



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

MAYARA TAVARES OLIVEIRA

**EFICÁCIA ANALGÉSICA E MECANISMOS DE AÇÃO DA ESTIMULAÇÃO
ELÉTRICA NERVOSA TRANSCUTÂNEA: REVISÃO SISTEMÁTICA E ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO**

ARACAJU
2023

MAYARA TAVARES OLIVEIRA

**EFICÁCIA ANALGÉSICA E MECANISMOS DE AÇÃO DA ESTIMULAÇÃO
ELÉTRICA NERVOSA TRANSCUTÂNEA: REVISÃO SISTEMÁTICA E ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade Federal de
Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de
Doutora em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Josimari Melo de Santana

ARACAJU

2023

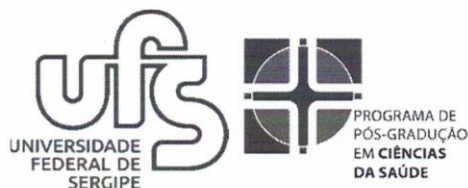
**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE – BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

O48e Oliveira, Mayara Tavares
Eficácia analgésica e mecanismos de ação da estimulação elétrica nervosa transcutânea: revisão sistemática e ensaio clínico randomizado / Mayara Tavares Oliveira ; orientadora Josimari Melo de Santana. – Aracaju, 2023.
130 f. : il.

Tese (doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2023.

1. Ciências da saúde. 2. Dor. 3. Analgesia. 4. Estimulação elétrica. 5. Revisão sistemática. 6. Ensaio clínico randomizado. I. Santana, Josimari Melo de, orient. II. Título.

CDU 616.8-009.7



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Ata da sessão de Defesa de Tese de:
MAYARA TAVARES OLIVEIRA Área
de Concentração: ESTUDOS CLÍNICOS E
LABORATORIAIS EM SAÚDE

Ao oitavo dia do mês de maio de dois mil e vinte e três, com início às nove horas, na Sala 27 do PPGCS no Campus da Saúde no H.U., aconteceu a sessão pública de Defesa de Tese de Doutorado em Ciências da Saúde de **MAYARA TAVARES OLIVEIRA** sob o título: **“EFICÁCIA ANALGÉSICA E MECANISMOS DE AÇÃO DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NERVOSA TRANSCUTÂNEA: REVISÃO SISTEMÁTICA ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”**, presidida pela Profa. Dra. JOSIMARI MELO DE SANTANA, na qualidade de Orientadora, que por sua vez passou a palavra a candidata para proceder à apresentação do seu trabalho. Logo após, a primeira examinadora, Profa. Dra. MARIANA ARIAS AVILA VERA, arguiu a candidata que teve igual período para defesa. O mesmo aconteceu com a segunda examinadora, Profa. Dra. PAULA MICHELE DOS SANTOS LEITE, com o terceiro examinador, Prof. Dr. MIBURGE BOLIVAR GOIS JUNIOR, e com o quarto examinador, Prof. Dr. VITOR OLIVEIRA CARVALHO. Em seguida, a Profa. Dra. JOSIMARI MELO DE SANTANA, teceu comentários sobre o trabalho apresentado. Encerrada a apresentação, a candidata retirou-se da sala para avaliação da banca examinadora. Após discussão, a banca decidiu considerar a candidata “Aprovada”. Foram atendidas as exigências da Resolução nº 04/2021/CONEPE que regula a apresentação e defesa de tese na UFS. Nada mais havendo a tratar, a Banca Examinadora elaborou esta ata que será assinada pelo presidente da banca e terá como anexos as fichas de avaliação dos examinadores.

Aracaju, 08 de maio de 2023.

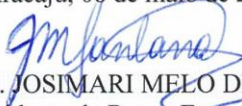


Documento assinado digitalmente

MARIANA ARIAS AVILA VERA

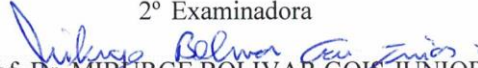
Data: 08/05/2023 15:39:25-0300

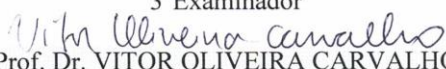
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

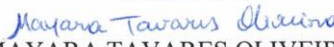

Profa. Dra. JOSIMARI MELO DE SANTANA
Presidente da Banca Examinadora

Profa. Dra. MARIANA ARIAS AVILA VERA
1ª Examinadora - Webconferência


Profa. Dra. PAULA MICHELE DOS SANTOS LEITE
2º Examinadora


Prof. Dr. MIBURGE BOLIVAR GOIS JUNIOR
3º Examinador


Prof. Dr. VITOR OLIVEIRA CARVALHO
4º Examinador


MAYARA TAVARES OLIVEIRA
Doutoranda

DEDICATÓRIA

Dedico este estudo aos pacientes que são a razão da nossa existência enquanto profissionais da saúde e nos impulsionam a pesquisar na ânsia de lhes oferecer melhor qualidade de vida.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, obrigada, Deus! Mais uma vez, o Senhor me mostrou que eu seria capaz de concretizar um sonho que nem eu acreditava mais. Obrigada por me segurar em teu colo sempre que eu rezava e pedia forças para continuar, por segurar a minha mão todas as vezes que caía, por secar cada lágrima minha e por todos os anjos que colocou em meu caminho para me ajudar. Ao meu esposo, Alexandre, agradeço por todo carinho, cuidado, atenção, amor e paciência. Mesmo durante o período do seu doutorado, sempre procurava alguma forma de me ajudar. Obrigada por estar ao meu lado, me incentivar desde o começo e não me deixar desistir, e por ser, além de tudo, meu amigo e imprescindível para que eu concluísse mais esta etapa, sempre encontrando uma forma de me fazer sorrir. Amo você! Ao meu filho de quatro patas, Joey, o cachorro mais energético, carinhoso e companheiro, agradeço pelo amor incondicional. A Hamtaro, meu hamster, que por dois anos e três meses fez os meus dias estressantes mais leves, com seu jeitinho engraçado de correr, comer e dormir me fez sorrir por diversas vezes. Estará sempre em meu coração.

A Josimari Melo DeSantana, para os mais íntimos Josi, agradeço pela confiança ao permitir que eu participasse do seu grupo de pesquisa, depois tornando-se minha orientadora do TCC, mestrado e, agora, doutorado. Obrigada por ser acolhedora e humana. Se não é fácil concluir o doutorado, árduo foi com tantos problemas que aconteceram ao longo deste período e ainda em meio a uma pandemia. Que Deus continue abençoando esta jovem com tanta sororidade e incrível capacidade de nos encorajar e acalantar, protegendo-a contra todo mal.

Ao meu irmão, Mateus, obrigada pelo companheirismo, boas risadas, partilhas, reclamações. Amo você! Aos meus pais, obrigada pela educação que me proporcionaram e todo o investimento nesta. A Pitoco, o cachorro que hoje mora com meus pais, agradeço pelos momentos de alegria e carinho. Aos meus avós, José Antônio e Maria José, obrigada por me ensinarem a ser forte e nunca perder a fé. Eu amo vocês!

Ao meu tio Luciano (*in memoriam*), eu agradeço por sempre ter se preocupado com minha educação e evolução. Você me ensinou a sempre lutar pelos nossos sonhos. Hoje dói muito não ter você aqui para comemorar comigo mais uma conquista. Mas sei que você está em um bom lugar. Obrigada por ter nos dado meus primos Sofia e Lucas. Desejo ser para eles alguém tão importante quanto o senhor é para mim e farei por eles tudo o que for possível para os ver felizes, assim como o senhor fez por mim.

A minha bisavó, Maria Matilde (*in memorian*), que, com o seu jeito sempre carinhoso com sua filha Helena (*in memorian*), que apresentava deficiências neuromotoras me ensinou o amor incondicional, a empatia, o zelo pelo próximo. Ela também me ensinou a nunca subestimar a capacidade das pessoas, pois, aos 95 anos, sofreu queda da própria altura, foi submetida a cirurgia de risco e depois, com meu auxílio, voltou a caminhar. Nunca devemos perder a fé.

A Abraão Almeida, agradeço pela partilha, risos, ajuda e amizade. Você foi essencial para que eu concluísse essa etapa. Muito obrigada por não me deixar desistir! Você vai longe, vegano! Que Deus ilumine seus passos, doutor!

Ao meu afilhado, José Pedro, agradeço por fazer a dinda tão feliz durante este tempo difícil do doutorado. Seu sorriso puro me enche de alegria, principalmente nos dias mais difíceis. Dinda ama demais esse menino! Aos meus compadres Débora e Jackson, obrigada pelo presente de ser madrinha de José, pelas conversas, zoações, risadas e comilanças. Vocês têm um lugar muito especial em meu coração.

Ao pessoal do Cocoricó Ranch, muito obrigada por sempre me acolher com tanto carinho, em especial, dona Silvânia e Galo véio. Os dias se tornam mais leves com a companhia de vocês.

Aos familiares do meu esposo, seus avós, tios e primos, em especial, meus sogros, José Carlos e Sônia, meu cunhado Eric, agradeço pelo carinho e atenção de sempre. A Toninho, Mayra, Mateus, Ariane e a pequena Marina, agradeço pelos momentos de alegria e descontração.

Tia Solange e tio Márcio, eu não tenho nem palavras para expressar tamanha gratidão que tenho por vocês, meus tios de coração, padrinhos e amigos. Obrigada por me acolherem em tantos momentos difíceis e por compartilharem comigo tantos momentos de felicidade. Agradeço também aos seus filhos, Larissa e Maycon, por serem tão prestativos quanto vocês. E a Jerry, claro, o cachorro tão viçoso e carinhoso.

Ao casal de amigos, Selma e Azarias (*in memorian*), por todo apoio, conversas e cafezinhos da tarde. Obrigada pela partilha, pelo carinho e por me ensinarem tanto sobre a vida. Eu os tenho sempre em meu coração. O céu está em festa com Azarias contando suas histórias divertidas.

A Kamilla, um doce de pessoa que sempre me escuta e anima. A Lari, que me socorreu em diversos momentos, que me ensinou tantas coisas no laboratório e por ser sempre tão prestativa. A Mateus, por me ajudar na revisão sistemática e pela paciência em nossas exaustivas reuniões on-line. À família LAPENE, em especial, Ivone, Sony, Felipe, Michelly, Eliana, Paulinha, Belinha, Genivaldo e Annanda.

Aos colegas da turma do doutorado, em especial: minha amiga Vanessa Alves, que tenho um carinho enorme desde o mestrado; Vanessa Tavares, a arretada que a gente ama, obrigada por

compartilharem comigo os momentos de desespero nos finais dos semestres e por sempre estarmos unidos, nos apoiando um ao outro para nos reerguermos após cada tropeço.

Ao professor Luís Fernando, orientador do meu esposo, por sempre me acolher em seu laboratório, pelas conversas no café da manhã e pela amizade construída. As suas doces filhas Luíza e Alice, e a sua esposa Mônica, obrigada por todo carinho.

Aos profissionais Simone Sobral, Ferdinanda Caldas, Clarisse Abreu e Edler Bruno, obrigada pelo apoio neste período, principalmente Iara Silva por não ter me deixado desistir.

Aos colegas Ianne, Denise, Eliana, Daiane, Marcinha, Alysson, Edna, Josy, Adson, Jéssica, Jucielle, Shirley, Darti, Anderson, Ademir, Evyla, Roberta, Tomás Teles, Rafael, Jamysson, obrigada por me fazerem sorrir, pelos momentos de compreensão e pela tolerância nos meus momentos de estresse com o doutorado.

Ao clube de corrida PermIta-SE, por me despertar para esta atividade, por tantas amizades construídas e me ajudando principalmente nos momentos de altos níveis de cortisol. Ao Natan Henrique Space, um lugar com uma energia incrível e que faz com que eu me sinta mais leve.

Ao Tricolor da Serra (Associação Olímpica de Itabaiana), agradeço pelos momentos de alegria, indignação e descontração. Às tricoloras Laízy e Dani, obrigada pelas conversas, comilanças e sorrisos juntas.

Aos pacientes desta pesquisa, pela atenção, carinho e pela confiança em nosso trabalho.

Ao PPGCS, agradeço pela oportunidade de adquirir novos conhecimentos e realizar a pós-graduação que tem importante valor tanto academicamente quanto para minha evolução científica e intelectual. À secretária Érica, sempre tão prestativa e atenciosa.

Aos professores, cada um com sua forma, me ensinaram ainda mais sobre a academia. Aos avaliadores da qualificação e defesa, agradeço pela disponibilidade, considerações enriquecedoras e atenção.

A CAPES, FAPITEC e CNPQ, agradeço pelo suporte financeiro e apoio aportado para a pesquisa.

A Universidade Federal de Sergipe (UFS), pelo suporte físico para a realização deste trabalho.

A todos que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a conclusão deste trabalho.

“Tudo o que acontece no universo tem uma razão de ser; um objetivo. Nós, como seres humanos, temos uma só lição na vida: seguir em frente e ter a certeza de que apesar de as vezes estar no escuro, o sol vai voltar a brilhar.”

(Santa Dulce dos Pobres)

RESUMO

EFICÁCIA ANALGÉSICA E MECANISMOS DE AÇÃO DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NERVOSA TRANSCUTÂNEA: REVISÃO SISTEMÁTICA E ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

A estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) é uma terapia não invasiva utilizada para fins analgésicos. Esse efeito está correlacionado com mecanismos opioidérgicos e a estimulação repetida de receptores opioides pode levar ao desenvolvimento de tolerância analgésica com perda de eficácia terapêutica. O **objetivo do estudo 1** foi realizar uma revisão sistemática para avaliar os mecanismos de ação induzidos pela TENS com finalidade analgésica em animais para melhor compreensão de seus protocolos e consequentes resultados. Os artigos relevantes foram identificados por meio de uma pesquisa nas seguintes bases de dados: PubMed, SCOPUS, Cochrane, Medline, Science Direct, Web of Science, CINAHL, Google Scholar, qual foi executada por dois investigadores independentes até fevereiro de 2021. O risco de viés incluiu estudos registrando a ferramenta RoB para estudos de intervenção em animais. Para avaliar a qualidade do estudo, foi utilizado o checklist CAMARADES. Para a meta-análises com resultados contínuos foram testados os efeitos da TENS de baixa e alta frequência em comparação com os grupos de controle, bem como TENS de baixa frequência versus a de alta frequência. Foram encontrados 6.984 títulos e, após análise minuciosa, 53 estudos foram incluídos para análise. Os resultados indicaram que a TENS apresenta uma base científica substancial para seu efeito hipoalgésico em estudos pré-clínicos. Além disso, com a análise sistemática foi possível avaliar a eficácia, os limites da eficácia, a necessidade de mais experimentos com animais e o desenho de qualquer ensaio clínico subsequente, facilitando os desafios translacionais. O **objetivo do estudo 2** foi investigar se a administração diária repetida de TENS ao modificar parâmetros pode atrasar a tolerância analgésica em pacientes com dor crônica. Este foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que incluiu 64 indivíduos com osteoartrite de joelho alocados em dois grupos (TENS ativa ou TENS placebo). O tratamento com TENS de alta frequência (100 Hz), 100 μ s de duração de pulso com intensidade sensorial máxima tolerada foi aplicado diariamente no joelho, cinco dias por semana, durante quatro semanas, por 20 minutos. A intensidade foi aumentada a cada sessão. A estimulação com placebo (sem estimulação) teve a mesma duração. Foram avaliados: intensidade da dor (escala numérica de 11 pontos), limiar de dor por pressão (LDP-algometria), desempenho motor (teste up and go - TUG e a avaliação multidimensional da dor (Questionário de Dor de McGill). Houve diminuição significativa da intensidade de dor em cada dia de tratamento quando a TENS ativa foi usada. No entanto, foi necessário aumentar a intensidade da corrente ao longo do tempo para manter a eficácia da TENS e reduzir a dor. Além disso, o tempo necessário para completar o teste TUG diminuiu significativamente no grupo TENS ativa em comparação com TENS placebo. Esses dados sugerem que a aplicação diária repetida de TENS diminui a intensidade da dor de maneira dependente do aumento da intensidade.

Descritores: Estimulação elétrica nervosa transcutânea. Dor. Analgesia. Osteoartrite do joelho.

ABSTRACT

ANALGESIC EFFICACY AND MECHANISMS OF ACTION OF TRANSCUTANEOUS ELECTRICAL NERVE STIMULATION: SYSTEMATIC REVIEW AND RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) is a non-invasive therapy that has been widely used for pathologies. However, this effect is correlated with opioid control and repeated stimulation of opioid receptors can lead to the development of analgesic tolerance with loss of therapeutic efficacy. The objective of study 1 was to carry out a systematic review to evaluate the action buttons induced by TENS with analgesic function in animals for a better understanding of their protocols and consequent results. Relevant articles were identified through a search of the following databases: PubMed, SCOPUS, Cochrane, Medline, Science Direct, Web of Science, CINAHL, Google Scholar, which was performed by two independent investigators through February 2021. Risk of bias included studies recording the RoB tool for animal intervention studies. To assess the quality of the study, the CAMARADES checklist was used. For meta-analyses with continuous results, we tested the effects of low- and high-frequency TENS compared to control groups, as well as low-frequency versus high-frequency TENS. A total of 6,984 titles were found and, after a thorough analysis, 53 studies were included for analysis. The results indicated that TENS has a substantial scientific basis for its hypoalgesic effect in preclinical studies. In addition, with the systematic analysis it was possible to assess the effectiveness, the limits of effectiveness, the need for further animal experiments and the design of any subsequent clinical trial, easing translational challenges. The aim of study 2 was to investigate whether repeated daily administration of TENS increasing intensity can delay analgesic tolerance in patients with chronic pain. This was a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial that included 64 subjects with knee osteoarthritis allocated into two groups (active TENS or placebo TENS). High-frequency TENS treatment (100 Hz), 100 μ s pulse duration at maximum sensory intensity tolerated was applied daily to the knee, five days a week, for four weeks, for 20 minutes. The intensity was increased with each session. Placebo stimulation (no stimulation) was of the same duration. The following were evaluated: pain intensity (11-point numeric scale), pressure pain threshold (LDP-algometry), motor performance (up and go test - TUG and multidimensional pain assessment (McGill Pain Questionnaire). of pain on each day of treatment when active TENS was used. However, it was necessary to increase the current intensity over time to maintain the effectiveness of TENS and reduce pain. In addition, the time required to complete the TUG test suffered significantly in the active TENS group compared to placebo TENS. These data suggest that repeated daily application of TENS decreases pain intensity in an intensity-increasing manner.

Descriptors: Transcutaneous electrical nerve stimulation. Pain. Analgesia. Knee osteoarthritis.

LISTA DE TABELAS, QUADROS E FIGURAS

ARTIGO 1

Figura 1. Organograma do processo de seleção nas bases de dados e análise dos artigos, em que A: estudos com outras intervenções/desfechos; B: outras espécies animais ou com humanos; C: outros tipos de publicações; D: outros temas; E: publicados em chinês.....	20
Figura 2. Risco de viés dos estudos seguido a RoB tool for animal intervention studies (Syricle), em que verde: baixo risco; vermelho: alto risco; amarelo: risco incerto.....	20
Figura 3. Forest plot sintetizando os resultados de uma meta-análise sobre o efeito da TENS de baixa frequência de acordo com cada categoria de modelo de dor e variável analisada e seu efeito global (losango para baixo e linha tracejada). O losango preto indica o efeito TENS em cada categoria e sua largura corresponde a 95% dos limites do CI. Os valores de P para o modelo aleatório e teste de heterogeneidade são indicados.....	21
Figura 4. Forest plot resumindo os resultados de uma meta-análise sobre o efeito da TENS de alta frequência de acordo com cada categoria de modelo de dor e variável analisada e seu efeito global (losango para baixo e linha tracejada). O losango preto indica o efeito TENS em cada categoria e sua largura corresponde a 95% dos limites do CI. Os valores de P para o modelo aleatório e teste de heterogeneidade são indicados.....	21
Figura 5. Forest plot resumindo os resultados de uma meta-análise sobre o efeito da TENS de alta frequência versus TENS de baixa frequência de acordo com cada categoria de modelo de dor e variável analisada e seu efeito geral (losango para baixo e linha tracejada). O losango preto indica o efeito TENS em cada categoria e sua largura corresponde a 95% dos limites do CI. Os valores P para o modelo aleatório e teste de heterogeneidade são indicados.....	22
Quadro 1. Detalhamento dos estudos analisados	23
Tabela 1. Avaliação da qualidade dos estudos seguindo a CAMARADES.....	38

ARTIGO 2

Figura 1: A :Unidade de TENS portátil. B: representação da aplicação da TENS durante as sessões. Fonte: Arquivo pessoal.....	60
Figura 2: Escala de avaliação numérica de 11 pontos (NRS) em que 0 significa sem dor, 5 ou valor próximo indica dor suportável, e 10 implica dor insuportável. Fonte: Arquivo pessoal.....	61
Figura 3: Algômetro portátil de pressão. Medida realizada na região medial do joelho direito. Fonte: Acervo do LAPENE.....	62
Figura 4: Ilustração do TUG test. Participante sentado antes do início do teste e caminhando em linha reta durante o teste. Fonte: Acervo do LAPENE	63
Figura 5: Fluxograma.....	65
Tabela 1: Dados demográficos para ambos os grupos de pacientes.....	65
Figura 6: Intensidade da dor em repouso em indivíduos tratados com TENS ativa ou TENS placebo. A intensidade da dor expressa em diferença de pontuação (pontuação pré-tratamento menos pontuação pós-tratamento) em milímetros (mm). * Diferente da linha de base (nos grupos ativo e placebo), $p > 0,05$ ANOVA bidirecional seguida por Bonferroni Post Hoc. † Diferente do grupo placebo, $p < 0,05$ teste T para amostras pareadas.....	66
Figura 7: Intensidade da dor durante o teste TUG em indivíduos tratados com TENS ativa ou TENS placebo. Intensidade da dor expressa em diferença de pontuação (pontuação pré-tratamento menos pontuação pós-tratamento) em milímetros (mm). † ANOVA bidirecional seguida por Bonferroni Post Hoc. ‡ Diferente do grupo placebo, $p < 0,05$ teste T para amostras pareadas. * Diferente das avaliações de D1 a D8 para o grupo TENS ativo. ANOVA bidirecional seguida por Post Hoc de Bonferroni. † Diferente do grupo placebo, $p < 0,05$ teste T para amostras pareadas.....	66
Figura 8: Limiar de dor à pressão (LDP) em indivíduos tratados com TENS ativa ou TENS placebo. LDP expresso em diferença de pontuação (pontuação pré-tratamento menos pontuação pós-tratamento) em KPascal (kPa). † Diferente da linha de base (nos grupos ativo e placebo), $p < 0,05$ ANOVA bidirecional seguida por Post Hoc de Bonferroni. ‡ Diferente do grupo placebo, $p < 0,05$ teste T para amostras pareadas. * Diferente das avaliações de D1 a D11 para o grupo TENS ativo, $p < 0,05$ ANOVA two-way seguido por Post Hoc de Bonferroni.....	67

Figura 9: Tempo necessário para realizar o teste TUG em indivíduos tratados com TENS ativa ou TENS placebo. Tempo é expresso em diferença de pontuação (pontuação pré-tratamento menos pontuação pós-tratamento) em segundos (s). * Diferente da linha de base (em ambos os grupos ativo e placebo), $p < 0,05$ ANOVA bidirecional seguido por Bonferroni Post Hoc. † Diferente do grupo placebo, $p < 0,05$ teste T para amostras pareadas.....	68
Figura 10: Intensidade de estimulação em indivíduos tratados com TENS ativa ou TENS placebo. Intensidade expressa em diferença de pontuação (pontuação pré-tratamento menos pontuação pós-tratamento) em miliamperes (mA). * Diferente das avaliações de D1 a D7 para o grupo TENS ativo, $p < 0,05$ ANOVA two-way seguido por Post Hoc de Bonferroni e diferente do grupo placebo, $p < 0,05$ teste T para amostras pareadas.....	68
Figura 11: Intensidade de estimulação e limiar de dor por pressão para os grupos de TENS ativa e TENS placebo em pacientes com osteoartrite de joelho.....	69
Figura 12: (A) Índice de Avaliação de Dor (PRI) e (B) Número de Palavras Escolhidas (NWC) obtido da Versão Brasileira do Questionário de Dor McGill conforme indicado por indivíduos tratados com TENS ativa ou TENS placebo. * Diferente de antes de administrar TENS ativa, $p < 0,05$ teste T para amostras pareadas.....	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OA: Osteoartrite

ASA: *American Society of Anesthesiology*

Br-MPQ: *McGill Pain Questionnaire*

IASP: Associação Internacional de Estudos da Dor

IMC: Índice de massa corpórea

LDP: Limiar de dor por pressão

NMDA: N-metil-D-aspartato

RVM: Rostro ventromedial do bulbo

SCPvl: Substância cinzenta periaquedutal ventrolateral

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

TENS: Estimulação elétrica nervosa transcutânea

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	3
2.1. Dor	3
2.2. Analgesia.....	4
2.2.1. Eletroterapia.....	5
2.2.1.1. Histórico	5
2.2.1.2 Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea (TENS)	6
2.2.1.2.1 Conceito e caracterização	6
2.2.1.2.2 Finalidade analgésica.....	7
2.2.1.2.3. Tolerância analgésica	8
3 OBJETIVOS	10
3.1. Objetivo Geral	10
3.2. Objetivos Específicos	10
CAPÍTULO 1	11
4. MÉTODOS	11
4.1. Protocolo e registro	11
4.2. Estratégia de pesquisa	11
4.3. Tipos de medidas de resultados	12
4.4 Seleção e definições de estudos.....	12
4.5. Triagem e seleção de estudos	12
4.6. Risco de parcialidade e qualidade dos estudos.....	13
4.7. Meta-análises	14
5. RESULTADOS	15
5.1. Revisão sistemática	15
5.2. Metanálises	16
6. DISCUSSÃO.....	17
ANEXOS	22
REFERÊNCIAS.....	43
CAPÍTULO 2	56
7. MATERIAL E MÉTODOS	56
7.1. Delineamento do estudo	56

7.2. Seleção dos participantes.....	56
7.3. Alocação dos pacientes	57
7.4. Intervenção e grupos	58
7.5. Avaliação do cegamento	60
7.6. Medidas de avaliação	60
7.6.1. Avaliação da intensidade de dor	60
7.6.2 - Limiar de dor por pressão.....	60
7.6.3 - Avaliação de Desempenho Motor.....	61
7.6.4 - Gravação da intensidade.....	62
7.6.5 - Avaliação Multidimensional da Dor	62
7.7 - Delineamento experimental.....	63
7.8 - Análise dos dados	63
8- RESULTADOS.....	63
8.1. Avaliação da dor	64
8.2. Limiar de dor por pressão (LDP)	66
8.3. Avaliação do desempenho motor.....	66
8.4. Intensidade de estimulação	67
8.5. Avaliação multidimensional da dor	68
8.6. Avaliação de mascaramento	69
9. DISCUSSÃO.....	69
10. CONCLUSÃO	73
CONCLUSÃO GERAL.....	74
REFERÊNCIAS.....	75
REFERÊNCIAS GERAIS.....	87
ANEXOS.....	100
APÊNDICES	110

1. INTRODUÇÃO

A dor é definida como uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada a, ou semelhante àquela associada a, dano real ou potencial ao tecido. É sempre uma experiência pessoal que se tem durante a vida (RAJA *et al.*, 2020). Além disso, também pode ser caracterizada pela intensidade e sobrecarga emocional do paciente, o que pode ser um fator limitante para a realização de atividades diárias (HENSCHKE *et al.*, 2015). Pacientes com dor crônica geralmente apresentam altos níveis de ansiedade e depressão que levam ao agravamento da dor e incapacidade a ela relacionada (LERMAN *et al.*, 2015).

Há muitos anos, os seres humanos compreendiam que a dor, interpretada como algo incômodo, deveria ser solucionado. Portanto, já havia a necessidade de buscar a resposta na própria natureza. Antigamente, a energia elétrica era usada para obter efeitos analgésicos e as primeiras evidências mostram o uso de peixes elétricos pelos egípcios para analgesia em casos de lesões graves (DOLHEM, 2008; HEIDLAND *et al.*, 2012). Atualmente, dentre as intervenções fisioterapêuticas utilizadas para alívio da dor, a estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) tem apresentado grande potencial para analgesia. A TENS é um recurso terapêutico não farmacológico e não invasivo que envolve a aplicação de corrente elétrica na superfície da pele para promover alívio de dor tanto aguda como crônica (DESANTANA *et al.*, 2008).

Estudos têm mostrado que a TENS atua em níveis periférico e central para fins analgésicos. Estes efeitos ocorrem através ativação dos mecanismos inibitórios associados à liberação de opioides endógenos e serotonina, ativação de receptores GABA, redução de glutamato, aspartato e substância P (MAEDA *et al.*, 2007; PANTALEÃO *et al.*, 2011; RADHAKRISHNAN *et al.*, 2003; SKYBA, RADHAKRISHNAN e SLUKA, 2005). Periféricamente, a TENS, por meio da ativação do receptor $\alpha 2$ -adrenérgico, estimula os receptores opioides periféricos (DESANTANA *et al.*, 2008; KING *et al.*, 2005).

No entanto, pelo fato de que a TENS ativa receptores opioides, sua administração repetida pode levar ao desenvolvimento de tolerância analgésica (MACHELSKA E CELIK, 2018; MERCADANTE, 2013; MORGAN e CHRISTIE, 2011). Portanto, ajustes em parâmetros da eletroestimulação têm se mostrado eficazes para a redução deste efeito indesejado, como observado em estudos com humanos saudáveis (LEONARD *et al.*, 2010; LIEBANO *et al.*, 2011). O presente estudo analisou os mecanismos

neurofisiológicos periféricos e centrais promovidos pela TENS em diferentes modelos animais de dor. Além disso, hipotetizou que, aumentando-se a amplitude de pulso da TENS, poderia se observar melhora da eficácia desta corrente elétrica em indivíduos com dor crônica e, então, esta resposta de tolerância.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Dor

A dor, de acordo com a Associação Internacional de Estudos da Dor (IASP, do inglês *International Association for the Study of Pain*), é definida como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou semelhante àquela associada a um dano real ou potencial ao tecido. É sempre uma experiência pessoal que se tem durante a vida” (RAJA *et al.*, 2020). Esta definição elucida o fato de que a dor nem sempre é consequência de algum dano tecidual e não se pode separar os fatores somáticos aos psicológicos, como aprendizado, lembrança e processos afetivos, por exemplo (ARAÚJO e ROMERO, 2015).

No que concerne à classificação da dor, ela pode ser classificada como aguda ou crônica. A primeira se manifesta por minutos ou menos de três meses, como em alguns casos de inflamação ou traumatismo, por exemplo pós-operatório, pós parto e dor de cabeça tensional, e é cessada quando este quadro é interrompido conforme o agente causador deixa de sinalizar a nocicepção ao sistema nervoso central. Já a segunda era tradicionalmente definida como persistente acima de três meses. Porém, este conceito afasta outras características importantes, que podem ocorrer muitas vezes em casos de subtratamento e até perdurar por meses ou anos, tornando-se uma enfermidade, a chamada doença dor crônica (KUMAR e ELAVARASI, 2016; TREEDE, 2018, BARMAN, 2015; VOS, 2012; KATZ, 2015).

Ao passo que a dor está relacionada aos aspectos físicos e emocionais, ela apresenta amplo impacto na qualidade de vida das pessoas (CASTRO *et al.*, 2011). Dentre os problemas que a dor pode desencadear, é possível desatacar na esfera individual, principalmente em casos de dor crônica, ao acarretar altos níveis de ansiedade e depressão (LERMAN *et al.*, 2015; KATZ, 2015), como social e econômico, ao elevar custos para o tratamento e controle (GOREN *et al.*, 2012), e afastamento dos trabalhadores de suas atividades laborais (HENSCHKE, KAMPER e MAHER, 2015). Além disso, por se tratar de uma experiência única e individual, a dor tem características de ser complexa e de difícil tratamento. Porém, vale ressaltar que ela exerce uma função de proteção para os seres humanos, pois é um sinal de alerta de possível ocorrência de lesões (JOHN SMITH, ST., 2018).

Assim sendo, estratégias precoces para o gerenciamento da dor devem ressaltar abordagens que sejam apropriadas a cada indivíduo, que podem ser tanto por meio de

métodos farmacológicos como por intervenções não farmacológicas. Portanto, melhorar o funcionamento psíquico (emocional, cognitivo, social) e fisiológico, associado à funcionalidade do paciente (correlacionado às suas atividades da vida diária) são fundamentais para reduzir o risco de que a dor aguda evolua para dor crônica (JOHNSON *et al.*, 2019).

2.2. Analgesia

Como recursos para o alívio da dor, dentre os mais comuns estão os fármacos, sendo os opioides e não opioides, incluindo os antiinflamatórios não-esteroidais os mais empregados (HELANDER *et al.*, 2017). Estes medicamentos são administrados de forma sistêmica ou no neuroeixo de modo que têm como principal mecanismo de ação os sítios específicos localizados no sistema nervoso central e tecidos periféricos (HELANDER *et al.*, 2017; RIBEIRO, SCHMIDT e SCHMIDT, 2002). Os opioides são utilizados para o tratamento da dor, como por exemplo morfina, metadona, hidromorfona, oxicodona e levorfanol (FLORES, CASTRO e NASCIMENTO, 2012; RIBEIRO, SCHMIDT e SCHMIDT, 2002). Por sua vez, os não opioides são indicados em casos de dores crônica ou aguda, sendo também utilizados em associação com outros analgésicos de modo a reduzir a dose empregada e os efeitos indesejáveis (PINTO *et al.*, 2012).

