

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE PSICOLOGIA

PAULO SÉRGIO BOGGIO

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR
CORRENTE CONTÍNUA SOBRE MEMÓRIA OPERACIONAL E
CONTROLE MOTOR**

SÃO PAULO
2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catálogo na publicação
Serviço de Biblioteca e Documentação
Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo

Boggio, Paulo Sérgio.

Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre memória operacional e controle motor / Paulo Sérgio Boggio; orientadora Maria Teresa Araujo Silva. -- São Paulo, 2006.

123 p.

Tese (Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Psicologia. Área de Concentração: Neurociências e Comportamento) – Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo.

1. Doença de Parkinson 2. Estimulação transcraniana por corrente contínua 3. Acidente vascular 4. Neuropsicologia 5. Memória operacional 6. Controle motor I. Título.

QP360

PAULO SÉRGIO BOGGIO

**Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre
memória operacional e controle motor**

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Neurociências e Comportamento

Área de concentração: Neurociências e
Comportamento

Orientadora: Profa.Dra. Maria Teresa Araujo Silva

São Paulo
2006

FOLHA DE APROVAÇÃO

Paulo Sérgio Boggio
Efeitos da estimulação transcraniana
por corrente contínua sobre memória
operacional e controle motor

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Neurociências e Comportamento

Área de concentração: Neurociências e
Comportamento
Orientadora: Profa.Dra. Maria Teresa Araujo Silva

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof.Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

À Aline, pela eterna construção do
nosso amor que agora está
materializada na pequena e amada
Letícia.

AGRADECIMENTOS

São inúmeras as pessoas as quais sou profundamente grato. Entre elas, agradeço:

Aos meus pais pelo apoio incondicional e carinho. Além disso, esse trabalho não sairia sem a ajuda técnica de meu pai, presente em todos os momentos em que foi solicitado, sempre com novas idéias e discussões.

À Profa. Dra. Maria Teresa Araujo Silva, por continuar me orientando no doutorado, e por ter uma visão abrangente e integrativa de ciência, necessária para o desenvolvimento de novas idéias. Além disso, pelo carinho e amizade desenvolvidos desde os primeiros momentos do mestrado.

Ao Dr. Felipe Fregni, por uma parceria inestimável em pesquisa e pela sólida amizade construída sobre uma base de trabalho em projetos criativos e desafiadores.

Ao Dr. Sérgio Paulo Rigonatti pelo decisivo apoio e criação de condições para o desenvolvimento de importantes etapas deste trabalho.

À Profa. Dra. Dora Selma Fix Ventura, pelas valiosas contribuições no momento da qualificação e por servir como um modelo de pioneirismo nas Neurociências no Brasil.

Ao Prof. Dr. Elizeu Coutinho de Macedo, por inúmeras discussões sobre Neuropsicologia, por um apoio fundamental em momentos decisivos e por uma recente, mas longa amizade.

À Bárbara Bonetti, por sua dedicação incondicional; seu envolvimento na organização dos estudos foi vital para concretização dos mesmos. E por uma amizade muito gratificante.

À Profa. Dra. Beatriz Regina Pereira Saeta, por me apoiar e criar condições de trabalho e pesquisa necessárias para a conclusão desta tese de doutorado e para tantos outros trabalhos a serem desenvolvidos.

A todos os colegas da Universidade Presbiteriana Mackenzie, pelo apoio durante todo o processo de elaboração desta tese.

Aos alunos de Psicologia do Mackenzie e da USP, pelo envolvimento, geração de discussões e manutenção de um fluxo de novas idéias em pesquisa.

A todos os voluntários e pacientes, por participarem dos estudos sendo verdadeiros parceiros na busca por novas possibilidades de intervenção.

À minha querida Aline, pela eterna caminhada...

À recém-chegada Letícia, por trazer uma alegria inimaginável.

“Aceder à ciência é rejuvenescer
espiritualmente, é aceitar uma
brusca mutação que contradiz o
passado”.

Gaston Bachelard

RESUMO

BOGGIO, P.S. **Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre memória operacional e controle motor.** 2006. 123f. Tese (Doutorado) – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma técnica capaz de modular a excitabilidade cortical de maneira segura, indolor e não-invasiva. Os efeitos são dependentes da polaridade aplicada, i.e., aumento ou diminuição da excitabilidade podem ser obtidos após ETCC anódica ou catódica, respectivamente. Esta tese teve como objetivo investigar os efeitos produzidos pela ETCC em duas funções: memória operacional e controle motor. No Experimento I, 15 voluntários saudáveis realizaram uma tarefa de memória operacional durante ETCC anódica ou placebo no córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) esquerdo. Além disso, 7 desses participantes fizeram a mesma tarefa, mas como a polaridade invertida (cátodo no CPFDL) e ETCC anódica em córtex motor primário (M1). Os resultados mostraram que apenas a ETCC anódica aplicada no CPFDL melhorou o desempenho na tarefa quando comparada à ETCC placebo mostrando que esse efeito depende da polaridade e é específico da área estimulada. No Experimento II, o objetivo foi verificar se os efeitos da ETCC anódica na memória operacional poderiam ser estendidos para pacientes com Doença de Parkinson (DP). Estudos anteriores mostraram que estimulação magnética transcraniana pode melhorar algumas funções cognitivas como a memória operacional. 18 pacientes com DP realizaram a tarefa de memória operacional com letras durante ETCC anódica em CPFDL, M1 ou placebo com duas intensidades de correntes: 1 ou 2 mA. Os resultados desse estudo mostraram uma melhora significativa na memória operacional medida pela tarefa após ETCC anódica com 2mA do CPFDL esquerdo. As outras condições de estimulação não resultaram em variações significativas no desempenho. A ETCC pode produzir um efeito benéfico na memória operacional de pacientes com DP dependente da intensidade e local de estimulação. O efeito pode ser explicado por um aumento local da excitabilidade do CPFDL. O Experimento III teve como objetivo investigar os efeitos da ETCC anódica aplicada em M1 dominante e não-dominante no desempenho manual de voluntários saudáveis destros. A função motora foi avaliada pelo Jebsen Taylor Hand Function Test (JTT). Para a mão não-dominante, verificou-se que a ETCC anódica resultou em melhora significativa na função motora (9,41%) que não foi observada após ETCC placebo. Entretanto, para a mão dominante, não foram observados efeitos significativos após ETCC anódica ou placebo. Os resultados obtidos podem estar relacionados a um uso reduzido do membro não-dominante e suas conseqüências na plasticidade cortical. Por fim, o Experimento IV investigou os efeitos da ETCC no controle motor de pacientes pós Acidente Vascular Cerebral (AVC). A recuperação após um AVC é determinada por um balanceamento da atividade cerebral envolvendo os hemisférios lesionado e não-lesionado. Aumento da atividade no hemisfério lesionado pode promover uma recuperação, ao passo que uma atividade excessiva do hemisfério não-lesionado pode representar uma estratégia mal-adaptativa. Assim, foi investigada a redução da excitabilidade com ETCC catódica do hemisfério não-lesionado em comparação com o aumento da excitabilidade promovido por ETCC anódica do hemisfério lesionado e ETCC placebo. Tanto a ETCC catódica do hemisfério saudável quanto anódica do hemisfério lesionado melhoraram o desempenho motor significativamente. Esses resultados

sugerem que a modulação apropriada de estruturas cerebrais dos dois hemisférios pode promover recuperação da função motora. Em suma, a ETCC promoveu uma melhora no desempenho da memória operacional e do controle motor de diferentes grupos, sendo seus resultados dependentes da polaridade e da área estimulada.

Palavras-chave: estimulação transcraniana por corrente contínua, doença de Parkinson, acidente vascular cerebral, neuropsicologia, memória operacional e controle motor

ABSTRACT

BOGGIO, P.S. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory and motor control. 2006. 123f. Thesis (Doctoral) – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a capable technique to modulate cortical excitability in a safety, painless and noninvasive manner. The effects are dependent on the applied polarity, i.e. an increased or decreased in excitability can be obtained after anodal or cathodal tDCS, respectively. This thesis aimed to investigate the effects promoted by tDCS on two functions: working memory and motor control. In the Experiment I, 15 health volunteers underwent a working memory task during sham and anodal stimulation applied over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). Moreover 7 of these subjects performed the same task, but with inverse polarity (cathodal stimulation of the left DLPFC) and anodal stimulation of the primary motor cortex (M1). Results indicate that only anodal stimulation of the left DLPFC increases the accuracy of the task performance when compared to sham stimulation showing that this effect depends on the stimulation polarity and is specific to the site of stimulation. In the Experiment 2, the aim was to investigate if the effects of anodal tDCS on working memory could be extended to Parkinson's disease (PD) patients. Past studies showed that some aspects of cognition, such as working memory, can be enhanced following transcranial magnetic stimulation. 18 patients with PD performed a working memory task during anodal tDCS of the DLPFC, M1 or sham with two current intensities: 1 and 2 mA. The results of this study showed a significant improvement in working memory as indexed by task accuracy, after active anodal tDCS of the DLPFC with 2 mA. The other conditions of stimulation did not result in a significant task performance change. TDCS may exert a beneficial effect on working memory in PD patients that depends on the intensity and site of stimulation. This effect might be explained by the local increase in the excitability of the dorsolateral prefrontal cortex. The Experiment III aimed to investigate the effects of anodal tDCS of the dominant and non-dominant M1 on hand motor performance in healthy right-handed volunteers. Motor function was assessed by the Jebsen Taylor Hand Function Test (JTT). For the non-dominant hand, active tDCS was able to improve motor function significantly (9.41%) but not after sham tDCS. For the dominant hand, however, neither active nor sham tDCS resulted in a significant change in motor performance. These results can be related to the under-use of the non-dominant hand with its associated consequences in cortical plasticity. Finally, Experiment IV investigated the effects of tDCS on motor control of stroke patients. Recovery of function after a stroke is determined by a balance of activity in the neural network involving both the affected and the unaffected brain hemispheres. Increased activity in the affected hemisphere can promote recovery, while excessive activity in the unaffected hemisphere may represent a maladaptive strategy. Therefore, it was investigated the excitability reduction by cathodal tDCS in the unaffected hemisphere in comparison to excitability enhancing anodal tDCS of the affected hemisphere and sham tDCS. Both cathodal stimulation of the unaffected hemisphere and anodal stimulation of the affected hemisphere improved motor performance significantly. These results suggest that the appropriate modulation of bihemispheric brain structures can promote motor function

recovery. In conclusion, tDCS promoted an enhancement on working memory and motor control performance in different groups with its results depending on electrode polarity and stimulated area.

Keywords: transcranial direct current stimulation, Parkinson's disease, stroke, neuropsychology, working memory, motor control.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Evolução do número de publicações sobre ETCC (adaptado a partir de levantamento feito no <i>Web of Science</i>)	18
Figura 2. Luigi Galvani	24
Figura 3. Experimento em que Galvani investigava o impacto atmosférico na condução de corrente elétrica (Piccolino, 1998)	25
Figura 4. Alessandro Volta	25
Figura 5. Pilha Voltaica em exposição em Como, Itália	26
Figura 6. Giovanni Aldini	26
Figura 7. Alteração no disparo neuronal espontâneo após aplicação de corrente catódica ou anódica (Púrpura & McMurtry, 1964)	29
Figura 8. Excitabilidade cortical pós-ETCC anódica ou catódica em M1. Adaptada de Nitsche & Paulus (2000)	37
Figura 9. Duração dos efeitos da ETCC de 1mA. Figura adaptada de Nitsche & Paulus (2000)	38
Figura 10. Circuito elétrico básico do equipamento de ETCC	43
Figura 11. Aplicação de ETCC anódica em córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo	44
Figura 12. Esquema de apresentação dos estímulos do teste de memória operacional (<i>n-back task</i>)	56
Figura 13. Desenho do estudo	57
Figura 14. Respostas corretas após ETCC ativa ou placebo	60
Figura 15. Número de erros após ETCC anódica ou placebo	61
Figura 16. Efeitos em função da ordem de aplicação da ETCC ativa	62

Figura 17. Tempo de reação para as estimulações ativa e placebo	62
Figura 18. Valores obtidos no experimento controle. Comparação da ETCC placebo, ETCC anódica em M1 e ETCC catódica em CPFDL	63
Figura 19. Pontos de aplicação do eletrodo anodo	72
Figura 20. Respostas corretas em função das estimulações placebo, anódica em M1 ou anódica em CPDLE	78
Figura 21. Respostas erradas em função das estimulações placebo, anódica em M1 ou anódica em CPDLE	78
Figura 22. Tempo de reação em função das estimulações placebo, anódica em M1 ou anódica em CPDLE	79
Figura 23. Tarefa de virar cartas	89
Figura 24. Tarefa de pegar objetos pequenos	89
Figura 25. Tarefa de simulação de alimentação – pegar feijões com colher	90
Figura 26. Tarefa de empilhar damas	90
Figura 27. Tarefa de arrastar latas leves ou pesadas	91
Figura 28. Desempenho da mão não-dominante no teste de Jebsen-Taylor	93
Figura 29. Valores relativos ao desempenho da mão dominante e não-dominante para ETCC anódica	95
Figura 30. Variação percentual entre o pós-estimulação e a linha de base para as estimulações anódica, catódica e placebo	104

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação entre a EMT e a ETCC	21
Tabela 2. Características demográficas e clínicas dos pacientes com DP	75
Tabela 3. Valores relativos ao desempenho motor medido pelo JTT para mão dominante e não-dominante em função do tipo de estimulação (média \pm desvio padrão)	94
Tabela 4. Valores referentes ao desempenho motor em cada sub-teste do JTT para mão não dominante (média \pm desvio padrão)	96
Tabela 5. Características demográficas e clínicas dos pacientes com AVC	102

LISTA DE SIGLAS

Acidente Vascular Cerebral	AVC
Córtex Motor Primário	M1
Córtex Pré-Frontal	CPF
Córtex pré-frontal dorsolateral	CPFDL
Córtex Visual Primário	V1
Doença de Parkinson	DP
Eletroencefalografia	EEG
Eletroneuromiógrafo	ENMG
Escala de Espasticidade de Ashworth	ASS
Escala de Lateralidade Edinburgh	EDS
Escala Hoen-Yahr	HY
Estimulação Magnética Transcraniana	EMT
Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva	EMTr
Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua	ETCC
Mini-Exame do Estado Mental	MEEM
Potencial Evocado Motor	PEM
Potencial Evocado Visual	PEV
Sistema Nervoso Central	SNC
Teste motor <i>Jebsen Taylor Hand Function Test</i>	JTT
<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>	UPDRS
Vértex	Cz

SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS	16
2. INTRODUÇÃO	20
3. REVISÃO DA LITERATURA	23
3.1. Breve histórico sobre o uso da corrente elétrica como ferramenta de modulação cerebral	23
3.2. Estudos com corrente contínua no século XX	28
3.2.1. Fundamentos básicos	28
3.2.2. Estimulação transcraniana por corrente contínua em seres humanos ...	30
3.2.2.1. Mecanismos de ação	30
3.2.2.2. Funções visuais	34
3.2.2.3. Funções motoras	37
3.2.2.4. Funções cognitivas complexas	41
3.3. Aspectos técnicos da ETCC	43
3.3.1. O equipamento	43
3.3.2. Parâmetros de segurança na aplicação da ETCC em seres humanos	46
3.3.3. Possibilidades de estudos duplo-cego	49
4. EXPERIMENTOS	51
4.1. Memória operacional	52
4.1.1. Experimento I – memória operacional em voluntários saudáveis	52

4.1.1.1. Introdução	52
4.1.1.2. Método	54
4.1.1.3. Resultados	59
4.1.1.4. Discussão	64
4.1.2. Experimento II – memória operacional em pacientes com Doença de Parkinson	69
4.1.2.1. Introdução	69
4.1.2.2. Método	71
4.1.2.3. Resultados	74
4.1.2.4. Discussão	79
4.2. Controle Motor	84
4.2.1. Experimento III – voluntários saudáveis e funcionamento da mão não-dominante	84
4.2.1.1. Introdução	84
4.2.1.2. Método	85
4.2.1.3. Resultados	93
4.2.1.4. Discussão	97
4.2.2. Experimento IV – pacientes com Acidente Vascular Cerebral	99
4.2.2.1. Introdução	99
4.2.2.2. Método	100

4.2.2.3. Resultados	102
4.2.2.4. Discussão	106
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	109
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	112

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Esta tese comporta quatro experimentos envolvendo estimulação transcraniana por corrente elétrica contínua de baixa intensidade. Esse tipo de estimulação faz parte das chamadas estimulações cerebrais não-invasivas que vêm sendo apontadas por alguns estudiosos como importantes ferramentas de investigação na área das Neurociências ¹.

Os experimentos apresentados nesta tese investigam o impacto dos efeitos da modulação cortical produzidos pela estimulação por corrente contínua no desempenho de duas funções: memória operacional e controle motor. Tais efeitos já foram descritos para funções visuais, funções motoras e funções cognitivas complexas, como se verá em outro tópico.

Os dois primeiros experimentos apresentam dados relativos ao impacto da estimulação cerebral no desempenho de voluntários jovens e de pacientes com diagnóstico de Doença de Parkinson (DP) em uma tarefa de memória operacional. Já os dois últimos experimentos são relativos ao impacto da estimulação cerebral no controle motor, sendo isto investigado em participantes jovens e em pacientes que sofreram Acidente Vascular Cerebral (AVC).

Considerando que cada experimento apresenta características próprias como caracterização da amostra (voluntários saudáveis jovens, pacientes com DP ou pacientes pós-AVC), funções investigadas (memória operacional ou controle motor), área estimulada (córtex pré-frontal ou córtex motor primário) e intensidade da corrente aplicada (1 ou 2mA), esta tese apresenta configuração diferente da habitual.

¹ O uso dessas técnicas vem sendo observado principalmente em estudos em Neurologia, Psiquiatria, Psicologia e Neuropsicologia. Por exemplo, a utilização da Estimulação Magnética Transcraniana, técnica que atualmente encontra-se mais amplamente investigada do que a estimulação por corrente contínua, pode ser observada em estudos sobre depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, síndrome de Gilles de la Tourette, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, entre outros. Nesses estudos observa-se a investigação de funções cognitivas, aspectos comportamentais e resposta clínica ao uso da estimulação. Além disso, diversos estudos com participantes saudáveis vêm sendo conduzidos na investigação de funções neuropsicológicas – são estudos que utilizam a estimulação como ferramenta de ativação ou inibição da atividade cortical.

As seções Introdução e Revisão da Literatura versam sobre aspectos pertinentes aos quatro experimentos. São apresentados aspectos relacionados à técnica de estimulação cerebral empregada nos experimentos descritos (Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua - ETCC), uma breve comparação com outra técnica amplamente utilizada para modulação cortical (Estimulação Magnética Transcraniana - EMT) e descrição dos mecanismos de ação da ETCC. São também apresentados diferentes estudos com ETCC abrangendo três funções: visuais, motoras e cognitivas complexas. Tal divisão tem como finalidade a sistematização na apresentação dos principais e mais citados trabalhos com ETCC (segundo levantamento feito no *Web of Science*²) e visa mostrar os seguintes aspectos: a técnica é capaz de modular a atividade cortical de forma segura, os efeitos obtidos são diretamente relacionados à região estimulada³ e a polaridade aplicada e efeitos em diferentes funções podem ser obtidos em função da localização dos eletrodos. Tal divisão também é importante por ser representativa do cenário atual – os três tópicos representam a maior parte dos estudos dessa área de estimulação cerebral. Em levantamento realizado pelo *Web of Science* com a utilização dos termos *transcranial direct current stimulation* e *DC brain polarization* – palavras-chave que descrevem a técnica da estimulação por corrente contínua⁴ – verificou-se que, em seres humanos, apesar do crescente aumento de estudos nos últimos cinco anos, ainda são poucos os trabalhos publicados. Os trabalhos com corrente contínua que utilizam parâmetros de estimulação semelhantes na montagem de eletrodos e na intensidade de corrente aplicada totalizam apenas 69 artigos⁵. A Figura 1 mostra o aumento crescente desses números nos últimos anos.

² <http://portal.isiknowledge.com/portal.cgi>

³ Foco da estimulação.

⁴ Outros termos como *brain stimulation*, *cerebral stimulation* e *transcranial stimulation* geram resultados comportando outros tipos de estimulação cerebral como a Estimulação Magnética Transcraniana e estimulação cerebral profunda por implante de eletrodos.

⁵ Esse total de artigos publicados é significativamente inferior ao número de artigos já produzidos com Estimulação Magnética Transcraniana – aproximadamente 4780 artigos. Além disso, os artigos de corrente contínua se dividem da seguinte maneira: 53 (76.8%) são trabalhos completos, 7 (10.15%) são resumos de evento, 6 (8.7%) são cartas ao editor e 3 (4.35%) são revisões.

Artigos publicados por ano sobre ETCC

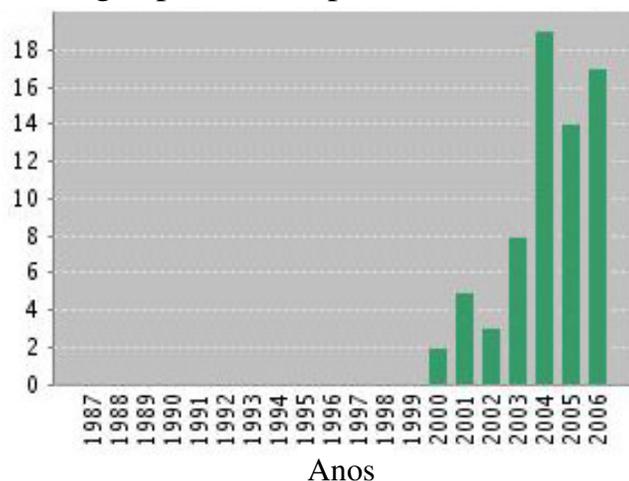


Figura 1. Evolução do número de publicações sobre ETCC (adaptado a partir de levantamento feito no *Web of Science*)

Desses estudos, aproximadamente 60% são relativos a funções visuais, funções motoras e funções cognitivas complexas (tarefas envolvendo memória e aprendizado implícito com probabilidade), sendo o restante relacionado a mecanismos de ação, segurança da técnica, cartas ao editor sinalizando novas possibilidades do uso da estimulação e artigos de revisão. Por fim, ainda no tópico Revisão da Literatura, são descritos aspectos técnicos e de segurança em relação à aplicação de corrente elétrica contínua de baixa intensidade.

Após os tópicos Introdução e Revisão da Literatura, são apresentados os Experimentos. São quatro experimentos, cada qual com seção própria de Introdução, Método, Resultados e Discussão; além disso, cada experimento apresenta seu próprio objetivo. Tal formato visa contemplar as características específicas de cada estudo (por exemplo, no Experimento 2 é apresentada uma Introdução abordando funções cognitivas na Doença de Parkinson).

Por fim, são apresentadas considerações finais relativas ao conjunto dos experimentos na seção Conclusão.

O objetivo primário desta tese foi a investigação do uso da estimulação transcraniana por corrente contínua, uma ferramenta de estimulação cerebral não-invasiva, em estudos investigando funções motoras e memória operacional. A elaboração de experimentos envolvendo grupos de voluntários saudáveis e de pacientes com doença de Parkinson ou Acidente Vascular Cerebral teve como objetivo indicar a possibilidade de uso da ETCC como ferramenta de investigação em Neuropsicologia – tanto em seu aspecto fundamental (elaboração e desenvolvimento de relações entre funções neuropsicológicas e estruturas cerebrais envolvidas) quanto em seu aspecto aplicado (investigação de novas possibilidades e tecnologias em reabilitação neuropsicológica).

2. INTRODUÇÃO

A história da Ciência é marcada, entre outras coisas, por constantes redescobertas e renovações de conceitos, técnicas e instrumentos de trabalho. O uso da eletricidade como forma de intervenção data de antes dos estudos de Luigi Galvani e da criação da pilha voltaica. Pode-se observar esse uso em escritos como os de Scribonius Largus, médico da Roma antiga. Constantes renovações e também criação de novas técnicas que possibilitam uma compreensão mais aprofundada dos efeitos da corrente elétrica têm gerado um novo destaque à estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC).

A ETCC recentemente tem ganhado destaque como uma ferramenta de modulação cortical não-invasiva, indolor e de fácil aplicação. Estudos clássicos indicaram que esse tipo de estimulação produz uma variação no potencial de repouso da membrana, facilitando ou dificultando o disparo neuronal dependendo da polaridade aplicada. Com a observação de alguns parâmetros como intensidade de corrente, tamanho de eletrodo utilizado e tempo de aplicação, cálculos de densidade de corrente e carga total sinalizam que a técnica é segura para ser aplicada em seres humanos. Além disso, o custo do equipamento, facilidade na aplicação da técnica e o fato desta não induzir crises convulsivas são vantagens importantes da ETCC frente a uma outra técnica de estimulação cerebral, a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT)⁶. Adicionalmente, a ETCC possibilita a realização de estudos duplo-cego confiáveis. Na Figura 1, algumas comparações entre ETCC e EMT são apresentadas em uma tabela adaptada de Gandiga et al (2006).

⁶ A EMT é uma técnica não invasiva e praticamente indolor em seres humanos conscientes com base em campo magnético pulsante. É aplicada sobre o crânio humano com o uso de uma bobina pequena que recebe uma corrente elétrica alternada (Fregni & Pascual-Leone, 2001). O campo magnético gerado é focal; atravessa alguns materiais isolantes como a pele e os ossos, induzindo corrente elétrica dentro do crânio (Hallett, 2000). A aplicação em M1 produz uma resposta muscular no membro contralateral; já a aplicação em outras regiões do córtex cerebral resultará em efeitos dependentes das funções envolvidas com a área escolhida, logo efeitos cognitivos e emocionais são possíveis.

Tabela 1. Comparação entre a EMT e a ETCC.

