

## Neuroestimulation and mirror therapy in patients with neuropathic pain after brachial plexus injury


## Neuroestimulação e terapia espelho em pacientes com dor neuropática após traumatismo do plexo braquial

Carolina Dias de Carvalho<sup>1</sup> 

Silmara Freitas dos Santos<sup>2</sup> 

Clarice Martins Ferreira<sup>3</sup> 

Karina Vieira da Costa<sup>4</sup> 

Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade<sup>5</sup> 

<sup>1</sup>Corresponding author. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal da Paraíba (João Pessoa). Paraíba, Brazil. caroliina\_dias@hotmail.com

<sup>2-5</sup>Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal da Paraíba (João Pessoa). Paraíba, Brazil.

silmara.freitas.santos@gmail.com, cllaricemaartins@gmail.com

karinavcosta16@gmail.com, suellenandrade@gmail.com

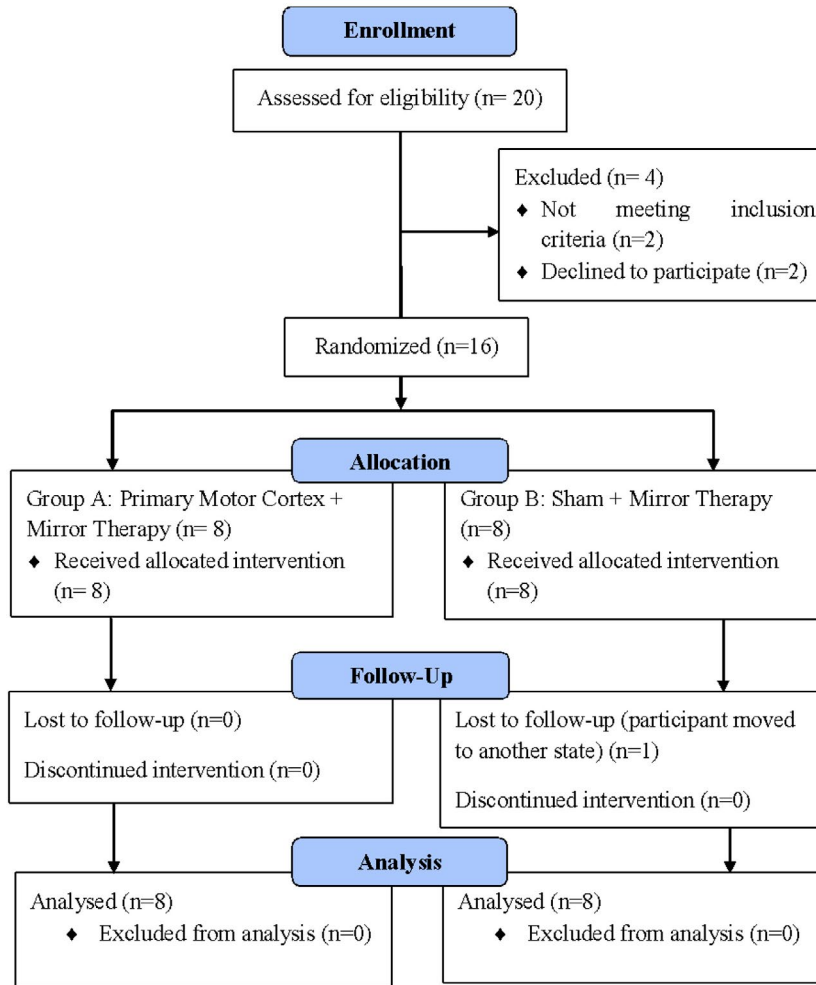
**ABSTRACT | INTRODUCTION:** Brachial Plexus Injury (BPI) is a highly complex and incapacitating condition, causing motor, sensory, autonomic deficits, and also the presence of pain, especially neuropathic type, being refractory to clinical treatment<sup>1</sup>. The involvement of peripheral nervous structures and/or spinal cord root avulsion leads to deafferentation, promoting cortical and subcortical alterations, from inadequate plastic adaptations in the central and peripheral nervous system<sup>2</sup>. Thus, strategies aimed at modulating unadaptive plastic changes and somatosensory neural reorganization may be valuable therapeutic approaches<sup>3</sup>, especially Transcranial Continuous Current Stimulation (tDCS) and Mirror Therapy (MT). Although there is evidence of the analgesic effects of these therapies in other populations,

