



Programa InovUERJ em colaboração com
UDA de Neurocirurgia e DCF/IBRAG



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO BIOMÉDICO

Título: Estudo dos Efeitos da Estimulação Elétrica por Corrente Contínua em Populações Patológicas com Alterações na Marcha.

Pesquisador Responsável: Pesquisador Responsável: Egas Caparelli Moniz de Aragão Dáquer, MD PhD

Instituição Sede: Hospital Universitário Pedro Ernesto / Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE/UERJ)

Local do Estudo: Laboratório de Estimulação Elétrica do Sistema Nervoso (LabEEL) e Cuidado Integral à Pessoa Idosa (CIPI, Policlínica Piquet Carneiro, UERJ)

Rio de Janeiro

2020

RESUMO

INTRODUÇÃO: A disfunção de marcha é causa de quedas em populações com disfunções neurológicas, psiquiátricas e em idosos. Alterações na excitabilidade e na conectividade do córtex têm sido associadas a uma variedade de desordens neurológicas que causam distúrbio cognitivo e disfunção da marcha. Neste contexto, a estimulação elétrica cerebral não invasiva (NIBS, do inglês: *non invasive brain stimulation*) por utilização de estimulação transcraniana por corrente contínua direta (tDCS, do inglês: *transcranial direct current stimulation*) e a estimulação magnética transcraniana (TMS, do inglês: *transcranial magnetic stimulation*) têm sido apontadas como uma ferramenta alternativa não apenas terapêutica, capaz de interferir com esses processos de maneira segura e com poucos efeitos adversos, como também de estudo fisiológico cerebral. **OBJETIVOS:** Estudar os efeitos neurofisiológicos da NIBS na excitabilidade do córtex nas redes intracorticais, na funcionalidade e na conectividade do cérebro. Assim como os efeitos clínicos nos desfechos motores, na marcha, mobilidade funcional, qualidade de vida e na cognição em indivíduos com doença psiquiátricas, neurológicas e/ou idosos. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo clínico longitudinal prospectivo, desenvolvido no Laboratório de Estimulação Elétrica do Sistema Nervoso (LabEEL) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) em parceria com a Unidade Docente Assistencial de Neurocirurgia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE, UERJ), Rio de Janeiro, Brasil. Serão recrutados sujeitos entre 18 e 80 anos, de ambos os gêneros, acometidos por doença psiquiátrica, doenças neurológicas e idosos. Serão excluídos aqueles que apresentarem quaisquer contraindicações para estimulação cerebral não invasiva. A sequência de condições experimentais será aleatoriamente ordenada e designada por sorteio na primeira sessão de estimulação. Cada indivíduo poderá ser submetido à sessão de tDCS (anódica, catódica ou placebo) e/ou TMS. Antes, durante e/ou após a intervenção, serão realizadas avaliações eletrofisiológicas e avaliações funcionais e neuropsicológicas.

Palavras-chave: estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua, estimulação magnética transcraniana, excitabilidade corticomotora, conectividade, eletrofisiologia, neuromodulação, cognição, disfunção de marcha, doenças neurológicas, doenças psiquiátricas e idosos.

1. INTRODUÇÃO

A marcha consiste em um conjunto de movimentos coordenados dos segmentos do corpo, envolvendo a interação entre influências externas, e processos internos, sendo efetuada pelo sistema musculoesquelético. A marcha normal é estável e ao mesmo tempo flexível, admitindo alterações na velocidade e manobras em diferentes terrenos.

Durante muito tempo, a marcha foi considerada um processo automático, envolvendo pouca ou nenhuma interferência cognitiva (McMahon, 1984; Perry, 1992), sendo largamente vista como um processo da extremidade inferior, controlada e regulada por um gerador central de (movimento) padronizado (CGP, do inglês: *Central Pattern Generator*). Estudos recentes, entretanto, demonstram que o ato de caminhar é controlado e definido por processos cognitivos supra-medulares envolvendo uma rede neural complexa que incorpora informações sensoriais com adaptações motoras que viabilizam a marcha tanto em circunstâncias mais desafiadoras, como também durante condições normais do dia a dia (Visser, 1983; Nakamura et al., 1996; O'Keeffe et al., 1996; Camicioli et al., 1997; Kluger et al., 1997; Sheridan et al., 2003).

As funções cognitivas estão envolvidas no controle motor quando as ações são intencionais, voluntárias ou direcionadas a objetivos, envolvendo percepção consciente e atenção concentrada (de Jong et al., 1996; Jahanshahi, 1998; Willingham, 1998; Badgaiyan, 2000).

Uma vez que um movimento se torna aprendido e rotineiro, a ativação ocorre em áreas do córtex predominantemente envolvidas com o controle motor como na área motora suplementar (SMA, do inglês: *supplementary motor area*) do lobo frontal, nas áreas sensório-motoras primárias, nos gânglios da base e no cerebelo.