Os não opioides podem ser divididos em coadjuvantes e analgésicos antiinflamatórios não hormonais. Os coadjuvantes incluem uma série de classes de outros compostos como antidepressivos, anticonvulsivantes, anestésicos locais, bloqueadores de receptores, adrenérgicos antagonistas e radiofármacos. Por sua vez, os analgésicos antiinflamatórios não hormonais possuem excelente eficiência terapêutica, sendo indicados para o tratamento da dor numa escala de intensidade de leve a moderada. Ainda, eles podem ser divididos quanto a sua capacidade inibitória do ciclo-oxigenase em seletivos e não seletivos. Entre os principais não seletivos estão salicilatos, indóis, pirazolônicos, ácidos propiônico, fenilacético e antranílico. Já os seletivos incluem rofecoxibe, celecoxibe, etoricoxibe, parecoxibe, valdecoxibe e lumiracoxibe (HELANDER *et al.*, 2017; PINTO *et al.*, 2012).

No que tange aos recursos utilizados para analgesia, além das terapias farmacológicas, as não-farmacológicas têm sido amplamente utilizadas e, dentre elas, a TENS. Trata-se de corrente elétrica que tem sido amplamente utilizada na área da saúde com esta finalidade, sendo não-invasiva e apresentado boa aceitação dos pacientes.

2.2.1. Eletroterapia

2.2.1.1. Histórico

A energia elétrica é utilizada com finalidade analgésica desde a antiguidade (DOLHEM, 2008; HEIDLAND *et al.*, 2012). Há vestígios de que os peixes elétricos eram usados com este objetivo, como por egípcios em situações dolorosas graves (DOLHEM, 2008; HEIDLAND *et al.*, 2012; STEINBERG, 2011), e pelo médico romano Scribonius Largus (d.C. 47) que recomendava provocar o contato direto com o peixe elétrico em pacientes com gota, artrite ou dores de cabeça (DOLHEM, 2008).

Durante os séculos XVIII ao XIX, este tipo de eletricidade natural para analgesia foi sucedido por equipamentos elaborados por estudiosos (HEIDLAND *et al.*, 2012). A evolução da eletroterapia foi segmentada em quatro diferentes fases, de acordo com Turrell (1969) (DOLHEM, 2008; HEIDLAND *et al.*, 2012):

- Primeira fase: Franklinismo – se baseia na aplicação de eletricidade estática ou atmosférica; caracterizada por alta tensão e correntes baixas provenientes de uma máquina de fricção que induziu choques repentinos e faíscas.
- Segunda fase: Galvanismo – possibilitou o contato direto da eletricidade dinâmica ao longo dos nervos sem choques ou faíscas. Contudo, a aplicação desta corrente ocasionava efeitos colaterais, como necrose de tecidos se utilizada por longos períodos.
- Terceira fase: Faradismo – quando se descobriu que o fluxo de eletricidade poderia ser induzido de forma intermitente (interrompido) e em direções alternadas, utilizando duração de pulso curta (<1 milésimo de segundo) vetava qualquer risco de danos nos tecidos. Foi nesta fase que o médico francês Guillaume Duchenne utilizou este mecanismo para estimulação muscular e ficou conhecido como “Pai da eletroterapia”.
- Quarta fase: Darsonvalismo – quando ocorreu o marco das correntes de alta frequência. O século XIX foi considerada a “idade do ouro” da eletroterapia, pois este tipo de corrente começou a ser utilizada em tratamentos dentários, neurológicos, psiquiátricos e ginecológicos.

Todavia, as pesquisas na área da eletroterapia tiveram declínio durante o século XX devido à escassez de evidências científicas e redução dos seus investimentos, pois naquele momento estavam sendo descobertos potentes fármacos analgésicos. Este recurso elétrico só foi retomado em meados do século XX e, desta vez, empregado como terapia complementar/alternativa (HEIDLAND *et al.*, 2012).

2.2.1.2 Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea (TENS)

2.2.1.2.1 Conceito e caracterização

A estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS, do inglês *Transcutaneous electrical nerve stimulation*) é um tipo de corrente elétrica não-invasiva que, através de eletrodos aderidos à superfície da pele, estimulam os nervos periféricos. Os primeiros relatos sobre esta corrente datam do início dos anos 1970 quando estudiosos buscavam respostas acerca de sua eficácia clínica para a redução do quadro algico em adultos (JOHNSON et al., 2019). Atualmente, o uso da TENS é vastamente difundido entre os profissionais da saúde e os pacientes expõem satisfação com os resultados do tratamento (BUCHMULLER et al., 2012; OOSTERHOF et al., 2008). Além disso, o aparelho que a transmite pode ser alimentado por bateria ou energia elétrica, é portátil e de fácil manuseio.

A TENS é uma corrente elétrica de baixa frequência, apolar, operada a amperagem, possui formas de onda bifásica (fases positiva e negativa) classificadas como simétrica e assimétrica (HINGNE e SLUKA, 2008). Esta eletroestimulação é aplicada através do ajuste de quatro elementos: frequência (Hz), duração de pulso (μ s), amplitude de pulso (mA) e tempo (minutos) (JOHNSON, 2007; MI et al., 2017). Ela pode ser entregue em frequências variadas, como alta frequência (50-150 Hz) ou baixa frequência (2-10 Hz) (GOVIL et al., 2020).

Estudos mostram que o efeito analgésico é também dose-dependente da intensidade de estimulação, a qual pode ser a nível sensorial ou motora, diferidas pelo fato de que nesta última há contração muscular (DESANTANA et al., 2008; KALRA, URBAN e SLUKA, 2001; MORAN et al., 2011). Em estudos com animais, tem sido observado que, quando comparadas as amplitudes de pulso, os grupos que receberam intensidade motora apresentam maior eficácia analgésica e aumento da janela de tolerância terapêutica quando comparada a intensidade sensorial (LIMA et al., 2015; SATO et al., 2012). Esta mesma resposta também tem sido verificada em estudos clínicos em populações com dor crônica (DAILEY et al., 2014) e com indivíduos saudáveis (LIEBANO et al., 2011; MORAN et al., 2011; PANTALEÃO et al., 2011).

No entanto, existem contraindicações para o uso da TENS as quais compreendem: pacientes com marca-passo cardíaco e desfibriladores cardioversores implantáveis. Já as precauções para o tratamento com esta corrente incluem gestação, epilepsia, neoplasia

maligna, trombose venosa profunda, pele frágil ou ferida (MORAN *et al.*, 2011; RENNIE, 2010).

2.2.1.2.2 Finalidade analgésica

Inicialmente, utilizava-se a teoria do portão da dor (ou teoria das comportas) como explicação do mecanismo de ação da TENS para redução da dor. Esta teoria, descrita por Melzack e Wall (MELZACK e WALL, 1965), propunha que a TENS ativava fibras nervosas aferentes mielinizadas e de largo diâmetro ($A\beta$ e $A\alpha$) as quais atuavam na substância gelatinosa do corno dorsal e impediam a transmissão de impulso nas fibras nervosas nociceptivas aferentes não mielinizadas e de pequeno diâmetro ou fibras lentas ($A\delta$ e C). Em outras palavras, a ativação das fibras espessas inibia a ativação das fibras finas a conduzirem o impulso nociceptivo da periferia ao sistema nervoso central, bloqueando a condução do impulso que origina a dor e a interpretação desta (JOHNSON, 2007; RUSHTON, 2002; SABINO *et al.*, 2008).

Apesar de ter sido aceita por décadas, essa teoria era questionada pelo fato de que a analgesia permanecia mesmo após a retirada do estímulo da corrente elétrica. Acreditava-se, então, que não era a única resposta para este desfecho, mas foi um grande impulso para o desenvolvimento das pesquisas futuras para a compreensão dos mecanismos de ação da TENS. Por conseguinte, foi descoberto que esta corrente elétrica também age sobre mecanismos centrais inibitórios, atuando através de receptores opioidérgicos periféricos e centrais, sistemas serotoninérgicos e gabaérgicos, específicos a cada frequência (DESANTANA *et al.*, 2008; RESENDE *et al.*, 2006).

No decorrer dos últimos anos, o mecanismo de ação da TENS tem sido ainda mais investigado. Esta corrente intervém por meio de analgesia através de vias fisiológicas e componentes anatômicos por meio do sistema nervoso central e periférico (DESANTANA *et al.*, 2008; DESANTANA *et al.*, 2009). A nível central, a TENS opera nos circuitos que inclui os receptores opioides, muscarínicos e serotoninérgicos (DESANTANA *et al.*, 2008; RADHAKRISHNAN *et al.*, 2003). PerifERICAMENTE, a TENS ativa os circuitos que abrangem os receptores opioides e α -2-adrenérgicos (ELISEI *et al.*, 2017; SABINO *et al.*, 2008; VASCONCELLOS *et al.*, 2014).

A TENS ativa uma rede neuronal complexa para reduzir a dor. Em frequências (baixa frequência < 10 Hz, alta frequência 50-150 Hz) e intensidades usadas clinicamente, a TENS ativa fibras delta ($A\delta$) aferentes de grande diâmetro, que ativam os mecanismos opioides e fornecem alívio da dor, causando a liberação de um opiáceo endógeno

(encefalina) na medula espinhal. Esta entrada aferente é enviada ao sistema nervoso central para ativar sistemas inibitórios descendentes para reduzir a hiperalgesia. Especificamente, o bloqueio da atividade da substância cinzenta periaquedutal ventrolateral (SCPvl), da porção rostral ventromedial do bulbo (RVM) e da medula espinhal inibe os efeitos analgésicos da TENS, mostrando que a analgesia da TENS é mantida por essas vias (VANCE *et al.*, 2014).

2.2.1.2.3. Tolerância analgésica

A administração repetida de analgésicos opioides gera estimulação repetida dos receptores opioidérgicos e isto pode levar ao desenvolvimento de tolerância analgésica (ou diminuição na eficácia deste efeito) (MACHELSKA e CELIK, 2018; MERCADANTE, 2013; MORGAN e CHRISTIE, 2011). Da mesma forma, a administração repetida da TENS gera diminuição gradual de seu efeito analgésico em animais de laboratório. Este fato foi comprovado em um estudo realizado com animais submetidos a aplicação repetida da TENS de baixa ou alta frequência (CHANDRAN e SLUKA, 2003a) em que foi observado o desenvolvimento de tolerância a opioides com tolerância cruzada correspondente mediada por ativação de receptores opioides μ e δ a níveis espinal e supraespinal, respectivamente (CHANDRAN e SLUKA, 2003a; KALRA, URBAN e SLUKA, 2001; SLUKA *et al.*, 1999).

Além disso, um estudo prévio envolvendo animais avaliou o desenvolvimento da tolerância à TENS utilizando quatro diferentes protocolos de estimulação (LIMA *et al.*, 2015). A eletroestimulação foi aplicada diariamente durante 20 minutos alternando-se a frequência entre 4 e 100 Hz até o momento em que a tolerância foi evidenciada. Foi observado que tanto a TENS de frequência mista como a de alternância diária atrasam o desenvolvimento da tolerância analgésica.

Um estudo investigou a atividade de receptores opioides resultante da analgesia da TENS de alta frequência. Para isto foram utilizadas doses baixas (0,02 mg / kg) e altas (0,14 mg/kg) de naloxona em adultos jovens saudáveis (LEONARD, GOFFAUX e MARCHAND, 2010). Os resultados sugerem que a TENS de alta frequência envolve este tipo de receptor. Outro estudo avaliou se a aplicação repetida de TENS produz tolerância analgésica (LIEBANO *et al.*, 2011). A eletroestimulação foi aplicada diariamente por 5 dias em indivíduos saudáveis. Os resultados sugerem que há uma redução do efeito hipoalгésico da TENS no quinto dia após aplicação diária repetida.

Um estudo foi realizado para investigar melhora do efeito hipoalгésico ao ajustar

a amplitude de pulso da TENS em voluntários saudáveis (PANTALEÃO *et al.*, 2011). Foi observado aumento desta variável no grupo que recebeu a amplitude de pulso ajustada quando comparado aos grupos controle, TENS placebo, TENS de amplitude de pulso fixa, uma vez que maiores ajustes nesta variável permitem ativação maior de aferências teciduais mais profundas, e, portanto, maior analgesia.

O uso da TENS tem se tornado mais abrangente nos últimos anos no que tange a área clínica, como, por exemplo, no controle da dor aguda pós-toracotomia (SEZEN *et al.*, 2017), durante o trabalho de parto (DOWSWELL *et al.*, 2009; NJOGU *et al.*, 2021), no pós-operatório de artroplastia total do joelho inclusive com redução da necessidade de morfina nesta fase (ZHU, FENG e PENG, 2017). Portanto, a importância de se pesquisar ainda mais a respeito desta forma de tratamento e, mais do que isso, difundir esse conhecimento para maior aplicabilidade e contribuir para a evolução e tratamento dos pacientes.

Dessa forma, foi realizada uma revisão sistemática acerca dos mecanismos de ação da TENS a fim de sanar dúvidas a respeito da sua eficácia terapêutica. Além disso, propomos alterações na amplitude de pulso da TENS em pacientes com dor crônica a fim de avaliar redução da tolerância analgésica desta corrente elétrica, uma vez que desconhecemos estudos que pesquisaram a respeito disto.

3 OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

- Estudar os mecanismos neurofisiológicos da TENS e avaliar o retardo do seu efeito de tolerância analgésica.

3.2. Objetivos Específicos

1. Analisar mecanismos neurofisiológicos periféricos e centrais promovidos pela TENS em diferentes modelos animais de dor (Capítulo 1)
2. Verificar se a administração diária repetida de TENS ao modificar parâmetros pode atrasar a tolerância analgésica em indivíduos com dor crônica induzida por osteoartrite do joelho (Capítulo 2)

CAPÍTULO 1

Eletroestimulação nervosa transcutânea em estudos de modelos animais: do mecanismo neural aos efeitos biológicos para analgesia

Destinado a apresentar os objetivos referentes ao objetivo 1: Analisar mecanismos neurofisiológicos periféricos e centrais promovidos pela TENS em diferentes modelos animais de dor

4. MÉTODOS

4.1. Protocolo e registro

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com as diretrizes PRISMA e registrada no registro PROSPERO para revisar dados pré-clínicos in vivo (código nº. #CRD42019138045).

4.2. Estratégia de pesquisa

Este estudo foi conduzido de acordo com o Meta-analysis of Data from Animal Studies Guideline (SENA *et al.*, 2014; VESTERINEN *et al.*, 2014) e escrito de acordo com o PRISMA Guideline (MOHER *et al.*, 2009). Artigos relevantes foram identificados por meio de uma pesquisa bibliográfica nas seguintes bases de dados: PubMed, SCOPUS, Cochrane, Medline, Science Direct, Web of science, CINAHL, Scholar Google, Hand search. O Scholar Google foi usado para pesquisar a “literatura cinza” e prevenir qualquer viés de seleção e publicação do artigo e os primeiros 100 resultados da combinação aplicada foram usados. Os dados foram coletados até fevereiro de 2021 e atualizados em 1º de setembro de 2022. Foram utilizados os filtros “academic journals”, “journal”, “article” and “other animals” nas bases de dados que possuíam este comando. Além disso, nenhuma data de publicação ou idioma foram restringidos.

Esta revisão sistemática foi baseada na estratégia PICO, em que P (população) corresponde a ratos *Wistar* ou camundongos, I (intervenção) corresponde a TENS, C (comparação) corresponde à comparação com um grupo controle (grupo placebo) e O (resultado) corresponde ao efeito analgésico.

Os descritores usados foram: (1) Mesh Terms: (transcutaneous electric nerve stimulation” OR electric stimulation, transcutaneous OR stimulation, transcutaneous electric OR transcutaneous electric stimulation OR percutaneous electric nerve stimulation OR TENS OR electrical stimulation, transcutaneous OR transcutaneous electrical stimulation OR transdermal electrostimulation OR electrostimulation, transdermal OR percutaneous electrical nerve stimulation OR transcutaneous electrical

nerve stimulation OR transcutaneous nerve stimulation OR nerve stimulation, transcutaneous OR stimulation, transcutaneous nerve OR percutaneous neuromodulation therapy OR neuromodulation therapy, percutaneous OR percutaneous neuromodulation therapies OR therapy, percutaneous neuromodulation OR percutaneous electrical neuromodulation OR electrical neuromodulation, percutaneous OR electrical neuromodulations, percutaneous OR neuromodulation, percutaneous electrical OR neuromodulations, percutaneous electrical OR percutaneous electrical neuromodulations OR analgesic cutaneous electrostimulation OR cutaneous electrostimulation, analgesic OR electrostimulation, analgesic cutaneous OR electroanalgesia OR electroanalgesias) AND (Analgesia). Todas as referências dos artigos foram arquivadas manualmente no Excel para análise e classificação, exceto os artigos da base de dados Pubmed, que apresenta uma ferramenta para este comando.

4.3. Tipos de medidas de resultados

O desfecho primário deste estudo foi identificar o limiar mecânico de retirada primário e secundário (mN), e latência térmica (s). Os desfechos secundários foram distância percorrida (mm), áreas do cérebro, concentração de neurotransmissores (como aspartato, glutamato, substância P, GABA) dos estudos analisados.

4.4 Seleção e definições de estudos

No presente estudo foram selecionados apenas estudos com os seguintes critérios: estudos com ratos ou camundongos machos de qualquer espécie com inflamação articular ou lesão neuropática; aplicação da TENS em qualquer horário ou local durante o ciclo claro do dia, respeitando as recomendações da *International Association for the Study of Pain* (IASP) para estudos em animais; grupos tratados em comparação com qualquer grupo de controle; e análises de hiperalgesia mecânica, alodinia tátil, marcadores biológicos ou vias de ativação como medidas de resultado.

Estudos que comprovem o uso de outros tipos de corrente elétrica e os que utilizaram ratas ou ratas idosas, estudos ex vivo ou in vitro, estudos clínicos, estudos duplicados, artigos de revisão de literatura, cartas ao editor e/ou editoriais, relatos de casos, resumos, livros e capítulos de livros foram excluídos das análises

4.5. Triagem e seleção de estudos

A seleção dos estudos seguiu as seguintes fases: 1. Por título, 2. resumo, 3. e finalmente por texto completo. Essas fases foram feitas por dois investigadores mascarados e independentes (MTO e MMS) que não sabiam os nomes dos autores ou

periódicos em que os artigos foram publicados. Os textos completos dos artigos previamente elegíveis foram baixados e lidos para verificar a presença de todos os critérios de inclusão.

Quando o download não estava disponível, entramos em contato com o autor correspondente e esperamos pela resposta por quatro semanas. Caso não houvesse resposta, tentávamos mais um contato. Em seguida, caso não obtivéssemos resposta, o estudo era excluído. Esses artigos foram registrados separadamente, apresentando os motivos de exclusão. O descarte da literatura assim identificada (ou seja, exclusões, com justificativa) foi apresentado em um fluxograma (Figura 1). Dois investigadores analisaram a concordância ao final de cada fase. As discordâncias entre os revisores foram resolvidas por discussão. Em caso de discordância, o investigador sênior (J.M.D.) foi recrutado para acordos.

4.6. Risco de viés e qualidade dos estudos

Avaliamos o risco de viés nos estudos incluídos registrando a ferramenta RoB para estudos de intervenção em animais (risco de viés do SYRCLE) (HOOIJMANS *et al.*, 2014) com adaptação no item número 10 para o tipo de estudos que foram analisados. Cada domínio tinha três julgamentos possíveis: "baixo risco", "alto risco" ou "risco incerto". Para avaliar a qualidade do estudo, usamos a lista de verificação CAMARADES (ARIDA *et al.*, 2021; MACLEOD *et al.*, 2004; SENA *et al.*, 2007; ZHONG *et al.*, 2020), e os critérios incluíram: (A) publicação em um periódico revisado por pares, (B) declaração de controle de temperatura, (C) randomização de tratamento ou controle, (D) ocultação de alocação, (E) avaliação mascarada do resultado, (F) nenhuma perda de animais durante os experimentos, (G) modelo animal apropriado, (H) cálculo do tamanho da amostra, (I) declaração de conformidade com os requisitos regulatórios e (J) declaração sobre possível conflito de interesses. Por exemplo, para avaliar o item I, o estudo deveria mencionar que os experimentos foram aprovados pelo Animal Care and Use Committee, Committee on Ethics in Animal Experimentation, ou declarar que foram conduzidos pelas diretrizes para experimentação animal da IASP para garantir que os animais recebessem os cuidados necessários e assim garantir a confiabilidade dos resultados. Foi atribuído um ponto para cada item da escala. Portanto, cada estudo teve um escore de qualidade de zero a dez. Nesta fase, a revisão foi realizada de forma mascarada e os investigadores mascararam o nome dos autores e periódicos para evitar qualquer possível viés e conflito de interesse.

4.7. Meta-análises

Meta-análises com resultados contínuos foram usadas para testar o efeito da TENS de baixa e alta frequência em comparação com os grupos controle. A TENS de baixa frequência é geralmente definida como 10 Hz ou menos, enquanto a TENS de alta frequência foi descrita como 50-150 Hz (GIBSON et al., 2017; HARMAN et al., 2020; HURLOW et al., 2012; MORAN et al., 2011; RADHAKRISHNAN e SLUKA, 2003; SABINO et al., 2008; SANTOS et al., 2013; SLUKA et al., 2005). A TENS de baixa e alta frequência ativa os receptores opioides μ e δ , respectivamente. Portanto, também comparamos o impacto da TENS de baixa frequência versus a de alta frequência. Médias e desvios padrão foram obtidos diretamente de cada estudo e, quando não estavam disponíveis, métodos indiretos de extração de estimativas foram usados. Por fim, classificamos os estudos em categorias para cada TENS avaliada de acordo com o modelo de dor e variável analisada.

Utilizamos modelos de efeitos aleatórios para avaliar os resultados porque considera que a intervenção estimada em uma população é mais variável do que o assumido no modelo de efeito fixo (SCHWARZER, CARPENTER e RÜCKER, 2015). Além disso, como os resultados foram medidos em diferentes escalas, usamos a diferença média padronizada para calcular a diferença entre os grupos experimental e controle. A quantificação e o teste de heterogeneidade (ou seja, Q , Tau^2 e I^2) foram conduzidos, e os métodos de estimativa de variância inversa e de máxima verossimilhança restrita foram usados para estimar a variância entre os estudos. Esses métodos são recomendados para tal estimativa em desfechos contínuos (VERONIKI *et al.*, 2016).

Embora os *funnel plots* possam ser uma ferramenta valiosa para investigar o efeito de pequenos estudos na meta-análise, eles têm confiabilidade limitada quando poucos estudos estão em análise (SIMMONDS, 2015). Como nosso conjunto de dados final incluiu alguns estudos, não realizamos essa análise. *Forest plots* foram usados para mostrar os tamanhos de efeito e respectivos IC 95%, e um $p < 0,05$ bicaudal foi usado para indicar significância. Todas as análises e plotagens foram realizadas utilizando os softwares R (versão 4.0.4) e RStudio (versão 1.2.1335) e os pacotes *meta* e *metafor*.

5. RESULTADOS

5.1. Revisão sistemática

Um total de 6.984 estudos foi identificado na busca no banco de dados. Após a triagem dos títulos e resumos, 6.777 foram excluídos por não atenderem aos nossos critérios de elegibilidade. De 207 relatórios elegíveis, 53 artigos de texto completo foram incluídos na revisão sistemática (Figura 1 e tabela 1). A confiabilidade inter examinador foi avaliada pelo teste Kappa (na primeira e segunda etapas), indicando concordância entre os revisores.

Os dados da Tabela 1 descrevem como os estudos analisados foram realizados: a maioria dos estudos utilizou ratos Sprague-Dawley (66,03%), seguido de *Wistar* (16,98%). Além disso, eles geralmente aplicaram TENS de alta frequência em pelo menos um dos grupos de TENS ativos em 47 estudos (88,67%), e a maioria das aplicações durou 20 minutos (64,15%). A hiperalgesia mecânica foi o desfecho primário em 28 estudos (52,83%) e a hiperalgesia térmica em superfície aquecida em 32,07% dos estudos.

Em relação ao risco de viés (Figura 2), apenas quatro estudos (7,54%) descreveram as características basais. A alocação de estudos para grupos foi adequadamente contemplada em 35 estudos (66,03%), mas não relatada em 18 (33,96%).

Em 30 dos estudos analisados (56,60%), os animais foram mantidos adequadamente durante os experimentos, enquanto nos demais essa informação foi omitida. O procedimento de mascaramento dos investigadores para grupos de tratamento não foi relatado em 43 estudos (81,14%), enquanto um estudo não relatou tal mascaramento. Para a análise dos desfechos, 43 estudos (81,14%) não observaram se os animais foram selecionados aleatoriamente, enquanto um estudo descreveu que essa análise não ocorreu dessa forma. Além disso, os avaliadores foram mascarados na análise dos resultados de 10 estudos (18,86%), enquanto essa informação não foi esclarecida nos outros 43 estudos. Os protocolos relatados nos desfechos foram confirmados em 48 estudos (90,56%), enquanto essa informação não pôde ser extraída nos estudos (9,43%).

Os animais foram aclimatados aos locais experimentais em 40 estudos (75,47%) e não adaptados em um estudo. Além disso, os experimentos foram realizados respeitando o ciclo claro/escuro dos animais em 31 (58,49%) estudos; nas demais, essa informação não foi expressa. O mesmo investigador extraiu todos os dados de testes comportamentais em nove estudos (16,98%), e os demais não informaram se essa medida foi tomada no estudo.

A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada por meio da lista de verificação de 10 itens do CAMARADES (Tabela 2). A média variou de 2/10 a 9/10, com média de 5,05. O controle da temperatura durante os procedimentos do estudo foi descrito em 13 estudos (24,52%) e a distribuição aleatória dos grupos foi relatada em 21 estudos (39,62%). Além disso, a ocultação da alocação foi documentada em 35 dos estudos (66,03%). A avaliação mascarada dos resultados foi relatada em 10 estudos (18,86%) e nenhuma perda animal durante os experimentos em 22 estudos (41,50%). Em 52 estudos (98,11%) utilizaram modelos animais apropriados e um não descreveu a espécie animal. A realização de um cálculo do tamanho da amostra foi documentada apenas em alguns estudos incluídos. A declaração de conformidade com os requisitos regulamentares, interpretada como aprovação do comitê de ética para a realização da análise do estudo, não foi relatada em três estudos (5,66%). Em dois estudos (3,77%), tivemos acesso apenas ao resumo, sendo que essa informação precisou ser descrita. A declaração de conflito de interesse foi relatada em 14 estudos (26,41%).

5.2. Meta-análises

Os resultados utilizados para as meta-análises foram aqueles realizados imediatamente após a aplicação da TENS em cada estudo, pois apresentaram tempos de avaliação diferentes. Foi observado que tanto a TENS de baixa frequência ($Z = 3,21$, $P = <0,01$; Figura 3) quanto a TENS de alta frequência ($Z = 4,13$, $P < 0,01$; Figura 4) mostraram um efeito significativo em comparação com o grupo de controle TENS. Porém, não diferiram entre si ($Z = 1,40$, $P = 0,16$; Figura 5), sugerindo que a aplicação da TENS parece aliviar a dor sem efeito da frequência utilizada.

Não houve diferenças significativas entre os modelos de dor e as variáveis medidas em estudos TENS de baixa frequência ($\chi^2 = 2,72$, $P = 0,26$). A análise indicou alta heterogeneidade ($I^2 = 89\%$), principalmente nos estudos de categoria de inflamação articular que medem a latência de retirada da pata ao calor ($I^2 = 91\%$) (Figura 3). Por outro lado, nos estudos de TENS de alta frequência, a análise indicou diferenças significativas entre as categorias ($\chi^2 = 15,23$, $P < 0,01$) com alta heterogeneidade ($I^2 = 95\%$) (Figura 4). Isso sugere que os resultados diferiram para os modelos de dor e variáveis analisadas.

Para o modelo de inflamação articular usando o limiar de retirada de compressão da variável da articulação do joelho, parece que a TENS de alta frequência não teve efeito com resposta semelhante aos grupos de controle ($\chi^2 = 2,61$, $P = 0,11$; Figura 4). A

aplicação da TENS foi significativa nas demais categorias ($P < 0,01$), com valores de heterogeneidade $> 83\%$.

6. DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática e metanálise avaliou os mecanismos de ação da TENS em modelos animais de hiperalgesia, e mostrou que tanto a TENS de baixa frequência como a TENS de alta frequência apresentam efeito analgésico em diferentes modelos de hiperalgesia em animais. Dos 53 estudos, o tempo de aplicação variou de 5 a 120 minutos. Curiosamente, em 34 estudos, a aplicação da TENS foi realizada por 20 minutos. Em relação aos resultados dos estudos, 21 investigaram hiperalgesia térmica (AINSWORTH *et al.*, 2006; CHANDRAN e SLUKA, 2003a; CHEN *et al.*, 2014, 2015; CHO, SUH e HAN, 2014; DESANTANA *et al.*, 2009; DESANTANA, SANTANA-FILHO e SLUKA, 2008; DESANTANA, SILVA e SLUKA, 2010; ELISEI *et al.*, 2017; HAHM *et al.*, 2018; HINGNE e SLUKA, 2008; HSIAO *et al.*, 2017; ISHIKAWA *et al.*, 2019; KING e SLUKA, 2001; MAEDA *et al.*, 2007; NAM *et al.*, 2001; NETO *et al.*, 2017; SATO, KARINA L. *et al.*, 2012; SLUKA, LISI e WESTLUND, 2006; VANCE *et al.*, 2007; VERA-PORTOCARRERO *et al.*, 2013) Notavelmente, esses estudos observaram redução na hiperalgesia primária em 17 (AINSWORTH *et al.*, 2006; CHANDRAN e SLUKA, 2003b; CHEN *et al.*, 2014; CHO *et al.*, 2014; J. M. DESANTANA *et al.*, 2009; DESANTANA *et al.*, 2010; J M DESANTANA *et al.*, 2008; HINGNE e SLUKA, 2008; HSIAO *et al.*, 2017; ISHIKAWA *et al.*, 2019; KING e SLUKA, 2001; LEITE *et al.*, 2018; MAEDA *et al.*, 2007; VANCE *et al.*, 2007; VERA-PORTOCARRERO *et al.*, 2013; YALCIN *et al.*, 2011) e uma diminuição na hiperalgesia secundária em 12 (CHO *et al.*, 2014; DESANTANA *et al.*, 2010; DESANTANA *et al.*, 2009; J M DESANTANA *et al.*, 2008; ELISEI *et al.*, 2017; GOPALKRISHNAN e SLUKA, 2000; NAM *et al.*, 2001; SATO *et al.*, 2012; SLUKA, 2000; SLUKA e CHANDRAN, 2002; VERA-PORTOCARRERO *et al.*, 2013; YALCIN *et al.*, 2011). Portanto, 20 minutos de aplicação da TENS parecem ser suficientes para essas respostas, como demonstrado na maioria dos estudos incluídos.

Os estudos incluídos nesta revisão indicam que a TENS pode reduzir a hiperalgesia em modelos animais, incluindo mecanismos periféricos e centrais. Foi possível verificar que o efeito hipoalгésico da TENS resulta da ativação de mecanismos inibitórios descendentes centrais, supraespinhais e medulares, que estão correlacionados com a liberação de opioides endógenos, serotonina, ativação de receptores GABA,

redução de glutamato e substância P (MAEDA *et al.*, 2007; RADHAKRISHNAN e SLUKA, 2003; SLUKA, VANCE e LISI, 2005) Além disso, periféricamente, os efeitos da TENS referem-se à ativação de receptores $\alpha 2$ -adrenérgicos e opioides periféricos (DESANTANA *et al.*, 2008; KING *et al.*, 2005).

Além disso, a TENS ativa uma rede neuronal complexa para reduzir a dor. Em frequências (baixa frequência < 10 Hz, alta frequência 50-150 Hz), a TENS ativa as fibras aferentes delta (A δ) de grande diâmetro, ativando mecanismos opioides e proporcionando alívio da dor, levando à liberação de opióide endógeno na medula espinhal. Essa entrada aferente é enviada ao sistema nervoso central para ativar os sistemas inibitórios descendentes para reduzir a hiperalgesia. Especificamente, o bloqueio da atividade da substância cinzenta periaquedutal ventrolateral (SCPvl), da medula oblongata ventromedial rostral (RVM) e da medula espinhal inibe os efeitos analgésicos da TENS, mostrando que a analgesia da TENS é mantida por essas vias (VANCE *et al.*, 2014).

Sabe-se que a administração repetida de opioides gera estimulação repetida de seus receptores, o que pode levar ao desenvolvimento de tolerância analgésica (ou diminuição da eficácia desse efeito) (MACHELSKA e CELIK, 2018; MERCADANTE, 2013; MORGAN e CHRISTIE, 2011). Além disso, a administração repetida de TENS gera uma redução gradual em seu efeito analgésico. Um estudo experimental observou o desenvolvimento de tolerância a opioides após aplicação repetida de TENS de baixa ou alta frequência com a correspondente tolerância cruzada mediada pela ativação de receptores opioides μ e δ nos níveis espinhal e supraespinhal, respectivamente (CHANDRAN e SLUKA, 2003b). Assim, entender esse processo é vital para a construção de um fluxo bidirecional de informações entre pesquisa básica e clínica, visando direcionar novos estudos (TRAVERS *et al.*, 2020), auxiliando na construção do raciocínio lógico e obtendo real aplicabilidade do conhecimento para melhorar a clínica aplicação da TENS e proporcionar benefícios diretos aos pacientes.