there are no studies available that evaluate the synergistic effects in patients with neuropathic pain due to TBPI. The objective of the study is to evaluate the efficacy of tDCS associated with ET in the treatment of these patients. The hypothesis adopted is that tDCS may potentialize the effects of MT related to analgesia, degree of disability and quality of life of the participants. **MATERIALS AND METHODS:** The study was approved by the CEP of the Health Sciences Center of UFPB under CAAE 20069619.5.0000.5188, with the protocol registered in the ClinicalTrials.gov platform (NCT04385030), besides the TCLE obtained from the participants. A pilot, placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trial was conducted in accordance with the CONSORT guidelines, conducted at the Laboratory for Aging and Neuroscience Studies of that institution.

Participants diagnosed with neuropathic pain after BPI were randomly allocated in a hidden way to two distinct groups: 1- active tDCS and MT; 2 - sham tDCS and MT. Outcome assessors and patients were blinded to the procedures. Inclusion criteria were: BPI diagnosis based on American Academy of Neurology Guidelines<sup>4</sup>; over 18 years old; Visual Analog Scale score 4 to 10; persistent pain and refractory to clinical treatment for at least 3 months. Patients with cognitive disorders, concomitant diseases of the nervous system and contraindications to tDCS were excluded. A neurological evaluation was carried out, collecting clinical information, sociodemographic, anamnesis and physical examination, with a proper confection sheet. The intended outcomes were related to the disability associated with pain, measured by the Brief Pain Inventory (BPI) questionnaire, assessing the severity of pain and its interference with the ability to walk, general activities, to work and perform daily activities, social relationships, mood and sleep. In addition to quality of life, through the Medical Outcomes Study 36 - short - form health survey (SF-36), assessing 8 areas: functional capacity; physical aspects; pain; general health status; vitality; social and emotional aspects; mental health. The instruments were applied before the treatment (baseline) and immediately after. Patients were also asked about the adverse effects perceived during neurostimulation treatments. The protocol consisted of 12 sessions, on 3 consecutive days a week, for 4 weeks, applying tDCS simultaneously to the MT. For tDCS, the TransCranial Technologies (Hong Kong, China) neuro-stimulator was used, with 2.0 mA intensity and density of 0.05 A/m<sup>2</sup>, electrodes and 5x7 cm sponges moistened with 0.9% saline solution. The duration was 30 minutes with anodic stimulation in the primary motor cortex (M1 - 10/20 EEG system) contralateral to the affected upper

limb and reference electrode in the contralateral supraorbital region. In the simulated stimulation, the current was turned off after 30 seconds. For the MT, a 30x45 cm rectangular platform, with a mirror attached to the side, positioned according to the compromised side of the patient, being instructed to observe the reflex of the healthy limb performing the movements. 12 exercises were performed: flexion and extension of elbow, wrist and fingers; prono-supination; finger opening; cylindrical and spherical grasping; fine tweezers, manual dexterity and stacking exercises, in two series of 10 repetitions, with 30-second intervals between series and between each exercise. In the data analysis the principle of analysis by intent to treat was applied. Inferential tests for demographic and clinical measures were performed based on independent t-tests for continuous variables; and, chi-square tests for categoricals. Due to the small sample size, non-parametric statistical methods were adopted. For the outcomes, the Mann-Whitney test was used in the intergroup comparison (active versus simulated group) and the Wilcoxon test in the intragroup comparison (time, baseline versus endpoint). The p values were adjusted by the Bonferroni method and a p value of <0.05 was considered significant. To avoid baseline differences, we used deltas ( $\Delta$ ) based on the calculation of mean differences [(post-test-pre-test)/pre-test] for the outcomes. The adverse effects were analyzed by describing each event. **RESULTS:** Sixteen patients were recruited, 8 in the active group and 8 in the simulated group (figure 1). The adverse effects - redness and tingling - were also present among the groups, none of them describing as seriously unpleasant. No statistically significant differences were found between the groups regarding the main demographic and clinical data at baseline.

**Figure 1.** Flowchart of the participants the study



Regarding the first outcome, both groups presented reduction of scores in BPI in most domains after therapy, as shown in Table 1. In general, the active group showed a higher rate of improvement, when compared to the placebo, in its endpoint values, for the general activity domains ( $U= 109.42$ ;  $p = 0.04$ ), mood ( $U= 87.29$ ;  $p = 0.04$ ), sleep ( $U= 98.67$ ;  $p = 0.03$ ), involvement with life ( $U= 94.28$ ;  $p = 0.03$ ) and relationships ( $U= 121.37$ ;  $p = 0.01$ ).

