the cortical excitability of the femoral quadriceps of subjects with knee OA and controls. **Method:** We evaluated 7 subjects with OA knee and 6 controls. The motor evoked potential (MEP), silent period (SP), intracortical inhibition (ICI) and intracortical facilitation (FIC) of the rectus femoris (RF), vastus medialis (VM) and vastus lateralis (VL) were collected through transcranial magnetic stimulation (TMS). Data analysis was performed using Mann-Whitney test considering alpha  $<0.05$ . **Results:** Participants with knee OA presented reduction in MEP amplitude in the RF and VM muscles. ICI was reduced only in the RF and ICF was reduced in the VM and VL. **Conclusion:** The cortical excitability of subjects with OA differs from controls and this may be due to an imbalance between the portions of the quadriceps.

**Keywords:** cortical excitability, motor evoked potential, knee osteoarthritis; quadriceps muscle.

## Introduction

Knee Osteoarthritis (OA) is a chronic condition characterized by joint degeneration and persistent pain(1). Weakness and/or muscular imbalance of the quadriceps muscle are strongly correlated with pain aggravation(2), functional self-assessment and physical performance(3) in individuals with OA of knee. However, quadriceps weakness is multifactorial and involves sensory components of pain and inflammation(4), changes in neuromuscular (cortical, segmental and peripheral) control and muscle cell properties(5,6). Biomechanical and electromyographic markers have a predictive value for the severity of some symptoms and can be used to guide therapeutic strategies(7,8). In addition, a lower capacity to produce voluntary electromyographic activity in the quadriceps (central activation deficit - CAD) is associated with poor physical performance in individuals with knee OA(9,10).

More recently, the corticospinal and intracortical pathways have been investigated in knee OA with transcranial magnetic stimulation (TMS)(9,11–14). Motor evoked potential (MEP) is used to assess corticospinal excitability. Intracortical facilitation (ICF) and intracortical inhibition (ICI) represent the activity of the neurotransmitters glutamate and GABA, respectively(15). Kittelson et al found no differences in corticospinal and intracortical excitability between subjects with OA and controls(13). They also found no correlation between TMS and CAD measures. However, the resting motor threshold of the quadriceps was positively correlated with torque and negatively correlated with pain scores. Accordingly, increased corticospinal excitability (lower threshold) is associated with muscle weakness and more pain. The silent period is negatively correlated with pain scores(11). In fact, a component of the cortical silent period is mediated by GABAergic inhibition, via GABA<sub>B</sub> receptors(15). Therefore, reduction of the cortical silent period can also be interpreted as an increase in intracortical facilitation due to reduced GABAergic inhibition(16).

Evidence indicates that MEP and ICF are positively correlated with pain and functional limitation in knee OA(9,12,13). However, these studies have recorded the vastus lateralis or rectus femoris(9,11–13). The quadriceps has four distinct portions and optimal joint function results from integrated neuromuscular control. Interestingly, the cortical representation of the quadriceps of individuals with patellofemoral pain is reduced with the same pattern in the rectus femoris (RF), vastus lateral (VL) and vastus medial (MV) portions(17). Therefore, this study aims to investigate the corticospinal and intracortical excitability of the femoral quadriceps of subjects with OA and controls

## Materials and methods

A cross-sectional, descriptive study was carried out at the Health and Function Study Center of the Federal University of Bahia (UFBA) between January and October 2016. The study was approved by the Research Ethics Committee of the UFBA Institute of Health Sciences, protocol number 1,378,100

### *Participants*

We included in this study 13 participants (seven OA and six controls) recruited from health services in Salvador, Bahia, Brazil. Subjects were over 50 years of age, presented knee pain on most days of the last month, a score on the Chronic Pain Grade(18) equal to or greater than II, and medical report confirming knee OA. Healthy controls were paired by sex, age, and body weight. Subjects with contraindications to TMS, history of disorders with confounding factors (fibromyalgia, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, low back pain and spinal and lower limb surgeries) and people unable to understand the content of the assessment tools were excluded. All subjects signed the Free and Informed Consent.

### *Procedures*

The subjects were positioned in a comfortable chair. Electromyography electrodes (Noraxon, USA) were placed in the RF, VM and VL of the most painful knee, according to the SENIAM(19). The reference electrode was positioned on the ipsilateral patella. For the controls, the knee of the dominant limb was selected. EMG activity was pre-amplified, filtered at 1-2000Hz and captured at a sampling rate of 4000Hz using a 1401/1902 acquisition system and Signal v.6 software (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK).

Corticospinal and intracortical excitability were evaluated with TMS (BiStim, Magstim, UK). A figure-of-eight coil was used. For positioning of the coil, the vertex (Cz) was located through the use of the international 10/20 EEG localization system. A pre-marked polyester cap with a 1x1cm grid oriented in the Cartesian plane was used as reference for TMS procedures. A light contraction of the quadriceps (approximately 100  $\mu$ V) was required during TMS. Signal v.6 software was used to record and analyze the EMG MEP.

The best place (hot spot) for the activation the three superficial portions of the quadriceps (RF, VM and VL) with TMS was identified and the active motor threshold (AML) estimated. The AML corresponds to the lowest stimulus intensity capable of generating a potential with peak-to-peak amplitude of 200 $\mu$ V. The average amplitude of 10 pulses was used to estimate each of the measures of excitability (MEP, ICI and ICF) totaling 30 pulses randomly applied in the hot spot. MEP was obtained with suprathreshold intensities of the AML (120%). SP was estimated in milliseconds considering the latency from the end of the MEP until when

EMG activity was slightly restored. For ICF and ICI, the TMS paired pulse paradigm was used. The ICI was evaluated with conditioning pulse at 80% of the MEP and the test pulse at 120%, with interval of 2 ms between both. The ICF was evaluated with the same values and interval of 15 ms. A schematic representation of the electromyographic recording during TMS can be seen in figure 1.

### *Analysis*

EMG records were treated offline using Signal software v.6 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK). MEP was expressed in uV and the calculation of ICI and ICF were based on MEP. The formula used to obtain ICI was:  $((ICI\ average - MEP\ average) / MEP\ average) \times 100$ , and for ICF:  $((ICF\ average - MEP\ average) / MEP\ average) \times 100$ . The Shapiro-Wilk test demonstrated that the data were not normal, and the Mann-Whitney U test was used for comparing data from knee AO and control groups.

### **Results**

Clinical characteristics of the participants are described in Table 1. The data demonstrate that the groups were similar. Regarding electrophysiological data, RF and VM MEP were lower in participants with knee OA ( $U = -2.286, p < 0.050$  and  $U = -2.429, p < 0.050$ , respectively). VL MEP was similar between groups ( $U = -0.571, p = 0.628$ ) (Figure 2). Descriptive MEP data suggest different activation patterns between groups.

ICF was reduced in the VM and VL portions ( $U = -2.571, p < 0.010$ , and  $U = -2.857, p = 0.005$ , respectively). RF ICF was similar between the groups ( $U = -1.571, p = 0.138$ ). (Figure 3). The SP duration of all assessed portions of the quadriceps were smaller in subjects with knee OA, being RF ( $U = -2.98, p < 0.010$ ), VM ( $U = -1.432, p < 0.050$ ) and VL ( $U = -1.965, p < 0.050$ ) (Figure 4).

### **Discussion**

Corticospinal and intracortical excitability of the quadriceps may be distinct between subjects with knee OA and controls. Our data show that MEP was reduced in RF and VM, suggesting reduction in corticospinal excitability of these portions. ICI was reduced in the RF, but not in the VM and VL. ICF was reduced in VM and VL, but not in RF. These findings suggest that cortical activity is distinct between subjects with knee OA and controls, and also that it may be different between the portions of the quadriceps. For this reason, we suggest that TMS studies should evaluate all portions of the quadriceps, and not only one. Interestingly, all

portions of the quadriceps showed a reduction in SP in subjects with knee OA, making this measure the only consistent finding across the entire muscle.

The reduction of SP can be interpreted as a lower intracortical GABAergic inhibition via GABA<sub>B</sub> receptors(15,16). Therefore, we speculate that individuals with OA present an excitation / inhibition imbalance in cortical circuits related to the quadriceps muscle.

A plausible explanation of our findings comes through the presence of Central Sensitization (SC), a phenomenon related to knee OA chronic pain(20,21), and associated with changes in corticospinal and intracortical circuits. Corticospinal (MEP) and intracortical excitability (ICI, ICF and SP) cannot predict, but have a strong correlation with SC(22). Subjects with SC secondary to knee OA present changes in corticospinal and intracortical excitability(9,11–13). However, actual data are inconclusive with insufficient methodologies for a parcimonious clinical extrapolation. A case study verified that the mean amplitude of MEP was lower in the RF of the knee affected with OA in relation to the contralateral one(9). In addition, Tarragó et al.(11) demonstrated that cortical SP is reduced in individuals with OA in relation to control individuals.

In fact, cortical changes in knee OA have high variability and do not present a characteristic pattern. Our data highlight that these changes may be distinct in the RF, VM, and VL portions. The optimal balance between the three superficial portions of the quadriceps, and also the deep portion (vastus intermedius) requires further studies. Our findings suggest that subjects with knee OA may have an increase in inhibition in intracortical GABAergic via GABA<sub>A</sub> receptors (ICI) and a reduction via GABA<sub>B</sub> (SP) receptors. In addition, ICF was decreased in the VM and VL. In view of this, it is plausible to assume that changes in populations of corticospinal neurons that control motoneurons of different portions of the quadriceps may contribute to muscle imbalance in individuals with knee OA. These findings are preliminary and limited because our small sample size, limiting external validity of the data. Hence, new studies are stimulated to identify specificities in the excitability of the different portions of the quadriceps of individuals with OA. Measures of cortical excitability guided by neuronavigation may be a strategy to decrease the variability of responses(23). This strategy may aid in the identification of a pattern of excitability in individuals with knee OA. Studies with larger samples are needed to enable a more robust statistical analysis and to increase the external validity of the results for a possible clinical use.

Therefore, our results corroborate the idea of an altered cortical excitability of the femoral quadriceps in individuals with knee OA. Furthermore, the excitability of the different portions of the quadriceps may show specific changes in cortical excitability.

## References

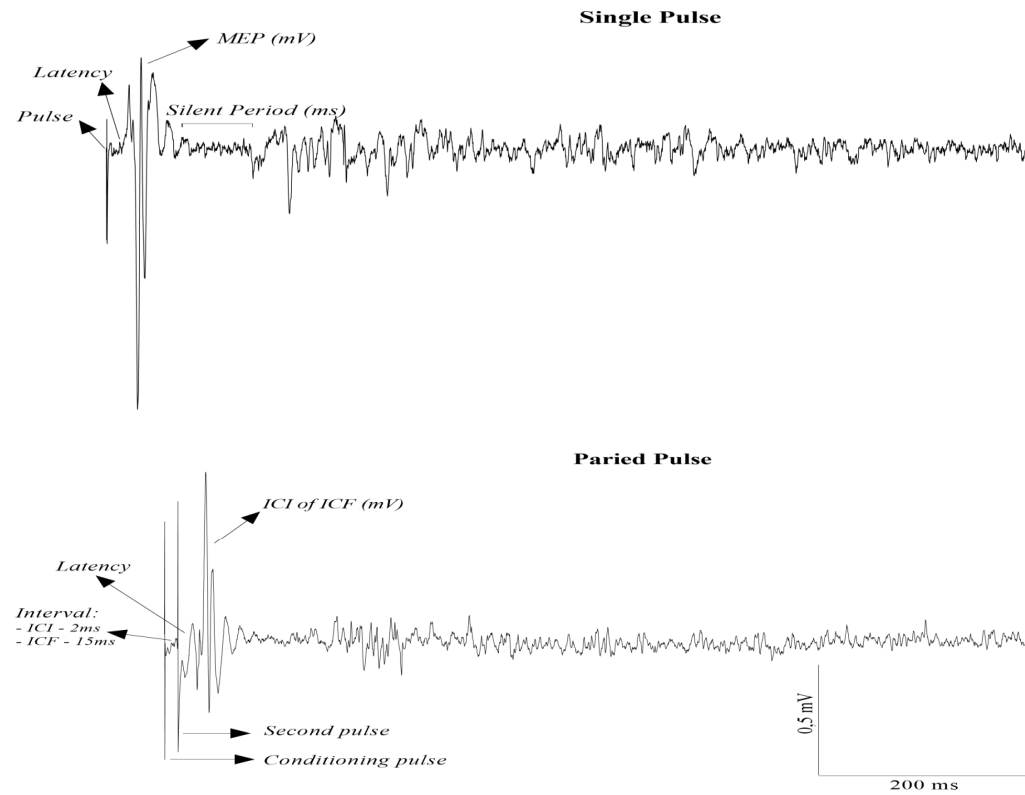
1. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull.* 2013 Mar;105(1):185–99.
2. Palmieri-Smith RM, Villwock M, Downie B, Hecht G, Zernicke R. Pain and Effusion and Quadriceps Activation and Strength. *J Athl Train.* 2013 Mar;48(2):186–91.
3. Liikavainio T, Lyytinen T, Tyrväinen E, Sipilä S, Arokoski JP. Physical Function and Properties of Quadriceps Femoris Muscle in Men With Knee Osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008 Nov;89(11):2185–94.
4. Rice DA, McNair PJ. Quadriceps arthrogenic muscle inhibition: neural mechanisms and treatment perspectives. *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Dec;40(3):250–66.
5. Pietrosimone BG, McLeod MM, Lepley AS. A theoretical framework for understanding neuromuscular response to lower extremity joint injury. *Sports Health.* 2012 Jan;4(1):31–5.
6. Mizner RL, Petterson SC, Stevens JE, Vandenborne K, Snyder-Mackler L. Early quadriceps strength loss after total knee arthroplasty. The contributions of muscle atrophy and failure of voluntary muscle activation. *J Bone Joint Surg Am [Internet].* 2005 May 1 [cited 2017 Feb 7];87(5):1047–53. Available from: <http://jbjs.org/cgi/doi/10.2106/JBJS.D.01992>
7. Guilak F. Biomechanical factors in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011 Dec;25(6):815–23.
8. Balaguer-Ballester E. Cortical Variability and Challenges for Modeling Approaches. *Front Syst Neurosci.* 2017 Apr;11:15.
9. Hunt MA, Zabukovec JR, Peters S, Pollock CL, Linsdell MA, Boyd LA. Reduced quadriceps motor-evoked potentials in an individual with unilateral knee osteoarthritis: a case report. *Case Rep Rheumatol [Internet].* 2011 [cited 2017 Feb 7];2011:537420. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/crirh/2011/537420/>
10. Lewek MD, Rudolph KS, Snyder-Mackler L. Quadriceps femoris muscle weakness and activation failure in patients with symptomatic knee osteoarthritis. *J Orthop Res [Internet].* 2004 Jan [cited 2017 Feb 7];22(1):110–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/S0736-0266%2803%2900154-2>
11. Tarragó M da GL, Deitos A, Brietzke AP, Vercelino R, Torres ILS, Fregni F, et al. Descending Control of Nociceptive Processing in Knee Osteoarthritis Is Associated With Intracortical Disinhibition: An Exploratory Study. *Medicine (Baltimore) [Internet].* 2016 Apr [cited 2016 Dec 5];95(17):e3353. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201604260-00010>
12. Shanahan CJ, Hodges PW, Wrigley T V, Bennell KL, Farrell MJ. Organisation of the motor cortex differs between people with and without knee osteoarthritis. 2011;
13. Kittelson AJ, Thomas AC, Kluger BM, Stevens-Lapsley JE. Corticospinal and intracortical excitability of the quadriceps in patients with knee osteoarthritis. *Exp Brain Res [Internet].* 2014 Dec 3 [cited 2017 Feb 7];232(12):3991–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00221-014-4079-6>
14. Caumo W, Deitos A, Carvalho S, Leite J, Carvalho F, Dussán-Sarria JA, et al. Motor Cortex Excitability and BDNF Levels in Chronic Musculoskeletal Pain According to Structural Pathology. *Front Hum Neurosci [Internet].* 2016 Jul 15 [cited 2017 Feb 7];10:357. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnhum.2016.00357/abstract>
15. Hallett M. Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron [Internet].* 2007 Jul 19 [cited 2016 Dec 5];55(2):187–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17640522>
16. Parker RS, Lewis GN, Rice DA, McNair PJ. Is Motor Cortical Excitability Altered in People with Chronic Pain? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimul [Internet].* 2016 Jul [cited 2017 Feb 7];9(4):488–500. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1935861X1630050X>
17. Te M, Baptista AF, Chipchase LS, Schabrun SM. Primary Motor Cortex Organization Is Altered in Persistent Patellofemoral Pain. *Pain Med.* 2017 Nov;18(11):2224–34.
18. Elliott AM, Smith BH, Smith WC, Chambers WA. Changes in chronic pain severity over time: the Chronic Pain Grade as a valid measure. *Pain [Internet].* 2000 Dec 1 [cited 2017 Feb 21];88(3):303–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11068118>
19. Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C, Rau G. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol [Internet].* 2000 Oct [cited 2018 Jan 17];10(5):361–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11018445>
20. Lotze M. Maladaptive Plastizität bei chronischen und neuropathischen Schmerzen. *Der Schmerz.* 2016 Apr;30(2):127–33.

