



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA
E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

ANNA PAULA CHAGAS CHAVES

**FATORES BIOLÓGICOS E COMPORTAMENTAIS QUE INTERFEREM NA
EXCITABILIDADE CORTICAL DE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS**

RECIFE | 2014

ANNA PAULA CHAGAS CHAVES

**FATORES BIOLÓGICOS E COMPORTAMENTAIS QUE INTERFEREM NA EXCITABILIDADE
CORTICAL DE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento.

Linha de Pesquisa: métodos eletrofisiológicos em medicina e neurociência

Orientadora:

Prof.^a Dr^a Kátia Karina do Monte Silva

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

C512f Chaves, Anna Paula Chagas.
Fatores biológicos e comportamentais que interferem na excitabilidade cortical de indivíduos saudáveis / Anna Paula Chagas Chaves. – Recife: O autor, 2014.
74 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientadora: Kátia Karina do Monte Silva.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, 2014.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Neurofisiologia. 2. Córtex motor. 3. Dominância cerebral. I. Silva, Kátia Karina do Monte (Orientadora). II. Título.

612.685 CDD (22.ed.) UFPE (CCS2014-066)

ANNA PAULA CHAGAS CHAVES

**“FATORES BIOLÓGICOS E COMPORTAMENTAIS QUE INTERFEREM NA
EXCITABILIDADE CORTICAL DE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS”**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento.

APROVADA EM: 12/03/2014

BANCA EXAMINADORA:

Prof^a Dr^a Kátia Karina do Monte Silva (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Otávio Gomes Lins
(Presidente)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues
(Examinador interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a Dr^a M^a das Graças Wanderley de Sales Coriolano
(Examinador externo)
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

À minha filha Júlia, a razão de tudo, meu amor maior, por me mostrar que a felicidade está nas pequenas coisas. Você me transformou e me faz querer melhorar a cada dia, sem você nada faria sentido.

Ao meu marido, amigo, companheiro e grande incentivador Fred, pelo apoio incondicional, amor e paciência na minha ausência. A caminhada fica mais fácil ao seu lado.

Aos meus pais Denize e Zezy (*in memoriam*) meu alicerce, minhas raízes, que com seu amor me guiaram e me apoiaram sempre. Vocês foram são e serão sempre meu maior exemplo.

À minha avó Edília, com quem eu aprendi generosidade e acolhimento.

Aos meus padrinhos Marize e Marco e primos Fabiano, Rodrigo, Rafael e Carol, pela presença e carinho.

Às amigas irmãs que eu tive a sorte de ganhar ao longo dos anos, Naná, Christine, Kitty, independente da distância a amizade que nos une é essencial para minha vida. Em especial, a minha amiga-irmã e sócia Carine, pelas conversas intermináveis, ajuda e muitas risadas.

Aos meus muitos e amados amigos que encheram minha vida de alegria e me tornaram uma pessoa melhor a outra família que a vida me deu. E aos amigos que eu roubei do Fred e tornaram minha vida em Recife mais feliz.

A família Oliveira Lima que me acolheu, especialmente ao meu querido Luciano, minha parceira Andréa, Lucas e Felipe, o melhor desenhista de todos os tempos.

À minha orientadora Kátia Karina pela oportunidade, por toda ajuda e pela confiança de me deixar fazer parte do seu sonho quando ele ainda estava começando.

Às minhas IC's e maiores colaboradoras, Milena Monteiro e Vanessa Mazer pela dedicação, bom humor e todo carinho, com vocês ficou tudo mais leve.

À família LANA pelo espírito de equipe e pela convivência. Meu agradecimento especial a Maíra, Drica (por ser essa pessoa maravilhosa) e Debys (minha consultora para assuntos de informática).

Aos colegas da turma da pós neuro, pelo companheirismo, pelos cafés e pelas risadas. À Silvia Laurentino, por distribuir tão generosamente seus conhecimentos e ainda me dar a honra ser sua amiga.

Aos mestres que tive ao longo vida, especialmente José Vicente Martins, que me ensinou a amar o que faço.

Aos pacientes que eu tive no decorrer da minha profissão, que me tocaram e me tornaram uma pessoa melhor.

Aos professores Rubem Carlos Araújo Guedes (LAFINNT/UFPE) e Wagner Ferreira dos Santos (USP - Ribeirão Preto) que abriram as portas dos seus laboratórios; Ricardo Guedes (LAFINNT/UFPE), José Luiz Liberato (USP - Ribeirão Preto) e Helena Zoubina (Harvard/EUA) por tantos ensinamentos.

À querida Alinny Isaac por toda paciência e torcida.

Aos professores que aceitaram o convite e participaram deste momento: Prof. Dr. Otávio Gomes Lins, Prof. Dr. Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues, Profa. Dra Maria das Graças Wanderley de Sales Coriolano, Profa. Dra. Belmira Lara da Silveira Andrade da Costa, Prof. Dr. Marcelo Renato Guerino.

Aos voluntários que tornaram possível esta pesquisa.

Às funcionárias da secretaria do programa de pós graduação de Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Solange, Fátima e estagiárias pela competência no trabalho.

Agradeço à CAPES pela concessão da bolsa .

E, finalmente, agradeço à força superior, Deus, que me fez superar obstáculos, dificuldades e me dá força para perseverar.

*“Ou não comece, ou tendo
começado, não desista!”*

Provérbio Chinês

RESUMO

Introdução: a estimulação magnética transcraniana (EMT) é uma técnica de estimulação cortical segura e não invasiva que vem sendo amplamente empregada como ferramenta na investigação da fisiopatologia de distúrbios do sistema nervoso. De modo a permitir a efetividade deste uso da EMT é importante evidenciar fatores que rotineiramente podem estar associados com modificações da fisiologia, mas que não sejam necessariamente indicativos de patologias.

Objetivo: observar se o nível de excitabilidade cortical do córtex motor de sujeitos saudáveis, medido através da EMT sofre interferência de fatores como sexo, idade, preferência manual, nível de atividade física, índice de massa corporal (IMC), fase do ciclo menstrual, índices glicêmicos e grau de estresse. Em adição, o estudo se propôs a avaliar a assimetria entre os hemisférios.

Metodologia: através de um estudo transversal, 119 voluntários saudáveis foram convidados a responder um questionário semi-estruturado para identificação de alguns fatores biológicos e comportamentais (idade, sexo, peso, altura, data da última menstruação e nível de atividade física). Em adição, a preferência manual e o nível de estresse dos indivíduos foram identificados, respectivamente, através do inventário de Edinburg modificado e da escala de percepção de estresse. O índice glicêmico foi medido através de um glicosímetro. A EMT foi usada para identificar o limiar motor de repouso (LMR) do músculo primeiro interósseo dorsal em ambos os hemisférios e serviu como indicador do nível de excitabilidade cortical dos voluntários.

Resultados: a ANOVA de medidas repetidas revelou um significativo efeito principal do hemisfério (fator intra-sujeitos) ($0,98 \leq F \leq 13,56$; $0,0001 \leq p \leq 0,016$), exceto para fases do ciclo menstrual ($F=2,58$, $p=0,11$) e preferência manual ($F=1,22$, $p=0,27$), com valores de LMR maiores no hemisfério não dominante quando comparado ao hemisfério dominante. No entanto, não foi observado interação entre o fator intra-sujeito e fator inter-sujeito (características entre os indivíduos) para nenhuma das variáveis biológicas e comportamentais estudadas ($0,000 \leq F \leq 0,26$, $0,13 \leq p \leq 0,98$). Com relação ao efeito principal para as

características entre os sujeitos (fator inter-sujeito), só foi verificado efeito significativo para idade ($F=15,89$, $p < 0,001$), IMC ($F = 6,19$, $p = 0,01$) e nível de estresse ($F=8,06$, $p = 0,005$), com valores de LMR maiores para os indivíduos mais velhos, sujeitos com IMC acima ou igual a 25 kg/m^2 e indivíduos estressados. Embora o grau de diferença interhemisférica tenha variado (intervalo: 0,14 - 4,3) de acordo com a característica do sujeito analisada, esta variação não foi significativa ($0,09 \leq p \leq 0,87$). **Conclusão:** foi constatado que LMR medido pela EMT é influenciado por algumas características biológicas e comportamentais do indivíduo e por isso, sua análise isolada na prática clínica pode induzir a erros de interpretação. Por ser menos influenciada por fatores externos, a diferença entre os níveis de excitabilidade interhemisférica é uma medida mais segura para referir alteração na atividade cortical entre os indivíduos.

Palavras- Chaves: Neurofisiologia. Córtex motor. Dominância cerebral

ABSTRACT

Introduction: transcranial magnetic stimulation (TMS) is a safe and non-invasive technique of cortical stimulation that has been widely used as a tool to investigate the pathophysiology of disorders in the nervous system. In order to enable the effectiveness of this TMS uses is important to point the factors which may routinely be associated with changes in the physiology, but are not necessarily indicative of diseases.

Objective: to observe whether the level of cortical excitability of the motor cortex measured by TMS in healthy subjects is influenced by factors such as gender, age, hand preference, physical activity level, body mass index (BMI) , menstrual cycle phase , glycemic index and degree of stress . In addition, the study aimed to evaluate the asymmetry between the hemispheres.

Methods: in a cross-sectional study, 119 healthy volunteers were asked to complete a semi - structured questionnaire to identify some biological and behavioral factors (age, sex, weight, height, date of last menstrual period and physical activity level). In addition, the manual preference and stress level of individuals were identified, respectively, by Edinburgh inventory and perceived stress scale. The glycemic index was measured using a glucometer.

TMS was used to identify the resting motor threshold (rMT) of the first dorsal interosseous muscle in both hemispheres and served as an indicator of the level of cortical excitability.

Results: repeated measures ANOVAs revealed a significant main effect of hemisphere (within-subjects factor) ($0.98 \leq F \leq 13.56$; $0.0001 \leq p \leq 0.016$), except for the menstrual cycle phases ($F=2.58$, $p=0.11$) and manual preference ($F=1.22$, $p=0.27$) , with rMT values increased in the non-dominant hemisphere compared to the dominant hemisphere. However, no interaction between the within-subject factor and between-subject factor (characteristics between individuals) for any of the biological and behavioral variables ($0.000 \leq F \leq 0.26$, $0.13 \leq p \leq 0.98$) was observed. With regard to the main effect characteristics between subjects (between-subject factor) effect was only observed significant for age ($F = 15.89$, $p < 0.001$), BMI ($F = 6.19$ $P = 0.01$) and stress level ($F=8.06$,

$p=0.005$) , with values higher rMT for elderly people, subjects with a BMI equal or greater than 25 kg/m^2 and stressed individuals. Although the degree of interhemispheric difference was varied (range: 0.14 to 4.3) according to the characteristic of the subject analyzed, this variation was not significant ($0.09 \leq p \leq 0.87$). **Conclusion:** it was found that rMT measured by TMS is influenced by some biological and behavioral characteristics of the individual and therefore its isolated analysis in clinical practice may lead to misinterpretation. To be less influenced by external factors, the difference between the levels of interhemispheric excitability may be safer to refer to changes in cortical activity among subjects.

Keywords: neurophysiology, motor cortex, brain dominance.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Ampère
a.C.	Antes de Cristo
AVC	Acidente vascular cerebral
BMI	do inglês, <i>Body mass index</i>
cm	Centímetro
EMT	Estimulação magnética transcraniana
EMTp	Estimulação magnética transcraniana de pulso único
EMTr	Estimulação magnética Transcraniana repetitiva
ex	Exemplo
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GABAA	Receptor ionotrópico do tipo α
Hz	Hertz
GABAB	Receptor metabotrófico tipo β
ICI	do inglês, <i>intra cortical inhibition</i>
IHI	do inglês, <i>inter hemispheric inhibition</i>
IMC	Índice de massa corporal
LANA	Laboratório de Neurociência Aplicada
LMA	Limiar motor de atividade
LMR	Limiar motor de repouso
M1	Córtex motor primário
mA	Miliampère
MEP	do inglês, <i>motor evocated potencial</i>
min	Minuto
mv	Milivolts

ms	Milissegundo
NMDA	N-metil D-Aspartato
OMS	Organização mundial de saúde
PEM	Potencial evocado motor
PID	Primeiro interosseo dorsal
rMT	do inglês, <i>resting motor threshold</i>
T	Tesla
TCMC	Tempo de condução motora central
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TMS	do inglês, <i>transcranial magnetic stimulation</i>
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
%	Percentual
μ v	Microvolts

LISTA DE QUADROS E TABELAS

RESULTADOS

TABELA 1 – CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA..... 56

TABELA 2 – MEDIDAS DE EXCITABILIDADE CORTICAL..... 58



LISTA DE FIGURAS

REVISÃO DE LITERATURA

FIGURA 1 – DESENHO ESQUEMÁTICO DA APLICAÇÃO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA.....	17
--	----

MÉTODOS

FIGURA 2 – POSICIONAMENTO DA BOBINA DE ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA POR PULSOS SIMPLES (EMT-P) PARA OBTENÇÃO DO PEM.....	35
--	----

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	15
2. INTRODUÇÃO	16
3.. REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1. Estimulação Magnética Transcraniana	17
3.1.1. Aspectos gerais.....	20
3.1.2. Histórico	20
3.1.3. Técnicas de estimulação magnética transcraniana.....	20
3.1.3.1. Estimulação magnética transcraniana repetitiva	20
3.1.3.2. Estimulação magnética transcraniana de pulso pareado	21
3.1.3.3. Estimulação magnética transcraniana de pulso único	22
3.1.4. Métodos da EMTp para avaliar a excitabilidade córtico espinal no sistema motor.....	23
3.2. Excitabilidade cortical.....	24
3.2.1. Fatores que influenciam a excitabilidade cortical	25
4. HIPÓTESES	30
5. OBJETIVOS	30
5.1. Objetivo Geral	30
5.2. Objetivos Específicos	30
6. MÉTODOS	31
6.1. Desenho do Estudo	31
6.2. Local e Período do Estudo	31
6.3. Aspectos Éticos	31
6.4. População/Amostra	31
6.5. Critérios de elegibilidade	31
6.6. Procedimentos Experimentais.....	31
6.7. Processamento e análise de dados	35
7. RESULTADOS	37
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
REFERÊNCIAS	
APÊNDICE A – ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL	
APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	
APÊNDICE C – FICHA DE AVALIAÇÃO	
ANEXO A – INVENTÁRIO DE DOMINÂNCIA LATERAL DE EDINBURGH	
ANEXO B – ESCALA DE PERCEPÇÃO DE ESTRESSE (EPS-10)	
ANEXO C – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA EM SERES HUMANOS	

ANEXO D – PRODUÇÃO TÉCNICA – APRESENTAÇÃO DE TRABALHO EM FORMA DE PÔSTER NO V SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE NEUROMODULAÇÃO, 2013

ANEXO E – PRODUÇÃO TÉCNICA - APRESENTAÇÃO DE TRABALHO EM FORMA DE PÔSTER NO XXI SIMPÓSIO DO CÉREBRO,2013

ANEXO F – PRODUÇÃO TÉCNICA - APRESENTAÇÃO DE TRABALHO EM FORMA DE PÔSTER NO XXI SIMPÓSIO DO CÉREBRO,2013

ANEXO G – PRODUÇÃO TÉCNICA - APRESENTAÇÃO DE TRABALHO EM FORMA DE PÔSTER NO XXI SIMPÓSIO DO CÉREBRO ,2013

1. APRESENTAÇÃO

Esta dissertação faz parte da linha de pesquisa “métodos eletrofisiológicos em medicina e neurociência” do Laboratório de Neurociência Aplicada – LANA do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco. Os estudos realizados nesta linha de pesquisa têm direcionado a atenção para: (i) entender como as técnicas de estimulação transcraniana interferem no controle motor de sujeitos saudáveis, (ii) verificar as repercussões terapêuticas da aplicação das estimulações transcranianas na recuperação e/ou reabilitação de pacientes neurológicos (iii) associar o uso das estimulações transcranianas com técnicas tradicionais da fisioterapia e (iv) avaliar as condições fisiológicas e fisiopatológicas da excitabilidade cortical. A presente dissertação enquadra-se neste último tópico, já que se propôs a verificar a influência de diferentes fatores ambientais e comportamentais na excitabilidade cortical de indivíduos saudáveis. A proposta do estudo surgiu pela necessidade de se avaliar os fatores que interferem nas medidas de excitabilidade cortical.