**Table 1.** Participant Pain Scores by Brief Pain Inventory

	Sham group			Active group		
	Baseline (Mean±SD)	Endpoint (Mean±SD)	Mean Difference (effect size)	Baseline (Mean±SD)	Endpoint (Mean±SD)	Mean Difference (effect size)
General activity	7,40±1,95	6,05±1,22	1,32 (0,38)	7,38±2,13	4,20±1,92	3,26 (0,63)
Mood	5,70±1,05	4,28±1,29	1,45 (0,41)	6,07±0,15	4,14±1,87	1,96 (0,56)
Ability to work and perform daily tasks	1,00±2,24	1,65±2,18	0,67 (0,22)	2,50±1,63	2,34±1,49	0,16 (0,07)
Sleep	6,80±1,35	5,13±1,25	1,69 (0,41)	7,13±2,95	3,54±1,89	3,62 (0,67)
Enjoyment of life	3,01±2,48	2,29±1,54	0,70 (0,25)	4,10±1,51	1,84±0,41	2,27 (0,58)
Ability to get around	6,20±1,79	6,05±0,39	0,21 (0,09)	6,38±2,33	6,13±1,87	0,27 (0,11)
Relationships with others	2,40±1,36	1,38±0,54	1,05 (0,27)	2,25±1,81	1,09±0,28	1,18 (0,31)

As for the quality of life, there was a difference in the scores after the treatment, where the performance of the active group was better compared to the placebo ( $U = 73.96$ ,  $p = 0.01$ ). In addition, there was a significant difference in the intragroup comparison before and after treatment. Again, the active group showed a higher rate of change, however Table 2 shows that both achieved an increase in quality of life with significant effect sizes.

**Table 2.** Scores by SF-36

	Baseline (Mean±SD)	Endpoint (Mean±SD)	Mean Difference (effect size)
Active	41,09±7,26	57,7±5,14	16,29 (0,82)
Sham	43,63±6,84	53,54±3,47	9,91 (0,76)

This is the first study to test the efficacy of tDCS paired with MT in patients with neuropathic pain in the upper limb, to the best of our knowledge. The intervention in the active group proved to be effective, with significant benefits in the evaluated outcomes. Once the MT protocol was performed following the same parameters in both groups, it is inferred that the differences in results were due to tDCS (anodic vs. placebo), suggesting that anodic stimulation in M1 potentiated the effects of physical therapy in the active group, concerning previous studies that applied tDCS as an adjuvant to promote analgesia and quality of life<sup>5</sup>. By modulating the cortical activity, it impacts the synaptic plasticity and reorganization of the neuronal network<sup>6</sup>, and may contribute to central pain modulation, promoting a descending cascade of events, reducing hyperactivity in areas underlying chronic pain<sup>7</sup>. The placebo group also showed improvement in outcomes, probably due to MT, due to proven efficacy in pain modulation and quality of life in patients with chronic pain<sup>8,9</sup>. The feedback promoted would update the SNC induced by visual entry of movements of the compromised limb, covering the focus of pain in the brain, by promoting congruence between the efferent and afferent pathways and normalization of the cortical representation maps<sup>8,10</sup>. These findings should be viewed with caution, since he did not use neuroimaging techniques or computational modeling to control cortical alterations or peculiarities of neurophysiopathology, in addition to the lack of follow-up after closure and by the reduced sample.

**CONCLUSION:** It is inferred that twelve sessions of anodic tDCS on M1 combined with MT, have a modulating effect on the impact of pain and quality of life compared to simulated stimulation. tDCS can enhance the effects of MT on the control of neuropathic pain from TBPI, being a viable therapeutic option for these patients. Therefore, these findings encourage more studies involving multimodal therapies, to clarify the potential effectiveness of these techniques in other populations and chronic pain conditions.