Dependendo do contexto do movimento, a intenção envolverá a atividade de áreas de associação cognitiva, como o córtex pré-frontal dorso-lateral (DLPFC, do inglês: *dorsolateral prefrontal cortex*), o giro anterior do cíngulo, o giro parietal posterior, e os giros temporais médio e superior (de Jong et al., 1996 ; Gopher, 1996; Passingham, 1996; Jueptner et al., 1997; Jahanshahi, 1998; D'Esposito et al., 2000; Johansen-Berg e Matthews, 2002; Rowe et al., 2002). Durante a caminhada de rotina, os programas de movimento aprendidos anteriormente são modificados, se necessário,

de acordo com um fluxo contínuo de informações sensoriais de todas as modalidades de percepção. Isso permite a estabilidade do equilíbrio, postura e passada.

Apesar de haver evidências sugerindo que a rede de comportamento motor intencional consciente é separada do sistema para movimento automático, as áreas de associação cognitiva estão envolvidas em todas as partes do planejamento motor. O DLPFC codifica a meta ou plano de movimento e regula e controla o movimento. A SMA decide então a sequência de movimentos, após a chegada das informações provenientes das áreas posteriores de associação parietal e giros temporais superiores, e a transfere para o córtex motor primário enquanto ocorre o processamento subcortical simultâneo nos gânglios da base (armazenamento de programas motores a longo prazo) e no cerebelo (controle de tempo e adaptação). Em seguida, o plano motor é transferido para os interneurônios da medula espinhal, que é responsável pelo controle da ativação dos padrões de disparo muscular e, finalmente, pelos neurônios motores na medula anterior e nas junções neuromusculares (Mirelman et al., 2012).

Em condições de marcha mais difíceis, como quando se realiza outra tarefa simultaneamente, ou em situações de negociação com obstáculos, aumenta a demanda cognitiva e a dependência das funções cognitivas e da atenção (Snijders et al., 2007; Cohen et al., 2011). Na vigência de determinadas patologias neurológicas, mesmo o caminhar usual se torna uma tarefa extremamente demandante do ponto de vista cognitivo, equivalente às condições mais difíceis para pessoas normais, razão pela qual deficiências cognitivas também podem ocasionar problemas na marcha, como as quedas.

As vias locomotoras podem ser afetadas diferentemente em diferentes patologias. Por exemplo, na Doença de Parkinson (DP), as regiões dorsais do putamen são inicialmente envolvidas, gradualmente progredindo para as áreas ventrais (Kish et al., 1988; Bruck et al., 2006). Portanto, a via de controle cognitivo motor será inicialmente afetada em pacientes com DP, uma vez que, os ajustes posturais antecipatórios deficientes podem resultar em congelamento da marcha. Da mesma maneira, déficits no funcionamento cognitivo observados em pacientes idosos, especialmente deprimidos, e pacientes com comprometimento cognitivo leve ou Doença de Alzheimer podem ter o risco de queda aumentado.

Além disso, dado que múltiplas regiões cerebrais relacionadas com as funções motoras e cognitivas podem influenciar a locomoção funcional (Lee et al., 2019), este projeto pretende testar diferentes montagens para investigar a cognição e o sistema locomotor em diferentes patologias.

Estimulação Magnética Transcraniana

A estimulação magnética transcraniana (do inglês: *Transcranial Magnetic Stimulation*, TMS) é uma técnica de estimulação cerebral não invasiva que pode ser usada tanto como uma ferramenta investigativa de estados funcionais e plásticos do cérebro humano, quanto como uma opção de tratamento na prática clínica. (Groppa et al., 2012; Lefaucheur et al., 2014; Rossini et al., 2015; Baptista et al., 2019). Este foi originalmente desenvolvido como um estimulador de nervo periférico à distância (Barker et al., 1985). Seu fundamento consiste na utilização de uma bobina, cuja forma varia em função da focalidade e profundidade desejadas (Hallett, 2007; Cohen et al., 1990; Talebinejad, 2010), conectada a um capacitor através de um circuito elétrico e posicionada perpendicularmente sobre o couro cabeludo. Uma grande corrente flui transitoriamente produzindo um intenso campo magnético de até 2T (Tesla) num espaço de tempo de milissegundos sob a bobina. Mudanças rápidas no campo magnético induzem correntes elétricas nas estruturas condutoras proximais de acordo com a lei de Farady. Assim, o campo magnético atua como um transportador, fornecendo corrente elétrica às estruturas intracranianas (Barker et al., 1991).

A vantagem da técnica para fins clínicos é que os campos magnéticos nas frequências utilizadas atravessam as estruturas corporais sem atenuação significativa e, por conseguinte, a presença de estruturas com uma elevada resistência à corrente elétrica, tais como osso e gordura, não afetam a distribuição do campo magnético sob a bobina de estimulação. Assim, correntes elétricas induzidas no couro cabeludo são apenas um pouco superiores do que as induzidas na superfície do cérebro situado mais abaixo, sendo o processo virtualmente indolor (Hallett, 2011).

No mapeamento por nTMS (TMS neuronavegado), imagens anatômicas de ressonância magnética do crânio são empregadas para corrigir a localização, bem como a orientação do campo elétrico gerado pelo pulso de TMS à anatomia cortical daquele paciente (quando disponíveis). Empregando

técnicas de navegação estereotáxica, o movimento da bobina de TMS guia a localização do campo elétrico através das estruturas intracranianas. A quantificação simultânea do potencial evocado motor pela eletromiografia de superfície é empregada na identificação e verificação das representações das áreas motoras corticais da mesma maneira como usualmente realizado intra-operatoriamente com estimulação eletrocortical direta. Procedimentos análogos podem ser utilizados no córtex visual, somatossensitivo e nas áreas corticais de linguagem.