Sobre a análise do risco de viés dos estudos, observou-se que, quanto à ocultação de alocação, alojamento aleatório, relato seletivo de resultados e aclimatação antes dos testes comportamentais, mais de 50% dos estudos apresentaram baixo risco de viés nesses itens. Além disso, o mascaramento não foi realizado em apenas um estudo (BAPTISTA *et al.*, 2008), a avaliação aleatória do resultado em outro (FOLHA *et al.*, 2015) e a aclimatação antes dos testes comportamentais não foram feitas em apenas um estudo (MOTTA, VASCONCELOS e CASTANHO, 2002). No entanto, muitos estudos tiveram

um risco incerto de viés. Curiosamente, observou-se que cronologicamente os estudos mostraram evolução em seus métodos, com maior detalhamento nos desenhos experimentais.

Da mesma forma ocorreu com a qualidade dos estudos com o checklist CAMARADES, houve uma tendência de melhorar os estudos cronologicamente. Embora a média tenha sido de 5,05, a partir de 2015, todos os estudos pontuaram acima da média (CHEN *et al.*, 2015; ELISEI *et al.*, 2017; FOLHA *et al.*, 2015; HAHM *et al.*, 2018; HSIAO *et al.*, 2017; ISHIKAWA *et al.*, 2019; NETO *et al.*, 2017; SU *et al.*, 2018). Esse fator reduziu o julgamento de risco incerto dos estudos mais recentes e, consequentemente, apresentaram melhor pontuação na avaliação do risco de viés. Além disso, é um aspecto interessante de observar, pois facilita a reprodução de protocolos em outros tipos de estudos e a confiabilidade dos resultados apresentados. Esses vieses devem ser corrigidos em estudos futuros para que não haja repercussões negativas de más tomadas de decisão, como a inclusão de novos tratamentos e tecnologias que podem causar mais danos em grandes proporções.

Os resultados utilizados para a metanálise foram aqueles realizados imediatamente após a aplicação da TENS em cada estudo incluído, pois apresentaram tempos de avaliação diferentes. Este foi o processo encontrado para emparelhar os resultados. A TENS teve efeito hipoalgésico sem efeito de superioridade entre alta ou baixa frequência, conforme indicado por nossas meta-análises. Apesar das correntes atuarem através de diferentes receptores, a principal via estudada é a opioide. Em ambiente pré-clínico, os animais não foram expostos a drogas opiáceas para desenvolver tolerância prévia. Após a aplicação da TENS em animais com dor nociceptiva, a aplicação única promove antinocicepção de mesma magnitude tanto para alta quanto para baixa frequência. Variáveis como tolerância ao opiáceo ou superioridade entre as diferentes frequências da TENS podem ser analisadas com diferentes modelos experimentais de dor, como o modelo de dor muscular crônica difusa, que não pode ser detectado nesta revisão.

Não foi possível realizar uma meta-análise com dados referentes a estudos sobre inflamação muscular, pois os dois artigos que seriam pareados seriam os de (AINSWORTH *et al.*, 2006; VERA-PORTOCARRERO *et al.*, 2013). Entretanto, no primeiro estudo, os dados foram apresentados em mediana e percentil, enquanto os demais em média e desvio padrão, como em todos os outros estudos incluídos na meta-análise. Procuramos entrar em contato com os autores para discutir a possibilidade de

obtenção dos dados em média e desvio padrão. No entanto, a autora correspondente respondeu dizendo que os experimentos foram realizados há muito tempo, e ela não sabia se conseguiria encontrar a planilha com os dados. Além disso, o estudo TENS mista não se ajustou à meta-análise porque analisou o desenvolvimento da tolerância aos opióides (DESANTANA *et al.*, 2008).

De acordo com publicações das últimas três décadas, este estudo apresenta uma revisão detalhada e extensa dos mecanismos de dor envolvidos no efeito analgésico da TENS de baixa e alta frequência em animais. Além disso, é o primeiro a apresentar uma revisão detalhada e extensa dos mecanismos da dor envolvidos no efeito analgésico da TENS de baixa e alta frequência em modelos animais para analgesia. Além do mais, realizamos uma metanálise de efeitos aleatórios de 53 estudos de pesquisa. Modelos de dor foram aqui utilizados para avaliar sistematicamente os mecanismos de ação da TENS no sistema nervoso central e periférico. Os resultados podem ajudar a entender melhor a eficácia do TENS sob várias condições de intervenção e orientar futuras direções de pesquisa, bem como compreender a neurofisiologia e traduzir fenômenos biológicos em humanos. Além disso, as meta-análises revelam os resultados de vários estudos independentes combinados e procedimentos estatísticos sintetizados para produzir uma única estimativa ou índice que caracteriza o efeito da TENS. Ao fazer isso, nossa revisão permite incorporar um espectro maior de resultados relevantes, incluindo a avaliação da consistência e generalização dos resultados e especificidades e variações dos protocolos de tratamento utilizando a TENS.

Cronologicamente, houve uma melhora no delineamento dos estudos TENS. No entanto, recomendamos a padronização para que estudos futuros possam ser mais confiáveis e usados como parâmetros. A metanálise indicou a necessidade de sistematizar modelos de dor e formas de avaliação. Além disso, recomendamos a criação de um software para unificar a análise de risco de viés, como o RevMan para ensaios clínicos, para padronizar a apresentação dos resultados de futuras revisões sistemáticas de estudos experimentais.

Em conclusão, nossa revisão indica que a TENS apresentou uma base científica substancial para seu efeito hipoalгésico em estudos pré-clínicos. Com base nos resultados da análise sistemática, foi possível avaliar a eficácia, os limites da eficácia, a necessidade de mais experimentos com animais e o delineamento de qualquer ensaio clínico subsequente, facilitando os desafios translacionais. Além disso, esses resultados

permitiram identificar o impacto do desenho do estudo, que pode melhorar a eficiência translacional dos efeitos da analgesia da TENS, esclarecendo a situação atual e as direções futuras de pesquisa da TENS, o que é essencial e desejável para a ciência, pois promove a redução de custos.

ANEXOS

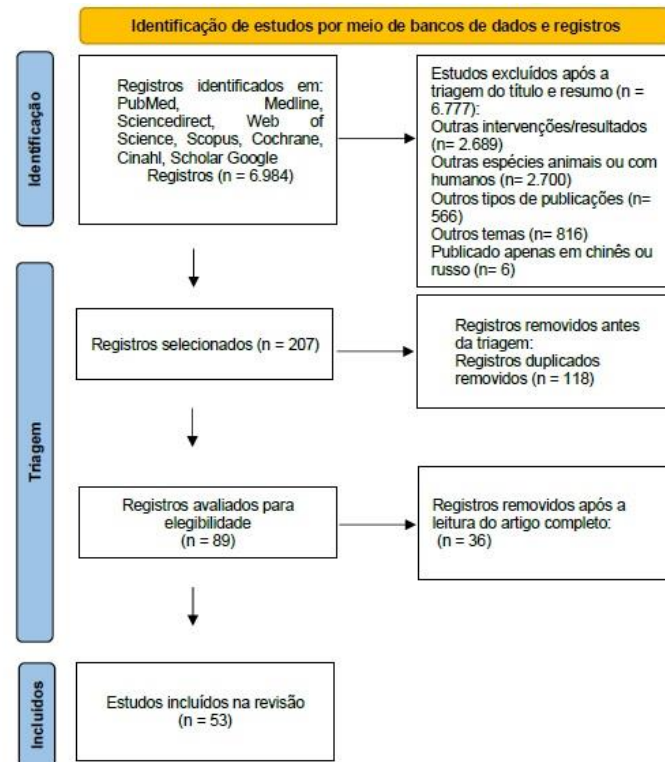


Figura 1: Organograma do processo de seleção nas bases de dados e análise dos artigos, em que A: estudos com outras intervenções/desfechos; B: outras espécies animais ou com humanos; C: outros tipos de publicações; D: outros temas; E: publicados em chinês.

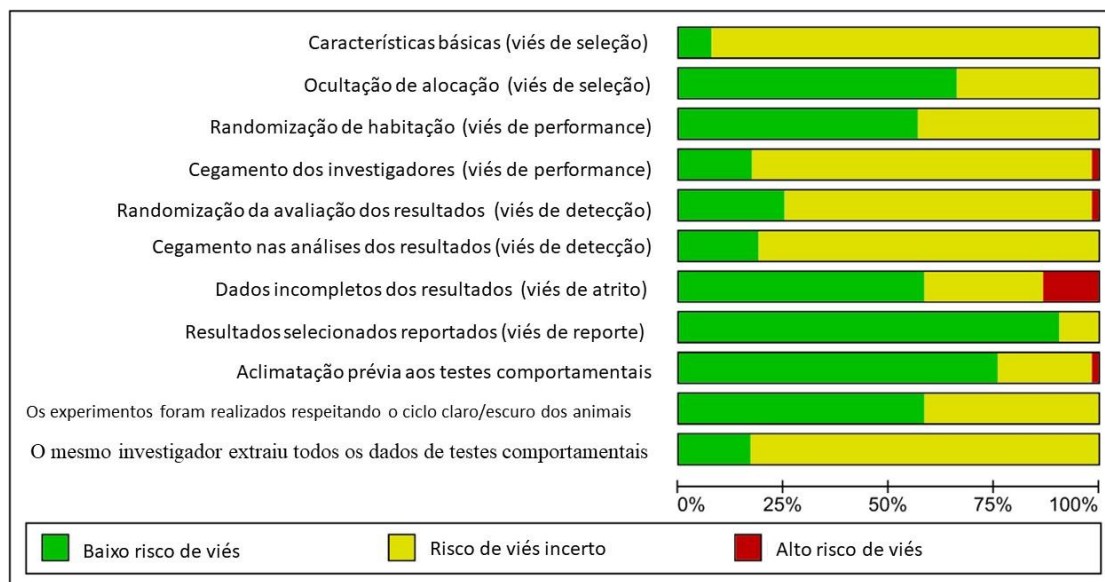


Figura 2. Risco de viés dos estudos seguido a RoB tool for animal intervention studies (Syrcle), em que verde: baixo risco; vermelho: alto risco; amarelo: risco incerto.

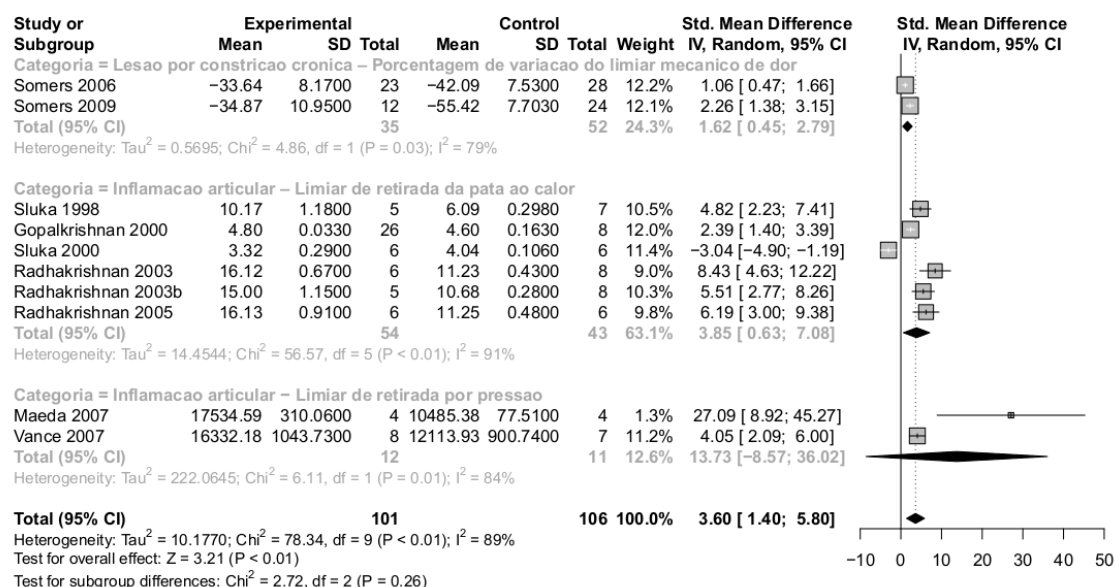


Figura 3. Forest plot sintetizando os resultados de uma meta-análise sobre o efeito da TENS de baixa frequência de acordo com cada categoria de modelo de dor e variável analisada e seu efeito global (losango para baixo e linha tracejada). O losango preto indica o efeito TENS em cada categoria e sua largura corresponde a 95% dos limites do CI. Os valores de P para o modelo aleatório e teste de heterogeneidade são indicados.

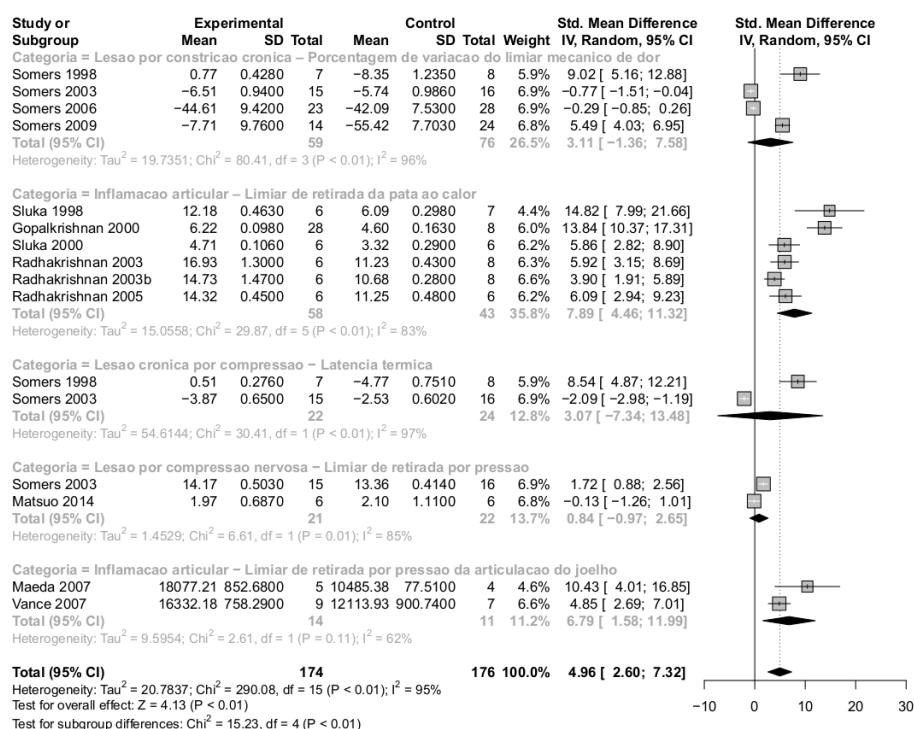


Figura 4. Forest plot resumindo os resultados de uma meta-análise sobre o efeito da TENS de alta frequência de acordo com cada categoria de modelo de dor e variável analisada e seu efeito global (losango para baixo e linha tracejada). O losango preto indica o efeito TENS em cada categoria e sua largura corresponde a 95% dos limites do CI. Os valores de P para o modelo aleatório e teste de heterogeneidade são indicados.

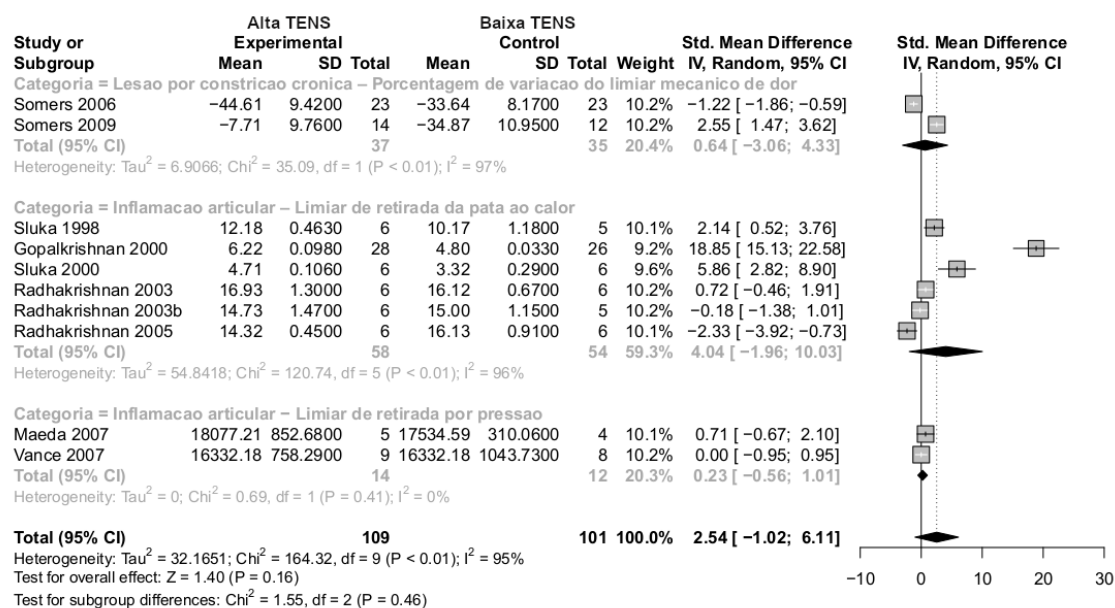


Figura 5. Forest plot resumindo os resultados de uma meta-análise sobre o efeito da TENS de alta frequência versus TENS de baixa frequência de acordo com cada categoria de modelo de dor e variável analisada e seu efeito geral (losango para baixo e linha tracejada). O losango preto indica o efeito TENS em cada categoria e sua largura corresponde a 95% dos limites do CI. Os valores P para o modelo aleatório e teste de heterogeneidade são indicados

Quadro 1: Detalhamento dos estudos incluídos

Autor/Data	Espécie do animal	Protocolo	Variável	Instrumento de avaliação	Desfecho
Ainsworth, 2006	Sprague-dawley	100hz, 4hz 100 ms Sensorial e motora 20 min No gastrocnêmio, 1cm de distância entre os eletrodos	Limiar mecânico de retirada da pata	Filamentos de Von frey (aplicado duas vezes, com pelo menos 1s de intervalo, na face plantar da da pata traseira, bilateralmente)	TENS Alta e baixa frequência reduziram a hiperalgesia bilateralmente
Albutaihi, 2003	Wistar	85 Hz 200 ms 0.16 A 60 min NI	Análise quantitativa de 11 tipos de comportamentos	Videos (~75 minutos) analisados no programa The observer, versão 3 (Noldus Software)	O estímulo nociceptivo cardíaco induzido pela capsaicina não é atenuado pela neuroestimulação e esta não abole todas as modalidades de pulsos de dor nociceptiva cardíaca para o SNC
Baptista, 2008	Swiss mice	100hz, 4hz Alta frequência 80 ms; baixa frequência 240 ms Motora 30 min Eletrodo posicionado longitudinalmente do local da incisão	Índice estático ciático (SSI)	Animais colocados em um corredor de acrílico (45 x 4.5 cm) e induzidos a caminhar, ao final 3 imagens foram capturadas e os dados analisados	A TENS atrasa a regeneração após uma lesão do nervo ciático, sendo isto mais pronunciado para os tratamentos de alta frequência

				com o software image J	
Budgell, 2014	Wistar, 12 semanas	100 Hz 0,5 ms Exp 1: 2, 3 e 3.5 mA; Exp 2: 2 e 3 mA Exp 1: 5 min; Exp. 2: 15 min Sobre o dorso da pata traseira e articulação sacroilíaca direita (L4-L5)	Fluxo de sangue na medula espinhal	Laser Doppler Probe (compressão e aferimento do fluxo sanguíneo)	A TENS aumenta o fluxo de sangue em medulas compressadas e não compressadas
De Assis, 2014	Swiss mice	4 Hz; 2 Hz NI Motora NI Eletrodos colocados ao longo da incisão	Histologia/Histomorfometria	Microscópio de luz conectado a uma câmera digital	A baixa TENS aumenta a regeneração e a alta TENS apresenta resultados similar ao grupo controle (sem estímulo) e podendo apresentar um efeito deletério para a regeneração
Chandran, 2003	Sprague-dawley	100 Hz; 4 Hz 100 ms 2x motora 20 min Face medial e lateral do joelho inflamado	Limiar mecânico de retirada da pata	Filamentos de Von frey aplicado em diferentes intensidades (8, 12, 16, 32, 44, 56, 75, 104, 162 and 350 mN) e de forma perpendicular na face plantar da pata entre o 3-4 dígito	A administração repetida da TENS (alta ou baixa) leva ao desenvolvimento de tolerância aos opióides de forma cruzada
Chen, 2014	Sprague-dawley	100 Hz 100 ms NI	Sensibilidade mecânica	Filamentos de Von Frey (força de flexão de 6 e 15 g)	A TENS de alta frequência reduz a dor pós operatória causada pela

		20 min Região proximal perto da articulação do quadril e joelho		aplicados 10 vezes verticalmente na área plantar média da pata traseira	SMIR suprimindo níveis de NR1, SP e Citokina
Cho, 2014	Sprague-dawley	100 Hz 200 ms Sub-motora 20 min 1. antebraço ipsilateral / 2. lado contralateral	Alodinia mecânica	Filamentos de Von Frey (0.40, 0.70, 1.20, 2.00, 3.63, 5.50, 8.50, 15.10 g) foram aplicados entre 3-4s na superfície plantar da pata	A TENS pode aliviar a dor neuropática crônica após a lesão do nervo mediano.
De Santana, 2008	Sprague-dawley adultos	Mista: 2-150 Hz, intervalo de 5Hz; Alternada: 4Hz and 100 Hz (dias alternados) 100 ms Sensorial 20 min Regiões lateral e medial da articulação do joelho inflamado	Limiar mecânico de retirada da pata	Filamentos de Von Frey (9.4-495.8mN) aplicados na superfície plantar da pata traseira - cada filamento aplicado duas vezes	Administrações repetidas de TENS em frequências moduladas leva ao desenvolvimento de tolerância a opióides; TENS de alta frequência parece produzir um melhor efeito analgésico
De Santana, 2009	Sprague-dawley adultos	Alta: 100 Hz; Baixa: 4Hz 100 ms Sensorial 20 min Regiões lateral e medial da articulação do joelho inflamado	Limiar de retirada da pata	Filamentos de Von Frey (9.4-495.8mN) aplicados na superfície plantar da pata traseira - cada filamento aplicado duas vezes	Efeito da TENS é possivelmente mediado através do vIPAG que envia projeções através do RVM para a medula espinhal para produzir uma analgesia mediada por opióides

De Santana, 2010	Sprague-dawley adultos	Alta: 100 Hz; Baixa: 4Hz 100 ms Sensorial 20 min Regiões lateral e medial da articulação do joelho inflamado	Limiar de retirada da pata	Filamentos de Von Frey (9.4-495.8mN) aplicados na superfície plantar da pata traseira até o rato se retirar do estímulo- cada filamento aplicado duas vezes	O bloqueio dos receptores CCK impede o desenvolvimento de tolerância analgésica à aplicação repetida de TENS de uma maneira dependente da frequência
Elisei, 2017	Wistar	Alta: 100 Hz; Baixa: 10 Hz 100 ms Sensorial 20 min Regiões lateral e medial da articulação do joelho inflamado	Edema da pata	Pletismômetro	Efeitos anti-hiperalgésicos induzidos por TENS e efeitos antiedematosos observados no modelo de entorse de tornozelo foram mediados pelo sistema de opioides endógenos (naloxona)
Fang, 2013	Sprague-dawley adultos	Alternada, 15 min: 2 Hz 15 min: 100 Hz 0,6 ms (2 Hz)/ 0,2 ms (100 Hz) 1-2 mA 30 min Joelho (tibia e fibula, 5 mm abaixo do joelho) e perna (3 mm proximal do maléolo lateral) traseiras, ambos os lados esquerda e direita	Volume da pata/limiar de retirada da pata	Pletismômetro/ Aparelho de Von Frey automático (0-50 g por 20 s)	A TENS pode ser uma terapia em controlar dores causada por inflamação induzidas por adjuvantes completo de Freund
Folha, 2015	Wistar	100 Hz modulado 2 Hz burst 200-300 ms Motora	Birrefringência	Microscópio de luz polarizada	O estouro da TENS inibiu a produção de colágeno I e III e prejudicou seu

		30 min No dorso e no tendão de aquiles			alinhamento durante a cicatrização da ruptura parcial do tendão de Aquiles
Gonçalves, 2014	Wistar	Baixa frequência: 10 Hz; Alta frequência: 150 Hz 40 ms 15 mA aumentando 5 mA a cada 5 min 30 min Terço proximal e intermediário da cauda	Limiar de retirada da cauda	NI	O sistema opióide endógeno e da neuromodulação mediada por canabinóides estão envolvidos com a antinocicepção induzida por TENS em 10 e 150 Hz
Gopalkrishnan, 2000	Sprague-dawley	Alta TENS: 100 Hz; Baixa TENS: 4 Hz Alta: 250 ms; Baixa: 100 ms Sensorial (10-20mA); motora (20-40mA) 20 min 1 - Dorsalmente distante a articulação do tornozelo/2 - superfície media-plantar da pata traseira	latência de retirada da pata	Pata exposta a uma superfície quente, contabilizando o tempo para a retirada da pata	A TENS de alta frequência reduz a hiperalgesia primária a estímulos térmicos e mecânicos por até 1 dia após o tratamento, já a baixa frequência é ineficaz para reduzir hiperalgesia primária
Hahm, 2019	Sprague-dawley	Alta TENS: 100 Hz; Baixa TENS: 4 Hz 100 ms Sensorial 20 min Regiões lateral e medial da articulação do joelho direito	Limiar de retirada da pata	8 filamentos de von Frey (0.41 - 15.10 g)	A TENS alivia a dor da osteoartrite, inibindo a microglia ativada e reduzindo a expressão de astrócitos na medula espinhal

Hingne, 2008	Sprague-dawley, 2-3 meses idade	Alta: 100 Hz; Baixa : 4 Hz 100 ms Sensorial (9-10 mA) 20 min Regiões lateral e medial da articulação do joelho inflamado	Limiar de retirada da pata	Estímulo mecânico com filamentos von Frey no aspecto plantar da pata traseira.	o bloqueio dos receptores e N-metil-D-aspartato previne a tolerância diária a aplicação da TENS por também prevenir a tolerância de receptores opioides na corda espinhal
Hsiao, 2017	Swiss CD1 - 8 semanas de idade	Alta frequência: 5000 Hz; Baixa frequência: 100 Alta frequência: 50-500 ms; baixa frequência: 100 ms AF: 0,0032 V; BF: 1 mA 20 min Próximo a articulação do quadril e outro na articulação do joelho	Respostas nociceptivas mecânicas	Filamentos de Von Frey (0.02-2.56 g) aplicado de forma perpendicular a superfície plantar (método Dixon's up down)	A alta TENS produz um rápido e melhor mecanismo de analgesia do que a baixa tens
Inoue, 2003	Sprague-dawley	1 Hz 0,2 ms 12 mA 16.7 min Na perna, acima do joelho próximo ao local onde o nervo foi contraído	Latência para retirada da pata	Pata exposta a uma superfície quente, contabilizando o tempo para a retirada da pata	A TENS induz um efeito terapêutico a longo prazo quando aplicada em condições de anestesia geral
Ishikawa, 2019	Wistar, 8 semanas de idade	50 Hz 250 ms 1 mA 20 min Regiões medial e lateral da coxa direita	Limiar de retirada da pata	Força aplicada na junta lateral do joelho - medido de força digital / Filamentos de Von Frey (15g)	Exercícios de baixa contração do músculo pode ser um melhor tratamento para redução da inflamação de artrite induzida e dor aguda comparado com imobilização e TENS

King, 2001	Sprague-dawley	Alta: 100 Hz; Baixa: 4 Hz 100 ms Alta: 5-20 mA; Baixa: 18-30 mA 20 min Em ambos os lados do joelho	Limiar mecânico de retirada da pata	Filamentos de Von Frey (8,12,16,32,44,75,104,162 e 390 mN) aplicados na superfície plantar da pata na pads entre a terceira e quarta falange	Tanto a alta como baixa intensidade, e a alta e baixa frequência reduzem igualmente a hiperalgesia mecânica secundária
Liu, 1999	NI	100Hz NI NI NI NI	NI	NI	A TENS reduz a liberação espinal SP-ir
López, 2004	NI	10 Hz; 20 Hz; 40 Hz; 80 Hz; 160 Hz 150 J. sec NI 30 min Parede abdominal	Resposta constritiva do abdômen	NI	A TENS induz uma redução na contração abdominal quando aplicado em baixa frequências (< 80 Hz)
Maeda, 2007	Sprague-dawley	Alta 100 Hz; Baixa 4 Hz 100 ms Sensorial 20 min Regiões lateral e medial da articulação do joelho inflamado	Limiar de retirada do joelho por compressão	Dois medidores de tensão presos ao braço interno de uma pinça	O aumento extracelular de GABA na L3/L4 medula espinal ocorre em resposta a alta TENS, mas não em baixa frequência
Matsuo, 2014	ICR, 9 semanas de idade	100 Hz NI Sensorial e motora 30 min	Hiperalgesia mecânica e térmica	Medidor de analgesia - aumentos contínuo da pressão aplicada sobre a	A aplicação precoce da TENS reduz a hiperalgesia e diminui a ativação das células-glia espinal

		Na pele sobre o músculo paravertebral esquerdo		superfície plantar da pata traseira /fonte de calor aplicada sobre a superfície lateral plantar da pata esquerda traseira	
Motta, 2002	Swiss-albino	9 Hz 440 ms NI 30 min / 60 min De cada lado dorsal do animal	Número de contorções abdominais	Contorções Contabilizadas imediatamente após a aplicação do ácido acético	A aplicação da TENS em conjunto com captopril reduz a nocicepção
Nam, 2001	Sprague-dawley	2 Hz Pulsos quadrados 3 ms 4-5 Ma 20 min Região média da superfície plantar da pata traseira esquerda	Frequência de remoção da pata	Filamentos de von frey (2.5g, 10 vezes, 0.5 Hz)	A TENS ativa sistema de opióides endógenos produzindo um efeito antinociceptivo possivelmente mediada pela atividade simpática
Neto, 2017	Wistar	4 Hz NI Sensorial 20 min Regiões lateral e medial da articulação do joelho inflamado	Limiar de retirada da pata/sensibilidad e térmica	Filamentos de von frey (9-200 Mn) superfície plantar da pata traseira/ fonte de calor na cauda (mudanças até 50°C)	A TENS produz um efeito similar independente do local de aplicação do eletrodo, porém ao 5 dia há o desenvolvimento de tolerância ao tratamento TENS
Niina, 1997	Sprague-dawley	Eletroacupuntura - 1: 2 Hz; 2: 80 Hz; 3: 2Hz; 4: 80 Hz; 5: 2 Hz; 6: 80 Hz Pulsos quadrados de 0,2 ms	% de sobrevivencia	NI	A sobrevivência do tecido é maior após o tratamento TENS e o fluxo sanguíneo

		Acupuntura - 1-2: 20 mA; 3-4: 10 mA; 5-6: 2 mA 60 min Acupuntura: agulhas colocadas a uma profundidade de 5 mm entre o dorso-cabeça	do retalho musculocutâneo		maior na periferia da cirurgia do que na base
Radhakrishnan, 2003	Sprague-dawley	TENS - 1: 2 Hz; 2: 80 Hz; 3: 2Hz; 4: 80 Hz; 5: 2 Hz; 6: 80 Hz NI TENS- 1-2: 20 mA; 3-4: 10 mA; 5-6: 2 mA NI TENS: eletrodos colocados entre o dorso-cabeça	Latência de retirada da pata	Fonte de calor aplicada na superfície plantar do membro posterior - tempo até a retirada da pata	O efeito de anti-hiperalgésico induzido por TENS é mediado parcialmente pela ativação de receptores muscarínicos espinhais, mas não de receptores nicotínicos espinhais
Radhakrishnan, 2003b	Sprague-dawley	100 Hz; 4 Hz 100 ms Sensorial 20 min Regiões lateral e medial da articulação do joelho inflamado	Latência de retirada da pata	Fonte de calor aplicada na superfície plantar do membro posterior - tempo até a retirada da pata	Os receptores 5-HT espinhais mediam a anti-hiperalgesia induzida por TENS de frequência baixa, mas não alta, por meio da ativação dos receptores 5-HT _{2A} e 5-HT ₃
Radhakrishnan, 2005	Sprague-dawley	100 Hz; 4 Hz 100 ms Sensorial 20 min Regiões lateral e medial da articulação do joelho inflamado	Latência de retirada da pata	Fonte de calor aplicada na pele do membro posterior - tempo até a retirada da pata	A inativação dos aferentes articulares, mas não dos aferentes cutâneos, evita os efeitos anti-hiperalgesia da TENS