21. Baliki MN, Mansour AR, Baria AT, Apkarian AV. Functional reorganization of the default mode network across chronic pain conditions. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Dec 15];9(9):e106133. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4152156&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
22. Mueller S, Wang D, Fox MD, Yeo BTT, Sepulcre J, Sabuncu MR, et al. Individual Variability in Functional Connectivity Architecture of the Human Brain. *Neuron*. 2013 Feb;77(3):586–95.
23. Sparing R, Buelte D, Meister IG, Paus T, Fink GR. Transcranial magnetic stimulation and the challenge of coil placement: a comparison of conventional and stereotaxic neuronavigational strategies. *Hum Brain Mapp*. 2008 Jan;29(1):82–96.

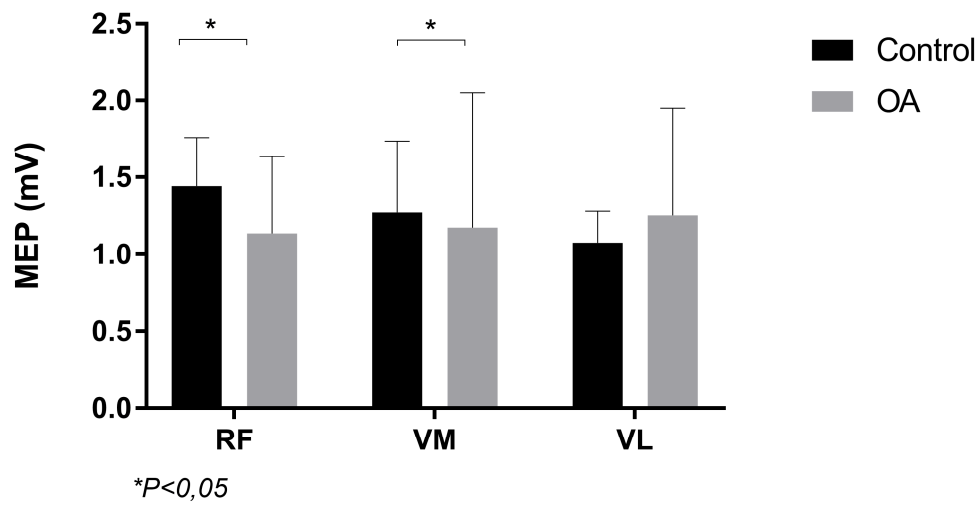
**Table 1:** Clinical and physical characteristics of subjects with OA and controls.

	OA (median 1°Q – 3°Q)	Control (median, 1°Q – 3°Q)	t test ( <i>p</i> valor)
Age ( <i>years</i> )	61,9 56,3 – 67,8	58,2 54,3 – 72,8	0,321 (0,71)
Weigth ( <i>kg</i> )	72,1 69,7 – 90,5	67,7 65,1 – 77,5	0,546 (0,62)
Heigth ( <i>m</i> )	1,57 1,51 – 1,65	1,58 1,53 – 1,61	0,927 (0,19)
Duration of symptoms ( <i>months</i> )	38,6 24,5 – 49,7	-	-
Painful knee ( <i>right / left</i> )	5/2	-	-
Pain ( <i>VAS 0-100mm</i> )	59,8 25,5– 65,5	-	-

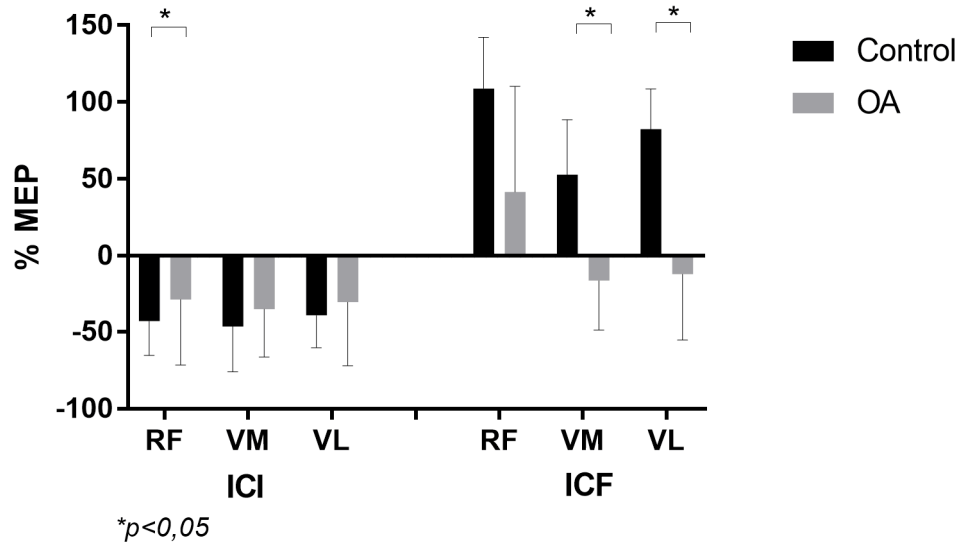




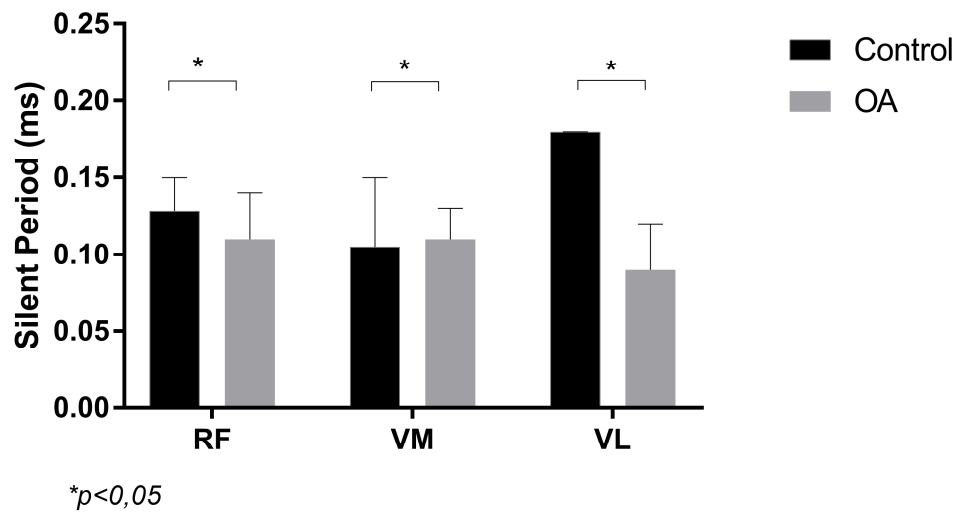
**Figure 1:** Representation of the electromyographic record of the simple pulse and the paired pulse of the transcranial magnetic stimulation. In the simple pulse, the amplitude in mV of the motor evoked potential (MEP) and the duration of the silent period were collected. In the paired pulse, the mV amplitude of inhibition and intracortical facilitation



**Figure 2:** Amplitude in mV of the motor evoked potential (MEP) of the femoral rectus (RF), vastus medial (VM) and vastus lateralis (VL) of subjects with knee OA and controls. Values presented in median and interquartile ranges.



**Figure 3:** Intracortical Inhibition (ICI) and intracortical facilitation (ICF) presented in percentage values regarding the motor evoked potential (MEP) of the femoral rectus (RF), vastus medial (VM) and vastus lateralis (VL) of subjects with knee OA and controls.



**Figure 4:** Duration of the Silent Period (SP) in milliseconds (ms) of the femoral rectus (RF), vastus medial (VM) and vastus lateralis (VL) of subjects with knee OA and controls

Artigo nº 4

**Efeitos da estimulação transcraniana e periférica antes dos exercícios na osteoartrite de joelho:**

**Piloto de um ensaio clínico randomizado.**

Current Rheumatology Reports - Qualis B1

Impact factor – 2,865

*Artigo a ser submetido*

## **Efeitos da estimulação transcraniana e periférica antes dos exercícios na osteoartrite de joelho: Piloto de um ensaio clínico randomizado.**

Cleber Luz-Santos<sup>1,2</sup>, Renan Andrade Pereira Barbosa<sup>1</sup>, Alai Barbosa Paixão<sup>1,2</sup>, Kamille de Castro Vila-Flor<sup>1,2</sup>, Diana Oliveira Noronha<sup>1</sup>, Katia Nunes Sá<sup>3</sup>, João Zugaib Cavalcanti<sup>1</sup>, Pedro Montoya<sup>4</sup>, Michael Lee<sup>5</sup>, Abrahão Fontes Baptista<sup>2,6</sup>.

13. Group study in Health and functionality, Health Sciences Institute, Federal University of Bahia, Brazil
14. Graduate Program in Medicine and Health, Faculty of Medicine, Federal University of Bahia, Brazil
15. Laboratory for Health Research, Catholic University of Salvador, Brazil
16. Research Institute on Health Sciences, University of Balearic Islands, Palma de Majorca, Spain
17. Graduate School of Health, Discipline of Physiotherapy, University of Technology Sydney, Sydney Australia
18. Center for Mathematics, Computation and Cognition, Federal University of ABC, São Bernardo do Campo, Brazil

### **Author for correspondence:**

Abrahão Fontes Baptista, Centro de Matemática, Computação e Cognição, Universidade Federal do ABC, Rua Arcturus, 3 Bloco Delta-244, São Bernardo do Campo, SP CEP 09.606-070; Tel.: +55 11 2320-6270; Mobile: +55 71 9 6630-3941; Email: [a.baptista@ufabc.edu.br](mailto:a.baptista@ufabc.edu.br)

### **Declaration of interest**

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

## Resumo

**Objetivo:** Verificar a segurança, a viabilidade e os efeitos preliminares da adição de estimulação transcraniana (tDCS) e/ou periférica (PES) aos exercícios na dor, função e qualidade de vida de sujeitos com OA de joelho. **Método:** Vinte e sete sujeitos com OA de joelho foram distribuídos randomicamente em quatro grupos (tDCS*sham*+PES*active*), (tDCS*sham*+PES*sham*), (tDCS*active*+PES*active*), (tDCS*active*+PES*sham*). Cada grupo realizou cinco sessões diárias de estimulação elétrica antes dos exercícios e foram avaliados no baseline, pré-intervenção e pós-intervenção. Os desfechos analisados foram intensidade da dor (Escala Visual análoga), função dos membros inferiores (Western Ontario e McMaster Universities Osteoarthritis Index - WOMAC), limiar de dor à pressão (algometria) e qualidade de vida (SF-36). A resposta percebida dos participantes, o questionário de efeitos adversos e de cegamento foram aplicados na avaliação pós-intervenção. As comparações foram feitas através do teste de Friedman (intragrupos) e teste de Kruskal-Wallis (intergrupos), considerando  $\alpha \leq 5\%$ . **Resultados:** Houve redução da dor no grupo tDCS*active*+PES*active* [ $\chi^2(2) = 12,45, p < 0,00$ ] e a função melhorou no grupo tDCS*sham*+PES*active* [ $\chi^2(2) = 8,455, p < 0,01$ ] e no tDCS*active*+PES*active* [ $\chi^2(2) = 7,000, p < 0,03$ ]. O limiar de dor à pressão e a qualidade de vida não foram influenciados pelas intervenções. Os participantes toleraram a combinação de tDCS e PES sem registros de efeitos adversos clinicamente relevantes. **Conclusão:** Combinações de tDCS e PES são seguras para sujeitos com AO de joelho e podem potencializar o efeito terapêuticos dos exercícios na dor e na função. Os dados preliminares apoiam a progressão para um ensaio controlado aleatório duplo-cego.