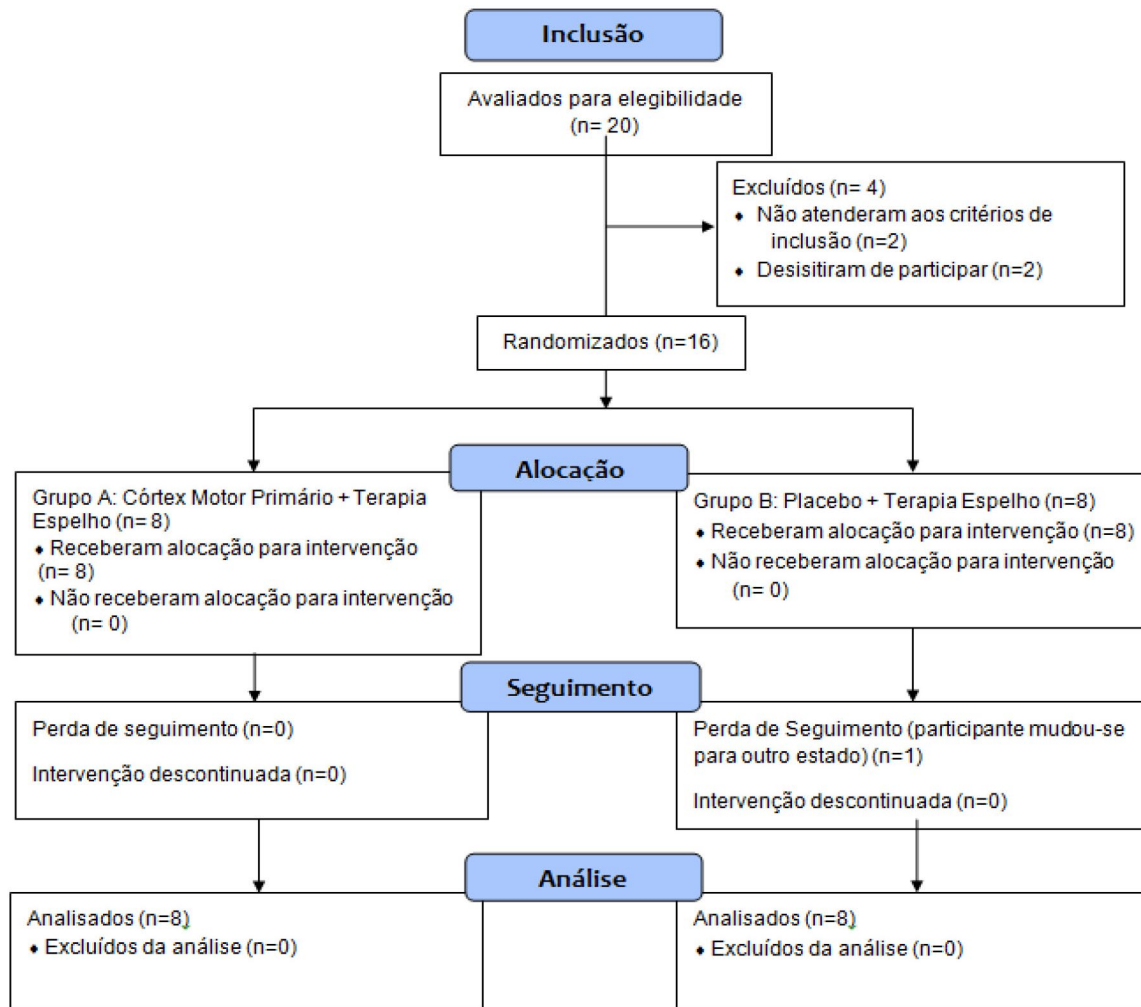
**KEYWORDS:** Transcranial direct current stimulation. Pain. Brachial plexopathy.