Santos, 2013	Hotzman	130 Hz; 10 Hz 130 ms Sensorial 20 min Eletrodos colocados na pata ipsilateral - superfície plantar e dorsal	Latência de retirada da pata	Luz infravermelha emitida em cada pata traseira avaliados 5, 15, 30, 60 and 120 min após a injeção de serotonina - tempo até a retirada da pata	A falta de um efeito antiinflamatório através do uso de TENS. A participação de opióide endógeno periférico receptores na analgesia baixa frequência da TENS, além de sua ação central
Sato, 2012	Sprague-dawley	100 Hz; 4 Hz; aumento da intensidade: 90% + 10% a cada dia 100 ms Motora 20 min Regiões lateral e medial da articulação do joelho inflamado	Limiar de retirada da pata	Filamentos de von frey aplicados na superfície plantar da pata traseira	o aumento da intensidade em ambas as frequências de TENS previne a tolerância analgésica
Sluka, 1998	Sprague-dawley	100 Hz; 4 Hz NI NI 20 min Regiões lateral e medial da articulação do joelho inflamado	Latência de retirada da pata	Fonte de calor foi direcionada sobre a superfície plantar da pata traseira - tempo até o levantamento da pata	A TENS parece ser mais eficaz na redução dos referidos dor (ou hiperalgesia secundária) sem afetar a proteção ou imobilização do membro afetado
Sluka, 2000	Sprague-dawley	100 Hz; 4 Hz 100 ms 2 x limiar motor 20 min Dois eletrodos colocado nas regiões dorsal e plantar da pata inflamada	Latência de retirada da pata	Fonte de calor foi direcionada sobre a superfície plantar da pata traseira - tempo até o levantamento da pata	Em combinação com a morfina, baixa TENS produz uma redução semelhante na hiperalgesia mecânica quando comparada com a morfina sozinha. A alta TENS em

					combinação com morfina produz uma redução semelhante na hiperalgesia mecânica quando comparada com os efeitos da TENS de alta frequência sozinha
Sluka, 2002	Sprague-dawley	100 Hz; 4 Hz 100 ms 2 x limiar motor 20 min Dois eletrodos colocado nas regiões dorsal e plantar da pata traseira	Latência de retirada da pata	Fonte de calor direcionada sobre a superfície plantar da pata traseira - tempo até o levantamento da pata	o uso combinado de clonidina e TENS aumenta a redução de analgesia produzida pela TENS e aumenta a potência da clonidina
Sluka, 2005	Sprague-dawley	100 Hz; 4 Hz 100 ms sensorial 20 min Regiões lateral e medial da articulação de ambos joelhos inflamados	Níveis de glutamato e aspartato no corno dorsal	Microdialise e HPLC com detecção por fluorescência	A TENS de alta frequência ativa os receptores delta-opioides, consequentemente, reduzindo o aumento da liberação de glutamato e aspartato na medula espinhal
Sluka, 2006	Sprague-dawley	100 Hz; 4 Hz 100 ms 8-15 Ma 20 min Regiões lateral e medial da articulação do joelho inflamado	Níveis de norepinefrina e serotonina	HPLC com um detector eletroquímico coulométrico	A TENS de baixa frequência libera serotonina na medula espinhal para produzir anti-hiperalgesia por ativação de receptores de serotonina

Somers, 1998	Sprague-dawley adutos	100 Hz NI 30-40 mA 90-60 min Sobre a pele desnuda, no lado direito da musculatura paravertebral	Hiperalgesia mecânica	Monofilamentos de Semmes-Weinstein (0.17, 0.41, 0.70, 1.2, 2.04, 3.63, 5.50, 8.51, 11.75, e 15.13g) aplicados na superfície plantar das patas traseiras	A TENS aplicada de forma diária parece prevenir alodinia termal mas não mecânica, além disso intervenções iniciais parecer ser crítica para que a TENS seja efetiva
Somers, 2003	Sprague-dawley adutos	100 Hz NI 30-40 mA 90-60 min Sobre a pele desnuda, no lado direito da musculatura paravertebral	Hiperalgesia mecânica	Monofilamentos de Semmes-Weinstein (0.41, 1.2, 2.04, 3.63, 8.51, e 15.13g) aplicados na superfície plantar das patas traseiras	A variabilidade na responsividade da alodinia mecânica ao tratamento diário com TENS em ratos neuropáticos está relacionada ao conteúdo terminal do axônio de glutamato e glicina no corno dorsal
Somers, 2006	Sprague-dawley	100 Hz; 2 Hz 0-400 ms 0-40 mA 90-60 min Alta: sobre a pele desnuda, no lado contra e ipsilateral da musculatura paravertebral; Baixa: 1 - entre a tíbia e a fíbula cerca de 5 mm lateral ao tubérculo anterior da tíbia logo abaixo do joelho; 2 - 3 mm proximal ao maléolo media na borda posterior da tíbia	Hiperalgesia mecânica	Monofilamentos de Semmes-Weinstein (0.41, 1.2, 3.63, 8.51, e 15.13g) aplicados na superfície plantar das patas traseiras	A TENS administrada contralateralmente a uma lesão nervosa reduz o desenvolvimento de alodinia

		maléolo medial na borda posterior da tíbia			
Somers, 2009	Sprague-dawley	100 Hz; 2 Hz 0-400 ms 30-40 mA 90-60 min Alta: sobre a pele desnuda, no lado contralateral da musculatura paravertebral; Baixa: 1 - entre a tíbia e a fíbula cerca de 5 mm lateral ao tubérculo anterior da tíbia logo abaixo do joelho; 2 - 3 mm proximal ao maléolo media na borda posterior da tíbia maléolo medial na borda posterior da tíbia	Limiar de dor mecânica / limidar de dor térmica	Monofilamentos de Semmes-Weinstein (0.41, 1.2, 3.63, 8.51, e 15.13g) aplicados na superfície plantar das patas traseiras / fonte de calor aplicada na pata direita e esquerda ; tempo até retirada da pata	A aplicação contralateral diária de qualquer um exclusivamente de alta frequência ou uma combinação de TENS de alta e baixa frequência é capaz de prevenir o desenvolvimento de alodinia mecânica
Su, 2018	Sprague-dawley	Alta: 100; Baixa: NI 400 ms NI 30 min NI	Alodinia mecânica /Análise de marcha paralela	Filamentos de Von Frey / Análise quantitativa	A estimulação elétrica transcutânea de alta frequência imediata ou tardia exibiu potencial para estimular a regeneração do nervo motor
Vance, 2007	Sprague-dawley	Alta: 100 Hz; Baixa: 4 Hz 10 ms Amplitude sensorial 20 min Regiões lateral e medial do joelho inflamado	Limiar de retirada por compressão	2 sensores fixados ao braço interno de um forceps - aplicação de força até a vocalização	A TENS ou TENS de baixa frequência reverte completamente o limiar de retirada da compressão quando aplicado 24 horas ou 2 semanas após a indução da inflamação, mas não quando aplicado

					4 horas após a indução da inflamação
Vasconcelos, 2014	Wistar	150 Hz, 10 Hz 1 ms Sensorial 30 min Dois eletrodos nas regiões proximal e distal da cauda	Latência térmica	Tail-flick	Receptores alfa-2 e beta participam da modulação da analgesia induzida pela TENS de alta ou baixa frequência
Vera-Portocarrero, 2013	Sprague-dawley	100 Hz 250 ms Sensorial e motora 20 min Na pele raspada superfície cobrindo o músculo gastrônômico e mantida no lugar com fita isolante	Limite de retirada mecânica	Filamentos de Von Frey (0,41. 0,70, 1,20, 2,00, 3,63, 5,50, 8,5 e 15,1 g) perpendicularmente ao aspecto lateral do lado plantar da pata traseira	A TENS e SQS têm efeitos diferentes que podem apontar para mecanismos biológicos únicos subjacentes ao efeito analgésico de cada terapia
Yalcin, 2011	Camundongos b2/-KO retrocruzados	2000 Hz 250 ms Sensorial 20 min Dois eletrodos colocados na superfície do membro posterior direito	Limiar mecânico	Filamentos de Von Frey (0.008, 0.02, 0.04, 0.07, 0.16, 0.4, 0.6, 1, 1.4, 2, 4, 6, 8, 10, and 15 g) na superfície plantar de cada pata traseira	A TENS de alta frequência induz analgesia por meio do recrutamento de fibras Ab
Yang, 2010	Wistar	Alternada: 2 Hz e 100 Hz 0,2-0,6 ms 1-3 mA 20 min	Tempo de reposta HPL a estímulo térmicos	Medidor de analgesia de placa quente	A regulação negativa da fosforilação de ERK2 e a expressão de c-Fos estão envolvidas na inibição da

		Ponto de acupuntura KI 1 nos membros posteriores direitos			TENS na hiperalgesia térmica
--	--	---	--	--	------------------------------

Tabela 1: Avaliação da qualidade dos estudos seguindo a CAMARADES

Autor	Ano de publicação	Publicação em revista revisada por pares	Declaração de controle de temperatura	Randomização do tratamento ou controle	Ocultação de alocação	Cegamento na avaliação do resultado	Nenhuma perda animal durante os experimentos	Modelo animal apropriado	Cálculo do tamanho da amostra	Declaração de conformidade com os requisitos regulamentares	Declaração sobre possível conflito de interesses	Total
Niina	1997	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	3
Sluka	1998	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	4
Somers	1998	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0	6
Liu	1999	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2
Sluka	1999	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	3
Gopalkrishnan	2000	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0	5
Sluka	2000	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	4
King	2001	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0	5
Nam	2001	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	4
Motta	2002	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0	5
Sluka	2002	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	3
Albutaihi	2003	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	3
Chandran	2003	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	3
Inoue	2003	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	3
Radhakrishnan	2003	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0	5

Radhakrishnan	2003b	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0	5
Somers	2003	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	5
López	2004	1	0	0	1	0	0	1	0		0	3
Radhakrishnan	2005	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0	5
Sluka	2005	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	3
Ainsworth	2006	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	4
Sluka	2006	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	6
Somers	2006	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0	5
Hingne	2007	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	4
Maeda	2007	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0	5
Vance	2007	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	5
Baptista	2008	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	3
DeSantana	2008	1	0	1	1	1	1	1	0	1	0	7
Hingne	2008	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	3
DeSantana	2009	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1	7
Somers	2009	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0	5
DeSantana	2010	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	8
Yang	2010	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0	5
Yalcin	2011	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	4
Sato	2012	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0	5

Fang	2013	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	8
Santos	2013	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1	5
Vera-Portocarrero	2013	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	7
Budgell	2014	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	4
De Assis	2014	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	4
Chen	2014	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	7
Cho	2014	1	1	0	1	0	0	1	0	1	1	6
Gonçalves	2014	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	7
Matsuo	2014	1	0	1	1	0	0	1	0	1	1	6
Vasconcellos	2014	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	4
Chen	2015	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	7
Folha	2015	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	7
Elisei	2017	1	1	0	1	0	1	1	0	1	0	6
Hsiao	2017	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	4
Neto	2017	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	7
Su	2018	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	9
Hahm	2019	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1	7
Ishikawa	2019	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	8

REFERÊNCIAS

- AINSWORTH, L. *et al.* Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) reduces chronic hyperalgesia induced by muscle inflammation. **Pain**, v. 120, n. 1–2, p. 182–187, 2006.
- ARAÚJO, L. C. DE; ROMERO, B. Pain: evaluation of the fifth vital sign. A theoretical reflection. **Revista Dor**, v. 16, n. 4, p. 291–296, 2015.
- ARIDA, R. M.; PASSOS, A. A.; GRACIANI, A. L.; BROGIN, J. A. F.; RIBEIRO, M. DE A. L.; FABER, J.; GUTIERRE, R. C.; TEIXEIRA-MACHADO, L. The Potential Role of Previous Physical Exercise Program to Reduce Seizure Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis of Animal Studies. **Frontiers in Neurology**, v. 12, p. 1–17, 2021.
- BAPTISTA, A. F.; GOMES, J. R. S.; OLIVEIRA, J. T.; SANTOS, S. M. G.; VANNIER-SANTOS, M. A.; MARTINEZ, A. M. B. High- and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation delay sciatic nerve regeneration after crush lesion in the mouse. **Journal of the Peripheral Nervous System**, v. 13, n. 1, p. 71–80, 2008.
- BUCHMULLER, A.; NAVEZ, M.; MILLETRE-BERNARDIN, M.; POUPLIN, S.; PRESLES, E.; LANTÉRI-MINET, M.; TARDY, B.; LAURENT, B.; CAMDESSANCHÉ, J. P.; LOMBOTENS TRIAL GROUP. Value of TENS for relief of chronic low back pain with or without radicular pain. **European journal of pain**, v. 16, n. 5, p. 656–665, 2012.
- CASTRO, M. M. C.; QUARANTINI, L. C.; DALTRO, C.; PIRES-CALDAS, M.; KOENEN, K. C.; KRAYCHETE, D. C.; OLIVEIRA, I. R. DE. Comorbid depression and anxiety symptoms in chronic pain patients and their impact on health-related quality of life. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 38, n. 4, p. 126–129, 2011.
- CHANDRAN, P.; SLUKA, K. Development of opioid tolerance with repeated transcutaneous electrical nerve stimulation administration. **Pain**, v. 102, p. 195–201, 2003a.
- _____. Development of opioid tolerance with repeated TENS administration. **Pain**, v. 102, p. 195–201, 2003b.

CHEN, Y. W.; TZENG, J. I.; LIN, M. F.; HUNG, C. H.; HSIEH, P. L.; WANG, J. J. High-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation attenuates postsurgical pain and inhibits excess substance P in rat dorsal root ganglion. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, v. 39, n. 4, p. 322–328, 2014.

CHEN, Y. W.; TZENG, J. I.; LIN, M. F.; HUNG, C. H.; WANG, J. J. Transcutaneous electrical nerve stimulation attenuates postsurgical allodynia and suppresses spinal substance P and proinflammatory cytokine release in rats. **Physical Therapy**, v. 95, n. 1, p. 76–85, 2015.

CHO, H. Y.; SUH, H. R.; HAN, H. C. A single trial of transcutaneous electrical nerve stimulation reduces chronic neuropathic pain following median nerve injury in rats. **Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v. 232, n. 3, p. 207–214, 2014.

DAILEY, D. L.; RAKEL, B. A.; VANCE, C. G. T.; LIEBANO, R. E.; ANAND, A. S.; BUSH, H. M.; LEE, K. S.; LEE, J. E.; SLUKA, K. A. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) reduces pain, fatigue, and hyperalgesia while restoring central inhibition in primary fibromyalgia. **Pain**, v. 154, n. 11, p. 2554–2562, 2014.

DESANTANA, J. M.; SANTANA-FILHO, V. J.; SLUKA, K. A. Modulation between high- and low-frequency transcutaneous electric nerve stimulation delays the development of analgesic tolerance in arthritic rats. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 89, n. 4, p. 754–760, 2008.

DESANTANA, J. M.; SILVA, L. F. S. DA; RESENDE, M. A. DE; SLUKA, K. A. Transcutaneous electrical nerve stimulation at both high and low frequencies activates ventrolateral periaquiductal grey to decrease mechanical hyperalgesia in arthritic rats. **Neuroscience**, v. 163, n. 4, p. 1233–1241, 2009.

DESANTANA, J. M.; SILVA, L. F. S. DA; SLUKA, K. A. Cholecystokinin receptors mediate tolerance to the analgesic effect of TENS in arthritic rats. **Pain**, v. 148, n. 1, p. 84–93, 2010.

DESANTANA, J. M.; SLUKA, K. A.; LAURETTI, G. R. High and low frequency TENS reduce postoperative pain intensity after laparoscopic tubal ligation: a randomized controlled trial. **The Clinical journal of pain**, v. 25, n. 1, p. 12–19, 2009.

DESANTANA, J. M.; WALSH, D. M.; CAROL VANCE, P.; RAKEL, B. A.; SLUKA, K. A. Effectiveness of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for treatment of hyperalgesia and pain. **Curr Rheumatol Rep**, v. 10, n. 6, p. 492–499, 2008.

DOLHEM, R. Histoire de l'électrostimulation en médecine et en rééducation. **Annales de Readaptation et de Medecine Physique**, v. 51, n. 6, p. 427–431, 2008.

DOWSWELL, T.; BEDWELL, C.; LAVENDER, T.; NEILSON, J. P. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for pain relief in labour. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, p. 1–50, 2009.

ELISEI, L. M. S.; PARISI, J. R.; SILVA, J. R. T.; SILVA, M. L. Opioidergic effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain and inflammatory edema in a rat model of ankle sprain. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 24, n. 3, p. 288–294, 2017.

FLORES, M. P.; CASTRO, A. P. C. R. DE; NASCIMENTO, J. DOS S. Analgésicos tópicos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 62, n. 2, p. 244–252, 2012.

FOLHA, R. DE A. C.; PINFILDI, C. E.; LIEBANO, R. E.; RAMPAZO, É. P.; PEREIRA, R. N.; FERREIRA, L. M. Can transcutaneous electrical nerve stimulation improve achilles tendon healing in rats? **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 19, n. 6, p. 433–440, 2015.

GIBSON, W.; WAND, B. M.; O'CONNELL, N. E. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 9, n. 9, p. 1–70, 2017.

GOPALKRISHNAN, P.; SLUKA, K. A. Effect of varying frequency, intensity, and pulse duration of transcutaneous electrical nerve stimulation on primary hyperalgesia in inflamed rats. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 81, n. 7, p. 984–990, jul. 2000.

GOREN, A.; GROSS, H. J.; FUJII, R. K.; PANDEY, A.; MOULD-QUEVEDO, J. Prevalence of pain awareness, treatment, and associated health outcomes across different conditions in Brazil. **Revista Dor**, v. 13, n. 4, p. 308–319, 2012.

GOVIL, M.; MUKHOPADHYAY, N.; HOLWERDA, T.; SLUKA, K.; RAKEL, B.;

SCHUTTE, D. L. Effects of genotype on TENS effectiveness in controlling knee pain in persons with mild to moderate osteoarthritis. **European Journal of Pain (United Kingdom)**, v. 24, p. 398–412, 2020.

HAHM, S.-C.; SONG, E.; JEON, H.; YOON, Y. W.; KIM, J. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Reduces Knee Osteoarthritic Pain by Inhibiting Spinal Glial Cells in Rats. **Pain Management**, p. 1–38, 2018.

HARMAN, N. L.; SANZ-MORENO, A.; PAPOUTSOPOULOU, S.; LLOYD, K. A.; AMEEN-ALI, K. E.; MACLEOD, M.; WILLIAMSON, P. R. Can harmonisation of outcomes bridge the translation gap for pre-clinical research? A systematic review of outcomes measured in mouse models of type 2 diabetes. **Journal of Translational Medicine**, v. 18, n. 1, p. 1–12, 2020.

HEIDLAND, A.; FAZELI, G.; KLASSEN, A.; SEBEKOVA, K.; HENNEMANN, H.; BAHNER, U.; IORIO, B. DI. Neuromuscular electrostimulation techniques: historical aspects and current possibilities in treatment of pain and muscle waisting. **Clinical Nephrology**, v. 79, p. S12–S23, 2012.

HELANDER, E. M.; MENARD, B. L.; HARMON, C. M.; HOMRA, B. K.; ALLAIN, A. V.; BORDELON, G. J.; WYCHE, M. Q.; PADNOS, I. W.; LAVROVA, A.; KAYE, A. D. Multimodal analgesia, current concepts, and acute pain considerations. **Current Pain and Headache Reports**, v. 21, n. 1, p. 1–10, 2017.

HENSCHKE, N.; KAMPER, S. J.; MAHER, C. G. The epidemiology and economic consequences of pain. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 90, n. 1, p. 139–147, 2015.

HINGNE, P. M.; SLUKA, K. A. Blockade of NMDA Receptors Prevents Analgesic Tolerance to Repeated Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) in Rats. **The Journal of Pain**, v. 9, n. 3, p. 217–225, 2008.

HOOIJMANS, C. R.; ROVERS, M. M.; VRIES, R. B. M. DE; LEENAARS, M.; RITSKES-HOITINGA, M.; LANGENDAM, M. W. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **BMC Medical Research Methodology**, v. 14, n. 1, p. 1–9, 2014.

HSIAO, H. T.; CHIEN, H. J.; LIN, Y. C.; LIU, Y. C. Transcutaneous electrical nerve stimulator of 5000 Hz frequency provides better analgesia than that of 100 Hz

frequency in mice muscle pain model. **Kaohsiung Journal of Medical Sciences**, p. 1–6, 2017.

HUANG, J.; YANG, C.; ZHAO, K.; ZHAO, Z.; CHEN, Y.; WANG, T.; QU, Y. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Rodent Models of Neuropathic Pain: A Meta-Analysis. **Frontiers in Neuroscience**, v. 16, p. 1–12, 2022.

HUGHES, G. S.; LICHSTEIN, P. R.; WHITLOCK, D.; HARKER, C. Response of plasma beta-endorphins to transcutaneous electrical nerve stimulation in healthy subjects. **Physical Therapy**, v. 64, n. 7, p. 1062–1066, 1984.

HURLOW, A.; BENNETT, M. I.; ROBB, K. A.; JOHNSON, M. I.; SIMPSON, K. H.; OXBERRY, S. G. Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) for cancer pain in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2012, n. 3, p. 1–23, 2012.

ISHIKAWA, K.; KAJIWARA, Y.; SAKAMOTO, J.; SASAKI, R.; GOTO, K.; HONDA, Y.; KATAOKA, H.; OKITA, M. Low-intensity muscle contraction exercise following the onset of arthritis improves hyperalgesia via reduction of joint inflammation and central sensitization in the spinal cord in a rat model. **Neuroscience Letters**, v. 706, n. 2019, p. 18–23, 2019.

JOHN SMITH, E. ST. Advances in understanding nociception and neuropathic pain. **Journal of Neurology**, v. 265, p. 231–238, 2018.

JOHNSON, M. Transcutaneous electrical nerve stimulation : mechanisms, clinical application and evidence. p. 1.5, 2007.

JOHNSON, M. I.; JONES, G.; PALEY, C. A.; WITTKOPF, P. G. The clinical efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for acute and chronic pain: a protocol for a meta-analysis of randomised controlled trials (RCTs). **BMJ Open**, v. 9, p. 1–8, 2019.

KALRA, A.; URBAN, M. O.; SLUKA, K. A. Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS). **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 298, n. 1, p. 257–263, 2001.

- KAYA MUTLU, E.; ERCIN, E.; RAZAK OZDINCER, A.; ONES, N. A comparison of two manual physical therapy approaches and electrotherapy modalities for patients with knee osteoarthritis: A randomized three arm clinical trial. **Physiotherapy Theory and Practice**, v. 34, n. 8, p. 600–612, 2018.
- KING, E. W.; AUDETTE, K.; ATHMAN, G. A.; NGUYEN, H. O. X.; SLUKA, K. A.; FAIRBANKS, C. A. Transcutaneous electrical nerve stimulation activates peripherally located alpha-2A adrenergic receptors. **Pain**, v. 115, p. 364–373, 2005.
- KING, E. W.; SLUKA, K. A. The effect of varying frequency and intensity of transcutaneous electrical nerve stimulation on secondary mechanical hyperalgesia in an animal model of inflammation. **Journal of Pain**, v. 2, n. 2, p. 128–133, 2001.
- KUMAR, K. H.; ELAVARASI, P. Definition of pain and classification of pain disorders. **Journal of Advanced Clinical & Research Insights**, v. 3, n. June, p. 87–90, 2016.
- LEITE, P. M. S.; MENDONÇA, A. R. C.; MACIEL, L. Y. S.; PODEROSO-NETO, M. L.; ARAUJO, C. C. A.; GÓIS, H. C. J.; SOUZA, J. H. S.; DESANTANA, J. M. Does Electroacupuncture Treatment Reduce Pain and Change Quantitative Sensory Testing Responses in Patients with Chronic Nonspecific Low Back Pain? A Randomized Controlled Clinical Trial. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, p. 1–8, 2018.
- LEONARD, G.; GOFFAUX, P.; MARCHAND, S. Deciphering the role of endogenous opioids in high-frequency TENS using low and high doses of naloxone. **Pain**, v. 151, n. 1, p. 215–219, 2010.
- LERMAN, S. F.; RUDICH, Z.; BRILL, S.; SHALEV, H.; SHAHAR, G. Longitudinal associations between depression, anxiety, pain, and pain-related disability in chronic pain patients. **Psychosomatic Medicine**, v. 77, n. 3, p. 333–341, 2015.
- LIEBANO, R. E.; RAKEL, B.; VANCE, C. G. T.; WALSH, D. M.; SLUKA, K. A. An investigation of the development of analgesic tolerance to TENS in humans. **Pain**, v. 152, n. 2, p. 335–342, 2011.
- LIEBANO, R.; RAKEL, B.; VANCE, C. G. T.; WALSH, D. M.; SLUKA, K. A. An

Investigation of the Development of Analgesic Tolerance to Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) in Humans. **Pain**, v. 152, n. 2, p. 335–342, 2011.

LIMA, L. V.; CRUZ, K. M. L.; ABNER, T. S. S.; MOTA, C. M. D.; AGRIPINO, M. E. J.; SANTANA-FILHO, V. J. .; DESANTANA, J. M. Associating high intensity and modulated frequency of TENS delays analgesic tolerance in rats. **European Journal of Pain**, v. 19, p. 369–376, 2015.

MACHELSKA, H.; CELIK, M. Advances in achieving opioid analgesia without side effects. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, n. NOV, p. 1–22, 2018.

MACLEOD, M. R.; O'COLLINS, T.; HOWELLS, D. W.; DONNAN, G. A. Pooling of animal experimental data reveals influence of study design and publication bias. **Stroke**, v. 35, n. 5, p. 1203–1208, 2004.

MAEDA, Y.; LISI, T. L.; VANCE, C. G. T.; SLUKA, K. A. Release of GABA and activation of GABAA in the spinal cord mediates the effects of TENS in rats. **Brain Research**, v. 1136, n. 1, p. 43–50, 2007.

MELZACK, R. The McGill pain questionnaire: major properties and scoring methods. **Pain**, n. 1, p. 277–299, 1975.

MELZACK, R.; WALL, P. D. Pain mechanisms: a new theory. **Science**, v. 150, p. 971–979, 1965.

MERCADANTE, S. Opioid combination: rationale and possible clinical applications. **Annals of Palliative Medicine**, v. 2, n. 4, p. 189–196, 2013.

MI, J.; LS, C.; GP, H.; JONES, G.; CA, P. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for fibromyalgia in adults (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, p. 1–57, 2017.

MORAN, F.; LEONARD, T.; HAWTHORNE, S.; HUGHES, C. M.; MCCRUM-GARDNER, E.; JOHNSON, M. I.; RAKEL, B. A.; SLUKA, K. A.; WALSH, D. M. Hypoalgesia in response to transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) depends on stimulation intensity. **The Journal of Pain**, v. 12, n. 8, p. 929–935, 2011.

MORGAN, M. M.; CHRISTIE, M. J. Analysis of opioid efficacy, tolerance, addiction

and dependence from cell culture to human. **British Journal of Pharmacology**, v. 164, n. 4, p. 1322–1334, 2011.

MOTTA, M. A. DA; VASCONCELOS, M. DA S.; CASTANHO, M. T. DE A. J. Antinociceptive action of captopril and transcutaneous electric nerve stimulation in *Mus musculus* mice. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 29, p. 464–466, 2002.

NAM, T. S.; CHOI, Y.; YEON, D. S.; LEEM, J. W.; PAIK, K. S. Differential antinociceptive effect of transcutaneous electrical stimulation on pain behavior sensitive or insensitive to phentolamine in neuropathic rats. **Neuroscience Letters**, v. 301, n. 1, p. 17–20, 2001.

NETO, M. L. P.; MACIEL, L. Y. S.; CRUZ, K. M. L.; FILHO, V. J. S.; BONJARDIM, L. R.; DESANTANA, J. M. Does electrode placement influence tens-induced antihyperalgesia in experimental inflammatory pain model? **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 21, n. 2, p. 92–99, 2017.

NG, M. M. L.; LEUNG, M. C. P.; POON, D. M. Y. The Effects of Electro-Acupuncture and Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Patients with Painful Osteoarthritic Knees: A Randomized Controlled Trial with Follow-Up Evaluation. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 9, n. 5, p. 641–649, 2003.

NJOGU, A.; QIN, S.; CHEN, Y.; HU, L.; LUO, Y. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation during the first stage of labor: a randomized controlled trial. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 21, n. 164, p. 1–8, 2021.

OOSTERHOF, J.; SAMWEL, H. J. A.; BOO, T. M. DE; WILDER-SMITH, O. H. G.; OOSTENDORP, R. A. B.; CRUL, B. J. P. Predicting outcome of TENS in chronic pain: A prospective, randomized, placebo controlled trial. **Pain**, v. 136, p. 11–20, 2008.

PANTALEÃO, M. A.; LAURINO, M. F.; GALLEGU, N. L. G.; CABRAL, C. M. N.; RAKEL, B.; VANCE, C.; SLUKA, K. A.; WALSH, D. M.; LIEBANO, R. E. Adjusting pulse amplitude during transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) application produces greater hypoalgesia. **The Journal of Pain**, v. 12, n. 5, p. 581–590, 2011.

PIMENTA, C. A. D. M.; TEIXEIRA, M. J. Questionário de Dor McGill: Proposta de

Adaptação para a Língua Portuguesa. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 30, n. 3, p. 473–483, 1996.

PINTO, A. C.; SILVA, A. M. O. P.; ARANTES, A. C. DE L. Q.; AMÉRICO, A. DE F. Q.; ANDRADE, B. A. DE; KIRA, C. M.; SERA, C. T. N.; BURLÁ, C. **Manual de Cuidados Paliativos ANCP**. [s.l: s.n.].

PODSIADLO, D.; RICHARDSON, S. The Timed "Up & Go": A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 39, n. 2, p. 142–148, 1991.

RADHAKRISHNAN, R.; KING, E. W.; DICKMAN, J. K.; HEROLD, C. A.; JOHNSTON, N. F.; SPURGIN, M. L.; SLUKA, K. A. Spinal 5-HT₂ and 5-HT₃ receptors mediate low, but not high, frequency TENS-induced antihyperalgesia in rats. **Pain**, v. 105, n. 1–2, p. 205–213, 2003.

RADHAKRISHNAN, R.; SLUKA, K. A. Spinal muscarinic receptors are activated during low or high frequency TENS-induced antihyperalgesia in rats. **Neuropharmacology**, v. 45, n. 8, p. 1111–1119, 2003.

RAJA, S. N. . *et al.* The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, v. 24, n. 5, p. 481–483, 2020.

RAKEL, B. *et al.* A New Transient Sham TENS Device Allows for Investigator Blinding While Delivering a True Placebo Treatment. v. 11, n. 3, p. 230–238, 2010.

RENNIE, S. **Electrophysical agents - contraindications and precautions: an evidence-based approach to clinical decision making in physical therapy**. [s.l: s.n.]. v. 62

RESENDE, M.; GONÇALVES, H.; SABINO, G.; PEREIRA, L.; FRANCISCHI, J. Redução do efeito analgésico da estimulação elétrica nervosa transcutânea de baixa frequência em ratos tolerantes à morfina. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 10, n. 3, p. 291–296, 2006.

RIBEIRO, S.; SCHMIDT, A. P.; SCHMIDT, S. R. G. O uso de opióides no tratamento

da dor crônica: o papel da Metadona. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, p. 644–651, 2002.

RUSHTON, D. N. Electrical stimulation in the treatment of pain. **Disability and Rehabilitation**, v. 24, n. 8, p. 407–415, 2002.

SABINO, G. S.; SANTOS, C. M. F.; FRANCISCHI, J. N.; RESENDE, M. A. DE. Release of endogenous opioids following transcutaneous electric nerve stimulation in an experimental model of acute inflammatory pain. **The Journal of Pain**, v. 9, n. 2, p. 157–163, 2008.

SANTOS, C. M. F.; FRANCISCHI, J. N.; LIMA-PAIVA, P.; SLUKA, K. A.; RESENDE, M. A. Effect of transcutaneous electrical stimulation on nociception and edema induced by peripheral serotonin. **International Journal of Neuroscience**, v. 123, n. 7, p. 507–515, 2013.

SATO, KARINA LAURENTI; SANADA, L. S.; RAKEL, B. A. .; SLUKA, K. A. Increasing intensity of TENS prevents analgesic tolerance in rats. **Journal of Pain**, v. 13, n. 9, p. 884–890, 2012.

SATO, KARINA L.; SANADA, L. S.; RAKEL, B. A.; SLUKA, K. A. Increasing intensity of TENS prevents analgesic tolerance in rats. **Journal of Pain**, v. 13, n. 9, p. 884–890, 2012.

SCHWARZER, G.; CARPENTER, J. R.; RÜCKER, G. **Meta-Analyses with R**. [s.l.: s.n.].

SENA, E. S.; CURRIE, G. L.; MCCANN, S. K.; MACLEOD, M. R.; HOWELLS, D. W. Systematic reviews and meta-analysis of preclinical studies: why perform them and how to appraise them critically. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 34, p. 737–742, 2014.

SENA, E.; WOPR, H. B. VAN DER; HOWELLS, D.; MACLEOD, M. How can we improve the pre-clinical development of drugs for stroke? **Trends in Neurosciences**, v. 30, n. 9, p. 433–439, 2007.

SEZEN, C. B.; AKBOGA, S. A.; CELIK, A.; KALAFAT, C. E.; TASTEPE, A. I.

Transcutaneous electrical nerve stimulation effect on postoperative complications.

Asian Cardiovascular and Thoracic Annals, v. 25, n. 4, p. 276–280, 2017.

SIMMONDS, M. Quantifying the risk of error when interpreting funnel plots.

Systematic Reviews, v. 4, n. 1, p. 1–7, 2015.

SKYBA, D. A.; RADHAKRISHNAN, R.; SLUKA, K. A. Characterization of a method for measuring primary hyperalgesia of deep somatic tissue. **Journal of Pain**, v. 6, n. 1, p. 41–47, 2005.