Sobre o córtex motor primário (M1), um pulso único ativa um conjunto de neurônios corticais e dispara um potencial evocado motor (*motor evoked potential*, MEP), que gera um sinal mioelétrico detectável pela eletromiografia de superfície (EMG). A análise do limiar para elicitar um potencial de ação motor e do MEP parecem refletir a integridade e a excitabilidade do trato corticoespinal, com repercussões no controle motor voluntário (Hallet, 2000). As respostas motoras evocadas pelo pulso único de TMS também podem ser empregadas no estudo da reorganização intracortical, bem como da restauração da via corticoespinal em resposta à lesão de um dado segmento corporal ou cerebral por meio do mapeamento das áreas de projeção de um músculo alvo em M1. Um aumento da representação da área motora e um aumento da amplitude do MEP mostram uma correlação positiva com a recuperação da função motora (Thickbroom et al., 2002). E da função cognitiva em doenças neurológicas (Jahanshahi & Rothwell, 2000).

Diversos paradigmas de estudo eletrofisiológico com TMS foram desenvolvidos para estudar as relações anatômicas e funcionais de conectividade cerebral intracorticais e inter-hemisféricas (Rossini et al., 2015).

Além do uso para fins de diagnóstico, o TMS também é empregado com propósito terapêutico, nesse caso é empregado o TMS de pulso repetitivo – rTMS. Os últimos anos têm testemunhado a consolidação da estimulação magnética transcraniana no tratamento de doenças neurológicas e comportamentais. A rTMS é uma técnica muito empregada, com estudos comprovando a eficácia no tratamento de diversas doenças neurológicas e psiquiátricas podendo ter efeitos duradouros (Mally et al., 2004; Boggio et al., 2010; Lefaucher et al., 2014; Perera et al., 2016; Baptista et al., 2019). O rTMS melhora desfechos cognitivos e de locomoção funcional em pacientes com Doença de Parkinson (Lefaucher et al., 2004; Fregni et al., 2004; Lomarev et al 2006; Del Olmo et al.,

2007). Todas essas técnicas de estimulação com TMS baseiam-se no fato de que a aplicação de um campo elétrico sobre o tecido nervoso interfere com a excitabilidade do tecido cerebral abaixo do crânio por meio da alteração do potencial de membrana do neurônio durante a estimulação. Evidências farmacológicas indicam que o efeito observado após cessada a estimulação se deve a alterações tardias induzidas através de interferência com mecanismos sinápticos de plasticidade (Bindman et al., 1964; Gartside, 1968; Stagg e Nitsche, 2011).

Estimulação Elétrica Transcraniana por Corrente Contínua

A estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS, do Inglês *Transcranial Direct Current Stimulation*) é um tipo de estimulação cerebral não-invasiva capaz de modular a excitabilidade de neurônios corticais com efeitos polaridade dependente (Nitsche & Paulus, 2000). Enquanto o pólo anódico promove um aumento da excitabilidade neuronal na região estimulada. O catodo produz um efeito oposto (Nitsche & Paulus, 2000). Estudos em neurônios individuais demonstraram que a corrente elétrica não ativa o neurônio diretamente, mas altera sua excitabilidade e frequência de disparo, e modula o potencial de membrana ao longo de seu eixo (Bikson et al., 2006).

Com limites de segurança bem estabelecidos pela pesquisa básica e clínica (McCreery et al., 1990; Nitsche et al., 2003; Yuen et al., 1981), a tDCS requer uma corrente elétrica de baixa intensidade (1-4 mA) para induzir seus efeitos neuromodulatórios, com duração de até 90 minutos após o término de uma única sessão de estimulação (Nitsche & Paulus, 2000, 2001). Os mecanismos subjacentes são atribuídos a mecanismos plásticos similares à potenciação e à depressão de longa duração (Trepel & Racine, 1998; Froc et al., 2000), devidos à modulação de receptores excitatórios glutamatérgicos (Liebetanz et al., 2002; Nitsche et al., 2003), bem como de receptores inibitórios GABAérgicos (Nitsche et al., 2004) respectivamente.

Atualmente, já se demonstrou o efeito benéfico da tDCS em diversas doenças neurológicas tais como AVC (Fregni et al., 2005; Hummel et al., 2005) e epilepsia (Fregni et al., 2006), ou doenças psiquiátricas, como depressão crônica (Boggio et al., 2008) e dependência de drogas (Fregni et al., 2008), bem como síndromes de dor crônica como fibromialgia e traumatismo raquimedular (Fregni

et al., 2006, Baptista et al., 2019). Alguns fármacos são relevantes para o aumento dos efeitos da plasticidade pós-tDCS como a Levodopa, a Rivastigmina (Kuo, Grosch Fregni, Paulus & Nitsche, 2007), e o Citalopram (Nitsche et al., 2009). Sendo estas medicações comuns na clínica de psiquiatria e/ou neurologia, o tDCS pode ser associado e potencializado pela medicação do paciente.

2. HIPÓTESE

Nossa hipótese é que a estimulação cerebral não invasiva com tDCS e/ou TMS pode melhorar o padrão da marcha, além de outros desfechos cognitivos e eletrofisiológicos em diversas condições neurológicas e psiquiátricas.