## Introdução

A osteoartrite (OA) é uma degeneração articular multifatorial que comumente afeta os joelhos(1). Trata-se de uma afecção crônica com altas taxas de prevalência e incidência mundiais. Cerca de 18% das mulheres e 9,6% dos homens acima de 60 anos no mundo possuem OA(2). A dor persistente e a perda funcional são os principais sintomas nesta população(3). A dor crônica provoca adaptações neurais relacionadas à diminuição da plasticidade cerebral destes indivíduos(4).

Estudos eletrofisiológicos demonstraram que o cérebro dos sujeitos com OA de joelho possuem uma desinibição intracortical(5). Estas mudanças centrais diferem entre as doenças crônicas conferindo características particulares à cada condição como uma “assinatura cerebral” para a dor crônica. Baliki et al, 2011, verificaram mudanças funcionais distintas nos cérebros de indivíduos com OA, dor lombar e síndrome da dor complexa regional(6). As mudanças plásticas que estão associadas à diminuição da função caracterizam um fenômeno de plasticidade mal-adaptativa no sistema nervoso central.

Entre as estratégias para controlar a dor e influenciar a plasticidade mal-adaptativa, os exercícios terapêuticos têm um papel importante, com efeitos relevantes na intensidade da dor e na função física(7–11). Este fato se deve ao elevado potencial de reversão das mudanças plásticas decorrentes da dor crônica(12). Contudo, estes efeitos são observados no curto e médio prazo(8,10,13–16). A explicação para este achado pode residir na incapacidade dos exercícios em modularem as conexões no sistema nervoso com baixa plasticidade. Isto sugere que uma parcela dos indivíduos com OA de joelho pode não responder positivamente aos exercícios quando aplicados isoladamente, sendo recomendado o uso de terapias coadjuvantes.

A estimulação transcraniana por corrente direta (tDCS) e a estimulação elétrica periférica (PES) possuem efeito aditivo ao exercício na dor crônica. tDCS associada a exercícios foram mais efetivos na fibromialgia(17), lesão do sistema nervoso central(18) e na dor têmporo-mandibular(19) quando comparados ao exercícios isoladamente. Na OA de joelho, estudos piloto apontam resultados promissores de tDCS e exercícios na dor e função do membro inferior(20,21). Efeitos com maior magnitude também foram encontrados em sujeitos com OA de joelho que receberam PES e exercícios(22–26). Os benefícios terapêuticos destas técnicas são provavelmente decorrentes do aumento da excitabilidade do córtex motor primário (M1) e medula espinal.

A combinação de tDCS anódica e PES sensorial de baixa frequência pode resultar numa modulação ainda maior na magnitude na dor crônica quando comparadas às técnicas aplicadas isoladamente(27,28). É possível supor que a aplicação combinada de tDCS e PES



antes do exercício module a excitabilidade com maior efetividade quando comparado às técnicas isoladas, entretanto não há registros de ensaios que combinaram tDCS e PES na OA de joelho. Diante disto, este estudo piloto visa verificar a segurança, viabilidade e os efeitos preliminares da adição de tDCS combinada ou não a PES aos exercícios na dor, função e qualidade de vida de sujeitos com OA de joelho.

## **Materiais e Métodos**

Estudo piloto de um ensaio clínico randomizado duplo-cego registrado no Sistema Brasileiro de Registro de Ensaio Clínicos (REBEC): RBR:9d7c7b. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética de pesquisa em seres humanos do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia nº 1.378.100. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

### **Sujeitos**

Participaram sujeitos de ambos os sexos com idade igual ou superior a 50 anos com OA de joelho diagnosticados pelos critérios clínicos e radiológicos definidos pelo *American College of Rheumatology Society* como dor no joelho na maior parte dos dias do último mês, osteófitos na radiografia e dor ou dificuldade para sentar, levantar ou subir escadas(29). A dor crônica foi classificada através do *Chronic Pain Grade (CPG)*(30), sendo inclusos sujeitos com escore igual ou superior a 2. Foram excluídos os sujeitos com contraindicações para o uso de tDCS, tais como a presença de metais no crânio ou dispositivos implantados, história de epilepsia, gravidez e uso de fármacos que pudessem interferir na atividade elétrica cortical (anticonvulsivantes, antidepressivos e antipsicóticos). Sujeitos com doenças associadas à dor crônica como fibromialgia, artrite reumatóide, espondilite anquilosante, lúpus eritematoso sistêmico, fraturas na região do joelho, próteses de joelho, problemas lombares e comprometimento nervoso periférico foram excluídos. Os sintomas de ansiedade e depressão foram avaliados através da Escala *Hospital Anxiety and Depression (HAD)* que varia de “0” nenhum sintoma à “21” sintomas importantes(31). Esta escala foi utilizada para rastrear sujeitos com transtornos graves (17-21 pontos) e retirá-los da amostra. O processo de seleção foi realizado por um avaliador cego à randomização.

### **Procedimentos**

Os sujeitos foram distribuídos randomicamente em quatro grupos através de sorteio gerado por uma tabela de número randômicos ([www.randomization.com](http://www.randomization.com)). Os grupos foram

*tDCSsham+PESativa, tDCSsham+PESsham, tDCSativa+PESativa e tDCSativa+PESsham*. A randomização foi organizada em envelopes opacos numerados. Este procedimento foi realizado por um pesquisador não envolvido nos procedimentos de avaliação e intervenção do estudo. Todos os sujeitos receberam aplicação real(ativa) ou simulada (sham) de tDCS e PES combinados, por 20 minutos antes de iniciar o protocolo de exercícios. A intervenção foi realizada por cinco dias consecutivos no turno matutino. O protocolo de intervenção foi composto por dois momentos: 1) Eletroestimulação, realizada por fisioterapeuta cego aos desfechos clínicos. 2) Exercícios, realizado por outro fisioterapeuta cego ao grupo de eletroestimulação.

#### *tDCS*

Os sujeitos foram posicionados confortavelmente numa cadeira e as condutas claramente explicadas. Foi aplicado tDCS por 20 minutos com 2mA de amplitude, através de um estimulador próprio (Soterix, USA). Foram utilizados eletrodos de superfície de liga de silicone-carbono (7x5 cm) com esponja embebida em soro fisiológico. O ânodo foi colocado no córtex motor primário (M1) nas áreas C3 ou C4 do sistema 10/20 de EEG, contralateral ao joelho doloroso ou com maior intensidade de sintomas, no caso de dor bilateral. O cátodo foi posicionado na região supra-orbital contralateral (Fp1 ou Fp2 do sistema 10/20 de EEG). Nos grupos com *tDCSsham* os eletrodos foram posicionados, o aparelho foi ligado por 30 segundos e depois desligado, sendo mantidos por mais 19 minutos e 30 segundos.

#### *Estimulação periférica (PES)*

A PES foi realizada no joelho mais dolorido (Endophasys, KLD Produtos Médicos, Brasil). Para sintomas bilaterais foi considerado o joelho do membro inferior dominante. Foi utilizada uma corrente bifásica, simétrica, com pulso quadrado e duração de pulso de 250  $\mu$ s, por 20 minutos. Foram utilizados dois canais através de quatro eletrodos auto-adesivos 5x5cm, fixados na região anterior do joelho. *PESativa* foi realizada com frequência de 10Hz, com amplitude no nível sensorial sem evidenciar contrações ou fasciculações na região do joelho (avaliada visualmente).

#### *Exercícios*

Os exercícios utilizados foram descritos no protocolo deste piloto(32) e baseados no protocolo proposto por Bennel, Dobson and Hinman, 2014(33). Os exercícios foram realizados nos dois membros inferiores e direcionados para ganho de força de músculos relacionados com o joelho e quadril, além de descarga de peso. Os indivíduos foram monitorados pelo

fisioterapeuta durante a realização garantindo a execução correta dos movimentos com três séries de oito a 12 repetições cada.

### Desfechos

Os desfechos clínicos foram avaliados nos momentos *baseline*, pré e pós intervenção. A intensidade da dor no joelho mais dolorido (ou no joelho mais sintomático em casos de comprometimento bilateral) foi avaliada antes e após cada intervenção. O intervalo entre *baseline* e pré intervenção foi de 30 dias. A coleta pós intervenção foi realizada entre 48h e 72h após a quinta sessão. Sujeitos que faltaram ao menos uma sessão foram desligados do piloto.

#### *Desfechos primários*

Intensidade da dor, função dos membros inferiores e limiar de dor à pressão do joelho mais dolorido foram considerados os desfechos primários. A dor foi mensurada através da escala visual analógica (EVA) de 100 mm para dor ao caminhar no dia da avaliação sendo “0” para ausência de dor e “100” para a pior dor imaginável. A confiabilidade do EVA na OA foi demonstrado por Bellamy et al, 1997(34). A função dos membros inferiores foi avaliada através do Western Ontario e McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) que pode ser verificada pelo índice geral (24 itens, pontuação = 96) e pelos subdomínios de dor (5 itens, pontuação = 20), rigidez (2 itens, pontuação = 8) e função (17 itens, pontuação = 68). Foram considerados os valores percentuais do índice geral e subdomínios. O WOMAC é específico e confiável para osteoartrite de joelho(35).

O limiar de dor à pressão (LDP) foi obtido com auxílio do algômetro (Pain Diagnostics & Thermographic Corp., USA). Foram avaliadas as faces lateral (3 cm lateral ao ponto médio da borda lateral da patela) e medial (3 cm medial ao ponto médio da borda medial da patela) do joelho mais dolorido.

#### *Desfechos secundários*

A qualidade de vida foi avaliada através do questionário SF-36 composta por oito subdomínios: Capacidade funcional (CF), limitação por aspectos físicos (LF), Dor(DOR), Estado geral de saúde(EGS), Vitalidade(VIT), Aspectos sociais(AS), Saúde mental(SM), Aspectos emocionais(EMO)(36). Estes domínios variam de “0” totalmente comprometido à “100” nenhum comprometimento. A resposta percebida à terapia foi verificada na avaliação pós-intervenção usando uma escala Likert de 5 pontos variando de “0” nenhuma melhora a “5” melhora importante.

## Análise dos dados

As características clínicas e demográficas dos sujeitos foram apresentadas com os dados do *baseline* através de medianas e seus intervalos interquartis. Para as comparações intragrupo nos momentos *baseline*, *pré* e *pós intervenção* foi aplicado o teste de Friedman seguido do teste de múltiplas comparações de Dunn para verificar diferenças entre os momentos(37). A análise intergrupos foi realizada através do teste de Kruskal-wallis seguido do teste de múltiplas comparações de Dunn. Todas as análises foram realizadas no software GraphPad V.7, considerando  $\alpha \leq 5\%$ .

## Resultados

### *Sujeitos*

O fluxograma com a seleção, recrutamento e randomização baseado no *check list* CONSORT dos sujeitos está descrito na figura 1. Foram avaliados inicialmente 45 sujeitos, contudo, 10 não atendiam plenamente os critérios de inclusão e oito possuíam comorbidades que impediram a participação no estudo. Foram admitidos 27 sujeitos que foram alocados aleatoriamente nos grupos de tratamento e completaram todas as sessões e avaliações. A Tabela 1 apresenta as características demográficas e clínicas no *baseline* para os grupos de tratamento.

### *Segurança*

Não foram encontrados efeitos adversos clinicamente relevantes na avaliação *post-intervention*. Um participante do grupo *tDCSativa+PESativa* relatou único episódio de cefaléia após terceira sessão. Dois sujeitos do *tDCSsham+PESativa* relataram dor leve e edema no joelho mais dolorido na quarta e quinta sessão respectivamente devido a maior sobrecarga nos exercícios. Um participante do *tDCSativa+PESsham* relatou prurido leve após a terceira, quarta e quinta sessões sob o cátodo do tDCS. Não foram registradas desistências ou interrupções por efeitos adversos à tDCS e/ou PES. A eletroestimulação e os exercícios foram supervisionados por fisioterapeutas que monitoravam a dor e o desconforto durante ou imediatamente após o protocolo de intervenção.

### *Dor*

A intensidade da dor no joelho após sessões reduziu nos grupos *tDCSsham+PESativa* [ $\chi^2(2)=14,42, p=0,006$ ], *tDCSativa+PESativa* [ $\chi^2(2)=17,19, p=0,001$ ] e *tDCSsham+PESsham*

$[x^2(2)=12,34, p=0,01]$ , mas não houve efeito no grupo *tDCSativa+PESsham*  $[x^2(2)=8,54, p=0,07]$  (figura 2).

Ao considerar a dor nas avaliações antes e após o tratamento, apenas o grupo *tDCSativa+PESativa* teve redução significativa  $[x^2(2)=12,45, p<0,001]$ . A diferença foi verificada tanto nas comparações entre pós e pré intervenção ( $p < 0,005$ ) como também entre pós intervenção e baseline ( $p < 0,050$ ). Os demais grupos não apresentaram diferenças na dor após tratamento: *tDCSsham+PESativa*  $[x^2(2)=6,333, p=0,063]$ , *tDCSsham+PESsham*  $[x^2(2)=3,739, p=0,172]$  e *tDCSativa+PESsham*  $[x^2(2)=4,560, p=0,114]$  (figura 3A).

A melhora da dor foi considerada alta (>50%) ou moderada (>30%) por seis sujeitos (75%) do grupo *tDCSativa+PESativa*. Nos grupos *tDCSsham+PESativa* e *tDCSsham+PESsham* foram três (50%) e no grupo *tDCSativa+PESsham* foram dois (28,5%) (figura 4).

Entretanto, na comparação entre grupos a intensidade da dor foi semelhante no *baseline*  $[x^2(2)=4,720, p=0,194]$  e nos períodos pré  $[x^2(2)=6,450, p<0,092]$  e pós *intervenção*  $[x^2(2)=2,150, p<0,542]$ .

#### *Função dos membros inferiores*

A função dos membros inferiores aumentou significativamente no grupo *tDCSsham+PESativa*  $[x^2(2)=8,455, p<0,050]$  e no *tDCSativa+PESativa*  $[x^2(2)=7,000, p<0,050]$ . Em ambos os grupos a diferença foi observada entre *post-intervention* e o *baseline* ( $p \leq 0,028$  e  $p \leq 0,05$  respectivamente). O grupo *tDCSsham+PESsham* não influenciou a função dos membros inferiores  $[x^2(2)=3,739, p=0,172]$ , assim como o *tDCSativa+PESsham*  $[x^2(2)=4,560, p=0,1139]$  (figura 3B).