Os dados obtidos com este estudo resultaram em contribuições científicas, como: (i) apresentação de um pôster no V Simpósio Internacional em Neuromodulação (São Paulo/ Setembro 2013), 3 pôsteres, no XXI Simpósio sobre o cérebro da UFPE (Recife/Novembro 2013); e a elaboração do artigo original intitulado “Cortical excitability variability: insights into biological and behavioral characteristics of healthy individuals” que será enviado para a revista *European Journal Of Neuroscience* (qualis A2 para área Medicina II da CAPES)

2. INTRODUÇÃO

A estimulação magnética transcraniana (EMT) é uma técnica de estimulação cerebral não invasiva de modulação e avaliação da atividade cortical (CONFORTO *et al.*, 2003). Por ser indolor e segura na aplicação em indivíduos conscientes (GROPPIA *et al.*, 2012; BOGGIO *et al.*, 2006), a EMT vem sendo amplamente empregada como ferramenta na investigação da fisiologia e fisiopatologia do sistema nervoso nas últimas três décadas (RIBEIRO, 2012).

Por meio da EMT é possível avaliar diferentes aspectos da atividade cortical (KREUZER *et al.*, 2011), o tempo de transmissão e a integridade funcional do trato corticoespinal, as interconexões neuronais das redes inibitórias e facilitatórias em cada hemisfério (PASCUAL-LEONE, 1994; ARAÚJO, 2011) com boa resolução temporal, espacial e funcional (BOGGIO *et al.*, 2006). Essas características tornam a EMT uma ferramenta indiscutivelmente útil para a avaliação fisiológica e diagnóstica de distúrbios neurológicos (RIBEIRO, 2012).

As observações da atividade cortical no sistema motor realizadas através da EMT tornaram-se comuns especialmente devido à facilidade da mensuração do potencial evocado motor (PEM) (KICIC *et al.*, 2009). Variações no PEM, seja no tamanho ou na latência, têm sido observadas em diversas condições patológicas, como por exemplo, epilepsia, esclerose lateral amiotrófica, acidente vascular cerebral, distonia, entre outras (BADAWAY *et al.*, 2012).

De modo a permitir a efetividade do uso da EMT como uma ferramenta de neurodiagnóstico, principalmente em distúrbios do sistema motor, é importante evidenciar fatores que rotineiramente podem estar associados com modificações do PEM, mas que não sejam necessariamente indicativos de patologias.

Há indícios que fatores como traços de personalidade, fase do ciclo menstrual e reprodutivo, sexo, idade e atividade física poderiam

influenciar nas medidas de excitabilidade cortical (MHALLA *et al.*, 2010; WASSERMANN *et al.*, 2002). As interferências desses fatores na excitabilidade podem ser as responsáveis pelo o grau de variabilidade da atividade cortical entre os indivíduos. Estas diferenças interindividuais vêm sendo amplamente ignoradas (GROPPIA *et al.*, 2012; WASSERMANN *et al.*, 2003).

O presente estudo observou a se o nível de excitabilidade cortical sofre interferência de alguns fatores biológicos e comportamentais de sujeitos saudáveis, como sexo, idade, preferência manual, sedentarismo, índice de massa corporal, fase do ciclo menstrual, índices glicêmicos e grau de estresse. Em adição, o estudo se propôs a avaliar à assimetria entre os hemisférios.

3. REVISÃO DA LITERATURA

Abaixo será apresentada uma breve revisão sobre os principais temas abordados nessa dissertação.

3.1 ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA

Ao longo de algumas linhas, aspectos gerais, histórico, características e aplicabilidade da EMT serão abordados para familiarização do leitor sobre a técnica.

3.1.1 ASPECTOS GERAIS

A EMT é uma ferramenta de estimulação elétrica do tecido neural baseada no princípio da indução eletromagnética, postulada por Michael Faraday em 1838. A passagem de uma corrente elétrica alternada de alta potência pela bobina de cobre em frações de segundos gera um campo magnético variável que penetra facilmente no crânio e couro cabeludo (materiais não condutores) com pouca atenuação (BOGGIO *et al.*, 2006; CHAIEB *et al.*, 2011) alterando o ambiente elétrico e levando os neurônios a disparar (WASSERMANN E ZIMMERMANN , 2012).

A profundidade de penetração do campo magnético no tecido cerebral é de 1,5 – 2,0 cm abaixo do crânio, porém estruturas profundas podem ser indiretamente estimuladas através das conexões das redes neurais (CONFORTO *et al.*, 2003; PASSARD *et al.*, 2007). O campo magnético induz, no tecido cerebral, uma corrente iônica secundária, focal e capaz de despolarizar neurônios que estão em uma orientação apropriada ao campo magnético e, conseqüentemente, gerar potenciais de ação (GROPPA *et al.*, 2012; FREGNI, BOGGIO, BRUNONI, 2011; PASCUAL-LEONE *et al.*, 2011).

O aparelho de EMT é composto por uma unidade fixa ligada a uma fonte de alimentação, que contém um alternador de carga e um capacitor de armazenamento, que produz descargas de até 5000A e é conectado por um cabo elétrico a uma unidade móvel contendo a bobina de fio de cobre revestida de plástico que é colocada sobre a cabeça do indivíduo (WASSERMANN E ZIMMERMANN, 2012; AUVICHAYAPAT *et al.*, 2009) (Figura 1). O pulso ocorre quando a energia armazenada dentro do capacitor é liberada gerando corrente elétrica (CONFORTO *et al.*, 2003).

A dimensão do efeito da EMT sobre o córtex depende de diversos fatores como a citoarquitetura da região cortical estimulada, a geometria da bobina (circular, cone, oito) e a forma como o impulso é conduzido através da bobina (bifásico, monofásico) (KICIC *et al.*, 2009). A amplitude do potencial evocado motor (PEM) é determinada pela duração da corrente, tempo e intensidade de estimulação (NITSCHE e PAULUS, 2000) e pode servir de medida da excitação das células do córtex motor quando se assume que a atividade espinhal é constante (WASSERMANN E ZIMMERMANN, 2012).

O tipo de bobina influencia tanto no tamanho da área estimulada como na direção do fluxo de corrente induzido (RUOHONEN, 2003). A bobina circular é utilizada para estimular área maior, uma vez que toda a região relativa à borda da bobina é ativada. Na bobina em forma de oito a região ativada é central induzindo um campo elétrico mais forte e focal

(FREGNI, BOGGIO, BRUNONI, 2011; WASSERMANN E ZIMMERMANN, 2012). O ângulo da bobina durante a aplicação também é relevante, para induzir maior intensidade de corrente elétrica no córtex motor a bobina deverá estar orientada a 45° medialmente em relação ao plano anteroposterior (MIRANDA *et al.*, 2006; PAIVA, 2012).

Os pulsos elétricos são divididos em monofásico e bifásico. A duração do pulso monofásico é de 600ms e gera um campo magnético perpendicular à bobina da ordem de 1,5 a 2 T, esse tipo de pulso é o mais adequado para aplicações de EMT do tipo pulso único (ver descrição abaixo). Já o pulso bifásico tem uma duração de 200 a 300ms sendo melhor para a aplicação de EMT do tipo repetitiva (FREGNI, BOGGIO, BRUNONI, 2011; ROSSI *et al.*, 2009).

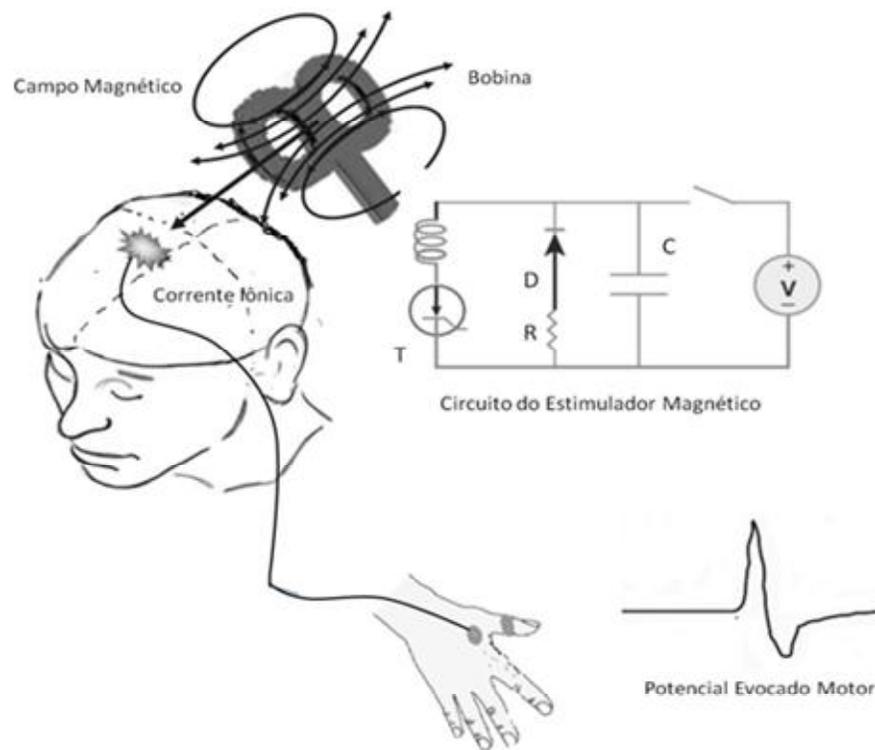


Figura 1: Desenho esquemático da aplicação da estimulação magnética transcraniana.
Fonte: própria.

3.1.2 HISTÓRICO

Os primeiros relatos da utilização do uso “medicinal” da estimulação elétrica no cérebro humano datam de 46 a.C. com os relatos de *Scribonius Largus* a respeito da aplicação da descarga elétrica de um determinado peixe elétrico para alívio da cefaleia. Apenas no final do século XVIII, com os estudos de Luigi Galvani e Alessandro Volta, a terapia elétrica teve uma nova projeção. Com a descoberta dos princípios básicos do eletromagnetismo, em 1800 por Alessandro Volta, houve um impulso na investigação do uso terapêutico da estimulação elétrica, no entanto, o pequeno conhecimento da neurofisiologia humana impediu o avanço da técnica. Na metade do século XX, a introdução da eletroconvulsoterapia marcou definitivamente a posição da terapia elétrica como uma ferramenta da psiquiatria. Porém, a introdução da EMT só foi elaborada e publicada em 1985 por Anthony Barker e colaboradores (Universidade de Sheffield, Inglaterra) com desenvolvimento de um equipamento biomédico capaz de promover alterações na excitabilidade cerebral por meio de indução eletromagnética. Neste experimento Barker e colaboradores produziram movimentos involuntários através de estimulação não invasiva do córtex motor em humanos (FREGNI; BOGGIO; BRUNONI 2011).

3.1.3 TÉCNICAS DE ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA

O estímulo gerado pelo campo magnético pode ser aplicado no córtex cerebral de três formas: através de pulso único, de pulsos pareados e pulsos repetitivos (ARAÚJO *et al.*, 2011). Tais técnicas podem que podem ser utilizadas com diferentes objetivos, como a investigação de mecanismos fisiológicos e fisiopatológicos corticais e o tratamento de doenças neurológicas e psiquiátricas (MILLS, 1999).

3.1.3.1 ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA

A estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) refere-se à aplicação de estímulos magnéticos a intervalos regulares e foi viabilizada na década de 90 a partir dos novos sistemas de refrigeração

que permitiram a realização de pulsos repetitivos de EMT (ARAÚJO *et al.*, 2011).

Os pulsos são aplicados com uma frequência constante que pode variar entre 0,1Hz e 60Hz (FREGNI e MARCOLIN, 2004). Quando empregadas frequências maiores que 1Hz, a EMTr é denominada de alta frequência e promove a facilitação temporária da atividade cerebral, e quando frequências menores são utilizadas, EMTr de baixa frequência, o efeito oposto é obtido (CONFORTO *et al.*, 2003; FREGNI, BOGGIO, BRUNONI, 2011; HOOGENDAM *et al.*, 2010). Foi observado que as alterações na excitabilidade cortical após as sessões com pulsos repetidos persistiam após o fim da sessão de estimulação (ARAÚJO *et al.*, 2011).

Em consequência, a EMTr pode estimular o processo de reorganização e plasticidade sináptica nas redes neuronais estimuladas, modificar o processamento cerebral, sensorimotor ou cognitivo em diferentes áreas corticais, o que fez com que esta técnica fosse amplamente utilizada para fins terapêuticos (CONFORTO *et al.*, 2003). De fato, Araújo e cols (2011) concluem que devido ao crescente número de resultados significativos e ao grande potencial de desenvolvimento a EMTr abarcou grande espaço no horizonte clínico em especial nos distúrbios psiquiátricos refratários a medicação (BOGGIO *et al.*, 2006).

3.1.3.2 ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA DE PULSO PAREADO

A EMTpp é utilizada para realizar avaliação em diversas afeções neurológicas e psiquiátricas (ARAÚJO *et al.*, 2011). Dois pulsos com intervalos de milissegundos são entregues na mesma região ou em locais homólogos do córtex motor. O primeiro estímulo é chamado de estímulo condicionante e pode ser supra ou sublimiar, o segundo estímulo é o estímulo teste. Para inibição intracortical o intervalo entre os pulsos é de 1 a 4 ms, observa-se a diminuição da amplitude do PEM. Quando os intervalos são entre 7 e 20ms observa-se facilitação intracortical e um aumento da amplitude do PEM (CONFORTO *et al.*, 2003; KOBAYASHI, PASCUAL-LEONE, 2003).

3.1.3. ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA DE PULSO ÚNICO

A modalidade de EMT mais antiga e mais frequentemente utilizada é a estimulação com pulso único (EMTp). Nesta técnica um pulso de corrente elétrica passa pela bobina, sendo repetido após intervalos variáveis de alguns segundos. Diversas informações do sistema nervoso podem ser extraídas através da técnica de EMT-p, tais como o potencial evocado motor (PEM), o tempo de condução motora central (TCMC) (tempo de condução do impulso nervoso do córtex aos motoneurônios espinais), mapeamento cortical, limiar motor em repouso (LMR) ou em atividade (LMA), curvas de recrutamento, período silente, entre outros (GROPPIA *et al.*, 2012). Estes parâmetros ajudam na investigação mecanismos fisiológicos e fisiopatológicos corticais particularmente relacionados à motricidade, plasticidade e aprendizado (CONFORTO *et al.*, 2003; PORTELA *et al.*, 2009).