SLUKA, K. A. Systemic morphine in combination with TENS produces an increased antihyperalgesia in rats with acute inflammation. **The Journal of Pain**, v. 1, n. 3, p. 204–211, jan. 2000.

SLUKA, K. A.; CHANDRAN, P. Enhanced reduction in hyperalgesia by combined administration of clonidine and TENS. **Pain**, v. 100, p. 183–190, 2002.

SLUKA, K. A.; DEACON, M.; STIBAL, A.; STRISSEL, S.; TERPSTRA, A. Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 289, n. 2, p. 840–846, 1999.

SLUKA, K. A.; LISI, T. L.; WESTLUND, K. N. Increased release of serotonin in the spinal cord during low, but not high, frequency transcutaneous electric nerve stimulation in rats with joint inflammation. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 87, n. 8, p. 1137–1140, 2006.

SLUKA, K. A.; VANCE, C. G. T.; LISI, T. L. High-frequency, but not low-frequency, transcutaneous electrical nerve stimulation reduces aspartate and glutamate release in the spinal cord dorsal horn. **Journal of Neurochemistry**, v. 95, p. 1794–1801, 2005.

STEFFEN, T.; HACKER, T.; MOLLINGER, L. Age- and Gender-Related Test Performance in Community-Dwelling Elderly People: Six-Minute Walk Test, Berg Balance Scale, Timed Up & Go Test, and Gait Speeds. **Physical Therapy**, v. 82, n. 2, p. 128–137, 2002.

STEINBERG, H. Electrotherapeutic disputes: The “Frankfurt Council” of 1891. **Brain**,

v. 134, p. 1229–1243, 2011.

SU, H. L.; CHIANG, C. Y.; LU, Z. H.; CHENG, F. C.; CHEN, C. J.; SHEU, M. L.; SHEEHAN, J.; PAN, H. C. Late administration of high-frequency electrical stimulation increases nerve regeneration without aggravating neuropathic pain in a nerve crush injury. **BMC Neuroscience**, v. 19, n. 1, p. 1–12, 2018.

TRAVERS, M. J.; O'CONNELL, N. E.; TUGWELL, P.; ECCLESTON, C.; GIBSON, W. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain: the opportunity to begin again. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 4, p. 1–3, 2020.

TREEDE, R. D. The International Association for the Study of Pain definition of pain: As valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. **Pain Reports**, v. 3, n. 2, p. 3–5, 2018.

VANCE, C. G. T.; DAILEY, D. L.; RAKEL, B. A.; SLUKA, K. A. Using TENS for pain control: the state of the evidence. **Pain management**, v. 4, n. 3, p. 197–209, 2014.

VANCE, C. G. T.; RADHAKRISHNAN, R.; SKYBA, D. A.; SLUKA, K. A. Transcutaneous electrical nerve stimulation at both high and low frequencies reduces primary hyperalgesia in rats with joint inflammation in a time-dependent manner. **Physical Therapy**, v. 87, n. 1, p. 44–51, 2007.

VANCE, C. G. T.; RAKEL, B. A.; BLODGETT, N. P.; DESANTANA, J. M.; AMENDOLA, A.; ZIMMERMAN, M. B.; WALSH, D. M.; SLUKA, K. A. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain, pain sensitivity, and function in people with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. **Physical Therapy**, v. 92, n. 7, p. 898–910, 2012.

VASCONCELLOS, T. H. F.; PANTALEÃO, P. DE F.; TEIXEIRA, D. G.; SANTOS, A. P.; FERREIRA, C. M. DOS R. Avaliação da via noradrenérgica e dos receptores alfa-2 na modulação da analgesia induzida pela estimulação elétrica nervosa transcutânea de alta e de baixa frequência. **Revista Fisioterapia e pesquisa**, v. 21, n. 3, p. 243–248, 2014.

VERA-PORTOCARRERO, L. P.; CORDERO, T.; BILLSTROM, T.; SWEARINGEN,

K.; WACNIK, P. W.; JOHANEK, L. M. Differential effects of subcutaneous electrical stimulation (SQS) and transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in rodent models of chronic neuropathic or inflammatory pain. **Neuromodulation: technology at the neural interface**, v. 16, n. 4, p. 328–335, 2013.

VERONIKI, A. A.; JACKSON, D.; VIECHTBAUER, W.; BENDER, R.; BOWDEN, J.; KNAPP, G.; KUSS, O.; HIGGINS, J. P.; LANGAN, D.; SALANTI, G. Methods to estimate the between-study variance and its uncertainty in meta-analysis. **Research Synthesis Methods**, v. 7, n. 1, p. 55–79, 2016.

VESTERINEN, H. M.; SENA, E. S.; EGAN, K. J.; HIRST, T. C.; CHUROLOV, L.; CURRIE, G. L.; ANTONIC, A.; HOWELLS, D. W.; MACLEOD, M. R. Meta-analysis of data from animal studies : A practical guide. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 221, p. 92–102, 2014.

YALCIN, I.; CHARLET, A.; CORDERO-ERAUSQUIN, M.; TESSIER, L. H.; PICCIOTTO, M. R.; SCHLICHTER, R.; POISBEAU, P.; FREUND-MERCIER, M. J.; BARROT, M. Nociceptive thresholds are controlled through spinal β 2- subunit-containing nicotinic acetylcholine receptors. **Pain**, v. 152, n. 9, p. 2131–2137, 2011.

YOUNGER, J.; MCCUE, R.; MACKEY, S. Pain outcomes: A brief review of instruments and techniques. **Current Pain and Headache Reports**, v. 13, n. 1, p. 39–43, 2009.

ZHONG, Y. MEI; CHENG, B.; ZHANG, L. LIN; LU, W. TING; SHANG, Y. NAN; ZHOU, H. YAN. Effect of Moxibustion on Inflammatory Cytokines in Animals with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2020, p. 1–12, 2020.

ZHU, Y.; FENG, Y.; PENG, L. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation for pain control after total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Rehabilitation Medicine**, v. 49, n. 9, p. 700–704, 2017.

CAPÍTULO 2

Efeito analgésico da administração repetida de TENS em pacientes com osteoartrite de joelho depende do ajuste da intensidade da estimulação: um ensaio clínico randomizado

Este capítulo está destinado a apresentar os objetivos referentes ao experimento 2: verificar se a administração diária repetida de TENS ao modificar amplitude de pulso pode atrasar a tolerância analgésica em indivíduos com dor crônica induzida por osteoartrite do joelho.

Dessa forma, este capítulo será composto pelas seções material e métodos, resultados, discussão e conclusão.

7. MATERIAL E MÉTODOS

7.1. Delineamento do estudo

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe com registro nº 16037113.0.0000.5546. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que incluiu 64 indivíduos com osteoartrite unilateral do joelho, uma vez que a maioria dos estudos que avaliaram esses ajustes de parâmetros foram realizados em modelos animais de inflamação articular. Os pacientes foram alocados aleatoriamente em dois grupos (TENS ativa ou TENS placebo). As medidas de desfecho foram obtidas antes e após o término das sessões com tratamento TENS, seguindo-se o CONSORTE. O termo de consentimento foi informado por escrito, após aprovação pelo Comitê de Ética para Pesquisa em Seres Humanos, e assinado por todos os pacientes antes de sua participação.

7.2. Seleção dos participantes

Os pacientes foram recrutados no Serviço de Fisioterapia da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju / Sergipe / Brasil.

Os critérios de inclusão foram: 1) diagnóstico de osteoartrite (OA) grau II (ou superior; radiograficamente e sintomaticamente diagnosticado por cirurgião ortopédico no hospital); 2) OA por mais de seis meses, com medicação estabilizada para OA por mais de três semanas; 3) dor na articulação do joelho por cerca de dez dias no mês anterior antes de iniciar o estudo; 4) dor durante a mobilização ativa do joelho afetado; 5) rigidez matinal menor que 30 min; 6) capacidade de andar normalmente por 10 min; 7) sem cirurgia ou procedimento laparoscópico no joelho afetado; 8) adultos com idade entre 40 e 65 anos; 9) Estado físico da American Society of Anesthesiology (ASA) I ou II, de

acordo com ASA; 10) sem deficiências auditivas, visuais ou de fala; e 11) ausência de distúrbios cognitivos.

Os critérios de exclusão foram, de acordo com análise de exames laboratoriais previamente solicitados pelo ortopedista que acompanha cada paciente: 1) uso de esteroides nos últimos três meses; 2) outra doença no tecido conjuntivo que afeta a articulação do joelho; 3) diagnósticos de câncer maligno; 4) alterações hepáticas (bilirrubina sérica > 2,0 mg / dl), insuficiência renal (creatinina sérica > 1,5 mg/dL) ou cardiovascular (fração de ejeção <35%); 5) alterações neurológicas (por exemplo, acidente vascular cerebral prévio, doença de Parkinson ou Alzheimer, lesão cerebral traumática cerebral, doença demencial, esclerose múltipla ou abuso de substâncias) ou doenças pulmonares (por exemplo, obstrução crônica dependente de oxigênio), o que afetaria seriamente os resultados dos testes; 6) doença cardíaca, como arritmia cardíaca, angina *pectoris*, insuficiência cardíaca congestiva ou hipertensão não controlada; 7) contraindicações para TENS como o marcapasso, devido aos efeitos desconhecidos da TENS no sistema de condução elétrica do coração, como feridas abertas no local de aplicação; 8) uso crônico de opioides ou antidepressivos; 9) uso prévio da TENS; (10) uso de drogas psicoativas ou glicocorticosteroides 24 horas antes da cirurgia; 11) obesidade mórbida (IMC acima de 40).

O recrutamento dos pacientes foi realizado através de divulgações em redes sociais (páginas oficiais do laboratório), cartazes em pontos estratégicos da UFS e por e-mail via Sistema Integrado de Gestão de Atividades Acadêmicas (SIGAA) e mídias sociais. Os pacientes que acessaram o laboratório foram submetidos a uma triagem inicial de acordo com os critérios de inclusão, os que se enquadraram nos critérios de elegibilidade foram convidados a participar do estudo, os que aceitaram e assinaram o TCLE foram avaliados e tratados individualmente.

Uma estimativa do cálculo amostral foi calculado de acordo com o estudo de (Vance *et al.*, 2012)(Kaya Mutlu *et al.*, 2018) no software WINPEPI®. Considerando $\alpha = 0,05$ e $\beta = 80\%$, desvios-padrão de 2,56 e 3,55 e mínima diferença detectável de dois pontos para o desfecho dor durante movimento medido pela escala numérica da dor, foram necessários 64 pacientes, 32 em cada grupo.

7.3. Alocação dos pacientes

Trata-se de um ensaio clínico com distribuição aleatória, duplamente encoberto e controlado por placebo. Esta distribuição foi realizada através de envelopes opacos, selados e lacrados, contendo as letras “A” e “B”, correspondendo aos dois grupos do

estudo, (A) TENS ativa e (B) TENS placebo, e somente foram abertos imediatamente antes da alocação para intervenção.

Este estudo foi realizado por dois investigadores. O investigador 1 foi mascarado para alocação dos grupos, realizou a avaliação dos sujeitos e a mensuração de todas as variáveis, antes e após o protocolo. O investigador 2 foi responsável pela condução do protocolo de tratamento com aplicação da eletroestimulação, além de esclarecer os participantes sobre as possíveis sensações da eletroestimulação.

No primeiro dia de tratamento, o investigador 2 realizou sorteio retirando uma das letras do envelope opaco e este foi responsável por manter o sigilo da alocação dos sujeitos, tendo em vista que somente ele tinha conhecimento em qual grupo os sujeitos estavam alocados. Entretanto, este investigador não sabia se o paciente recebia tratamento ativo ou placebo, considerando que os aparelhos também estavam identificados com as letras “A” e “B”.

A distribuição aleatória dos indivíduos foi realizada de forma bloqueada, na proporção de 1:1 para garantir proporcionalidade do número de sujeitos e de sexo alocados entre os grupos. Este procedimento garantiu que o estudo fosse duplamente encoberto, uma vez que nem o paciente, nem os dois investigadores sabiam o tratamento que estava sendo administrado.

7.4. Intervenção e grupos

Os indivíduos foram alocados em um dos dois grupos e receberam tratamento TENS (ativo ou placebo), cinco vezes por semana em dias consecutivos (de segunda a sexta-feira). O tratamento com TENS foi realizado com o uso de unidades comerciais portáteis Select TENS (EMPI®, St. Louis, MN, EUA), cujo gerador emite uma forma de onda quadrada bifásica assimétrica e equilibrada e possui botões de controle para variação de frequência e intensidade de estimulação.

TENS de alta frequência (100 Hz) com duração de pulso de 100 μ s foi aplicada por 20 minutos. A amplitude de pulso foi titulada individualmente, com intensidade sensitiva até a tolerância máxima sem contração muscular, definida como intensidade sensitiva forte, mas confortável. A intensidade foi aumentada até que uma contração motora fosse percebida e, então, diminuída para um valor logo abaixo desse nível, caracterizando a intensidade sensorial máxima da estimulação individualmente. Dois pares de eletrodos adesivos automáticos medindo 5 cm de diâmetro foram colocados ao redor da articulação do joelho.



Figura 1: A :Unidade de TENS portátil. B: representação da aplicação da TENS durante as sessões. Fonte: Arquivo pessoal.

O grupo placebo foi idêntico ao grupo de tratamento, com exceção da intensidade de estimulação. Uma unidade TENS placebo, transitória, cujo sistema interno foi modificado pelo fabricante, foi usada para fornecer uma corrente nos primeiros 30 segundos e, em seguida, cai para zero em 15 segundos. O placebo transitório é válido e não tem efeito sobre as medidas de dor em controles saudáveis (RAKEL *et al.*, 2010).

Dois investigadores foram envolvidos neste estudo. O investigador 1 foi responsável pela alocação de pacientes e pela avaliação de desfechos em todos os pacientes. O investigador 2 realizou o tratamento com TENS em todos os pacientes. Neste procedimento, as intervenções ativas ou placebo não poderiam ser diferenciadas pelo investigador de alocação e coleta de dados. Ambos os investigadores e paciente foram mascarados para a terapia administrada. Além disso, para minimizar o viés do pesquisador, o investigador que aplicou a TENS instruiu os pacientes a não dizerem nada sobre sua percepção relacionada à estimulação para o investigador que estivesse avaliando a intensidade de dor.

Os pacientes foram informados que dois tipos de tratamento com TENS estavam sendo testados, um em que uma sensação de eletroestimulação forte, mas confortável/tolerável seria percebida e outro em que pouca ou nenhuma sensação seria percebida, como uma estimulação silenciosa. Assim, como os pacientes incluídos no grupo placebo não poderiam ter experiência anterior com a estimulação da TENS e seriam informados de que nenhuma percepção poderia ser percebida, supondo-se que eles não esperassem sentir a sensação de corrente elétrica sob os eletrodos por muito tempo. Além disso, não foi possível para os pacientes alocados no grupo placebo ativar a unidade TENS

intencionalmente ou acidentalmente porque eles foram observados continuamente por um dos pesquisadores para garantir que o protocolo fosse adequado.

7.5. Avaliação do cegamento

Os pacientes foram informados que sentiriam uma sensação forte, mas confortável, no joelho acometido, a qual poderia ser mantida ou não até o final da estimulação. Após o término de todas as sessões de tratamento, a eficácia da avaliação de cegamento foi testada em todos os grupos, perguntando ao pesquisador que aplicava TENS o tipo de tratamento com TENS que eles acreditavam estar sendo usado. Para isso, eles teriam três alternativas: “ativo”, “placebo” ou “não sei”. Essas respostas foram usadas para investigar o quão apropriado foi o mascaramento do investigador e o dos sujeitos.

7.6. Medidas de avaliação

7.6.1. Avaliação da intensidade de dor

Todos os indivíduos receberam avaliações iguais antes e após tratamento. Uma escala de avaliação numérica de 11 pontos foi usada para avaliar o autorrelato da intensidade de dor tanto em repouso quanto durante o movimento (teste TUG, como explicado a seguir). Os sujeitos foram solicitados a declarar um número que indicasse a intensidade da dor no joelho entre 0 e 10, sendo 0 ausência de dor e 10 a pior dor imaginável (YOUNGER, MCCUE e MACKEY, 2009).

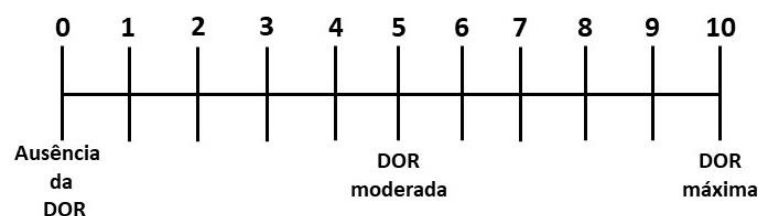


Figura 2: Escala de avaliação numérica de 11 pontos (NRS) em que 0 significa sem dor, 5 ou valor próximo indica dor suportável, e 10 implica pior dor imaginável. Fonte: Arquivo pessoal.

7.6.2 - Limiar de dor por pressão

O limiar de dor por pressão (LDP) foi medido em três locais marcados a 1 cm na linha articular nas regiões medial e lateral do joelho acometido por meio de um algômetro portátil de pressão (Impac, São Paulo, Brasil) com aplicação a 40 kPa/s (ponta circular de

1 cm²). Os sujeitos foram instruídos a informar verbalmente quando a sensação se tornasse dolorosa o investigador registrasse o valor. Antes de coletar dados, foi realizado uma repetição única para familiarizar os participantes ao estímulo, aplicando o estímulo no antebraço.

O LDP apresenta excelente confiabilidade teste-reteste ($r = 0,70$ a $0,94$) e é uma medida válida para hiperalgesia de tecidos profundos, considerando redução da intensidade da dor crônica em comparação com as respostas em controles saudáveis apresentadas em estudo anterior (Leite *et al.*, 2018).



Figura 3: Algômetro portátil de pressão. Medida realizada na região medial do joelho direito. Fonte: Acervo do LAPENE

7.6.3 - Avaliação de Desempenho Motor

O Time Up and Go Test (TUGT) foi usado para avaliar a mobilidade funcional básica dos pacientes. Também foi aplicado antes e imediatamente após cada sessão de tratamento com TENS. Este teste pode ser aplicado rapidamente (1 a 2 minutos), requer um número mínimo de instrumentos e é facilmente realizado pelos pacientes (NG, LEUNG e POON, 2003).

Antes do início do teste, o investigador instruía o paciente sobre como realizar o TUGT e realizar um teste prático. A seguinte instrução dada a todos os pacientes era: “No comando pronto, por favor, levante-se da cadeira usando os braços da cadeira, se necessário (altura do assento da cadeira, 45 cm), e caminhe o mais rápido e seguramente possível seguindo a linha traçada no chão por 3 m de distância, depois vire-se, volte para a cadeira e sente-se. Vou medir o tempo em segundos do comando "Pronto" até que suas nádegas toquem o assento da cadeira novamente. Por favor, não fale durante o teste. Eu

lhe darei instruções verbais durante o teste se você esquecer o que fazer, por exemplo, se você se esquecer de sentar-se ao retornar à cadeira. Caso contrário, nenhum apoio será dado.” (Podsiadlo e Richardson, 1991). Um ensaio foi realizado para habituar o participante ao teste e então as gravações posteriores foram utilizadas para análise.



Figura 4: Ilustração do TUG test. Participante sentado antes do início do teste e caminhando em linha reta durante o teste. Fonte: Acervo do LAPENE

O teste TUG tem boa confiabilidade (CCI = 0,92 a 0,99) em populações idosas (Hughes *et al.*, 1984; Podsiadlo e Richardson, 1991; Steffen, Hacker e Mollinger, 2002) e tem boa validade de construto e correlações significativas com velocidade da marcha ($r = 0,61$ a $0,75$), Escala de Equilíbrio de Berg ($r = 0,81$) e comprimento do passo ($r = 0,77$) (Hughes *et al.*, 1984; Steffen, Hacker e Mollinger, 2002).

7.6.4 - Gravação da amplitude de pulso

A amplitude de pulso (em mA) necessária para promover uma sensação forte, mas confortável individualmente, foi registrada no início da estimulação em cada dia do estudo do protocolo e, por ser subjetiva, não há valor de corte. Este parâmetro foi mantido constante até o final de cada sessão. Então, na sessão seguinte, o investigador aplicou a TENS novamente e aumentou a amplitude de pulso da estimulação até que uma sensação forte mas confortável fosse sentida pelo paciente, registrando-a no início da estimulação. Assim, este parâmetro era maior em cada dia de administração da TENS.

7.6.5 - Avaliação Multidimensional da Dor

Como a dor é um fenômeno multidimensional e subjetivo, uma versão brasileira validada do McGill Pain Questionnaire (Br-MPQ) (MELZACK, 1975; PIMENTA e TEIXEIRA, 1996) foi utilizada para avaliar o efeito do potencial tratamento em múltiplos domínios da dor. O MPQ possui quatro dimensões (sensorial, afetiva, avaliativa e miscelânea) com descritores de dor distribuídos em 20 subcategorias. O índice de avaliação de dor e o número de palavras escolhidas foram obtidos deste questionário em

três momentos: início do estudo (antes da primeira sessão de TENS), imediatamente após a décima e vigésimas aplicações da TENS.

7.7 - Delineamento experimental

No dia 0, foi realizada a randomização dos pacientes. No dia 1, foram obtidos o consentimento informado e os dados demográficos foram coletados, além de que foi respondido o questionário McGill Pain. No dia 2, os indivíduos foram conduzidos pelo investigador 1 para serem realizadas as avaliações de dor em repouso, o LDP, a função do TUG e a dor durante o TUG. No dia 3, os pacientes foram submetidos a tratamento com a TENS ativa ou placebo, a qual foi administrada por 20 minutos pelo investigador 2 por quatro blocos de cinco dias consecutivos (segunda a sexta com intervalo apenas do fim de semana), e a amplitude de pulso foi registrada diariamente. Após o término da estimulação, todas as variáveis foram reavaliadas em todos os 20 dias de tratamento. Os mesmos procedimentos para avaliação, tratamento e reavaliação foram repetidos em cada dia de tratamento. O mesmo investigador usou o mesmo equipamento e realizou todos os testes. Os participantes foram orientados a não tomar qualquer medicamento e também a não utilizar qualquer outra terapêutica para a dor entre os momentos do estudo.

7.8 - Análise dos dados

Os dados encontrados foram analisados utilizando o programa SPSS, versão 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Inicialmente, foi utilizado o teste Shapiro-Wilk para verificação da normalidade dos dados. Foi utilizado o teste de MannWhitney para verificar diferenças nas características sociodemográficas entre os grupos independentes e o teste de Wilcoxon para verificar diferenças intragrupo. Para análise das demais variáveis investigadas, foi utilizado o teste ANOVA Two Way, seguido de post hoc de Holm-Sidak, considerando a combinação dos fatores tempo e grupo. Os dados clínicos da amostra, variáveis categóricas, foram analisados utilizando o teste Qui-quadrado. Os resultados de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Os dados foram representados como média e erro padrão da média

8- RESULTADOS

Neste estudo, 64 pacientes com diagnóstico de OA de joelho foram abordados e incluídos, enquanto 12 pacientes não atenderam aos critérios de inclusão, negaram-se a participar do estudo ou não compareceram a avaliação. Em seguida, 32 indivíduos foram aleatoriamente designados para o grupo TENS ativo e outros 32 indivíduos para o grupo TENS placebo.

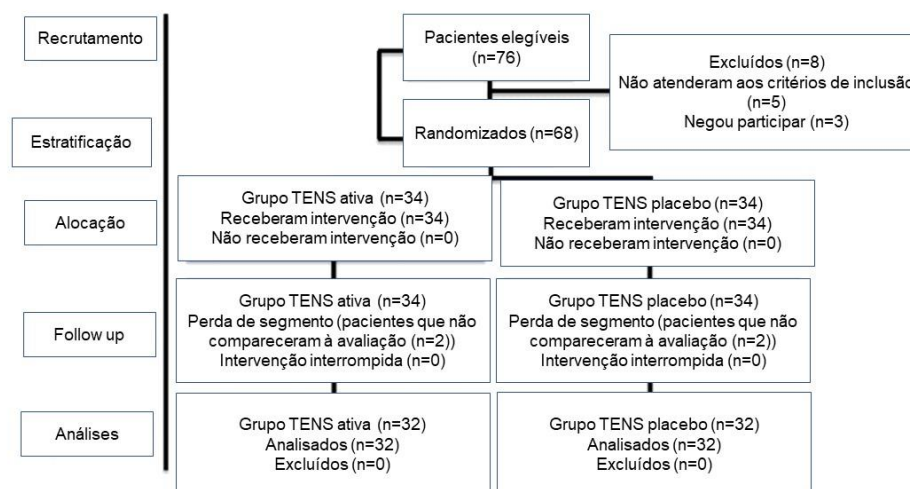


Figura 5: Fluxograma

Tabela 1: Dados demográficos para ambos os grupos de pacientes.

Dados demográficos	Grupos		P
	TENS Ativa (n=32)	TENS Placebo (n=32)	
Idade (anos)	58,81±2,46	57,26±2,24	,68
Peso (kg)	62,98±3,42	63,59±3,52	,55
Altura (m)	1,59±.51	1,58±.72	,82
IMC (kg/m²)	25,12±1,87	25,91±1,93	,79

8.1. Avaliação da dor

Antes e após o tratamento com TENS em cada sessão para todos os grupos de estudo, a intensidade da dor apresentou variações no grupo TENS ativo em todos os dias de tratamento, indicando uma melhor hipoalgesia neste grupo. A análise da intensidade de dor em repouso entre os grupos indicou diferenças entre os grupos ($P < 0,001$) e entre o tempo e o grupo ($P < 0,002$) (Figura 1).

Os grupos apresentaram intensidade de dor em repouso semelhante antes da estimulação ($P > 0,05$). A variação média da intensidade de dor em repouso foi maior para os pacientes tratados com TENS do que para os pacientes que receberam placebo em todas as sessões de tratamento, da primeira até a 20ª sessão ($P < 0,03$). Considerando que a intensidade da dor pré-TENS foi semelhante entre os grupos TENS ativo e placebo, a

maior variação para a intensidade da dor nos grupos ao longo dos dias de tratamento representa uma diminuição significativa da intensidade de dor em repouso para pacientes com TENS de ativa em comparação com o grupo placebo (Figura 6).

A variação média da intensidade de dor durante movimento foi maior no grupo tratado com TENS ativa do que no grupo placebo em todas as sessões de tratamento ($P < 0,03$). Além disso, na análise dos dias consequentes, constatou-se aumento crescente na variação da intensidade da dor a partir da oitava sessão justificada com a estimulação profunda de tratamento em relação às primeiras ($P < 0,0001$).

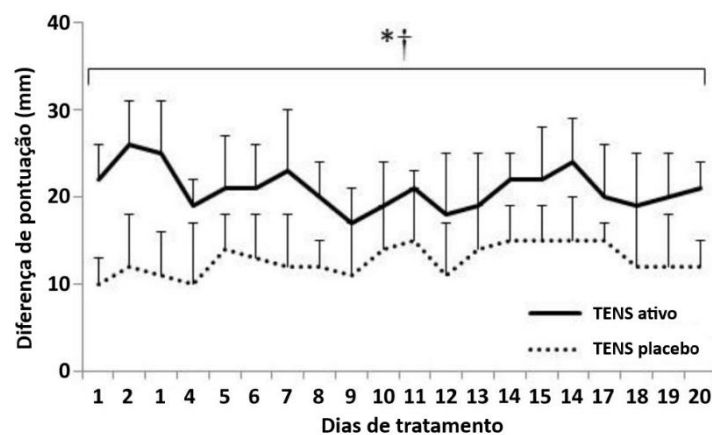


Figura 6: Intensidade da dor em repouso em indivíduos tratados com TENS ativa ou TENS placebo. A intensidade da dor expressa em diferença de pontuação (pontuação pré-tratamento menos pontuação pós-tratamento) em milímetros (mm). * Diferente da linha de base (nos grupos ativo e placebo), $p > 0,05$ ANOVA bidirecional seguida por Bonferroni Post Hoc. † Diferente do grupo placebo, $p < 0,05$ teste T para amostras pareadas.

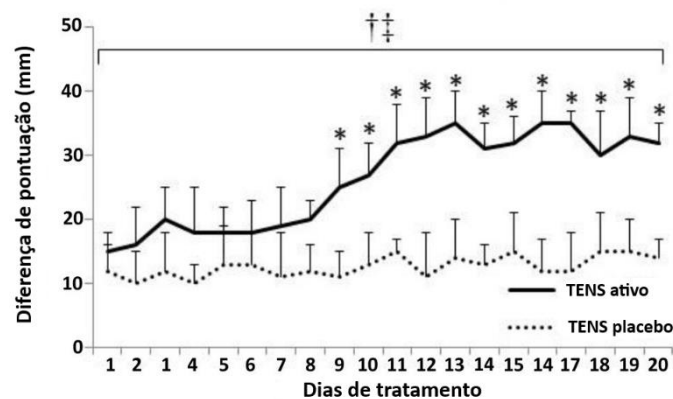


Figura 7: Intensidade da dor durante o teste TUG em indivíduos tratados com TENS ativa ou TENS placebo. Intensidade da dor expressa em diferença de pontuação (pontuação pré-tratamento menos pontuação pós-tratamento) em milímetros (mm). † ANOVA bidirecional seguida por Bonferroni Post Hoc. ‡ Diferente do grupo placebo, $p < 0,05$ teste T para amostras pareadas.

<0,05 teste T para amostras pareadas. * Diferente das avaliações de D1 a D8 para o grupo TENS ativo. ANOVA bidirecional seguida por Post Hoc de Bonferroni. † Diferente do grupo placebo, p <0,05 teste T para amostras pareadas.

8.2. Limiar de dor por pressão (LDP)

O LDP foi maior no grupo tratado com TENS ativa do que no grupo placebo desde a primeira sessão de estimulação ($P > 0,02$). Além disso, analisando os dados dos dias subsequentes observamos que o LDP foi significativamente maior no tratamento com TENS ativa após o 12º dia do grupo de tratamento para os dias anteriores de estimulação com TENS ativa ($P > 0,002$).

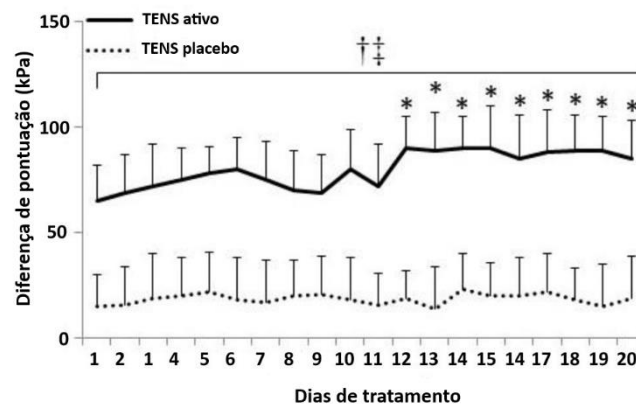


Figura 8: Limiar de dor à pressão (LDP) em indivíduos tratados com TENS ativa ou TENS placebo. LDP expresso em diferença de pontuação (pontuação pré-tratamento menos pontuação pós-tratamento) em KPascal (kPa). † Diferente da linha de base (nos grupos ativo e placebo), $p < 0,05$ ANOVA bidirecional seguida por Post Hoc de Bonferroni. ‡ Diferente do grupo placebo, $p < 0,05$ teste T para amostras pareadas. * Diferente das avaliações de D1 a D11 para o grupo TENS ativo, $p < 0,05$ ANOVA two-way seguido por Post Hoc de Bonferroni.

8.3. Avaliação do desempenho motor

Os tempos de TUGT foram maiores para os indivíduos tratados com TENS de alta frequência em comparação com TENS placebo ($P < 0,003$) (figura 9).

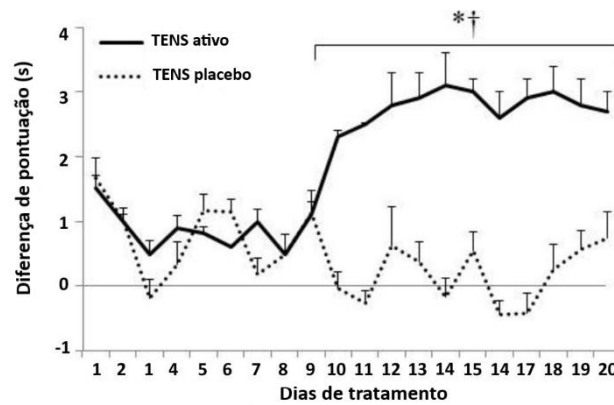


Figura 9: Tempo necessário para realizar o teste TUG em indivíduos tratados com TENS ativa ou TENS placebo. Tempo é expresso em diferença de pontuação (pontuação pré-tratamento menos pontuação pós-tratamento) em segundos (s). * Diferente da linha de base (em ambos os grupos ativo e placebo), $p < 0,05$ ANOVA bidirecional seguido por Bonferroni Post Hoc. † Diferente do grupo placebo, $p < 0,05$ teste T para amostras pareadas.

8.4. Intensidade de estimulação

Não houve diferenças entre os grupos TENS ativa e placebo para intensidade de estimulação até a 7ª sessão ou mesmo ao longo da sessão para o grupo TENS ativo ($P > 0,05$). A intensidade da estimulação aumentou para os pacientes que receberam TENS ativa ao analisar dados repetidos após a 8ª sessão de tratamento em comparação com os dias de tratamento anteriores ($P > 0,0001$).