**INTRODUÇÃO:** A Lesão Traumática de Plexo Braquial (LTPB) é uma condição altamente complexa e incapacitante, ocasionando déficits motores, sensitivos, autonômicos, e, ainda, presença de dor, sobretudo do tipo neuropática, sendo refratária a tratamento clínico<sup>1</sup>. O acometimento das estruturas nervosas periféricas e/ou a avulsão de raízes da medula espinhal levam a desaferentação, promovendo alterações corticais e subcorticais, a partir das adaptações plásticas inadequadas no sistema nervoso central e periférico<sup>2</sup>. Assim, estratégias destinadas a modular as alterações plásticas desadaptativas e reorganização neural somatossensorial, podem ser abordagens terapêuticas valiosas<sup>3</sup>, destacando-se a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) e Terapia Espelho (TE). Ainda que existam evidências dos efeitos analgésicos dessas terapias em outras populações, não há estudos disponíveis que avaliem os efeitos sinérgicos em pacientes com dor neuropática devido à LTPB. O objetivo do estudo é avaliar a eficácia da ETCC associada a TE no tratamento desses pacientes. A hipótese adotada é que a ETCC poderá potencializar os efeitos da TE relacionados à analgesia, grau de incapacidade e qualidade de vida dos participantes. **MATERIAIS E MÉTODOS:** O estudo foi aprovado pelo CEP do Centro de Ciências da Saúde da UFPB sob o CAAE 20069619.5.0000.5188, com o protocolo registrado na plataforma ClinicalTrials.gov (NCT04385030), além do TCLE obtido dos participantes. Realizou-se um ensaio clínico piloto, placebo-controlado, duplo-cego e aleatorizado, em conformidade com as diretrizes CONSORT, conduzido no Laboratório de Estudos em Envelhecimento e Neurociências da referida instituição. Os participantes diagnosticados com dor neuropática após LTPB foram aleatoriamente alocados de forma oculta em dois grupos distintos: 1- ETCC ativa e TE; 2 - ETCC simulada e TE. Os avaliadores de desfecho e os pacientes foram cegos em relação aos procedimentos. Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de LTPB baseado em Diretrizes da Academia Americana de Neurologia<sup>4</sup>; Maiores de 18 anos; Pontuação 4 a 10

na Escala Visual Analógica; Dor persistente e refratária a tratamento clínico por no mínimo 3 meses. Excluíram-se os pacientes com distúrbios cognitivos, doenças concomitantes do sistema nervoso e contraindicações para ETCC. Realizou-se uma avaliação neurológica, coletando informações clínicas, sociodemográficas, anamnese e exame físico, com uma ficha de confecção própria. Os desfechos pretendidos relacionaram-se à incapacidade associada à dor, medida pelo questionário Inventário Breve de Dor (BPI), aferindo a gravidade da dor e sua interferência na habilidade para caminhar, atividades gerais, de trabalhar e executar atividades diárias, relacionamentos sociais, humor e sono. Além da qualidade de vida, por meio do Medical Outcomes Study 36 - short - form health survey (SF-36), avaliando 8 domínios: capacidade funcional; aspectos físicos; dor; estado geral de saúde; vitalidade; aspectos sociais e emocionais; saúde mental. Os instrumentos foram aplicados antes do tratamento (linha de base) e imediatamente após. Os pacientes também foram indagados a respeito dos efeitos adversos percebidos durante os atendimentos com neuroestimulação. O protocolo consistiu de 12 sessões, em 3 dias consecutivos na semana, por 4 semanas, aplicando-se ETCC simultaneamente à TE. Para a ETCC, utilizou-se o neuroestimulador TransCranial Technologies (Hong Kong, China), com 2.0 mA de intensidade e densidade de 0,05 A/m<sup>2</sup>, eletrodos e esponjas 5x7 cm umedecidos com soro fisiológico 0,9%. A duração foi de 30 minutos com estimulação anódica no córtex motor primário (M1 - 10/20 EEG system) contralateral ao membro superior acometido e eletrodo referência na região supraorbital contralateral. Na estimulação simulada, desligou-se a corrente após 30 segundos. Para a TE, uma plataforma retangular de 30x45 cm, com espelho acoplado

na lateral, posicionada de acordo com o lado comprometido do paciente, sendo instruído a observar o reflexo do membro saudável realizando os movimentos. Foram executados 12 exercícios: flexão e extensão de cotovelo, punho e dedos; prono-supinação; oponência dos dedos; preensão cilíndrica e esférica; pinça fina, exercícios de destreza manual e de empilhar, em duas séries de 10 repetições, com intervalos de 30 segundos entre séries e entre cada exercício. Na análise dos dados aplicou-se o princípio da análise por intenção de tratar. Testes inferenciais para medidas demográficas e clínicas foram realizados com base em testes t independentes para variáveis contínuas; e, testes qui-quadrado para categóricas. Devido ao pequeno tamanho da amostra, métodos estatísticos não paramétricos foram adotados. Para os desfechos foi utilizado o teste Mann-Whitney na comparação intergrupo (grupo ativo versus simulado) e teste de Wilcoxon na comparação intragrupo (tempo, linha de base versus endpoint). Os valores de p foram ajustados pelo método de Bonferroni e um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo. Para evitar diferenças na linha de base, usamos deltas ( $\Delta$ ) com base no cálculo das diferenças médias [(pós-teste- pré-teste) / pré-teste] para os desfechos. Os efeitos adversos foram analisados pela descrição de cada evento. **RESULTADOS:** Dezesesseis pacientes foram recrutados, sendo 8 alocados no grupo ativo e 8 no simulado (figura 1). Os efeitos adversos - vermelhidão e formigamento - apresentaram-se igualmente entre os grupos, nenhum deles descrevendo como seriamente desagradável. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os grupos em relação aos principais dados demográficos e clínicos na linha de base.