A EMTp é utilizada para examinar o tempo de transmissão e a integridade funcional do trato corticoespinal, as interconexões neuronais das redes inibitórias e facilitatórias em cada hemisfério e a excitabilidade cortical em circunstâncias fisiológicas e em uma ampla gama de doenças (PASCUAL-LEONE, 1994; ARAÚJO, 2011), o que a torna indiscutivelmente útil para a avaliação neurofisiológica e o neurodiagnóstico de distúrbios neurológicos (RIBEIRO, 2012). Variações significativas nos níveis de excitabilidade cortical têm sido observadas em diversas condições patológicas, como por exemplo, epilepsia (diminuição dos mecanismos inibitórios, hiperexcitabilidade cortical), esclerose lateral amiotrófica (hiperexcitabilidade cortical), acidente vascular cerebral (perda da inibição transcalosa, alteração da excitabilidade bilateral, aumento da excitabilidade cortical no lado não acometido), distonia (hiperexcitabilidade cortical), doença de Huntington (aumento do *output* excitatório), síndrome de Tourette (aumento da amplitude do PEM, desinibição cortical), tremor essencial (alteração na inibição), distúrbios do movimento, doença de Parkinson (diminuição do limiar motor de repouso aumento do recrutamento do PEM), epilepsia

(aumento da excitabilidade cortical) (GROPPA *et al.*, 2012; KHEDR *et al.*, 2011, BADAWY *et al.*, 2012).

Em adição, a EMTp tem também fornecido importantes informações sobre a plasticidade do córtex em humanos (COHEN *et al.*, 1999) e amplamente empregada para avaliação da excitabilidade neuronal, efeitos de drogas (CHEN, 2000), além de mapeamento de representações motoras no córtex cerebral (LIPIERT *et al.*, 1998).

3.1.4 MÉTODOS DA EMTp PARA AVALIAR A EXCITABILIDADE CORTICOESPINAL DO SISTEMA MOTOR

Por ser uma forma indolor, segura e não invasiva de avaliar as vias motoras, a excitabilidade cortical e quantificar as respostas neuronais em humanos saudáveis e doentes (SCALISE *et al.*, 2006), a EMTp vem sendo cada vez mais utilizada como ferramenta para estudos neurofisiológicos e diagnósticos (BOGGIO *et al.* 2006; NITSCHKE e PAULUS, 2000; CONFORTO *et al.*, 2003; ROSSI *et al.*, 2009).

Um único pulso aplicado sobre o córtex motor primário (M1) provoca respostas nos músculos que recebem projeções desta região através do trato corticoespinal. O trato corticoespinal pode ser estimulado de forma direta ou indireta (estimulação trans sináptica) gerando excitação nos circuitos medulares e em unidades motoras (CONFORTO *et al.*, 2003; PORTELA *et al.*, 2009). A ativação de fibras musculares das unidades motoras estimuladas pela EMTp é representada pelo potencial evocado motor (PEM) que pode ser utilizado para avaliar a integridade e o grau de excitabilidade do trato corticoespinal.

Para registro do PEM utiliza-se a eletromiografia de superfície em músculos contralaterais ao hemisfério estimulado. Sua amplitude depende da intensidade do estímulo magnético e do grau de contração do músculo antes da estimulação e tem seu valor absoluto representado em milivolts (mV) (CONFORTO *et al.*, 2003; PORTELA *et al.*, 2009).

O limiar motor de repouso (LMR) é uma medida também de excitabilidade da membrana dos neurônios do trato corticoespinal (KREUZER *et al.*, 2011), dos internêuronios do córtex motor, neurônios motores espinais e junções neuromusculares (ZIEMANN *et al.* 1996; 1996; AUVICHAYAPAT *et al.*, 2009). Portanto, reflete excitabilidade corticoespinal, sendo também obtido através da EMT-p (PAIVA,2012). Define-se o LMR como a menor intensidade de estímulo necessária para evocar um PEM de amplitude de pelo menos 50 μ V de pico a pico, em pelo menos 50% das tentativas sucessivas no músculo alvo em repouso (KOBAYASHI, PASCUAL-LEONE, 2003; CONFORTO *et al.*, 2003; PORTELA *et al.*, 2009). Apesar de apresentar grande variação entre indivíduos (WASSERMANN, 2003) o LMR tem se mostrado uma medida estável ao longo do tempo (MALCOLM *et al.*, 2006).

A amplitude do PEM e o LMR são comumente utilizados como medidas de excitabilidade cortical (PELL *et al.*,2011) mesmo apresentando grandes variações intra e inter indivíduos (KLOPPEL *et al.*, 2008;. TRANULIS *et al.*, 2006). A amplitude do PEM reflete o nível de excitabilidade regional no sistema corticoespinal, enquanto o LMR é o estímulo necessário para se produzir um PEM mínimo e é influenciado pela excitabilidade de membrana dos neurônios pós-sinápticos. Podem ocorrer mudanças na amplitude do PEM sem diferenças significantes no LMR (PELL *et al.*, 2011).

3.2 EXCITABILIDADE CORTICAL

O sistema nervoso é uma rede celular complexa composta por 100 bilhões de neurônios e 600 trilhões de sinapses mediadas pela comunicação interneuronal (BADAWY *et al.* 2012), a excitabilidade de cada neurônio é regulada pela interação de sinapses excitatórias e inibitórias (LENT, 2011). A regulação homeostática no cérebro é alcançada através de interações estreitas entre excitação e inibição de circuitos corticais, os circuitos de excitação são fortemente ligados a circuitos inibitórios (LE ROUX *et al.*, 2006).

A interação dos neurotransmissores e seus receptores celulares é controlada diretamente pelo fluxo de íons, pelos canais iônicos e pelas cascatas de interações dos segundos mensageiros e determinam o nível de excitabilidade (BADAWY *et al.*, 2012). A resposta cortical é dependente do equilíbrio entre os *inputs* excitatórios e inibitórios, para tanto, a regulação da atividade cortical precisa de um controle rigoroso de saldo excitação - inibição (LE ROUX *et al.*, 2006). A ação do glutamato nos receptores NMDA e não NMDA facilita a excitação, enquanto a inibição é mediada pelo GABA nos receptores GABA_A e GABA_B (BADAWY *et al.*, 2012).

Em termos gerais, a excitabilidade neuronal pode ser entendida como a capacidade de resposta de uma população neuronal a *inputs* e a atividade das áreas que se projetam nela (KICIC *et al.*, 2009). Os padrões das conexões e da comunicação interneurais não são fixos, em condições normais, eles mostram grande variabilidade associados a fatores biológicos e podem ser influenciados por fatores comportamentais e ambientais. Em condições patológicas, esses padrões de conexões interneurais apresentam uma reorganização anormal que pode resultar em funções inadequadas e ser manifestar-se como desordens neurológicas (BADAWY *et al.*, 2012).

3.2.1 FATORES QUE INFLUENCIAM A EXCITABILIDADE CORTICAL

Há evidências que fatores como dominância cerebral, traços de personalidade, fase do ciclo menstrual e reprodutivo, sexo, idade, atividade física e dor poderiam influenciar nas medidas de excitabilidade cortical (MHALLA *et al.*, 2010; WASSERMANN *et al.*, 2002). Groppa e cols (2012) observaram que as medidas de excitabilidade cortical realizadas através da EMT podem sofrer grande variação de acordo com o número de axônios e a densidade da projeção dos neuronios para o músculo alvo.

(i) *Influência Genética*

Wassermann e Zimmermann (2012) postulam que a grande variabilidade de PEM e LMR entre indivíduos saudáveis resulta das diferenças biológicas, e que existe uma determinação genética relevante (CHEERAN *et al.*, 2008). Em estudo com gêmeos monozigóticos e dizigóticos, Pellicciari e cols (2009) concluíram que existem diferenças hereditárias individuais nos substratos neurais do córtex motor e na excitabilidade do trato corticoespinal. No entanto, as razões para esta variabilidade não são completamente compreendidas. Para Stokes e cols (2007) a espessura dos ossos do crânio de cada indivíduo também influenciaria nas medidas de excitabilidade cortical.

(ii) *Envelhecimento e sexo*

Chen e cols (2008) relataram aumento do LMR em decorrência do envelhecimento enquanto Pitcher e cols (2003) e Oliviero e cols (2006) observaram a redução da amplitude do PEM. O envelhecimento normal também foi relacionado com uma diminuição relativa na excitabilidade de alguns circuitos de inibição cortical (OLIVIERO *et al.*, 2006).

Apesar de controversa, a variação nas medidas de excitabilidade cortical relacionada ao sexo é apontada por alguns estudos (PERCIAVALLE *et al.*, 2010; PELL *et al.*, 2011; TALELLI *et al.*, 2008; KUO *et al.*, 2006; CHAIEB *et al.*, 2011). Cueva Moscoso (2012), em estudo com 216 brasileiros, demonstrou que os valores de PEM e LMR não se distribuem normalmente de acordo com a idade e que não houve diferença entre sexo e nem entre os dois hemisférios cerebrais. Groppa e cols (2012), no entanto, afirmam que em uma população normal o LMR varia entre os indivíduos numa distribuição Gaussiana.

(iii) *Ciclo Circadiano, Vigília, Sono*

Huber e cols (2013) concluíram que o aumento do tempo em vigília altera a ativação dos circuitos corticais, aumentando progressivamente a excitabilidade cortical, que pode ser reestabelecida durante o sono, em oposição. Doeltgen e cols (2012) que não acharam

qualquer influência do ciclo circadiano no comportamento da excitabilidade cortical em oposição a Sale e cols (2007) que demonstraram maior facilitação do PEM sob influência do ciclo circadiano. Para Cohen e cols (2010) o sono parece ter um efeito benéfico sobre a excitabilidade cortical sendo um fator crítico para efeito cumulativo do tratamento com estimulação magnética transcraniana repetitiva.

(iv) *Hormônios*

É sabido que a excitabilidade cortical sofre influência de hormônios (PELL *et al.*, 2011) que a diminuição dos níveis de estrogênio reduz a excitabilidade cortical (HATTEMER *et al.*, 2007; SMITH *et al.*, 2002; INGHILLERI *et al.*, 2004) e que o acréscimo no nível de cortisol, hormônio relacionado ao estresse, aumenta a excitabilidade corticoespinal (MILANI *et al.*, 2010).

(v) *Substâncias com ação no sistema nervoso central*

Paulus e cols (2008) demonstraram os efeitos de fármacos que atuam nas sinapses sobre excitabilidade cortical. O controle da ingestão de nicotina reduz a excitabilidade cortical cronicamente (LANG *et al.*, 2007). Para Grundey e cols (2013) o consumo crônico de nicotina em fumantes altera a excitabilidade cortical, e o consumo agudo tem efeitos diferentes sobre a excitabilidade cortical de indivíduos de fumantes e não fumantes. Orth e cols (2005) demonstraram que a cafeína não tem qualquer efeito sobre a excitabilidade cortical.

(vi) *Estado cognitivo e emocional*

Fatores como estado cognitivo, alerta e atenção alteram a excitabilidade cortical em pacientes depressivos (ISSERLES *et al.*, 2010). Foi demonstrado em indivíduos saudáveis, que o processamento de conteúdo emocional negativo aumenta a amplitude do PEM (BAUMERT *et al.*, 2011). Estes dados corroboram os achados de Coombes e cols (2009) que também observaram o aumento da amplitude do PEM relacionada a emoções negativas em sujeitos se preparando para realizar um

ato motor, ou seja, que os estados emocionais influenciam na execução de movimentos futuros.

(vii) *Atividade física*

Em estudos utilizando Reeducação Postural Global (RPG) Oliveri e cols (2012) concluíram que alongamentos tem efeito no córtex motor podendo aumentar a inibição intracortical e reduzindo quantidade de facilitação cortical de músculos alvo. A contração muscular realizada anterior ou simultaneamente a EMTp modula o grau de excitabilidade cortical (GENTER *et al.*, 2008; HUANG *et al.*, 2008). White e cols (2013) observaram a condução central e a excitabilidade cortical em 22 indivíduos (saudáveis e portadores de esclerose múltipla) durante abdução do polegar em condições de termoneutralidade e calor. Concluíram que os dois grupos exibiram depressão do PEM após atividade sendo maior nos portadores de esclerose múltipla expostos a condição de estresse térmico. Contrariamente aos resultados de Teo e cols (2012) que observaram um pequeno e persistente aumento na excitabilidade cortical após a realização tarefas mais intensas. Perciavalle e cols (2010) observaram maior aumento da excitabilidade cortical em mulheres concomitante com aumento do lactato sérico ocasionado pelo exercício agudo e exaustivo do que em homens.

(viii) *Índice glicêmico*

A excitabilidade cortical pode estar relacionada com a concentração de glicose no sangue (SPECTERMAN *et al.*, 2005) tal fato justifica-se pela sensação de letargia após as refeições (LANDSTROM *et al.*, 2001) e pela presença de contrações musculares involuntárias em diabéticos quando os níveis de glicose decaem muito (TAN *et al.*, 2002; SCHWANINGER *et al.*, 2002) sugerindo que pode haver uma relação entre os níveis glicêmicos e a neurofisiologia do controle motor. Em estudo recente Badawy e cols (2013) postularam que a excitabilidade cortical é influenciada por flutuações do índice glicêmico, mesmo quando este permanece dentro da faixa de normalidade, ficando mais elevada com jejum e menor após ingestão de alimento. Corroborando os

achados de Schechter e cols. (2008) de que os baixos níveis glicêmicos interferem na excitabilidade cortical aumentando-a. No entanto, a excitabilidade corticomotora permaneceu sem alteração na hiperglicemia de pacientes portadores de diabetes tipo-1 (HENNING ANDERSEN *et al.*, 2006).

(ix) *Dominância manual e hemisférica*

Estudos sugerem que a especialização hemisférica surgiu para minimizar o tempo e custos energéticos associados à transmissão de informações sendo cada hemisfério cerebral especializado em um controle diferente, mas complementar (MUTHA *et al.*, 2013). As assimetrias de lateralidades estão relacionadas com as assimetrias funcionais na excitabilidade corticomotora que podem ser observada durante a determinação do PEM (SERRIEN *et al.*, 2006; SEMMLER e NORDSTROM, 1998; BROUWER *et al.*, 2001), nos mecanismos neurais de controle motor, na representação motora (KAWASHIMA *et al.*, 1997; JANCKE *et al.*, 1998) e no processamento cortical de tarefas simples entre os hemisférios (ZIEMMANN *et al.*, 2009). Brouwer e cols (2001) e Reid e cols (2012) concluíram em trabalhos com imagem que tanto a estrutura quanto a função da organização hemisférica é distinta em decorrência da lateralidade.

Para Daligadu e cols (2013) a assimetria na excitabilidade cortical existe em destros e sinistros. A organização hemisférica dos sinistros é mais heterogênea que a dos destros, ou seja, o hemisfério direito (dominante) em canhotos atua em atividades motoras contralaterais e ipsilaterais (BERNARD *et al.*, 2011). Esta característica é atribuída à anatomia e a função do córtex motor primário e vias descendentes. (SERRIEN *et al.*, 2006; DE GENNARO *et al.*, 2004).

Os processos inibitórios são determinantes para o controle de tarefas orientadas (REID *et al.*, 2012; DE GENNARO *et al.*, 2004a). Para Baumer (2007) a inibição interhemisférica reflete a utilização predominante de uma mão e a lateralização do limiar motor e da excitabilidade intracortical. Teo e cols (2012) concluíram que a

excitabilidade cortical após exercícios pode ser influenciada pela dominância manual e pela demanda motora. Tarefas motoras pouco complexas podem estar associadas a alterações duradouras da excitabilidade corticomotora e da inibição intracortical, que ficam reduzidas com o aumento da dificuldade da tarefa ou com a utilização da mão não dominante.

4 HIPÓTESES DO ESTUDO

Os fatores biológicos e comportamentais, idade, sexo, as fases do ciclo menstrual, nível de glicemia, preferência manual, estresse, IMC e nível de atividade física interferem no limiar motor de repouso.

5 OBJETIVOS

O presente estudo teve por objetivos:

5.1. Objetivo geral

Avaliar as repercussões de algumas características biológicas e comportamentais de sujeitos saudáveis nos níveis de excitabilidade cortical.