	ETCC	EMT
Qualidade das sensações	Nenhum estímulo sonoro, leve e transitória sensação de coceira ou “picada” na pele, sem contração muscular	Estímulo sonoro (a cada emissão de um pulso magnético), contração muscular sob a bobina se a estimulação for acima do limiar
Duração das sensações	Apenas nos primeiros segundos da estimulação desaparecendo em seguida (em geral em torno de 10 a 20 segundos)	Durante toda a aplicação
Desconforto em relação às sensações	Leve e transitório	Leve se aplicado abaixo do limiar, moderado a forte se acima do limiar
Modulação cortical	Bem documentada	Bem documentada
Foco da estimulação	Menor precisão	Maior precisão
Duração dos efeitos modulatórios	De segundos a horas	De segundos a horas
Resolução temporal	Da ordem de segundos	Da ordem de milisegundos
Capacidade de eliciar lesões virtuais temporárias	Pouco testada, mas promissora	Bem documentada
Condução de estudos duplo-cego com controle placebo	Baixa dificuldade	Dificuldade moderada
Administração do estímulo simultaneamente a treinamento motor	Facilmente exeqüível	Maior dificuldade
Segurança da intervenção	Muito segura, entretanto novos estudos são necessários	Bem documentada
Simplicidade de aplicação	Facilmente aplicável	Facilmente aplicável, mas necessita suporte adicional para a manutenção da bobina em posição constante ou técnico responsável pela manutenção da bobina na área-alvo.
Custo do equipamento	Baixo	Alto

Adaptada de Gandiga, Hummel & Cohen (2006b)

A redescoberta dessa técnica e sua aplicação em seres humanos foi em grande parte realizada pelo grupo do Departamento de Neurofisiologia Clínica da *Georg-August-University*, Alemanha. Atualmente, existem aproximadamente 69 estudos publicados com ETCC aplicada em seres humanos; a maior parte desses estudos apresenta dados referentes aos efeitos da ETCC em funções visuais, motoras e cognitivas mais complexas (como planejamento e memória operacional). Na base desses estudos está a demonstração de que esta técnica de estimulação cerebral é capaz de modular a excitabilidade cortical e interferir no desempenho de diferentes funções.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Breve histórico sobre o uso da corrente elétrica como ferramenta de modulação cerebral

A aplicação de corrente elétrica na área da saúde pode ser observada mesmo antes dos estudos de Luigi Galvani e da descoberta da pilha voltaica feita por Alessandro Volta (Debru, 2006; Fabre, 2003; Miles, 1984; Stillings, 1975). Scribonius Largus, médico de Claudius na Roma Antiga (43-48 DC), descreveu a aplicação de descarga elétrica com fonte em peixes elétricos⁷ para o tratamento de dores de cabeça. As descargas produzidas por esse peixe podem variar em torno de 50 volts (V) e o fato desse peixe ser oriundo do mar e, portanto, apresentar solução salina no meio exterior fazia com que o contato entre o animal e o paciente apresentasse baixa resistência a corrente. Segundo descrições, o número de peixes necessários para produzir um torpor inicial com subsequente alívio da dor variava entre os casos; a variabilidade individual e posterior resposta a um determinado tratamento já podia ser observada.

Avançando para o século XVIII, vê-se o desenvolvimento da pilha voltaica e, logo, a possibilidade de geração de eletricidade e seu uso de forma mais sistemática. Grande parte desse desenvolvimento se deu na Itália, tendo como personagens centrais Luigi Galvani e Alessandro Volta.

⁷ Descrição sobre os peixes elétricos já podia ser observada em hieróglifos egípcios; eles eram conhecidos e temidos por pescadores no Mar Mediterrâneo; em grego, o peixe elétrico ou torpedo é conhecido como *narkè*, que significa torpor, paralisação – daí o termo narcótico. Emil du Bois-Reymond escreveu sobre o peixe elétrico – aspectos históricos foram escritos em Latim no intitulado texto *Quae apud veteres de piscibus electricis extant argumenta*. As propriedades elétricas desse peixe foram observadas anteriormente por Aristóteles, Plutarch, Diphilus de Laodice (que parece ter descrito as estruturas corporais responsáveis por estas propriedades) e Democritus (Debru, 2006). O peixe elétrico faz parte da família Torpedinidae.



Figura 2. Luigi Galvani.

Luigi Galvani (Figura 2), Professor da Universidade de Bolonha (Itália) e membro da *Accademia delle Scienze*, realizou diversos experimentos sobre eletricidade sendo boa parte descritos em seu trabalho publicado em 1791 *De Viribus Electricitatis in Motu Musculari Commentarius* (Piccolino, 1998). Observações importantes foram realizadas em estudos com sapos, mas boa parte de suas interpretações seguiu na direção errada. A constatação de Galvani de que o contato de duas estruturas metálicas com o tecido muscular resultava em contração fez com que ele levantasse a hipótese da existência de uma eletricidade animal (Piccolino, 1998). A primeira observação foi acidental; um de seus assistentes tocou a ponta de um equipamento no nervo interno da coxa de uma rã e viu-se em seguida uma série de contrações. A partir disso, Galvani começou a alterar as condições experimentais chegando, inclusive a considerar que as condições atmosféricas fossem capazes de interferir nas questões elétricas envolvidas. A Figura 3 mostra um de seus experimentos no qual fixou um fio de cobre na medula espinhal de uma rã e fechou o circuito em uma rede de ferro. Galvani poderia ter seguido na direção de uma hipótese eletrolítica, entretanto ele acreditava existir uma eletricidade animal inerente.

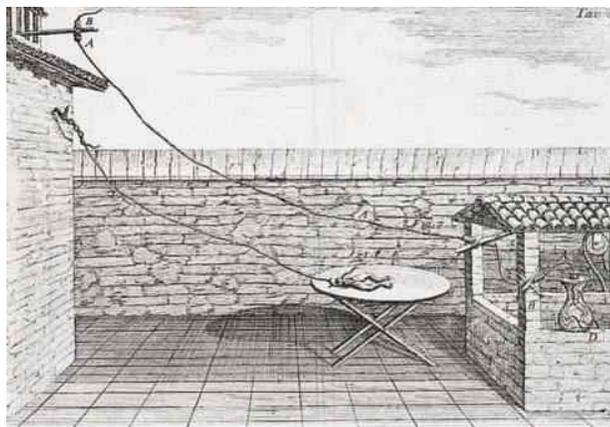


Figura 3. Experimento em que Galvani investigava o impacto atmosférico na condução de corrente elétrica (Piccolino, 1998).

A hipótese de eletricidade animal foi calorosamente criticada por outro pesquisador italiano de seu tempo: Alessandro Giuseppe Antonio Anastasio Volta (Figura 4). Nascido em Como na Itália, Volta lecionou Física na Universidade de Pávia.



Figura 4. Alessandro Volta.

Volta replicou alguns dos estudos de Galvani, entretanto utilizando as mesmas composições metálicas nos dois eletrodos; nenhuma resposta com essa montagem era observada. Segundo Volta, os resultados de Galvani eram dependentes do material utilizado nos eletrodos, e esses sim estavam gerando uma diferença de potencial entre os pólos e subsequente circulação de corrente elétrica – tratava-se de eletrodos metálicos dissimilares o

que gerava entre eles fluxo de elétrons; logo a conclusão seria que, ao invés de eletricidade animal, a estrutura que sofria contração poderia ser considerado como um condutor de corrente. Volta seguiu adiante com essa idéia culminando na elaboração da chamada pilha voltaica (Figura 5).



Figura 5. Pilha Voltaica em exposição em Como, Itália.

O sobrinho de Galvani, Giovanni Aldini (Figura 6), dando continuidade aos trabalhos do tio, mas também considerando as colocações de Volta, realizou passos importantes na aplicação de eletricidade em seres humanos e forneceu elementos centrais para o desenvolvimento posterior de aspectos da fisiologia do Sistema Nervoso.



Figura 6. Giovanni Aldini.

Aldini aplicou corrente elétrica inicialmente em cadáveres observando durante as aplicações movimentos, obviamente, involuntários de membros, contrações de face, etc; tais demonstrações impressionaram seus contemporâneos. Além disso, fez ensaios de aplicação de corrente elétrica em pacientes sofrendo de melancolia observando resultados importantes nessa modalidade de tratamento. Entretanto, a carga aplicada, localização dos eletrodos, caracterização dos pacientes, entre outros fatores, não eram variáveis bem controladas nessa época (Parent, 2004).

3.2. Estudos com corrente contínua no século XX

3.2.1. Fundamentos básicos

A aplicação de estimulação por corrente contínua, dentro de um rigor metodológico mais apropriado, pode ser observada em uma série de estudos com animais no século XX. Goldring & O'Leary (1950) apresentaram resultados de diversos experimentos realizados com coelhos. Em um desses experimentos, os autores investigaram os efeitos da polarização superficial positiva no potencial de ação. Os autores verificaram que a polarização positiva aplicada na superfície do córtex resultou no desenvolvimento de descargas paroxísticas. Também verificaram que a intensidade da corrente necessária para isso variava de experimento para experimento, sendo encontrada no geral com correntes variando entre 1 e 3 mA após polarização de 20-30 segundos. Também observaram duração do efeito após o término da estimulação variando de 1 a 2 minutos. Nos casos em que a corrente foi de 0.1-0.5 mA, nenhuma mudança foi observada.

Terzuolo & Bullock (1956) investigaram os efeitos da aplicação de corrente elétrica na modulação do disparo neuronal. Com esta finalidade, os autores mediram os efeitos de estimulação catódica e anódica de células nervosas em crustáceos *Cambarus clarkii* e *Panulirus interruptus*. Os autores verificaram aumento no disparo espontâneo após estimulação com corrente anódica e redução após catódica. Em um artigo de 1964, Purpura & McMurtry (1964) apresentaram resultados obtidos em um estudo com gatos. Os autores observaram em células do trato piramidal os efeitos no disparo espontâneo após aplicação de corrente contínua anódica ou catódica. A densidade de corrente aplicada variou de 30 a 400 $\mu\text{A}/\text{mm}^2$. Não foi observada atividade convulsiva. Os autores verificaram aumento da atividade neuronal espontânea após passagem de corrente anódica e redução após catódica.

Nas situações em que havia ausência de atividade espontânea, foi verificado que a estimulação anódica iniciou descargas fixas de frequência entre 10 e 30Hz.

Essas atividades cessaram quando a estimulação foi interrompida. No caso dos períodos de atividade espontânea de baixa frequência, a estimulação catódica abruptamente silenciou a atividade como pode ser visto na Figura 7. Essa atividade reapareceu aproximadamente com a mesma frequência após a interrupção da estimulação com cátodo.

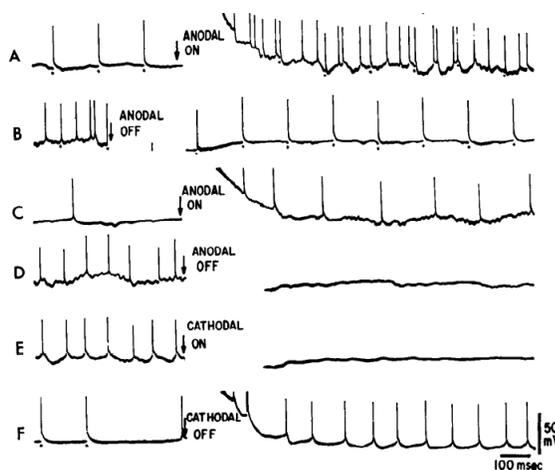


Figura 7. Alteração no disparo neuronal espontâneo após aplicação de corrente catódica ou anódica (Purpura & McMurtry, 1964).

Os autores verificaram que a estimulação anódica produz uma despolarização do corpo celular de neurônios piramidais; já a estimulação catódica gerou resultados opostos, produzindo uma hiperpolarização. A despolarização produzida pela polarização positiva inicia disparo, ou aumenta as descargas espontâneas das células piramidais. Além disso, a estimulação anódica inicia oscilações de membrana relativamente de alta frequência e baixa amplitude durante a despolarização.

3.2.2. Estimulação transcraniana por corrente contínua em seres humanos

3.2.2.1. Mecanismos de ação

Alguns estudos recentes têm tentado compreender os mecanismos subjacentes às mudanças produzidas pela ETCC. Em um desses estudos, Ardolino, Bossi, Barbieri & Priori (2005) investigaram os mecanismos envolvidos na atividade neuronal espontânea (limiar motor em repouso) e na resposta motora evocada (potencial evocado motor) por estimulação catódica aplicada no Sistema Nervoso Central ou Periférico. A ETCC foi de 1.5mA por 10 minutos na área motora e de 0.3mA por 10 minutos no nervo ulnar. A ETCC catódica na área motora aumentou o limiar motor e diminuiu a amplitude do potencial evocado motor (PEM)⁸ induzido por Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) por pelo menos 60 minutos após o término da aplicação da corrente. A ETCC periférica também diminuiu a amplitude do PEM (Ardolino et al., 2005). O EEG realizado também indicou mudanças: o poder das faixas de frequência delta (2-4Hz) e teta (4-7Hz) aumentaram. Os autores consideraram que os efeitos duradouros da ETCC têm mecanismos de ação baseados em mudanças da função da membrana neuronal. Além disso, eles consideraram que tais mudanças podem ter como base

⁸ Além do uso da EMT como ferramenta de intervenção e tratamento, é também possível utilizá-la como ferramenta diagnóstica. Com a EMT de pulso simples pode-se realizar diferentes medidas para o estudo da excitabilidade cortical. Diversos estudos sugerem que a excitabilidade motora pode fornecer uma medida confiável da excitabilidade cortical mesmo de áreas cerebrais que estão distantes do córtex motor. Para isso, tomam-se, comumente, como medidas: determinação do limiar motor, estudo do período silente e curva de recrutamento. O limiar motor se refere a menor intensidade de EMT necessária para produzir um potencial evocado motor (PEM) em 50% das tentativas através de um critério de magnitude (pelo menos 0,05mV observados no eletroneuromiógrafo (ENMG)). O limiar motor representa uma medida de excitabilidade dos neurônios piramidais (Pascual-Leone, Cohen, & Hallett, 1992; Pascual-Leone, Valls-Sole, Brasil-Neto, Cohen, & Hallett, 1992). Já o período silente diz respeito à supressão da atividade voluntária do músculo estimulado (observado no ENMG) seguindo-se a indução do potencial evocado motor (PEM) através da EMT. O equilíbrio entre a atividade glutamatérgica, dopaminérgica e gabaérgica parece desempenhar um efeito importante na duração do período silente (Pascual-Leone, Cohen et al., 1992; Pascual-Leone, Valls-Sole et al., 1992). Por fim, a curva de recrutamento é gerada pela aplicação de EMT de pulso único com intensidades progressivamente mais altas. A modulação da amplitude do PEM em relação ao aumento da intensidade dos pulsos de EMT fornece uma medida dos neurônios da via cortico-espinal excitatórios que parecem ser mediados por glutamato (Pascual-Leone, Cohen et al., 1992; Pascual-Leone, Valls-Sole et al., 1992).

alterações das proteínas transmembranas e mudanças na concentração de hidrogênio com base na eletrólise induzida pela exposição constante ao campo elétrico (Ardolino et al., 2005).⁹

Como se viu no tópico anterior, vem dos estudos com animais o conceito de que a estimulação produz mudanças no funcionamento da membrana neuronal na direção de uma despolarização (aplicação do ânodo) ou de hiperpolarização (aplicação do cátodo). Entretanto, pouco se sabe sobre a relação entre canais iônicos e receptores e os efeitos observados.

Liebetanz, Nitsche, Tergau, & Paulus (2002) estudaram os efeitos da ETCC aplicada em córtex motor em condição anódica ou catódica e de que maneira a administração de bloqueador de canais de sódio dependentes de voltagem (carbamazepina) ou de antagonista de receptor NMDA (dextrometorfana) interferem nos efeitos observados. Como em outros estudos, os autores observaram que a ETCC anódica resultou em aumento na excitabilidade cortical e ETCC catódica em diminuição. Entretanto, a administração de dextrometorfana suprimiu os efeitos pós-estimulação, usualmente observados; os autores discutem tal achado como um possível indicativo do envolvimento dos receptores NMDA em mecanismos de plasticidade neuronal induzidos pelos dois tipos de ETCC. Já a carbamazepina não suprimiu os efeitos dos dois tipos de ETCC; os autores observaram que somente foram suprimidos os efeitos da ETCC anódica.

⁹ Tais mudanças podem estar interferindo no balanceamento de mecanismos relacionados a estresse oxidativo. Em um estudo com EMT, os autores induziram por meio de ácido 3-nitropropiónico aumento na produção de radicais livres e morte de células neuronais (tecido cerebral de ratos) para verificar o efeito da estimulação cerebral como fator protetivo. O ácido 3-nitropropiónico é utilizado para investigar modelos animais de Doença de Huntington e tem sua ação relacionada à redução na produção de ATP e aumento das espécies radiculares de oxigênio e nitrogênio. Além disso, a EMT de 1Hz parece reduzir de forma significativa os movimentos involuntários observados em pacientes com doença de Huntington. Com isso, o objetivo desse estudo foi verificar o impacto da TMS na degeneração e morte neuronal e no estresse oxidativo induzido por ácido 3-Nitropropionico. Os autores observaram que a TMS previniu ou reverteu mecanismos de estresse oxidativo, reduziu os níveis de morte celular. Seus efeitos neuroprotetivos foram relacionados à diminuição de espécies reativas de nitrogênio, aumento de Glutathione e diminuição dos produtos originados da lipoperoxidação. Há a necessidade de novos estudos, entretanto tais resultados sugerem a possibilidade desta estratégia terapêutica ser utilizada em estudos com pacientes com doenças neurodegenerativas em função de seu suposto fator neuroprotetivo. Estudos com essa abordagem ainda não foram realizados com ETCC.

Em 2003, Nitsche et al. (2003) deram continuidade a esse estudo, entretanto investigaram os efeitos da ETCC quando aplicados em situações de uso de bloqueador de canais de sódio dependentes de voltagem (carbamazepina) ou de antagonista de receptores do tipo NMDA (dextrometorfana) durante a estimulação. Além disso, também estudaram os efeitos de bloqueador de canais de cálcio (flunarizina) observando assim a importância de outros canais iônicos nos mecanismos de ação da ETCC. A observação em relação aos canais de cálcio se deu em função do aumento nos níveis de cálcio intracelular pós-estimulação anódica (Islam, Aftabuddin, Moriwaki, Hattori, & Hori, 1995) além da importância da atividade destes nos processos de liberação de neurotransmissores. Foram considerados os efeitos a curto prazo (com aplicação de ETCC de 4 segundos) e a longo prazo (após ETCC entre 9 e 13 minutos). Para a condição de curto prazo, os autores observaram que o bloqueio de canais de sódio dependentes de voltagem eliminou completamente o aumento na excitabilidade observada durante a estimulação anódica e o bloqueio de cálcio diminuiu esse aumento. Por outro lado, o bloqueio desses canais iônicos não produziu interferência nos efeitos de diminuição da excitabilidade pós-cátodo. Os autores consideraram que, em função dos efeitos do cátodo serem atribuídos a uma hiperpolarização da membrana neuronal e, assim, a uma inativação dos canais de sódio e cálcio, a administração de bloqueadores desses canais não resultaria de fato em nenhum efeito. Além disso, o antagonista de receptor NMDA não resultou em nenhuma alteração dos efeitos, mostrando que na aplicação de curto-prazo os efeitos não se encontram relacionados à eficácia desses receptores. Já no caso de efeitos após a estimulação, os resultados em relação ao bloqueio de receptores NMDA foram em outra direção. O bloqueio desses receptores interferiu tanto no aumento da excitabilidade cortical quanto na redução promovida pela ETCC catódica. Os autores consideraram que tais resultados mostram a importância que esses receptores devem ter na promoção dos efeitos a longo-prazo principalmente quando se considera o crescente conhecimento sobre o

envolvimento de receptores NMDA em mecanismos de plasticidade cortical como potenciação ou depressão de longo-prazo.

Em estudo de 2004, (Lang, Nitsche, Paulus, Rothwell, & Lemon, 2004) investigaram os efeitos da ETCC anódica ou catódica quando aplicada em conjunto com a administração de *D-Cycloserine*, um agonista parcial de receptores NMDA. Os autores encontraram uma potencialização dos efeitos de aumento da excitabilidade cortical induzidos pela ETCC anódica.

Considerando esses mecanismos de neuroplasticidade como centrais em processos de aprendizagem e memória, a ETCC aparece como uma interessante ferramenta de pesquisa nas áreas de neurociência e reabilitação neuropsicológica.

3.2.2.2. Funções visuais

A ETCC tem sido investigada em diferentes problemas de pesquisa. Um deles diz respeito aos aspectos visuais – desde funções básicas como sensibilidade ao contraste até funções de ordem associativa como a percepção de movimentos. Essa área tem recebido especial atenção de um grupo de pesquisadores do Departamento de Neurofisiologia Clínica da *Georg-August-University*, Alemanha, em particular pela pesquisadora Andrea Antal.

Em seu primeiro artigo sobre ETCC e aspectos visuais, Antal, Nitsche & Paulus (2001) investigaram os efeitos da ETCC catódica e anódica na sensibilidade ao contraste quando aplicada no córtex occipital. Os autores observaram prejuízo na sensibilidade ao contraste durante e imediatamente após 7 minutos de ETCC catódica, mas não de ETCC anódica. Os valores retornaram aos observados na linha de base após 10 minutos de estimulação. Com isso, verificou-se a possibilidade do uso da ETCC como ferramenta de modulação de funções visuais, nesse caso em particular, de funções primárias, de forma não invasiva, indolor, reversível e focal.

Em 2003, o mesmo grupo publicou dois estudos sobre a modulação dos limiares para geração de fosfenos com a utilização de ETCC, medida que pode ser compreendida como uma variação na excitabilidade do córtex visual (Antal, Kincses, Nitsche, & Paulus, 2003a, 2003b). Os autores aliaram à técnica de estimulação por corrente contínua, a EMT como medida dos limiares de percepção de fosfenos. Os autores aplicaram ETCC catódica e anódica na área V1 por 10 minutos e verificaram o impacto da polaridade: a aplicação com ânodo reduziu o limiar de fosfenos, ao passo que com cátodo o limiar foi elevado (Antal et al., 2003a, 2003b) sinalizando a possibilidade dessa ferramenta modular a excitabilidade cortical.

Em 2004, o grupo de Göttingen publicou estudos apresentando dados sobre ETCC, processamento de movimentos e aprendizado viso-motor (Antal, Nitsche, Kincses et al., 2004;

Antal, Nitsche, Kruse et al., 2004; Antal, Varga, Nitsche et al., 2004). Em um desses estudos (Antal, Nitsche, Kincses et al., 2004), os autores investigaram o papel do córtex V5 no aprendizado de tarefas que envolvam coordenação viso-motora – a área é usualmente conhecida pelo seu envolvimento na identificação da direção e da velocidade de componentes visuais. Para isso os autores realizaram um estudo com 42 participantes saudáveis que receberam, em dias diferentes, ETCC anódica ou catódica ($i=1\text{mA}$ e $t=10$ min.) em área V5, M1 ou V1. Os participantes tinham que realizar uma tarefa envolvendo aprendizado visomotor. Os autores verificaram que tanto a ETCC anódica em V5 quanto em M1 resultaram em aumento no número de movimentos corretos na fase de aquisição inicial do aprendizado, em oposição a falta de resultados positivos após ETCC em V1.

Nesse mesmo ano, alguns estudos publicados (Antal, Kincses, Nitsche, Bartfai, & Paulus, 2004; Antal, Varga, Kincses, Nitsche, & Paulus, 2004) apresentaram dados investigando o efeito da ETCC no potencial evocado visual. Em um deles (Antal, Varga, Kincses et al., 2004), os autores investigaram os efeitos da ETCC anódica e catódica nas faixas de frequência beta e gama (15.625-31-25Hz e 31.25-65.2Hz, respectivamente) na área V1. O registro do PEV foi feito antes e imediatamente após a ETCC; além disso, foram também coletados os potenciais após 10, 20 e 30 minutos da estimulação. A ETCC aplicada na área V1 teve como parâmetros: $i=1\text{mA}$ e $t=10$ min. Como resultados, os autores encontraram uma redução significativa do poder de beta imediatamente e 10 minutos após ETCC catódica; a ETCC anódica resultou em tendência de aumento dessa faixa de frequência. Em relação ao gama, a ETCC com cátodo diminui poder de maneira significativa imediatamente, 10 e 20 minutos após a estimulação; a ETCC anódica resultou em tendência de aumento dessa faixa de frequência (Antal, Varga, Kincses et al., 2004). Além disso, para mostrar focalidade da técnica de estimulação, os autores realizaram um grupo controle, no qual a ETCC foi feita 6cm à esquerda de V1; não foram encontradas alterações significativas

nesse caso. Além disso, em função do eletrodo de referência da ETCC ter sido posicionado no vértex (Cz), o resultado obtido no grupo controle excluiu a possibilidade do eletrodo nessa área produzir uma modificação da atividade oscilatória do córtex visual por projeções *top-down*. Os autores discutem a importância desses dados considerando o envolvimento de oscilações de frequências altas (40-60Hz) na atividade neuronal durante processamento de informações subjacentes a análise perceptual, reconhecimento de objetos e aprendizagem (Antal, Varga, Kincses et al., 2004).

3.2.2.3. Funções Motoras

Em 2000, Nitsche & Paulus (2000) iniciaram uma série de publicações a respeito da aplicação de ETCC no córtex motor. Os autores investigaram os efeitos da ETCC na modulação da excitabilidade cortical; a mensuração desta se deu com a análise de potenciais evocados motores produzidos com o uso da EMT do córtex motor. Os autores verificaram aumento na excitabilidade pós ETCC anódica e diminuição pós ETCC catódica, como mostra a Figura 8.