A função dos membros inferiores foi semelhante entre os grupos no *baseline*  $[x^2(2)=5,998, p<0,112]$ , *pre-intervention*  $[x^2(2)=2,967, p<0,397]$  e *post-intervention*  $[x^2(2)=2,738, p<0,439]$ .

#### *Limiar de Dor à Pressão*

O limiar de dor à pressão (LDP) na face medial (FM) do joelho mais dolorido não foi influenciado por nenhuma intervenção (*tDCSsham+PESativa*  $[x^2(2)=1,00, p<0,74]$ , *tDCSsham+PESsham*  $[x^2(2)=0,33, p<0,95]$ , *tDCSativa+PESativa*  $[x^2(2)=0,75, p<0,79]$  e *tDCSativa+PESsham*  $[x^2(2)=2,00, p<0,48]$ ). O mesmo aconteceu na face lateral (FL) do joelho mais dolorido (*tDCSsham+PESativa*  $[x^2(2)=2,33, p<0,42]$ , *tDCSsham+PESsham*  $[x^2(2)=4,26, p<0,13]$ , *tDCSativa+PESativa*  $[x^2(2)=1,00, p<0,65]$  e *tDCSativa+PESsham*  $[x^2(2)=1,14,$

$p < 0,62$ ]). No baseline, o LDP da FM dos grupos foram semelhantes [ $\chi^2(2)=1,915, p < 0,58$ ]. Nas avaliações pré-intervenção [ $\chi^2(2)=3,535, p < 0,31$ ] e pós-intervenção [ $\chi^2(2)=1,145, p < 0,76$ ] também não houve diferenças entre os grupos. Os dados referentes à LDP da FL não foram diferentes entre os grupos e estão descritos na tabela 2.

### *Qualidade de Vida*

Os grupos *tDCSsham+PESativa* e *tDCSativa+PESsham* não foi significativa em nenhum dos 8 domínios ( $p > 0,05$ ). Os grupos *tDCSsham+PESsham* e *tDCSativa+PESativa* apresentaram diferenças significantes apenas no domínio de capacidade funcional ( $p = 0,08$  e  $p = 0,04$ ) (figura 5).

### **Discussão**

Estimulação transcraniana e periférica antes dos exercícios são procedimentos seguros aplicados de forma isolada ou combinada, mas os dados piloto não apontam o grupo com maior tamanho de efeito na dor e na função de sujeitos com OA de joelho. Índícios de redução da dor com maior magnitude foram encontrados em sujeitos que receberam tDCS/PES ativa. Este achado apoia a hipótese deste estudo e pode ser explicado pelos efeitos neuromodulatórios do tDCS(38) e PES(39). tDCS/PES ativa tendem a ser mais efetivo em relação ao tDCS ou PES aplicados isoladamente por manter o córtex motor primário (M1) excitado por mais tempo(27).

Efeitos positivos também foram encontrados na função dos membros inferiores para os sujeitos que receberam PES ativa ou tDCS/PES ativa. Para os sujeitos que receberam tDCS ativa ou tDCS/PES simulada os efeitos na dor e na função não foram consistentes. Os achados preliminares na dor e na função são promissores e uma investigação mais robusta pode determinar o tamanho de efeito das diferentes combinações de tDCS/PES nesta população. Apesar disto, os achados clínicos sobre LDP e qualidade de vida não foram consistentes.

O LDP nas faces medial e lateral do joelho com OA apresentaram variabilidade elevada. Este fato diverge de estudos anteriores e dificulta a comparação entre os grupos. Neste piloto os sujeitos faziam uso de analgésicos, mas não foram monitorados ao longo da coleta. Como o uso analgésicos antes das avaliações de LDP pode alterar o resultado deste exame, será acrescentado no questionário de avaliação o registro do uso de medicamentos nas últimas 24 horas. Desta forma, será possível verificar de a variabilidade do LDP está associado ao uso de medicamento.

A qualidade de vida também apresentou alta variabilidade intra e intergrupo, dificultando a comparação neste piloto. Uma parcela da amostra apresentou dificuldade na

compreensão do SF36 e isto pode ter relação com a baixa escolaridade desses sujeitos. A aplicação da versão curta do SF36 pode minimizar a probabilidade de erros de interpretação.

Apesar dos achados inconsistentes na LDP e na qualidade de vida, a combinação tDCS e PES é uma inovação terapêutica que pode ser explorado. Eletroestimulações aplicadas de forma isolada ou combinadas antes dos exercícios não evidenciaram efeitos adversos e podem otimizar o efeito terapêutico dos exercícios na OA de joelho. Os dados disponíveis sobre segurança e viabilidade clínica ainda são escassos e este piloto visa suprir com achados preliminares. No presente piloto todos os sujeitos finalizaram o protocolo de intervenção. Os efeitos adversos registrados não impactaram nos desfechos clínicos, sendo os mais citados o prurido no local de estimulação, o cansaço muscular e o desconforto articular. Tais efeitos adversos são comumente descritos na literatura e não possuem relação com a descontinuidade do tratamento(41).

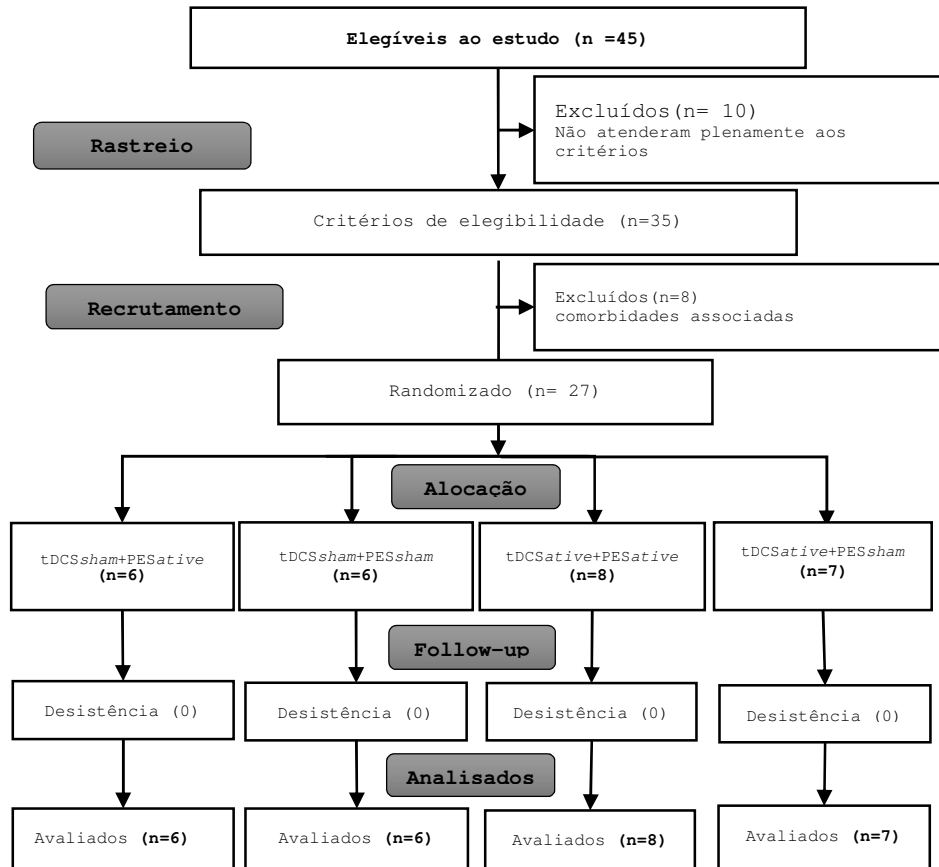
Este piloto fornece os primeiros dados de viabilidade e segurança para a adição de tDCS e EP aos exercícios na OA de joelho. Combinações de tDCS e EP são seguras para sujeitos com AO de joelho e podem potencializar o efeito terapêuticos dos exercícios na dor e na função. Os dados preliminares suportam a progressão para um ensaio clínico randomizado totalmente controlado e com acompanhamento mais longo que permita determinar o tamanho de efeito das diferentes combinações de tDCS e EP no tratamento da OA de joelho.

## Referências

1. Bennell KL, Hunter DJ, Hinman RS. Management of osteoarthritis of the knee. *BMJ*. 2012 Jul;345:e4934.
2. Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of Osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013 Feb;39(1):1–19.
3. Sá KN, Pereira C de M, Souza RC, Baptista AF, Lessa I. Knee pain prevalence and associated factors in a Brazilian population study. *Pain Med [Internet]*. 2011 Mar 1 [cited 2016 Dec 5];12(3):394–402. Available from: <http://painmedicine.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1111/j.1526-4637.2011.01063.x>
4. Fingleton C, Smart K, Moloney N, Fullen BM, Doody C. Pain sensitization in people with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage [Internet]*. 2015 Mar 4 [cited 2015 Mar 11]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25749012>
5. Tarragó M da GL, Deitos A, Brietzke AP, Vercelino R, Torres ILS, Fregni F, et al. Descending Control of Nociceptive Processing in Knee Osteoarthritis Is Associated With Intracortical Disinhibition: An Exploratory Study. *Medicine (Baltimore) [Internet]*. 2016 Apr [cited 2016 Dec 5];95(17):e3353. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201604260-00010>
6. Baliki MN, Schnitzer TJ, Bauer WR, Apkarian AV. Brain morphological signatures for chronic pain. *PLoS One [Internet]*. 2011 Jan [cited 2014 Oct 17];6(10):e26010. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3192794&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
7. Brosseau L, Taki J, Desjardins B, Thevenot O, Fransen M, Wells GA, et al. The Ottawa panel clinical practice guidelines for the management of knee osteoarthritis. Part two: strengthening exercise programs. *Clin Rehabil*. 2017 May;31(5):596–611.
8. Nguyen C, Lefèvre-Colau M-M, Poiraudeau S, Rannou F. Rehabilitation (exercise and strength training) and osteoarthritis: A critical narrative review. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016 Jun;59(3):190–5.
9. Brosseau L, Taki J, Desjardins B, Thevenot O, Fransen M, Wells GA, et al. The Ottawa panel clinical practice guidelines for the management of knee osteoarthritis. Part three: aerobic exercise programs. *Clin Rehabil*. 2017 May;31(5):612–24.
10. Bricca A, Juhl CB, Grodzinsky AJ, Roos EM. Impact of a daily exercise dose on knee joint cartilage - a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in healthy animals. *Osteoarthr Cartil*. 2017 Aug;25(8):1223–37.
11. Bartholdy C, Juhl C, Christensen R, Lund H, Zhang W, Henriksen M. The role of muscle strengthening in exercise therapy for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-regression analysis of randomized trials. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Aug;47(1):9–21.
12. Lluch Girbés E, Nijs J, Torres-Cueco R, López Cubas C. Pain Treatment for Patients With Osteoarthritis and Central Sensitization. *Phys Ther*. 2013 Jun;93(6):842–51.
13. Fransen M, McConnell S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2015 Jan [cited 2015 Oct 19];1:CD004376. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25569281>
14. Bennell KL, Buchbinder R, Hinman RS. Physical therapies in the management of osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015

- May;27(3):304–11.
15. Fransen M, McConnell S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee: a Cochrane systematic review. *Br J Sports Med*. 2015 Dec;49(24):1554–7.
  16. Regnaux J-P, Lefevre-Colau M-M, Trinquart L, Nguyen C, Boutron I, Brosseau L, et al. High-intensity versus low-intensity physical activity or exercise in people with hip or knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Nov 13];10:CD010203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26513223>
  17. Mendonca 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 Mar;10:68.
  18. Lee D, Lee Y, Kim H, Seo T. The effects of exercise training using transcranial direct current stimulation (tDCS) on breathing in patients with chronic stroke patients. *J Phys Ther Sci*. 2017 Mar;29(3):527–30.
  19. Oliveira LB, Lopes TS, Soares C, Maluf R, Goes BT, Sá KN, et al. Transcranial direct current stimulation and exercises for treatment of chronic temporomandibular disorders: a blind randomised-controlled trial. *J Oral Rehabil*. 2015 Oct;42(10):723–32.
  20. Ahn H, Woods AJ, Kunik ME, Bhattacharjee A, Chen Z, Choi E, et al. Efficacy of transcranial direct current stimulation over primary motor cortex (anode) and contralateral supraorbital area (cathode) on clinical pain severity and mobility performance in persons with knee osteoarthritis: An experimenter- and participant-bl. *Brain Stimul*. 2017 Sep;10(5):902–9.
  21. Chang W-J, Bennell KL, Hodges PW, Hinman RS, Young CL, Buscemi V, et al. Addition of transcranial direct current stimulation to quadriceps strengthening exercise in knee osteoarthritis: A pilot randomised controlled trial. Avenanti A, editor. *PLoS One*. 2017 Jun;12(6):e0180328.
  22. Pietrosimone BG, Saliba SA, Hart JM, Hertel J, Kerrigan DC, Ingersoll CD. Effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation and Therapeutic Exercise on Quadriceps Activation in People With Tibiofemoral Osteoarthritis. *J Orthop Sport Phys Ther*. 2011 Jan;41(1):4–12.
  23. Elboim-Gabyzon M, Rozen N, Laufer Y. Does neuromuscular electrical stimulation enhance the effectiveness of an exercise programme in subjects with knee osteoarthritis? A randomized controlled trial. *Clin Rehabil* [Internet]. 2013 Mar [cited 2015 Nov 23];27(3):246–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22952305>
  24. Mizusaki Imoto A, Peccin S, Gomes da Silva KN, de Paiva Teixeira LEP, Abrahão MI, Fernandes Moça Trevisani V. Effects of neuromuscular electrical stimulation combined with exercises versus an exercise program on the pain and the function in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Biomed Res Int*. 2013;2013:272018.
  25. Laufer Y, Shtraker H, Elboim Gabyzon M. The effects of exercise and neuromuscular electrical stimulation in subjects with knee osteoarthritis: a 3-month follow-up study. *Clin Interv Aging*. 2014 Jul;9:1153–61.
  26. Matsuse H, Hashida R, Takano Y, Omoto M, Nago T, Bekki M, et al. Walking Exercise Simultaneously Combined With Neuromuscular Electrical Stimulation of Antagonists Resistance Improved Muscle Strength, Physical Function, and Knee Pain in Symptomatic Knee Osteoarthritis: A Single-Arm Study. *J strength Cond Res*. 2017 Jan;31(1):171–80.
  27. Rizzo V, Terranova C, Crupi D, Sant'angelo A, Girlanda P, Quartarone A. Increased Transcranial Direct Current Stimulation After Effects During Concurrent Peripheral Electrical Nerve Stimulation. *Brain Stimul*. 2014 Jan;7(1):113–21.
  28. Schabrun SM, Chipchase LS, Zipf N, Thickbroom GW, Hodges PW. Interaction Between Simultaneously Applied Neuromodulatory Interventions in Humans. *Brain Stimul* [Internet]. 2013 Jul [cited 2016 Dec 6];6(4):624–30. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1935861X12001829>
  29. Altman RD. Osteoarthritis. Aggravating factors and therapeutic measures. *Postgrad Med*. 1986 Aug;80(2):150–63.
  30. Elliott AM, Smith BH, Smith WC, Chambers WA. Changes in chronic pain severity over time: the Chronic Pain Grade as a valid measure. *Pain* [Internet]. 2000 Dec 1 [cited 2017 Feb 7];88(3):303–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11068118>
  31. Castro MMC, Quarantini L, Batista-Neves S, Kraychete DC, Daltro C, Miranda-Scippa A. [Validity of the hospital anxiety and depression scale in patients with chronic pain.]. *Rev Bras Anestesiol*. 2006 Oct;56(5):470–7.
  32. Luz-Santos, Cleber , Camatti, Janine Ribeiro, Paixão, Alaf Barbosa, Sá, Kátia Nunes, Montoya, Pedro, Lee, Mitchael, Baptista A. Additive effect of tDCS combined with Peripheral Electrical Stimulation to an exercise program in pain control in knee osteoarthritis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*(in Press).
  33. Bennell KL, Dobson F, Hinman RS. Exercise in osteoarthritis: Moving from prescription to adherence. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2017 Apr 7];28(1):93–117. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24792947>
  34. Bellamy N. Osteoarthritis clinical trials: candidate variables and clinimetric properties. *J Rheumatol*. 1997 Apr;24(4):768–78.
  35. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* [Internet]. 1988 Dec [cited 2014 Dec 18];15(12):1833–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3068365>
  36. Ferreira PL. [Development of the Portuguese version of MOS SF-36. Part II --Validation tests]. *Acta Med Port*. 13(3):119–27.
  37. Dunn OJ. Multiple comparisons using rank sums. *Technometrics*. 1964;6(3):241–52.
  38. Di Lazzaro V, Ranieri F, Profice P, Pilato F, Mazzone P, Capone F, et al. Transcranial direct current stimulation effects on the excitability of corticospinal axons of the human cerebral cortex. *Brain Stimul* [Internet]. 2013 Jul [cited 2016 Dec 6];6(4):641–3. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1935861X1200160X>
  39. Andrews RK, Schabrun SM, Ridding MC, Galea MP, Hodges PW, Chipchase LS. The effect of electrical stimulation on corticospinal excitability is dependent on application duration: a same subject pre-post test design. *J Neuroeng Rehabil* [Internet]. 2013 Jun 10 [cited 2016 Dec 6];10(1):51. Available from: <http://jneuroengrehab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-0003-10-51>
  40. Schabrun SM, Jones E, Elgueta Cancino EL, Hodges PW. Targeting Chronic Recurrent Low Back Pain From the Top-down and the Bottom-up: A Combined Transcranial Direct Current Stimulation and Peripheral Electrical Stimulation Intervention. *Brain Stimul* [Internet]. 2014 May [cited 2017 Dec 20];7(3):451–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582372>
  41. Newberry SJ, FitzGerald J, SooHoo NF, Booth M, Marks J, Motala A, et al. Treatment of Osteoarthritis of the Knee: An Update Review. *Treatment of Osteoarthritis of the Knee: An Update Review*. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017.