5.2. Objetivos Específicos

- ✓ Avaliar influência de sexo, idade e IMC nas medidas de excitabilidade cortical;
- ✓ Observar a interferência do índice glicêmico na excitabilidade cortical;
- ✓ Observar se há influência da fase do ciclo menstrual na excitabilidade cortical;
- ✓ Avaliar se sedentarismo e o estresse interferem nos níveis de excitabilidade cortical;

- ✓ .Avaliar à assimetria entre os hemisférios dominante e não dominante.

6. MÉTODOS

O presente estudo teve como características metodológicas:

6.1. DESENHO DO ESTUDO

O estudo realizado foi do tipo transversal.

6.2. LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

Foi realizado com indivíduos saudáveis no Laboratório de Neurociência Aplicada – LANA - localizado no Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) em Recife-PE, no período de Agosto de a Novembro de 2013.

6.3. ASPECTOS ÉTICOS

Os procedimentos experimentais do estudo foram elaborados e desenvolvidos respeitando as diretrizes da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e conduzidos respeitando a Declaração de Helsinki de 1964. Antes de iniciar os experimentos, os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A) que os informou a respeito dos riscos e benefícios da sua participação no estudo e esclareceu que a qualquer momento eles poderiam desistir de participar sem qualquer prejuízo em sua relação com o pesquisador ou a instituição que apoiou este estudo. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, CAAE nº: 17353413.9.0000.5208 (ANEXO I).

6.4. POPULAÇÃO/AMOSTRA

A amostra foi recrutada no campus da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), através de convites verbais feitos pelos pesquisadores envolvidos na pesquisa. Para determinação do tamanho

da amostra foi realizado o cálculo amostral utilizando programa G*Power 3.1 considerando um poder estatístico (β) de 80% e um nível de significância (α) de 5%. O parâmetro utilizado para o cálculo foi a média da diferença do limiar motor de repouso entre os hemisférios de 15 indivíduos. O resultado deste cálculo foi uma amostra de 85 voluntários. Foram convidados a participar do estudo 126 voluntários, destes cinco desistiram após o início da coleta por receio dos efeitos dos estímulos cerebrais, com outros dois não foi possível realizar a coleta em razão de problemas técnicos com o equipamento.

6.5. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de inclusão adotados no estudo foram:

- ✓ Voluntários saudáveis de ambos os sexos;
- ✓ Indivíduos acima de 18 anos;

Os critérios de exclusão foram:

- ✓ Indivíduos com evidência clínica de lesões encefálicas;
- ✓ Mulheres grávidas;
- ✓ Sujeitos com histórico de distúrbios psiquiátricos ou de crise convulsiva;
- ✓ Indivíduos portadores de implantes metálicos na cabeça ou marcapasso cardíaco;

6.6. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Os sujeitos elegíveis foram submetidos aos seguintes procedimentos experimentais:

(a) IDENTIFICAÇÃO DOS FATORES BIOLÓGICOS E COMPORTAMENTAIS

Inicialmente, os voluntários foram convidados a responder um questionário semi estruturado para identificação de fatores biológicos e comportamentais (idade, sexo, estado civil, peso, altura, grau de instrução, antecedentes médicos, data da última menstruação, uso de medicamento, nível de atividade física). Os voluntários foram estratificados em relação ao IMC (índice de massa corporal). O IMC é calculado dividindo-se o peso pela altura ao quadrado.

(b) DETERMINAÇÃO DA PREFERÊNCIA MANUAL (ANEXO I)

Para determinação a preferência manual dos voluntários foi empregado o Inventário de Dominância Lateral de Edinburgh modificado (OLDFIELD, 1971), constituído por 10 questões sobre preferência manual na execução de 10 tarefas motoras realizadas usualmente pela maioria das pessoas, ex.: escrever, desenhar, arremessar. Considerando valores positivos para a mão direita e negativos para a mão esquerda. Ao ser perguntado o indivíduo informou se utiliza exclusivamente a mão direita (+ 10 pontos) ou a esquerda (-10 pontos) para realizar a tarefa ou se utiliza as duas (+5 pontos para direita e -5 para esquerda). São 10 tarefas com máximo de 10 pontos por tarefa totalizando 100 pontos positivos ou negativos. O somatório é o Índice de preferência manual, que deverá ser ≥ 70 se a dominância for à direita e ≤ -70 se a dominância manual for à esquerda (BAUMER *et al.*, 2007).

(b) QUANTIFICAÇÃO DA PERCEPÇÃO DO ESTRESSE (ANEXO II)

Para quantificação da percepção do estresse foi utilizada a Escala Percepção de Estresse (EPS-10) desenvolvida por COHEN e cols (1983) e validada para população brasileira (REIS *et al.*, 2010; REIS e PETROSKI, 2005). Trata-se um questionário auto aplicável com 10 questões que verificam em que grau as situações corriqueiras vivenciadas pelo sujeito nos últimos 30 dias são percebidas como estressantes. As respostas são: [0] nunca, [1] quase nunca, [2] às

vezes, [3] pouco frequente e [4] muito frequente. As respostas são contabilizadas em números absolutos. Os itens 4, 5, 7 e 8 são positivos e por esta razão devem ter a pontuação revertida, ex: 0 = 4, 1 = 3, 2 = 2, 3 = 1 e 4 = 0 . Para a quantificação da percepção de estresse foi considerado o somatório das respostas em relação às faixas etárias e comparados com a tabela normativa para população Brasileira (REIS e PETROSKI, 2005). Na faixa etária entre 18 a 29 anos considerou-se valores acima de 21 para percepção de estresse; para a faixa etária de 30 a 44 anos considerou-se valores acima de 18 e para a faixa etária entre 45 a 54 anos considerou-se valores acima 17.

(c) IDENTIFICAÇÃO DO ÍNDICE GLICÊMICO

O índice glicêmico foi medido através de um glicosímetro (G-TECH FREE 1 fabricado por Biosensor - Coréia do Sul), um sistema portátil, de monitorização de glicose com lancetas e fitas reagentes descartáveis que entram em contato com um refletômetro. A amostra de sangue foi obtida através da punção de sangue capilar do dedo indicador de uma das mãos e depositada sobre a fita reagente. Ao entrar em contato com a fita reagente que continham glicose oxidase ou peroxidase, a glicose do sangue capilar é oxidada para ácido glucônico que altera a cor da fita reagente sendo interpretada e mostrada no visor do aparelho.

(d) AVALIAÇÃO DA EXCITABILIDADE CORTICAL

Para detectar o nível de excitabilidade cortical, a avaliação da atividade cerebral foi realizada através da estimulação magnética transcraniana por pulso único (EMT). Para a aplicação das ETM, os voluntários eram instruídos a sentar em uma cadeira e buscar uma posição confortável. Estímulos de EMT foram administrados através de uma bobina de "8" (70mm de diâmetro) conectada a um estimulador magnético (*marca/modelo: NEUROSOFTE- Neuro-MS*). A bobina de estimulação foi mantida encostada no escalpe manualmente, em um ângulo de 45 graus da linha média e apontada para a região anterior do

crânio. Para avaliar a excitabilidade cortical do hemisfério dominante e não dominante, as seguintes medidas foram realizadas:

(i) Determinação do *hotspot*: a EMT foi aplicada sobre o córtex motor de ambos os hemisférios para determinar a área de representação cortical do primeiro interósseo dorsal (PID),—região com resposta de PEM mais intensa, medida através de eletromiografia de superfície, esta área foi denominada *hotspot*.

(ii) Determinação do limiar motor de repouso (LMR): o LMR é definido como a menor intensidade requerida do aparelho de EMT para obter-se uma amplitude de PEM de pelo menos 50 μ V, no músculo em repouso, em 5 de 10 tentativas; O LMR é apresentado em percentagem da capacidade máxima do estimulador magnético (2,2 T).



Figura 2. Posicionamento da bobina de estimulação magnética transcraniana por pulsos simples (EMT-p) para obtenção do PEM. Fonte: Borba,2013

6.7. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS

Estatísticas descritivas, utilizando medidas de frequência para as variáveis categóricas e médias e desvio padrão para as variáveis

contínuas foram determinadas para caracterizar a amostra. O LMR foi registrado para cada hemisfério de cada indivíduo e as médias dos grupos estratificados foram calculadas e analisadas.

Para investigar as alterações do LMR relacionadas com a idade os indivíduos foram agrupados em três subgrupos: (i) com menos de 25 anos de idade, (ii) entre 25 e 50 anos de idade, (iii) acima de 50 anos. As mudanças do LMR relacionadas com as fases do ciclo menstrual foram analisadas agrupando as mulheres em 4 períodos do ciclo menstrual: fase folicular inicial (0-7 dias do início da última menstruação), fase folicular final (8-14 dias do início da última menstruação), fase lútea inicial (15-21 IUM) e fase lútea final (>21 IUM) (KRAUSE *et al.*, 2014).

Para a análise relacionada ao IMC, os indivíduos foram classificados de acordo com as faixas: IMC abaixo de 25 (indivíduos abaixo do peso e com peso normal) e igual ou acima de 25 (indivíduos com sobrepeso ou obesidade). Para estratificação do nível de atividade física utilizou-se classificação da OMS que classifica como não sedentária a pessoa que gasta acima de 2200 calorias semanais com alguma atividade física ou pratica pelo menos 30 minutos de atividade física moderada no decorrer da semana perfazendo um total de 3 horas de atividade.

O índice glicêmico foi estratificado em valores menores e maiores que 99mg/dl. Segundo American Diabetes Association, 2014, a faixa de normalidade deste índice é entre 70mg/dl a 99mg/dl. Para avaliar o efeito do estresse sobre a excitabilidade cortical os sujeitos foram classificados em estressados ou não, segundo a EPS.

Como todos os dados preencheram o critério de normalidade (teste de Kolmogorov-Smirnov) foi realizada uma ANOVA de medidas repetidas para cada variável estudada: idade (ANOVA 2x3), sexo (ANOVA 2x2), fases do ciclo menstrual (ANOVA 2 x4), nível glicêmico (ANOVA 2x2), IMC (ANOVA 2x2), sedentarismo (ANOVA 2x2), preferência manual (ANOVA 2x2) e estresse (ANOVA 2 x2). Os efeitos

principais “hemisfério” (fator intra-sujeito) e “estratos das variáveis analisadas” (fator inter-sujeitos) e sua interação foram verificados. Quando aplicável, os testes t (comparação de dois grupos) ou LSD (comparações acima de três grupos) foram utilizados como *post hoc*.

Foi utilizado nas análises o pacote estatístico SPSS (Windows 7, Versão 17, EUA). Os dados coletados foram tabulados no Microsoft Office Excel® 2010. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

7. RESULTADOS

Os resultados serão apresentados em forma de artigo científico original que será enviado para *European Journal of Neuroscience* Qualis A2 para a área Medicina II da CAPES.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo demonstramos que variações nas medidas de excitabilidade cortical realizadas pela EMT podem ser observadas em uma população saudável. Uma vez que estas medidas tem sido amplamente utilizadas para explorar a patofisiologia de desordens neurológicas e psiquiátricas e auxiliar no diagnóstico clínico destas condições, supomos que a grande variabilidade inter indivíduos pode acarretar em erros de interpretação em um ambiente clínico. Por isso, destacamos que a medida de assimetria interhemisférica, a qual demonstramos ser menos afetada com a variabilidade de características biológicas e comportamentais entre indivíduos, pode ser um método alternativo mais seguro para comparar grupos submetidos a condições diferentes de tratamento ou para avaliar variações relacionadas ao tempo dentro do mesmo grupo.

Referências

- ANDERSEN H, NIELSEN B ,J. NIELSEN . Motor cortical excitability remains unaffected of short-term hyperglycemia in Type 1 diabetic patients. **Journal of Diabetes and Its Complications** 20;51 – 55;2006
- ARAÚJO HA, IGLESIO RF, CORREIA GSC, FERNANDES DTRM, GALHARDONI R, MARCOLIN MA, TEIXEIRA MJ, ANDRADE DC. Estimulação magnética transcraniana e aplicabilidade clínica: perspectivas na conduta terapêutica neuropsiquiátrica/ Transcranial magnetic stimulation and clinical applicability: perspectives in neuropsychiatric therapeutics. **Rev Med** (São Paulo). jan.-mar.;90(1):3-14; 2011
- BADAWY R.A. B; LOETSCHER T; MACDONELL R.A. L; BRODTMANN A. Cortical excitability and neurology: insights into the pathophysiology. **Functional Neurology** 27(3): 131-145; 2012.
- BADAWY R, VOGRIN S, LAI A, COOK M. Cortical excitability changes correlate with fluctuations in glucose levels in patients with epilepsy .**Epilepsy & Behavior** 27 : 455–460;2013
- BAUMER T, DAMMAN E, BORK F, KLOPPEL S. Laterality on interhemispheric inhibition depends on handedness. **Exp Brain Res** 180:195-203:2007
- BAUMERT A, SINCLAIR C, MACLEOD C, HAMMOND G. Negative emotional processing induced by spoken scenarios modulates corticospinal excitability. **Cogn Affect Behav Neurosci**. Sep;11(3):404-12. 2011.
- BERNARD JA, TAYLOR SF, SEIDLER RD. Handedness, dexterity, and motor cortical representations **J Neurophysio** 1105: 88 –99, 2011 doi:10.1152/ jn .00512.2010 105:88-99, 2011.
- BOGGIO PS, FREGNI F, RIGONATTI SP, MARCOLIN MA, SILVA MT. Estimulação magnética transcraniana na neuropsicologia:novos horizontes em pesquisa sobre o cérebro. **Rev Bras Psiquiat** 28(1):44-9;2006
- BORBA R. Neuromodulação cortical e medular após estimulação magnética transcraniana repetitiva associada à fisioterapia em pacientes com hemiparesia espástica pós acidente vascular encefálico:ensaio clinic, randomizado e duplo cego. (dissertação) **UFPE** -2013
- BROUWER B, SALE MV, NORDSTROM MA. Asymmetry of motor cortex excitability during a simple motor task: relationships with handedness and manual performance. **Exp Brain Res** 138(4):467-76,2001

BRUNONI, A. ET AL.; Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. **Brain Stimulation**, v.5, n.3, 2011.

CHAIIEB L, ANTAL A, PAULUS W. Transcranial alternating current stimulation in the low kHz range increases motor cortex excitability. **Restor Neurol Neurosc** 29 (3);167-75;2011

CHEN R. Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation. **Muscle Nerve Suppl** 9:26–32; 2000

CHEN R, CROS D, CURRA A, DI LAZZARO V, LEFAUCHEUR J, MAGISTRIS M, MILLS K, ROSLER K, TRIGGSI W, UGAWA Y, ZIEMANN U. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. **Clinical Neurophysiology** 119 : 504–532; (2008)

CHEERAN, B., TALELLI, P., MORI, F., KOCH, G., SUPPA, A., EDWARDS, M., HOULDEN, H., BHATIA, K., GREENWOOD, R., ROTHWELL, J.C. A common polymorphism in the brain derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. **J. Physiol.** (Lond.) 586, 5717–5725;2008

COHEN DA, FREITAS C, TORMOS JM, OBERMAN L, ELDAIEF M, PASCUAL-LEONE A Enhancing plasticity through repeated rTMS sessions: the benefits of a night of sleep **Clin Neurophysiol.** 121(12): 2159–2164; 2010

CONFORTO, A.B.; MARIE, S.K.N.; COHEN, L.G.; SCAFF, M. Estimulação Magnética Transcraniana. **Arquiv Neuropsiquiatr** 61 (1): 146-152, 2003.