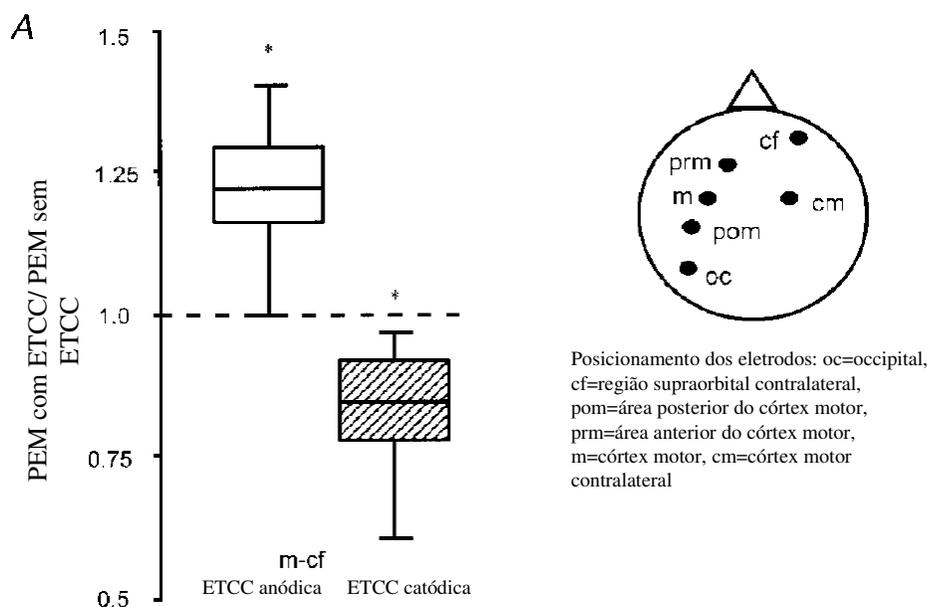


Figura 8. Excitabilidade cortical pós-ETCC anódica ou catódica em M1. Adaptada de Nitsche & Paulus (2000).

Além disso, os autores observaram que os efeitos não ficaram restritos ao momento da aplicação, durando em até 5 minutos após a interrupção da aplicação da corrente como pode ser observado na Figura 9. Por fim, a variação da intensidade de corrente e da duração da aplicação interferiram na variação da excitabilidade e da duração dos efeitos pós-estimulação. Este artigo de 2000, publicado no periódico *Journal of Physiology*, sobre o efeito da

estimulação por corrente contínua na excitabilidade cortical, é o trabalho atualmente mais citado na literatura (70 citações até o momento de encerramento desta tese). O trabalho apresentado a seguir, também de Nitsche & Paulus e publicado em 2001 na revista *Neurology*, é o segundo em número de citações e sua importância reside na demonstração de manutenção das mudanças de excitabilidade cortical produzidas pela estimulação mesmo após o término desta. Nesse estudo, os autores introduziram novos dados (Nitsche & Paulus, 2001) mostrando que a ETCC poderia produzir aumento na excitabilidade cortical motora de aproximadamente 150%, tendo essas alterações duração de até 90 minutos após o término da aplicação.

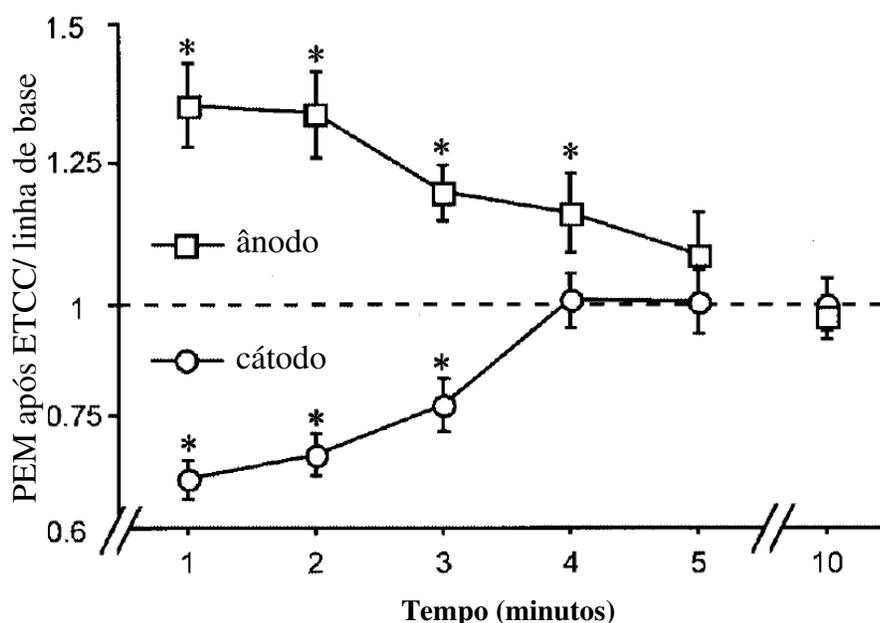


Figura 9. Duração dos efeitos da ETCC de 1mA. Figura adaptada de Nitsche & Paulus (2000).

Em 2003, Liebetanz, Nitsche & Paulus (2003) investigaram o impacto da ETCC anódica em tarefa de tempo de reação envolvendo aprendizado motor implícito. Os autores estimularam em momentos diferentes as áreas relativas ao córtex motor primário, pré-motor e pré-frontal contralaterais a mão investigada. Os autores observaram melhora no desempenho

após ETCC em área motora primária, mas não nas outras áreas. Com esse estudo, passou-se a considerar a possibilidade de inserção dessa técnica de estimulação em áreas de reabilitação e facilitação de aprendizado de funções motoras. Também em 2003, o mesmo grupo investigou o impacto da ETCC catódica como técnica de redução dos padrões de excitabilidade cortical. A estimulação foi em área M1 e a duração das aplicações variou entre cinco e nove minutos. Os autores observaram que a ETCC catódica de cinco a 7 minutos resultou em redução da excitabilidade cortical com efeitos pós-estímulo de alguns minutos. Já a ETCC de nove minutos resultou também em redução da excitabilidade cortical, mas com duração de até uma hora após o término da aplicação (Nitsche, Nitsche et al., 2003). A importância desse achado reside na possibilidade de uso dessa técnica de estimulação como ferramenta terapêutica em disfunções que têm, entre suas características, padrões elevados de excitabilidade cortical como, por exemplo, epilepsia, enxaqueca e distonia.

Em artigo de 2005, Hummel et al. (2005) investigaram o impacto da ETCC no funcionamento motor de pacientes que sofreram AVC. Os autores investigaram o desempenho motor da mão parética pelo teste de Jebsen-Taylor. A estimulação se deu pela aplicação do ânodo em área motora primária do hemisfério lesionado e foi comparada com estimulação placebo. Como resultados, os autores observaram que a ETCC anódica produziu um aumento significativo no desempenho motor de todos os pacientes. Além disso, através de estimulação magnética transcraniana, os autores investigaram o padrão de excitabilidade cortical verificando que o aumento no desempenho motor se correlacionou com um aumento na excitabilidade.

Por fim, Vines, Nair, & Schlaug (2006) investigaram os efeitos da ETCC tanto no membro contralateral quanto no ipsilateral em relação ao hemisfério estimulado. Os autores aplicaram ETCC anódica ou catódica em área M1. Os resultados indicaram que a ETCC anódica facilitou o desempenho do membro contralateral e a ETCC catódica facilitou o

desempenho do membro ipsilateral. Dessa forma, verifica-se que a estimulação cerebral pode ter seus efeitos pela aplicação direta na região motora investigada ou, também, por mecanismos indiretos *via* modulação da atividade da região homóloga do hemisfério oposto. Os autores concluem que tais resultados estejam relacionados ao papel da inibição interhemisférica no funcionamento cortico-motor. Tais resultados têm implicação direta nas estratégias e parâmetros de estimulação para manejo e reabilitação de algumas alterações. Em um dos experimentos apresentados nessa tese, tal mecanismo foi testado, verificando a possibilidade de reabilitação de disfunção motora de pacientes com AVC *via* ETCC catódica de hemisfério saudável.

3.2.2.4. Funções cognitivas complexas

Kincses, Antal, Nitsche, Bartfai, & Paulus (2004) investigaram os efeitos da ETCC no aprendizado de tarefa de classificação probabilística. Como visto no tópico anterior, a ETCC tem sido utilizada na investigação do aprendizado motor implícito. No caso do estudo de Kincses et al. (2004), os autores buscaram investigar uma modalidade de aprendizado implícito não ligada às questões motoras, mas igualmente relacionada com retenção de informação na ausência de consciência sobre os detalhes da tarefa. Para tal finalidade, os autores utilizaram um teste no qual combinações de 4 estímulos diferentes eram apresentadas, sendo solicitado aos participantes que respondessem se uma combinação específica era indicativa de chuva ou sol. Os estímulos não estavam ligados às respostas de sol e chuva em 100% dos casos, pelo contrário, cada estímulo se relacionava com as respostas em 75, 57, 43 e 25 % das vezes. Dessa forma, as combinações geraram probabilidades diferentes para sol e chuva. O estudo foi conduzido com 22 participantes saudáveis divididos em dois grupos. Os dois tiveram a aplicação de um dos eletrodos na região do vértex (Cz), entretanto, o segundo eletrodo foi colocado no córtex pré-frontal (CPF) esquerdo para o grupo 1 e córtex occipital para o grupo 2. Além disso, cada grupo recebeu 3 tipos de ETCC (placebo, anódica e catódica) com intensidade de 1mA por 10 minutos. Os autores observaram de forma significativa um desempenho melhor no grupo 1 após ETCC anódica. Os autores discutiram resultados em termos da polaridade do estímulo (cátodo *versus* ânodo) e localização (CPF *versus* córtex occipital). Além disso, por se tratar de aprendizado implícito, uma melhora no desempenho após ETCC em CPF esquerdo pode ter como base não só o envolvimento dessa área, mas também o recrutamento de estruturas subcorticais (gânglios da base) através de circuitos cortico-subcorticais, descritos em estudos prévios (Alexander, DeLong, & Strick, 1986).

Tal hipótese encontra sustentação em resultados com EMTr aplicada em CPF. Alguns estudos (Strafella, Paus, Barrett, & Dagher, 2001; Strafella, Paus, Fraraccio, & Dagher, 2003) observaram aumento na concentração de dopamina em núcleo caudado após EMTr em CPF.

Tais resultados abrem novas perspectivas para estudos que envolvam habilidades com base em aprendizagem implícita visando possibilitar novas técnicas de reabilitação para pacientes que apresentem problemas nesse domínio cognitivo, como é o caso dos pacientes com Doença de Parkinson.

3.3. Aspectos técnicos da ETCC

3.3.1. O equipamento

O equipamento utilizado para gerar corrente contínua é constituído basicamente por quatro componentes principais: eletrodos (ânodo e cátodo), amperímetro (medidor de intensidade de corrente elétrica), potenciômetro (componente que permite a manipulação da intensidade da corrente) e um jogo de baterias para gerar a corrente aplicada. A Figura 10 mostra o circuito básico do equipamento.

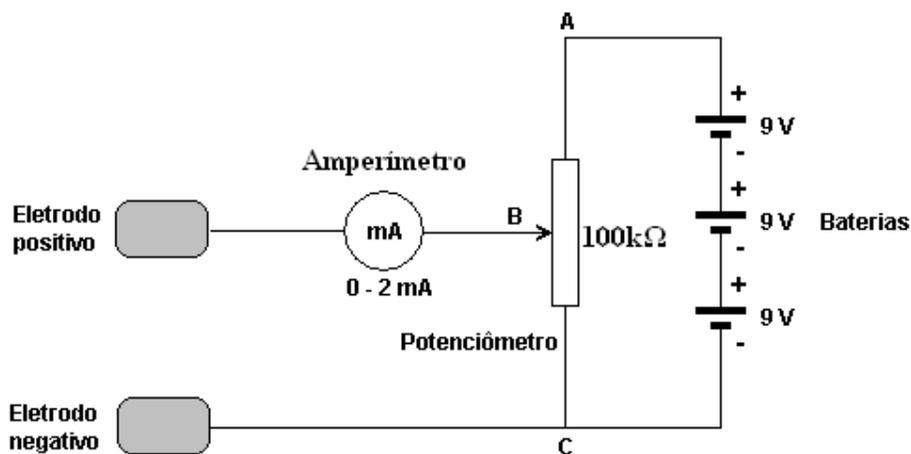


Figura 10. Circuito elétrico básico do equipamento de ETCC

A fonte de energia elétrica é obtida através da associação em série de 3 baterias de 9 volts resultando em uma tensão total de 27 volts. Esta tensão é aplicada nos extremos de um potenciômetro (reostato) com resistência igual a 100 kOhms. A função do potenciômetro é de possibilitar uma tensão ajustável variando de 0 até 27 volts. Nos experimentos apresentados nessa tese, inicialmente é aplicada uma tensão de 0 volts. Em seguida a tensão é gradualmente aumentada até gerar a tensão que possibilite a intensidade de corrente escolhida em um dado protocolo.

Os eletrodos (sufixo derivado do grego *hodós*, que significa *via*) são os dispositivos que fazem com que a corrente elétrica se transmita do fio metálico para o participante. Os eletrodos utilizados em todos os experimentos desse estudo têm dimensões de 5x7cm (35cm²). São compostos por borracha condutora de eletricidade e envoltos por esponjas embebidas em soro fisiológico (*veja justificativa no tópico 3.3.2 Parâmetros de segurança na aplicação da ETCC em seres humanos*). Para a aplicação da ETCC, a limpeza da pele, a área de contato, a umidade da esponja e uma cinta elástica para fixar os eletrodos, são itens importantes para que se obtenha uma baixa resistência elétrica. A Figura 11 mostra a colocação dos eletrodos ânodo e cátodo nas áreas pré-frontal dorsolateral esquerda e supraorbital direita, respectivamente.



Figura 11. Aplicação de ETCC anódica em córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo.

Após o posicionamento dos eletrodos, começa-se a elevar a tensão lentamente observando-se a corrente no medidor. O medidor de corrente ou miliamperímetro estará indicando em miliamperes a intensidade de corrente elétrica que está circulando no paciente *via* eletrodos.

Considerando que o parâmetro fixado nos estudos é a intensidade de corrente, a tensão variará em função da resistência. Tal variação pode ser entendida pela conhecida Lei de Ohm.

<p>Lei de Ohm:</p> <p>$E = r \times i$</p> <p>Onde:</p> <p>E -> tensão elétrica em volt</p> <p>r -> resistência elétrica em ohm</p> <p>i -> intensidade de corrente elétrica em ampere</p>
--

Considerando, por exemplo, uma estimulação com intensidade de corrente de 0,9 mA (0,0009 A), ao aplicar-se a Lei de Ohm, observa-se os seguintes valores de tensão em função de diferentes resistências:

Resistência entre eletrodos (ohms)	Tensão aplicada pelos eletrodos (volts)
5.000	4,50
8.600	7,74
10.000	9,00
15.000	13,50
20.000	18,00

Dessa forma, fica claro que resistências altas implicam na aplicação de tensões maiores para a obtenção de mesma intensidade de corrente.

3.3.2. Parâmetros de segurança na aplicação da ETCC em seres humanos

Até o momento atual, nenhuma pesquisa apresentou dados de efeitos colaterais produzidos pela ETCC (Antal, Kincses, Nitsche, Bartfai, & Paulus, 2004; Antal, Kincses, Nitsche, & Paulus, 2003a, 2003b; Antal, Nitsche et al., 2004; Antal, Nitsche, & Paulus, 2001; Antal, Varga, Kincses, Nitsche, & Paulus, 2004; Baudewig, Nitsche, Paulus, & Frahm, 2001; Kincses, Antal, Nitsche, Bartfai, & Paulus, 2004; Lang, Nitsche, Paulus, Rothwell, & Lemon, 2004; Liebetanz, Nitsche, Tergau, & Paulus, 2002; Matsunaga, Nitsche, Tsuji, & Rothwell, 2004; Nitsche, Fricke et al., 2003; Nitsche, Grundey et al., 2004; Nitsche, Jaussi et al., 2004; Nitsche, Liebetanz et al., 2003; Nitsche, Liebetanz et al., 2004; Nitsche, Liebetanz, Tergau, & Paulus, 2002; Paulus, 2003). Entretanto, critérios sobre a utilização de corrente contínua aplicada sobre o escalpe devem ser investigados e utilizados para garantir a segurança da aplicação.

Alguns elementos e parâmetros relativos à ETCC devem ser levados em consideração:

- 1) Intensidade de corrente aplicada: i (mA);
- 2) Duração da sessão de estimulação: t (seg);
- 3) Tamanho do eletrodo: A (cm²);
- 4) Densidade da corrente: i/A (mA/cm²);
- 5) Carga total aplicada: $(i/A)*t$

No artigo de Paulus et al (2003), os autores colocam que, segundo McCreery, no que tange a ETCC, um bom parâmetro para verificar a segurança da técnica é a densidade de corrente. Segundo McCreery et al. (1990) em estudos com animais, densidades de corrente inferiores a 25mA/cm² não são capazes de induzir lesões no tecido cerebral, mesmo quando aplicadas por horas e com frequências altas. Nos protocolos atuais de ETCC (inclusive os

apresentados nessa tese), o valor de densidade de corrente varia de 0.02857 (para $i=1\text{mA}$ e eletrodo de 35cm^2) a 0.05714 (para $i=2\text{mA}$ e eletrodo de 35cm^2) ficando, portanto, muito abaixo dos valores recomendados (875 e 437.5 vezes inferior, respectivamente). Além disso, em função dos protocolos também utilizarem a duração da sessão como variável, a carga total aplicada por sessão deve ser considerada. Yuen et al. (1981) observaram lesão no tecido cerebral a partir de 216 C/cm^2 de carga total. Se considerarmos tempo de sessão de 30 minutos, $i=2\text{mA}$ e $A_{\text{eletrodo}}=35\text{cm}^2$ a carga total aplicada será de 0.103 C/cm^2 , ou seja, 2100 vezes abaixo do valor observado por Yuen et al. (1981).

Além disso, a possibilidade de esta técnica causar lesão cerebral pela formação de produtos tóxicos causados pela interação dos eletrodos com o córtex cerebral não existe (Nitsche, 2003), pois os eletrodos estão em contato direto apenas com a pele e não com o córtex cerebral. Esse risco existiria para a pele, entretanto esponjas com solução salina usadas no presente estudo previnem o risco de lesão dermatológica.

Com a finalidade de fornecer mais dados sobre a segurança da ETCC, Nitsche, Niehaus et al. (2004) realizaram exames de imagem por ressonância magnética antes e após 30 e 60 minutos da estimulação cerebral aplicada em córtex motor ou pré-frontal. Os autores não observaram pelas imagens nenhuma alteração patológica concluindo que a ETCC não induziu edema cerebral, alterações da barreira hematoencefálica ou do tecido cerebral. Também, em estudo anterior (Nitsche et al, 2003), os autores não observaram variação na concentração de enolase. Em função de essa proteína ser considerada como um marcador biológico de morte neuronal, a não alteração deste indicador fornece mais elementos sobre a segurança da técnica.

Por fim, estudo recente (Accornero, Voti, La Riccia, & Gregori, 2006) realizou aplicações de ETCC e monitorou durante e após 20 minutos do término da estimulação o batimento cardíaco, pressão arterial e temperatura. Os autores não observaram nenhuma

alteração nesses índices durante e após a ETCC sinalizando que a ETCC não induziu nenhum efeito relacionado à ativação do tronco cerebral.

3.3.3. Possibilidade de estudos duplo-cego

Um ponto importante quando se realiza experimentos com novos procedimentos e também com modelos de avaliação que envolvem teste e re-teste pós-intervenção terapêutica é compreender se os resultados obtidos são semelhantes, superiores ou inferiores aos possíveis resultados após o mesmo procedimento placebo. No caso da estimulação cerebral não-invasiva, o impacto do aparato tecnológico envolvido e do procedimento de preparação para a estimulação levanta questões sobre os efeitos que isso, por si só, possa produzir no participante de um determinado estudo.

Um tratamento placebo deve ser percebido pelo participante como o tratamento real, i.e. placebo deve ser semelhante ao máximo ao tratamento real, sendo, no entanto, inócuo. No caso da ETCC, a estimulação realizada com parâmetros de corrente variando de 0 a 2 mA é percebida pelos participantes como uma leve sensação de coceira ou formigamento na área; além disso, tal sensação deixa de ser percebida após aproximadamente 20 segundos. Tal observação permitiu no caso da ETCC a geração de estudo placebos confiáveis uma vez que o equipamento e a montagem para a estimulação placebo são exatamente iguais a ETCC real. Assim, o que é feito nos diversos protocolos produzidos por nosso grupo de pesquisa, assim como no de outros grupos, é a aplicação real de corrente por aproximadamente 20 segundos e em seguida a aplicação de uma rampa de descida da corrente até o aparelho ficar desligado e, portanto, sem aplicação de corrente no participante. Assim como na corrente real o participante passa por todos os procedimentos envolvidos e também têm a sensação de estar sendo estimulado. No caso dos experimentos apresentados nesta tese, o aparelho de estimulação foi desenvolvido considerando essa questão; para fornecer ao participante todas as informações da mesma forma que a emitida pela corrente real, o aparelho possui um botão para o modo placebo permitindo a movimentação livre do ponteiro indicador da corrente.

Dessa forma, além da sensação inicial percebida pelo participante, o aparelho, mesmo após ser desligado, continua mantendo a informação visual de que a máquina está funcionando em uma determinada corrente. Isto é importante não só para os participantes, mas também para os avaliadores que, com esse procedimento, ficam incapazes de diferenciar entre a ETCC real ou placebo.

Em experimento com finalidade de testar a possibilidade de estudos nos quais tanto participantes quanto avaliadores (responsáveis na aplicação dos testes) são cegos em relação ao tipo de tratamento recebido (real ou placebo), Gandiga, Hummel, & Cohen (2006) aplicaram ETCC real ou placebo no córtex motor primário e mensuraram *via* escalas analógicas visuais questões como atenção, fadiga e grau de desconforto, além disso, mensuraram a duração das sensações e também a capacidade dos participantes em distinguir entre os tipos de estimulação. Os autores não observaram diferenças significativas na percepção, desconforto e capacidade em distinguir entre os tipos de estímulo aplicados (Gandiga et al., 2006b). Também foi verificado que os avaliadores não foram capazes de distinguir entre os tipos de ETCC que os participantes receberam (Gandiga et al., 2006b).

4. EXPERIMENTOS

A seguir serão apresentados quatro experimentos diferentes utilizando a ETCC como ferramenta de modulação cortical. Nos experimentos I e II são apresentados dados relativos ao impacto da estimulação por corrente contínua aplicada em córtex pré-frontal no desempenho em tarefa de memória operacional com letras. No experimento I os participantes são voluntários jovens e saudáveis, sem nenhuma disfunção neurológica ou psiquiátrica. Já no experimento II, os participantes são pacientes com diagnóstico de Doença de Parkinson.

Em relação aos experimentos III e IV, a ETCC é investigada com ferramenta para modulação do córtex motor primário e seus efeitos no desempenho em uma tarefa motora. No experimento III são investigados os efeitos da ETCC no membro superior não dominante de participantes (voluntários jovens) destros, ou seja, foi investigado o impacto da corrente contínua no desempenho manual do membro superior esquerdo. No experimento IV, a mesma tarefa motora foi empregada, entretanto nesse caso o grupo de participantes foi composto por pacientes que sofreram acidente vascular cerebral e o estudo teve como objetivo investigar a possibilidade da ETCC ser utilizada como ferramenta de reabilitação motora.

Cada experimento possui sua própria seção de Introdução, Método, Resultados e Discussão.

4.1. Memória Operacional

4.1.1. Experimento I – memória operacional em voluntários saudáveis (publicado no periódico Experimental Brain Research 166 (1), pp.23-30, 2005)

4.1.1.1. Introdução

Como visto anteriormente, estudos recentes demonstraram um efeito benéfico da ETCC anódica e conseqüente aumento na excitabilidade cortical em tarefas como tempo de reação simples e aprendizado motor implícito quando a área estimulada foi o córtex motor primário (Nitsche, Schauenburg et al., 2003), assim como uma melhora no aprendizado de tarefa envolvendo coordenação visuo-motora após estimulação de M1 ou da área visual V5 (Antal, Nitsche, Kincses et al., 2004). Além disso, a estimulação das estruturas anteriores aumentam o aprendizado de tarefa envolvendo classificação probabilística (Kincses et al., 2004). Dessa forma, a estimulação anódica parece melhorar algumas funções cognitivas em seres humanos; tal observação têm sido relacionada por um efeito de fortalecimento das sinapses glutamatérgicas. Os efeitos são particularmente intrigantes, dado que os participantes podem estar cegos ao tipo de ETCC aplicada (anódica, catódica ou placebo) em virtude da ausência de percepções associadas. Neste Experimento I, investigou-se o efeito da ETCC em um função cognitiva bastante investigada, a memória operacional.

A memória operacional se refere a estocagem temporária e manipulação de informações necessárias para a execução de tarefas complexas como compreensão da linguagem, aprendizado e raciocínio. Estudos com neuroimagem mostram um envolvimento do córtex pré-frontal, particularmente da estrutura dorsolateral (áreas 9 e 46 de Brodmann), durante tarefas de memória operacional (D'Esposito, Ballard, Aguirre, & Zarahn, 1998;

Mottaghy et al., 2000). Estudos com EEG mostraram o envolvimento do córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) durante tarefas de memória operacional (Sauseng et al., 2004) e uma interrupção temporária da atividade do CPFDL induzida por EMT pode levar a uma deterioração do desempenho em diferentes tarefas de memória operacional (Grafman et al., 1994; Jahanshahi et al., 1998; Mottaghy et al., 2000; Mull & Seyal, 2001; Pascual-Leone & Hallett, 1994). Entretanto, apesar desses estudos contribuírem com evidências convincentes de que o CPFDL está envolvido na memória operacional, essas técnicas não permitem conclusões definitivas sobre o envolvimento específico desta área cortical nesses processos cognitivos. Por exemplo, mudanças na ativação cerebral e modificações no EEG podem ser um epifenômeno e a interrupção do processamento cortical, como o feito com EMT, pode diminuir o desempenho por interferir na estocagem do material apresentado na tarefa de memória operacional ou por interferir no processo da memória operacional. A ETCC apresenta uma vantagem sobre essas técnicas, pois se trata de um método que permite a observação de uma relação causal entre a área estimulada e o comportamento observado – deficiente nos estudos com neuroimagem – sem interromper o processamento cortical.

Apesar de não apresentar a mesma resolução espacial que a EMT, o potencial aumento na função cortical promovido pela ETCC pode prover mais evidências a respeito da associação entre o CPFDL e a memória operacional, fortalecendo assim essa relação. Além disso, um aumento no funcionamento na memória operacional, apesar de ser de pouca duração e durante a estimulação, pode fornecer novas idéias para outros estudos envolvendo essa técnica e tarefas de memória operacional em participantes que apresentem distúrbios de memória.