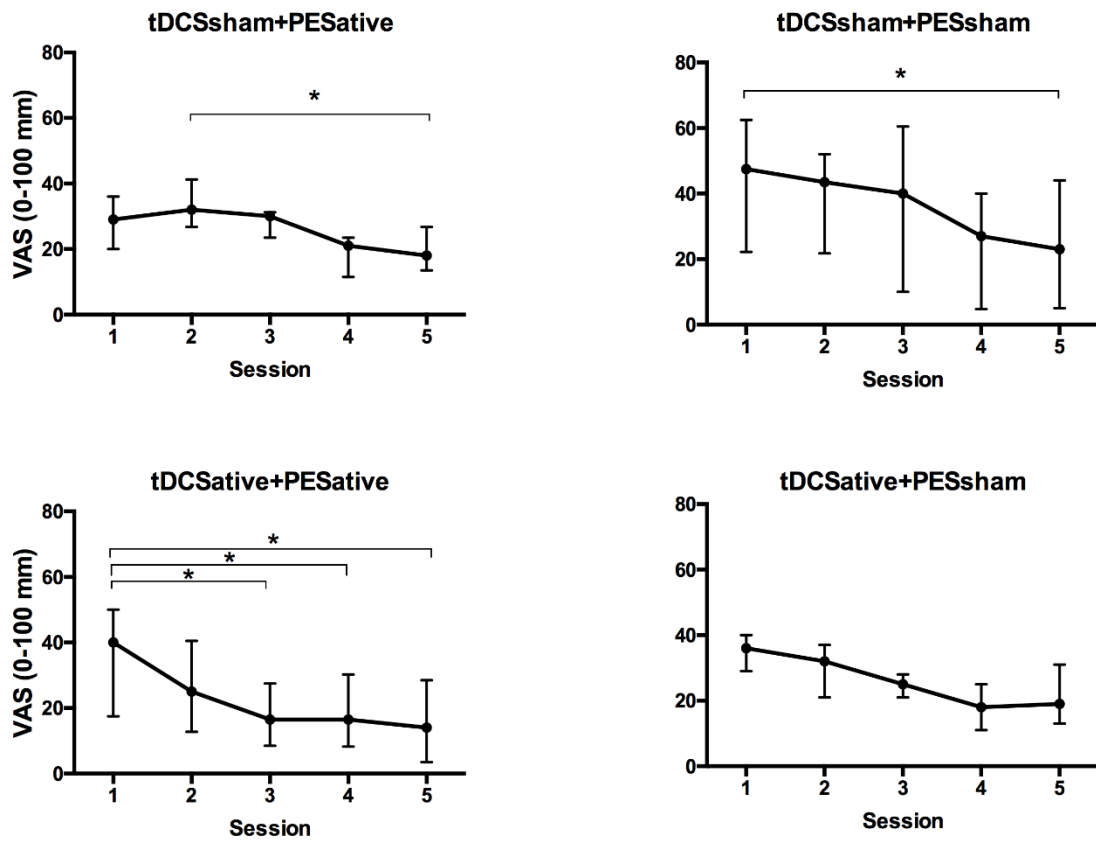




**Figura 1:** Fluxograma de seleção, recrutamento e randomização baseado no *check list* CONSORT dos participantes.

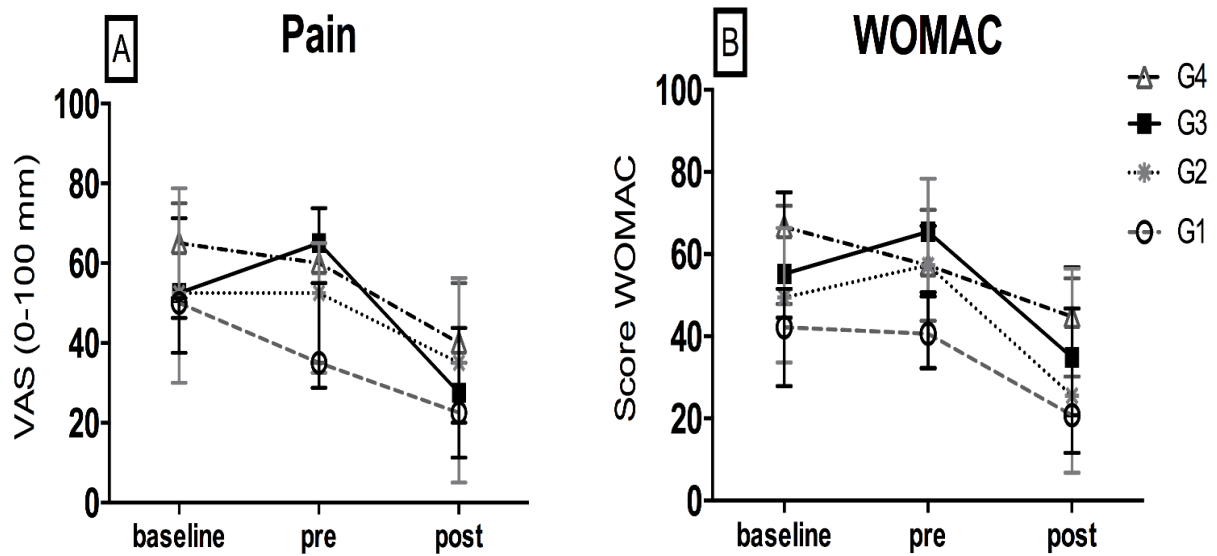
**Tabela 1:** Características demográficas e clínicas dos grupos de tratamento no baseline.

	tDCSsham +PESative n=6	tDCSsham +PESsham n=6	tDCSative +PESative n=8	tDCSative +PESsham n=7	<i>P value</i>
<b>Sexo</b> (mas/fem)	1/5	2/4	2/6	1/6	-
<b>Joelho mais dolorido</b> (esquerdo/direito)	2/4	2/4	3/5	4/3	-
<b>Escolaridade</b>					
até 3 anos	4	5	5	6	
entre 3 e 6 anos	2	1	2	-	
mais de 6 anos	-	-	1	1	
<b>Idade</b> (anos)	56 (54 - 68,7)	60 (54,5 - 66,7)	56 (52,2 - 60,2)	63,2 (60,1 - 65,2)	0,19
<b>Altura</b> (metros)	1,66 (1,62 - 1,71)	1,54 (1,48 - 1,71)	1,60 (1,52 - 1,78)	1,56 (1,48 - 1,64)	0,44
<b>Peso</b> (kg)	79,5 (60,5 - 87,2)	75,2 (67,6 - 78,5)	80,2 (69,9 - 97,2)	78,1 (76,5 - 81,5)	0,67
<b>Duração dos sintomas</b> (meses)	24,1 (12 - 144)	60 (21 - 102)	60 (39 - 132)	36 (24 - 68)	0,21
<b>Dor</b> (EVA, 0-100mm)	50,1 (37,5 - 51,2)	52,3 (30 - 78,7)	52,6 (46,2 - 71,2)	65,2 (65 - 75,5)	0,19
<b>WOMAC</b> (escore total)	42,7 (27,8 - 51,5)	49,1 (33,5 - 66,4)	55,2 (44,5 - 75)	66,6 (47,9 - 71,8)	0,11

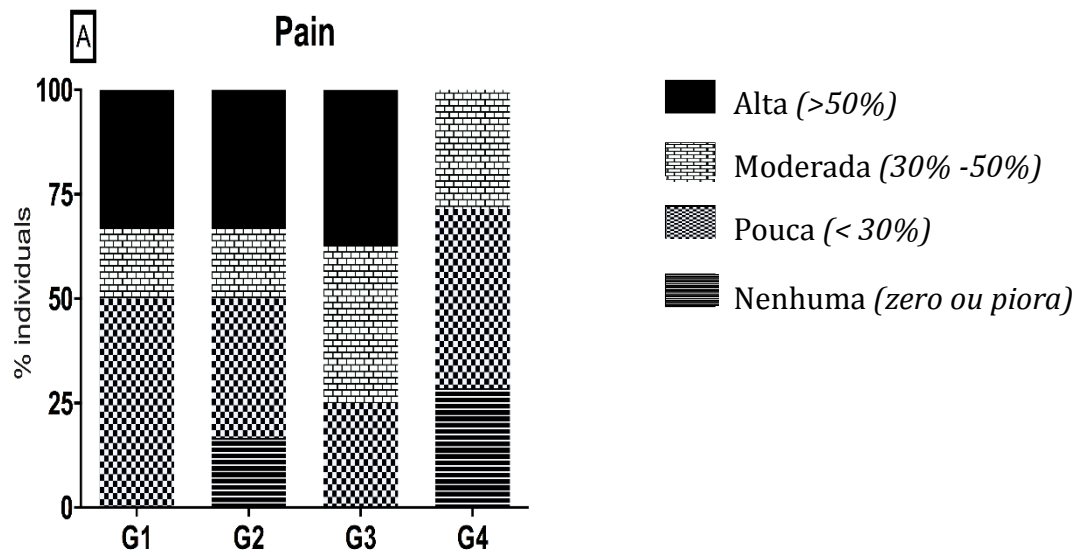


\* $p < 0,05$

**Figura 2:** Escore de dor mensurado ao final das sessões do protocolo de intervenção através do VAS (0-100mm). O grupo tDCS<sub>sham</sub>+PES<sub>ative</sub> foi diferente entre a 2<sup>o</sup>/5<sup>o</sup> sessões. O grupo tDCS<sub>sham</sub>+PES<sub>sham</sub> foi diferente entre 1<sup>o</sup>/5<sup>o</sup> sessões. O grupo tDCS<sub>ative</sub>+PES<sub>ative</sub> foi diferente entre as 1<sup>o</sup>/3<sup>o</sup>, 1<sup>o</sup>/4<sup>o</sup> e 1<sup>o</sup>/5<sup>o</sup> sessões. O grupo tDCS<sub>ative</sub>+PES<sub>sham</sub> não apresentou diferença entre as sessões.



**Figura 3:** Escores de Dor (figura 3A) e função dos membros inferiores (WOMAC) (figura 3B) avaliados nos momentos: Baseline, pré-intervenção (30 dias após) e pós-intervenção (48-72h após o tratamento) e apresentados através de medianas com seus intervalos interquartis. Todos os grupos realizaram exercícios com diferentes combinações de eletroestimulação: G1(tDCS<sub>sham</sub>+EP<sub>active</sub>), G2(tDCS<sub>sham</sub>+EP<sub>sham</sub>), G3(tDCS<sub>active</sub>+EP<sub>active</sub>) e G4(tDCS<sub>active</sub>+EP<sub>sham</sub>). O grupo G3 reduziu a dor após tratamento ( $p \leq 0,0005$ ) e os grupos G1 e G3 melhoraram a função após o tratamento com  $p \leq 0,0118$  e  $p \leq 0,0303$ , respectivamente.