COOMBES SA, TANDONNET C, FUJIYAMA H, JANELLE CM, CAURAUGH JH, SUMMERS JJ. Emotion and motor preparation: A transcranial magnetic stimulation study of corticospinal motor tract excitability. **Cogn Affect Behav Neurosci.** Dec;9(4):380-8. 2009

CUEVA MOSCOSO AS. Elaboração da curva brasileira de excitabilidade cortical [tese]. **São Paulo:** Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2012

DALIGADU J, MURPHY B, BROWN J, RAE B, YIELDER P. TMS stimulus–response asymmetry in left- and right-handed individual Exp **Brain Res** 224:411–416;2013

De GENNARO L, CRISTIANI R, BERTINI M, CURCIO G, FERRARA M, FRATELLO F, et al. Handedness is mainly associated with an asymmetry of corticospinal excitability and not of transcallosal inhibition. **Clin Neurophysiol** 115:1305–12;2004a

DE GENNARO L, BERTINI M, PAURI F, CRISTIANI R, CURCIO G, FERRARA M, ROSSIGNI PM. Callosal effects of transcranial magnetic stimulation (TMS): The influence of gender and stimulus parameters. **Neurosci Res** 48:129–137;2004b

DOELTGEN SH, MCALLISTER SM, RIDDING MC. Simultaneous application of slow-oscillation transcranial direct current stimulation and theta burst stimulation prolongs continuous theta burst stimulation-induced suppression of corticomotor excitability in humans. **Eur J Neurosci.** 36(5):2661-8;2012

EISEN A, ENTEZARI-TAHER M, STEWART H. Cortical projections to spinal motoneurons: changes with aging and amyotrophic lateral sclerosis. **Neurology** 46:1396–404;1996

FREGNI, F.; BOGGIO, P. S.; BRUNONI, A. R. **Neuromodulação Terapêutica: Princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria, e neuropsicologia.** 1ª Ed. São Paulo: Sarvier, 2011.

FREGNI F., MARCOLIN M. A. O retorno da estimulação cerebral na terapêutica dos transtornos neuropsiquiátricos: o papel da estimulação transcraniana na prática clínica. **Rev. Psiq. Clin.** 31(5):221-230; 2004

GENTER, R., WANKERL, K., REINSBERGER, C., ZELLER, D., CLASSEN, J., Depression of human corticospinal excitability induced by magnetic theta-burst stimulation: evidence of rapid polarity-reversing metaplasticity. **Cereb. Cortex** 18, 2046– 2053; 2008.

GROPPA S, OLIVIERO A, EISEN A, QUARTARONE A, COHEN L.G, MALL V, KAELIN-LANG A, MIMA T, ROSSI S, THICKBROOM GW, ROSSINI PM, ZIEMANN U, VALLS-SOLÉ J, SIEBNER H.R. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee **Clinical Neurophysiology** 123:858–882;2012

GRUNDEY J, FREZNOSA S, KLINKER F, LANG N, PAULUS W, NITSCHKE M. Cortical excitability in smoking and not smoking individuals with and without nicotine. **Psychopharmacology** May 2013

HUANG, Y.Y., KANDEL, E.R., Recruitment of long-lasting and protein kinase A dependent long-term potentiation in the CA1 region of hippocampus requires repeated tetanization. **Learn Mem.** 1, 74–82;2008

HUBER R, MÄKI H, ROSANOVA M, CASAROTTO S, CANALI P, CASALI AG, TONONI G, MASSIMINI M. Human cortical excitability increases with time awake. **Cereb Cortex.** 23(2):332-8;2013

INGHILLERI, M., CONTE, A., CURRA, A., FRASCA, V., LORENZANO, C., BERARDELLI, A., Ovarian hormones and cortical excitability. An rTMS study in humans. **Clin. Neurophysiol.** 115, 1063–1068;2004

ISSERLES, M., ROSENBERG, O., DANNON, P., LEVKOVITZ, Y., KOTLER, M., DEUTSCH, F., LERER, B., ZANGEN, A. Cognitive-emotional reactivation during deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex of depressive patients affects antidepressant outcome. **J. Affect Disord.** 2010

JÄNCKE L, PETERS M, SCHLAUG G, POSSE S, STEINMETZ H, MÜLLER-GÄRTNER H. Differential magnetic resonance signal change in human sensorimotor cortex to finger movements of different rate of the dominant and subdominant hand. **Brain Res Cogn.** ;6(4):279-84;1998

KAWASHIMA R, YAMADA K, KINOMURA S, YAMAGUCHI T, MATSUI H, YOSHIOKA S, ET AL. Regional blood flow changes of cortical motor areas and prefrontal areas in human related to ipsilateral and contralateral hand movement. **Brain Res.** 623:33–40;1993

KUO MF, PAULUS W, NITSCHKE MA. Sex differences in cortical neuroplasticity in humans. *Neuroreport.* 6;17(16):1703-7;2006

KIČIĆ D. Probing cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. Abstract of doctoral dissertation, **Helsinki University of Technology**, Department of Biomedical Engineering and Computational Science; 2009

KHEDR E, AHMED M, HAMDY A. Cortical excitability of amyotrophic lateral sclerosis: TMS study. **Neurophysiol Clin.** 41(2):73-79; 2011

KLEIN P, HERZOG AG. Hormonal effects on epilepsy in women. **Epilepsia** 1998;39(suppl 8):S9-S16.

KLOPPEL S, BAUMER T, KROEGER J, KOCH MA, BUCHEL C, MUNCHAU A, et al. The cortical motor threshold reflects microstructural properties of cerebral white matter. **Neuroimage**;40:1782–91;2008.

KOBAYASHI M, PASCUAL-LEONE, A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. **Lancet Neurol**, v. 2, p. 145–56, 2003.

Kreuzer P, Langguth B, Popp R, Raster R, Busch V, Frank E, Hajak G, Landgrebe M. Reduced intra-cortical inhibition after sleep deprivation: a transcranial magnetic stimulation study. **Neurosci Lett.** 2011

LE ROUX N, AMAR M, BAUX G, FOSSIER P. Homeostatic control of the excitation–inhibition balance in cortical layer 5 pyramidal neurons. **European Journal of Neuroscience**, Vol. 24, pp. 3507–3518, 2006

LEFAUCHEUR JP, AYACHE SS, SORELM. Analgesia effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in neuropathic pain: influence of theta burst stimulation priming. **Euro J Pain.** Apr16.doi;10.1002/j.1531-2149.201200150-x; 2012

LEFAUCHEUR JP, DROUOT X, MENARD-LEFAUCHEUR. Motor cortex TMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. **Neurology**.2006;67(9):1568-74

LENT, R. Sobre Neurônios, Cérebros e Pessoas. 1ª Edição, Rio de Janeiro: Atheneu, 2011

MALCOLM MP, TRIGGS WJ, LIGHT KE. Reability of motor cortex transcranial magnetic stimulation in four muscle representation. **Clin Neurophysiol** 117, 1037-46;2006

MHALLA A, ANDRADE D, BAUDIC S, PERROT S , BOUHASSIRA D . Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia INSERM U-987, **CHU Ambroise Paré**, APHP, F-92100 Boulogne-Billancourt, France;2010

MILANI P, PIU P, POPA T, VOLPE R, BONIFAZI M, ROSSI A, MAZZOCCHIO R. Cortisol-induced effects on human cortical excitability .**BRAIN STIMULATION: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation**. 3(3)131-139, 2010

MIRANDA PC, LOMAREV M, HALLET M. Modeling the current distribution during transcranial direct stimulation. **Clin Neurophysiol**. 117(7):1623-1629; 2006

MUTHA PK, HAALAND KY, SAINBURG RL. Rethinking motor lateralization: specialized but complementary mechanisms for motor control of each arm. **PLoS One**.8(3):e58582.;2013

NITSCHKE M. A., PAULUS W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. **Journal of Physiology** 2000 527(3): 633-639

OLDFIELD R C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. **Neuropsychologia**, vol 9: 97-113;1971

OLIVIERO A, PROFICEP, TONALI PA, PILATO F.Effects of aging on motor cortex excitability.**Neurosci Res**;55(1):97-113; 2006

PAIVA W S. Avaliação da estimulação magnética transcraniana navegada no mapeamento anatomico e funcional não invasivo do cortex motor. **USP** -2012

PAULUS W, CLASSEN J, COHEN LG, LARGE CH, DI LAZZARO V, NITSCHKE M, PASCUAL-LEONE A, ROSENOW F, ROTHWELL JC, ZIEMANN U. State of the art: Pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation. **Brain Stimul**.1(3):151-63;2008

PASCUAL-LEONE, A.; VALLS-SOLE, J.; BRASIL-NETO, J.P. *et al.* Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. **Neurology**, v. 44, p. 892-8, 1994

PASSARD, A.; ATTAL, N.; BENADHIRA, R. *et al.* Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. **Brain**, v. 130, p. 2661-2670, 2007.

PELL G, ROTH Y, ZANGEN A. Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: Influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms. **Progress in Neurobiology** 93: 59–98;2011

PELLICCIARI MC, VENIERO D, MARZANO C, MORONI F, PIRULLI C, CURCIO G, DE GENNARO L, ROSSINI PM. Heritability of Intracortical Inhibition and Facilitation **The Journal of Neuroscience** 29(28):8897–8900 •889;2009

PERCIAVALLE V, COCO M, ALAGONA G, MACI T, PERCIAVALLE V. Gender differences in changes of motor cortex excitability during elevated blood lactate levels. **Somatosens Mot Res**. 2010

PORTELA FA, GONDIM FAA, Transcranial magnetic stimulation: from the physiological principles to the use security ***REPM** – volume 3 – no . 1 – Jan - Mar 2009

REID V. Transcranial magnetic stimulation. **Phys Med Rehabil Clin N Am** 14 :307–325; 2012

REIS, R.S., HINO A., AÑEZ, C.R. (*in press*). Perceived Stress Scale: Reliability and Validity Study in Brazil. **Journal of Health Psychology**. 2005

REIS RS, HINO AAF, AÑEZ CR. Perceived Stress Scale: Reliability and Validity Study in Brazil. **J Health Psychol** .15 :107; 2010

RIBEIRO PL. Estudo do efeito da estimulação magnetica transcraniana repetitiva no tratamento da dependencia ao uso da cocaina. Dissertação de mestrado. **Faculdade de Medicina da USP**. Programa de Psiquiatria, 2012.

ROSSI S, HALLETT M, ROSSINI, PASCUAL-LEONE A e and The Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research **Clinical Neurophysiology** 120:2008–2039; 2009

RUOHONEN J. Background physics for magnetic stimulation. **Suppl Clin Neurophysiol.**56:3-12;2003

SALE MV, RIDDING MC, NORDSTROM MA Factors influencing the magnitude and reproducibility of corticomotor excitability changes induced by paired associative stimulation. **Exp Brain Res.** Aug;181(4):615-26;2007

SCHWANINGER M, HAEHNEL S, HESS K, FOHR B, NAWROTH P, HACKE W. Cerebellar ataxia after repeated hypoglycaemia. **Eur J Neurol** 9:544 – [13,14;2012

SERRIEN DJ, IVRY RB, SWINNEN SP. Dynamics of hemispheric specialization and integration in the context of motor control. **Nat Rev Neurosci** 7:160–2006

SEMMLER JG, NORDSTROM MA. Hemispheric differences in motor cortex excitability during a simple index-finger abduction task in humans. **J Neurophysiol.**;79:1246–1254;1998

SMITH MJ, ADAMNS LF, SCHMIDT PJ, RUBINOW DR,. Effects of Ovarian Hormones on Human Cortical Excitability **Ann Neurol** 51:599 – 603; 2002

SPECTERMAN, A. BHUIYA, A. KUPPUSWAMY, P.H. STRUTTON, M. CATLEY, N.J. DAVEY. The effect of an energy drink containing glucose and caffeine on human corticospinal excitability. **Physiology & Behavior** 83: 723 – 728;2005

STOKES MG, CHAMBERS CD, GOULD IC, ENGLISH T, MCNAUGHT E, MCDONALD O, MATTINGLEY JB. Distance-adjusted motor threshold for transcranial magnetic stimulation. **Clin Neurophysiol.** 2007

TALELLI P., ROTHWELL J. Does brain stimulation after stroke have a future? **Curr opin neurol** 19:543-550,2008.

TEO W P, RODRIGUES J P, MASTAGLIA FL, THICKBROOM W. Changes in corticomotor excitability and inhibition after exercise are influenced by hand dominance and motor demand. **Neuroscience** 210: 110–11;2012

TRANULIS C, GUEGUEN B, PHAM-SCOTTEZ A, VACHERON M, CABELGUEN G, COSTANTINI A, et al. Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: comparison of three estimation methods. **Neurophysiol Clin** 2006;36:1–7.258

TRIGGS WJ, SUBRAMANIAM B, ROSSI F. Hand preference and transcranial magnetic stimulation asymmetry of cortical motor representation. **Brain Res** 2000;835:324–9

WASSERMANN E.M. Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population / **Clinical Neurophysiology** 113 :1165–1171; 2002

WASSERMANN EM, FUHR P, COHEN L, HALLETT M. Effects of transcranial magnetic stimulation on ipsilateral muscles. **Neurology** 41:1795–9; 2003

WASSERMANN E M ,ZIMMERMANN T. Transcranial magnetic stimulation: Therapeutic promises and scientific gaps. **Pharmacol Ther.** January ; 133(1): 98–107;2012

WHITE AT, VANHAITSMA TA, VENER J, DAVIS SL. Effect of passive whole-body heating on central conduction and cortical excitability in multiple sclerosis patients and healthy controls. **J Appl Physiol.** 2013

ZIEMMANN U , HALLET , HEIDEGGER T Interactions between short-interval intracortical inhibition and short-latency afferent inhibition in human motor cortex. **J Physiol** 587.21 pp 5163–5176 5163; 2009

APÊNDICE A
ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

Title: Cortical excitability variability: insights into biological and behavioral characteristics of healthy individuals

Authors: Chagas AP¹, Monteiro M¹, Mazer V¹, Monte-Silva KK¹

Affiliations

¹Applied Neuroscience Laboratory, Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

Correspondence Author and address:

Kátia Monte-Silva

Applied Neuroscience Laboratory, Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco

Av. Prof. Moraes Rego s/n 50670-900 Recife, Brazil.

Phone: +55 81-2126 7579 / FAX: +55 81-2126 8491.

ABSTRACT

Introduction: Motor threshold (MT) measured by transcranial magnetic stimulation (TMS) has demonstrated diagnostic utility in some disorders in the nervous system. The diagnostic sensitivity may be increased by identification of non-pathological factors which may routinely influence in

this measure. **Objective:** The aim of this study is to describe the motor threshold variability to biological and behavioral non-pathological characteristics in a large database and observed the asymmetry between the hemispheres. **Methods:** in a cross-sectional study, gender, age, hand preference, physical activity level, body mass index (BMI), menstrual cycle phase, glycemic index and degree of stress were identified in 119 healthy volunteers. TMS was used to identify the resting MT of the first dorsal interosseous muscle in both hemispheres and served as an indicator of the level of cortical excitability. **Results:** repeated measures ANOVAs revealed rMT values increased in the non-dominant hemisphere when compared to the dominant hemisphere and for elderly people, subjects with a BMI equal or greater than 25 kg/m² and stressed individuals. Although the degree of interhemispheric difference varies (range: 0.14 to 4.3) in healthy population, this variation is not significant ($0.09 \leq p \leq 0.87$). **Conclusion:** There was a large variability in rMT between healthy subjects. Less influenced by external factors, the difference between the hemisphere excitability may be an alternative method of TMS measure to refer pathological changes in cortical excitability.

INTRODUCTION

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is an electrophysiological technique which allows a non-invasive evaluation of various aspects of cortical excitability in healthy subjects and patients affected by neurological diseases (Chen et al., 2008). These aspects of cortical excitability provide insight into different neurotransmitter systems, enhance the knowledge about the pathophysiology of neuropsychiatric diseases, and may be helpful as a guide for therapeutic interventions in the future.