Figura 1. Fluxograma dos participantes do estudo



Com relação ao primeiro desfecho, ambos os grupos apresentaram redução dos escores no BPI na maioria dos domínios após a terapia, como demonstrado na Tabela 1. Em geral, o grupo ativo apresentou maior índice de melhora, quando comparado ao placebo, em seus valores endpoint, para os domínios atividade geral (U= 109,42; p = 0,04), humor (U= 87,29; p =0,04), sono (U= 98,67; p = 0,03), envolvimento com a vida (U= 94,28; p = 0,03) e relacionamentos (U= 121,37; p = 0,01).



**Tabela 1.** Escores de dor dos participantes no BPI

	Grupo Placebo			Grupo Ativo		
	Linha de base (Média±DP)	Fim do tratamento (Média±DP)	Diferença Mediana (Tamanho do efeito)	Linha de base (Média±DP)	Fim do tratamento (Média±DP)	Diferença Mediana (Tamanho do efeito)
Atividades gerais	7,40±1,95	6,05±1,22	1,32 (0,38)	7,38±2,13	4,20±1,92	3,26 (0,63)
Humor	5,70±1,05	4,28±1,29	1,45 (0,41)	6,07±0,15	4,14±1,87	1,96 (0,56)
Habilidade para trabalhar e executar tarefas diárias	1,00±2,24	1,65±2,18	0,67 (0,22)	2,50±1,63	2,34±1,49	0,16 (0,07)
Sono	6,80±1,35	5,13±1,25	1,69 (0,41)	7,13±2,95	3,54±1,89	3,62 (0,67)
Prazer de viver	3,01±2,48	2,29±1,54	0,70 (0,25)	4,10±1,51	1,84±0,41	2,27 (0,58)
Capacidade de se locomover	6,20±1,79	6,05±0,39	0,21 (0,09)	6,38±2,33	6,13±1,87	0,27 (0,11)
Relacionamento com os outros	2,40±1,36	1,38±0,54	1,05 (0,27)	2,25±1,81	1,09±0,28	1,18 (0,31)

Valores em negrito são significativamente diferentes do Pré-teste ( $p < 0.03$ ).

Fonte: As autoras (2020).

Quanto à qualidade de vida houve diferença nos escores após o tratamento, onde o desempenho do grupo ativo foi melhor comparado ao placebo ( $U = 73,96$ ,  $p = 0,01$ ). Além disso, observou-se uma diferença significativa na comparação intragrupo antes e após tratamento. Novamente, o grupo ativo apresentou maior índice de mudança, contudo a Tabela 2 mostra que ambos alcançaram aumento na qualidade de vida com expressivos tamanhos de efeito.

**Tabela 2.** Escores do SF-36

	Linha de base (Média±DP)	Fim do tratamento (Média±DP)	Diferença Mediana (Tamanho do efeito)
Ativo	41,09±7,26	57,7±5,14	16,29 (0,82)
Placebo	43,63±6,84	53,54±3,47	9,91 (0,76)

Valores em negrito são significativamente diferentes do Pré-teste ( $p < 0.03$ ).

Fonte: As autoras (2020).