3. OBJETIVO PRIMÁRIO

Investigar os efeitos das intervenções utilizando estimulação cerebral não invasiva sobre a eletrofisiologia cerebral, a marcha, a mobilidade funcional, a cognição, e a qualidade de vida em indivíduos com doenças neurológicas, psiquiátricas e idosos.

4. METODOLOGIA

Este é um estudo clínico longitudinal prospectivo, desenvolvido no Laboratório de Estimulação Elétrica do Sistema Nervoso (LabEEL) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) em parceria com a Unidade Docente Assistencial de Neurocirurgia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE, UERJ).

Todos os participantes deverão passar previamente pela triagem no LabEEL e sua participação estará condicionada à assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) previamente aprovado pelo SISNEP e pelo CEP-HUPE. Os participantes incluídos no estudo terão a sequência de intervenção randomizada.

Após triagem e assinatura do TCLE, os participantes que dispuserem de exame de imagem de ressonância magnética (MRI) terão este exame utilizado *a posteriori* com a finalidade de fazer o correio da MRI com o sistema de neuronavegação para posicionamento preciso dos instrumentos de neuromodulação. As visitas serão agendadas e terão duração estimada de 2 (duas) horas cada, para realização do protocolo de intervenção e de avaliação eletrofisiológica (dependendo do grupo experimental).

Serão recrutados pacientes de acordo com os critérios de inclusão e exclusão (vide a seguir), com condições clínicas passíveis de receber estimulação cerebral não invasiva para fins de tratamento de distúrbios da marcha, cognição e/ou diminuição da mobilidade funcional. Incluem-se entre as doenças passíveis de tratamento Doença de Parkinson, acidente vascular encefálico, Coreia de Huntington, epilepsia, mielopatias, distonia, depressão além de idosos.

Os pacientes serão selecionados entre a casuística do serviço de Neurocirurgia do HUPE e em outros serviços do HUPE. Adicionalmente, serão também recrutados pacientes que se apresentarem espontaneamente a partir da divulgação do projeto por cartazes afixados nas dependências da UERJ e HUPE, bem como por canais de mídia social do laboratório.

4.1 Intervenção

O participante será alocado em um dos grupos de intervenção com estimulação elétrica cortical não invasiva (ANODO ou CATODO ou PLACEBO) ou estimulação magnética transcraniana, conforme randomização. A intensidade de corrente do estimulador transcraniano (Soterix Medical Inc, NY, USA) será configurada de acordo com os limites de tolerância e segurança da técnica (Antal et al., 2017; Lefaucheur et al., 2017).

4.2 Desenho Experimental

O desenho experimental consiste basicamente na coleta das medidas de desfecho antes, durante e após a intervenção (com variações dependendo do grupo experimental/doença).

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Idade ≥ 18 anos e < 80 anos;
- Ambos os sexos;
- Portadores de doença neurológica, psiquiátrica e/ou idosos;

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Intolerância aos posicionamentos e atividades solicitadas durante o experimento;
- Contraindicações para técnicas de estimulação cerebral não-invasiva:
 - Presença de lesões cutâneas no sítio da estimulação;
 - Presença de implante elétrico, magnético ou ativado mecanicamente (incluindo marca-passo cardíaco, grampo vascular intracerebral, ou qualquer outro sistema de suporte eletricamente sensível);
 - Presença de implante metálico cefálico;
 - História de neurocirurgia.

7. RISCOS

TMS: A TMS é uma técnica segura e indolor, utilizada neste estudo como uma ferramenta de avaliação do sistema nervoso central. Durante o exame, a TMS pode causar espasmos musculares no couro cabeludo ou na face e também pode causar pequenos movimentos dos membros que estão sendo estimulados. Por exemplo, quando estimulamos a área cortical motora do braço, os músculos se contraem e um pequeno movimento do braço ou do dedo pode ser sentido / visto. Técnicas de pulso único e pulso pareado, como as propostas no presente estudo, são eficazes na produção de excitabilidade quando aplicada isoladamente e tem sido usada rotineiramente em todo o mundo em populações saudáveis e doentes (Curra et al., 2002; Rossini et al., 1999). O presente protocolo está dentro das diretrizes de segurança recomendadas para aplicação de TMS (Groppa et al., 2012; Rossini et al., 2015), portanto, as complicações são altamente improváveis.

tDCS: Os limites de segurança da tDCS são bem estabelecidos pela pesquisa básica, que investigou danos potenciais ao tecido neural, bem como por estudos em seres humanos (McCreery et al., 1990;

Nitsche et al., 2003; Yuen et al., 1981). A segurança desta técnica foi abordada e testada por vários pesquisadores (Fregni et al., 2005; Iyer et al., 2005; Nitsche et al., 2003, 2004), que concluíram que a tDCS, aplicada de maneira semelhante ao nosso protocolo proposto, induz apenas efeitos cognitivos/motores temporários e nenhum efeito colateral negativo. Centenas de participantes passaram por sessões com tDCS e nenhum efeito indesejável ou duradouro foi relatado, assim como nenhum dos participantes abandonou um estudo por desconforto (Nitsche et al., 2003). Iyer e colaboradores (2005) realizaram um estudo de segurança sobre tDCS, investigando sessões de 20 minutos de estimulação de corrente de 1 mA e 2 mA com controles saudáveis (n = 103). Nenhum efeito negativo foi identificado. Nitsche e colegas (2004) não encontraram mudanças estruturais mensuráveis no tecido cerebral devido à tDCS. Assim, um corpo crescente de pesquisas de diferentes laboratórios mostrou que a tDCS é uma técnica segura e indolor para modular a excitabilidade neural, com efeitos mensuráveis, mas apenas transitórios.