When applied to the primary motor cortex at appropriate stimulation intensity, TMS induces motor evoked potentials (MEP) which can be recorded as electromyographic responses in contralateral extremity muscles (Barker et al., 1985). Measures of MEP amplitude have been used routinely in research and clinical evaluation of several pathological conditions, including dystonia (Edwards et al., 2003; Sohn and Hallett, 2004; Butefisch et al., 2005; Quartarone et al., 2005), Parkinson's disease (Lefaucheur 2005; Fisher et al., 2008; Chen et al., 2008), Huntington's disease (Lorenzano et al., 2006), Tourette's syndrome (Berardelli et al., 2003; Gilbert et al., 2004) and essential tremor (Romeo et al., 1998; Modugno et al., 2002). The motor threshold (MT), defined as the lowest TMS intensity required to evoke MEP in a target muscle in 50% of trials, also has been used as a measure of membrane excitability in motor cortex (Awiszus et al., 2003; Kobayashi and Pascual Leone, 2003; Anupa et al., 2013). Studies using MT have provided novel information regarding the pathophysiology of various neurological disorders (Curra et al., 2002; Badawy et al., 2012; Chen et al., 2008).

It needs to point out that the amplitude of the MEP and MT are not static measures, but greatly influenced by various factors, such as personality, menstrual cycle, physical activity and others that can affect neural function (Wassermann et al., 2002; Pell et al., 2011). Moreover, they can also dynamically change over time, for instance during the sleep-wake cycles or with aging (Groppa et al., 2012).

Therefore, the knowledge about factors which can normally interfere in the rMT values is crucial to diagnostic use of this parameters in a clinical setting. In this study, we provide set of data describing group intersubject variation in TMS-measured resting MT for healthy subjects and propose an alternative approach of TMS measurement less variable across subjects for comparison of groups with different biological and behavioral characteristics.

Methods

Subject

One hundred and nineteen healthy subjects (96 women; mean age 34.7; range 18-83 years) participated in the study. Subjects were excluded if they were pregnant or had history of neurological disease, metallic implants, cardiac pacemakers and seizures. All investigations were ethically approved by Research Ethics Committee of the Center for Health Sciences, Universidade Federal de Pernambuco and were performed in accordance with the Declaration of Helsinki. All subjects gave written informed consent prior to the experiment.

Sample characteristics

Characteristics of sample were collected by self-reported, structured questionnaire, covering gender, age, weight, height, physical activity level (in hour per week) and days from the last menstrual period. RTMs were measured in the women in different menstrual cycle period. Subjects who reported exercising less than 3 hours per week were considered sedentary. Body mass index (BMI) was determined for each subject by dividing weight by height squared (kg/m^2).

Stress level and handedness assessment

The stress level of subjects was measured by Perceived Stress Scale (PSS)- 10 item (REIS et al.,2010). PPS is a self-reported questionnaire with 10 questions that verify the degree to which common situations experienced by the subject in the last 30 days were appraised as stressful. The score obtained was compared with normative table for the Brazilian population (REIS and PETROSKI, 2005). For subjects aged between 18 to 29 years, scores above 21 are considered stress state, for subject aged 30 to 44 years, values above 18 are stress and for group of individuals aged between 45 to 54, stress state are considered for scores above 17.

Handedness was assessed in each subject using the 10-item version of the Edinburgh Inventory (Oldfield, 1971). Subject were considered left handed in the Edinburgh Inventory when they score was ≤ -70 and right-handed if the Edinburgh Inventory was ≥ 70 .

Blood glucose Level

Blood glucose levels were measured immediately prior to TMS evaluation by glucometer (G- TECH FREE 1 manufactured by Biosensor - South Korea). For this, a small drop of blood, obtained by pricking the skin with a lancet, was placed on a disposable test strip that the meter readed and used to calculate the blood glucose level. The meter then displayed the approximate concentration of glucose in the blood in mg/dl (American Diabetes Association, 2014). Each strip was used once and then discarded.

Transcranial magnetic stimulation

Subjects were seated in a comfortable chair with head and arm rests. Single-pulse TMS was applied with magnetic stimulator (Neurosoft Ltd., Russia; peak magnetic field=2.2 tesla) using a figure-of-eight magnetic coil (diameter of one winding = 70 mm). The coil was held tangentially to the skull, with the handle pointing backwards and laterally at an angle of 45° from midline. Centred over primary motor cortex, the coil position was determined at site on the scalp where stimulation resulted consistently in the largest MEP in the relaxed first dorsal interosseous muscle (FDI) muscle. We identified the sites of stimulation over left and right motor cortex. The signals were amplified and filtered with a time constant of 80 ms and a low-pass filter of 5.0 Hz, then digitized at an analogue-to-digital rate of 20 kHz and further relayed into a laboratory computer using the Neuro-MEP-Micro software (Neurosoft Company, Russia). The same coil was used throughout the study.

After optimal coil position determination, the resting motor threshold (rMT) was determined. RMT was defined as the minimum

single pulse TMS intensity needed to produce from relaxed FDI, a MEP peak-to-peak amplitude larger than 50 μV in more than half of 10 consecutive trials. The rTM were determined in both hemispheres.

Data processing and analysis

The rMT was recorded for each hemisphere for each subject, averaged in group of subject characteristics and analyzed. To investigate the age-related rTM changes, the subjects were grouped into three groups: (i) under 25 years of age, (ii) between 25 and 50 years of age and (ii) above 50 years. The rTM changes related to the stages of the menstrual cycle were analyzed grouped the women in reproductive age into 4 menstrual cycle periods: early (0-7days from the last menstrual period) and late (8-14 days from LMP) follicular phases and early (15-21 days from LMP) and late (>21 days from LMP) luteal phases.

To verify the blood glucose level- related changes of rTM, the subjects were grouped into two groups: above and below 99 mm/dl. For BMI, the individuals were grouped into two groups: BMI above or equal to 25 kg/m^2 (overweight and obesity) and BMI below 25 (underweight and normal). In addition, two groups also were formed to investigate the changes of rTMS related to physical activity level (sedentary and non sedentary), stress level (with and without stress) and handedness (right- and left-handers)

Because all data met the criterion of normality (Kolmogorov-Smirnov test), multifactorial repeated-measures analysis of variance (ANOVA) were performed with "hemisphere"(dominant and nondominant) as the within-subject factor and "subject characteristic group" as the between-subject factor to determine whether statistically significant differences of rTM existed between groups with different biological and behavioral individual characteristics. . An ANOVA was used for each group comparison: age (ANOVA 2x3), gender (ANOVA 2x2), stages of the menstrual cycle (ANOVA 2x4), blood glucose Level (ANOVA 2x2), body mass index (ANOVA 2x2), physical activity level (ANOVA 2x2),

handedness (ANOVA 2x2) and stress level (ANOVA 2x2) with significance defined as a p-value less than 0.05. When applicable, t tests or LSD were used as post hoc test for comparisons between two or more groups, respectively.

RESULTS

No participants reported any adverse effects during or after the TMS. Table 1 shows the characteristics of sample and in the table 2 all measures of rMT are presented for each hemisphere separately for subject characteristic group and as hemisphere asymmetry scores (nondominant hemisphere-dominant hemisphere).

There was a large variability in rTM measured by TMS between subjects, approximately 55%. Repeated measures ANOVA revealed significant main effects of hemisphere (within subject factor) for all subject characteristic groups analyzed ($5.98 \leq F \leq 13.56$, $0.0001 \leq p \leq 0.016$), except for stages of the menstrual cycle ($F = 2.58$, $p = 0.11$) and handedness ($F = 1.22$, $p = 0.27$), with higher rMT in the non-dominant than dominant hemisphere. However, no significant interactions between within- and between-subject factors were found on the variables studied ($0.000 \leq F \leq 0.26$, $0.13 \leq p \leq 0.98$), indicating that the rMT for both hemispheres are similarly influenced by subject characteristics. We observed the main effects of subject characteristic group (between-subject factor) in the repeated measures ANOVA were significant for age ($F = 15.89$, $p < 0.001$), body mass index ($F = 6.19$, $p = 0.01$) and stress level ($F = 8.06$, $p = 0.005$), with higher rMT in the elderly subjects, in subjects with BMI greater or equal than 25 and in individuals with stress (self-perception of stress). There were no significant main effects of subject characteristic group for gender ($F = 0.76$; $p = 0.38$), stages of the menstrual cycle ($F = 1.31$; $p = 0.28$), blood glucose level ($F = 3.33$; $p = 0.07$), physical activity level ($F = 0.39$; $p = 0.53$) and handedness ($F = 1.56$; $p = 0.21$).

Although the degree of difference between hemisphere (degree of hemisphere asymmetry) largely varies among subject characteristic groups (range: 0.14 - 4.3), this rMT fluctuations were not significant ($0.09 \leq p \leq 0.87$) for all variables analyzed, suggesting that the interhemispheric asymmetry can be used to reduce between subject variability over rTM

DISCUSSION

In this study, we have investigated the influence of inter-individual variability on the cortical excitability of dominant and non-dominant hemispheres measured by TMS-measured resting motor threshold in healthy subjects. The results revealed significant influence of some subject characteristics on rMT of hemispheres. In addition, an inter-hemispheric asymmetry was observed and to seem to be much less influenced by between subject variability.

Aging

Corroborating previous studies (Rossini et al., 1992), we found that aging is associated with decrease of cortical excitability, given that rTMs are higher in older than younger people for both hemispheres. In line with age-related excitability inhibition, MEP amplitude decrease has been demonstrated (Pitcher et al., 2003; Oliviero et al., 2006) and higher stimulus intensities seem be required to reach the maximal motor output in elderly subjects (Rossini et al., 1992; Pitcher et al., 2003; Oliviero et al., 2006). Understanding of the mechanisms underlying these differences in cortical excitability between older and younger subjects is incomplete. Central and peripheral mechanisms, such as age-related loss of both cortical and spinal motor neurons, and decline of the neuromuscular system due to aging (Eisen et al., 1996; Pitcher et al., 2003), can to be involved.

Sex and stage of menstrual cycle

Corroborating previous studies (Smith et al., 1999; 2002; Wassermann et al., 2002; Cahn et al., 2003), no difference on rTM correlated with sex was detectable. Since previous studies have shown that cortical excitability in women is modulated by changing ovarian hormones level during the various stages of the menstrual cycle (Smith *et al.* 1999, 2002), it is possible that no overall differences between men and women on rMT have been observed, because the group of women was large enough for random sampling to negate cyclical effects. However, even when we analyzed the differences on the rMT in women in different menstrual cycle stages, no effect was observed, indicating that cortical excitability in women is not modulated by changing ovarian hormones level.

Blood glucose level

Previous studies demonstrated that the cortical excitability is influenced by fluctuations in blood glucose levels even when the glucose levels remain within normal ranges (Spercterme et al, 2005). This result was not confirmed in our study. Here, we did not find blood glucose level-related changes of cortical excitability. In congruence with our findings, Andersen et al (2006) show that the excitability of motor cortex in Type 1 diabetic patients are unaffected by short-term moderate hyperglycemia as compared with normoglycemia.

A number of reasons could help to understand the difference across studies. One possible explanation may be related to TMS measurement used as cortical excitability measure. Indeed, Badawy et al (2013) found cortical excitability changes by fluctuations in blood glucose levels when cortical facilitation and inhibition by paired-pulse TMS were analyzed. However, the author found that the blood glucose level did not interfere on rMT values in each hemisphere. Another explanation may be related with glucose intake time. Andersen et al (2006) indicate that glucose differences which occur within 3 hours are not able to alter cortical excitability. In our study, 79.8% of subjects (95 subjects) had less

than 3 hours of fasting, which could explain the lack of variation in cortical excitability related to blood glucose level.

Stress level and body mass index

Presumably, cortisol, dominant stress hormone in human could influence the cortical excitability. Indeed, previous study has suggested that high circulating levels of cortisol rapidly increase corticospinal excitability (MILANI et al., 2010). In contrast to expected, in our study, greater rTM values for both hemispheres were found in stressed individual. The lack of measurement of cortisol plasma level in the present study limits the comparison between studies and a deeper discussion.

Our data showed a significant interaction between increased BMI and decreased of cortical excitability demonstrated here by the increase of rMT. The full implications of these findings must be much explored.

Inter-hemispheric asymmetry and handedness

We observed a significant inter-hemispheric asymmetry, with higher rMT in the hand non-dominant hemisphere than dominant hemisphere. This result is consistent with previous findings (BAUMER et al.2007; Triggs et al., 1994; Ilic et al., 2004; De Gennaro et al.,2004), although others found no difference (Mills et al., 1997b; Civardi et al., 2000).

According to our results, this inter-hemispheric asymmetry seems to be affected by hand preference. Here, while right hand preference does not affect the asymmetry, in left-handers the difference between the hemispheres disappears. This lack of asymmetry is not a new finding, in fact the neurophysiological and neuroimaging studies of the sensory-motor cortex activity during a finger task did not show any asymmetry between the two hemispheres of the left- handers (Kawashima et al., 1993; Kim et al. 1993; Stancak and Pfurtscheller, 1996; 1997).However, this finding is not in line with most studies which demonstrated that the

hand motor non-dominant hemisphere has higher MTs than the dominant one, mainly in left-handers (Cantello et al., 1992; Macdonell et al., 1991; Netz et al., 1995; Triggs et al., 1994, 1997; De Gennaro et al., 2004). The most likely reason for this discrepancy of results may simply be due to no representative number of left-handers subjects in our study. Maybe our sample size (10 left-handers) does not allow examination of the effect of handedness on inter-hemispheric asymmetry.

Implications

We demonstrated rMT variability dependent on biological and behavioral individual characteristics. Since the TMS-measured motor threshold has been widely used to explore the pathophysiology of many neurological and psychiatric disorders and help in the clinical diagnostic of these conditions (Chen et al., 2008), our findings suggest that between subjects variability may be a primary contributor to interpretation error of this TMS measure in a clinical setting. Surprisingly, difference of rMT between groups may be normal due solely to regular across-subject variability. We pointed out that the measure obtained from stimulation of the two hemispheres (degree of side-to-side asymmetry) is much less variable across subjects, i.e. minimize the influence of between subject factors that may affect excitability of the brain as a whole, such as age, body mass index and stress level of subjects. Therefore, it may an alternative approach and more powerful measure when comparing groups under different conditions or for evaluating longitudinal changes over time within the same group.