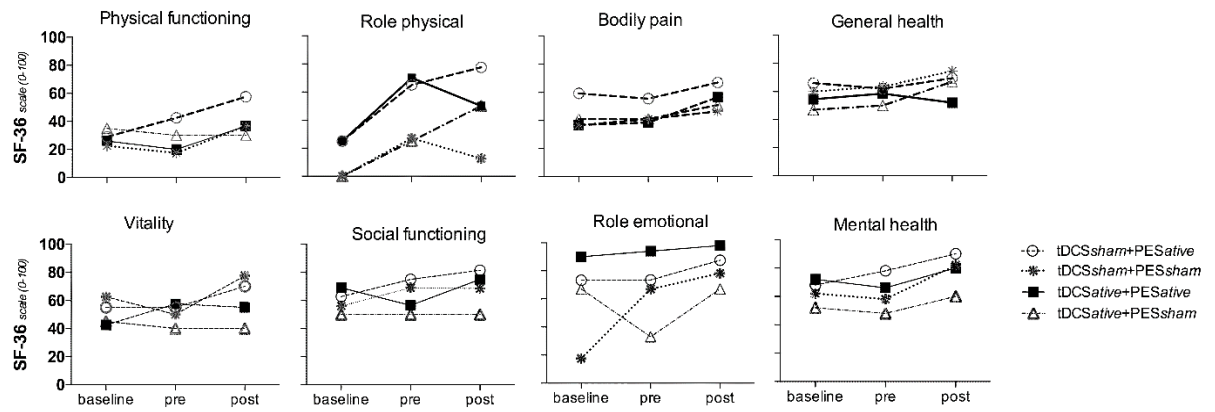
**Figura 4:** Porcentagem por grupo de indivíduos que apresentaram na avaliação pós-intervenção níveis de dor superiores a 50% foram considerados “alto”, entre 30 e 50% “moderado”, abaixo de 30% “pouco” e que não melhoraram ou agravaram “nenhuma”.

**Tabela 2:** Valores dos Limiares de dor à pressão (LDP) verificado através da algometria na face medial (FM) e face lateral (FL) do joelho mais dolorido no baseline, pré-intervenção e pós-intervenção.

Group	<b>LDP (median, 1<sup>o</sup>IQ – 3<sup>o</sup>IQ)</b>							
	<i>Baseline</i>		<i>Pre-intervention</i>		<i>Post-intervention</i>		Friedman test* (P value)	
	<i>FM</i>	<i>FL</i>	<i>FM</i>	<i>FL</i>	<i>FM</i>	<i>FL</i>	<i>FM</i>	<i>FL</i>
G1 tDCSsham+PESative	5,3 (3,1 – 8,2)	5,1 (3,5 – 9,1)	4,6 (2,4 – 8,7)	6,14 (2,5 – 9,6)	5,2 (4,2 – 9,1)	6,3 (4,8 – 12,2)	<b>1,00</b> (0,74)	<b>2,33</b> (0,42)
G2 tDCSsham+PESsham	10,4 (7,3 – 12,7)	10,0 (8,1 – 11,1)	9,0 (6,7 – 13,3)	7,8 (6,4 – 8,6)	9,1 (6,1 – 13,1)	9,6 (7,6 – 11,3)	<b>0,33</b> (0,95)	<b>4,26</b> (0,13)
G3 tDCSative +PESative	8,2 (5,6 – 9,1)	8,3 (5,8 – 10,2)	6,4 (4,6 – 8,9)	6,2 (4,4 – 10,2)	6,7 (4,2 – 9,8)	8,3 (5,9 – 12,9)	<b>0,75</b> (0,79)	<b>1,00</b> (0,65)
G4 tDCSative+PESsham	8,4 (2,7 – 11,4)	7,2 (2,5 – 10,5)	4,8 (2,1 – 7,3)	6,93 (5,3 – 10,1)	9,1 (3 – 11,2)	9,23 (5,5 – 10,9)	<b>2,00</b> (0,48)	<b>1,14</b> (0,62)
<b>K-W test** (P value)</b>	<b>1,915</b> (0,58)	<b>5,006</b> (0,17)	<b>3,535</b> (0,31)	<b>0,945</b> (0,81)	<b>1,145</b> (0,76)	<b>1,048</b> (0,78)	-	-

\* Friedman test – Verifica diferenças entre baseline, pre-intervention e post-intervention para cada grupo.

\*\* Kruskal-wallis (K-W) test – Verifica diferenças entre os grupos para cada momento de avaliação.



**Figura 5:** Performance dos 4 grupos de intervenção nos domínios da qualidade de vida (SF36). Não houve diferenças significantes entre baseline, pre e post-intervention para nenhum grupo nos 8 domínios.

## 5 DISCUSSÃO

Este estudo foi o primeiro a testar a aplicação combinada de tDCS e PES em sujeitos com joelho OA. Os dados preliminares revelam maiores reduções da dor em sujeitos que receberam tDCS e PES ativos. Achados com menor consistência estatística foram encontrados na função do joelho (WOMAC). tDCS e PES aplicados de forma individualizada influenciaram a dor com menor tamanho de efeito. Os dados preliminares são promissores e favorecem a hipótese deste estudo que idealizou resultados mais efetivos para o grupo que receber tDCS e PES ativos. Concomitantemente, não foram encontrados efeitos adversos significativos ou cognitivos. Os relatos de efeitos adversos não afetaram a continuidade do tratamento e não foram clinicamente relevantes. tDCS e PES são descritos como intervenções não-invasivas seguras e não possuem relatos de complicações físicas e/ou cognitivas. Contudo, a aplicação combinada pode gerar efeitos adversos novos não descritos na literatura. Os dados do estudo piloto demonstram que esta combinação é segura.

Estudos anteriores relatam a segurança e a efetividade do tDCS no controle da dor(24,25). Esta modalidade aumenta a atividade nas áreas cerebrais envolvidas no processando dor, facilitando os mecanismos descendentes de inibição da dor(26,27). Efeitos analgésicos também já foram descritos ao aplicar PES sensorial no joelho de sujeitos com OA. Idealizamos que a combinação de tDCS anódico no córtex motor primário (M1) e PES sensorial de baixa frequência (10Hz) no joelho seja a estratégia mais efetiva no controle da dor. Esta combinação possui respaldo na literatura científica ao reduzir os níveis de dor induzida por solução salina no joelho de jovens saudáveis. A OA atinge outro perfil populacional com sujeitos acima de 50 anos em condições crônicas. Apesar disto, acreditamos que o mecanismo de controle da dor seja o mesmo, pois as estruturas corticais que modulam a dor são as mesmas. A ressonância magnética funcional em indivíduos com OA de joelho revelou aumento da concentração cerebral regional fluxo sanguíneo em resposta à estimulação mecânica da dor em regiões cerebrais múltiplas, incluindo o cíngulo, insula, somatossensorial, orbitofrontal e cortices pré-frontais, thalamus, amígdala, hipocampo e putamen(28,29). Os resultados do nosso piloto apoiam o estudo de Rizzo et al 2014 ao demonstrar maior tamanho de efeito na aplicação combinada de tDCS e PES(22).

Em contrapartida, alguns estudos descobriram que tDCS anódico não melhoraram os resultados da dor clínica(30). Os achados do nosso estudo demonstrou baixo tamanho de efeito para o grupo que fez apenas tDCS. Cinco sessões podem ser uma subdosagem, e pode ter efeitos de tratamento limitados(28). No entanto, é importante notar que a eficácia de tDCS depende de



diferentes fatores, incluindo a intensidade e duração da estimulação, a polaridade do eletrodo, a área do cérebro alvo, eletrodo métodos de preparação e a população-alvo(31–34).

Nossos achados mostraram efeitos adversos compatíveis com outros estudos clínicos de tDCS e PES. Em nosso estudo, um pequeno número de participantes relataram sintomas leves de eventos adversos não graves e ninguém reclamou desses sintomas após completando as sessões. Nossas descobertas ainda são preliminares e devem ser interpretadas à luz das limitações do estudo. Primeiro, incluímos uma pequena amostra de adultos com joelho OA no estudo piloto. Esse pequeno tamanho de amostra pode não ter sido grande o suficiente para detectar algumas características associadas a um efeito positivo em qualquer um dos quatro grupos de tratamento, portanto, este estudo pode ter produzido resultado não significativo em algumas medidas clínicas. Em segundo lugar, às avaliações de acompanhamento foram no curto prazo e a eficácia a longo prazo do não pôde ser estabelecida.

## 6 CONCLUSÃO

Os dados preliminares deste trabalho permitem as seguintes conclusões:

1. A excitabilidade cortical do quadríceps entre sujeitos com OA de joelho e saudáveis são potencialmente distintas. O sujeito com OA de joelho tende a um desequilíbrio da excitabilidade entre os ventres musculares do quadríceps, pois a população de neurônios do córtex motor responsáveis pelo reto femoral, vasto medial e lateral se desorganizam gerando um assincronismo entre os ventres. Os dados suficientes para apoiar a plausibilidade desta hipótese, mas estes dados precisam ser confirmados com estudos futuros.
2. A aplicação de tDCS e PES ativos não representa risco adicional ao usuário. Os efeitos adversos são semelhantes a aplicação individualizada de tDCS ou PES. Aplicação combinada não acrescenta efeitos adversos além dos efeitos já descritos previamente na literatura. Portanto, a combinação pode ser mais efetivo para redução da dor e melhora da função sem representar risco adicional aos sujeitos com OA de joelho.
3. tDCS e PES ativos podem ser mais efetivos no controle da dor e melhora da função. O efeito excitatório do tDCS anódico aliado ao efeito inibitório do PES sensorial de baixa frequência parece gerar mais efeito na redução da dor. Os achados preliminares são promissores e devem ser averiguados ao final do ensaio clínico randomizado que encontra-se em andamento.

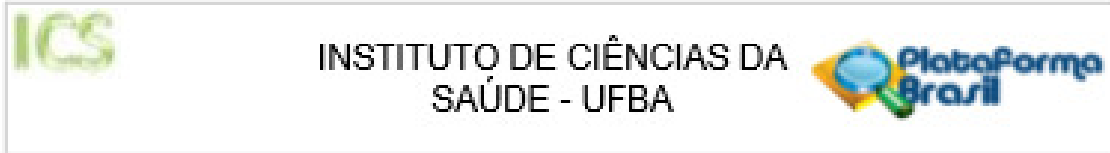
## 7. REFERÊNCIAS

1. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part II. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2008 Jan 1 [cited 2018 Jan 18];58(1):26–35. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.23176>
2. Hunter DJ, McDougall JJ, Keefe FJ. The symptoms of osteoarthritis and the genesis of pain. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2008 Aug 1 [cited 2018 Jan 18];34(3):623–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18687276>
3. MacLean CH, Knight K, Paulus H, Brook RH, Shekelle PG. Costs attributable to osteoarthritis. *J Rheumatol* [Internet]. 1998 Nov [cited 2016 Dec 5];25(11):2213–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9818666>
4. Jordan JM, Helmick CG, Renner JB, Luta G, Dragomir AD, Woodard J, et al. Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis Project. *J Rheumatol* [Internet]. 2007 Jan [cited 2018 Jan 18];34(1):172–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17216685>
5. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: New Insights. Part 1: The Disease and Its Risk Factors. *Ann Intern Med* [Internet]. 2000 Oct 17 [cited 2018 Jan 18];133(8):635. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00016>
6. Brandt KD, Dieppe P, Radin E. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Med Clin North Am* [Internet]. 2009 Jan [cited 2016 Dec 5];93(1):1–24, xv. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025712508001223>
7. Farrar JT. Chapter 56 The measurement and analysis of pain symptoms. In: *Handbook of clinical neurology* [Internet]. 2006 [cited 2017 Oct 18]. p. 833–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18808878>
8. Davis KD, Moayed M. Central Mechanisms of Pain Revealed Through Functional and Structural MRI. *J Neuroimmune Pharmacol* [Internet]. 2013 Jun 24 [cited 2018 Jan 18];8(3):518–34. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11481-012-9386-8>
9. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2018 Jan 18];10(9):895–926. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19712899>
10. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2012 Apr [cited 2018 Jan 18];64(4):465–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22563589>
11. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2014 Mar [cited 2018 Jan 18];22(3):363–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24462672>
12. Fransen M, McConnell S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee: a Cochrane systematic review. *Br J Sports Med*. 2015 Dec;49(24):1554–7.
13. Gruet M, Temesi J, Rupp T, Levy P, Verges S, Millet GY. Dynamics of corticospinal changes during and after high-intensity quadriceps exercise. *Exp Physiol* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2017 Apr 7];99(8):1053–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24907029>

14. Bennell KL, Dobson F, Hinman RS. Exercise in osteoarthritis: Moving from prescription to adherence. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2017 Apr 7];28(1):93–117. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24792947>
15. Chipchase LS, Schabrun SM, Hodges PW. Corticospinal excitability is dependent on the parameters of peripheral electric stimulation: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2011 Sep [cited 2016 Dec 6];92(9):1423–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21620374>
16. Chipchase LS, Schabrun SM, Hodges PW. Peripheral electrical stimulation to induce cortical plasticity: a systematic review of stimulus parameters. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2016 Dec 6];122(3):456–63. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245710006103>
17. Schabrun SM, Chipchase LS, Zipf N, Thickbroom GW, Hodges PW. Interaction between simultaneously applied neuromodulatory interventions in humans. *Brain Stimul* [Internet]. 2013 Jul [cited 2015 Jun 12];6(4):624–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23088854>
18. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul* [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2018 Jan 18];1(3):206–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20633386>
19. Antal A, Terney D, Kühnl S, Paulus W. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2010 May 1 [cited 2018 Jan 18];39(5):890–903. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20471549>
20. DaSilva AF, Mendonca ME, Zaghi S, Lopes M, DosSantos MF, Spierings EL, et al. tDCS-Induced Analgesia and Electrical Fields in Pain-Related Neural Networks in Chronic Migraine. *Headache J Head Face Pain* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2018 Jan 18];52(8):1283–95. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1526-4610.2012.02141.x>
21. Fregni F, Pascual-Leone A. Technology Insight: noninvasive brain stimulation in neurology—perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat Clin Pract Neurol* [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2018 Jan 18];3(7):383–93. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ncpneuro0530>
22. Rizzo V, Terranova C, Crupi D, Sant'angelo A, Girlanda P, Quartarone A. Increased Transcranial Direct Current Stimulation After Effects During Concurrent Peripheral Electrical Nerve Stimulation. *Brain Stimul*. 2014 Jan;7(1):113–21.
23. Schabrun SM, Chipchase LS, Zipf N, Thickbroom GW, Hodges PW. Interaction Between Simultaneously Applied Neuromodulatory Interventions in Humans. *Brain Stimul* [Internet]. 2013 Jul [cited 2016 Dec 6];6(4):624–30. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1935861X12001829>
24. Chang W-J, Bennell KL, Hodges PW, Hinman RS, Liston MB, Schabrun SM. Combined exercise and transcranial direct current stimulation intervention for knee osteoarthritis: protocol for a pilot randomised controlled trial. *BMJ Open* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Dec 24];5(8):e008482. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4550738&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
25. Ahn H, Woods AJ, Kunik ME, Bhattacharjee A, Chen Z, Choi E, et al. Efficacy of transcranial direct current stimulation over primary motor cortex (anode) and contralateral supraorbital area (cathode) on clinical pain severity and mobility performance in persons with knee osteoarthritis: An experimenter- and participant-bl. *Brain Stimul*. 2017 Sep;10(5):902–9.
26. Garcia-Larrea L, Peyron R. Motor cortex stimulation for neuropathic pain: From phenomenology to mechanisms. *Neuroimage* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2018 Jan 17];37:S71–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811907004776?via%3Dihub>
27. Maarrawi J, Peyron R, Mertens P, Costes N, Magnin M, Sindou M, et al. Motor cortex stimulation for