Diretrizes sobre aspectos éticos, segurança e aplicabilidade das técnicas de estimulação não invasiva do sistema nervoso, tanto para fins de pesquisa científica quanto terapêutica, são constantemente revisadas (Groppa et al., 2012; Lefaucheur et al. 2014, 2017; Rossini et al., 2015). Todas as diretrizes recomendadas para a administração segura de TMS e tDCS serão rigorosamente respeitadas. Ademais, os investigadores responsáveis pelo estudo têm um registro de 100% de segurança para aplicação de TMS e tDCS em populações saudáveis e pacientes.

Quando houver contraindicações à exposição às técnicas, o sujeito será excluído do estudo. Caso o participante apresente desconforto e deseje interromper o teste, este será prontamente atendido. O sujeito também poderá se retirar do estudo a qualquer momento e por qualquer razão sem qualquer prejuízo ao indivíduo.

8. BENEFÍCIOS

Os pacientes recrutados terão seus casos reavaliados pelos pesquisadores e receberão um retorno sobre sua condição funcional. Adicionalmente, existe uma grande possibilidade de os tratamentos propostos representarem uma opção terapêutica positiva para suas condições.

9. METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS

Cálculo amostral

O tamanho da amostra será calculado de forma que fique estabelecido um poder de 90% e um alfa de 0,05 bicaudal. Após o tratamento dos 10 primeiros participantes para cada grupo experimental, um estatístico independente ao estudo abrirá os dados e relatará a variância observada no desfecho primário. Este dado será empregado para calcular um valor mais confiável da estimativa da magnitude do efeito.

Análise dos dados

A normalidade dos dados será testada a partir do teste W de Shapiro-Wilk. Para dados com distribuição normal, os valores serão compilados como médias e desvios-padrões da média e serão realizadas análises de variância (ANOVA) apropriadas. Sempre que interações significativas entre os fatores forem encontrados, serão realizadas ANOVAs apropriadas de menor ordem, seguidas pelas análises comparativas post-hoc. Para dados não-paramétricos, medianas e faixas de percentil (25% e 75%) serão então relatados. A análise de variância destes dados será realizada pelo teste de Friedman. Interações significativas serão analisadas pelo teste de Wilcoxon e as correlações serão verificadas pelo coeficiente de correlação de Spearman.

10. DESFECHO PRIMÁRIO

Parâmetros motores, comportamentais e eletrofisiológicos da estimulação cerebral não invasiva em pacientes com doenças neurológicas, psiquiátricas e/ou idosos.

10.1. Medidas de Desfecho

10.1.1. Mapeamento cerebral por TMS neuronavegada

Para pacientes que dispuserem de exames de ressonância magnética, um sistema de corregristo por TMS navegada (Brainsight® TMS, Rogue Resolutions, UK) será empregado visando delimitar as regiões corticais estudadas durante as avaliações neurofisiológicas e também para a estimulação transcraniana. Para tanto, utilizaremos as imagens oriundas do exame de ressonância magnética de cada participante.

10.1.2. TMS de pulso único e pulso pareado

As medidas de funcionalidade e conectividade de vias corticomotoras e redes intra- e intercorticais com TMS, pulso único ou pareado, serão realizadas por meio do estimulador magnético transcraniano. Os pulsos eletromagnéticos serão aplicados no escalpo dos sujeitos.

O sinal de eletromiográfica de superfície (SEMG) será adquirido simultaneamente em todas as etapas da avaliação eletrofisiológica para visualização do MEP em tempo real. A atividade da SEMG dos músculos de interesse será coletada em cada estimulação (Brainsight® TMS, Rogue Resolutions, UK) e o sinal eletromiográfico será amplificado, digitalizado e registrado para análise *offline*.

4.2.3. Eletroencefalografia

Para registro e análise da conectividade cortical dinâmica, será utilizado um sistema eletroencefalográfico de alta densidade (64 ou 128 canais), que nos permitirá realizar um estudo funcional com alta resolução temporal.

10.1.4. Espectroscopia no Infravermelho Próximo (NIRS, Near Infrared Spectroscopy)

A Espectroscopia no Infravermelho Próxima (NIRS, *Near Infrared Spectroscopy*) é um instrumento não invasivo e inócuo que permite a obtenção de mapas de ativação cortical com precisão espacial. O NIRS registra a resposta BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) de forma simples e portátil, a partir de receptores sensíveis à luz no espectro do infravermelho que captam o sinal emitido por emissores acoplados ao próprio receptor. A dupla emissor/receptor é inserida em touca apropriada, que também admite eletrodos de EEG (assim possibilitando registros simultâneos) e permite corregrar a atividade cerebral funcional espacial (NIRS) e dinâmica (EEG).