Table 1. Characteristics of the participants for biological and behavioral variables

	n (%)	Range	Mean \pm SD
Age			
< 25 year	72 (60.5%)	18-24	21.5 \pm 1.5
25-50 year	26 (21.9%)	25-50	31.3 \pm 7.0
>50 year	21 (17.6%)	53-83	66.2 \pm 6.6
Gender			
Male	23(19.33%)	-	-

Female	96(80.66%)	-	-
Stages of the menstrual cycle (days from LMP)			
<7days	24(37.5%)	0-7	3.7±2.5
8-14 days	15(23.43%)	8-14	10.8±2.1
15-21 days	11(17.18%)	15-21	18.4±2.3
>21 days	14(21.89%)	22-60	29.7±9.1
Blood glucose Level			
<99mg/dl	52 (43.7%)	11-99	89.0±14.3
≥100mg/dl	67(56.3%)	100-208	118.4±18.1
Body mass index (BMI)*			
<25 kg/m ²	69(57.9%)	17.1-24.9	21.4±2.1
≥25 kg/m ²	50(42.1%)	21.3-43.3	29.2±4.6
Physical Activity			
Sedentary	68(57.1%)	-	-
Non sedentary	51(42.9%)	-	-
Handedness			
Right-handed	109(91.6%)		
Left-handed	10(8.4%)		
Stress Level			
With stress	47(39.5%)	11-35	23.7±4.9
Without stress	72(60.5%)	3-23	14.7±4.6

BMI: *Body mass index* (weight/height²); LMP: last menstruation period; SD: standard deviation

Table 2: Mean, standard deviation (SD) and range of resting motor threshold (rMT) for biological and behavioral variables in the dominant and non-dominant hemispheres and mean (95%CI) differences between hemispheres

	Dominant Hemisphere			Non-dominant Hemisphere			Difference between Hemispheres	
	rTM	SD	Range	rTM	SD	Range	mean	95%CI
Overall	57.2	10.2	33-87	59.2	10.0	32-84	1.9	-3.2 to -0.7
Age								
< 25 year (1)	54.8	8.6	33-75	55.5	8.3	32-75	0.9	-2.7 to 0.7
25-50 year (2)	58.3	11.1	39-81	61.1 ¹	9.7	43-84	2.8	-4.9 to -0.7
>50 year (3)	64.9 ^{1,2}	11.0	45-87	69.2 ^{1,2}	8.5	47-84	4.3	-7.2 to -1.2
Gender								
Male (1)	58.6	9.5	44-81	60.5	8.8	43-84	1.9	-4.9 to 0.9
Female (2)	56.7	10.3	33-87	58.6	10.4	32-84	1.9	-3.3 to -0.5
Stages of the menstrual cycle (days from LMP)								
<7 days (1)	51.7	7.7	33-75	53.4	9.3	32-68	1.7	-4.3 to 0.9
8-14days (2)	53.8	8.3	39-71	54.6	8.4	36-67	0.8	-6.1 to 4.5
15-21 days (3)	54.6	9.8	38-70	57.9	9.5	42-74	3.3	-5.6 to -0.9
>21 days (4)	57.6	10.5	40-74	57.8	7.7	48-75	0.14	-4.7 to 4.4
Blood glucose Level								
<99mg/dl (1)	59.1	9.6	41-83	60.6	9.5	36-84	1.5	-3.7 to 0.6

≥100mg/dl (2)	55.8	10.4	33-87	57.7	10.4	32-84	2.2	-3.8 to -0.7
Body Mass Index								
<25 kg/m ² (1)	55.4	10.3	33-87	57.0	10.2	32-84	1.6	-3.4 to 0.2
≥25 kg/m ² (2)	59.4 ¹	9.5	39-83	61.8 ¹	9.4	46-84	2.4	-4.0 to -0.7
Physical Activity level								
Sedentary (1)	56.4	8.7	38-74	58.7	9.8	36-80	2.3	-3.9 to -0.8
Non sedentary (2)	58.0	11.9	33-87	59.4	10.6	32-84	1.4	-3.5 to 0.8
Stress level								
With stress (1)	59.9	11.3	38-87	62.2	10.7	42-84	2.3	-4.1 to -0.5
Without stress (2)	55.2 ¹	8.9	33-81	56.9 ¹	9.1	32-84	1.7	-3.4 to 0.1
Handedness								
Right (1)	56.7	9.9	33-83	58.7	10.3	32-84	2.0	-3.3 to -0.7
Left (2)	61.5	12.1	44-87	62.1	7.5	54-75	0.5	-6.3 to 5.2

Superscript numbers indicate significant difference ($p < 0.05$) using repeated measure ANOVA between correspondent groups in left column for each biological and behavioral variable.

REFERENCES

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/blood-glucose-control/checking-your-blood-glucose.html>. Access in: 25/02/2014
- ANDERSEN H, NIELSEN B, J. NIELSEN. Motor cortical excitability remains unaffected of short-term hyperglycemia in Type 1 diabetic patients. **Journal of Diabetes and Its Complications** 20;51 – 55;2006
- ANUPA A, FAYAZ R, VARMA R, RADHAKRISHNAN A. Can transcranial magnetic stimulation be used to evaluate patients with narcolepsy? **Neurol Sci** 34:1411–1420; 2013
- AWISZUS F., TMS and threshold hunting. Transcranial Magnetic Stimulation and Transcranial Direct Current Stimulation (**Supplements to Clinical Neurophysiology**, Vol. 56) 2003
- BADAWY R.A. B; LOETSCHER T; MACDONELL R.A. L; BRODTMANN A. Cortical excitability and neurology: insights into the pathophysiology. **Functional Neurology** 27(3): 131-145; 2012
- BADAWY R, VOGRIN S, LAI A, COOK M. Cortical excitability changes correlate with fluctuations in glucose levels in patients with epilepsy. **Epilepsy & Behavior** 27 : 455–460;2013.
- BARKER AT, JALINOUS R & FREESTON I. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. **Lancet** 1:1106-1107;1985.
- BAUMER T, DAMMAN E, BORK F, KLOPPEL S. Laterality on interhemispheric inhibition depends on handedness. **Exp Brain Res** 180:195-203;2007
- BERARDELLI A., CURRA A., FABBRINI G., GILIO F., MANFREDI M. Pathophysiology of tics and Tourette syndrome. **J Neurol**, 250(7):781-7, 2003
- BUTEFISCH M, BOROOJERDI B, CHEN R, BATTAGLIA F, HALLETT B. Task dependent intracortical inhibition is impaired in focal hand dystonia. **Mov Disord**,20(5):545-51, 2005.
- CAHN S, HERZOG A, PASCUAL-LEONE A. Paired-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation: Effects of Hemispheric Laterality, Gender, and Handedness in Normal Controls **J Clin Neurophysiol**, Vol. 20, No. 5, 2003
- CANTELO R, GIANELLI M, CIVARDI C, MUTANI R. Magnetic brain stimulation: the silent period after the motor evoked potential. **Neurology** 42(10):1951-9; 1992
- CHEN R, CROS D, CURRA A, DI LAZZARO V, LEFAUCHEUR J, MAGISTRIS M, MILLS K, ROSLER K. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. **Clinical Neurophysiology** 119 : 504–532; (2008)
- CURRÀ, A, MODUGNO, N; INGHILLERI M, MANFREDI M, HALLETT M, BERARDELLI A. Transcranial magnetic stimulation techniques in clinical investigation. **Neurology** 59 (200)1951-59;2002

DE GENNARO L, CRISTIANI R, BERTINI M, CURCIO G, FERRARA M, FRATELLO F, ET AL. Handedness is mainly associated with an asymmetry of corticospinal excitability and not of transcallosal inhibition. **Clin Neurophysiol**;115:1305–12;2004

EDWARDS M. J., HUANG Y. Z., WOOD N. W., ROTHWELL J. C., BHATIA K. P. Different patterns of electrophysiological deficits in manifesting and non-manifesting carriers of the DYT1 gene mutation. **Brain**, 126(Pt 9):2074-80, 2003

FISHER B. E., WU A. D., SALEM G. J., SONG J., LIN C. H., YIP J., CEN S., GORDON J., JAKOWEC M., PETZINGER G. The effect of exercise training in improving motor performance and corticomotor excitability in people with early Parkinson's disease. **Arch Phys Med Rehabil**, 89(7):1221-9, 2008

GILBERT D. L., BANSAL A. S., SETHURAMAN G., SALLEE F. R., ZHANG J., LIPPS T., WASSERMANN E. M. Association of cortical disinhibition with tic, ADHD, and OCD severity in Tourette syndrome. **Mov Disord**, 19(4):416-25, 2004

GROPPA S, OLIVIERO A, EISEN A, QUARTARONE A, COHEN L.G, MALL V, KAELIN-LANG. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee **Clinical Neurophysiology** 123: 858–882;2012

ILIC TV, JUNG P, ZIEMANN U. Subtle hemispheric asymmetry of motor cortical inhibitory tone. **Clin Neurophysiol** 115:330–40; 2004

KAWASHIMA R, YAMADA K, KINOMURA S, YAMAGUCHI T, MATSUI H, YOSHIOKA S, ET AL. Regional blood flow changes of cortical motor areas and prefrontal areas in human related to ipsilateral and contralateral hand movement. **Brain Res.** 623:33–40;1993

KIM SG, ASHE J, HENDRICH K, ELLERMAN JM, MERKLE H, UGURBIL K, ET AL. Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness. **Science.**;261:615–617;1993

KOBAYASHI, M, PASCUAL-LEONE, A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. **Lancet Neurol**, v. 2, p. 145–56, 2003.

LEFAUCHEUR J. P. Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation. **Clin Neurophysiol**, 116(2):244-53, 2005

LORENZANO C., DINAPOLI L., GILIO F., SUPPA A., BAGNATO S., CURRA A., INGHILLERI M., BERARDELLI A. Motor cortical excitability studied with repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with Huntington's disease. **Clin Neurophysiol**, 117(8):1677-81, 2006

MACDONELL RA, SHAPIRO BE, CHIAPPA KH, HELMERS SL, CROS D, DAY BJ, SHAHANI BT. Hemispheric threshold differences for motor evoked potentials produced by magnetic coil stimulation. **Neurology**. 41(9):1441-4; 1991

MEYER U., NOTH J., LANGE H. W., BISCHO C., MACHETANZ J., WEINDL A., RORICHT S., BENECKE R., CONRAD B. Motor responses evoked by

magnetic brain stimulation in Huntington's disease. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, 85(3):197-208, 1992

MILANI P, PIU P, POPA T, VOLPE R, BONIFAZI M, ROSSI A, MAZZOCCHIO R. Cortisol-induced effects on human cortical excitability. **BRAIN STIMULATION: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation**. 3(3):131-139, 2010

MODUGNO N, NAKAMURA Y, BESTMANN S, CURRA A, BERARDELLI A, ROTHWELL J. Neurophysiological investigations in patients with primary writing tremor. **Mov Disord**, 17(6):1336 - 40, 2002.

NETZ J, ZIEMANN U, HÖMBERG V. Hemispheric asymmetry of transcallosal inhibition in man. **Exp Brain Res**. 104(3):527-33; 1995

OLDFIELD R C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. **Neuropsychologia**, vol 9: 97-113; 1971

OLIVIERO A, PROFICEP, TONALI PA, PILATO F. Effects of aging on motor cortex excitability. **Neurosci Res**; 55(1):97-113; 2006

PASCUAL-LEONE A, VALLS-SOLE J, BRASIL-NETO J. P., COHEN L. G., HALLETT M. Akinesia in parkinson's disease. I. Shortening of simple reaction time with focal, single-pulse transcranial magnetic stimulation. **Neurology**, 44(5):884-91, 1994

PELL G, ROTH Y, ZANGEN A. Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: Influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms. **Progress in Neurobiology** 93:59–98; 2011

PITCHER JB, OGSTON KM & MILES TS. Age and sex differences in human motor cortex input–output characteristics. **J Physiol** 546, 605–613; 2003

QUARTARONE A., BAGNATO S., RIZZO V., MORGANTE F. SANT' ANGELO A., CRUPI D., ROMANO M., MESSINA C., BERARDELLI A., GIRLANDA P. Corticospinal excitability during motor imagery of a simple tonic finger movement in patients with writer's cramp. **Mov Disord**, 20(11):1488-95, 2005

REIS, R.S., HINO A., AÑEZ, C.R. (*in press*). Perceived Stress Scale: Reliability and Validity Study in Brazil. **Journal of Health Psychology**. 2005

REIS RS, HINO AAF, AÑEZ CR. Perceived Stress Scale: Reliability and Validity Study in Brazil. **J Health Psychol** .15 :107; 2010

ROMEO S., BERARDELLI A., PEDACE F., INGHILLERI M., GIOVANNELLI M, MANFREDI M. Cortical excitability in patients with essential tremor. **Muscle Nerve**, 21(10):1304-8, 1998.

ROSSINI P.M., DESIATO M.T., CARAMIA M.D. Age-related changes of motor evoked potentials in healthy humans: Non-invasive evaluation of central and peripheral motor tracts excitability and conductivity **Brain Research**, 593 14-19; 1992

SMITH MJ, ADAMNS LF, SCHIMIDT PJ, RUBINOW DR,. Menstrual effects of on cortical excitability. **Neurology** 53(9):2069-72; 1999

SMITH MJ, ADAMNS LF, SCHIMIDT PJ, RUBINOW DR,. Effects of Ovarian Hormones on Human Cortical Excitability **Ann Neurol** 51:599 – 603; 2002

SOHN Y. H., HALLETT M. Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia. **Ann Neurol**, 56(4):595-9, 2004

SPECTERMAN, A. BHUIYA, A. KUPPUSWAMY, P.H. STRUTTON, M. CATLEY, N.J. DAVEY. The effect of an energy drink containing glucose and caffeine on human corticospinal excitability. **Physiology & Behavior** 83: 723 – 728;2005

STANCAK A, PFURTSCHELLER G. Effects of handedness and type of movement on the contralateral preponderance of μ -rhythms desynchronisation. **Electroenceph clin Neurophysiol.** 99:174–192;1996

STANCAK A, PFURTSCHELLER G. Effects of handedness on movement-related changes of central beta rhythms. **J Clin Neurophysiol.** 14:419–428;1997

TRIGGS WJ, CALVANIO R, MACDONELL RA, CROS D, CHIAPPA KH. Physiological motor asymmetry in human handedness: evidence from transcranial magnetic stimulation. **Brain Res** 636:270–6;1994

WASSERMANN E.M. Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. **Clinical Neurophysiology** 113: 1165–1171; 2002

ZIEMANN U, ROTHWELL JC, RIDDING MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. **Journal of Physiology** 496.3, pp.873-881;1997

APÊNDICE B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.

(de acordo com a Resolução 196/96 - CNS)

Título do Projeto: Título do Projeto: Comparação da excitabilidade cortical inter-hemisférica em indivíduos saudáveis”

Pesquisadora: Anna Paula Chagas Chaves - TEL: 92495087
email: annachagas@hotmail.com

Orientadora: Profª.Drª. Kátia Karina do Monte Silva – TEL 88631322

Endereço do local de pesquisa: Laboratório de Neurociência Aplicada– Departamento de Fisioterapia – Centro Ciências da Saúde – Universidade Federal de Pernambuco

Endereço profissional das pesquisadoras: Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Departamento de Fisioterapia. Av. Prof. Moraes Rego,1235 - Cidade Universitária. Recife/Pe-Brasil CEP: 50670-901. Telefone: (81) 2126-8939Fax: (81) 2126-8939

Comitê de Ética em Pesquisa: Av. da Engenharia s/n – 1º. Andar CEP:50740-600 Cidade Universitária, Recife-PE, Tel.: 2126 8588 EMAIL: cepccs@ufpe.br

Você esta sendo convidado (a) a participar da pesquisa “**Comparação da excitabilidade cortical inter-hemisférica em indivíduos saudáveis**” realizada no Laboratório de Neurociência Aplicada do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, tendo como responsável a fisioterapeuta Anna Paula Chagas Chaves.

Se decidir participar, é importante que leia as informações sobre a pesquisa e o seu papel enquanto participante dela. É preciso entender a natureza, os riscos e benefícios da sua participação, dando também seu consentimento livre e esclarecido por escrito. Você pode recusar sua participação nesta pesquisa desde já ou a qualquer momento durante a realização da pesquisa, retirando seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou a instituição que apoia esta pesquisa. Em caso de decidir retirar-se do estudo, deverá notificar, mas não justificar, ao pesquisador que o esteja atendendo.

Objetivo da pesquisa: O propósito deste estudo é avaliar a excitabilidade cortical em indivíduos adultos por meio da Estimulação Magnética Transcraniana (EMT).

Justificativa do trabalho: Essa pesquisa justifica-se pela necessidade de avaliar de forma sistemática e controlada a excitabilidade cortical de indivíduos saudáveis para criação de um banco de dados que servirá de parâmetro na prática clínica.

Procedimentos da Pesquisa: Você receberá informações a respeito do estudo e uma cópia deste termo de consentimento para o seu registro. Se concordar em participar, você será participará de um encontro para avaliação da excitabilidade cortical através da Estimulação Magnética Transcraniana. Também será responderá a um ficha de avaliação que constará de perguntas simples como (idade, profissão, atividade física) e um questionário que determina a dominância cerebral e seu grau percebido de estresse. Terá seu índice glicêmico (glicose no sangue) aferido. Será realizado com uma lanceta descartável um pequeno orifício em seu dedo e uma gota de sangue será depositada sobre uma fita inserida num aparelho que medirá sua glicose.