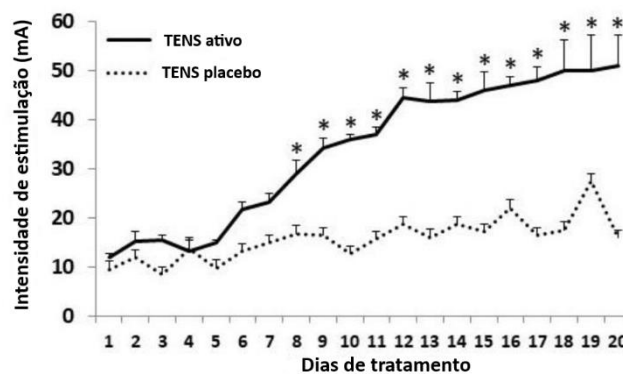


Figura 10: Intensidade de estimulação em indivíduos tratados com TENS ativa ou TENS placebo. Intensidade expressa em diferença de pontuação (pontuação pré-tratamento menos pontuação pós-tratamento) em miliamperes (mA). * Diferente das avaliações de

D1 a D7 para o grupo TENS ativo, $p < 0,05$ ANOVA two-way seguido por Post Hoc de Bonferroni e diferente do grupo placebo, $p < 0,05$ teste T para amostras pareadas.

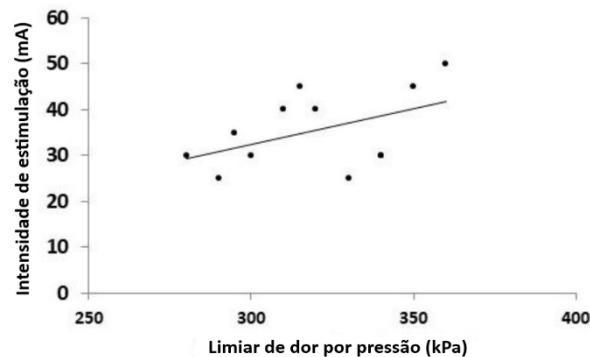


Figura 11: Intensidade de estimulação e limiar de dor por pressão para os grupos de TENS ativa e TENS placebo em pacientes com osteoartrite de joelho

8.5. Avaliação multidimensional da dor

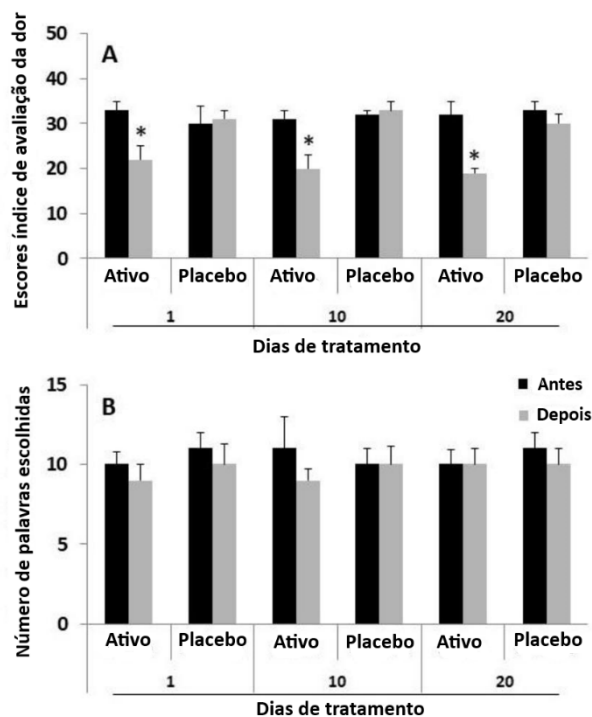


Figura 12: (A) Índice de Avaliação de Dor (PRI) e (B) Número de Palavras Escolhidas (NWC) obtido da Versão Brasileira do Questionário de Dor McGill conforme indicado por indivíduos tratados com TENS ativa ou TENS placebo. * Diferente de antes de administrar TENS ativa, $p < 0,05$ teste T para amostras pareadas.

8.6. Avaliação de mascaramento

O investigador que avaliou a intensidade de dor identificou corretamente os pacientes que receberam TENS ativa ou placebo em 20% (3/15) e 13,3% (2/15) dos casos, respectivamente. Na percepção do paciente sobre o tipo de tratamento que estava recebendo, 80% (12/15) dos sujeitos do grupo TENS de alta intensidade reconheceram corretamente que receberam a TENS ativa, enquanto 20% (3/15) não sabiam. No grupo placebo, apenas 2 dos 15 (13,3%) pacientes reconheceram corretamente que receberam a TENS placebo, 7 (46,6%) relataram que receberam a TENS ativa e 6 (40%) disseram que não sabiam. No grupo TENS placebo, a taxa de cegamento foi diferente do acaso (teste χ^2 , $P < 0,01$), representando cegamento do sujeito para o grupo TENS placebo.

9. DISCUSSÃO

Nossos resultados mostraram que o aumento diário da amplitude de pulso da TENS reduziu a intensidade de dor e melhorou a função em pacientes com OA de joelho ao aplicá-la por 5 dias consecutivos durante 4 semanas. Além disso, a intensidade da estimulação aumentou ao longo do tempo em pacientes recebendo TENS de alta frequência, que também apresentaram o menor tempo para completar o teste TUG. Assim, esses resultados mostram que o protocolo TENS é eficaz para dor induzida por OA, e em médio prazo o tratamento com TENS tem efeitos positivos sobre a dor e a função, bem como atrasar a tolerância analgésica em indivíduos com dor crônica induzida pela osteoartrite de joelho.

Alguns estudos indicaram divergências sobre sua eficácia na analgesia. Por exemplo, uma revisão sistemática que investigou o efeito da TENS revelou que a eficácia desta corrente para controlar a dor de OA não foi comprovada (RUTJES et al., 2009). No entanto, esta revisão foi inconclusiva quanto aos resultados por incluir estudos que eram pequenos ensaios, não apresentaram cálculo amostral, e apresentavam vieses.

Nosso estudo confirmou que o uso da TENS pode reduzir a dor causada pela OA. Um ensaio randomizado duplo-cego controlado mostrou que a TENS de alta frequência é eficaz para reduzir a fadiga e reduzir hiperalgesia mecânica no local e fora da estimulação do local em pacientes com OA e a TENS ativa diminuiu a intensidade da dor durante o teste TUG dos pacientes com OA (VANCE et al., 2012).

Considerando que a dor é um fenômeno subjetivo e multidimensional e que a dor crônica geralmente afeta mais de um aspecto da vida dos pacientes (HENSCHKE et al., 2015b; LERMAN et al., 2015), é recomendado avaliar a dor usando ferramentas

multidimensionais, como o Questionário de Dor McGill (MPQ) (HAWKER et al., 2011; VAROLI e PEDRAZZI, 2006).

Em nosso estudo, os pacientes tratados com TENS ativa apresentaram redução significativa no índice de avaliação da dor imediatamente após a primeira, 10ª e 20ª sessões, mas não no número de palavras escolhidas. O MPQ tem se mostrado uma ferramenta sensível para avaliar muitas condições de dor crônica, mesmo considerando algumas de suas limitações metodológicas, como diferenças de linguagem e um maior número de descritores na categoria sensorial do que afetiva (MELZACK, 1975). Ele fornece diferentes informações qualitativas e quantitativas sobre a experiência da dor, envolvendo aspectos psicológicos e emocionais.

Além disso, nossos resultados não mostraram nenhuma mudança no número de palavras escolhidas, apesar de uma diminuição no índice de avaliação da dor, sugerindo que os pacientes provavelmente estavam escolhendo palavras com uma significância de intensidade mais baixa dentro das mesmas categorias do questionário. Da mesma forma, um estudo anterior sobre a dor pós-operatória mostrou uma redução no índice de avaliação da dor, mas não no número de palavras escolhidas, quando a TENS foi administrada após a dor pós-operatória (DESANTANA et al., 2009). Pacientes que apresentam alívio parcial da dor e analgesia incompleta não apresentam escores de números de palavras escolhidas reduzidos, pois tendem a escolher um descritor na mesma categoria com menor índice ou magnitude de dor (MELZACK, 1975). Embora os dados do MPQ sejam essenciais para avaliar os aspectos multidimensionais da experiência da dor, às vezes é desafiador comparar os dados de diferentes estudos devido às diferenças de linguagem.

Em nosso estudo, a aplicação da TENS em um protocolo repetido por dias consecutivos promoveu maior hipoalgesia do que o placebo. Estudos em animais mostraram que tanto a TENS de alta quanto de baixa frequência ativam receptores opioides na medula espinhal e no bulbo para produzir analgesia (KALRA et al., 2001; SLUKA et al., 1999), e aplicações repetidas causam tolerância analgésica (CHANDRAN e SLUKA, 2003a).

A TENS pode se tornar ineficaz para pacientes com dor crônica se a utilizarem por muito tempo e pode explicar a perda de eficácia que os fisioterapeutas observam na prática clínica devido à falta de prescrição otimizada e adequada dos parâmetros de estimulação. No entanto, estudos com ratos artríticos (DESANTANA, WALSH, et al., 2008) e dor experimental em voluntários saudáveis (LIEBANO et al., 2011) mostraram

tolerância analgésica à TENS. Assim, este estudo é o primeiro relato sobre a tolerância analgésica da TENS em pacientes com dor clínica compensada pelo aumento da intensidade.

Embora um tratamento repetido e consecutivo de 20 dias com TENS não tenha sido suficiente para promover tolerância analgésica no ambiente clínico, pudemos observar aumento crescente da intensidade de estimulação (amplitude de pulso) conforme tolerado pelos indivíduos ao longo do protocolo de TENS de alta frequência. Isso pode sugerir que o aumento intensidade é essencial para melhorar o efeito analgésico da TENS ao longo do tempo.

Além disso, se o efeito hipoalgésico da TENS foi mantido pelo aumento da intensidade da estimulação, sugerimos que o desenvolvimento da tolerância analgésica à TENS poderia ser dependente da intensidade (LIMA, CRUZ, ABNER, et al., 2015). Curiosamente, também pudemos observar que a intensidade de estimulação foi maior a partir do 12º dia de estimulação quando, coincidentemente, houve tendência da intensidade da dor diminuir gradativamente.

Um estudo com voluntários saudáveis mostrou um efeito dose-resposta da TENS (MORAN et al., 2011). Quando a intensidade de estimulação é usada como um parâmetro de dose, os parâmetros mais altos (forte não doloroso ou limiar sensorial) causam melhor hipoalgesia do que os mais baixos (abaixo do limite sensorial) ou placebo, sugerindo que o melhor efeito analgésico pode ser alcançado na corrente com intensidade mais alta tolerável. Foi utilizado um limiar forte, porém que fosse tolerável pelo paciente. No entanto, nenhum ajuste de intensidade foi feito durante cada sessão de tratamento.

Registramos apenas a intensidade necessária para promover uma forte sensação não dolorosa no início de cada sessão diária e percebemos que uma maior intensidade era necessária para promover a mesma sensação (forte não dolorosa) a cada dia, seguindo estudo que mostrou correlação da intensidade da estimulação da TENS e seu efeito hipoalgésico em indivíduos saudáveis (RAKEL et al., 2010). Além disso, a estimulação de alta intensidade pode ativar uma quantidade mais considerável de aferentes teciduais mais profundos para causar hipoalgesia (PANTALEÃO et al., 2011; RAJAN RADHAKRISHNAN e SLUKA, 2005).

Embora o mecanismo de tolerância analgésica à TENS não seja bem compreendido, alguns neurotransmissores e receptores estão envolvidos. Os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) no sistema nervoso central têm sido relacionados como o desenvolvimento de tolerância à TENS, pois o bloqueio dos receptores NMDA durante a

estimulação impede a tolerância ao desenvolvimento analgésico (HINGNE e SLUKA, 2008). Além disso, foi mostrado que os receptores CCK-A e CCK-B bloqueiam a tolerância à TENS de alta e baixa frequência (DESANTANA et al., 2010). Ademais, a tolerância analgésica à TENS pode ser decorrente de uma alteração adaptativa do sistema nervoso aos estímulos repetitivos habituais que produziram esse tipo de estimulação (CHANDRAN e SLUKA, 2003a; LIEBANO et al., 2011).

Neste estudo, permitimos livremente o aumento da amplitude de pulso inicial entre as sessões, mas não ajustamos continuamente a intensidade da estimulação ao longo do tempo da sessão, como é comum na prática clínica. Nosso primeiro objetivo foi identificar os efeitos da TENS sem ajustes para investigar os efeitos duradouros da TENS em uma população de dor clínica. Embora alguns estudos tenham sugerido que a intensidade do limiar motor efetivamente produz hipoalgesia mais significativa do que o nível sensorial (MORAN et al., 2011; TANAKA et al., 2015), o presente estudo focou no efeito da TENS em uma forte intensidade sensorial, sendo o primeiro ensaio clínico examinando o efeito da administração repetitiva da TENS em uma condição clínica da dor.

Neste estudo, para o grupo placebo usamos um tipo transiente de unidade TENS placebo validada (RAKEL et al., 2010). Esta nova unidade é idêntica à unidade TENS ativa e fornece a corrente pelos primeiros 30 segundos e, em seguida, a saída de corrente é redefinida para 0 mA em 15 segundos. Como a unidade simulada fornece corrente elétrica por um curto período, a taxa de mascaramento do participante aumenta. A maioria dos pacientes que identificaram corretamente a aplicação da TENS ativa pertenciam ao grupo TENS ativa. No entanto, menos de 15% notaram apropriadamente que estavam recebendo um placebo. É inesperado que os sujeitos reconheçam corretamente a intervenção com mais frequência no grupo ativo após estudo anterior (PANTALEÃO et al., 2011). Com base em nossos achados, reforçamos esse novo método de TENS placebo como importante, considerando que foi observada hipoalgesia mínima.

O procedimento de mascaramento foi adequado, pois 61% dos indivíduos tratados com TENS com placebo identificaram corretamente o placebo. Essa proporção não foi relevante, pois há uma probabilidade de 50% para cada opção (ativa ou placebo). Esse método mascara completamente o investigador que aplica a TENS e foi essencial para evitar vieses em nosso estudo, visto que a falha desse procedimento seria representada por uma proporção maior (perto de 100) de pacientes identificando a intervenção placebo, como no grupo TENS ativa (DAILEY et al., 2014; RAKEL et al., 2010).

Além disso, nossos sujeitos reconheceram corretamente a TENS ativa em 88% dos casos. Resultados semelhantes foram encontrados em um estudo anterior com uma única administração de TENS em pacientes com OA de joelho (VANCE et al., 2012). Os ensaios clínicos sobre os efeitos da TENS usaram principalmente duas instruções diferentes para intervenções TENS ativas e placebo para aumentar o efeito de grupo. Na verdade, qualquer tipo de estimulação eletroterapêutica é difícil de ser mascarado metodologicamente. No entanto, este novo método de placebo transitório para estimulação de TENS agora está descrito e validado e foi usado anteriormente em estudos com dor laboratorial em voluntários saudáveis e dor clínica (DAILEY et al., 2014; RAKEL et al., 2010; VANCE et al., 2012).

Espera-se que, com este estudo, que os profissionais que utilizam este tipo de eletroestimulação otimizem o tratamento de seus pacientes. Sugerimos, para estudos futuros, as avaliações sejam realizadas também no joelho contralateral a fim de verificar a hiperalgesia secundária, bem como realizar em populações de diferentes tipos de dor e alterações em outros parâmetros da TENS, como duração de pulso que tem escassez de estudos.

10. CONCLUSÃO

Neste estudo pudemos observar que a administração diária repetida de TENS aumentando a amplitude de pulso diariamente pode reduzir significativamente a tolerância analgésica em humanos com dor crônica e diagnóstico de osteoartrite no grupo TENS ativo.

CONCLUSÃO GERAL

Concluimos que a TENS apresenta efeitos hipoalgésicos em diferentes modelos animais de hiperalgesia por meio de ativação de mecanismos neurais centrais e periféricos, com similaridade terapêutica entre baixa e alta frequência. Além disso, ajuste constante da amplitude de pulso reduz a perda da eficácia devido a aplicação repetida da TENS em pacientes com dor crônica com diagnóstico de osteoartrite de joelho. Portanto, o efeito hipoalgésico da TENS persiste quando realizados os ajustes de parâmetros.

REFERÊNCIAS

- AINSWORTH, L. *et al.* Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) reduces chronic hyperalgesia induced by muscle inflammation. **Pain**, v. 120, n. 1–2, p. 182–187, 2006.
- ARAÚJO, L. C. DE; ROMERO, B. Pain: evaluation of the fifth vital sign. A theoretical reflection. **Revista Dor**, v. 16, n. 4, p. 291–296, 2015.
- ARIDA, R. M.; PASSOS, A. A.; GRACIANI, A. L.; BROGIN, J. A. F.; RIBEIRO, M. DE A. L.; FABER, J.; GUTIERRE, R. C.; TEIXEIRA-MACHADO, L. The Potential Role of Previous Physical Exercise Program to Reduce Seizure Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis of Animal Studies. **Frontiers in Neurology**, v. 12, p. 1–17, 2021.
- BAPTISTA, A. F.; GOMES, J. R. S.; OLIVEIRA, J. T.; SANTOS, S. M. G.; VANNIER-SANTOS, M. A.; MARTINEZ, A. M. B. High- and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation delay sciatic nerve regeneration after crush lesion in the mouse. **Journal of the Peripheral Nervous System**, v. 13, n. 1, p. 71–80, 2008.
- BUCHMULLER, A.; NAVEZ, M.; MILLETRE-BERNARDIN, M.; POUPLIN, S.; PRESLES, E.; LANTÉRI-MINET, M.; TARDY, B.; LAURENT, B.; CAMDESSANCHÉ, J. P.; LOMBOTENS TRIAL GROUP. Value of TENS for relief of chronic low back pain with or without radicular pain. **European journal of pain**, v. 16, n. 5, p. 656–665, 2012.
- CASTRO, M. M. C.; QUARANTINI, L. C.; DALTRO, C.; PIRES-CALDAS, M.; KOENEN, K. C.; KRAYCHETE, D. C.; OLIVEIRA, I. R. DE. Comorbid depression and anxiety symptoms in chronic pain patients and their impact on health-related quality of life. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 38, n. 4, p. 126–129, 2011.
- CHANDRAN, P.; SLUKA, K. Development of opioid tolerance with repeated transcutaneous electrical nerve stimulation administration. **Pain**, v. 102, p. 195–201, 2003a.
- _____. Development of opioid tolerance with repeated TENS administration. **Pain**, v. 102, p. 195–201, 2003b.

CHEN, Y. W.; TZENG, J. I.; LIN, M. F.; HUNG, C. H.; HSIEH, P. L.; WANG, J. J. High-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation attenuates postsurgical pain and inhibits excess substance P in rat dorsal root ganglion. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, v. 39, n. 4, p. 322–328, 2014.

CHEN, Y. W.; TZENG, J. I.; LIN, M. F.; HUNG, C. H.; WANG, J. J. Transcutaneous electrical nerve stimulation attenuates postsurgical allodynia and suppresses spinal substance P and proinflammatory cytokine release in rats. **Physical Therapy**, v. 95, n. 1, p. 76–85, 2015.

CHO, H. Y.; SUH, H. R.; HAN, H. C. A single trial of transcutaneous electrical nerve stimulation reduces chronic neuropathic pain following median nerve injury in rats. **Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v. 232, n. 3, p. 207–214, 2014.

DAILEY, D. L.; RAKEL, B. A.; VANCE, C. G. T.; LIEBANO, R. E.; ANAND, A. S.; BUSH, H. M.; LEE, K. S.; LEE, J. E.; SLUKA, K. A. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) reduces pain, fatigue, and hyperalgesia while restoring central inhibition in primary fibromyalgia. **Pain**, v. 154, n. 11, p. 2554–2562, 2014.

DESANTANA, J. M.; SANTANA-FILHO, V. J.; SLUKA, K. A. Modulation between high- and low-frequency transcutaneous electric nerve stimulation delays the development of analgesic tolerance in arthritic rats. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 89, n. 4, p. 754–760, 2008.

DESANTANA, J. M.; SILVA, L. F. S. DA; RESENDE, M. A. DE; SLUKA, K. A. Transcutaneous electrical nerve stimulation at both high and low frequencies activates ventrolateral periaquiductal grey to decrease mechanical hyperalgesia in arthritic rats. **Neuroscience**, v. 163, n. 4, p. 1233–1241, 2009.

DESANTANA, J. M.; SILVA, L. F. S. DA; SLUKA, K. A. Cholecystokinin receptors mediate tolerance to the analgesic effect of TENS in arthritic rats. **Pain**, v. 148, n. 1, p. 84–93, 2010.

DESANTANA, J. M.; SLUKA, K. A.; LAURETTI, G. R. High and low frequency TENS reduce postoperative pain intensity after laparoscopic tubal ligation: a randomized controlled trial. **The Clinical journal of pain**, v. 25, n. 1, p. 12–19, 2009.

DESANTANA, J. M.; WALSH, D. M.; CAROL VANCE, P.; RAKEL, B. A.; SLUKA, K. A. Effectiveness of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for treatment of

hyperalgesia and pain. **Curr Rheumatol Rep**, v. 10, n. 6, p. 492–499, 2008.

DOLHEM, R. Histoire de l'électrostimulation en médecine et en rééducation. **Annales de Readaptation et de Medecine Physique**, v. 51, n. 6, p. 427–431, 2008.

DOWSWELL, T.; BEDWELL, C.; LAVENDER, T.; NEILSON, J. P. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for pain relief in labour. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, p. 1–50, 2009.

ELISEI, L. M. S.; PARISI, J. R.; SILVA, J. R. T.; SILVA, M. L. Opioidergic effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain and inflammatory edema in a rat model of ankle sprain. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 24, n. 3, p. 288–294, 2017.

FLORES, M. P.; CASTRO, A. P. C. R. DE; NASCIMENTO, J. DOS S. Analgésicos tópicos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 62, n. 2, p. 244–252, 2012.

FOLHA, R. DE A. C.; PINFILDI, C. E.; LIEBANO, R. E.; RAMPAZO, É. P.; PEREIRA, R. N.; FERREIRA, L. M. Can transcutaneous electrical nerve stimulation improve achilles tendon healing in rats? **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 19, n. 6, p. 433–440, 2015.

GIBSON, W.; WAND, B. M.; O'CONNELL, N. E. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 9, n. 9, p. 1–70, 2017.

GOPALKRISHNAN, P.; SLUKA, K. A. Effect of varying frequency, intensity, and pulse duration of transcutaneous electrical nerve stimulation on primary hyperalgesia in inflamed rats. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 81, n. 7, p. 984–990, jul. 2000.

GOREN, A.; GROSS, H. J.; FUJII, R. K.; PANDEY, A.; MOULD-QUEVEDO, J. Prevalence of pain awareness, treatment, and associated health outcomes across different conditions in Brazil. **Revista Dor**, v. 13, n. 4, p. 308–319, 2012.

GOVIL, M.; MUKHOPADHYAY, N.; HOLWERDA, T.; SLUKA, K.; RAKEL, B.; SCHUTTE, D. L. Effects of genotype on TENS effectiveness in controlling knee pain in persons with mild to moderate osteoarthritis. **European Journal of Pain (United Kingdom)**, v. 24, p. 398–412, 2020.

HAHM, S.-C.; SONG, E.; JEON, H.; YOON, Y. W.; KIM, J. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Reduces Knee Osteoarthritic Pain by Inhibiting Spinal Glial Cells in

Rats. **Pain Management**, p. 1–38, 2018.

HARMAN, N. L.; SANZ-MORENO, A.; PAPOUTSOPOULOU, S.; LLOYD, K. A.; AMEEN-ALI, K. E.; MACLEOD, M.; WILLIAMSON, P. R. Can harmonisation of outcomes bridge the translation gap for pre-clinical research? A systematic review of outcomes measured in mouse models of type 2 diabetes. **Journal of Translational Medicine**, v. 18, n. 1, p. 1–12, 2020.

HEIDLAND, A.; FAZELI, G.; KLASSEN, A.; SEBEKOVA, K.; HENNEMANN, H.; BAHNER, U.; IORIO, B. DI. Neuromuscular electrostimulation techniques: historical aspects and current possibilities in treatment of pain and muscle wasting. **Clinical Nephrology**, v. 79, p. S12–S23, 2012.

HELANDER, E. M.; MENARD, B. L.; HARMON, C. M.; HOMRA, B. K.; ALLAIN, A. V.; BORDELON, G. J.; WYCHE, M. Q.; PADNOS, I. W.; LAVROVA, A.; KAYE, A. D. Multimodal analgesia, current concepts, and acute pain considerations. **Current Pain and Headache Reports**, v. 21, n. 1, p. 1–10, 2017.

HENSCHKE, N.; KAMPER, S. J.; MAHER, C. G. The epidemiology and economic consequences of pain. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 90, n. 1, p. 139–147, 2015.

HINGNE, P. M.; SLUKA, K. A. Blockade of NMDA Receptors Prevents Analgesic Tolerance to Repeated Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) in Rats. **The Journal of Pain**, v. 9, n. 3, p. 217–225, 2008.

HOOIJMANS, C. R.; ROVERS, M. M.; VRIES, R. B. M. DE; LEENAARS, M.; RITSKES-HOITINGA, M.; LANGENDAM, M. W. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **BMC Medical Research Methodology**, v. 14, n. 1, p. 1–9, 2014.

HSIAO, H. T.; CHIEN, H. J.; LIN, Y. C.; LIU, Y. C. Transcutaneous electrical nerve stimulator of 5000 Hz frequency provides better analgesia than that of 100 Hz frequency in mice muscle pain model. **Kaohsiung Journal of Medical Sciences**, p. 1–6, 2017.

HUANG, J.; YANG, C.; ZHAO, K.; ZHAO, Z.; CHEN, Y.; WANG, T.; QU, Y. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Rodent Models of Neuropathic Pain: A Meta-Analysis. **Frontiers in Neuroscience**, v. 16, p. 1–12, 2022.

HUGHES, G. S.; LICHSTEIN, P. R.; WHITLOCK, D.; HARKER, C. Response of plasma beta-endorphins to transcutaneous electrical nerve stimulation in healthy

subjects. **Physical Therapy**, v. 64, n. 7, p. 1062–1066, 1984.

HURLOW, A.; BENNETT, M. I.; ROBB, K. A.; JOHNSON, M. I.; SIMPSON, K. H.; OXBERRY, S. G. Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) for cancer pain in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2012, n. 3, p. 1–23, 2012.

ISHIKAWA, K.; KAJIWARA, Y.; SAKAMOTO, J.; SASAKI, R.; GOTO, K.; HONDA, Y.; KATAOKA, H.; OKITA, M. Low-intensity muscle contraction exercise following the onset of arthritis improves hyperalgesia via reduction of joint inflammation and central sensitization in the spinal cord in a rat model. **Neuroscience Letters**, v. 706, n. 2019, p. 18–23, 2019.

JOHN SMITH, E. ST. Advances in understanding nociception and neuropathic pain. **Journal of Neurology**, v. 265, p. 231–238, 2018.

JOHNSON, M. Transcutaneous electrical nerve stimulation : mechanisms, clinical application and evidence. p. 1.5, 2007.

JOHNSON, M. I.; JONES, G.; PALEY, C. A.; WITTKOPF, P. G. The clinical efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for acute and chronic pain: a protocol for a meta-analysis of randomised controlled trials (RCTs). **BMJ Open**, v. 9, p. 1–8, 2019.

KALRA, A.; URBAN, M. O.; SLUKA, K. A. Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS). **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 298, n. 1, p. 257–263, 2001.

KAYA MUTLU, E.; ERCIN, E.; RAZAK OZDINCER, A.; ONES, N. A comparison of two manual physical therapy approaches and electrotherapy modalities for patients with knee osteoarthritis: A randomized three arm clinical trial. **Physiotherapy Theory and Practice**, v. 34, n. 8, p. 600–612, 2018.

KING, E. W.; AUDETTE, K.; ATHMAN, G. A.; NGUYEN, H. O. X.; SLUKA, K. A.; FAIRBANKS, C. A. Transcutaneous electrical nerve stimulation activates peripherally located alpha-2A adrenergic receptors. **Pain**, v. 115, p. 364–373, 2005.

KING, E. W.; SLUKA, K. A. The effect of varying frequency and intensity of transcutaneous electrical nerve stimulation on secondary mechanical hyperalgesia in an animal model of inflammation. **Journal of Pain**, v. 2, n. 2, p. 128–133, 2001.

- KUMAR, K. H.; ELAVARASI, P. Definition of pain and classification of pain disorders. **Journal of Advanced Clinical & Research Insights**, v. 3, n. June, p. 87–90, 2016.
- LEITE, P. M. S.; MENDONÇA, A. R. C.; MACIEL, L. Y. S.; PODEROSO-NETO, M. L.; ARAUJO, C. C. A.; GÓIS, H. C. J.; SOUZA, J. H. S.; DESANTANA, J. M. Does Electroacupuncture Treatment Reduce Pain and Change Quantitative Sensory Testing Responses in Patients with Chronic Nonspecific Low Back Pain? A Randomized Controlled Clinical Trial. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, p. 1–8, 2018.
- LEONARD, G.; GOFFAUX, P.; MARCHAND, S. Deciphering the role of endogenous opioids in high-frequency TENS using low and high doses of naloxone. **Pain**, v. 151, n. 1, p. 215–219, 2010.
- LERMAN, S. F.; RUDICH, Z.; BRILL, S.; SHALEV, H.; SHAHAR, G. Longitudinal associations between depression, anxiety, pain, and pain-related disability in chronic pain patients. **Psychosomatic Medicine**, v. 77, n. 3, p. 333–341, 2015.
- LIEBANO, R. E.; RAKEL, B.; VANCE, C. G. T.; WALSH, D. M.; SLUKA, K. A. An investigation of the development of analgesic tolerance to TENS in humans. **Pain**, v. 152, n. 2, p. 335–342, 2011.
- LIEBANO, R.; RAKEL, B.; VANCE, C. G. T.; WALSH, D. M.; SLUKA, K. A. An Investigation of the Development of Analgesic Tolerance to Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) in Humans. **Pain**, v. 152, n. 2, p. 335–342, 2011.
- LIMA, L. V.; CRUZ, K. M. L.; ABNER, T. S. S.; MOTA, C. M. D.; AGRIPINO, M. E. J.; SANTANA-FILHO, V. J. .; DESANTANA, J. M. Associating high intensity and modulated frequency of TENS delays analgesic tolerance in rats. **European Journal of Pain**, v. 19, p. 369–376, 2015.
- MACHELSKA, H.; CELIK, M. Advances in achieving opioid analgesia without side effects. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, n. NOV, p. 1–22, 2018.
- MACLEOD, M. R.; O'COLLINS, T.; HOWELLS, D. W.; DONNAN, G. A. Pooling of animal experimental data reveals influence of study design and publication bias. **Stroke**, v. 35, n. 5, p. 1203–1208, 2004.
- MAEDA, Y.; LISI, T. L.; VANCE, C. G. T.; SLUKA, K. A. Release of GABA and

activation of GABAA in the spinal cord mediates the effects of TENS in rats. **Brain Research**, v. 1136, n. 1, p. 43–50, 2007.

MELZACK, R. The McGill pain questionnaire: major properties and scoring methods. **Pain**, n. 1, p. 277–299, 1975.

MELZACK, R.; WALL, P. D. Pain mechanisms: a new theory. **Science**, v. 150, p. 971–979, 1965.

MERCADANTE, S. Opioid combination: rationale and possible clinical applications. **Annals of Palliative Medicine**, v. 2, n. 4, p. 189–196, 2013.

MI, J.; LS, C.; GP, H.; JONES, G.; CA, P. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for fibromyalgia in adults (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, p. 1–57, 2017.

MORAN, F.; LEONARD, T.; HAWTHORNE, S.; HUGHES, C. M.; MCCRUM-GARDNER, E.; JOHNSON, M. I.; RAKEL, B. A.; SLUKA, K. A.; WALSH, D. M. Hypoalgesia in response to transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) depends on stimulation intensity. **The Journal of Pain**, v. 12, n. 8, p. 929–935, 2011.

MORGAN, M. M.; CHRISTIE, M. J. Analysis of opioid efficacy, tolerance, addiction and dependence from cell culture to human. **British Journal of Pharmacology**, v. 164, n. 4, p. 1322–1334, 2011.

MOTTA, M. A. DA; VASCONCELOS, M. DA S.; CASTANHO, M. T. DE A. J. Antinociceptive action of captopril and transcutaneous electric nerve stimulation in *Mus musculus* mice. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 29, p. 464–466, 2002.

NAM, T. S.; CHOI, Y.; YEON, D. S.; LEEM, J. W.; PAIK, K. S. Differential antinociceptive effect of transcutaneous electrical stimulation on pain behavior sensitive or insensitive to phentolamine in neuropathic rats. **Neuroscience Letters**, v. 301, n. 1, p. 17–20, 2001.

NETO, M. L. P.; MACIEL, L. Y. S.; CRUZ, K. M. L.; FILHO, V. J. S.; BONJARDIM, L. R.; DESANTANA, J. M. Does electrode placement influence tens-induced antihyperalgesia in experimental inflammatory pain model? **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 21, n. 2, p. 92–99, 2017.