10.1.5. Avaliação cinético-funcional

Para avaliação dos efeitos da NIRS sobre a função motora, serão utilizados testes específicos com adaptação transcultural e/ou escalas padronizadas, traduzidas e validadas para o Português do Brasil para a função de interesse (p.ex.: para a análise objetiva/quantitativa da marcha, o sistema GAITRite®).

10.1.6. Avaliação de performance funcional e física

Para avaliar a competência motora, serão empregados procedimentos padronizados de desempenho motor (teste motores).

10.1.7. Avaliação Comportamental

Serão aplicados testes e/ou escalas psiquiátricas e neuropsicológicas, para detecção e avaliação da magnitude dos efeitos da intervenção proposta em funções neuropsicológicas.

10.1.8. Avaliação qualidade de vida e de independência funcional

Serão aplicadas escalas ou testes para detecção e avaliação da magnitude dos efeitos da intervenção proposta sobre a qualidade de vida e independência funcional.

11. EQUIPE DO PROJETO

Coordenador

Prof. Dr. Egas Caparelli Moniz de Aragão Dáquer

Participantes

Ana Heloisa de Medeiros

Elington Lannes

Flavio Nigri

Marcelo Heitor Ferreira Mendes

Mariana Spitz

Assistente de Pesquisa

Samara Marchon Détes

Alunos de graduação e pós-graduação

Adriane Manhães

Alessandra Sayão

Dartcléia Moura

Sidário Malheiros Jr.

Ulla Werneck

Pedro Henrique Ferreira Pinto

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Antal A et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol.* 2017; 128(9): 1774-1809.
- Baptista, A. F., Fernandes, A. M. B. L., Sá, K. N., Okano, A. H., Brunoni, A. R., Lara-Solares, A., ... de Andrade, D. C. (2019). Latin American and Caribbean consensus on noninvasive central nervous system neuromodulation for chronic pain management (LAC2-NIN-CP). *PAIN Reports*, 4(1), e692. doi:10.1097/pr9.0000000000000692
- Barker, A.T., Jalinous, R., Freeston, I.L., 1985. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1, 1106–1107.
- Barker, A. T. (1991). An Introduction to the Basic Principles of Magnetic Nerve Stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 8(1), 26–37. doi:10.1097/00004691-199101000-00005.
- Bikson, M., Radman, T., & Datta, A. (2006). Rational modulation of neuronal processing with applied electric fields. 2006 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. doi:10.1109/iembs.2006.259548
- Bindman b., Lippoldand O J., Redfearn J. W. T. Relation Between The Size and Form of Potentials Evoked by Sensory Stimulation and The Back- Ground Electrical Activity in The Cerebral Cortex of The Rat. *J. Physiol.* (1964), 171, pp. 1-25
- Boggio, P. S., Rigonatti, S. P., Ribeiro, R. B., Myczkowski, M. L., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2008). A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(2), 249–254. doi:10.1017/s1461145707007833
- Boggio PS, Rocha M, Oliveira MO, Fecteau S, Cohen RB, Campanhã C et al. Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(8):992-9. doi:10.4088/JCP.08m04638blu
- Bruck A, Aalto S, Nurmi E et al. (2006). Striatal subregional 6-[18F]fluoro-L-dopa uptake in early Parkinson's disease: a two-year follow-up study. *Mov Disord* 21: 958–963.
- Camicioli R, Howieson D, Lehman S et al. (1997). Talking while walking: the effect of a dual task in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 48: 955–958.
- Chen R, Lozano AM, Ashby P. Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings. *Exp Brain Res* 1999b;128:539–42.
- Cohen, L.G., Roth, B.J., Nilsson, J., Dang, N., Panizza, M., Bandinelli, S., Friauf, W., Hallett, M., 1990. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 75, 350–357.
- Cohen RG, Nutt JG, Horak FB (2011). Errors in postural preparation lead to increased choice reaction times for step initiation in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 66: 705–713. Cohen, L.G., Roth, B.J., Nilsson, J., Dang, N., Panizza, M., Bandinelli, S., Friauf, W., Hallett, M., 1990. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 75, 350–357.
- Curra, A., Modugno, N., Inghilleri, M., Manfredi, M., Hallett, M., & Berardelli, A. (2002). Transcranial magnetic stimulation techniques in clinical investigation. *Neurology*, 59(12), 1851–1859. doi:10.1212/01.wnl.0000038744.30298.d4
- D'Esposito M, Ballard D, Zarahn E et al. (2000). The role of prefrontal cortex in sensory memory and motor preparation: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 11: 400–408.
- de Jong BM, van Zomer AH, Willemsen AT et al. (1996). Brain activity related to serial cognitive performance resembles circuitry of higher order motor control. *Exp Brain Res* 109: 136–140.

- Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(8):1171–4.
- Fregni, F., Thome-Souza, S., Nitsche, M. A., Freedman, S. D., Valente, K. D., & Pascual-Leone, A. (2006). A Controlled Clinical Trial of Cathodal DC Polarization in Patients with Refractory Epilepsy. *Epilepsia*, 47(2), 335–342. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00426.x
- Fregni, F., Orsati, F., Pedrosa, W., Fecteau, S., Tome, F. A. M., Nitsche, M. A., Boggio, P. S. (2008). Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite*, 51(1), 34–41. doi:10.1016/j.appet.2007.09.016
- Fisher, K. M., Zaaami, B., & Baker, S. N. (2012). Reticular formation responses to magnetic brain stimulation of primary motor cortex. *The Journal of Physiology*, 590(16), 4045–4060. doi:10.1113/jphysiol.2011.226209
- Froc, D. J., Chapman, C. A., Trepel, C., & Racine, R. J. (2000). Long-Term Depression and Depotentiation in the Sensorimotor Cortex of the Freely Moving Rat. *The Journal of Neuroscience*, 20(1), 438–445. doi:10.1523/jneurosci.20-01-00438.2000
- Gartside IB. Mechanisms of Sustained Increases of Firing Rate of Neurones in the Rat Cerebral Cortex after Polarization: Role of Protein Synthesis. *Nature* volume 220, pages383–384(1968).
- Gopher D (1996). Attention control: explorations of the work of an executive controller. *Brain Res Cogn Brain Res* 5: 23–38.
- Groppa, S., Oliviero, A., Eisen, A., Quartarone, A., Cohen, L. G., Mall, V., Siebner, H. R. (2012). A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology*, 123(5), 858–882. doi:10.1016/j.clinph.2012.01.010
- Handbook of Clinical Neurology, Vol. 159 (3rd series) Balance, Gait, and Falls
B.L. Day and S.R. Lord, Editors <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63916-5.00007-0> Copyright
© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved
- Hallett, M., 2000. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 406, 147–150.
- Hallett, M. (2007). *Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer*. *Neuron*, 55(2), 187–199. doi:10.1016/j.neuron.2007.06.026
- Hallett, M. (2011). Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiology of Disease*, 42(2), 177–184. doi:10.1016/j.nbd.2010.08.025
- Hummel, F. (2005). Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain*, 128(3), 490–499. doi:10.1093/brain/awh369
- Iyer, M. B., Mattu, U., Grafman, J., Lomarev, M., Sato, S., & Wassermann, E. M. (2005). Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*, 64(5), 872–875. doi:10.1212/01.wnl.0000152986.07469.e9
- Jahanshahi M, Jenkins IH, Brown RG et al. (1995). Self- initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain* 118: 913–933.
- Jahanshahi, M., & Rothwell, J. (2000). Transcranial magnetic stimulation studies of cognition: an emerging field. *Experimental Brain Research*, 131(1), 1–9. doi:10.1007/s002219900224
- Johansen-Berg H, Matthews PM (2002). Attention to movement modulates activity in sensori-motor areas, including primary motor cortex. *Exp Brain Res* 142: 13–24.
- Jueptner M, Stephan KM, Frith CD et al. (1997b). Anatomy of motor learning. I. Frontal cortex and attention to action. *J Neurophysiol* 77: 1313–1324.
- Kamble, N., Netravathi, M., Nagaraju, B. C., Lenka, A., Kumar, K., Sowmya, V., ... Pal, P. K. (2018). Evaluation of Cognition and Cortical Excitability in Huntington's Disease. *Canadian*

- Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O (1988). Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med* 318: 876–880.
- Kluger A, Gianutsos JG, Golomb J et al. (1997). Patterns of motor impairment in normal aging, mild cognitive decline, and early Alzheimer's disease. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 52: 28–39.
- Kuo, M.-F., Grosch, J., Fregni, F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2007). Focusing Effect of Acetylcholine on Neuroplasticity in the Human Motor Cortex. *Journal of Neuroscience*, 27(52), 14442–14447.[doi:10.1523/jneurosci.4104-07.2007](https://doi.org/10.1523/jneurosci.4104-07.2007)
- Lee KL, Ahn SJ, Shin YM, Kang M and Cauraugh JH. Does transcranial direct current stimulation improve functional locomotion in people with Parkinson's disease? A systematic review and meta-analysis. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* (2019) 16:84 <https://doi.org/10.1186/s12984-019-0562-4>
- Liebetanz, D. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, 125(10), 2238–2247. [doi:10.1093/brain/awf238](https://doi.org/10.1093/brain/awf238)
- Lefaucheur, J.-P., Drouot, X., Von Raison, F., Ménard-Lefaucheur, I., Cesaro, P., & Nguyen, J.-P. (2004). Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, 115(11), 2530–2541.[doi:10.1016/j.clinph.2004.05.025](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.05.025)
- Lefaucheur, J.-P., Ménard-Lefaucheur, I., Maison, P., Baudic, S., Cesaro, P., Peschanski, M., & Bachoud-Lévi, A.-C. (2006). Electrophysiological deterioration over time in patients with Huntington's disease. *Movement Disorders*, 21(9), 1350–1354. [doi:10.1002/mds.20966](https://doi.org/10.1002/mds.20966)
- Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, 125(11), 2150–2206.[doi:10.1016/j.clinph.2014.05.021](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021)
- Lefaucheur, J.-P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., ... Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56–92. [doi:10.1016/j.clinph.2016.10.087](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087)
- Lomarev MP, Kanchana S, Bara-Jimenez W, Iyer M, Wassermann EM, Hallett M. Placebo-controlled study of rTMS for the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:325–331.
- Mally J, Farkas R, Tothfalusi L, et al. Long-term follow-up study with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in Parkinson's disease. *Brain Res Bull* 2004;64(3):259–63.
- McCreery DB, Agnew WF, Yuen TG, Bullara L. Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng* 1990;37:996–1001.
- McMahon TA (1984). *Muscles, reflexes, and locomotion*, Princeton University Press, Princeton, NJ.
- Mirelman A, Herman T, Brozgov M et al. (2012). Executive function and falls in older adults: new findings from a five-year prospective study link fall risk to cognition. *PLoS One* 7: e40297 available from: [PM:22768271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22768271/).
- Munchau A, Bloem BR, Irlbacher K, Trimble MR, Rothwell JC. Functional connectivity of human premotor and motor cortex explored with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci*. 2002;22:554–61
- Nakamura T, Meguro K, Sasaki H (1996). Relationship between falls and stride length variability in senile dementia of the Alzheimer type. *Gerontology* 42: 108–113.