O objetivo deste experimento foi investigar os efeitos da ETCC anódica aplicada no CPFDL no funcionamento da memória operacional. Considerando o envolvimento dessa área com a memória operacional, a ETCC anódica pode melhorar o desempenho dos participantes

nessa tarefa. Além disso, esse experimento visou aumentar o conhecimento sobre os efeitos comportamentais da ETCC, sendo este o primeiro estudo a investigar os efeitos desta técnica de estimulação cerebral no funcionamento do CPFDL.

4.1.1.2. Método

Participantes

Participaram desse experimento 15 sujeitos (11 mulheres) com idades entre 19 e 22 anos (média: 20.2 anos). Todos os participantes eram destros. Além disso, todos eram estudantes universitários tendo, portanto, mesmo nível de escolaridade. Sete (6 mulheres) desses sujeitos participaram também de um experimento controle adicional. Todos os participantes assinaram termo de consentimento informado. O estudo foi conduzido em aderência estrita a Declaração de Helsinki.

Estimulação cerebral

Para a estimulação do CPFDL esquerdo, o ânodo foi posicionado na área F3 de acordo com o sistema internacional para EEG 10-20. Este método de localização do CPFDL já foi utilizado anteriormente em estudos com EMT (Gerloff, Corwell, Chen, Hallett, & Cohen, 1997; Rossi et al., 2001) e estudos com neuronavegação tem mostrado que se trata de um método com boa acurácia (Herwig, Satrapi, & Schonfeldt-Lecuona, 2003).

Já o cátodo foi posicionado na região supraorbital contralateral. Embora os estudos com neuroimagem (D'Esposito et al., 1998; Smith & Jonides, 1999) e EMT (Mottaghy et al.,

2000) tenham demonstrando que tanto o hemisfério esquerdo quanto o direito estão envolvidos nos paradigmas de memória operacional, o foco de investigação deste experimento foi o CPFDL esquerdo, uma vez que a modulação dessa área com EMTr de alta frequência produz, segundo alguns estudos, melhora em determinadas funções cognitivas em pacientes com depressão maior (Martis et al., 2003; Moser et al., 2002; Padberg et al., 1999) e doença de Parkinson (Boggio et al., 2005). Nesses casos, as avaliações foram realizadas após a EMTr; essa técnica de estimulação cerebral produz prejuízo nas funções relacionadas à área estimulada no momento da estimulação (*on-line* EMTr) e efeitos benéficos pós-estimulação (*off-line* EMTr). Neste experimento, a memória operacional foi verificada durante a estimulação (*on-line*) por ETCC de voluntários saudáveis. No caso do experimento controle o posicionamento dos eletrodos foi diferente (ver Experimento Controle). A intensidade da corrente foi de 1mA e aplicada por 10 minutos. Os participantes sentiram uma leve sensação de coceira ou “picada” nos primeiros segundos da estimulação. No caso da estimulação placebo, os eletrodos foram posicionados da mesma forma; o estimulador foi ligado produzindo a mesma sensação de coceira, mas desligado cinco segundos após o início, como descrito previamente por Siebner et al. (2004). No caso da ETCC placebo, os participantes não receberam corrente no restante do tempo. Esta técnica garante manter os sujeitos “cegos” quanto ao tipo de estimulação recebida (*ver tópico 3.3.3. Possibilidade de estudo duplo-cego*).

Avaliação da memória operacional

Foi utilizado o teste de memória operacional com letras (*3-back letter working memory paradigm*) descrito por Mull & Seyal (2001). O teste consistiu na apresentação pseudo-aleatória de 11 letras (A-J). Cada letra foi apresentada em uma tela de fundo branco por 30 ms com um intervalo interestímulo de 2 segundos. As letras foram apresentadas em cor preta, fonte *Times New Roman* e tamanho 100. O teste foi realizado com o programa

Superlab pro v2.0 (Cedrus Corporation, San Pedro, Ca). Para esta versão do teste, foram desenvolvidas 4 seqüências de apresentação dos estímulos (A, B, C e D).

Aos participantes foi solicitado que apertassem a barra de espaço sempre na presença de uma letra que tinha aparecido exatamente três estímulos atrás (Figura 12). Neste teste, havia a possibilidade de 30 respostas corretas entre a apresentação de 142 estímulos. Os estímulos-alvo poderiam estar separados por 3 a 5 letras.

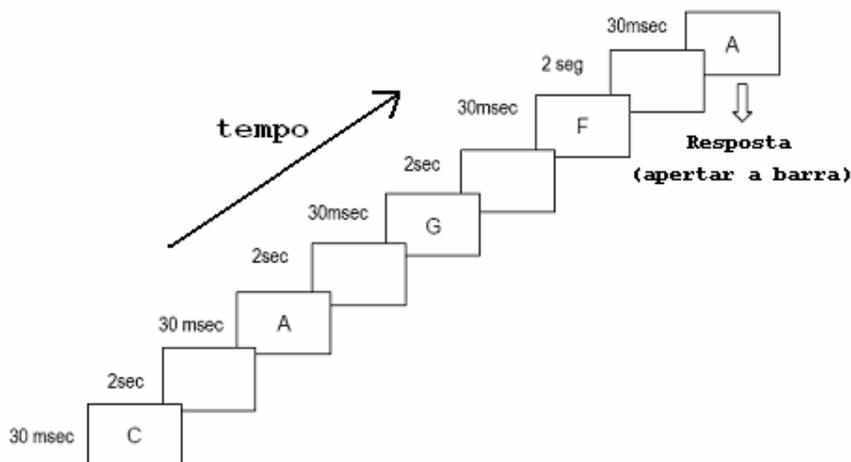


Figura 12. Esquema de apresentação dos estímulos do teste de memória operacional (*n-back task*)

Inicialmente, cada participante efetuou uma fase de treino no teste de letras com duração de 20 minutos ou até a obtenção de um total de acertos equivalente a 50 %.

Após a fase de treino, os participantes foram testados sob condição placebo e ativo de estimulação. Como o tempo total do teste é de 5 minutos, a aplicação deste se deu sempre nos 5 minutos finais da ETCC. Os dois testes (relativos a cada estimulação) eram diferentes em relação à seqüência de letras e também randomizados entre os participantes para minimizar efeito de aprendizado ou de dificuldade entre as diferentes seqüências. Para evitar um possível efeito cumulativo em relação à ETCC, a ordem das estimulações (ativo *versus* placebo) foi

contrabalançada entre os participantes, de modo que sete receberam inicialmente ETCC ativo e os outros oito, placebo. Além disso, cada sessão de aplicação e teste foi separada por um período de pelo menos 1 hora para garantir que o efeito promovido pela estimulação anterior já tivesse sido eliminado (*washout period*). O desenho do estudo pode ser visto na Figura 13. Os participantes não foram capazes de distinguir as modalidades de ETCC.

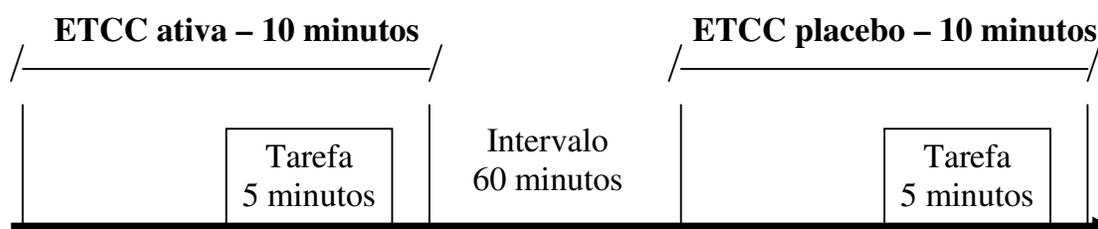


Figura 13. Desenho do estudo

Experimento Controle

Para testar se a ETCC anódica no CPFDL esquerdo foi responsável pelos efeitos observados, sete sujeitos participaram, além do experimento principal, de um experimento controle. Neste experimento, conduzido seis meses após o experimento principal, foram testadas: foco da estimulação e polaridade dos efeitos obtidos com a ETCC em CPFDL.

Para testar o foco da estimulação os participantes passaram por estudo idêntico ao original, entretanto, o ânodo foi posicionado no córtex motor primário ao invés do CPFDL esquerdo. O cátodo foi novamente posicionado na região supraorbital contralateral.

Para testar a polaridade dos efeitos da ETCC, o mesmo procedimento do estudo principal foi adotado, porém os eletrodos foram invertidos: ânodo em região supraorbital direita e cátodo em CPFDL esquerdo. Os participantes também receberam ETCC placebo.

Assim, os participantes receberam no experimento controle, três tipos de estimulação: 1) cátodo em CPFDL esquerdo, 2) ânodo em M1, 3) placebo. Foram mantidos os parâmetros de estimulação (1mA por 10 minutos; teste nos últimos 5 minutos da estimulação). A ordem foi contrabalançada e randomizada entre os sujeitos. O período entre as aplicações foi de 1 hora.

Análise Estatística

As medidas investigadas foram: número de acertos, erros e tempo de reação durante a ETCC ativa em comparação com a ETCC placebo. As análises foram conduzidas com o pacote estatístico SAS (versão 8.0, Cary, N.C., USA). O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para determinar normalidade da amostra. Os valores para tempo de reação ($W=0,94$, $p=0,39$), acertos ($W=0,89$, $p=0,08$) e erros ($W=0,91$, $p=0,11$) mostraram que esses dados apresentam distribuição normal. Em função disso, teste t de *Student* pareado foi utilizado para comparar cada par de resultados. A escolha do teste t pareado no lugar do teste t para duas amostras independentes foi definida em função dos dados serem dependentes (cada participante foi avaliado após duas intervenções diferentes – ETCC ativa e placebo). Análise de Variância (ANOVA) para medidas repetidas foi utilizada para investigar se houve um efeito de ordem entre as estimulações placebo e ativo. Essa ANOVA de duas medidas avaliou o efeito principal do tipo de ETCC (ativo *versus* placebo) e a ordem das aplicações (primeiro ativo ou primeiro placebo). O nível de significância foi adotado para $p<0,05$.

4.1.1.3. Resultados

Todos os participantes completaram o experimento. Nenhum efeito colateral foi observado em todas as aplicações. Todos os participantes toleraram bem as estimulações e não houve nenhuma queixa de dor ou desconforto. Nenhum participante disse ser capaz de diferenciar entre as aplicações ativo e placebo e quando questionados sobre qual estimulação eles haviam recebido, verificou-se que as respostas ficaram no valor do acaso.

Respostas corretas (experimento principal)

Os participantes apresentaram mais respostas corretas durante a condição ativa quando comparada com a condição placebo ($t=3,4$, $gl=14$, $p=0,0042$). A média do número de acertos durante a ETCC placebo foi de 19,8 ($\pm 5,8$) e durante a ETCC ativa foi de 21,7 ($\pm 5,0$), como pode ser observado na Figura 14 e a diferença média entre os dois tipos de ETCC foi de 1,92 ($\pm 2,18$). Para testar se a ordem das aplicações produziu algum efeito significativo, ANOVA de dois fatores (estimulação *versus* ordem de aplicação) foi conduzida. Esta análise mostrou que não houve nenhum efeito de ordem ($F_{1,13}=1,77$, $p=0,21$), mas apenas um efeito de estimulação ($F_{1,13}=12,85$, $p=0,003$). Estes resultados confirmam que a ordem da estimulação não influenciou os resultados.

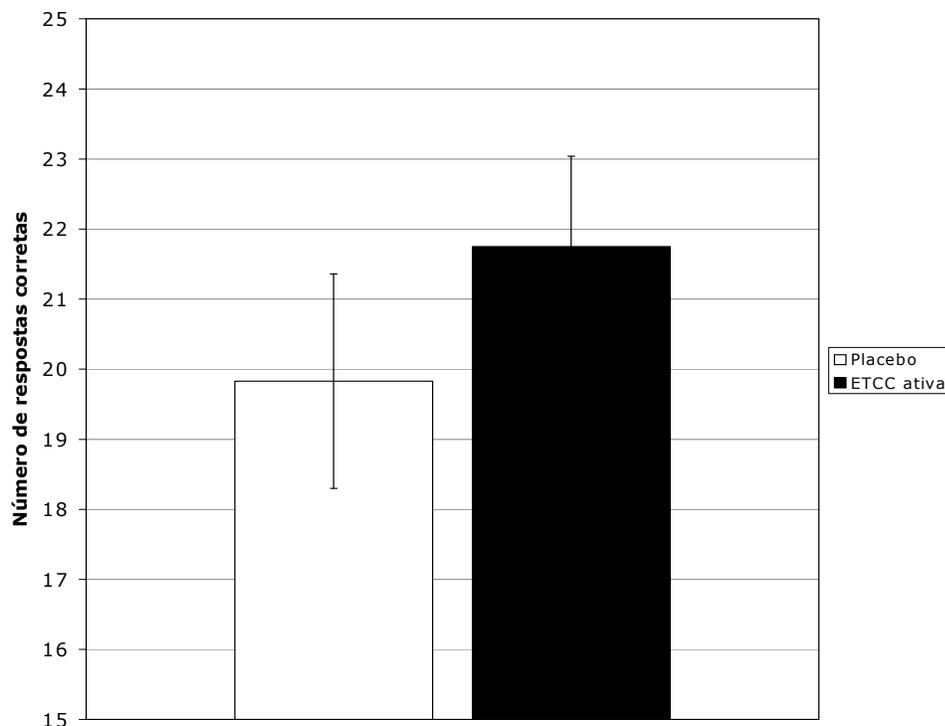


Figura 14. Número de respostas corretas após ETCC ativa ou placebo.

Erros (experimento principal)

Os participantes poderiam cometer dois tipos de erros durante o desempenho da tarefa. Os erros podem ser por omissão da resposta correta ou apertar a barra no momento errado. Apenas essa última foi utilizada como variável para análise, pois as omissões já estão implicitamente observadas na análise das respostas corretas (as omissões são o total de possibilidades de respostas corretas menos as respostas corretas dadas pelo participante).

Na análise dos erros, verificou-se que os sujeitos cometeram de forma significativa mais erros na condição placebo do que na ativa ($t=2,77$, $gl=14$, $p=0,015$). O número médio de erros durante a condição placebo foi $6,9 (\pm 6,1)$, enquanto que na condição ativo foi de $4,7 (\pm 4,7)$ (Figura 15), sendo a diferença média entre as duas condições de $2,2 (\pm 3,1)$. Para testar

se a ordem das aplicações produziu algum efeito significativo, ANOVA de duas medidas (estimulação *versus* ordem de aplicação) foi conduzida. Esta análise mostrou que não houve nenhum efeito de ordem ($F_{1,13}=0,88$, $p=0,36$), mas apenas um efeito de estimulação ($F_{1,13}=7,93$, $p=0,014$). Estes resultados confirmam que a ordem da estimulação não influenciou os resultados.

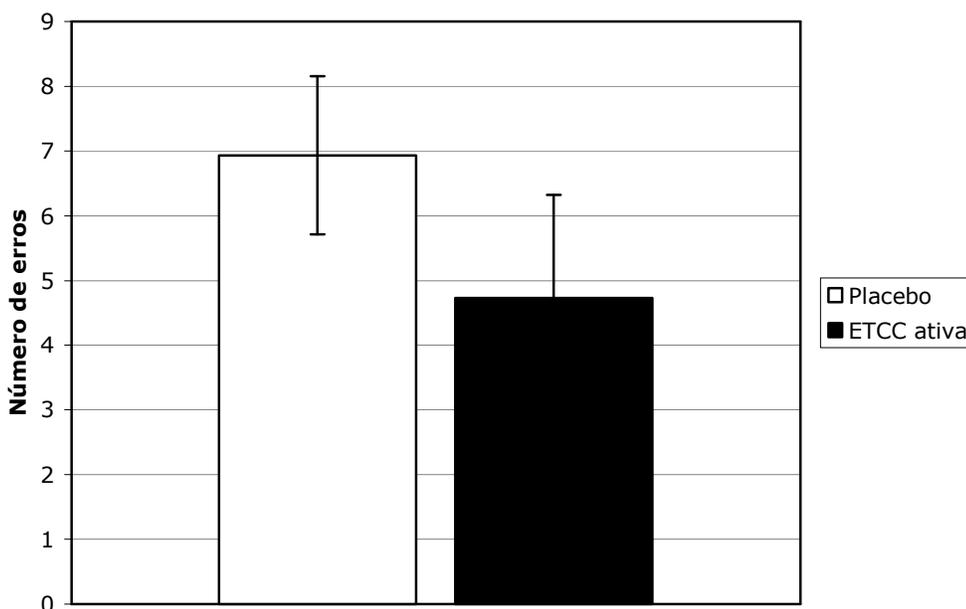


Figura 15. Número de erros após ETCC anódica ou placebo.

Além disso, pode-se verificar na Figura 16 que os participantes que receberam ETCC ativa antes da placebo apresentaram uma melhora maior do que aqueles que receberam as estimulações na ordem inversa (apesar dessa diferença não ser significativa). Portanto, pode-se interpretar esse resultado como melhor desempenho dos voluntários que receberam ETCC ativa antes da placebo. Tal resultado vai contra uma explicação de efeito cumulativo e/ou de aprendizado.

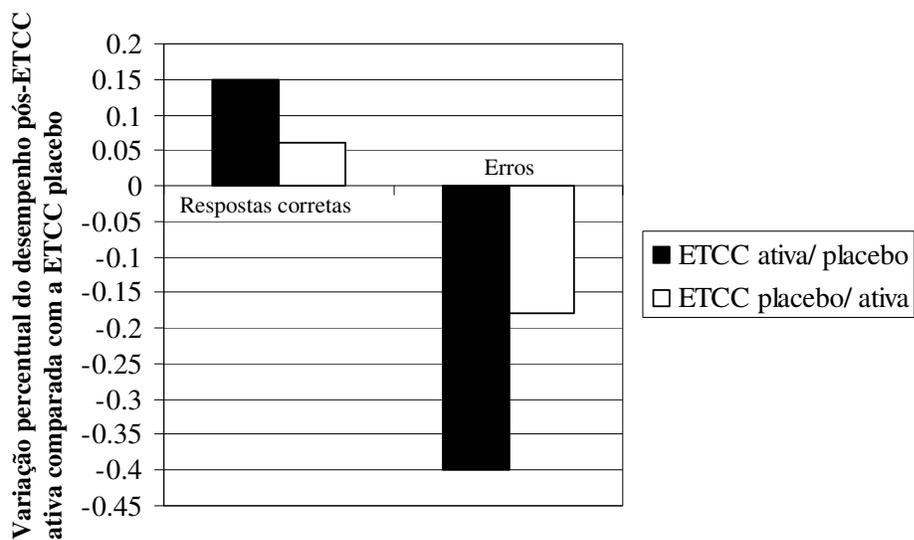


Figura 16. Efeitos em função da ordem de aplicação da ETCC ativa.

Tempo de reação

Não foi observada diferença significativa em relação ao tempo de reação médio entre as condições ETCC ativa e placebo ($t=0,04$, $gl=14$, $p=0,97$) como pode ser observado na Figura 17. O tempo de reação médio durante a condição ativa foi de 573,0 ms ($\pm 160,3$) e na condição placebo, 572,4 ms ($\pm 126,7$).

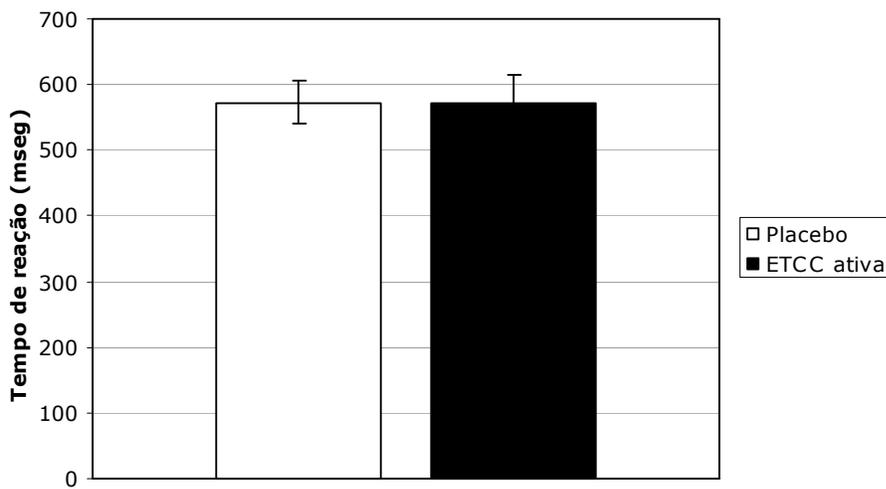


Figura 17. Tempo de reação para as estimulações ativa e placebo.

Experimento Controle

Para testar se os efeitos da ETCC no CPF DL esquerdo foram focais, um experimento adicional com ETCC anódica em M1 foi realizado. Os resultados mostraram que não houve diferença significativa entre a ETCC anódica em M1 e a ETCC placebo no que diz respeito a número de acertos ($p=0,70$), erros (0,46) e tempo de reação ($p=0,71$) (Figura 18).

Já para testar se os efeitos da ETCC em CPF DL esquerdo são dependentes de polaridade, foi realizado um experimento adicional no qual a polaridade foi invertida: cátodo em CPF DL esquerdo e ânodo em supraorbital contralateral. De forma similar ao primeiro experimento controle, os resultados dessa estimulação mostraram que não existiram diferenças significativas entre a ETCC catódica em CPF DL esquerdo e a ETCC placebo no que diz respeito ao número de erros ($p=0,64$), acertos ($p=0,67$) e tempo de reação ($p=0,72$) (Figura 18).

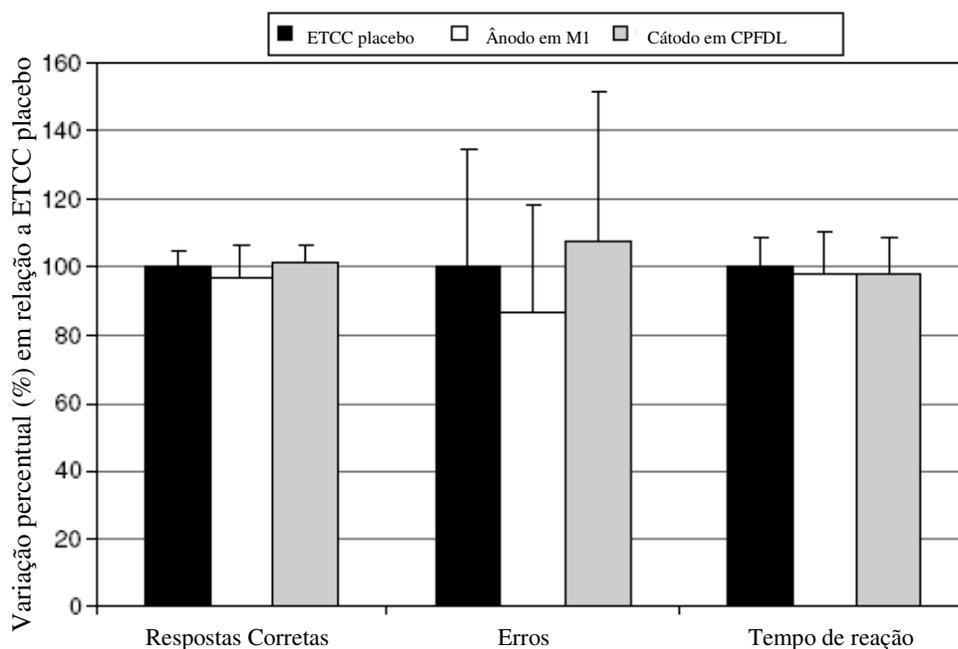


Figura 18. Valores obtidos no experimento controle. Comparação da ETCC placebo, ETCC anódica em M1 e ETCC catódica em CPF DL.

4.1.1.4. Discussão

Os resultados indicaram que a ETCC anódica em CPFDL esquerdo melhora o desempenho na tarefa de memória operacional quando comparada com ETCC placebo. Além disso, o experimento controle mostrou que o efeito da ETCC anódica em CPFDL esquerdo foi relativamente focal e dependente da polaridade da estimulação. A melhora no desempenho durante a estimulação não pode ser creditada por respostas mais lentas, uma vez que o tempo de reação não mudou em função da estimulação. Estes resultados mostraram que a estimulação anódica da estrutura pré-frontal esquerda produz um benefício no desempenho da memória operacional.

É interessante verificar que efeitos contrários foram encontrados quando a estimulação foi feita com EMTr. Embora a EMT possa modular a atividade de uma determinada área cortical, esta técnica interrompe transitoriamente a atividade cerebral durante o período de estimulação e assim cria as chamadas lesões virtuais temporárias (Pascual-Leone, Bartres-Faz, & Keenan, 1999). Mull & Seyal (2001) e Mottaghy et al. (2000) mostraram que EMT de pulso único e EMTr com frequência de 1Hz, respectivamente, aplicadas no CPFDL esquerdo resultaram em aumento no número de erros quando comparadas com a condição controle (os testes foram realizados durante a aplicação). Esse prejuízo no desempenho da tarefa está provavelmente relacionado a uma interferência temporária no processamento de informações no CPFDL esquerdo produzidos pela EMTr. Em oposição a estes achados, o presente experimento mostrou que a ETCC não produziu prejuízo no desempenho durante a ETCC anódica. Pelo contrário, a ETCC anódica *on-line* produziu um benefício na memória operacional. Esta informação é relevante, pois ela pode indicar que a ETCC pode estimular o cérebro de maneira diferente comparada à EMTr. A principal característica que pode estar na base dessa diferença é a quantidade de corrente elétrica envolvida nessas duas técnicas.

Enquanto a EMTr está relacionada com despolarização neuronal e indução de potenciais de ação, a ETCC, como aplicada neste experimento, produz uma pequena mudança no potencial de repouso das células estimuladas (Creutzfeldt, Fromm, & Kapp, 1962), promovendo assim uma melhora no processamento de informação por conduzir os neurônios a patamares próximos aos limiares de despolarização quando em resposta de estímulos apropriados.