- pain control induces changes in the endogenous opioid system. *Neurology* [Internet]. 2007 Aug 28 [cited 2018 Jan 17];69(9):827–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17724284>
28. Gwilym SE, Keltner JR, Warnaby CE, Carr AJ, Chizh B, Chessell I, et al. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2009 Sep 15 [cited 2018 Jan 17];61(9):1226–34. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.24837>
  29. Baliki MN, Schnitzer TJ, Bauer WR, Apkarian AV. Brain morphological signatures for chronic pain. *PLoS One* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Oct 17];6(10):e26010. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3192794&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  30. Souto G, Borges IC, Goes BT, de Mendonça ME, Gonçalves RG, Garcia LB, et al. Effects of tDCS-induced motor cortex modulation on pain in HTLV-1: a blind randomized clinical trial. *Clin J Pain* [Internet]. 2014 Sep [cited 2018 Jan 17];30(9):809–15. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002508-201409000-00009>
  31. Luedtke K, Rushton A, Wright C, Juergens TP, Mueller G, May A. Effectiveness of anodal transcranial direct current stimulation in patients with chronic low back pain: Design, method and protocol for a randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Oct 20];12(1):290. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3339335&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  32. Mori F, Codecà C, Kusayanagi H, Monteleone F, Buttari F, Fiore S, et al. Effects of anodal transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Pain* [Internet]. 2010 May [cited 2015 Dec 16];11(5):436–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018567>
  33. Medeiros LF, de Souza ICC, Vidor LP, de Souza A, Deitos A, Volz MS, et al. Neurobiological Effects of Transcranial Direct Current Stimulation: A Review. *Front Psychiatry* [Internet]. 2012 [cited 2016 Dec 6];3:110. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23293607>
  34. Hendy AM, Kidgell DJ. Anodal-tDCS applied during unilateral strength training increases strength and corticospinal excitability in the untrained homologous muscle. *Exp brain Res* [Internet]. 2014 Oct [cited 2015 Jun 12];232(10):3243–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24942703>

## ANEXO C



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Efeito da estimulação elétrica no crânio e na coxa junto com exercícios na artrose de joelho

**Pesquisador:** Abrahão Fontes Baptista

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 40582715.7.0000.5662

**Instituição Proponente:** Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia

**Patrocinador Principal:** MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.378.100

**Apresentação do Projeto:**

A osteoartrite (OA) de joelho é uma doença com grande impacto na função e qualidade de vida dos indivíduos. Exercícios terapêuticos têm sido usados para tratar a dor e função, porém seus resultados são apenas a curto prazo. É possível que este resultado insatisfatório seja devido às mudanças plásticas que ocorrem no cérebro na presença de dor crônica. Isto faria com que a correção dos padrões de movimentos e aquisições de valências como força e resistência muscular, que podem ser atingidos pelos exercícios, sejam parcialmente impedidos por um cérebro com baixa capacidade plástica. Atualmente são desconhecidas as consequências da OA de joelho na excitabilidade e no mapeamento cortical do quadríceps, um músculo que apresenta-se em disfunção nesta doença. Também não se sabe o quanto pode ser efetiva a combinação dos exercícios com estratégias eletroterapêuticas que possam aumentar a plasticidade cerebral cortical nesta condição.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Primário:** Determinar se há efeito em se adicionar ETCC a um programa de exercícios supervisionados e eletroestimulação do músculo quadríceps para reduzir a dor e melhorar a função e a qualidade de vida em indivíduos com dor crônica por OA de joelho.

**Endereço:** Miguel Calmon

**Bairro:** Vale do Canela

**UF:** BA

**Telefone:** (71)3283-8061

**Município:** SALVADOR

**CEP:** 40.110-902

**E-mail:** cep.ics@outlook.com



INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE - UFBA



Continuação do Parecer: 1.370.100

Justificativa de Ausência	TCLE OA x estimulação elétrica.docx	10/02/2015 22:01:46		Aceito
Outros	carta de anuencia.pdf	14/01/2015 11:55:15		Aceito
Declaração de Pesquisadores	FOMENTO CNPQ.pdf	19/12/2014 12:16:19		Aceito
Folha de Rosto	FOLHA DE ROSTO.pdf	19/12/2014 12:15:44		Aceito
Outros	EQUIPE DETALHADA.jpg	12/12/2014 14:59:38		Aceito
Outros	Termo de responsabilidade e compromisso.jpg	11/12/2014 17:39:10		Aceito
Outros	Carta de encaminhamento.jpg	11/12/2014 17:38:53		Aceito
Outros	Declaração de confidencialidade.jpg	11/12/2014 17:38:33		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SALVADOR, 21 de Dezembro de 2015

---

Assinado por:  
ANA PAULA CORONA  
(Coordenador)

Endereço: Miguel Calmon

Bairro: Vale do Carvão

CEP: 40.110-902

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-8051

E-mail: cep.ics@outlook.com

## ANEXO D



9006333988003988

**TERMO DE ACEITAÇÃO DE APOIO FINANCEIRO  
A PROPOSTA DE NATUREZA CIENTÍFICA, TECNOLÓGICA E/OU DE INOVAÇÃO**

Processo: 4484002014-7

Título do Projeto: Osteoartrite de joelho: efeito da eletroestimulação transcutânea associada a exercícios na dor, função e representação cortical

Instituição de Vínculo: Universidade Federal da Bahia/UFBA-SA

CNPq: 15180714000104

Instituição de Execução: Universidade Federal da Bahia

CNPq: 15180714000104

Chamada: MCT/CNPq/Universal 14/2014 - Faixa C - até R\$ 120.000,00

Eu, Abrahão Fontes Baptista, 958.340.237-88, declaro conhecer, concordar e atender integralmente às exigências Nº CPF (ou PASSAPORTE, se estrangeiro) da Chamada acima especificada e às Condições Gerais para Apoio Financeiro que regem a concessão dos recursos especificados abaixo:

**AJÚLIO FINANCEIRO**

Capital: R\$ 88.300,00

Valor Global: R\$ 88.300,00

**Tenho ciência**

a) de que o prazo para utilização dos recursos financeiros começa a vigorar a partir da data da assinatura deste Termo de Aceitação, pelo período constante na Chamada correspondente; e

b) das disposições legais e procedimentos para a adequada utilização de recursos financeiros e a correta prestação de contas (Manual de Utilização de Recursos Financeiros e Prestação de Contas).

**1. DA CONCESSÃO:**

1.1. Ao aceitar o apoio financeiro, o BENEFICIÁRIO declara formalmente:

a) dedicar-se às atividades pertinentes à proposta aprovada;

b) observar o disposto nas Leis nº 8.888/93 e nº 10.973/04, nos Decretos nº 93.873/88 e nº 5.563/05 e na Lei nº 8.112/90, no que couber, bem como os demais instrumentos legais pertinentes;

c) conhecer o Protocolo de Cooperação Técnica firmado entre a instituição de execução do projeto/plano de trabalho e o CNPq, publicado no Diário Oficial da União;

d) conhecer e cumprir as exigências da Chamada à qual a proposta está relacionada, como também as normas do CNPq, ora em validade, relativas à modalidade de apoio financeiro aprovado, desde que a eventual mudança dessas normas não afeta, altera ou incide sobre o presente documento, exceto quando proposta pelo CNPq e formalmente aceita pelo BENEFICIÁRIO;

e) possuir anuência formal da instituição de execução do projeto/plano de trabalho, seja sob a forma de vínculo empregatício ou funcional ou, na ausência desta, sob a forma de declaração de autoridade institucional competente, segundo modelo disponível na página do CNPq na Internet;

f) dispor das autorizações legais cabíveis de instituições como Instituto Brasileiro de Meio Ambiente - IBAMA, Fundação do Nacional do Índio - FUNAI, Comitê de Ética na Pesquisa - CEP, Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, das Comissões de Ética em pesquisa com animais, Comissão Nacional de Energia Nuclear - CNEN e outras, no caso em que a natureza do projeto, as exigir;

g) manter os documentos referidos nas alíneas "e" e "f" em seu poder até cinco anos após a aprovação final das contas do CNPq



cumpridas todas as condições previstas neste instrumento e nas normas aplicáveis.

6.6. O descumprimento de qualquer condição constante deste instrumento e a inobservância de dispositivos legais aplicáveis implicará o encerramento imediato do apoio financeiro aprovado e obrigará o BENEFICIÁRIO a ressarcir integralmente o CNPq de todas as despesas realizadas, atizadas nos termos da legislação, sem prejuízo da aplicação de penalidades cabíveis.

6.6.1. A recusa ou omissão do BENEFICIÁRIO, quanto ao ressarcimento de que trata este item, ensejará a consequente abertura de tomada de contas especial e a decorrente inscrição do BENEFICIÁRIO a débito no Cadastro de Inadimplência Institucional - CADIN e do Tesouro Nacional.

6.7. O BENEFICIÁRIO reconhece que ao CNPq compete exercer a autoridade normativa de controle e fiscalização sobre a execução do projeto/plano de trabalho, bem como assumir ou transferir a responsabilidade pela mesma, no caso de paralisação ou de fato relevante que venha a ocorrer, de modo a evitar a descontinuidade das atividades.

## 7. ACEITE

Declaro ainda que li e aceitei integralmente os termos deste documento, comprometendo-me a cumpri-los fielmente, não podendo, em nenhuma hipótese, alegar desconhecimento.

Termo de aceite registrado eletronicamente por meio de internet junto ao CNPq, pelo agente receptor (00.0.2.00@n056.cnpq.br), mediante uso de senha pessoal do Beneficiário em 19/11/2014, original do número IP 200.130.33.70(200.130.33.70) e número de controle 2347649123476491:1508529900-3616328915.

Para visualizar este documento novamente ou o PDF assinado digitalmente, acesse: <http://efomento.cnpq.br/efomento/termo?numeroAcesso=600600968000388>

**ANEXO E**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
 Grupo de pesquisa em dinâmica neuromusculoesquelética  
 Laboratório de eletroestimulação funcional

Nº Sujeito: \_\_\_\_\_

**IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA**

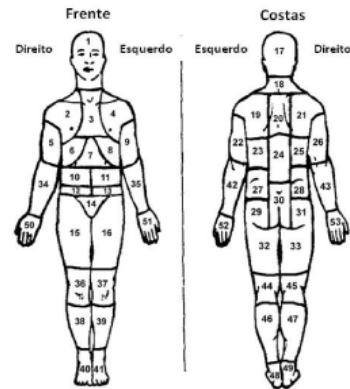
Nome: \_\_\_\_\_  
 Data da avaliação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Número de contato:(\_\_\_\_)\_\_\_\_\_/ (\_\_\_\_)\_\_\_\_\_  
 E-mail (opcional): \_\_\_\_\_  
 Sexo: ( )♀ ( )♂ Idade: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_  
 Joelho Mais dolorido: ( ) direito ( ) esquerdo ( ) ambos *aplicar eletroestimulação no lado dominante*

**CRITÉRIOS DE SELEÇÃO**

**CRITÉRIO DE INCLUSÃO**

- **DN: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ >50anos < 75 anos**
- No último mês, quantos dias você sentiu dor? (*por favor circule a melhor resposta*)
  - ( ) 1-7 dias
  - ( ) 8-14 dias
  - ( ) 15-21 dias
  - ( ) 22-28 dias
  - ( ) 29-31 dias
- **Você já fez cirurgia no joelho? ( ) Sim ( ) Não**
- Sentiu dor no joelho na maior parte dos dias no último mês: ( ) Sim ( ) Não
- Fez radiografia no joelho? ( ) Sim ( ) Não
- Tem dor ou dificuldade em levantar de uma cadeira ou subir escadas?  
 ( ) Sim ( ) Não
- Há quanto tempo você vem sentido dor no joelho? \_\_\_\_\_ meses.

*No mapa abaixo, marque onde você sente dor.  
 Coloque um X onde a dor é pior.*



**Questionário de Segurança para aplicação da Estimulação Magnética Transcraniana**

<b>Você:</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
<b>Já apresentou quadro epilético, ou já teve convulsões?</b>		
Possui alguém na família que já apresentou quadro epilético, ou já teve convulsões?		
<b>Está ou esteve com dor de cabeça intensa ou frequente nos últimos dias?</b>		
<b>Já teve perda de consciência sem motivo claro? Se sim, descreva ao final do questionário em que ocasião.</b>		
Já sofreu algum trauma/pancada na cabeça em que teve perda de consciência?		
<b>Apresenta algum tipo de material metálico (clipe, projétil de arma de fogo ou fragmento de qualquer outra estrutura metálica) implantado em sua cabeça, ou em qualquer outro lugar (exceto na boca)?</b>		
<b>Tem algum tipo de implante/aparelho/dispositivo médico implantado em seu corpo, tal como marca passo cardíaco?</b>		
Tem problemas de audição e/ou usa implante coclear?		
Está grávida ou é sexualmente ativa e não tem certeza sobre a possibilidade de estar grávida?		
Está tomando algum tipo de medicamento com ação conhecida no sistema nervoso? Se sua resposta for sim, por favor listar ao final do questionário os medicamentos.		
Já foi submetido a uma avaliação por Estimulação Magnética Transcraniana e apresentou alguma reação adversa?		
<b>Já foi submetido a uma seção de ressonância magnética e apresentou alguma reação adversa?</b>		

Caso você tenha respondido SIM a alguma das questões, por favor, descreva melhor a situação:

---



---

Você foi diagnosticado com alguma das seguintes condições? *Se sim, por favor circule qual.*

**Você pode marcar mais do que uma resposta se precisar.**

- ( ) Osteoporose ( ) Fibromialgia ( ) Neuropatia periférica ( ) Espondilite anquilosante  
 ( ) Fraturas ( ) Artrite reumatóide ( ) Problemas importantes na região lombar ou membros inferiores

Se você marcou uma das respostas acima, por favor, especifique quando foi feito o diagnóstico e se há mais alguma informação importante.