- O'Keeffe ST, Kazeem H, Philpott RM et al. (1996). Gait disturbance in Alzheimer's disease: a clinical study. *Age Ageing* 25: 313–316.
- Nakamura, M., Bekki, M., Miura, Y., Itatani, M., & Jie, L. X. (2019). Cerebellar Transcranial Magnetic Stimulation Improves Ataxia in Minamata Disease. *Case Reports in Neurology*, 167–172. doi:10.1159/000500241
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527(3), 633–639. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x
- Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001; 57:1899 – 901.
- Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell J, Paulus W. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophys* 2003;114:600–4.
- Nitsche, M. A., Niehaus, L., Hoffmann, K. T., Hengst, S., Liebetanz, D., Paulus, W., & Meyer, B.-U. (2004). MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clinical Neurophysiology*, 115(10), 2419–2423. doi:10.1016/j.clinph.2004.05.001
- Nitsche, M. A., Roth, A., Kuo, M.-F., Fischer, A. K., Liebetanz, D., Lang, N., ... Paulus, W. (2007). Timing-Dependent Modulation of Associative Plasticity by General Network Excitability in the Human Motor Cortex. *Journal of Neuroscience*, 27(14), 3807–3812. doi:10.1523/jneurosci.5348-06.2007
- Nitsche, M. A., Kuo, M.-F., Karrasch, R., Wächter, B., Liebetanz, D., & Paulus, W. (2009). Serotonin Affects Transcranial Direct Current–Induced Neuroplasticity in Humans. *Biological Psychiatry*, 66(5), 503–508. doi:10.1016/j.biopsych.2009.03.022
- Passingham RE (1996). Attention to action. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351: 1473–1479.
- Perera, T., George, M. S., Grammer, G., Janicak, P. G., Pascual-Leone, A., & Wirecki, T. S. (2016). The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimulation*, 9(3), 336–346. doi:10.1016/j.brs.2016.03.010
- Perry J (1992). Gait analysis: normal and pathological function, SLACK, Thorofare, NJ.
- Rowe J, Friston K, Frackowiak R et al. (2002). Attention to action: specific modulation of corticocortical interactions in humans. *Neuroimage* 17: 988–998.
- Rossini, P. M., Barker, A. T., Berardelli, A., Caramia, M. D., Caruso, G., Cracco, R. Q., ... Tomberg, C. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91(2), 79–92. doi:10.1016/0013-4694(94)90029-9
- Rossini, P. M., Burke, D., Chen, R., Cohen, L. G., Daskalakis, Z., Di Iorio, R., ... Ziemann, U. (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical Neurophysiology*, 126(6), 1071–1107. doi:10.1016/j.clinph.2015.02.001
- Sheridan PL, Solomont J, Kowall N et al. (2003). Influence of executive function on locomotor function: divided attention increases gait variability in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 51: 1633–1637.
- Snijders AH, van de Warrenbuerg BP, Giladi N et al. (2007). Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. *Lancet Neurol* 6: 63–74.
- Stagg, C. J., Antal, A., & Nitsche, M. A. (2018). Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation. *The Journal of ECT*, 1. doi:10.1097/yc.0000000000000510

- Talebinejad M. and Musallam S. Effects of TMS Coil Geometry on Stimulation Specificity. 32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS Buenos Aires, Argentina, August 31 - September 4, 2010
- Trepel, C. (1998). Long-term potentiation in the neocortex of the adult, freely moving rat. *Cerebral Cortex*, 8(8), 719–729. doi:10.1093/cercor/8.8.719
- Thickbroom, G. W., Byrnes, M. L., Archer, S. A., & Mastaglia, F. L. (2002). Motor outcome after subcortical stroke: MEPs correlate with hand strength but not dexterity. *Clinical Neurophysiology*, 113(12), 2025–2029. doi:10.1016/s1388-2457(02)00318-8
- Visser H (1983). Gait and balance in senile dementia of Alzheimer's type. *Age Ageing* 12: 296–301.
- Willingham DB (1998). A neuropsychological theory of motor skill learning. *Psychol Rev* 105: 558–584.
- Yuen, T. G. H., Agnew, W. F., Bullara, L. A., Jacques, S., & McCreery, D. B. (1981). Histological Evaluation of Neural Damage from Electrical Stimulation. *Neurosurgery*, 9(3), 292–299. doi:10.1227/00006123-198109000-00013