Os resultados deste estudo sinalizam a importância do aumento da excitabilidade cortical e da atividade do CPFDL para o funcionamento da memória operacional como sugerido por estudos prévios de neuroimagem funcional. Além disso, pelo fato de ter a interferência se dado na acurácia da tarefa e não no tempo de reação, esses resultados estão de acordo com o papel central do CPFDL na formação da memória operacional muito mais do que simplesmente com um papel na execução da tarefa.

Estes resultados estendem os achados de uma investigação prévia que mostrou uma modificação no aprendizado de uma tarefa de classificação probabilística implícita pela ETCC (Kincses et al., 2004). Dessa forma, a ETCC parece ser uma interessante ferramenta para incrementar alguns aspectos da cognição. Um fator importante a se considerar é o possível efeito cumulativo. Foi demonstrado que os efeitos de 11 minutos de 1mA de ETCC no córtex motor podem modificar a excitabilidade em até 1 hora (Nitsche & Paulus, 2001). No presente estudo, o período entre as estimulações foi de pelo menos 1 hora, mas os efeitos da ETCC no CPFDL podem durar mais tempo do que no córtex motor. Entretanto, os tipos de estimulação foram contrabalançados entre os participantes, e a ANOVA não indicou efeito significativo em relação à ordem das aplicações. Além disso, os participantes que receberam primeiro a ETCC ativa apresentaram uma melhora maior, apesar de não significativa, em comparação com a ordem de aplicação inversa. Assim, efeitos cumulativos e/ou de aprendizado parecem não ser responsáveis pelos resultados. Se houvesse um efeito cumulativo ou de aprendizado,

seria esperado um efeito oposto: o desempenho na tarefa durante a ETCC placebo após a ETCC anódica (inicialmente ânodo) deveria ser igual ou até mesmo superior.

Um outro ponto importante diz respeito ao potencial efeito de aprendizagem uma vez que a tarefa foi realizada repetidamente e, portanto, uma curva de aprendizado poderia distorcer os resultados. Essa questão foi controlada através do treinamento da tarefa. Além disso, a diferença no desempenho entre a ETCC ativa e placebo foi observada. Como as duas condições de estimulação foram contrabalançadas entre os sujeitos, um efeito possível de aprendizado deveria interferir em ambos os grupos com a mesma magnitude.

Já foi demonstrado que os efeitos da ETCC na atividade cerebral parece ser dependente da polaridade, i.e. enquanto o ânodo produz uma despolarização do tecido neuronal, o cátodo produz um efeito oposto (Nitsche et al., 2003). No experimento controle, pode-se observar, *via* tarefa cognitiva, uma confirmação desse efeito; a ETCC anódica no CPFDL esquerdo melhorou a memória operacional, ao passo que a ETCC catódica na mesma área não produziu alterações. Entretanto, de acordo com essa noção de efeitos opostos provenientes da polaridade (ânodo *versus* cátodo), poderia ser esperado um decréscimo na memória operacional após a ETCC catódica. Apesar disso, foi apenas observado um efeito significativo relacionado com o ânodo. Uma especulação sobre essa falta de efeitos na ETCC catódica pode ser feita com base em dois fatores. Primeiramente, o tamanho da amostra do experimento controle foi pequeno; entretanto, não foi nem sequer observada uma tendência estatística que pudesse sugerir um efeito mascarado pelo tamanho da amostra. Em segundo lugar, o teste pode não ter sido adequadamente desenvolvido para detectar prejuízos no funcionamento cognitivo, um fator ligado à sensibilidade do instrumento.

Em função da ETCC ter eletrodos de tamanho relativamente grandes (35 cm²) e a corrente elétrica passar pelo cérebro, poder-se-ia argumentar que os efeitos da ETCC no CPFDL esquerdo podem ser difusos e envolver uma área maior do hemisfério esquerdo.

Entretanto, o experimento controle revelou que os resultados foram relativamente focais. A estimulação com ânodo do córtex motor primário não produziu nenhum efeito significativo na memória operacional. Em função do eletrodo ter sido posicionado e mantido na área supraorbital direita, este achado descarta uma explicação alternativa de que a ETCC catódica no pólo frontal direito do córtex participou na melhora da memória operacional; a menos que a estimulação com ânodo da área M1 esquerda tivesse produzido um prejuízo na memória e assim contrabalançado os efeitos da ETCC catódica na área supraorbital. Entretanto, essa explicação é improvável, pois não é claro como uma inibição da atividade neural da área motora poderia implicar em um prejuízo na memória. De fato, estudos como o de Uy & Ridding (2003) levam à suposição de que a ETCC apresenta uma boa resolução espacial: a estimulação anódica de representações funcionais de músculos específicos não promoveu nenhum efeito em músculos próximos. Entretanto, esses autores encontraram esse importante efeito ligado ao foco da estimulação quando esta foi realizada na área motora e talvez essa especificidade não possa ser transferida automaticamente para o CPFDL.

Uma importante consideração metodológica deve ser apresentada. O teste utilizado foi adaptado de Mull & Seyal (2001). Trata-se de um paradigma clássico de memória operacional conhecido como *n-back task*. Nesse experimento, o teste com letras de Mull & Seyal (2001) foi adaptado com a variação do número de letras entre os estímulos-alvo. Dessa forma, o teste utilizado apresentou maior complexidade e isso é importante uma vez que a sensibilidade do teste será importante na detecção de prejuízo ou melhora no desempenho após ETCC. Uma tarefa mais fácil poderia não ser capaz de detectar efeitos relacionados à estimulação em função de um efeito “teto”. Entretanto, uma segunda modificação que poderia ter deixado o teste ainda mais sensível seria a variação do número de letras anteriores ao estímulo alvo.

Nesse estudo, foi utilizado uma tarefa *3-back*; o teste poderia ter sido montado como *4-back* ou mais. Entretanto, testar diferentes extensões da memória operacional em uma

mesma tarefa (como em um paradigma tradicional de Sternberg) aumentaria a duração do teste e, por conseguinte, aumentaria o tempo da estimulação, o que passa a levantar discussões sobre a segurança da ETCC. No período em que esse estudo foi realizado, todos os outros estudos só observavam efeitos após ETCC de menos de 10 minutos. Como será visto em outros experimentos nesta tese, novos valores já são utilizados, mantendo ainda a segurança da aplicação. Os cálculos sobre segurança da técnica podem ser melhor observados no tópico *3.3.2. Parâmetros de segurança na aplicação da ETCC em seres humanos.*

Em suma, os resultados do presente estudo indicaram que a ETCC melhorou o desempenho em uma tarefa de memória operacional quando aplicada em CPFDL esquerdo. O objetivo inicial desse estudo não era investigar os efeitos terapêuticos da ETCC na memória operacional, porém tais resultados foram encorajadores para a exploração dessa técnica em aplicações clínicas. O experimento a seguir apresenta resultados sobre um estudo semelhante conduzido com pacientes com Doença de Parkinson. Tal estudo se justifica na medida em que déficits em funções cognitivas relacionadas ao lobo frontal podem ser observados nesse grupo de pacientes e, entre elas, a memória operacional.

4.1.2. Experimento II – Memória operacional em pacientes com Doença de Parkinson (publicado no periódico Journal of Neurological Sciences 249 (1), pp.31-38, 2006).

4.1.2.1. Introdução

A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo que produz sintomas motores caracterizados por tremor em repouso, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural. Com o avanço da doença, alterações cognitivas tornam-se também um importante fator da doença. A capacidade cognitiva declina com a idade e a severidade da doença (Parrao-Diaz, Chana-Cuevas, Juri-Claverias, Kunstmann, & Tapia-Nunez, 2005). As características dos déficits cognitivos observados nos pacientes com DP se assemelham muito às aquelas observadas em lesões do lobo frontal e incluem alterações das funções executivas, tais como planejamento e memória operacional (Lees & Smith, 1983; Taylor, Saint-Cyr, & Lang, 1986). Para maior detalhamento sobre a disfunção cognitiva característica na doença de Parkinson, ver Boggio (2004).

Estudos anteriores mostraram que tais alterações cognitivas podem ser revertidas por terapia dopaminérgica (Kulisevsky, 2000; Lewis, Slabosz, Robbins, Barker, & Owen, 2005; Marini, Ramat, Ginestroni, & Paganini, 2003). Recentemente, um estudo verificou que a EMT pode melhorar a memória operacional nesses pacientes, talvez *via* modulação da atividade dopaminérgica (Boggio et al., 2005). Além disso, como visto no experimento anterior, a ETCC, uma outra ferramenta de modulação cortical, produziu um benefício na memória operacional quando aplicada no CPFDL esquerdo de participantes saudáveis e apresenta alguns mecanismos similares aos produzidos pela EMT (Antal, Kincses et al., 2004;

Lang et al., 2004; Nitsche, Grundey et al., 2004; M. A. Nitsche, D. Liebetanz et al., 2003; Nitsche & Paulus, 2001). Em função desses dois fatores e também do fato de a ETCC ser facilmente aplicada, segura (*ver tópico 3.3.2 Parâmetros de segurança da ETCC*) e garantir condição confiável de um estudo duplo-cego (Gandiga, Hummel, & Cohen, 2006a) (*ver tópico 3.3.3 Possibilidade de estudo duplo-cego*), este experimento buscou investigar o impacto dessa técnica na memória operacional de pacientes com doença de Parkinson.

A ETCC, como visto anteriormente, produz uma variação na excitabilidade cortical das áreas estimuladas que é dependente da polaridade empregada e isso se dá inicialmente por indução de mudança no potencial da membrana que é seguido por efeitos mais duradouros dependentes de modificação na força dos receptores NMDA (Nitsche et al., 2005). Essas modificações na excitabilidade são comparáveis àquelas obtidas nos estudos anteriormente citados com EMTr. Isso sinaliza mais um fator pelo qual se deve investigar a técnica da ETCC como ferramenta de reabilitação dos sintomas cognitivos da doença de Parkinson.

Além do experimento I apresentado anteriormente, apenas outro estudo investigou o papel da ETCC na memória operacional (Marshall, Molle, Siebner, & Born, 2005). Uma comparação inicial entre os dois estudos faz com que se tenha uma impressão de que os resultados são paradoxais. Entretanto, esses dois estudos utilizaram métodos diferentes na própria montagem do esquema de eletrodos. Como pode ser visto no experimento I desta tese, a ETCC foi aplicada via 2 eletrodos, sendo o ânodo posicionado em CPFDL esquerdo e o cátodo em área supraorbital contralateral. Já no estudo de Marshall (2005), a ETCC foi aplicada bilateralmente e de forma intermitente. Além disso, o tamanho dos eletrodos, o posicionamento e a densidade de corrente diferiram de forma relevante entre os dois estudos. Por fim, o paradigma cognitivo utilizado foi diferente entre os estudos. Em função do experimento I ter mostrado um resultado positivo na memória operacional, foi mantido o mesmo método de testagem e posicionamento de eletrodos agora em uma população com

doença de Parkinson. Entretanto, foi introduzido um novo valor de intensidade de corrente da ETCC: além de 1 mA, foi aplicado também 2mA. A introdução desse novo valor de estimulação se deu pela possibilidade de 1 mA não resultar no mesmo efeito nesse grupo particular de pacientes, uma vez que eles apresentam alteração estrutural e funcional em função da doença.

4.1.2.2. Método

Participantes

Participaram desse experimento 18 pacientes (12 homens e 6 mulheres com idade entre 45 e 71 anos (média de 61.1 anos) com diagnóstico de DP idiopática segundo os critérios clínicos para o diagnóstico de Doença de Parkinson do banco de cérebros do Reino Unido (*UK Parkinson's disease brain bank*). Foram excluídos pacientes com outras doenças neuropsiquiátricas, sendo tratados com estimulação cerebral profunda, ou que não pudessem ficar sem drogas antiparkinsonianas por 12 horas. Além disso, foram excluídos aqueles que apresentassem quadros demenciais – para a verificação disso, foi adotado o critério sugerido por Almeida (1998) no qual o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) é ajustado em função do nível de escolaridade; para aqueles sem escolaridade formal (ou menos de 4 anos) foi adotado nota de corte de 20 pontos e para aqueles com mais de 4 anos de escolaridade, 24 pontos. Todos os participantes assinaram termo de consentimento para então serem incluídos no estudo sendo esse desenvolvido em aderência aos padrões éticos definidos na declaração de Helsinki de 1964.

Aplicação da ETCC

Assim como no experimento anterior, a estimulação do CPFDL esquerdo se deu pelo posicionamento do ânodo em F3 (sistema internacional de EEG 10-20) e o cátodo em região supraorbital contralateral. Para testar se os efeitos da ETCC são específicos da área de aplicação, foi realizada também ETCC em córtex motor primário (ânodo em M1 esquerdo e cátodo em região supraorbital contralateral) como pode ser observado pela Figura 19. Além disso, nesse experimento foi investigado o impacto da intensidade da corrente no desempenho na tarefa. Para tanto, foram aplicadas intensidades de corrente iguais a 1mA ou 2 mA por um período de 20 minutos. Além disso, os participantes também receberam ETCC placebo.

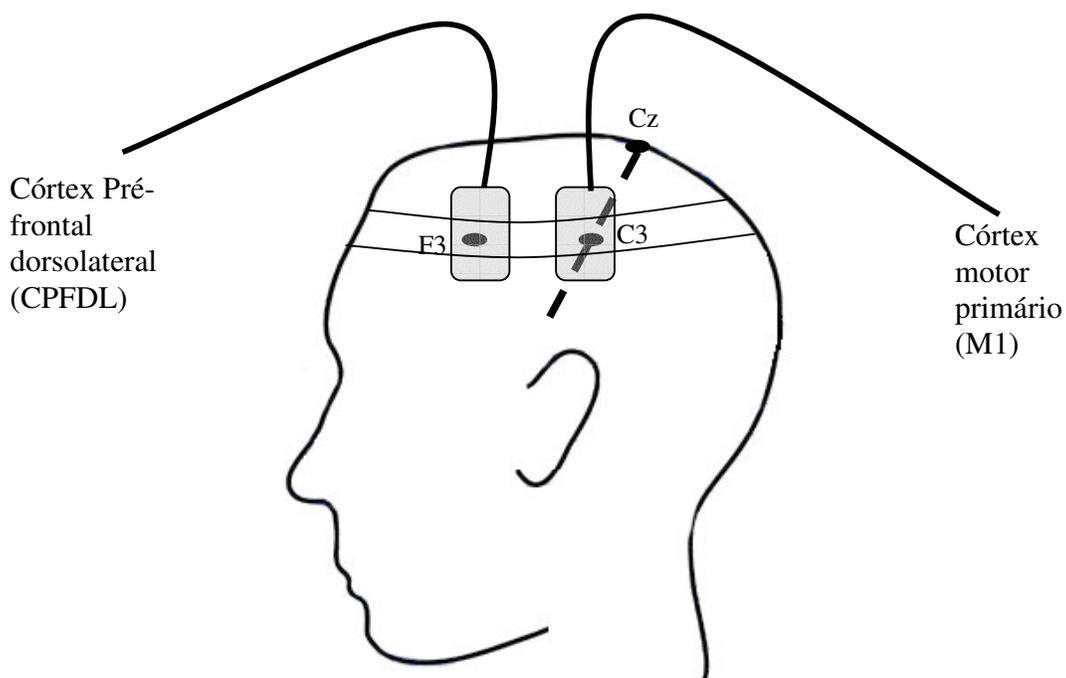


Figura 19. Pontos de aplicação do eletrodo ânodo.

Tarefa de Memória Operacional

A tarefa utilizada foi a mesma descrita no Experimento I. Entretanto, com a finalidade de adaptá-la às características do grupo de participantes que compõem esse experimento, algumas modificações foram realizadas. As letras foram apresentadas na tela por um período de 300 ms com intervalo interestímulo de 2 seg. O tamanho da fonte também foi modificado passando de 100 para 300. O número de letras apresentadas e de possibilidades de respostas corretas foi mantido. Os participantes praticaram o teste até que o desempenho fosse considerado estável (variação inferior a 10% entre duas seqüências consecutivas). Além disso, participantes com desempenho inferior a 30% foram excluídos do estudo.

Protocolo Experimental

Os testes, assim como no Experimento I, foram conduzidos nos minutos finais da ETCC. Além disso, a ordem das estimulações foi contrabalançada entre os sujeitos. Entretanto, neste experimento, ao contrário do anterior, cada sessão de estimulação foi espaçada de pelo menos 48 horas (no Experimento I esse intervalo foi de apenas 1 hora). Essa diferença é importante para eliminar a possibilidade de um efeito cumulativo entre as sucessivas aplicações.

Este experimento foi dividido em dois grupos, cada um com a participação de 9 pacientes. No grupo 1, a intensidade da corrente foi de 1mA e no 2 a intensidade foi de 2mA.

Sendo os participantes pacientes com DP, um ponto importante a ser considerado é o momento da aplicação em relação à administração da medicação (levodopa ou agonista dopaminérgico). É conhecido o efeito *on-off* desse tipo de medicação nessa população, i.e. flutuações no desempenho cognitivo podem ser observadas entre o mesmo indivíduo em função do tempo de administração do fármaco. Uma discussão sobre esse fator pode ser

encontrada em Boggio (2004) e Boggio et al. (2005). Dessa forma, o momento da aplicação dos testes é um fator importante a ser considerado. Portanto, assim como em estudo anterior envolvendo funções neuropsicológicas, DP e EMTr, realizado por nosso grupo, neste estudo todas as aplicações e testes em todos os pacientes ocorreram no mesmo período do dia (manhã) e com a dosagem de medicação com um intervalo de administração máximo de 2 horas, i.e. todos os pacientes encontravam-se em estágio *on* do fármaco.

Análise de dados

As medidas investigadas foram: número de acertos, erros e tempo de reação durante a ETCC ativa em comparação com a ETCC placebo. As análises foram conduzidas com o pacote estatístico SAS (versão 8.0, Stata Corporation, College Station, Texas). Inicialmente, foram calculadas as diferenças para cada medida entre o desempenho pré e pós-tratamento em relação a cada condição (CPF DL esquerdo, M1 ou placebo). Foi realizada ANOVA para testar possíveis efeitos da intervenção (tipo de estimulação) e grupo (1mA *versus* 2mA) para cada medida. Quando necessário, análises *post hoc* com comparações pareadas utilizando correção de Bonferroni para múltiplas comparações foram realizadas. Significância estatística foi definida para $p < 0.05$.

4.1.2.3. Resultados

A Tabela 1 apresenta as características clínicas e demográficas no momento inicial do estudo. Os 18 pacientes apresentavam quadro de DP entre moderado e severo. Não foram verificadas diferenças significativas nos dados clínicos e demográficos entre os dois grupos de

pacientes. Todos os participantes toleraram bem a ETCC sem apresentarem nenhum tipo de efeito colateral e todos completaram todo o experimento. Quando diretamente questionados nenhum paciente foi capaz de dizer se a ETCC que estavam recebendo era ativa ou placebo.

Tabela 2. Características demográficas e clínicas dos pacientes com DP.

	Grupo 1mA		Grupo 2 mA		Valor de p †
	Média	DP	Média	DP	
Número de pacientes	9		9		
Idade (anos)	59.2	9.9	61.0	12.1	ns
Gênero (% de homens)	56		78		ns
Escolaridade (anos)	4.7	4.4	5.3	4.7	ns
Duração da doença (anos)	13.7	8.2	12.7	8.1	ns
HY (média)	2.3	0.9	2.4	0.7	ns
MEEM (média)	24.4	3.1	24.9	3.5	ns
UPDRS (média)	36.8	18.5	43.0	13.7	ns

† Teste *t de Student* para comparação de variáveis contínuas e teste de Fisher para comparação de variáveis categóricas. ns: não-significativo. HY: escala Hoehn-Yahr de avaliação da Doença de Parkinson; MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*.

Comparação Geral – grupo 1 versus grupo 2

No sentido de verificar possíveis diferenças obtidas em função da ETCC de 1mA ou 2mA, o desempenho na tarefa foi analisado por ANOVA para dois fatores: condição (CPF DL esquerdo, M1 e placebo) e grupo (1mA versus 2mA) nos quais a variável dependente foi variação no desempenho (diferença entre pré e pós-ETCC) para respostas corretas, erros e tempo de reação. Para respostas corretas, foi verificado efeito significativo para condição ($F_{2,48}=6,72$, $p=0,003$) e uma tendência a um efeito significativo para experimento ($F_{1,48}=3,21$, $p=0,08$) e interação condição*experimento ($F_{2,48}=2,81$, $p=0,07$). De maneira similar, quando o número de erros foi a variável dependente, ANOVA revelou efeito significativo para condição

($F_{2,48}=6,26$, $p=0,004$), e uma tendência a efeito significativo para experimento ($F_{1,48}=3,4$, $p=0,07$) e interação condição*experimento ($F_{2,48}=2,75$, $p=0,07$). Já para tempo de reação, não foi verificado para o efeito principal do experimento ($F_{1,48}=0,74$, $p=0,39$) e interação condição*experimento ($F_{2,48}=0,44$, $p=0,64$) efeito significativo; entretanto, pôde-se verificar para condição efeito significativo ($F_{1,48}=4,86$, $p=0,01$). Pela análise *post hoc*, isto indicou uma diminuição do tempo de reação durante ETCC anódica de M1 ($p=0,01$) quando agrupados os resultados dos grupos 1 e 2, não sendo verificada mudança no tempo de reação após ETCC em CPFDL ou ETCC placebo.

Esta análise geral sugere uma tendência em direção a um efeito diferencial na acurácia em memória operacional, mas não na velocidade, entre os tratamentos com 1mA e 2mA, ou seja, o tratamento com 2mA induziu um efeito superior comparado ao com 1mA. Dessa forma, foram realizadas análises separadas de cada experimento.

Grupo 1: memória operacional após estimulação com 1mA

Nesta análise foi realizada ANOVA para apenas um fator (estimulação: CPFDL esquerdo, M1 e placebo). Não foram observados efeitos significativos para nenhuma das medidas investigadas: respostas corretas ($F_{2,24}=0,51$, $p=0,61$), erros ($F_{2,24}=1,29$, $p=0,29$) e tempo de reação ($F_{2,24}=1,29$, $p=0,29$). Além disso, a variação no desempenho após ETCC em CPFDL esquerdo foi reduzida e não significativa: respostas corretas (aumento de 4,34%, $p=0,31$), erros (diminuição de 6,56%, $p=0,12$) e tempo de reação (diminuição de 3,15%, $p=0,56$) (Figura 20, 21 e 22).

Grupo 2: memória operacional após estimulação com 2mA

Com a utilização do mesmo tipo de análise, verificou-se que a estimulação com 2mA produziu resultados diferentes daqueles obtidos com 1mA. ANOVA de um fator mostrou um efeito principal de estimulação (CPFDL, M1 e placebo) significativo quando as variáveis dependentes foram número de acertos ($F_{2,24}=12,77$, $p=0,0002$) e erros ($F_{2,24}=5,71$, $p=0,009$), mas não valores de tempo de reação ($F_{2,24}=2,88$, $p=0,08$). Análise *post hoc* mostrou que o número de respostas corretas para o CPFDL esquerdo foi significativamente maior do que os valores iniciais (20,1%, $p=0,001$) e significativamente diferente em relação às estimulações placebo ($p=0,003$) e M1 ($p=0,0002$). Resultados semelhantes foram observados para os valores de erros. Análise *post hoc* mostrou que o número de erros para o CPFDL esquerdo foi significativamente inferior ao dos valores iniciais (35,3%, $p=0,016$), significativamente diferente em relação à estimulação placebo ($p=0,015$) e com tendência significativa em relação a M1 ($p=0,07$). Além disso, é interessante notar que, apesar da estimulação com M1 estar associada com um aumento no número de acertos (3,6%) e diminuição no número de erros (6,7%), isto não foi significativamente diferente quando comparado com os valores iniciais ($p=0,22$ e $p=0,28$, respectivamente) e com a estimulação placebo ($p=0,14$ e $p=0,28$, respectivamente). Por fim, apesar da ANOVA não ter sido significativa para tempo de reação, foram analisadas, de maneira exploratória, mudanças no tempo de reação durante cada condição de estimulação. Não foram encontradas alterações significativas durante ETCC em CPFDL esquerdo (diminuição de 10,5%, $p=0,13$) e ETCC placebo (diminuição de 7,2%, $p=0,36$); já para o tempo de reação após ETCC em M1 foi observado um efeito próximo ao significativo ($p=0,052$) com diminuição do tempo de 14,1% (Figura 20, 21 e 22).