NG, M. M. L.; LEUNG, M. C. P.; POON, D. M. Y. The Effects of Electro-Acupuncture

and Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Patients with Painful Osteoarthritic Knees: A Randomized Controlled Trial with Follow-Up Evaluation. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 9, n. 5, p. 641–649, 2003.

NJOGU, A.; QIN, S.; CHEN, Y.; HU, L.; LUO, Y. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation during the first stage of labor: a randomized controlled trial. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 21, n. 164, p. 1–8, 2021.

OOSTERHOF, J.; SAMWEL, H. J. A.; BOO, T. M. DE; WILDER-SMITH, O. H. G.; OOSTENDORP, R. A. B.; CRUL, B. J. P. Predicting outcome of TENS in chronic pain: A prospective, randomized, placebo controlled trial. **Pain**, v. 136, p. 11–20, 2008.

PANTALEÃO, M. A.; LAURINO, M. F.; GALLEGO, N. L. G.; CABRAL, C. M. N.; RAKEL, B.; VANCE, C.; SLUKA, K. A.; WALSH, D. M.; LIEBANO, R. E. Adjusting pulse amplitude during transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) application produces greater hypoalgesia. **The Journal of Pain**, v. 12, n. 5, p. 581–590, 2011.

PIMENTA, C. A. D. M.; TEIXEIRA, M. J. Questionário de Dor McGill: Proposta de Adaptação para a Língua Portuguesa. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 30, n. 3, p. 473–483, 1996.

PINTO, A. C.; SILVA, A. M. O. P.; ARANTES, A. C. DE L. Q.; AMÉRICO, A. DE F. Q.; ANDRADE, B. A. DE; KIRA, C. M.; SERA, C. T. N.; BURLÁ, C. **Manual de Cuidados Paliativos ANCP**. [s.l.: s.n.].

PODSIADLO, D.; RICHARDSON, S. The Timed "Up & Go": A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 39, n. 2, p. 142–148, 1991.

RADHAKRISHNAN, R.; KING, E. W.; DICKMAN, J. K.; HEROLD, C. A.; JOHNSTON, N. F.; SPURGIN, M. L.; SLUKA, K. A. Spinal 5-HT₂ and 5-HT₃ receptors mediate low, but not high, frequency TENS-induced antihyperalgesia in rats. **Pain**, v. 105, n. 1–2, p. 205–213, 2003.

RADHAKRISHNAN, R.; SLUKA, K. A. Spinal muscarinic receptors are activated during low or high frequency TENS-induced antihyperalgesia in rats. **Neuropharmacology**, v. 45, n. 8, p. 1111–1119, 2003.

RAJA, S. N. . *et al.* The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, v. 24, n. 5, p. 481–483,

2020.

RAKEL, B. *et al.* A New Transient Sham TENS Device Allows for Investigator Blinding While Delivering a True Placebo Treatment. v. 11, n. 3, p. 230–238, 2010.

RENNIE, S. **Electrophysical agents - contraindications and precautions: an evidence-based approach to clinical decision making in physical therapy.** [s.l: s.n.]. v. 62

RESENDE, M.; GONÇALVES, H.; SABINO, G.; PEREIRA, L.; FRANCISCHI, J. Redução do efeito analgésico da estimulação elétrica nervosa transcutânea de baixa frequência em ratos tolerantes à morfina. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 10, n. 3, p. 291–296, 2006.

RIBEIRO, S.; SCHMIDT, A. P.; SCHMIDT, S. R. G. O uso de opióides no tratamento da dor crônica: o papel da Metadona. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, p. 644–651, 2002.

RUSHTON, D. N. Electrical stimulation in the treatment of pain. **Disability and Rehabilitation**, v. 24, n. 8, p. 407–415, 2002.

SABINO, G. S.; SANTOS, C. M. F.; FRANCISCHI, J. N.; RESENDE, M. A. DE. Release of endogenous opioids following transcutaneous electric nerve stimulation in an experimental model of acute inflammatory pain. **The Journal of Pain**, v. 9, n. 2, p. 157–163, 2008.

SANTOS, C. M. F.; FRANCISCHI, J. N.; LIMA-PAIVA, P.; SLUKA, K. A.; RESENDE, M. A. Effect of transcutaneous electrical stimulation on nociception and edema induced by peripheral serotonin. **International Journal of Neuroscience**, v. 123, n. 7, p. 507–515, 2013.

SATO, KARINA LAURENTI; SANADA, L. S.; RAKEL, B. A. .; SLUKA, K. A. Increasing intensity of TENS prevents analgesic tolerance in rats. **Journal of Pain**, v. 13, n. 9, p. 884–890, 2012.

SATO, KARINA L.; SANADA, L. S.; RAKEL, B. A.; SLUKA, K. A. Increasing intensity of TENS prevents analgesic tolerance in rats. **Journal of Pain**, v. 13, n. 9, p. 884–890, 2012.

SCHWARZER, G.; CARPENTER, J. R.; RÜCKER, G. **Meta-Analsts with R.** [s.l: s.n.].

- SENA, E. S.; CURRIE, G. L.; MCCANN, S. K.; MACLEOD, M. R.; HOWELLS, D. W. Systematic reviews and meta-analysis of preclinical studies: why perform them and how to appraise them critically. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 34, p. 737–742, 2014.
- SENA, E.; WORP, H. B. VAN DER; HOWELLS, D.; MACLEOD, M. How can we improve the pre-clinical development of drugs for stroke? **Trends in Neurosciences**, v. 30, n. 9, p. 433–439, 2007.
- SEZEN, C. B.; AKBOGA, S. A.; CELIK, A.; KALAFAT, C. E.; TASTEPE, A. I. Transcutaneous electrical nerve stimulation effect on postoperative complications. **Asian Cardiovascular and Thoracic Annals**, v. 25, n. 4, p. 276–280, 2017.
- SIMMONDS, M. Quantifying the risk of error when interpreting funnel plots. **Systematic Reviews**, v. 4, n. 1, p. 1–7, 2015.
- SKYBA, D. A.; RADHAKRISHNAN, R.; SLUKA, K. A. Characterization of a method for measuring primary hyperalgesia of deep somatic tissue. **Journal of Pain**, v. 6, n. 1, p. 41–47, 2005.
- SLUKA, K. A. Systemic morphine in combination with TENS produces an increased antihyperalgesia in rats with acute inflammation. **The Journal of Pain**, v. 1, n. 3, p. 204–211, jan. 2000.
- SLUKA, K. A.; CHANDRAN, P. Enhanced reduction in hyperalgesia by combined administration of clonidine and TENS. **Pain**, v. 100, p. 183–190, 2002.
- SLUKA, K. A.; DEACON, M.; STIBAL, A.; STRISSEL, S.; TERPSTRA, A. Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 289, n. 2, p. 840–846, 1999.
- SLUKA, K. A.; LISI, T. L.; WESTLUND, K. N. Increased release of serotonin in the spinal cord during low, but not high, frequency transcutaneous electric nerve stimulation in rats with joint inflammation. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 87, n. 8, p. 1137–1140, 2006.
- SLUKA, K. A.; VANCE, C. G. T.; LISI, T. L. High-frequency, but not low-frequency, transcutaneous electrical nerve stimulation reduces aspartate and glutamate release in the spinal cord dorsal horn. **Journal of Neurochemistry**, v. 95, p. 1794–1801, 2005.

STEFFEN, T.; HACKER, T.; MOLLINGER, L. Age- and Gender-Related Test Performance in Community-Dwelling Elderly People: Six-Minute Walk Test, Berg Balance Scale, Timed Up & Go Test, and Gait Speeds. **Physical Therapy**, v. 82, n. 2, p. 128–137, 2002.

STEINBERG, H. Electrotherapeutic disputes: The “Frankfurt Council” of 1891. **Brain**, v. 134, p. 1229–1243, 2011.

SU, H. L.; CHIANG, C. Y.; LU, Z. H.; CHENG, F. C.; CHEN, C. J.; SHEU, M. L.; SHEEHAN, J.; PAN, H. C. Late administration of high-frequency electrical stimulation increases nerve regeneration without aggravating neuropathic pain in a nerve crush injury. **BMC Neuroscience**, v. 19, n. 1, p. 1–12, 2018.

TRAVERS, M. J.; O’CONNELL, N. E.; TUGWELL, P.; ECCLESTON, C.; GIBSON, W. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain: the opportunity to begin again. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 4, p. 1–3, 2020.

TREEDE, R. D. The International Association for the Study of Pain definition of pain: As valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. **Pain Reports**, v. 3, n. 2, p. 3–5, 2018.

VANCE, C. G. T.; DAILEY, D. L.; RAKEL, B. A.; SLUKA, K. A. Using TENS for pain control: the state of the evidence. **Pain management**, v. 4, n. 3, p. 197–209, 2014.

VANCE, C. G. T.; RADHAKRISHNAN, R.; SKYBA, D. A.; SLUKA, K. A. Transcutaneous electrical nerve stimulation at both high and low frequencies reduces primary hyperalgesia in rats with joint inflammation in a time-dependent manner. **Physical Therapy**, v. 87, n. 1, p. 44–51, 2007.

VANCE, C. G. T.; RAKEL, B. A.; BLODGETT, N. P.; DESANTANA, J. M.; AMENDOLA, A.; ZIMMERMAN, M. B.; WALSH, D. M.; SLUKA, K. A. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain, pain sensitivity, and function in people with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. **Physical Therapy**, v. 92, n. 7, p. 898–910, 2012.

VASCONCELLOS, T. H. F.; PANTALEÃO, P. DE F.; TEIXEIRA, D. G.; SANTOS, A. P.; FERREIRA, C. M. DOS R. Avaliação da via noradrenérgica e dos receptores alfa-2 na modulação da analgesia induzida pela estimulação elétrica nervosa

transcutânea de alta e de baixa frequência. **Revista Fisioterapia e pesquisa**, v. 21, n. 3, p. 243–248, 2014.

VERA-PORTOCARRERO, L. P.; CORDERO, T.; BILLSTROM, T.; SWEARINGEN, K.; WACNIK, P. W.; JOHANEK, L. M. Differential effects of subcutaneous electrical stimulation (SQS) and transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in rodent models of chronic neuropathic or inflammatory pain. **Neuromodulation: technology at the neural interface**, v. 16, n. 4, p. 328–335, 2013.

VERONIKI, A. A.; JACKSON, D.; VIECHTBAUER, W.; BENDER, R.; BOWDEN, J.; KNAPP, G.; KUSS, O.; HIGGINS, J. P.; LANGAN, D.; SALANTI, G. Methods to estimate the between-study variance and its uncertainty in meta-analysis. **Research Synthesis Methods**, v. 7, n. 1, p. 55–79, 2016.

VESTERINEN, H. M.; SENA, E. S.; EGAN, K. J.; HIRST, T. C.; CHUROLOV, L.; CURRIE, G. L.; ANTONIC, A.; HOWELLS, D. W.; MACLEOD, M. R. Meta-analysis of data from animal studies : A practical guide. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 221, p. 92–102, 2014.

YALCIN, I.; CHARLET, A.; CORDERO-ERAUSQUIN, M.; TESSIER, L. H.; PICCIOTTO, M. R.; SCHLICHTER, R.; POISBEAU, P.; FREUND-MERCIER, M. J.; BARROT, M. Nociceptive thresholds are controlled through spinal β 2- subunit-containing nicotinic acetylcholine receptors. **Pain**, v. 152, n. 9, p. 2131–2137, 2011.

YOUNGER, J.; MCCUE, R.; MACKEY, S. Pain outcomes: A brief review of instruments and techniques. **Current Pain and Headache Reports**, v. 13, n. 1, p. 39–43, 2009.

ZHONG, Y. MEI; CHENG, B.; ZHANG, L. LIN; LU, W. TING; SHANG, Y. NAN; ZHOU, H. YAN. Effect of Moxibustion on Inflammatory Cytokines in Animals with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2020, p. 1–12, 2020.

ZHU, Y.; FENG, Y.; PENG, L. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation for pain control after total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Rehabilitation Medicine**, v. 49, n. 9, p. 700–704, 2017.

REFERÊNCIAS GERAIS

AINSWORTH, L. *et al.* Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) reduces chronic hyperalgesia induced by muscle inflammation. **Pain**, v. 120, n. 1–2, p. 182–187, 2006.

ARAÚJO, L. C. DE; ROMERO, B. Pain: evaluation of the fifth vital sign. A theoretical reflection. **Revista Dor**, v. 16, n. 4, p. 291–296, 2015.

ARIDA, R. M.; PASSOS, A. A.; GRACIANI, A. L.; BROGIN, J. A. F.; RIBEIRO, M. DE A. L.; FABER, J.; GUTIERRE, R. C.; TEIXEIRA-MACHADO, L. The Potential Role of Previous Physical Exercise Program to Reduce Seizure Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis of Animal Studies. **Frontiers in Neurology**, v. 12, p. 1–17, 2021.

BAPTISTA, A. F.; GOMES, J. R. S.; OLIVEIRA, J. T.; SANTOS, S. M. G.; VANNIER-SANTOS, M. A.; MARTINEZ, A. M. B. High- and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation delay sciatic nerve regeneration after crush lesion in the mouse. **Journal of the Peripheral Nervous System**, v. 13, n. 1, p. 71–80, 2008.

BUCHMULLER, A.; NAVEZ, M.; MILLETRE-BERNARDIN, M.; POUPLIN, S.; PRESLES, E.; LANTÉRI-MINET, M.; TARDY, B.; LAURENT, B.; CAMDESSANCHÉ, J. P.; LOMBOTENS TRIAL GROUP. Value of TENS for relief of chronic low back pain with or without radicular pain. **European journal of pain**, v. 16, n. 5, p. 656–665, 2012.

CASTRO, M. M. C.; QUARANTINI, L. C.; DALTRO, C.; PIRES-CALDAS, M.; KOENEN, K. C.; KRAYCHETE, D. C.; OLIVEIRA, I. R. DE. Comorbid depression and anxiety symptoms in chronic pain patients and their impact on health-related quality of life. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 38, n. 4, p. 126–129, 2011.

CHANDRAN, P.; SLUKA, K. Development of opioid tolerance with repeated transcutaneous electrical nerve stimulation administration. **Pain**, v. 102, p. 195–201, 2003a.

____. Development of opioid tolerance with repeated TENS administration. **Pain**, v. 102, p. 195–201, 2003b.

CHEN, Y. W.; TZENG, J. I.; LIN, M. F.; HUNG, C. H.; HSIEH, P. L.; WANG, J. J. High-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation attenuates postsurgical pain and inhibits excess substance P in rat dorsal root ganglion. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, v. 39, n. 4, p. 322–328, 2014.

CHEN, Y. W.; TZENG, J. I.; LIN, M. F.; HUNG, C. H.; WANG, J. J. Transcutaneous electrical nerve stimulation attenuates postsurgical allodynia and suppresses spinal substance P and proinflammatory cytokine release in rats. **Physical Therapy**, v. 95, n. 1, p. 76–85, 2015.

CHO, H. Y.; SUH, H. R.; HAN, H. C. A single trial of transcutaneous electrical nerve stimulation reduces chronic neuropathic pain following median nerve injury in rats. **Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v. 232, n. 3, p. 207–214, 2014.

DAILEY, D. L.; RAKEL, B. A.; VANCE, C. G. T.; LIEBANO, R. E.; ANAND, A. S.; BUSH, H. M.; LEE, K. S.; LEE, J. E.; SLUKA, K. A. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) reduces pain, fatigue, and hyperalgesia while restoring central inhibition in primary fibromyalgia. **Pain**, v. 154, n. 11, p. 2554–2562, 2014.

DESANTANA, J. M.; SANTANA-FILHO, V. J.; SLUKA, K. A. Modulation between high- and low-frequency transcutaneous electric nerve stimulation delays the development of analgesic tolerance in arthritic rats. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 89, n. 4, p. 754–760, 2008.

DESANTANA, J. M.; SILVA, L. F. S. DA; RESENDE, M. A. DE; SLUKA, K. A. Transcutaneous electrical nerve stimulation at both high and low frequencies activates ventrolateral periaquiductal grey to decrease mechanical hyperalgesia in arthritic rats. **Neuroscience**, v. 163, n. 4, p. 1233–1241, 2009.

DESANTANA, J. M.; SILVA, L. F. S. DA; SLUKA, K. A. Cholecystokinin receptors mediate tolerance to the analgesic effect of TENS in arthritic rats. **Pain**, v. 148, n. 1, p. 84–93, 2010.

DESANTANA, J. M.; SLUKA, K. A.; LAURETTI, G. R. High and low frequency TENS reduce postoperative pain intensity after laparoscopic tubal ligation: a

- randomized controlled trial. **The Clinical journal of pain**, v. 25, n. 1, p. 12–19, 2009.
- DESANTANA, J. M.; WALSH, D. M.; CAROL VANCE, P.; RAKEL, B. A.; SLUKA, K. A. Effectiveness of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for treatment of hyperalgesia and pain. **Curr Rheumatol Rep**, v. 10, n. 6, p. 492–499, 2008.
- DOLHEM, R. Histoire de l'électrostimulation en médecine et en rééducation. **Annales de Readaptation et de Medecine Physique**, v. 51, n. 6, p. 427–431, 2008.
- DOWSWELL, T.; BEDWELL, C.; LAVENDER, T.; NEILSON, J. P. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for pain relief in labour. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, p. 1–50, 2009.
- ELISEI, L. M. S.; PARISI, J. R.; SILVA, J. R. T.; SILVA, M. L. Opioidergic effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain and inflammatory edema in a rat model of ankle sprain. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 24, n. 3, p. 288–294, 2017.
- FLORES, M. P.; CASTRO, A. P. C. R. DE; NASCIMENTO, J. DOS S. Analgésicos tópicos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 62, n. 2, p. 244–252, 2012.
- FOLHA, R. DE A. C.; PINFILDI, C. E.; LIEBANO, R. E.; RAMPAZO, É. P.; PEREIRA, R. N.; FERREIRA, L. M. Can transcutaneous electrical nerve stimulation improve achilles tendon healing in rats? **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 19, n. 6, p. 433–440, 2015.
- GIBSON, W.; WAND, B. M.; O'CONNELL, N. E. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 9, n. 9, p. 1–70, 2017.
- GOPALKRISHNAN, P.; SLUKA, K. A. Effect of varying frequency, intensity, and pulse duration of transcutaneous electrical nerve stimulation on primary hyperalgesia in inflamed rats. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 81, n. 7, p. 984–990, jul. 2000.
- GOREN, A.; GROSS, H. J.; FUJII, R. K.; PANDEY, A.; MOULD-QUEVEDO, J. Prevalence of pain awareness, treatment, and associated health outcomes across different conditions in Brazil. **Revista Dor**, v. 13, n. 4, p. 308–319, 2012.
- GOVIL, M.; MUKHOPADHYAY, N.; HOLWERDA, T.; SLUKA, K.; RAKEL, B.;

SCHUTTE, D. L. Effects of genotype on TENS effectiveness in controlling knee pain in persons with mild to moderate osteoarthritis. **European Journal of Pain (United Kingdom)**, v. 24, p. 398–412, 2020.

HAHM, S.-C.; SONG, E.; JEON, H.; YOON, Y. W.; KIM, J. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Reduces Knee Osteoarthritic Pain by Inhibiting Spinal Glial Cells in Rats. **Pain Management**, p. 1–38, 2018.

HARMAN, N. L.; SANZ-MORENO, A.; PAPOUTSOPOULOU, S.; LLOYD, K. A.; AMEEN-ALI, K. E.; MACLEOD, M.; WILLIAMSON, P. R. Can harmonisation of outcomes bridge the translation gap for pre-clinical research? A systematic review of outcomes measured in mouse models of type 2 diabetes. **Journal of Translational Medicine**, v. 18, n. 1, p. 1–12, 2020.

HEIDLAND, A.; FAZELI, G.; KLASSEN, A.; SEBEKOVA, K.; HENNEMANN, H.; BAHNER, U.; IORIO, B. DI. Neuromuscular electrostimulation techniques: historical aspects and current possibilities in treatment of pain and muscle wasting. **Clinical Nephrology**, v. 79, p. S12–S23, 2012.

HELANDER, E. M.; MENARD, B. L.; HARMON, C. M.; HOMRA, B. K.; ALLAIN, A. V.; BORDELON, G. J.; WYCHE, M. Q.; PADNOS, I. W.; LAVROVA, A.; KAYE, A. D. Multimodal analgesia, current concepts, and acute pain considerations. **Current Pain and Headache Reports**, v. 21, n. 1, p. 1–10, 2017.

HENSCHKE, N.; KAMPER, S. J.; MAHER, C. G. The epidemiology and economic consequences of pain. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 90, n. 1, p. 139–147, 2015.

HINGNE, P. M.; SLUKA, K. A. Blockade of NMDA Receptors Prevents Analgesic Tolerance to Repeated Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) in Rats. **The Journal of Pain**, v. 9, n. 3, p. 217–225, 2008.

HOOIJMANS, C. R.; ROVERS, M. M.; VRIES, R. B. M. DE; LEENAARS, M.; RITSKES-HOITINGA, M.; LANGENDAM, M. W. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **BMC Medical Research Methodology**, v. 14, n. 1, p. 1–9, 2014.

HSIAO, H. T.; CHIEN, H. J.; LIN, Y. C.; LIU, Y. C. Transcutaneous electrical nerve stimulator of 5000 Hz frequency provides better analgesia than that of 100 Hz frequency in mice muscle pain model. **Kaohsiung Journal of Medical Sciences**, p. 1–

6, 2017.

HUANG, J.; YANG, C.; ZHAO, K.; ZHAO, Z.; CHEN, Y.; WANG, T.; QU, Y. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Rodent Models of Neuropathic Pain: A Meta-Analysis. **Frontiers in Neuroscience**, v. 16, p. 1–12, 2022.

HUGHES, G. S.; LICHSTEIN, P. R.; WHITLOCK, D.; HARKER, C. Response of plasma beta-endorphins to transcutaneous electrical nerve stimulation in healthy subjects. **Physical Therapy**, v. 64, n. 7, p. 1062–1066, 1984.

HURLOW, A.; BENNETT, M. I.; ROBB, K. A.; JOHNSON, M. I.; SIMPSON, K. H.; OXBERRY, S. G. Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) for cancer pain in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2012, n. 3, p. 1–23, 2012.

ISHIKAWA, K.; KAJIWARA, Y.; SAKAMOTO, J.; SASAKI, R.; GOTO, K.; HONDA, Y.; KATAOKA, H.; OKITA, M. Low-intensity muscle contraction exercise following the onset of arthritis improves hyperalgesia via reduction of joint inflammation and central sensitization in the spinal cord in a rat model. **Neuroscience Letters**, v. 706, n. 2019, p. 18–23, 2019.

JOHN SMITH, E. ST. Advances in understanding nociception and neuropathic pain. **Journal of Neurology**, v. 265, p. 231–238, 2018.

JOHNSON, M. Transcutaneous electrical nerve stimulation : mechanisms, clinical application and evidence. p. 1.5, 2007.

JOHNSON, M. I.; JONES, G.; PALEY, C. A.; WITTKOPF, P. G. The clinical efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for acute and chronic pain: a protocol for a meta-analysis of randomised controlled trials (RCTs). **BMJ Open**, v. 9, p. 1–8, 2019.

KALRA, A.; URBAN, M. O.; SLUKA, K. A. Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS). **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 298, n. 1, p. 257–263, 2001.

KAYA MUTLU, E.; ERCIN, E.; RAZAK OZDINCER, A.; ONES, N. A comparison of two manual physical therapy approaches and electrotherapy modalities for patients

with knee osteoarthritis: A randomized three arm clinical trial. **Physiotherapy Theory and Practice**, v. 34, n. 8, p. 600–612, 2018.

KING, E. W.; AUDETTE, K.; ATHMAN, G. A.; NGUYEN, H. O. X.; SLUKA, K. A.; FAIRBANKS, C. A. Transcutaneous electrical nerve stimulation activates peripherally located alpha-2A adrenergic receptors. **Pain**, v. 115, p. 364–373, 2005.

KING, E. W.; SLUKA, K. A. The effect of varying frequency and intensity of transcutaneous electrical nerve stimulation on secondary mechanical hyperalgesia in an animal model of inflammation. **Journal of Pain**, v. 2, n. 2, p. 128–133, 2001.

KUMAR, K. H.; ELAVARASI, P. Definition of pain and classification of pain disorders. **Journal of Advanced Clinical & Research Insights**, v. 3, n. June, p. 87–90, 2016.

LEITE, P. M. S.; MENDONÇA, A. R. C.; MACIEL, L. Y. S.; PODEROSO-NETO, M. L.; ARAUJO, C. C. A.; GÓIS, H. C. J.; SOUZA, J. H. S.; DESANTANA, J. M. Does Electroacupuncture Treatment Reduce Pain and Change Quantitative Sensory Testing Responses in Patients with Chronic Nonspecific Low Back Pain? A Randomized Controlled Clinical Trial. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, p. 1–8, 2018.

LEONARD, G.; GOFFAUX, P.; MARCHAND, S. Deciphering the role of endogenous opioids in high-frequency TENS using low and high doses of naloxone. **Pain**, v. 151, n. 1, p. 215–219, 2010.

LERMAN, S. F.; RUDICH, Z.; BRILL, S.; SHALEV, H.; SHAHAR, G. Longitudinal associations between depression, anxiety, pain, and pain-related disability in chronic pain patients. **Psychosomatic Medicine**, v. 77, n. 3, p. 333–341, 2015.

LIEBANO, R. E.; RAKEL, B.; VANCE, C. G. T.; WALSH, D. M.; SLUKA, K. A. An investigation of the development of analgesic tolerance to TENS in humans. **Pain**, v. 152, n. 2, p. 335–342, 2011.

LIEBANO, R.; RAKEL, B.; VANCE, C. G. T.; WALSH, D. M.; SLUKA, K. A. An Investigation of the Development of Analgesic Tolerance to Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) in Humans. **Pain**, v. 152, n. 2, p. 335–342, 2011.

LIMA, L. V.; CRUZ, K. M. L.; ABNER, T. S. S.; MOTA, C. M. D.; AGRIPINO, M. E. J.; SANTANA-FILHO, V. J. .; DESANTANA, J. M. Associating high intensity and modulated frequency of TENS delays analgesic tolerance in rats. **European Journal of Pain**, v. 19, p. 369–376, 2015.

MACHELSKA, H.; CELIK, M. Advances in achieving opioid analgesia without side effects. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, n. NOV, p. 1–22, 2018.

MACLEOD, M. R.; O'COLLINS, T.; HOWELLS, D. W.; DONNAN, G. A. Pooling of animal experimental data reveals influence of study design and publication bias. **Stroke**, v. 35, n. 5, p. 1203–1208, 2004.

MAEDA, Y.; LISI, T. L.; VANCE, C. G. T.; SLUKA, K. A. Release of GABA and activation of GABAA in the spinal cord mediates the effects of TENS in rats. **Brain Research**, v. 1136, n. 1, p. 43–50, 2007.

MELZACK, R. The McGill pain questionnaire: major properties and scoring methods. **Pain**, n. 1, p. 277–299, 1975.

MELZACK, R.; WALL, P. D. Pain mechanisms: a new theory. **Science**, v. 150, p. 971–979, 1965.

MERCADANTE, S. Opioid combination: rationale and possible clinical applications. **Annals of Palliative Medicine**, v. 2, n. 4, p. 189–196, 2013.

MI, J.; LS, C.; GP, H.; JONES, G.; CA, P. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for fibromyalgia in adults (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, p. 1–57, 2017.

MORAN, F.; LEONARD, T.; HAWTHORNE, S.; HUGHES, C. M.; MCCRUM-GARDNER, E.; JOHNSON, M. I.; RAKEL, B. A.; SLUKA, K. A.; WALSH, D. M. Hypoalgesia in response to transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) depends on stimulation intensity. **The Journal of Pain**, v. 12, n. 8, p. 929–935, 2011.

MORGAN, M. M.; CHRISTIE, M. J. Analysis of opioid efficacy, tolerance, addiction and dependence from cell culture to human. **British Journal of Pharmacology**, v. 164, n. 4, p. 1322–1334, 2011.

MOTTA, M. A. DA; VASCONCELOS, M. DA S.; CASTANHO, M. T. DE A. J.

Antinociceptive action of captopril and transcutaneous electric nerve stimulation in *Mus musculus* mice. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 29, p. 464–466, 2002.

NAM, T. S.; CHOI, Y.; YEON, D. S.; LEEM, J. W.; PAIK, K. S. Differential antinociceptive effect of transcutaneous electrical stimulation on pain behavior sensitive or insensitive to phentolamine in neuropathic rats. **Neuroscience Letters**, v. 301, n. 1, p. 17–20, 2001.

NETO, M. L. P.; MACIEL, L. Y. S.; CRUZ, K. M. L.; FILHO, V. J. S.; BONJARDIM, L. R.; DESANTANA, J. M. Does electrode placement influence tens-induced antihyperalgesia in experimental inflammatory pain model? **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 21, n. 2, p. 92–99, 2017.

NG, M. M. L.; LEUNG, M. C. P.; POON, D. M. Y. The Effects of Electro-Acupuncture and Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Patients with Painful Osteoarthritic Knees: A Randomized Controlled Trial with Follow-Up Evaluation. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 9, n. 5, p. 641–649, 2003.

NJOGU, A.; QIN, S.; CHEN, Y.; HU, L.; LUO, Y. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation during the first stage of labor: a randomized controlled trial. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 21, n. 164, p. 1–8, 2021.

OOSTERHOF, J.; SAMWEL, H. J. A.; BOO, T. M. DE; WILDER-SMITH, O. H. G.; OOSTENDORP, R. A. B.; CRUL, B. J. P. Predicting outcome of TENS in chronic pain: A prospective, randomized, placebo controlled trial. **Pain**, v. 136, p. 11–20, 2008.

PANTALEÃO, M. A.; LAURINO, M. F.; GALLEGU, N. L. G.; CABRAL, C. M. N.; RAKEL, B.; VANCE, C.; SLUKA, K. A.; WALSH, D. M.; LIEBANO, R. E. Adjusting pulse amplitude during transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) application produces greater hypoalgesia. **The Journal of Pain**, v. 12, n. 5, p. 581–590, 2011.

PIMENTA, C. A. D. M.; TEIXEIRA, M. J. Questionário de Dor McGill: Proposta de Adaptação para a Língua Portuguesa. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 30, n. 3, p. 473–483, 1996.

PINTO, A. C.; SILVA, A. M. O. P.; ARANTES, A. C. DE L. Q.; AMÉRICO, A. DE F. Q.; ANDRADE, B. A. DE; KIRA, C. M.; SERA, C. T. N.; BURLÁ, C. **Manual de**

Cuidados Paliativos ANCP. [s.l: s.n.].

PODSIADLO, D.; RICHARDSON, S. The Timed "Up & Go": A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 39, n. 2, p. 142–148, 1991.

RADHAKRISHNAN, R.; KING, E. W.; DICKMAN, J. K.; HEROLD, C. A.; JOHNSTON, N. F.; SPURGIN, M. L.; SLUKA, K. A. Spinal 5-HT₂ and 5-HT₃ receptors mediate low, but not high, frequency TENS-induced antihyperalgesia in rats. **Pain**, v. 105, n. 1–2, p. 205–213, 2003.

RADHAKRISHNAN, R.; SLUKA, K. A. Spinal muscarinic receptors are activated during low or high frequency TENS-induced antihyperalgesia in rats. **Neuropharmacology**, v. 45, n. 8, p. 1111–1119, 2003.

RAJA, S. N. . *et al.* The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, v. 24, n. 5, p. 481–483, 2020.

RAKEL, B. *et al.* A New Transient Sham TENS Device Allows for Investigator Blinding While Delivering a True Placebo Treatment. v. 11, n. 3, p. 230–238, 2010.

RENNIE, S. **Electrophysical agents - contraindications and precautions: an evidence-based approach to clinical decision making in physical therapy.** [s.l: s.n.]. v. 62

RESENDE, M.; GONÇALVES, H.; SABINO, G.; PEREIRA, L.; FRANCISCHI, J. Redução do efeito analgésico da estimulação elétrica nervosa transcutânea de baixa frequência em ratos tolerantes à morfina. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 10, n. 3, p. 291–296, 2006.

RIBEIRO, S.; SCHMIDT, A. P.; SCHMIDT, S. R. G. O uso de opióides no tratamento da dor crônica: o papel da Metadona. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, p. 644–651, 2002.

RUSHTON, D. N. Electrical stimulation in the treatment of pain. **Disability and Rehabilitation**, v. 24, n. 8, p. 407–415, 2002.

SABINO, G. S.; SANTOS, C. M. F.; FRANCISCHI, J. N.; RESENDE, M. A. DE.

Release of endogenous opioids following transcutaneous electric nerve stimulation in an experimental model of acute inflammatory pain. **The Journal of Pain**, v. 9, n. 2, p. 157–163, 2008.

SANTOS, C. M. F.; FRANCISCHI, J. N.; LIMA-PAIVA, P.; SLUKA, K. A.; RESENDE, M. A. Effect of transcutaneous electrical stimulation on nociception and edema induced by peripheral serotonin. **International Journal of Neuroscience**, v. 123, n. 7, p. 507–515, 2013.

SATO, KARINA LAURENTI; SANADA, L. S.; RAKEL, B. A. .; SLUKA, K. A. Increasing intensity of TENS prevents analgesic tolerance in rats. **Journal of Pain**, v. 13, n. 9, p. 884–890, 2012.

SATO, KARINA L.; SANADA, L. S.; RAKEL, B. A.; SLUKA, K. A. Increasing intensity of TENS prevents analgesic tolerance in rats. **Journal of Pain**, v. 13, n. 9, p. 884–890, 2012.