Este é o primeiro estudo a testar a eficácia da ETCC emparelhada à TE em pacientes com dor neuropática em membro superior, até onde se tem conhecimento. A intervenção no grupo ativo se mostrou eficaz, com benefícios significativos nos desfechos avaliados. Uma vez que o protocolo de TE foi realizado seguindo os mesmos parâmetros em ambos os grupos, infere-se que as diferenças nos resultados foram devidas à ETCC (anódica vs. placebo), sugerindo que a estimulação anódica em M1 potencializou os efeitos da terapia física no grupo ativo, concernente com estudos prévios que aplicavam ETCC como adjuvante para promoção de analgesia e qualidade de vida<sup>5</sup>. Ao modular a atividade cortical, impacta a plasticidade sináptica e reorganização da rede neuronal<sup>6</sup>, podendo contribuir na modulação central da dor, promovendo uma cascata descendente de eventos, reduzindo a hiperatividade em áreas subjacentes à dor crônica<sup>7</sup>. O grupo placebo também apresentou melhora nos desfechos, provavelmente devido à TE, devido à eficácia comprovada na modulação da dor e qualidade de vida em pacientes com dor crônica<sup>8,9</sup>. O feedback promovido atualizaria o SNC induzido pela entrada visual de movimentos do membro comprometido, acobertando o foco de dor no cérebro, ao promover congruência entre as vias eferentes e aferentes e normalização dos mapas de representação cortical<sup>8,10</sup>. Esses achados devem ser vistos com cautela, já que não usou técnicas de neuroimagem ou modelagem computacional para controle de alterações corticais ou particularidades da neurofisiopatologia, além do não acompanhamento após encerramento e pela amostra reduzida. **CONCLUSÃO:** Infere-se que doze sessões de ETCC anódica sobre o M1 combinadas com TE, têm efeito modulador no impacto da dor e qualidade de vida em comparação à estimulação simulada. A ETCC pode potencializar os efeitos da TE no controle da dor neuropática advinda da LTPB, sendo opção terapêutica viável para estes pacientes. Logo, esses achados fomentam mais estudos envolvendo terapias multimodais, para esclarecer potencial eficácia dessas técnicas em outras populações e condições de dor crônica.

**PALAVRAS-CHAVE:** Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua. Dor Crônica. Neuropatias do Plexo Braquial.

## Authors' contributions

Carvalho CD and Ferreira CM were responsible for the study design and data analysis. Santos SF and Costa KV collected the data and checked the participants' clinical evaluation and eligibility. Carvalho CD and Andrade SMMS wrote or reviewed the study.

## Competing interests

No financial, legal or political competing interests with third parties (government, commercial, private foundation, etc.) were disclosed for any aspect of the submitted work (including but not limited to grants, data monitoring board, study design, manuscript preparation, statistical analysis, etc.).

## References

1. Ciaramitaro P, Mondelli M, Logullo F, Grimaldi S, Battiston B, Sard A, et al. Traumatic peripheral nerve injuries: epidemiological findings, neuropathic pain and quality of life in 158 patients. *J Peripher Nerv Syst.* 2010;15(2):120-7. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2010.00260.x>
2. Parry WCB. Pain in avulsion lesions of the brachial plexus. *Pain.* 1980;9(1):41-53. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(80\)90027-5](https://doi.org/10.1016/0304-3959(80)90027-5)
3. Soler MD, Kumru H, Pelayo R, Vidal J, Tormos JM, Fregni F, et al. Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain.* 2010;133(9):2565-77. <https://doi.org/10.1093/brain/awq184>
4. Ferrante MA, Wilbourn AJ. Electrodiagnostic approach to the patient with suspected brachial plexopathy. *Neurol Clin.* 2002;20(2):423-50. [https://doi.org/10.1016/S0733-8619\(01\)00007-X](https://doi.org/10.1016/S0733-8619(01)00007-X)
5. Mendonca ME, Simis M, Grecco LC, Battistella LR, Baptista AF, Fregni F. Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Aerobic Exercise to Optimize Analgesic Responses in Fibromyalgia: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:68. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00068>
6. Mendonça ME, Fregni F. Neuromodulação com estimulação cerebral não invasiva: aplicação no acidente vascular encefálico, doença de Parkinson e dor crônica. In: Assis RD, editor. *Condutas práticas em fisioterapia neurológica.* São Paulo: Manole; 2012.

7. Lang N, Siebner HR, Ward NS, Lee L, Nitsche MA, Paulus W, et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain?. *Eur J Neurosci.* 2005;22(2):495–504. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04233.x>

8. Moseley LG. Using visual illusion to reduce at-level neuropathic pain in paraplegia. *Pain.* 2007;130(3):294–8. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.01.007>

9. Finn SB, Perry BN, Clasing JE, Walters LS, Jarzombek SL, Curran S, et al. A Randomized, Controlled Trial of Mirror Therapy for Upper Extremity Phantom Limb Pain in Male Amputees. *Front Neurol.* 2017;8:267. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00267>

10. Ramachandran VS, Altschuler EL. The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain.* 2009;132(7):1693–710. <https://doi.org/10.1093/brain/awp135>