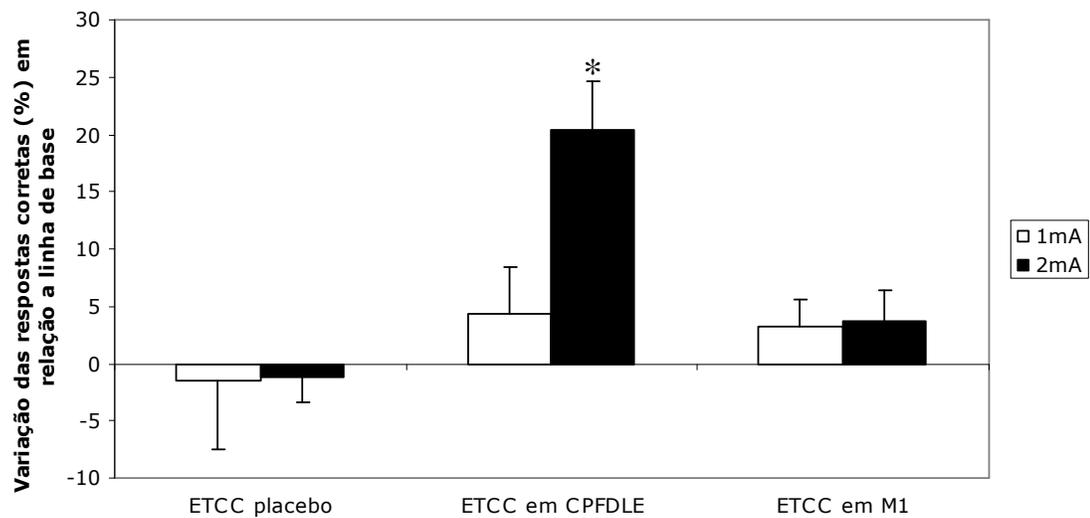


Figura 20. Respostas corretas em função das estimulações placebo, anódica em M1 ou anódica em CPDLE

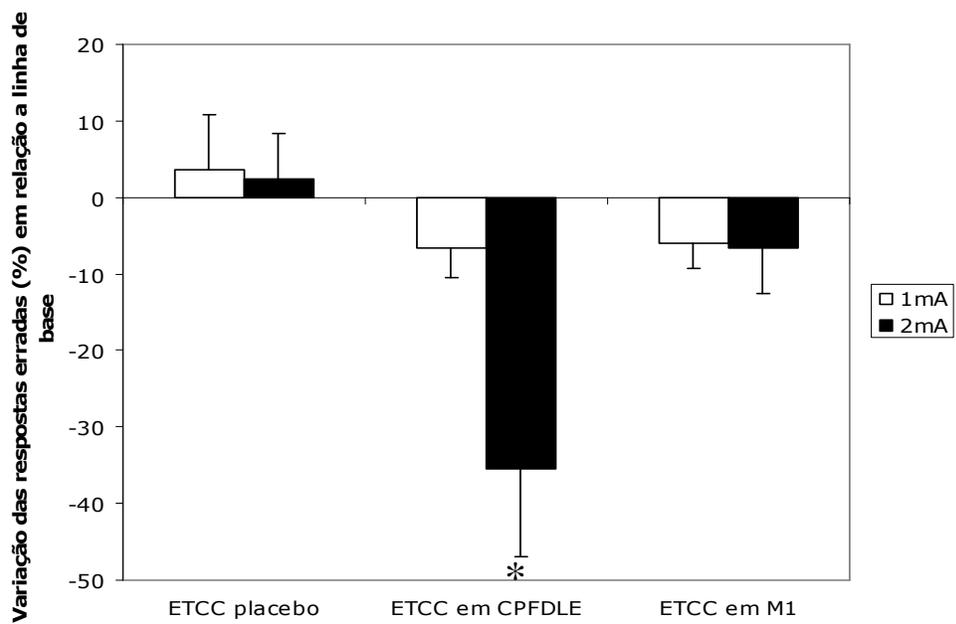


Figura 21. Respostas erradas em função das estimulações placebo, anódica em M1 ou anódica em CPDLE

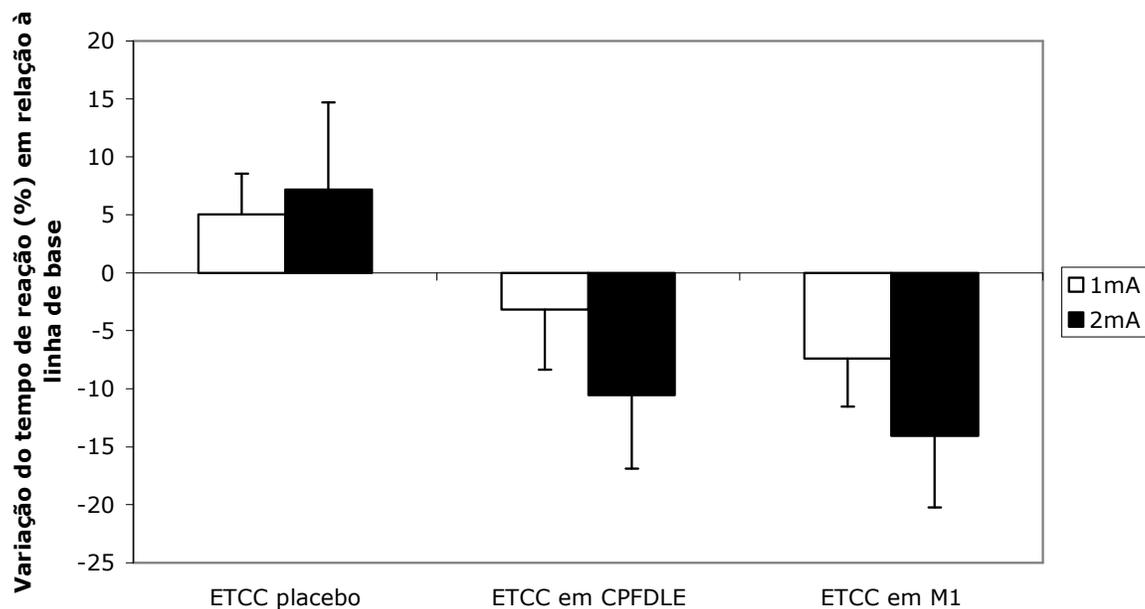


Figura 22. Tempo de reação em função das estimulações placebo, anódica em M1 ou anódica em CPDLE

4.1.2.4. Discussão

Os resultados deste experimento mostram um efeito benéfico da ETCC anódica na memória operacional. Neste experimento, tal melhora foi relacionada ao local no qual foi posicionado o ânodo (CPFDL esquerdo *versus* M1 e placebo) e intensidade da corrente aplicada (1mA *versus* 2mA). Pôde-se observar que a ETCC anódica em CPFDL esquerdo com corrente aplicada de 2mA, e não com 1mA ou outras formas de ETCC, melhorou o desempenho na tarefa sem, no entanto, interferir na velocidade de execução.

Este resultado encontra-se alinhado com os resultados apresentados no experimento I no qual se pôde verificar que a ETCC em participantes saudáveis aplicada em CPFDL esquerdo produziu um aumento no desempenho na tarefa de memória operacional e que isto

foi dependente da polaridade. Como visto na discussão do experimento I, uma possível hipótese para os resultados observados pode estar relacionada a um possível aumento na excitabilidade cortical do CPFDL uma vez que a ETCC anódica induz um efeito na membrana neuronal caracterizado como despolarização (Purpura & McMurtry, 1965) e portanto pode aumentar a excitabilidade local como visto em estudos anteriores com humanos em áreas corticais motoras e visuais (Nitsche & Paulus, 2001); além disso, o CPFDL esquerdo é uma peça chave na formação da memória operacional (Mottaghy et al., 2000; Mull & Seyal, 2001).

Uma diferença interessante entre os resultados desse experimento com os observados no experimento I é a falta de efeito significativo nessa população de pacientes quando submetidos a ETCC de 1mA. Duas razões podem explicar essas diferenças. A primeira delas diz respeito à idade como sendo um possível fator preditor para resposta à ETCC, ou seja, sujeitos mais velhos talvez respondam menos à estimulação cerebral. Esta especulação tem como base um estudo recente que analisou os efeitos da EMTr em 195 participantes (análise conjunta de 6 estudos isolados) obtendo como resultado que participantes mais velhos têm um efeito comportamental menor quando comparados aos mais jovens (Fregni et al., 2006). Uma outra possível explicação diz respeito à depleção dopaminérgica e seus efeitos na memória operacional. Uma vez que a depleção de dopamina está associada a um efeito negativo na memória operacional, e esse grupo de participantes apresenta uma patologia que envolve os circuitos dopaminérgicos, pode-se esperar que o déficit no desempenho na tarefa de memória operacional seja muito severo para ser modulado por uma ETCC de apenas 1mA.

A dopamina tem um papel importante na geração e formação da memória operacional. Um estudo recente com neuroimagem mostrou um aumento na liberação dopaminérgica em áreas pré-frontais e subcorticais durante uma tarefa de memória operacional, existindo uma correlação com o desempenho na tarefa (Aalto, Bruck, Laine, Nagren, & Rinne, 2005). A

ativação dopaminérgica pode ser crítica na manutenção da atividade do CPF em um nível adequado necessário para os processos de memória operacional. Além disso, tem sido mostrado que os pacientes com DP apresentam uma hipoatividade do córtex pré-frontal, incluindo o CPFDL (Wolfson, Leenders, Brown, & Jones, 1985), que pode ser revertida por precursores dopaminérgicos (Black, Hershey, Hartlein, Carl, & Perlmutter, 2005). Uma hipótese em relação a perda de células dopaminérgicas na substância nigra e a subsequente depleção nos níveis de dopamina no estriado sinaliza a possibilidade disto interferir em uma rede neural que inclui as estruturas pré-frontais *via* fibras mesolímbicas-frontais (Alexander et al., 1986) o que pode contribuir para o déficit na memória operacional.

De fato, o prejuízo cognitivo observado em pacientes com DP são muito semelhantes àqueles observados em pacientes com lesão no lobo frontal nos quais se observa déficits nas funções executivas como planejamento e memória operacional (Lees & Smith, 1983; Taylor et al., 1986). Assim, a ETCC pode ser vista como uma ferramenta capaz de reverter os efeitos da depleção dopaminérgica no lobo frontal uma vez que essa técnica pode aumentar a excitabilidade local sem efeitos adversos e resultando em melhora comportamental. Por essa ação modulatória na excitabilidade cortical e com impacto focal, como visto em estudos prévios (Antal, Kincses et al., 2004), a técnica pode ter induzido um efeito similar ao da dopamina na rede neuronal (Seamans & Yang, 2004).

Um paralelo interessante pode ser feito com o estudo de Iyer et al. (2005). Nesse estudo com participantes saudáveis, os autores mostraram que enquanto a ETCC anódica com 1 mA não produziu nenhum efeito no desempenho da fluência verbal, a ETCC com 2mA melhorou o desempenho de forma significativa (Iyer et al., 2005). Apesar das tarefas serem diferentes, tais resultados sinalizam que a ETCC com 2mA produz um efeito benéfico em alguns aspectos da cognição. Considerando o envolvimento do CPF em tarefas de fluência verbal, assim como os dados já descritos sobre essa função em pacientes com DP (ver revisão

em Boggio (2004)), novos estudos com essa população devem ser conduzidos com a finalidade de verificar se a ETCC pode ser também utilizada como ferramenta de reabilitação da linguagem.

Assim como no Experimento I, algumas limitações deste experimento merecem discussão. Um primeiro fator que poderia limitar os resultados apresentados nesse experimento diz respeito a um efeito de aprendizado independente da ETCC uma vez que a tarefa foi realizada repetidas vezes e, portanto, uma possível curva de aprendizado poderia distorcer os resultados. Entretanto, todos os pacientes passaram por um período de treinamento até atingir um nível de desempenho estável. Além disso, a ordem das sessões de aplicação foram randomizadas e contrabalançadas e entre cada sessão existiu um período de pelo menos 48 horas. Por fim, diferentes versões da tarefa foram utilizadas em cada sessão. Um segundo ponto, discutido no Experimento I (ver Discussão), diz respeito ao tipo de tarefa utilizada. Nesse experimento, além de valerem as mesmas considerações feitas anteriormente, um outro ponto importante em relação à manutenção dessa tarefa é a possibilidade de observarmos esses resultados em comparação com os descritos no experimento I. Isso, entretanto, limita comparações com os resultados obtidos por Marshall et al (2005).

Dois pontos importantes desse experimento dizem respeito à possibilidade de se ter um estímulo placebo não perceptível ao participante (*ver tópico 3.3.3 Possibilidade de estudos duplo-cego*) e as respostas obtidas terem relação com a dose de estímulo aplicado (1mA ou 2mA). Isso traz um dado importante sobre quais devem ser os parâmetros para estudos de reabilitação com população idosa ou com patologias como a DP.

Concluindo, o presente experimento mostrou que a ETCC anódica em CPFDL esquerdo com 2mA tem um impacto positivo na memória operacional de pacientes com DP. Um próximo passo deve ser a investigação da durabilidade desses efeitos quando sessões

repetidas forem realizadas; tal investigação poderá contribuir com a introdução de mais uma ferramenta de reabilitação neuropsicológica de pacientes com Doença de Parkinson.

4.2. Experimentos sobre funções motoras

4.2.1. Experimento III – voluntários saudáveis e funcionamento da mão não-dominante (publicado no periódico Neurosciences Letters 404 (1-2), pp.232-236, 2006).

4.2.1.1. Introdução

Como visto nos experimentos I e II, a ETCC foi eficaz em modular o funcionamento da memória operacional. Diversos estudos vêm também sinalizando o uso de ferramentas de estimulação cerebral, como a EMTr, para melhorar o funcionamento motor em pessoas saudáveis (Kobayashi, Hutchinson, Theoret, Schlaug, & Pascual-Leone, 2004) e pacientes com AVC (Mansur et al., 2005). De forma semelhante, a ETCC também tem sido associada com melhora no aprendizado motor de pacientes com AVC (Fregni et al., 2005; Hummel et al., 2005).

Recentemente, Hummel et al. (2005) demonstraram que a ETCC anódica no córtex motor primário lesionado em pacientes com AVC crônico produziram uma melhora nas habilidades motoras nos teste *Jebesen Taylor Hand Function Test*. Nesse experimento, verificou-se a possibilidade de obtenção de uma melhora motora similar em participantes saudáveis e destros. A estimulação foi aplicada em hemisfério dominante. Neste experimento investigou-se o impacto da técnica no hemisfério não-dominante. A razão para isto reside na possibilidade de que as diferenças de uso da mão dominante *versus* não-dominante mimetize em parte as diferenças observadas em pacientes com AVC em relação a mão parética e não-parética. O uso assimétrico da mão não-dominante quando comparado com a dominante resulta na relativa diminuição da habilidade da primeira, sendo isto já demonstrado

extensamente na literatura (Armstrong & Oldham, 1999; Ozcan, Tulum, Pinar, & Baskurt, 2004). Esta habilidade motora assimétrica pode ser explicada não apenas pela diminuição do uso e do treinamento dos músculos da mão, mas também pela relativa diminuição da excitabilidade cortical no córtex não-dominante. Além disso, estudos com EMT mostraram que, em comparação com a mão não-dominante, a mão dominante apresenta limiar motor inferior, maior potencial evocado motor (De Gennaro et al., 2004) e período silente mais curto (Priori et al., 1999). Assim, a ETCC pode representar uma maneira efetiva de aumentar a excitabilidade do córtex motor não-dominante e, portanto melhorar o desempenho motor. Uma importância adicional deste estudo reside na possibilidade da ETCC ser, no futuro, uma importante alternativa terapêutica para a recuperação motora de pacientes com AVC; logo, este experimento pode trazer evidências adicionais em relação aos efeitos no comportamento motor promovidos por esta técnica.

4.2.1.2. Método

Participantes

Oito mulheres participaram deste experimento. A idade variou entre 22 e 26 anos (média de 22.8 anos). Participantes canhotos foram excluídos uma vez que a lateralidade do funcionamento motor da mão mensurado por testes neuropsicológicos pode não ser verificado neste grupo (Priori et al., 1999). Para determinar o grau de lateralidade, foi aplicado o inventário de lateralidade de Edinburgh – todos os participantes apresentaram valores superiores a 80% para dominância do lado direito. Todos os participantes eram estudantes de graduação da mesma universidade o que garantiu, portanto, mesmo nível de escolaridade. O

estudo foi aprovado por comitê de ética e conduzido em estrita aderência a Declaração de Helsinki.

Experimento III A

Oito participantes foram incluídos neste experimento. Cada participante recebeu dois tipos diferentes de estimulação: ETCC anódica ativa ou placebo aplicado no córtex motor primário (M1) não dominante (hemisfério direito). A ordem dessas duas condições de estímulo foi contrabalançada e randomizada entre os participantes. Foi utilizado como intervalo mínimo de tempo entre as duas sessões o período de 48 horas com a finalidade de minimizar um efeito cumulativo ou residual que contaminasse as sessões placebo nas situações em que estas foram precedidas por ETCC real.

Inicialmente, para familiarizar os participantes com o teste Jebsen Taylor Hand Function Test (JTHF) (Jebsen, Taylor, Trieschmann, Trotter, & Howard, 1969), todos os participantes realizaram a tarefa 10 vezes. Esse número de sessões de treino foi suficiente para estabilizar o desempenho (ver resultados) e foi sugerido pelo estudo prévio de Hummel et al. (2005). Os participantes foram então randomizados para receber as sessões de ETCC ativa ou placebo. Para cada condição de estimulação, os participantes realizaram a tarefa 3 vezes para compor a avaliação da linha de base (antes da ETCC) e 3 vezes após a estimulação.

Experimento III B

Cinco dos participantes que compuseram a amostra do experimento 3A participaram deste experimento. Este experimento foi similar ao 3 A, entretanto, a área de estimulação foi o córtex motor primário dominante (hemisfério esquerdo). Cada participante recebeu dois tipos de estimulação: ETCC anódica ativa e placebo em M1 da mão dominante (hemisfério esquerdo). A ordem dessas duas condições de estímulo foi contrabalançada e randomizada

entre os participantes. Foi utilizado como intervalo mínimo de tempo entre as duas sessões o período de 48 horas com a finalidade de minimizar um efeito cumulativo ou residual que contaminasse as sessões placebo nas situações em que estas foram precedidas por ETCC real.

Entre este experimento e o descrito anteriormente, existiu um intervalo de 6 meses. Além disso, os participantes também realizaram uma fase de treino do JTT (realização da tarefa 10 vezes). Para cada condição de estimulação, os participantes realizaram a tarefa 3 vezes para a compor a avaliação da linha de base (antes da ETCC) e 3 vezes após a estimulação.

Aplicação da ETCC

Para a estimulação do córtex motor primário, o ânodo foi posicionado em C3 ou C4 (sistema internacional de EEG – 10/20), área correspondente à localização do córtex motor primário esquerdo ou direito relativos às mãos dominantes e não-dominantes, respectivamente. Além disso, esta posição foi confirmada pela indução de potenciais evocados motores através de EMT. O outro eletrodo (cátodo) foi posicionado na área supraorbital contralateral ao local de aplicação do ânodo. A intensidade de corrente foi constante e de 1mA, aplicada por 20 minutos – este parâmetro de estimulação é seguro segundo estudos anteriores com seres humanos (Iyer et al., 2005; Nitsche, Niehaus et al., 2004; Nitsche & Paulus, 2001) (*ver tópico 3.3.2 Parâmetros de segurança da aplicação da ETCC em seres humanos*). No início da aplicação, os participantes sentiram uma leve sensação de coceira na área estimulada pelos eletrodos. Para a ETCC placebo, os eletrodos foram posicionados nos mesmos locais; entretanto, o estimulador foi desligado após 30 segundos como descrito por Hummel et al.(2005) (*ver tópico 2.3.3 Possibilidade de estudo duplo-cego*). Além disso, para ambas as condições (ativa ou placebo), a intensidade de corrente foi gradualmente aumentada e diminuída durante um período de 10 segundos

(100 μ A/seg). Este procedimento garante que os pacientes não discriminem entre os tipos de estimulação (*ver t3.3.3 Possibilidade de estudos duplo-cego*)

Tarefa motora: *Jebsen Taylor Hand Function Test (JTT)*

A tarefa utilizada (Jebsen et al., 1969) foi elaborada como uma medida ampla do funcionamento das mãos e é extensamente utilizada na prática ou em estudos clínicos. Esse teste mede o tempo gasto para o participante realizar 7 tarefas com as mãos: 1) escrever uma sentença, 2) virar cartas para baixo, 3) pegar pequenos objetos (moedas, cliques e tampinha de garrafa) e colocá-los dentro de um recipiente, 4) empilhar damas, 5) simulação de alimentação (pegar feijões com colher e colocá-los dentro de um recipiente), 6) movimentar latas grandes vazias e 7) movimentar latas grandes pesadas.

Como no experimento 3A os participantes realizaram as tarefas com a mão não-dominante; a tarefa de escrita foi excluída como sugerido por outros estudos (Hummel et al., 2005). A seguir, a descrição das tarefas realizadas.

- 1- Virar cartas (Figura 23): cinco cartas (3x5 polegadas) são colocadas numa fileira horizontal a uma distância de duas polegadas da borda da mesa. O objetivo é virar as cartas uma de cada vez, o mais rápido possível. As cartas devem ser viradas começando da carta da direita até a esquerda para os destros e o contrário para os canhotos. O tempo é contado a partir da palavra “já” e termina quando a pessoa vira a última carta.



Figura 23. Tarefa de virar cartas.

- 2- Pegar pequenos objetos (Figura 24): num recipiente vazio o indivíduo deve colocar os seis objetos (dois cliques, duas tampas de garrafa e duas moedas), um de cada vez, o mais rápido possível, da esquerda para a direita para destros e o inverso com canhotos. Os objetos são colocados horizontalmente na seguinte disposição: primeiro os cliques, depois as tampas de garrafa e por último as moedas. O tempo começa a ser marcado quando se pronuncia a palavra “já” e termina ao som do último objeto tocando o fundo da lata.



Figura 24. Tarefa de pegar objetos pequenos.

- 3- Simulação de alimentação (Figura 25): cinco grãos de feijão de 5/8 de polegadas de comprimento cada são colocadas em uma prancha em frente ao participante a uma distância de cinco polegadas da borda da mesa, encostados num anteparo que divide a prancha; entre os grãos há uma distância de duas polegadas. Uma lata vazia (lata padrão de meio quilo de café) é posicionada em frente à prancha, ao centro. Uma colher de chá comum é entregue ao participante. O objetivo é pegar cada feijão com a

colher e trazê-los para dentro da lata o mais rapidamente possível, começando pelo feijão da extrema esquerda para os destros e o inverso para os canhotos. O tempo é marcado desde a palavra “já” até o barulho do ultimo feijão caindo dentro da lata.



Figura 25. Tarefa de simulação de alimentação – pegar feijões com colher.

- 4- Empilhar peças de dama (Figura 26): quatro peças de dama com 1- ¼ polegada de diâmetro feitas de madeira pintados de vermelho são colocadas tocando o anteparo que divide a prancha e com distância de 2 polegadas entre elas. A tarefa é colocar uma dama sobre a outra. O tempo é contado a partir da palavra “já” até a última peça ter sido empilhada.

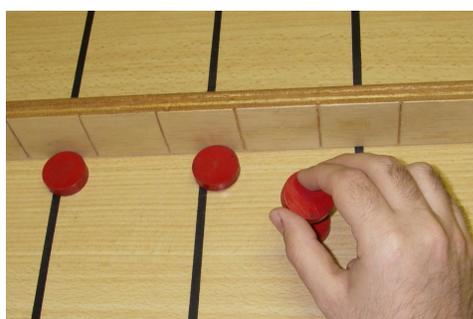


Figura 26. Tarefa de empilhar damas.

- 5- Pegar grandes objetos leves (Figura 27): cinco objetos cilíndricos e vazios (lata padrão 303) são colocados atrás do anteparo da prancha. Os objetos são separados por duas polegadas entre eles. Os objetos devem ser passados de um lado para o outro do anteparo, da esquerda para a direita para os destros e o inverso para canhotos. O tempo

é contado a partir da palavra “já” até o último objeto ser passado para o outro lado da prancha.



Figura 27. Tarefa de arrastar latas leves ou pesadas.

- 6- Pegar grandes objetos pesados (Figura 27): cinco objetos cilíndricos pesando 0,5 Kg (lata padrão 303) são colocados atrás do anteparo da prancha. Os objetos são separados por duas polegadas entre eles. Os objetos devem ser passados de um lado para o outro do anteparo, da esquerda para direita para os destros e o inverso para canhotos. O tempo é contado a partir da palavra “já” até o último objeto ser passado para o outro lado da prancha.

O desempenho é o tempo necessário para realizar cada prova. Os participantes foram instruídos a realizar as provas motoras o mais rápido possível, mas mantendo qualidade na execução. Como estavam sendo medidos os efeitos após ETCC, os participantes realizaram o JTT imediatamente antes e após a estimulação. Tanto na linha de base quanto na coleta imediatamente após a ETCC, os participantes realizaram a tarefa 3 vezes (não houve intervalo entre cada teste). Como o tempo total para a realização das 3 repetições não foi superior a 5 minutos, tal procedimento se mostrou adequado para mensurar os efeitos após ETCC uma vez que Nische et al. (2003) demonstraram que 13 minutos de ETCC produzem um efeito na excitabilidade cortical que pode durar até 2 horas. A aplicação da tarefa foi feita por

experimentador que desconhecia as condições de estimulação. A escolha desta tarefa também se justifica pela possibilidade de comparação dos resultados em participantes saudáveis com aqueles obtidos em estudos com pacientes com AVC que utilizaram o JTT como medida das funções motoras (Hummel et al., 2005).

Análise dos dados

Os resultados utilizados para a análise foram as variações no tempo total do desempenho no JTT. As análises foram feitas no programa Statistica (versão 6.1, USA). A distribuição desses dados foi estudada com o teste Shapiro-Wilk e a homogeneidade de variância foi analisada pelo teste de Levene. Em função desses dois testes indicarem que os dados estavam distribuídos de forma normal e homogênea, as análises subsequentes foram realizadas com testes que assumem distribuição normal. Análise de variância para medidas repetidas (ANOVA) foi conduzida para investigar o efeito principal do momento da aplicação (pré e pós-ETCC), condição (ETCC ativa *versus* placebo) e a interação momento*condição no tempo total do JTT. Como o número de participantes nos experimentos 3A e 3B não foi o mesmo, a ANOVA foi conduzida separadamente para cada um dos grupos. Além disso, modelos adicionais de análise foram conduzidos nos quais a variável dependente foi o tempo para executar os subtestes do JTT (cartas, pequenos objetos, alimentação, damas, latas leves e pesadas). Para o desempenho pré-ETCC, foi realizada uma média dos três testes da linha de base e para o desempenho pós-ETCC, foram calculadas médias para os três testes pós-estimulação. Além disso, ANOVA foi realizada para investigar uma possível interferência da ordem das aplicações no desempenho, i.e., foi realizada análise considerando apenas a ordem, mas não o tipo de estimulação. Quando apropriado, análises *post hoc* foram conduzidas com o teste Tukey HSD. Por fim, foi realizada comparação com teste *t de Student* entre o valor inicial (média dos 3 testes da linha de base) e os últimos 3 testes da fase de treinamento

(média dos últimos 3 teste do treino). Essas análises foram conduzidas para ambos experimentos. Os dados estão descritos como média e desvio-padrão. Foi adotado $p < 0,05$.

4.2.1.3. Resultados

Todos os participantes toleraram bem a ETCC e nenhum efeito adverso foi observado e/ou relacionado à estimulação. Todos os participantes realizaram o treinamento da tarefa e atingiram um desempenho estável como mostra a Figura 28. Além disso, não foi observada diferença significativa entre os últimos 3 testes do treinamentos e a linha de base (pré-ETCC).