SCHWARZER, G.; CARPENTER, J. R.; RÜCKER, G. **Meta-Analsts with R**. [s.l: s.n.].

SENA, E. S.; CURRIE, G. L.; MCCANN, S. K.; MACLEOD, M. R.; HOWELLS, D. W. Systematic reviews and meta-analysis of preclinical studies: why perform them and how to appraise them critically. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 34, p. 737–742, 2014.

SENA, E.; WORP, H. B. VAN DER; HOWELLS, D.; MACLEOD, M. How can we improve the pre-clinical development of drugs for stroke? **Trends in Neurosciences**, v. 30, n. 9, p. 433–439, 2007.

SEZEN, C. B.; AKBOGA, S. A.; CELIK, A.; KALAFAT, C. E.; TASTEPE, A. I. Transcutaneous electrical nerve stimulation effect on postoperative complications. **Asian Cardiovascular and Thoracic Annals**, v. 25, n. 4, p. 276–280, 2017.

SIMMONDS, M. Quantifying the risk of error when interpreting funnel plots. **Systematic Reviews**, v. 4, n. 1, p. 1–7, 2015.

SKYBA, D. A.; RADHAKRISHNAN, R.; SLUKA, K. A. Characterization of a method for measuring primary hyperalgesia of deep somatic tissue. **Journal of Pain**, v. 6, n. 1,

p. 41–47, 2005.

SLUKA, K. A. Systemic morphine in combination with TENS produces an increased antihyperalgesia in rats with acute inflammation. **The Journal of Pain**, v. 1, n. 3, p. 204–211, jan. 2000.

SLUKA, K. A.; CHANDRAN, P. Enhanced reduction in hyperalgesia by combined administration of clonidine and TENS. **Pain**, v. 100, p. 183–190, 2002.

SLUKA, K. A.; DEACON, M.; STIBAL, A.; STRISSEL, S.; TERPSTRA, A. Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 289, n. 2, p. 840–846, 1999.

SLUKA, K. A.; LISI, T. L.; WESTLUND, K. N. Increased release of serotonin in the spinal cord during low, but not high, frequency transcutaneous electric nerve stimulation in rats with joint inflammation. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 87, n. 8, p. 1137–1140, 2006.

SLUKA, K. A.; VANCE, C. G. T.; LISI, T. L. High-frequency, but not low-frequency, transcutaneous electrical nerve stimulation reduces aspartate and glutamate release in the spinal cord dorsal horn. **Journal of Neurochemistry**, v. 95, p. 1794–1801, 2005.

STEFFEN, T.; HACKER, T.; MOLLINGER, L. Age- and Gender-Related Test Performance in Community-Dwelling Elderly People: Six-Minute Walk Test, Berg Balance Scale, Timed Up & Go Test, and Gait Speeds. **Physical Therapy**, v. 82, n. 2, p. 128–137, 2002.

STEINBERG, H. Electrotherapeutic disputes: The “Frankfurt Council” of 1891. **Brain**, v. 134, p. 1229–1243, 2011.

SU, H. L.; CHIANG, C. Y.; LU, Z. H.; CHENG, F. C.; CHEN, C. J.; SHEU, M. L.; SHEEHAN, J.; PAN, H. C. Late administration of high-frequency electrical stimulation increases nerve regeneration without aggravating neuropathic pain in a nerve crush injury. **BMC Neuroscience**, v. 19, n. 1, p. 1–12, 2018.

TRAVERS, M. J.; O’CONNELL, N. E.; TUGWELL, P.; ECCLESTON, C.; GIBSON, W. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain: the

opportunity to begin again. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 4, p. 1–3, 2020.

TREEDE, R. D. The International Association for the Study of Pain definition of pain: As valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. **Pain Reports**, v. 3, n. 2, p. 3–5, 2018.

VANCE, C. G. T.; DAILEY, D. L.; RAKEL, B. A.; SLUKA, K. A. Using TENS for pain control: the state of the evidence. **Pain management**, v. 4, n. 3, p. 197–209, 2014.

VANCE, C. G. T.; RADHAKRISHNAN, R.; SKYBA, D. A.; SLUKA, K. A. Transcutaneous electrical nerve stimulation at both high and low frequencies reduces primary hyperalgesia in rats with joint inflammation in a time-dependent manner. **Physical Therapy**, v. 87, n. 1, p. 44–51, 2007.

VANCE, C. G. T.; RAKEL, B. A.; BLODGETT, N. P.; DESANTANA, J. M.; AMENDOLA, A.; ZIMMERMAN, M. B.; WALSH, D. M.; SLUKA, K. A. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain, pain sensitivity, and function in people with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. **Physical Therapy**, v. 92, n. 7, p. 898–910, 2012.

VASCONCELLOS, T. H. F.; PANTALEÃO, P. DE F.; TEIXEIRA, D. G.; SANTOS, A. P.; FERREIRA, C. M. DOS R. Avaliação da via noradrenérgica e dos receptores alfa-2 na modulação da analgesia induzida pela estimulação elétrica nervosa transcutânea de alta e de baixa frequência. **Revista Fisioterapia e pesquisa**, v. 21, n. 3, p. 243–248, 2014.

VERA-PORTOCARRERO, L. P.; CORDERO, T.; BILLSTROM, T.; SWEARINGEN, K.; WACNIK, P. W.; JOHANEK, L. M. Differential effects of subcutaneous electrical stimulation (SQS) and transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in rodent models of chronic neuropathic or inflammatory pain. **Neuromodulation: technology at the neural interface**, v. 16, n. 4, p. 328–335, 2013.

VERONIKI, A. A.; JACKSON, D.; VIECHTBAUER, W.; BENDER, R.; BOWDEN, J.; KNAPP, G.; KUSS, O.; HIGGINS, J. P.; LANGAN, D.; SALANTI, G. Methods to estimate the between-study variance and its uncertainty in meta-analysis. **Research Synthesis Methods**, v. 7, n. 1, p. 55–79, 2016.

VESTERINEN, H. M.; SENA, E. S.; EGAN, K. J.; HIRST, T. C.; CHUROLOV, L.; CURRIE, G. L.; ANTONIC, A.; HOWELLS, D. W.; MACLEOD, M. R. Meta-analysis of data from animal studies : A practical guide. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 221, p. 92–102, 2014.

YALCIN, I.; CHARLET, A.; CORDERO-ERAUSQUIN, M.; TESSIER, L. H.; PICCIOTTO, M. R.; SCHLICHTER, R.; POISBEAU, P.; FREUND-MERCIER, M. J.; BARROT, M. Nociceptive thresholds are controlled through spinal β 2- subunit-containing nicotinic acetylcholine receptors. **Pain**, v. 152, n. 9, p. 2131–2137, 2011.

YOUNGER, J.; MCCUE, R.; MACKEY, S. Pain outcomes: A brief review of instruments and techniques. **Current Pain and Headache Reports**, v. 13, n. 1, p. 39–43, 2009.

ZHONG, Y. MEI; CHENG, B.; ZHANG, L. LIN; LU, W. TING; SHANG, Y. NAN; ZHOU, H. YAN. Effect of Moxibustion on Inflammatory Cytokines in Animals with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2020, p. 1–12, 2020.

ZHU, Y.; FENG, Y.; PENG, L. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation for pain control after total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Rehabilitation Medicine**, v. 49, n. 9, p. 700–704, 2017.

ANEXOS

ANEXO 1

Dear Miss Tavares da Silva,

Thank you for submitting amendments to your systematic review record CRD42019138045 on the PROSPERO register. We are pleased to confirm that the updated record will be published within the next hour.

You are free to further update the record at any time, all submitted changes will be displayed as the latest version with previous versions available to public view. Please also make brief notes of any key changes in the Revision notes facility. You can log into PROSPERO and access your records at <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>.

Best wishes for the successful completion of your review.

Yours sincerely,
kim wever
PROSPERO Administrator
e: CRD-register-2@york.ac.uk

PROSPERO is funded by the National Institute for Health Research and produced by CRD, which is an academic department of the University of York.

Email disclaimer: <https://www.york.ac.uk/docs/disclaimer/email.htm>

PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.



Review Articles

Transcutaneous Electric Nerve Stimulation in Animal Model Studies: From Neural Mechanisms to Biological Effects for Analgesia

[Mayara Tavares Oliveira PT, PhD¹](#), [Mateus Maciel Santos PT²](#),
[Kamilla Lucas Mayara da Cruz Reis PT, PhD³](#), [Larissa Resende Oliveira PT, PhD³](#),
[Josimari Melo DeSantana PhD, PT^{1 2 3}](#) [i](#) [e](#)

[Show more](#) [v](#)

[+](#) Add to Mendeley [i](#) Share [q](#) Cite

<https://doi.org/10.1016/j.neurom.2023.02.085> [↗](#)

[Get rights and content](#) [↗](#)

Pain Practice Editorial Office <onbehalf@manuscriptcentral.com>

ter., 5 de jul.

para mim

inglês

português

[Traduzir mensagem](#)

05-Jul-2022

Dear Dr. Oliveira:

Your manuscript entitled "Analgesic effect of repeated TENS administration in patients with knee osteoarthritis depends on adjunctive gabapentin in a randomized controlled trial" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in Pain Practice.

Your manuscript ID is PPR-2022-0342.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence.

Our journal is currently transitioning to Wiley's Research Exchange submission portal.

If you submitted this manuscript through our Research Exchange site, you can view the status of your manuscript by logging into the <https://wiley.atyponrex.com/journal/PAPR>.

Author Guidelines



PAIN Practice

International Committee of Medical Journal Editors (see 'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication' available at: <http://www.icmje.org/>) as well as the instructions below.

New submissions should be made via the Research Exchange submission portal:

<https://wiley.atyponrex.com/journal/PAPR>. Should your manuscript proceed to the revision stage, you will be directed to make your revisions via the same submission portal. You may check the status of your submission at any time by logging on to <https://submission.wiley.com> and clicking the "My Submissions" button. For technical help with the submission system, please review our FAQs or contact submissionhelp@wiley.com.

Effective with the 2017 volume, this journal will be published in an online-only format. Print subscription and single issue sales are available from Wiley's Print-on-Demand Partner. To order online click through to the ordering portal from the journal's subscribe and renew page on WOL.

Questions concerning manuscript submission should be directed to:

Chris Gilligan, MD, MBA
Editor-in-Chief, Pain Practice
cgilligan@bwh.harvard.edu

Manuscripts should be submitted electronically and accompanied by a cover letter indicating that the material, in whole or part, has not been previously published and is not currently under consideration for publication in another journal. All submissions will be checked for duplicate publication; self-plagiarism is not allowed. Authors are encouraged to check their manuscript prior to submission to prevent inadvertent plagiarism and copyright infringement using software such as [iThenticate](#).

Microsoft Word is the preferred text file format. Submitted files must be editable; do not submit pdf files of your text. An Author's Checklist must be completed detailing each author's contribution and all potential conflicts of interest.

ORCID ID: The submission system will prompt authors to use an ORCID iD (a unique author identifier) to help distinguish their work from that of other researchers. [Click here](#) to find out more.

Authors Responsibilities

1. All authors must: a) have made significant scientific contribution to the work, b) be familiar with the content, and c) be willing to take responsibility for the completeness and accuracy of the content. If authorship is attributed to a group, all members of the group must meet the full criteria and requirements for authorship as described here.

2. All potential conflicts of interest relating to the manuscript content, preparation, and funding must be disclosed. The Conflict of Interest guidelines can be found [here](#).

3. Authors presenting work involving human experimentation must: a) adhere to Good Clinical Practice guidelines as outlined by the International Conference on Harmonisation (<http://www.ich.org>), b) where relevant, provide evidence of investigation specific informed consent, and c) state in the beginning of **Methods** section that the study was approved by an Investigational Review Board. Informed Consent guidelines can be found [here](#).

4. Authors presenting work involving animal experimentation must: a) adhere to the guidelines of the International Association for the Study of Pain (Zimmerman, M: Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain* 1983;16:109-110), and b) state in the **Methods** section that the study was approved by an Animal Care Committee (IACUC) (<http://www.iacuc.org>).

5. The Editors encourage investigators to register their clinical trials in one of the public trials registries, such as the International Standard Randomized Controlled Trial Number (ISRCTN) register (<http://www.controlled-trials.com/isrctn/>) or ClinicalTrials.gov run by the National Library of Medicine (<http://www.clinicaltrials.gov/>). The service is available without charge. Randomized, controlled trials involving medical interventions should be fully registered in one of the public registries before enrollment of the first patient to be considered for publication. Well-controlled, registered studies, including those with negative results, are especially encouraged.

CONSORT (<http://www.consort-statement.org>) or, if a diagnostic study is being reported, STARD (<http://www.consort-statement.org/Initiatives/newstard.htm>), diagrams must be included where appropriate. Authors submitting Observational Studies should follow the STROBE guidelines (STrengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology; <http://www.strobe-statement.org/>). Randomized Controlled Trials are required to include a Figure illustrating the appropriate diagram.

Author Material Archive Policy

Please note that unless specifically requested, Wiley Blackwell will dispose of all electronic material submitted two months after publication. If you require the return of any material submitted, please inform the Editorial Office or Production Editor as soon as possible. Authors are encouraged to provide digital archiving to preserve internet citations when cited in the References section using a service such as that available at: www.FURL.net.

English-language Editing Services

Authors for whom English is a second language may choose to have their manuscript professionally edited before submission or during the review process. Authors wishing to pursue a professional English-language editing service should make contact and arrange payment with the editing service of their choice. For more details regarding the recommended services, please refer to [this page](#).

Types of Articles

The following types of articles are among those published in *Pain Practice*. The word counts listed are intended to be general guidelines, not absolute restrictions.

1. Original Research articles: Typically original manuscripts should be 5,000 words or less;
2. Editorials: 3,000 words or less;
3. Review articles: 15,000 words or less;
4. Tutorials, not to exceed 20,000 words;
5. Case Reports including Technical Reports, Brief Clinical Reports: Typically 3,000 words or less;
6. Letter to the editor, not to exceed 500 words.

Free Format Submission

Pain Practice now offers Free Format submission for a simplified and streamlined submission process. Before you submit, you will need:

- Your manuscript: this should be an editable file including text, figures, and tables, or separate files – whichever you prefer. All required sections should be contained in your manuscript, including abstract, introduction, methods, results, and conclusions. Figures and tables should have legends. Figures should be uploaded in the highest resolution possible. References may be submitted in any style or format, as long as it is consistent throughout the manuscript. Supporting information should be submitted in separate files. If the manuscript, figures or tables are difficult for you to read, they will also be difficult for the editors and reviewers, and the editorial office will send it back to you for revision. Your manuscript may also be sent back to you for revision if the quality of English language is poor.
- An ORCID ID, freely available at <https://orcid.org>. (*Why is this important? Your article, if accepted and published, will be attached to your ORCID profile. Institutions and funders are increasingly requiring authors to have ORCID IDs.*)
- The title page of the manuscript, including:
 - Your co-author details, including affiliation and email address. (*Why is this important? We need to keep all co-authors informed of the outcome of the peer review process.*)
 - Statements relating to our ethics and integrity policies, which may include any of the following (*Why are these important? We need to uphold rigorous ethical standards for the research we consider for publication*):
 - Data availability statement
 - Funding statement
 - Conflict of interest disclosure
 - Ethics approval statement
 - Patient consent statement
 - Permission to reproduce material from other sources
 - Clinical trial registration

Important: the journal operates a double-blind peer review policy. Please anonymise your manuscript and supply a separate title page file.

To submit, login at <https://wiley.atyponrex.com/journal/PAPR> and create a new submission. Follow the submission steps as required and submit the manuscript.

If you are invited to revise your manuscript after peer review, the journal will also request the revised manuscript to be formatted according to journal requirements as described below.

Manuscript Format

Manuscripts should be submitted in English. Allow adequate margins and number all pages consecutively. Manuscripts should consist of a title page, text, acknowledgments, references, tables, legends, and figures, arranged in that order. Following the online instructions, submissions must include a version prepared in a blinded fashion (all author and institutional identifiers removed).

Title Page

The title page should include:

1. The full title of the article;
2. The full first name, middle initial, and last name of each author, along with the highest academic degree(s) of each;
3. The departmental and institutional affiliation with city and county for each author;
4. The name, address, telephone number and email address of the author responsible for correspondence about the manuscript;
5. The name and address of the author to whom requests for reprints should be addressed, or a statement to the effect that reprints will not be available from the author.

Text

In the text, measurements of distance/length and weight should be expressed in metric units. Only standard abbreviations should be used throughout an article, with unusual abbreviations spelled out the first time they appear in text, followed in parentheses by the abbreviation. Consult the latest editions of the Council of Biology Editors Style Manual or the AMA Manual of Style for current usage. Specify drugs by generic name(s), giving dosage(s), and route (s) of administration. If a brand name is used, insert it in parentheses after the generic name.

Acknowledgments

Individuals who satisfy only one or two of the three authorship criteria should be recognized in the Acknowledgment section of the manuscript. All financial and material support should also be disclosed in the Acknowledgment section. The roles of each sponsor in data acquisition and the decision to publish the data must be reported.

References

References should be numbered consecutively in the order in which they are first cited in the text, using Index Medicus abbreviations. Only references to books and articles or abstracts published in peer-reviewed journals should be cited. Personal communications and unpublished data should be cited only in the text and left unnumbered. For journal articles, the names of all authors should be given unless there are more than 6, in which case the names of the first 3 authors are used, followed by 'et al.' References should adhere to the style shown in the following examples (see AMA Manual of Style):

For standard journal articles

6 authors:

Restall J, Tully AM, Warf PJ, Smith RH, Reidy GH, Greco DL.

Total intravenous anesthesia for military surgery. A technique using ketamine, midazolam and veruonium. *Anaesth.* 1988; 43:46-50.

More than 6 authors:

Campbell S, Salamone L, Coleman P, et al. Phantom tooth pain.

Reg Anesth Pain Med. 1999;24:75-80.

For books:

Leriche R. *Surgery of Pain.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1939:889-898.

Tables

Tables should supplement, but not duplicate, text and should be numbered consecutively with Arabic numerals in their order of appearance. Each table should have a title. Each table should be on a separate sheet. Explanatory matter should be footnoted. Data used from another published or unpublished source should be fully acknowledged, and permission for reproduction of previously published material should be obtained from the author and publisher. Do not number pages on which tables appear.

Figures

Submit written permission from publisher(s) for any figure that has been published previously. Do not send original artwork, radiographs, or electrocardiograms. Photographs in which a patient or other person is identifiable must be accompanied by written permission from the individual. The release must state that the individual has consented to be photographed, waives right of approval, and assigns copyright to the authors. Photomicrographs must have internal scale markers. Symbols, arrows, or letters used in photomicrographs should contrast with the background. Figures should be cited in consecutive order in text and numbered with Arabic numerals.

Proofs

Authors will receive an e-mail notification with a link and instructions for accessing HTML page proofs online. Page proofs should be carefully proofread for any copyediting or typesetting errors. Online guidelines are provided within the system. No special software is required, most common browsers are supported. Authors should also make sure that any renumbered tables, figures, or references match text citations and that figure legends correspond with text citations and actual figures. Proofs must be returned within 48 hours of receipt of the email. Return of proofs via e-mail is possible in the event that the online system cannot be used or accessed.

Submission of Electronic Art

Because of the wide range of graphics programs in use, it is impossible to accommodate all of them. If a digital art file is submitted with the revised version of an accepted manuscript, there is no guarantee that it will be useable and therefore it must be accompanied by the highest quality output available to be used as camera copy and/or comparison for output.

The primary criteria for useable files are as follows:

There are three preferred formats for digital artwork submission: Encapsulated PostScript (EPS), Portable Document Format (PDF), and Tagged Image Format (TIFF). We suggest that line art be saved as EPS files. Alternately, these may be saved as PDF files at 600 dots per inch (dpi) or better at final size. Tone art, or photographic images, should be saved as TIFF files with a resolution of 300 dpi at final size. For combination figures, or artwork that contains both photographs and labeling, we recommend saving figures as EPS files, or as PDF files with a resolution of 600 dpi or better at final size. More detailed information on the submission of electronic artwork can be found at <http://authorservices.wiley.com/bauthor/illustration.asp>.

Legends

Legends for illustrations should be in a separate file and submitted with the manuscript. Symbols, arrows, numbers, or letters used to identify parts of figures should be identified and explained clearly in the legends.

Author Resources:

[Informed Consent](#)

[Author Checklist](#)

[Authorship](#)

[Conflict of Interest](#)

License Agreement

If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login into Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper.

For authors signing the copyright transfer agreement

If the Open Access option is not selected the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the Copyright FAQs below:

CTA Terms and Conditions http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp

For authors choosing Open Access

If the Open Access option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA):

Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

If you select the Open Access option and your research is funded by The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with Wellcome Trust and Research Councils UK requirements. For more information on this policy and the Journal's compliant self-archiving policy please visit: <http://www.wiley.com/go/funderstatement>.

For RCUK and Wellcome Trust authors click on the link below to preview the terms and conditions of this license:

Creative Commons Attribution License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

iThenticate

<https://research.ithenticate.com>

NEW: Online production tracking is now available for your article through Wiley Blackwell's Author Services.

Author Services enables authors to track their article - once it has been accepted - through the production process to publication online. Authors can check the status of their articles online and choose to receive automated e-mails at key stages of production so they don't need to contact the production editor to check on progress. Visit <http://authorservices.wiley.com/bauthor> for more details on online production tracking and for a wealth of resources including FAQs and tips on article preparation, submission and more.

Data Sharing and Data Availability

This expects that data supporting the results in the paper will be archived in an appropriate public repository. Authors are required to provide a data availability statement to describe the availability or the absence of shared data. When data have been shared, authors are required to include in their data availability statement a link to the repository they have used, and to cite the data they have shared. Whenever possible the scripts and other artefacts used to generate the analyses presented in the paper should also be publicly archived. If sharing data compromises ethical standards or legal requirements then authors are not expected to share it. Review [Wiley's Data Sharing](#) policy where you will be able to see and select the data availability statement that is right for your submission.

Preprint Policy

This journal does not accept articles previously published on preprint servers.

Submit an article

As of December 6, 2021, all new *Pain Practice* manuscripts are submitted through the [Wiley Authors Submission](#) platform.

[Start your submission](#)

For submissions started prior to December 6, 2021, please visit [Manuscript Central](#) to manage or complete your submission.

Published on behalf of the World Institute of Pain



More from this journal

[Journal Information](#)
[Download the Pain Practice App!](#)
[News](#)
[Get Content Alerts](#)
[Spread the Word About Pain Practice](#)
[Professional Opportunities](#)
[Jobs](#)
[Video Gallery](#)

About Wiley Online Library

[Privacy Policy](#)
[Terms of Use](#)
[About Cookies](#)
[Manage Cookies](#)

[Accessibility](#)
[Wiley Research DE&I Statement and Publishing Policies](#)
[Developing World Access](#)
[Help & Support](#)

[Contact Us](#)
[Training and Support](#)
[DMCA & Reporting Piracy](#)

[Opportunities](#)
[Subscription Agents](#)
[Advertisers & Corporate Partners](#)

[Connect with Wiley](#)

[The Wiley Network](#)
[Wiley Press Room](#)

APÊNDICES

APÊNDICE 1. Ficha de Avaliação

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
LABORATÓRIO DE PESQUISA EM NEUROCIÊNCIAS
FICHA DE AVALIAÇÃO PROJETO TENS EM PACIENTES COM OSTEOARTRITE DE
JOELHO

Data da Avaliação: ____/____/____ Avaliador: _____
Nome: _____ Sexo: () M () F
Endereço: _____
Nº: ____ Cidade: _____ Estado: ____
CEP: _____
Telefone: () _____ Profissão: _____
Ocupação: _____
Data de Nascimento: ____/____/____ Idade em que recebeu o diagnóstico de Osteoartrite do
joelho: ____
Idade: ____ Estado civil: _____
Nacionalidade: _____ Naturalidade: _____
Escolaridade: _____
Peso: ____ Altura: ____ IMC: ____ Estado Civil: _____
Cor: _____
Menopausada: () S N () Data do último ciclo menstrual: ____/____/____
Gestações: S () N () quantas? ____ Abortos: S () N () quantos? ____
Tabagismo: S () N () OBS: _____ Etilismo: S () N ()
OBS: _____
-Já fez alguma cirurgia?

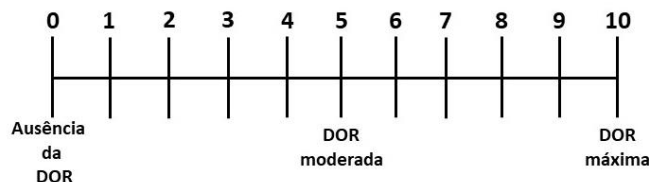
HDA: _____

Patologias clínicas associadas:

() Cardiovasculares () Metabólicas () Endócrinas () Neurais () Articulares

Outras: _____

Especificações:



NRS: ____

Limiar de dor por pressão

	Direito			Esquerdo		
Ponto 1						
Ponto 2						
Ponto 3						

Time Up and Go Test (TUGT): Início:_____ Final:_____

McGill Pain Questionnaire – Português

Nome _____ Data _____ Hora _____

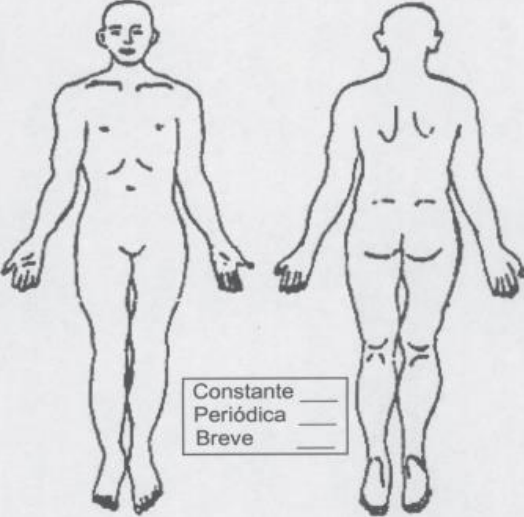
Analgésico(s) _____ Dosagem _____ Hora da Adm. _____

analgésico(s) _____ Dosagem _____ Hora da Adm. _____

Intervalo de Administração dos Analgésicos +4 +1 +2 +3

IAvD: S _____ Af _____ Av _____ M(S) _____ M(AfAv) _____ M(T) _____ PRI (T) _____

(1-10) (11-15) (16) (17-19) (20) (17-20) (1-20)

1 Espasmódica _____ Tremor _____ Pulsátil _____ Latejante _____ Martelante _____ 2 Crescente _____ Repentina _____ Provocada _____ 3 Picada _____ Agulhada _____ Perfurante _____ Punhalada _____ Lancinante _____ 4 Aguda _____ Cortante _____ Dilacerante _____ 5 Beliscante _____ Pressionante _____ Pinçante _____ Cãibra _____ Esmagamento _____ 6 Fisgada _____ Puxão _____ Distensão _____ 7 Quente _____ Queimação _____ Escaldante _____ Queimadura _____ 8 Formigamento _____ Coceira _____ Ardência _____ Ferroadia _____ 9 Insensibilidade _____ Sensibilidade _____ Que Machuca _____ Dolorida _____ Forte _____ 10 Suave _____ Tensão _____ Esfolante _____ Rompimento _____	11 Cansativa _____ Exaustiva _____ 12 Enjoativa _____ Sufocante _____ 13 Amedrontadora _____ Apavorante _____ Aterrorizante _____ 14 Castigante _____ Debilitante _____ Cruel _____ Perversa _____ Mortal _____ 15 Desgraçada _____ Enlouquecedora _____ 16 Incômoda _____ Perturbadora _____ Desconforto _____ Intensa _____ Insuportável _____ 17 Difusa _____ Irradiante _____ Penetrante _____ Que transpassa _____ 18 Aperto _____ Dormente _____ Estirante _____ Esmagadora _____ Demolidora _____ 19 Fresca _____ Fria _____ Congelante _____ 20 Importunante _____ Nauseante _____ Angustiante _____ Desagradável _____ Torturante _____ IAD _____ 0 Sem dor _____ 1 Leve _____ 2 Desconfortante _____ 3 Angustiante _____ 4 Horrível _____ 5 Excruciante _____	Intensidade Atual de Dor (IAD) _____ Comentários: _____  Constante _____ Periódica _____ Breve _____ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Sintomas que Acompanham:</td> <td style="width: 33%;">Sono:</td> <td style="width: 33%;">Ingestão de alimentos:</td> </tr> <tr> <td>náusea _____</td> <td>Bom _____</td> <td>Boa _____</td> </tr> <tr> <td>Dor de cabeça _____</td> <td>Descontínuo _____</td> <td>Alguma _____</td> </tr> <tr> <td>Tontura _____</td> <td>Insônia _____</td> <td>Pouca _____</td> </tr> <tr> <td>Sonolência _____</td> <td>Comentários: _____</td> <td>Nenhuma _____</td> </tr> <tr> <td>Constipação _____</td> <td></td> <td>Comentários: _____</td> </tr> <tr> <td>Diarréia _____</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Comentários: _____</td> <td>Atividades: _____</td> <td>Comentários: _____</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Boa _____</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Alguma _____</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Pouca _____</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Nenhuma _____</td> <td></td> </tr> </table>	Sintomas que Acompanham:	Sono:	Ingestão de alimentos:	náusea _____	Bom _____	Boa _____	Dor de cabeça _____	Descontínuo _____	Alguma _____	Tontura _____	Insônia _____	Pouca _____	Sonolência _____	Comentários: _____	Nenhuma _____	Constipação _____		Comentários: _____	Diarréia _____			Comentários: _____	Atividades: _____	Comentários: _____		Boa _____			Alguma _____			Pouca _____			Nenhuma _____	
Sintomas que Acompanham:	Sono:	Ingestão de alimentos:																																				
náusea _____	Bom _____	Boa _____																																				
Dor de cabeça _____	Descontínuo _____	Alguma _____																																				
Tontura _____	Insônia _____	Pouca _____																																				
Sonolência _____	Comentários: _____	Nenhuma _____																																				
Constipação _____		Comentários: _____																																				
Diarréia _____																																						
Comentários: _____	Atividades: _____	Comentários: _____																																				
	Boa _____																																					
	Alguma _____																																					
	Pouca _____																																					
	Nenhuma _____																																					

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Resolução nº 466/12 – Conselho Nacional da Saúde

Sr(a) foi selecionado(a) e está sendo convidado(a) para participar da pesquisa que tem como título **Efeito analgésico da administração repetida de TENS em pacientes com osteoartrose de joelho: ensaio clínico randomizado**. Iremos avaliar os efeitos da aplicação repetida da Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea (TENS) com aumento diário da amplitude de pulso sob os aspectos funcionais, sensoriais e emocionais da pessoa com osteoartrite. Este é um estudo baseado em uma abordagem fisioterapêutica, utilizando como método a eletroestimulação transcutânea. Visamos como benefício a redução da intensidade de dor.

A pesquisa terá duração de 2 anos. Suas respostas serão tratadas como **anônima e confidencial**, isto é, em nenhum momento será divulgado o seu nome em qualquer fase do estudo. Os dados coletados serão utilizados apenas nesta pesquisa e os resultados divulgados em eventos e/ ou revistas científicas. Sua participação é **voluntária**, ou seja, a qualquer momento você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo ou penalidade.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em: (1) responder as perguntas sob a forma de questionário; (2) ser avaliado (a) pelo pesquisador por instrumentos validados e confiáveis; (3) ser tratado (a) através da TENS durante dez sessões.

O (a) sr (a) será devidamente informado (a) sobre todos os procedimentos da pesquisa os quais não oferecem riscos a sua integridade física e emocional. Porém, em alguns casos raros, os eletrodos autoadesivos utilizados na aplicação da TENS podem causar alergia em peles sensíveis, caracterizada por vermelhidão e coceira. Caso ocorra, o eletrodo será substituído por outro tipo. O (a) sr (a) será ressarcido (a) de qualquer custo com deslocamento em função da pesquisa e caso sofra algum tipo de dano, lhe será garantido o direito a assistência integral e gratuita em qualquer momento e pelo tempo que for necessário. O (a) sr (a) tem o direito de buscar indenização diante de eventuais danos não solucionados decorrentes da pesquisa.

A realização desta pesquisa foi aprovada por um Comitê de Ética que tem como objetivo garantir a segurança para os seus participantes. O Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (CEP/UFS) encontra-se na Rua Cláudio Batista, s/n, Cidade Nova,

Aracaju-SE, CEP 49060-108, contato: +55 79 2105-1700.

Solicitamos a rubrica da sua assinatura em todas a páginas desse termo, assim como feito pelos pesquisadores responsáveis por este estudo.

.

Josimari Melo de Santana
Orientadora (UFS)
Av. Marechal Rondon, s/n-Jardim
Rosa Elze, São Cristóvão – SE
desantanajm@gmail.com
(79) 99994-6944

Mayara Tavares Oliveira
Doutoranda (UFS)
Av. Marechal Rondon, s/n-
Jardim Rosa Elze, São Cristóvão - SE
physiosilvamt@gmail.com
(79) 98134-6606

“Declaro estar ciente do inteiro teor deste TERMO DE CONSENTIMENTO e estou de acordo em participar do estudo proposto. Recebi uma via deste formulário de consentimento assinada pelos pesquisadores e por mim, e assinei uma via a qual ficará retida com o pesquisador responsável.”

_____, ____ de _____ de 20__.
(Local) (Data)

Participante da pesquisa: _____
(Assinatura)