Riscos: O estudo oferece pouco risco à sua saúde, uma vez que o método diagnóstico empregado já é bem estabelecido, os padrões internacionais de segurança estarão sendo seguidos e a avaliação será realizada sob a supervisão de pesquisadores experientes. Pode-se considerar que sua participação no presente estudo não lhe causará desconfortos além dos mínimos que poderiam ser esperados em uma avaliação . O participante poderá sentir algum desconforto ao aferir o nível glicêmico (glicose) no sangue, no entanto este procedimento é isento de risco para sua saúde.

Benefícios: através da sua participação na pesquisa você receberá o benefício de obter conhecimento a respeito da sua atividade cerebral de repouso e seu índice glicêmico. Além disso

você estará contribuindo para estabelecimento de parâmetros que poderão orientar os profissionais de saúde quanto à utilização das estimulações transcraniana de forma maximizar o efeito destas técnicas na reabilitação funcional de pacientes.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **Avenida da Engenharia s/n – 1ºAndar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – email: cepccs@ufpe.br**.

Custos/Reembolso: Esse estudo não requer nenhum tipo de ônus para você, sendo todos os custos de total responsabilidade dos pesquisadores. Sua participação também será voluntária, ou seja, você não receberá nenhuma retribuição financeira.

Caráter confidencial da pesquisa: Todos os dados da pesquisa serão armazenados no Laboratório de Neurociência Aplicada do Departamento de Fisioterapia da UFPE por cinco (05) anos sob a responsabilidade dos pesquisadores e quaisquer dados que venham a ser publicados não constarão seu nome, ou seja, sua identidade não será revelada.

Eu, _____,

RG _____, Idade _____, declaro que fui devidamente informado e esclarecido sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade. Estou ciente que os resultados deste estudo poderão ser aproveitados para fins de ensino e pesquisa, desde que minha identidade não seja revelada. Enfim, tendo sido orientado quanto à natureza e o objetivo do estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação.

Local e Data

Voluntário(a)

Testemunha 1

Pesquisador

Testemunha 2

APÊNDICE C



FICHA DE AVALIAÇÃO

NOME: _____

NASCIMENTO: _____, SEXO: _____

RAÇA: _____ PA: _____ PROFISSÃO: _____

ESCOLARIDADE: _____ ESTADO CIVIL: _____

NATURALIDADE: _____ DATA AVALIAÇÃO: _____

CICLO MENSTRUAL: REGULAR (.....) IRREGULAR () D.U.M. _____

ANTICONC: _____ QUAL? _____ TEMPO: _____

ETILISTA: _____

TABAGISTA: _____

ATIVIDADE FÍSICA: _____ HORAS POR DIA: _____

HÁ QUANTO TEMPO: _____ VEZES POR SEMANA: _____

TEMPO EM JEJUM: _____ GLICEMIA: _____

PATOLOGIA PREGRESSA: _____

MEDICAMENTOS EM USO: _____

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

	MS DIREITO	MS ESQUERDO
Intensidade PEM		
Média PEM		
Intensidade Limiar		
Intensidade PEM Bifas		
Média PEM Bifas		
Intensidade Limiar Bifas		

ANEXO A

INVENTÁRIO DE DOMINÂNCIA LATERAL DE EDINBURGH (OLDFIELD, 1971)

Por favor, indique sua preferência no uso das mãos nas seguintes atividades pela colocação do sinal + na coluna apropriada. Onde a preferência é tão forte que você nunca usaria a outra mão a menos que fosse forçado a usá-la, coloque ++. Se em algum caso a mão utilizada é realmente indiferente coloque + em ambas as colunas. Algumas das atividades requerem ambas as mãos. Nestes casos a parte da tarefa, ou objeto, para qual preferência manual é desejada é indicada entre parênteses.

Por favor, tente responder a todas as questões, e somente deixe em branco se não tiver qualquer experiência com o objeto ou tarefa.

TAREFA	ESQUERDA	DIREITA
Escrever		
Desenhar		
Arremessar		
Uso de tesouras		
Escovar os dentes		
Uso de faca (sem garfo)		
Uso de colher		
Uso de vassoura (mão superior)		
Ascender um fósforo (mão do fósforo)		
Abrir uma caixa (mão da tampa)		

ANEXO B

ESCALA DE PERCEPÇÃO DE ESTRESSE-10 (EPS-10) (COHEN, 1984; REIS e PETROSKI, 2005)

As questões nesta escala perguntam a respeito dos **seus sentimentos e pensamentos durante os últimos 30 dias (último mês)**. Em cada questão indique a frequência com que você se sentiu ou pensou a respeito da situação.

1. Com que frequência você ficou aborrecido por causa de algo que aconteceu inesperadamente? (considere os últimos 30 dias)

[0]. Nunca [1]. Quase Nunca [2]. Às Vezes [3]. Pouco Frequente [4] Muito Frequente

2. Com que frequência você sentiu que foi incapaz de controlar coisas importantes na sua Vida? (considere os últimos 30 dias)

[0]. Nunca [1]. Quase Nunca [2]. Às Vezes [3]. Pouco Frequente [4] Muito Frequente

3. Com que frequência você esteve nervoso ou estressado? (considere os últimos 30 dias)

[0]. Nunca [1]. Quase Nunca [2]. Às Vezes [3]. Pouco Frequente [4] Muito Frequente

4. Com que frequência você esteve confiante em sua capacidade de lidar com seus Problemas pessoais? (considere os últimos 30 dias)

[0]. Nunca [1]. Quase Nunca [2]. Às Vezes [3]. Pouco Frequente [4] Muito Frequente

5. Com que frequência você sentiu que as coisas aconteceram da maneira que você Esperava? (considere os últimos 30 dias)

[0]. Nunca [1]. Quase Nunca [2]. Às Vezes [3]. Pouco Frequente [4] Muito Frequente

6. Com que frequência você achou que não conseguiria lidar com todas as coisas que tinha Por fazer? (considere os últimos 30 dias)

[0]. Nunca [1]. Quase Nunca [2]. Às Vezes [3]. Pouco Frequente [4] Muito Frequente

7. Com que frequência você foi capaz de controlar irritações na sua vida? (considere os últimos 30 dias)

[0]. Nunca [1]. Quase Nunca [2]. Às Vezes [3]. Pouco Frequente [4] Muito Frequente

8. Com que frequência você sentiu que todos os aspectos de sua vida estavam sob controle? (considere os últimos 30 dias)

[0]. Nunca [1]. Quase Nunca [2]. Às Vezes [3]. Pouco Frequente [4] Muito Frequente

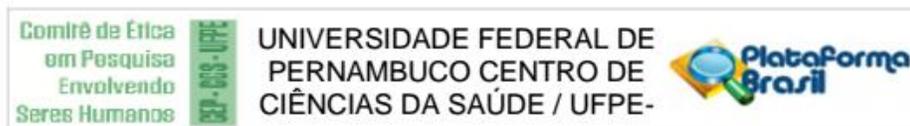
9. Com que frequência você esteve bravo por causa de coisas que estiveram fora de seu controle? (considere os últimos 30 dias)

[0]. Nunca [1]. Quase Nunca [2]. Às Vezes [3]. Pouco Frequente [4] Muito Frequente

10. Com que frequência você sentiu que os problemas acumularam tanto que você não Conseguiria resolvê-los? (considere os últimos 30 dias) [0]. Nunca [1]. Quase Nunca [2]. Às Vezes [3]. Pouco Frequente [4] Muito Frequente

ANEXO C

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA EM SERES HUMANOS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Comparação da excitabilidade cortical inter-hemisférica em indivíduos saudáveis

Pesquisador: Anna Paula Chagas Chaves

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 17353413.9.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Envio de Relatório Final

Detalhe:

Justificativa: Término do projeto

Data do Envio: 04/02/2014

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 523.712

Data da Relatoria: 13/02/2014

Apresentação da Notificação:

A notificação foi apresentada para avaliação do relatório final da pesquisa

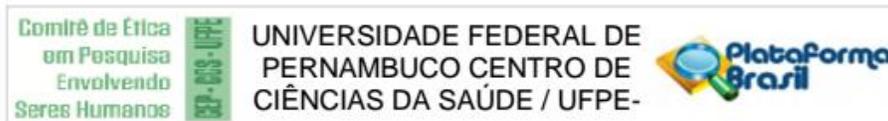
Objetivo da Notificação:

O pesquisador solicita a aprovação do relatório final da pesquisa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador indicou a utilização do TCLE e informando os Riscos e Benefícios.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **Fax:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 523.712

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

A notificação foi apresentada com o relatório final e o mesmo está adequado, com a indicação dos resultados e conclusão.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram considerados adequados.

Recomendações:

Recomenda-se assinar o relatório final.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado com recomendação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado aprova o parecer da notificação do relatório final da pesquisa, tendo o mesmo sido avaliado e o protocolo aprovado de forma definitiva.

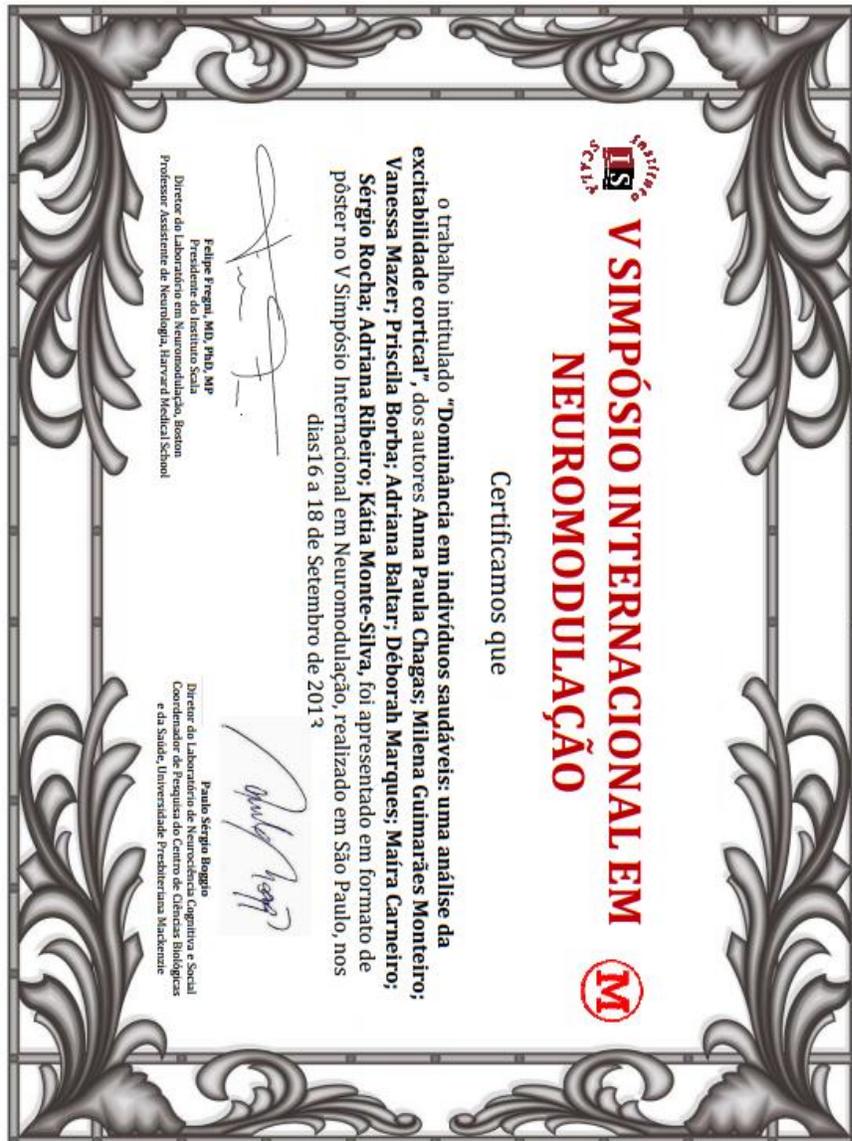
RECIFE, 07 de Fevereiro de 2014

Assinador por:
GERALDO BOSCO LINDOSO COUTO
 (Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **Fax:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

ANEXO D

PRODUÇÃO TÉCNICA - Apresentação de trabalho formato pôster no V Simpósio Internacional de Neuromodulação, 2013



ANEXO E

PRODUÇÃO TÉCNICA - Apresentação de trabalho formato pôster no XXI
SIMPÓSIO DO CÉREBRO, 2013

C e r t i f i c a d o

Certificamos que o trabalho intitulado “*Influência da Dominância Hemisférica na Excitabilidade Cortical de Indivíduos Saudáveis*” de autoria de Anna Paula Chagas Chaves foi apresentado na forma de Pôster, durante o “XXI Simpósio do Cérebro e Semana do Cérebro - *Universidade do Futuro: O Neurocientista do Século XXI*”, realizado pelo Centro de Ciências da Saúde - CCS, no período de 02 a 04 de outubro de 2013, com carga horária total de 16 horas.

Recife, 07 de outubro de 2013

Apoio:



Prof. Edilson Fernandes de Souza
Pró-Reitor de Extensão

Prof. Dr. Marcelo Valença
Coordenador da Pós Graduação
em Neuropsiquiatria e Ciências
do comportamento

PROEXT
Pró-REITORIA DE EXTENSÃO

Av. Prof. Moraes Régio, 1235, Cidade Universitária | Recife/PE

ANEXO F

PRODUÇÃO TÉCNICA - Apresentação de trabalho formato pôster no XXI
SIMPÓSIO DO CÉREBRO

C e r t i f i c a d o

Certificamos que o trabalho intitulado "*Influência da Dominância Hemisférica na Excitabilidade Cortical de Indivíduos Saudáveis*" de autoria de Vanessa de Barros e Silva Mazer foi apresentado na forma de Pôster, durante o "XXI Simpósio do Cérebro e Semana do Cérebro - Universidade do Futuro: O Neurocientista do Século XXI", realizado pelo Centro de Ciências da Saúde - CCS, no período de 02 a 04 de outubro de 2013, com carga horária total de 16 horas.

Recife, 07 de outubro de 2013

Apoio:



Centro de Ciências da Saúde

Prof. Edilson Fernandes de Souza
Pró-Reitor de Extensão

Prof. Dr. Marcelo Valença
Coordenador da Pós Graduação
em Neuropsiquiatria e Ciências
do comportamento

PROEXT
PRÓ-REITORIA DE EXTENSÃO

Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária | Recife/PE



FEDERAÇÃO DE
UNIVERSIDADES DE
PERNAMBUCO

ANEXO G

PRODUÇÃO TÉCNICA - Apresentação de trabalho formato pôster no XXI
SIMPÓSIO DO CÉREBRO, 2013

C e r t i f i c a d o

Certificamos que o trabalho intitulado "*Influência das fases do ciclo menstrual na excitabilidade cortical de indivíduos saudáveis*" de autoria de Milena Guimarães Monteiro foi apresentado na forma de Pôster, durante o "XXI Simposio do Cérebro e Semana do Cérebro - Universidade do Futuro: O Neurocientista do Século XXI", realizado pelo Centro de Ciências da Saúde - CCS, no período de 02 a 04 de outubro de 2013, com carga horária total de 16 horas.

Recife, 07 de outubro de 2013

Apoio:



Prof. Edilson Fernandes de Souza
Pró-Reitor de Extensão

Prof. Dr. Marcelo Valença
Coordenador da Pós Graduação
em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento

PROEXT

Av. Prof. Moraes Rêgo, 1235, Cidade Universitária | Recife/PE