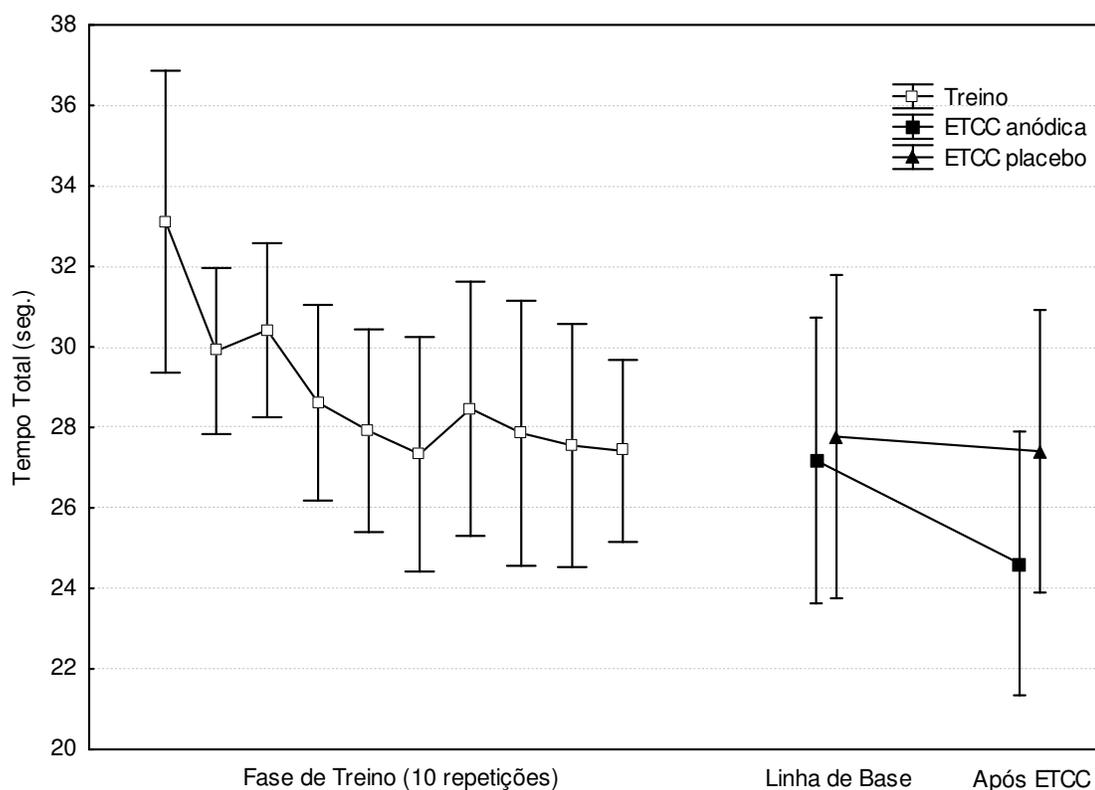


Figura 28. Desempenho da mão não dominante no teste de Jebsen-Taylor.

Experimento 3A – mão não-dominante

Com a finalidade de observar possíveis relações entre o tipo de estimulação e o momento do teste (pré e pós-ETCC), foi realizada ANOVA para medidas repetidas. Esta análise mostrou que não houve efeito significativo do grupo ($F_{1, 14}=0.9, p=0.36$), mas que houve efeito significativo do momento ($F_{1, 14}=22.3, p=0.0003$) e também efeito significativo de interação grupo*momento ($F_{1, 14}=12.6, p=0.003$). Análise *post hoc* (Tukey) mostrou que o desempenho motor após a ETCC anódica melhorou de forma significativa ($p=0.0004$, melhora média de 9,4%) quando comparado com os valores obtidos na linha de base. Não houve alteração significativa no desempenho motor após a ETCC placebo ($p=0.84$, variação média no desempenho de 1.3%). A Tabela 3 e a Figura 28 apresentam os resultados durante a fase de treino, linha de base e pós ETCC ativa ou placebo (a Figura 29 apresenta detalhes do desempenho motor para o grupo ETCC anódica antes e depois da estimulação).

Tabela 3. Valores relativos ao desempenho motor medido pelo JTT para mão dominante e não-dominante em função do tipo de estimulação (média \pm desvio padrão).

		Mão não-dominante	Mão dominante
ETCC anódica	pré	2718 \pm 354.9	2426 \pm 203.2
	pós	2462 \pm 327.7	2446 \pm 50.5
ETCC placebo	pré	2777 \pm 401.5	2426 \pm 203.2
	pós	2741 \pm 350.8	2529 \pm 152.5

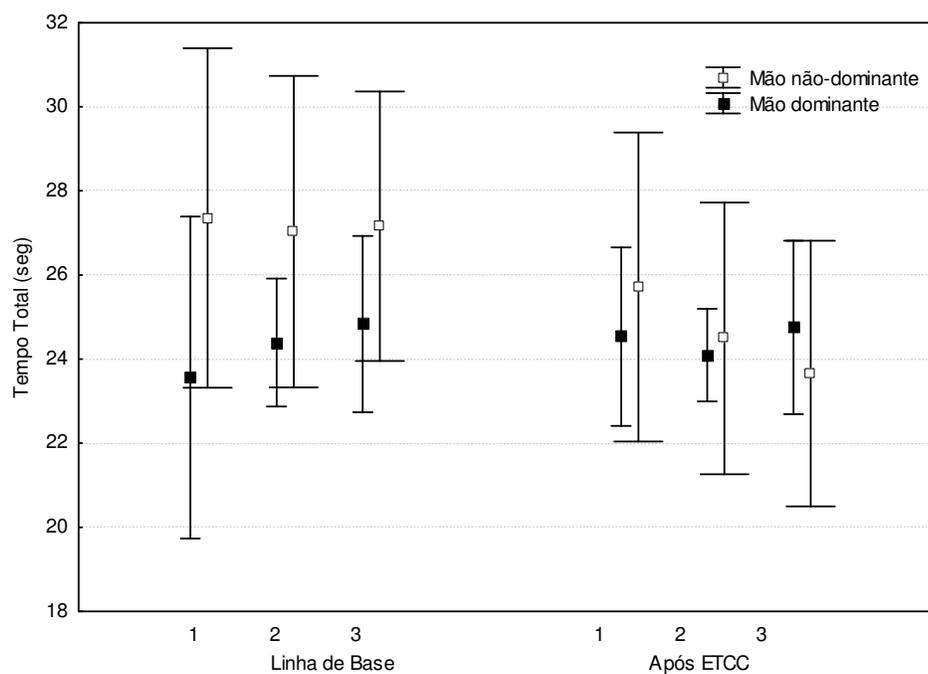


Figura 29. Média e desvio-padrão do desempenho com a mão dominante e não-dominante para ETCC anódica no teste JTT.

É interessante notar que os resultados foram consistentes para quatro subtestes do JTT, i.e., ANOVA individual para cada subteste revelou interação significativa entre momento e tipo de estimulação para os seguintes sub-testes: virar cartas ($F=7,7$, $p=0,015$), pegar pequenos objetos ($F=10,4$, $p=0,0062$), mover latas leves ($F=8,4$, $p=0,012$) e mover latas pesadas ($F=8,7$, $p=0,010$). A Tabela 4 mostra o desempenho de cada grupo (ativo e placebo) em cada sub-teste.

Tabela 4. Valores referentes ao desempenho motor em cada sub-teste do JTT para mão não-dominante (média \pm desvio padrão).

	ETCC anódica		ETCC placebo		ANOVA	
	Pré	Pós	pré	pós	F	p
Cartas*	314 \pm 59	277 \pm 66	315 \pm 65	347 \pm 75	7,7	0,015
Pequenos objetos *	535 \pm 41	500 \pm 59	517 \pm 39	557 \pm 59	10,4	0,006
Simulação de alimentação	744 \pm 215	689 \pm 164	821 \pm 227	717 \pm 137	1,2	0,285
Damas	318 \pm 50	294 \pm 49	324 \pm 26	340 \pm 20	3,8	0,072
Latas leves *	383 \pm 36	329 \pm 48	378 \pm 45	374 \pm 48	8,4	0,012
Latas Pesadas *	424 \pm 54	373 \pm 49	423 \pm 57	407 \pm 54	8,8	0,010

* Valores significativos para $p < 0,05$.

Por fim, foi testado um possível efeito em relação a ordem. O desempenho motor foi avaliado considerando a ordem das sessões de estimulação (primeira e segunda). O resultado da ANOVA para medidas repetidas mostrou que não existiram efeitos significativos relacionados a ordem das estimulações ($F < 1$).

Experimento 3B

O mesmo tipo de análise foi realizado para esta parte B (mão dominante). Com a finalidade de observar possíveis relações entre o tipo de estimulação e o momento do teste (pré e pós-ETCC), foi realizada ANOVA para medidas repetidas. Com essa análise, verificou-se que não existiram alterações significativas no desempenho motor para o efeito de grupo ($F_{1,8}=0,27$, $p=0,61$), momento ($F_{1,8}=0,81$, $p=0,39$) ou interação (momento*grupo) ($F_{1,8}=0,37$, $p=0,56$). Além disso, os valores absolutos mostram uma falta de efeitos após a ETCC ativa neste experimento: o grupo ativo apresentou uma variação de apenas -0,81% (nas mesmas condições (experimento 3A), a ETCC anódica para o membro não-dominante resultou em melhora de 9,4%). Como não foram observados efeitos significativos no desempenho motor, as análises adicionais e *post hoc* não foram processadas (Ver Tabela 3 e Figura 28 para detalhes).

4.2.1.4. Discussão

O principal achado deste estudo foi um aumento significativo do desempenho motor da mão não-dominante avaliado pelo teste JTT após estimulação ativa, e não placebo, do córtex motor primário contralateral. Além disso, a ETCC ativa e placebo do córtex motor primário dominante não resultou em alterações significativas no desempenho motor. A melhora do desempenho motor após ETCC anódica de M1 encontra-se em consonância com outros estudos que mostram melhora das funções motoras e de outros aspectos da cognição induzidos pela ETCC. Nitsche et al. (2005) mostraram que a ETCC anódica melhorou o desempenho em uma tarefa de tempo de reação quando o córtex motor primário, e não o córtex pré-motor ou pré-frontal, foi estimulado. Em dois outros estudos do mesmo grupo, Antal et al. (2004) mostraram que o desempenho em uma tarefa visuo-motora foi superior nas primeiras fases do aprendizado durante ETCC anódica de M1 e V5 (córtex temporal medial) e Kincses et al. (2004) mostraram que a estimulação anódica pré-frontal melhora o aprendizado implícito (mensurado por uma tarefa de aprendizado por classificação probabilística). Além disso, como visto nos experimento I e II, a ETCC anódica em pré-frontal dorsolateral resultou em melhora no desempenho em tarefa de memória operacional. Essas evidências sugerem que a ETCC anódica pode melhorar funções cognitivas de uma forma focal, podendo isso ser explicado por seus efeitos na membrana neuronal, i.e., ETCC anódica está associada com despolarização do tecido neuronal (Purpura & McMurtry, 1965) podendo portanto facilitar a atividade neuronal geral da área estimulada (*ver tópico 3.2.2.1 Mecanismos de ação*). Além disso, estudos com animais têm mostrado que a ETCC anódica aumenta a taxa de disparo neuronal espontâneo da área estimulada (Bindman, Lippold, & Redfean, 1964).

Os resultados desta investigação podem ser comparados a estudos similares em pacientes com AVC. No estudo de Hummel et al. (2005), os autores mostraram que a ETCC

anódica do córtex M1 lesionado aumenta o funcionamento motor da mão parética. A magnitude da melhora motora avaliada pelo JTT foi de 8,9%, similar à melhora motora observada neste experimento, de 9,4%. Este achado levanta uma interessante hipótese: talvez o desempenho superior observado nos pacientes com AVC tenha como base uma reversão dos efeitos deletérios de um uso diminuído da mão afetada, já que isto é similar à melhora observada na mão não-dominante de participantes saudáveis. Esta hipótese encontra-se na mesma direção dos efeitos terapêuticos obtidos com terapia de constrição dos movimentos; a melhora das funções motoras encontra-se relacionada ao uso forçado da mão parética, sendo o sucesso do tratamento associado a um aumento da excitabilidade cortical local (Mansur et al., 2005), o que mimetiza os efeitos da ETCC anódica.

4.2.2. Experimento IV – pacientes com Acidente Vascular Cerebral (publicado no periódico Neuroreport 16 (14), pp. 1551-1555, 2005).

4.2.2.1. Introdução

Como visto anteriormente, alguns estudos recentes têm sinalizado que a estimulação cerebral pode promover uma recuperação de um acidente vascular cerebral. Dois relatos de caso mostraram efeitos positivos da estimulação epidural de alta frequência aplicada em córtex motor de uma paciente com AVC e em um modelo animal de AVC agudo (Plautz, Barbay, & Frost, 2003; Ward, Brown, Thompson, & Frackowiak, 2003). Além disso, um estudo recente mostrou que a ETCC anódica aplicada no hemisfério lesionado pode melhorar a função motora da mão parética de pacientes com AVC crônico (Hummel et al., 2005).

Neste experimento, foi levantada a hipótese de que a ETCC pode ser útil na reabilitação das funções motoras não só pela ativação da área lesionada, mas também pela diminuição da atividade da área não lesionada. Em um estudo com EMTr de baixa frequência (estimulação capaz de diminuir a atividade da área estimulada), os autores observaram que aplicação desta em hemisfério não lesionado resultou em melhora da função motora de pacientes com AVC (Mansur et al., 2005), e além disso observou-se também que a terapia de constrição dos movimentos acelera a recuperação motora em função da diminuição da atividade do hemisfério saudável (Liepert, Bauder et al., 2000; Liepert, Hamzei, & Weiller, 2004; Liepert, Storch, Fritsch, & Weiller, 2000).

Com isso, o objetivo deste experimento foi investigar o efeito da ETCC catódica (diminuição da atividade da área estimulada) aplicada em hemisfério saudável no desempenho motor de pacientes com AVC e comparar com a ETCC anódica no hemisfério lesionado e com ETCC placebo.

4.2.2.2. Método

Participantes

Participaram desse experimento 6 pacientes com AVC crônico (2 homens), com média de idade de $53,7 \pm 16,6$ anos. O tempo médio entre o AVC e a aplicação da ETCC foi de 27,1 meses (amplitude: 12 a 72 meses). O diagnóstico foi feito pelas características clínicas e confirmado por neuroimagem. O experimento foi conduzido respeitando-se a Declaração de Helsinki (1964). Termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido por todos os participantes antes de sua inclusão no estudo.

Experimento

O desenho experimental empregado foi baseado em um estudo prévio que investigou os efeitos da ETCC anódica aplicada em hemisfério lesionado de 6 pacientes com AVC (Hummel et al., 2005) e, portanto, semelhante ao apresentado no experimento anterior. Cada paciente recebeu três tipos diferentes de tratamento: ETCC placebo, ETCC anódica em hemisfério lesionado e ETCC catódica em hemisfério não lesionado. A ordem dessas condições foi contrabalançada e randomizada entre os pacientes. Foi dado um intervalo de no mínimo 48 horas entre cada sessão de ETCC para minimizar um efeito cumulativo das aplicações e também poder interferir na ETCC placebo caso esta tenha sido precedida por ETCC real.

Assim como no experimento III, a tarefa motora utilizada foi o teste de Jebsen-Taylor. Para familiarizar os pacientes com a tarefa, o teste foi aplicado 10 vezes consecutivas. Tal número de repetições se mostrou eficaz para obtenção de um desempenho motor estável (ver experimento anterior). Para cada condição de estimulação, os pacientes realizaram a tarefa 3 vezes como medida de linha de base, uma vez durante a estimulação e 2 após o término. Além

disso, foi aplicada uma escala visual analógica questionando o nível de fadiga e atenção dos participantes (escala de 1 a 7, 1=completamente desatento e 7=máximo de atenção, e 1=sem fadiga e 7=máximo de fadiga). Essas avaliações foram realizadas na linha base, imediatamente após a ETCC e após a última avaliação.

Aplicação da ETCC

A área estimulada foi o córtex motor primário; para isso um dos eletrodos foi posicionado em C3/C4 (Sistema Internacional 10/20 de EEG) o que corresponde aproximadamente a localização do córtex motor. Este posicionamento foi posteriormente confirmado pela indução de potencial motor evocado por EMT. O outro eletrodo foi posicionado em área supraorbital contralateral. Para a ETCC anódica, o ânodo foi colocado em área M1 do hemisfério lesionado e o cátodo na área supraorbital contralateral; já para a ETCC catódica, o cátodo foi posicionado em M1 do hemisfério saudável e o ânodo em região supraorbital contralateral. Para a ETCC real, a intensidade de corrente foi de 1mA aplicada por 20 minutos (a corrente foi gradualmente aumentada no início até a obtenção de 1mA e diminuída no final da sessão); já na ETCC placebo, a estimulação foi aplicada por apenas 30 segundos (*ver tópico 3.3.3. Possibilidades de estudos duplo-cego*).

Análise Estatística

Considerando que cada paciente foi submetido a três condições diferentes de estimulação (ETCC anódica em hemisfério lesionado, catódica em hemisfério saudável e placebo) e as avaliações foram realizadas em diferentes momentos (linha de base, durante a ETCC e após a estimulação), os dados foram analisados por análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas para verificar possíveis efeitos em relação a momento da testagem, estimulação ou interação momento*estimulação. Para os casos em que os resultados foram

significativos, foi realizada ANOVA univariada com correção do valor de p segundo correção de Bonferroni. Quando necessário, análise *post hoc* foi realizada usando correção de Bonferroni para comparações múltiplas. Para verificar efeitos cumulativos da estimulação, o efeito de ordem foi avaliado por ANOVA univariada na qual a ordem da estimulação (primeira, segunda e terceira agrupadas pelo tipo de intervenção) foi testada. Os resultados estão apresentados pela média e desvio-padrão. Foi adotado $p < 0,05$.

4.2.2.3. Resultados

A Tabela 5 apresenta as características demográficas e clínicas dos participantes deste experimento. Todos os pacientes eram destros e tiveram o AVC há no mínimo 12 meses antes. do estudo. Os pacientes não relataram desconforto com a estimulação e não foram observados nem relatados efeitos adversos relacionados a ETCC.

Tabela 5. Características demográficas e clínicas dos pacientes com AVC.

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Tempo pós AVC	MEEM	Lateralidade (EDS)	FM	ASS	Local do AVC
1	58	M	14	28	direito	4,1	1	Lobo subcortical frontal esquerdo
2	75	M	39	23	direito	4,5	0	Cápsula interna esquerda
3*	66	M	72		direito	4,3	1	Operculum frontal esquerdo, ínsula e corona radiata
4	51	F	12,5	25	direito	4,2	1	Frontal direito (córtex motor)
5	44	M	13	30	direito	4,5	0	Cápsula interna direita
6	28	F	12	24	direito	3,5	2	Insula e corona radiata direita
Média	53,67		27,08	26		4,18	0,83	
DP	16,64		24,37	2,91		0,37	0,75	

*Este paciente não pode completar a avaliação do MEEM devido a uma afasia severa; F, feminino; M, masculino; MEEM, Mini Exame do Estado Mental; EDS, Escala de Lateralidade Edinburg; FM, força motora; ASS, Escala de Espasticidade de Ashworth.

Função Motora – JTT

Para verificar se a ETCC resultou em um efeito significativo no funcionamento motor, inicialmente foi realizada ANOVA com dois fatores (tipo de estimulação e momento) para medidas repetidas (momento). Pela análise, verificou-se ausência de efeito significativo para tipo de estimulação ($F_{2,15} = 0,25, p=0,78$), mas significativo para momento da avaliação ($F_{3,45} = 4,97, p=0,005$) e interação estimulação*momento ($F_{6,45} = 5,52, p=0,0002$). Com isso, ANOVA univariada foi realizada para cada tipo de estimulação separadamente. Esta análise mostrou efeito significativo do momento (linha de base, durante estimulação, pós 1 e pós 2) para a ETCC anódica ($F_{3,15} = 17,98, p<0,001$) e ETCC catódica ($F_{3,15} = 9,37, p=0,001$), mas não para a ETCC placebo ($F_{3,15} = 0,59, p=0,63$). Comparações *post hoc* mostraram, em comparação com a linha de base, uma melhora motora na avaliações durante, pós 1 e 2 para a ETCC catódica do hemisfério não-afetado ($t=9,03, 6,45$ e $7,38$, respectivamente); já para a ETCC anódica do hemisfério lesionado, as comparações com a linha de base foram significativas para pós 1 e 2 ($t=6,48$ e $6,90$, respectivamente), mas não para a avaliação durante a ETCC ($t=0,49$). Análise *post hoc* não foi realizada para a ETCC placebo já que para essa condição não foram observados efeitos significativos pela ANOVA no desempenho motor ($p=0,63$). Além disso, a variação média no desempenho motor em relação à linha de base não foi significativa (média de $-3,6\%$). Embora a ETCC catódica do hemisfério saudável tenha resultado em uma melhora de maior magnitude em termos absolutos (variação média no desempenho motor em relação à linha de base de $11,7\%$) quando comparada à ETCC anódica (variação média no desempenho motor em relação a linha de base de $6,8\%$), essa diferença não foi estatisticamente significativa (diferença média entre ânodo e cátodo de $4,9\%$). A Figura 30 mostra a variação entre o pós-estimulação e a linha de base.

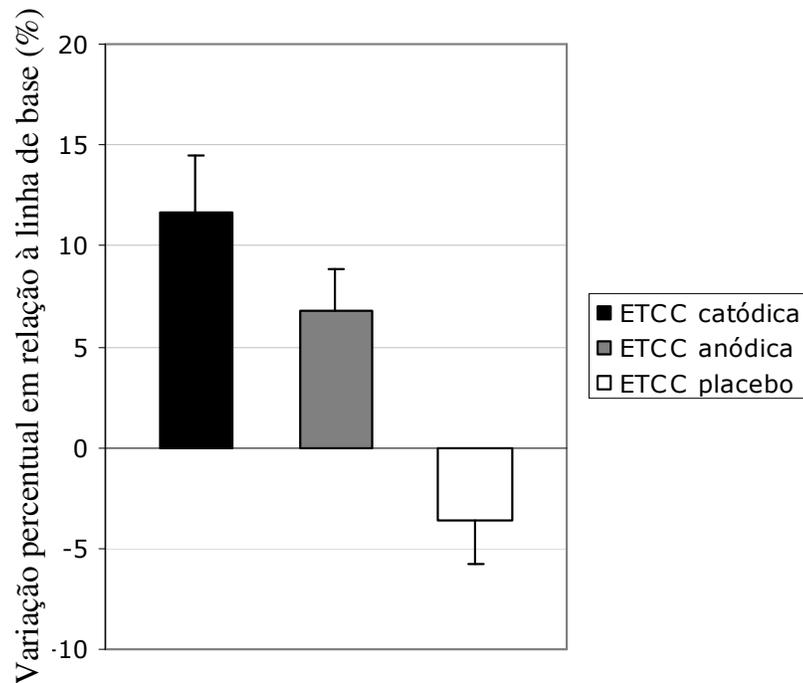


Figura 30. Variação percentual entre o pós-estimulação e a linha de base para as estimulações anódica, catódica e placebo.

Por fim, foi testado se a ordem das aplicações interferiu nos resultados. O desempenho motor foi avaliado considerando a ordem das estimulações (primeira, segunda e terceira). O resultado da ANOVA univariada não mostrou efeito significativo da ordem das estimulações no desempenho motor ($F_{2,15}=0,07$, $p=0,93$). Além disso, não se verificou diferença significativa entre as avaliações da linha de base das três condições ($F_{2,10}<1$, $p=0,45$, ANOVA univariada), dando mais embasamento contra um possível efeito cumulativo ou, também, de aprendizagem.

Atenção e fadiga

Verificou-se se uma possível diminuição na atenção ou aumento da fadiga interferiram nos resultados. ANOVA com dois fatores (estimulação – placebo, ânodo ou cátodo – e

momento – primeira, segunda e terceira avaliação) não mostrou efeitos significativos da estimulação ou do momento da avaliação na atenção ($F_{2,14}= 1,04$, $p=0,38$ e $F_{2,15}=0,05$, $p=0,95$, respectivamente) ou fadiga ($F_{2,14}= 1,62$, $p=0,23$ e $F_{2,15}=0,12$, $p=0,88$, respectivamente), sugerindo que a atenção e a fadiga não interferiram nos resultados deste experimento.

Melhora motora *versus* características do AVC

Também foram realizadas correlações entre a melhora motora após ETCC anódica e catódica com o tempo pós-AVC e o grau de déficit motor. Os resultados não mostraram correlações significativas entre a melhora motora e a duração do AVC ($r=0,02$, $p=0,95$ após ETCC anódica e $r=0,25$, $p=0,62$ após ETCC catódica) e o grau do déficit motor ($r=0,34$, $p=0,49$ após ETCC anódica e $r=0,52$, $p=0,28$ após ETCC catódica). Esses resultados sugerem que a melhora na função motora pós-ETCC foi independente do tempo de AVC ou do desempenho motor na linha de base.

Em função da possibilidade dos mecanismos de inibição transcalosa serem diferentes em função do hemisfério ser dominante ou não-dominante, a melhora motora foi comparada em função do hemisfério do AVC (3 pacientes tiveram o AVC em hemisfério direito e os outros em hemisfério esquerdo). Não foram observadas diferenças significativas entre os pacientes com AVC à esquerda ou direita pós-ETCC anódica ($p=0,52$) e catódica ($p=0,48$). Entretanto, a melhora motora pós ETCC catódica do hemisfério não-afetado foi maior com a inibição do hemisfério dominante em comparação ao não-dominante (13,7% *versus* 9,7%, respectivamente). No caso da ETCC anódica, a melhora foi similar entre os hemisférios dominante e não-dominante (7,0 % *versus* 6,6%, respectivamente).