---



---

Você tem alguma outra doença ou alteração na sua saúde?

---



---

Se você respondeu *Sim*, por favor, liste que cirurgia foi e quando ela aconteceu.

---



---

### Escala de graduação da dor crônica (CGP)

Para as seguintes questões abaixo, em uma escala de 0-10, por favor circule somente um número:

#### ESCORE 1 - INTENSIDADE DA DOR

1. Como você graduaria a sua dor em uma escala de 0-10 neste momento, isto é, agora, onde 0 é “nenhuma dor” e 10 “a pior que poderia ser”?

EVA: \_\_\_\_\_

2. Nos últimos seis meses, quanto intensa foi a sua pior dor graduada em uma escala de 0-10, onde 0 é “nenhuma dor” e 10 “o pior que poderia ser”?

EVA: \_\_\_\_\_

3. Nos últimos seis meses, em média, quanto intensa foi a sua dor graduada em uma escala de 0-10, onde 0 é “nenhuma dor” e 10 “o pior que poderia ser”?

EVA: \_\_\_\_\_

MÉDIA:  $1+2+3/3$  \_\_\_\_\_ X 100= \_\_\_\_\_

4. Quantos dias nos últimos seis meses você esteve afastado(a) das suas atividades usuais (trabalho, escola e atividades domésticas) por causa da dor?

0-6 dias

7-14 dias

15-30 dias

31 dias ou mais

#### ESCORE 2 - INCAPACIDADE

5. Nos últimos seis meses, quanto a dor interferiu nas suas atividades de vida diária, graduando em uma escala de 0-10, sendo 0 “nenhuma interferência” e 10 “não pude fazer a atividade”?

EVA: \_\_\_\_\_

6. Nos últimos seis meses, quanto a dor mudou a sua capacidade de estar envolvido(a) com atividades de lazer, sociais ou familiares, onde 0 é “nenhuma mudança” e 10 “mudança extrema”?

EVA: \_\_\_\_\_

7. Nos últimos seis meses, quanto a dor mudou a sua habilidade de trabalhar (incluindo trabalhos domiciliares), onde 0 é “nenhuma mudança” e 10 “mudança extrema”?

EVA: \_\_\_\_\_

MÉDIA:  $5+6+7/3$  \_\_\_\_\_ X 100= \_\_\_\_\_

#### ESCORE 3 - TEMPO DE INCAPACIDADE

MÉDIA: DIAS AFASTADOS / ESCORE 2

#### Classificação:

- ( ) Grau 0 = nenhuma dor  
 ( ) Grau I = Baixa incapacidade e baixa intensidade da dor  
 ( ) Grau II = Baixa incapacidade e alta intensidade da dor  
 ( ) Grau III = Alta incapacidade e alta intensidade da dor  
 ( ) Grau IV = Alta invalidez e dor severa

#### Atenção:

Admitir apenas os sujeitos com CGP acima de 2

## ANEXO F



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
 INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
 Grupo de pesquisa em dinâmica neuromusculoesquelética  
 Laboratório de eletroestimulação funcional

Nº Sujeito: \_\_\_\_\_

**Índice de osteoartrite das Universidades de Western Ontario e McMaster (WOMAC)**

Por favor gradue as atividades em cada categoria de acordo com a escala de dificuldade:  
 0 = Nenhuma/ 1 = Pouca/ 2 = Moderada/ 3 = Alta/ 4 = Extrema

<b>Dor</b>	1. Andando	0	1	2	3	4
	2. Subindo escadas	0	1	2	3	4
	3. Noturna	0	1	2	3	4
	4. Em repouso	0	1	2	3	4
	5. Ao jogar peso na perna	0	1	2	3	4
<b>Rigidez</b>	1. Rigidez matinal	0	1	2	3	4
	2. Rigidez ocorrendo durante o dia	0	1	2	3	4
<b>Função física</b>	1. Descendo escada	0	1	2	3	4
	2. Subindo escadas	0	1	2	3	4
	3. Levantando da posição sentada	0	1	2	3	4
	4. Ficar de pé	0	1	2	3	4
	5. Indo para o chão	0	1	2	3	4
	6. Andando em uma superfície plana	0	1	2	3	4
	7. Entrando ou saindo de um carro	0	1	2	3	4
	8. Indo fazer compras	0	1	2	3	4
	9. Calçando meias	0	1	2	3	4
	10. Deitando na cama	0	1	2	3	4
	11. Tirando as meias	0	1	2	3	4
	12. Levantando da cama	0	1	2	3	4
	13. Entrando e saindo do banheiro	0	1	2	3	4
	14. Sentando	0	1	2	3	4
	15. Sentando e levantando do vaso sanitário	0	1	2	3	4
	16. Atividades domésticas pesadas	0	1	2	3	4
	17. Atividades domésticas leves	0	1	2	3	4

Score total: \_\_\_\_\_ / 96 = \_\_\_\_\_ %

## ANEXO G



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
 INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
 Grupo de pesquisa em dinâmica neuromusculoesquelética  
 Laboratório de eletroestimulação funcional

N° Sujeito: \_\_\_\_\_

**Escala HAD para avaliação do nível de ansiedade e depressão**

Assinale com "X" a alternativa que melhor descreve a sua resposta a cada questão.

<b>[A] 1 - Eu me sinto tenso(a) ou contraído(a):</b>			
<input type="checkbox"/> a maior parte do tempo [3]	<input type="checkbox"/> boa parte do tempo [2]	<input type="checkbox"/> de vez em quando [1]	<input type="checkbox"/> nunca [0]
<b>[D] 2 - Eu ainda sinto que gosto das mesmas coisas de antes:</b>			
<input type="checkbox"/> sim, do mesmo jeito que antes [0]	<input type="checkbox"/> não tanto quanto antes [1]	<input type="checkbox"/> só um pouco [2]	<input type="checkbox"/> já não consigo ter prazer em nada [3]
<b>[A] 3 - Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:</b>			
<input type="checkbox"/> sim, de jeito muito forte [3]	<input type="checkbox"/> sim, mas não tão forte [2]	<input type="checkbox"/> um pouco, mas isso não me preocupa [1]	<input type="checkbox"/> não sinto nada disso [0]
<b>[D] 4 - Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:</b>			
<input type="checkbox"/> do mesmo jeito que antes [0]	<input type="checkbox"/> atualmente um pouco menos [1]	<input type="checkbox"/> atualmente bem menos [2]	<input type="checkbox"/> não consigo mais [3]
<b>[A] 5 - Estou com a cabeça cheia de preocupações:</b>			
<input type="checkbox"/> a maior parte do tempo [3]	<input type="checkbox"/> boa parte do tempo [2]	<input type="checkbox"/> de vez em quando [1]	<input type="checkbox"/> raramente [0]
<b>[D] 6 - Eu me sinto alegre:</b>			
<input type="checkbox"/> nunca [3]	<input type="checkbox"/> poucas vezes [2]	<input type="checkbox"/> muitas vezes [1]	<input type="checkbox"/> a maior parte do tempo [0]
<b>[A] 7 - Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:</b>			
<input type="checkbox"/> sim, quase sempre [0]	<input type="checkbox"/> muitas vezes [1]	<input type="checkbox"/> poucas vezes [2]	<input type="checkbox"/> nunca [3]
<b>[D] 8 - Eu estou lento(a) para pensar e fazer coisas:</b>			
<input type="checkbox"/> quase sempre [3]	<input type="checkbox"/> muitas vezes [2]	<input type="checkbox"/> poucas vezes [1]	<input type="checkbox"/> nunca [0]
<b>[A] 9 - Tenho uma sensação ruim de medo como um frio na barriga ou um aperto no estômago:</b>			
<input type="checkbox"/> nunca [0]	<input type="checkbox"/> de vez em quando [1]	<input type="checkbox"/> muitas vezes [2]	<input type="checkbox"/> quase sempre [3]
<b>[D] 10 - Eu perdi o interesse em cuidar de minha aparência:</b>			
<input type="checkbox"/> completamente [3]	<input type="checkbox"/> não estou mais me cuidando como eu deveria [2]	<input type="checkbox"/> talvez não tanto quanto antes [1]	<input type="checkbox"/> me cuido do mesmo jeito que antes [0]
<b>[A] 11 - Eu me sinto inquieto(a), como se eu não pudesse ficar parado(a) em lugar nenhum:</b>			
<input type="checkbox"/> sim, demais [3]	<input type="checkbox"/> bastante [2]	<input type="checkbox"/> um pouco [1]	<input type="checkbox"/> não me sinto assim [0]
<b>[D] 12 - Fico animado(a) esperando as coisas boas que estão por vir:</b>			
<input type="checkbox"/> do mesmo jeito que antes [0]	<input type="checkbox"/> um pouco menos que antes [1]	<input type="checkbox"/> bem menos do que antes [2]	<input type="checkbox"/> quase nunca [3]
<b>[A] 13 - De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:</b>			
<input type="checkbox"/> a quase todo momento [3]	<input type="checkbox"/> várias vezes [2]	<input type="checkbox"/> de vez em quando [1]	<input type="checkbox"/> não senti isso [0]
<b>[D] 14 - Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:</b>			
<input type="checkbox"/> quase sempre [0]	<input type="checkbox"/> várias vezes [1]	<input type="checkbox"/> poucas vezes [2]	<input type="checkbox"/> quase nunca [3]

- Ansiedade: (1 + 3 + 5 + 7 + 9 + 11 + 13) = \_\_\_\_\_
- Depressão: (2 + 4 + 6 + 8 + 10 + 12 + 14) = \_\_\_\_\_

## ANEXO H



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
 Grupo de pesquisa em dinâmica neuromusculoesquelética  
 Laboratório de eletroestimulação funcional

N° Sujeito: \_\_\_\_\_

**SF-36**

**INSTRUÇÕES:** Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

1. **Em geral, você diria que sua saúde é: (circule uma)**  
 Excelente..... 1  
 Muito boa..... 2  
 Boa..... 3  
 Ruim..... 4  
 Muito ruim..... 5
  
2. **Comparada há um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora? (circule uma)**  
 Muito melhor agora do que há um ano atrás..... 1  
 Um pouco melhor agora do que há um ano atrás..... 2  
 Quase a mesma coisa do que há um ano atrás..... 3  
 Um pouco pior agora do que há um ano atrás..... 4  
 Muito pior agora do que há um ano atrás..... 5
  
3. **Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum.**  
 Devido à sua saúde, você tem dificuldades para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?  
*(circule um número em cada linha)*

Atividades	Sim. Dificulta muito	Sim. Dificulta pouco	Não. Não dificulta de modo algum
a) Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar de esportes árduos	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer casa	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escadas	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 Km	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. **Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de sua saúde física?**

*(circule um número em cada linha)*

	Sim	Não
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	1	2
d) Teve dificuldade para fazer seu trabalho ou outras atividades (p.ex.: necessitou de um esforço extra)?	1	2

5. **Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)?**

*(circule um número em cada linha)*

	Sim	Não
A) Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
B) Realizou menos tarefas do que gostaria?	1	2
C) Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6. Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferem nas suas atividades sociais normais, em relação à família, vizinhos, amigos ou em grupo? (circule uma)

De forma nenhuma..... 1  
 Ligeiramente..... 2  
 Moderadamente..... 3  
 Bastante..... 4  
 Extremamente..... 5

7. Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas? (circule uma)

Nenhuma..... 1  
 Muito leve..... 2  
 Leve..... 3  
 Moderada..... 4  
 Grave..... 5  
 Muito grave..... 6

8. Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto trabalho fora ou dentro de casa)?

(circule uma)

De maneira alguma..... 1  
 Um pouco..... 2  
 Moderadamente..... 3  
 Bastante..... 4  
 Extremamente..... 5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente.

(circule um número para cada linha)

	Todo o Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas 4 semanas, quanto do seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais (como visitar amigos, parente, etc...)?

(circule uma)

Todo o tempo..... 1  
 A maior parte do tempo..... 2  
 Alguma parte do tempo..... 3  
 Uma pequena parte do tempo..... 4  
 Nenhuma parte do tempo..... 5

11. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitivamente falsas
A) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
B) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
C) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
D) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

**Resultados:**

- A. Capacidade funcional: \_\_\_\_\_  
 B. Limitação por aspectos físicos: \_\_\_\_\_  
 C. Dor: \_\_\_\_\_  
 D. Estado geral de saúde: \_\_\_\_\_  
 E. Vitalidade: \_\_\_\_\_  
 F. Aspectos sociais: \_\_\_\_\_  
 G. Limitação por aspectos emocionais: \_\_\_\_\_  
 H. Saúde mental: \_\_\_\_\_

## ANEXO I



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
 INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
 Grupo de pesquisa em dinâmica neuromusculoesquelética  
 Laboratório de eletroestimulação funcional

Nº Sujeito: \_\_\_\_\_

### MEDIDAS ELETROFISIOLÓGICAS

#### Limiares de pressão (Kgf) (Harden et al., 2013)

	1	2	3	Média
Joelho mais dolorido - face medial				
Joelho mais dolorido - face lateral				
Joelho menos dolorido – face medial				
Joelho menos dolorido – face lateral				
Cotovelo Contralateral				

#### Força quadríceps (Kgf)

	1	2	3	Média
Lado mais dolorido				
Lado menos dolorido				

#### Atividade EMG (média RMS)

Lado mais dolorido ( )D ( )E				
	1 coleta	2 coleta	3 coleta	Média
<b>RF</b>				
<b>VM</b>				
<b>VL</b>				

#### Excitabilidade cortical

- Local do hot spot: \_\_\_\_\_
- Limiar motor ativo – LMA (5 de 10 estímulos que atingiram 200): \_\_\_\_\_ %
- Potencial evocado motor ( $\mu$ V): \_\_\_\_\_
- Período silencioso (ms): \_\_\_\_\_
- Inibição intracortical: \_\_\_\_\_
- Facilitação intracortical: \_\_\_\_\_