4.2.2.4. Discussão

Este experimento replica e estende os achados de Hummel et al. (2005) que investigaram os efeitos da ETCC anódica aplicada em hemisfério lesionado de seis pacientes com AVC e encontraram uma melhora significativa no funcionamento motor (mensurado pelo teste de Jebsen-Taylor) comparado à ETCC placebo. Este experimento investigou uma diferente amostra de pacientes com AVC: prejuízo motor mais severo (desempenho motor de 4,2 neste experimento *versus* 4,8 no estudo de Hummel et al.(2005)), menor tempo de AVC (27,1 meses *versus* 44,3 do estudo de Hummel e colaboradores), maior número de acidentes vasculares corticais (três nesse estudo *versus* um do estudo de Hummel e colaboradores) e tamanho maior de eletrodo (35cm^2 *versus* 25cm^2), ou seja, menor densidade de corrente. Talvez isso possa explicar a diferença de magnitude da melhora motora observada após ETCC anódica (6,7% neste estudo *versus* 8,9% no de Hummel et al. (2005)).

Além disso, este experimento trouxe um dado novo em comparação ao estudo de Hummel et al (2005) ao mostrar que a ETCC catódica no hemisfério contralateral pode resultar em melhora motora similar a estimulação com ânodo no hemisfério lesionado. Este achado é importante já que as mudanças anatômicas em função do AVC podem interferir na distribuição da corrente elétrica deixando os efeitos da ETCC menos previsíveis. Alguns estudos (Wagner et al., 2006; Wagner et al., 2004) mostraram que a corrente elétrica induzida pela EMT é modificada em magnitude, direção e sentido no hemisfério lesionado pós-AVC cortical. Em função da alteração de campo elétrico nas áreas próximas ao AVC, uma possível especulação é a de que a ETCC catódica no hemisfério saudável pode ser mais previsível do que a ETCC anódica. Além disso, a comparação da melhora motora mostrou que, apesar de não-significativo, a ETCC catódica em hemisfério saudável produz um efeito maior em

comparação ao ânodo aplicado em hemisfério lesionado (melhora motora dos valores absolutos de 11,7% *versus* 6,7% para cátodo e ânodo).

O uso da ETCC catódica em hemisfério saudável foi baseado na hipótese de que a estimulação poderia suprimir localmente a atividade neuronal e liberar o hemisfério lesionado de uma possível inibição transcalosa excessiva e, assim, causar alguma melhora funcional. Essa idéia está de acordo com alguns estudos recentes de neuroimagem mostrando que a hiperativação da área motora ipsilateral ao membro afetado pelo AVC está associada com redução nos processos de recuperação dos movimentos (Ward et al., 2003). Além disso, encontra sustentação em estudos com EMT que mostraram redução no tempo de execução de tarefas motoras após EMTr de baixa frequência em área motora ipsilateral de participantes saudáveis e EMT em hemisfério saudável de pacientes que sofreram AVC (Kobayashi et al., 2004; Mansur et al., 2005). Vale também lembrar que a ETCC catódica, como visto anteriormente, aplicada em hemisfério ipsilateral em voluntários saudáveis aumenta a amplitude do potencial motor evocado quando eliciado pelo hemisfério contralateral (Lang et al., 2004). Nesse mesmo sentido pode-se observar os estudos que sinalizam processos modulatórios de áreas motoras *via* terapia de constrição dos movimentos (Liepert, Bauder et al., 2000; Liepert et al., 2004; Liepert, Storch et al., 2000). A imobilização de uma parte do corpo pode resultar em uma redução da excitabilidade do córtex motor contralateral em função de uma diminuição dos sistemas de entrada e saída (vias aferentes e eferentes relativas ao membro imobilizado).

Concluindo, este estudo, com pacientes com alterações motoras bem estabelecidas em função de AVC de no mínimo 12 meses, demonstrou que a ETCC catódica do córtex motor não-afetado e a ETCC anódica do córtex motor afetado resulta de forma significativa em melhora do funcionamento da mão. Novos estudos são necessários para verificar a duração

dos efeitos obtidos, assim como a possibilidade de combinação dessa técnica com outras como a terapia de constrição de movimentos ou intervenções farmacológicas.

5. CONCLUSÕES

O principal achado desta tese, e ponto comum entre os quatro experimentos, foi a observação de que a ETCC produziu efeitos positivos em duas funções, memória operacional e controle motor, efeitos esses dependentes de polaridade e região estimulada. Além disso, não foram observados efeitos adversos relacionados à estimulação. Também importante ressaltar que os participantes não foram capazes de discriminar entre ETCC real e placebo, sinalizando a confiabilidade na utilização desta técnica em estudos duplo-cego.

Nesta tese foram apresentados quatro experimentos sobre o efeito da ETCC na memória operacional e no controle motor. Em relação à memória operacional, pôde-se verificar que a ETCC foi capaz de interferir no desempenho de voluntários saudáveis de forma significativa; pois os participantes, quando receberam ETCC anódica no córtex pré-frontal, obtiveram maior número de acertos e menor número de erros em tarefa de memória operacional com letras. Os resultados foram dependentes da polaridade aplicada (ânodo) e da área estimulada (CPF). Nesse primeiro experimento a intensidade de corrente foi 1mA. Considerando o resultado positivo da ETCC em uma tarefa de memória operacional, buscou-se no Experimento II verificar se a ETCC seria capaz de modificar o desempenho de pacientes com DP na mesma tarefa de memória. Assim como nos participantes saudáveis, a ETCC em CPF resultou em um maior número de acertos e menor número de erros. Tais resultados sinalizam que, apesar de possuir um foco de estimulação menos preciso comparado à EMT, os efeitos da ETCC são diretamente relacionados às áreas estimuladas. Por outro lado, no experimento com pacientes com DP, os efeitos da ETCC na memória só foram significativos com a aplicação de corrente de 2mA. Tais diferenças podem estar relacionadas ao impacto de estimulação cerebral em função da idade dos pacientes (mais idade pode estar correlacionado a menor efeito produzido pela estimulação) e/ou efeitos reduzidos em função de depleção

dopaminérgica promovida pelas alterações características da doença tendo, entre outras coisas, um impacto negativo na memória operacional. Assim, talvez o déficit no desempenho na tarefa de memória operacional apresentado pelos pacientes com DP já seja muito severo para ser modulado por uma estimulação de apenas 1mA.

Em relação ao controle motor, a ETCC interferiu no desempenho da mão não-dominante de voluntários saudáveis e melhorou o funcionamento da mão parética de pacientes pós-AVC. No primeiro caso, é interessante notar que a ETCC melhorou a função apenas da mão não-dominante. No segundo, a ETCC produziu melhor desempenho da função motora tanto pela estimulação anódica do hemisfério lesionado quanto da estimulação catódica do hemisfério saudável. Talvez isso se deva a uma reversão dos efeitos deletérios de um uso diminuído da mão afetada de forma similar à melhora observada na mão não-dominante de participantes saudáveis. Além disso, os resultados sinalizam a importância da escolha adequada de parâmetros como polaridade e área estimulada.

Com isso, algumas possibilidades do uso da ETCC puderam ser observadas. Entretanto, novos estudos são necessários. No que diz respeito ao uso da ETCC como ferramenta de reabilitação, novas pesquisas devem investigar e tentar definir os parâmetros de estimulação como intensidade de corrente (a dosagem) em função da patologia, idade dos pacientes, tempo de doença, uso de medicações, entre outras variáveis. Além disso, deve-se investigar os efeitos no longo prazo. Nesta tese, todos experimentos investigaram o impacto de uma sessão de ETCC em uma determinada função. Assim, os experimentos ajudaram a entender de que maneira a ETCC pode ser utilizada para interferir e melhorar o desempenho. Por outro lado, ainda é necessário definir se aplicações em um número maior de sessões produzem efeito positivo e qual sua duração.

Diversas vantagens encorajam a elaboração de novos estudos com ETCC para verificar a possibilidade da técnica ser utilizada em processos de reabilitação. Entre elas,

observa-se: custo reduzido do equipamento, possibilidade de realização de estudos duplo-cego confiáveis, poucas e transitórias sensações relacionadas à estimulação, fácil aplicação, possibilidade de administração dos estímulos concomitantemente a treinamento motor ou cognitivo. Além disso, diversos estudos com estimulação por corrente contínua de baixa intensidade vêm apresentando dados sobre a segurança da técnica. Entretanto, novos estudos ainda são necessários.

Em conclusão, a verificação de que a ETCC foi capaz de interferir no desempenho de duas tarefas diferentes (memória operacional e controle motor) em grupos distintos de participantes (voluntários saudáveis, pacientes com Doença de Parkinson e pacientes pós-Acidente Vascular Cerebral) mostra o potencial desta técnica não-invasiva e indolor ser utilizada como ferramenta de investigação e intervenção em Neuropsicologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aalto, S., Bruck, A., Laine, M., Nagren, K., & Rinne, J. (2005). Frontal and temporal dopamine release during working memory and attention tasks in healthy humans: a positron emission tomography study using the high-affinity dopamine D2 receptor ligand [11C]FLB 457. *J Neurosci*, *25*, 2471-2477.

Accornero, N., Voti, P., La Riccia, M., & Gregori, B. (2006). Visual evoked potentials modulation during direct current cortical polarization. *Exp Brain Res*.

Alexander, G., DeLong, M., & Strick, P. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*, *9*, 357-381.

Antal, A., Kincses, T. Z., Nitsche, M. A., Bartfai, O., & Paulus, W. (2004). Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current stimulation: direct electrophysiological evidence. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *45*(2), 702-707.

Antal, A., Kincses, T. Z., Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2003a). Manipulation of phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation in man. *Exp Brain Res*, *150*(3), 375-378.

Antal, A., Kincses, T. Z., Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2003b). Modulation of moving phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation of V1 in human. *Neuropsychologia*, *41*(13), 1802-1807.

Antal, A., Nitsche, M. A., Kincses, T. Z., Kruse, W., Hoffmann, K. P., & Paulus, W. (2004). Facilitation of visuo-motor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans. *Eur J Neurosci*, *19*(10), 2888-2892.

Antal, A., Nitsche, M. A., Kruse, W., Kincses, T. Z., Hoffmann, K. P., & Paulus, W. (2004). Direct current stimulation over V5 enhances visuomotor coordination by improving motion perception in humans. J Cogn Neurosci, *16*(4), 521-527.

Antal, A., Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). External modulation of visual perception in humans. Neuroreport, *12*(16), 3553-3555.

Antal, A., Varga, E. T., Kincses, T. Z., Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2004). Oscillatory brain activity and transcranial direct current stimulation in humans. Neuroreport, *15*(8), 1307-1310.

Antal, A., Varga, E. T., Nitsche, M. A., Chadaide, Z., Paulus, W., Kovacs, G., & Vidnyanszky, Z. (2004). Direct current stimulation over MT+/V5 modulates motion aftereffect in humans. Neuroreport, *15*(16), 2491-2494.

Ardolino, G., Bossi, B., Barbieri, S., & Priori, A. (2005). Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. J Physiol, *568*(Pt 2), 653-663.

Armstrong, C. A., & Oldham, J. A. (1999). A comparison of dominant and non-dominant hand strengths. J Hand Surg [Br], *24*(4), 421-425.

Bindman, L. J., Lippold, O. C., & Redfearn, J. W. (1964). The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) During Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-Effects. J Physiol, *172*, 369-382.

Black, K., Hershey, T., Hartlein, J., Carl, J., & Perlmutter, J. (2005). Levodopa challenge neuroimaging of levodopa-related mood fluctuations in Parkinson's disease. Neuropsychopharmacology, *30*, 590-601.

Boggio, P. S. (2004). Avaliação Neuropsicológica de pacientes com Doença de Parkinson e depressão submetidos a estimulação magnética transcraniana ou a fluoxetina. Universidade de São Paulo, São Paulo.

Boggio, P. S., Fregni, F., Bermanpohl, F., Mansur, C. G., Rosa, M., Rumi, D. O., Barbosa, E. R., Odebrecht Rosa, M., Pascual-Leone, A., Rigonatti, S. P., Marcolin, M. A., & Araujo Silva, M. T. (2005). Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. Mov Disord, 20(9), 1178-1184.

Creutzfeldt, O., Fromm, G., & Kapp, H. (1962). Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. Exp Neurol, 5, 436-452.

De Gennaro, L., Cristiani, R., Bertini, M., Curcio, G., Ferrara, M., Fratello, F., Romei, V., & Rossini, P. M. (2004). Handedness is mainly associated with an asymmetry of corticospinal excitability and not of transcallosal inhibition. Clin Neurophysiol, 115(6), 1305-1312.

Debru, A. (2006). The power of torpedo fish as a pathological model to the understanding of nervous transmission in Antiquity. C. R. Biologies, 329, 298-302.

D'Esposito, M., Ballard, D., Aguirre, G. K., & Zarahn, E. (1998). Human prefrontal cortex is not specific for working memory: a functional MRI study. Neuroimage, 8(3), 274-282.

Fabre, A. (2003). Use of Ancient texts in modern therapeutic research. Rev Hist Pharm, 51(338), 239-250.

Fregni, F., Boggio, P. S., Mansur, C. G., Wagner, T., Ferreira, M. J., Lima, M. C., Rigonatti, S. P., Marcolin, M. A., Freedman, S. D., Nitsche, M. A., & Pascual-Leone, A. (2005). Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. Neuroreport, 16(14), 1551-1555.

Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M. A., Rigonatti, S. P., & Pascual-Leone, A. (2006). Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. Depress Anxiety.

Fregni, F., Marcolin, M., Myczkowski, M., Amiaz, R., Hasey, G., Rumi, D., Rosa, M., Rigonatti, S., Camprodon, J., Walpoth, M., Heaslip, J., Grunhaus, L., Hausmann, A., & Pascual, A. (2006). Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. Int J Neuropsychopharmacol, *23*, 1-14.

Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2001). Estimulação magnética transcraniana: uma nova ferramenta para o tratamento da depressão? Rev Psiq Clin, *28*(5), 253-265.

Gandiga, P. C., Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006a). Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. Clin Neurophysiol.

Gandiga, P. C., Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006b). Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. Clin Neurophysiol, *117*(4), 845-850.

Gerloff, C., Corwell, B., Chen, R., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1997). Stimulation over the human supplementary motor area interferes with the organization of future elements in complex motor sequences. Brain, *120*(9), 1587-1602.

Goldring, S., & O'Leary, J. L. (1950). Experimentally derived correlates between ECG and Steady Cortical Potential.

Grafman, J., Pascual-Leone, A., Alway, D., Nichelli, P., Gomez-Tortosa, E., & Hallett, M. (1994). Induction of a recall deficit by rapid-rate transcranial magnetic stimulation. Neuroreport, *5*(9), 1157-1160.

Hallett, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. Nature, 406, 147-150.

Herwig, U., Satrapi, P., & Schonfeldt-Lecuona, C. (2003). Using the international 10–20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. Brain Topogr, 16, 95-99.

Hummel, F., Celnik, P., Giraux, P., Floel, A., Wu, W. H., Gerloff, C., & Cohen, L. G. (2005). Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. Brain, 128(Pt 3), 490-499.

Islam, N., Aftabuddin, M., Moriwaki, A., Hattori, Y., & Hori, Y. (1995). Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. Brain Res, 684, 206-208.

Iyer, M., Mattu, U., Grafman, J., Lomarev, M., Sato, S., & Wassermann, E. (2005). Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. Neurology, 64, 872-875.

Jahanshahi, M., Profice, P., Brown, R. G., Ridding, M. C., Dirnberger, G., & Rothwell, J. C. (1998). The effects of transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex on suppression of habitual counting during random number generation. Brain, 121(8), 1533-1544.

Jebsen, R. H., Taylor, N., Trieschmann, R. B., Trotter, M. J., & Howard, L. A. (1969). An objective and standardized test of hand function. Arch Phys Med Rehabil, 50(6), 311-319.

Kincses, T. Z., Antal, A., Nitsche, M. A., Bartfai, O., & Paulus, W. (2004). Facilitation of probabilistic classification learning by transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex in the human. Neuropsychologia, 42(1), 113-117.

Kobayashi, M., Hutchinson, S., Theoret, H., Schlaug, G., & Pascual-Leone, A. (2004). Repetitive TMS of the motor cortex improves ipsilateral sequential simple finger movements. Neurology, 62(1), 91-98.

Kuhn, A. A., Brandt, S. A., Kupsch, A., Trottenberg, T., Brocke, J., Irlbacher, K., Schneider, G. H., & Meyer, B. U. (2004). Comparison of motor effects following subcortical electrical stimulation through electrodes in the globus pallidus internus and cortical transcranial magnetic stimulation. Exp Brain Res, 155(1), 48-55.

Kulisevsky, J. (2000). Role of dopamine in learning and memory: implications for the treatment of cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. Drugs Aging, 16, 365-379.

Lang, N., Nitsche, M. A., Paulus, W., Rothwell, J. C., & Lemon, R. N. (2004). Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. Exp Brain Res, 156(4), 439-443.

Lees, A., & Smith, E. (1983). Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. Brain, 106(2), 257-270.

Lewis, S., Slabosz, A., Robbins, T., Barker, R., & Owen, A. (2005). Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease. Neuropsychologia, 43, 823-832.

Liebetanz, D., Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2003). Pharmacology of transcranial direct current stimulation: missing effect of riluzole. Suppl Clin Neurophysiol, 56, 282-287.

Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. Brain, 125(Pt 10), 2238-2247.

Liepert, J., Bauder, H., Wolfgang, H. R., Miltner, W. H., Taub, E., & Weiller, C. (2000). Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. Stroke, 31(6), 1210-1216.

Liepert, J., Hamzei, F., & Weiller, C. (2004). Lesion-induced and training-induced brain reorganization. Restor Neurol Neurosci, *22*(3-5), 269-277.

Liepert, J., Storch, P., Fritsch, A., & Weiller, C. (2000). Motor cortex disinhibition in acute stroke. Clin Neurophysiol, *111*(4), 671-676.

Mansur, C. G., Fregni, F., Boggio, P. S., Riberto, M., Gallucci-Neto, J., Santos, C. M., Wagner, T., Rigonatti, S. P., Marcolin, M. A., & Pascual-Leone, A. (2005). A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. Neurology, *64*(10), 1802-1804.

Marini, P., Ramat, S., Ginestroni, A., & Paganini, M. (2003). Deficit of short-term memory in newly diagnosed untreated parkinsonian patients: reversal after L-dopa therapy. Neurol Sci, *24*, 184-185.

Marshall, L., Molle, M., Siebner, H. R., & Born, J. (2005). Bifrontal transcranial direct current stimulation slows reaction time in a working memory task. BMC Neurosci, *6*(1), 23.

Martis, B., Alam, D., Dowd, S. M., Hill, S. K., Sharma, R. P., Rosen, C., Pliskin, N., Martin, E., Carson, V., & Janicak, P. G. (2003). Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe major depression. Clin Neurophysiol, *114*(6), 1125-1132.

Miles, J. (1984). Electrical stimulation for the relief of pain. Ann R Coll Surg Engl, *66*(2), 108-112.

Moser, D. J., Jorge, R. E., Manes, F., Paradiso, S., Benjamin, M. L., Robinson, R. G. N., & 58:1288–1290. (2002). Improved executive functioning following repetitive transcranial magnetic stimulation. Neurology, *58*, 1288-1290.

Mottaghy, F. M., Krause, B. J., Kemna, L. J., Topper, R., Tellmann, L., Beu, M., Pascual-Leone, A., & Muller-Gartner, H. W. (2000). Modulation of the neuronal circuitry

subserving working memory in healthy human subjects by repetitive transcranial magnetic stimulation. Neurosci Lett, 280(3), 167-170.

Mull, B., & Seyal, M. (2001). Transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex impairs working memory. Clin Neurophysiol, 112(9), 1672-1675.

Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., Henning, S., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. J Physiol, 553(Pt 1), 293-301.

Nitsche, M. A., Grundey, J., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2004). Catecholaminergic consolidation of motor cortical neuroplasticity in humans. Cereb Cortex, 14(11), 1240-1245.

Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. Clin Neurophysiol, 114(11), 2220-2222; author reply 2222-2223.

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. Clin Neurophysiol, 115(10), 2419-2423.

Nitsche, M. A., Nitsche, M. S., Klein, C. C., Tergau, F., Rothwell, J. C., & Paulus, W. (2003). Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. Clinical Neurophysiology, 114(4), 600-604.

Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. J Physiol, 527 Pt 3, 633-639.

Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. Neurology, 57(10), 1899-1901.

Nitsche, M. A., Schauenburg, A., Lang, N., Liebetanz, D., Exner, C., Paulus, W., & Tergau, F. (2003). Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. J Cogn Neurosci, *15*(4), 619-626.

Nitsche, M. A., Seeber, A., Frommann, K., Klein, C. C., Rochford, C., Nitsche, M. S., Fricke, K., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., & Tergau, F. (2005). Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. J Physiol, *568*(Pt 1), 291-303.

Ozcan, A., Tulum, Z., Pinar, L., & Baskurt, F. (2004). Comparison of pressure pain threshold, grip strength, dexterity and touch pressure of dominant and non-dominant hands within and between right- and left-handed subjects. J Korean Med Sci, *19*(6), 874-878.

Padberg, F., Zwanzger, P., Thoma, H., Kathmann, N., Haag, C., Greenberg, B. D., Hampel, H., & Moller, H. J. (1999). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham TMS. Psychiatry Res, *88*, 163-171.

Parent, A. (2004). Giovanni Aldini: from animal electricity to human brain stimulation. Can J Neurol Sci, *31*(4), 576-584.

Parrao-Diaz, T., Chana-Cuevas, P., Juri-Claverias, C., Kunstmann, C., & Tapia-Nunez, J. (2005). Evaluation of cognitive impairment in a population of patients with Parkinson's disease by means of the mini mental Parkinson test. Rev Neurol, *40*, 339-344.

Pascual-Leone, A., Bartres-Faz, D., & Keenan, J. P. (1999). Transcranial magnetic stimulation: studying the brain-behaviour relationship by induction of 'virtual lesions'. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, *354*(1387), 1229-1238.

Pascual-Leone, A., Cohen, L. G., & Hallett, M. (1992). Cortical map plasticity in humans. Trends Neurosci, *15*(1), 13-14.

Pascual-Leone, A., & Hallett, M. (1994). Induction of errors in a delayed response task by repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex. Neuroreport, *5*(18), 2517-2520.

Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Brasil-Neto, J. P., Cohen, L. G., & Hallett, M. (1992). Seizure induction and transcranial magnetic stimulation. Lancet, *339*(8799), 997.

Piccolino, M. (1998). Animal electricity and the birth of electrophysiology: The legacy of Luigi Galvani. Brain Research Bulletin, *46*(5), 381-407.

Plautz, E. J., Barbay, S., & Frost, S. B. (2003). Post-infarct cortical plasticity and behavioral recovery using concurrent cortical stimulation and rehabilitative training: a feasibility study in primates. Neurol Res, *25*, 801-810.

Priori, A., Oliviero, A., Donati, E., Callea, L., Bertolasi, L., & Rothwell, J. C. (1999). Human handedness and asymmetry of the motor cortical silent period. Exp Brain Res, *128*(3), 390-396.

Purpura, D., & McMurtry, J. (1965). Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. J Neurophysiol, *28*, 166-185.

Purpura, D. P., & McMurtry, J. G. (1964). Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. Journal of Neurophysiology, *28*, 166-185.

Rossi, S., Cappa, S. F., Babiloni, C., Pasqualetti, P., Miniussi, C., Carducci, F., Babiloni, F., & Rossini, P. M. (2001). Prefrontal cortex in long-term memory: an “interference” approach using magnetic stimulation. Nat Neurosci, *4*, 948-952.

Sachdev, P. (2005). Transcranial direct current stimulation in developing countries. Br J Psychiatry, *187*, 191-192; author reply 192.

Sauseng, P., Klimesch, W., Doppelmayr, M., Hanslmayr, S., Schabus, M., & Gruber, W. R. (2004). Theta coupling in the human electroencephalogram during a working memory task. Neurosci Lett, *354*, 123-126.

Seamans, J., & Yang, C. (2004). The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. Prog Neurobiol, *74*, 1-58.

Siebner, H. R., Lang, N., Rizzo, V., Nitsche, M. A., Paulus, W., Lemon, R. N., & Rothwell, J. C. (2004). Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. J Neurosci, *24*(13), 3379-3385.

Smith, E. E., & Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. Science, *283*, 1657-1661.

Stillings, D. (1975). A survey of the history of electrical stimulation for pain to 1900. Med Instrum, *9*(6), 255-259.

Strafella, A. P., Paus, T., Barrett, J., & Dagher, A. (2001). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. J Neurosci, *21*(15), RC157.

Strafella, A. P., Paus, T., Fraraccio, M., & Dagher, A. (2003). Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. Brain, *126*(Pt 12), 2609-2615.

Taylor, A., Saint-Cyr, J., & Lang, A. (1986). Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. Brain, *109*(5), 845-883.

Terzuolo, C. A., & Bullock, T. H. (1956). Measurement of imposed voltage gradient adequate to modulate neuronal firing. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, *42*(9), 687-694.

Uy, J., & Ridding, M. C. (2003). Increased cortical excitability induced by transcranial DC and peripheral nerve stimulation. J Neurosci Methods, *127*(2), 193-197.

Vines, B. W., Schnider, N. M., & Schlaug, G. (2006). Testing for causality with transcranial direct current stimulation: pitch memory and the left supramarginal gyrus. Neuroreport, *17*(10), 1047-1050.

Wagner, T., Fregni, F., Eden, U., Ramos-Estebanez, C., Grodzinsky, A., Zahn, M., & Pascual-Leone, A. (2006). Transcranial magnetic stimulation and stroke: A computer-based human model study. Neuroimage.

Wagner, T., Gangitano, M., Romero, R., Theoret, H., Kobayashi, M., Ansel, D., Ives, J., Cuffin, N., Schomer, D., & Pascual-Leone, A. (2004). Intracranial measurement of current densities induced by transcranial magnetic stimulation in the human brain. Neurosci Lett, *354*(2), 91-94.

Ward, N. S., Brown, M. M., Thompson, A. J., & Frackowiak, R. S. (2003). Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. Brain, *126*, 1430-1448.

Wolfson, L., Leenders, K., Brown, L., & Jones, T. (1985). Alterations of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in Parkinson's disease. Neurology, *35*, 1399-1405.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)