



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E**  
**CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO**

**Mayara Fernanda Campêlo Borba de Lima**

**NEUROMODULAÇÃO POR ESTIMULAÇÃO NÃO INVASIVA DO SISTEMA  
NERVOSO CENTRAL ASSOCIADA AO EXERCÍCIO FÍSICO: ESTUDO DA  
EXCITABILIDADE MEDULAR.**

**RECIFE | 2016**

**Mayara Fernanda Campêlo Borba de Lima**

**NEUROMODULAÇÃO POR ESTIMULAÇÃO NÃO INVASIVA DO SISTEMA  
NERVOSO CENTRAL ASSOCIADA AO EXERCÍCIO FÍSICO: ESTUDO DA  
EXCITABILIDADE MEDULAR.**

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.

**Orientadora:**

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Kátia Karina Monte-Silva

**RECIFE | 2016**

Catálogo na fonte  
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

L732n Lima, Mayara Fernanda Campêlo Borba de.

Neuromodulação por estimulação não invasiva do sistema nervoso central associada ao exercício físico: estudo da excitabilidade medular / Mayara Fernanda Campêlo Borba de Lima. – 2016.  
174 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. Recife, 2016.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Estimulação elétrica. 2. Estimulação magnética transcraniana. 3. Plasticidade neuronal. 4. Modalidades de fisioterapia. 5. Voluntários saudáveis. I. Monte-Silva, Kátia Karina do (Orientadora). II. Título.

612.665 CDD (22.ed.)

UFPE (CCS2016-236)

**MAYARA FERNANDA CAMPÊLO BORBA DE LIMA**

**NEUROMODULAÇÃO POR ESTIMULAÇÃO NÃO INVASIVA DO SISTEMA  
NERVOSO CENTRAL ASSOCIADA AO EXERCÍCIO FÍSICO: UM ESTUDO DA  
EXCITABILIDADE MEDULAR.**

Aprovado em: 07/03/2016

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

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr<sup>o</sup>. Tony Meireles dos Santos

Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>o</sup>. Alberto Galvão de Moura Filho

Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Ana Elisa Toscano Meneses da Silva Castro

Universidade Federal de Pernambuco

Presidente da Banca examinadora

*Aos meus pais, meus mais sinceros torcedores e companheiros. A eles dedico não só este trabalho, mas cada conquista da minha vida.*

## AGRADECIMENTOS

Sou extremamente grata pela proteção que a todo o momento recai sobre mim e pela felicidade que circunda a minha vida. Reconheço que viver os dias em sua plenitude não é tarefa fácil, mas agradeço a oportunidade de poder vivê-los e regracio a força que me guia. Ela é maestra das minhas escolhas e, com certeza, a responsável por me conceder pessoas extraordinárias.

À minha mãe Ana e ao meu pai Pedro, agradeço por depositarem em mim o amor mais puro. Obrigada por sempre estarem comigo e por ser para mim o melhor que eu poderia ter. Sem vocês e sem os seus gestos de amor, com certeza, não haveria alicerce seguro para que meus objetivos fossem galgados. Espero permanentemente nutrir o orgulho de me ter como filha e a segurança de que os momentos de abnegação pessoal e financeira não foram em vão.

À minha irmã Rosa, agradeço por cuidar de mim e por ser minha segunda mãe. Obrigada por todo engrandecimento pessoal e profissional que você me proporciona e por ser minha companheira. Você é meu exemplo de determinação e idoneidade. Graças a você sei que o mundo é grande e que meus objetivos precisam ser proporcionais a ele. Sua confiança e o seu apoio são fundamentais para que eu alimente minha coragem de ir além. Obrigada por acreditar em mim.

À minha irmã Sulamy e ao meu sobrinho Pedro, sou grata por me mostrarem que o amor é sentimento soberano, ímpar e capaz de transpor obstáculos que, ingenuamente, pensávamos ser insuperáveis. Vocês ratificam que o que nos fortalece quanto pessoas e quanto família são os laços mais profundos de união e a convicção de que, não importa o que aconteça, temos uns aos outros.

À minha avó Maria Helena, quero agradecer a torcida, as orações e a dedicação que repousam sobre mim desde a infância. Obrigada pelos cafunés no sofá, pelos almoços em família e pelos copos extras de vitamina de banana. A senhora foi a responsável por me ensinar que todas as formas de amor valem a pena. Muito obrigada.

Ao Mário, agradeço por ser meu amigo e o melhor marido que eu poderia ter. Sua presença na minha vida me conforta e me preenche. Você é o meu porto seguro. Estar ao seu lado me faz lembrar que a nossa passagem pela vida é perfeita e pode ser vivida com leveza. Eu agradeço a você por me despir da armadura que uso para encarar o mundo, por

conhecer a minha totalidade e por lembrar que é preciso dar valor às pessoas e aos lugares que alimentam nossa felicidade e nos pacificam.

Ao meu sogro e a minha sogra, obrigada por terem me emprestado a casa de vocês nos momentos que precisei. Pela preocupação em saber se estava tudo bem e se eu precisava de algo mais. Obrigada por ter me acolhido quanto família e por todo o apoio que eu e Mário recebemos de vocês.

Aos amigos que adquiri ao longo do caminho, agradeço por compartilharem comigo meus momentos de alegria e, sobretudo, os de tristeza e angústia. Foram nestes e não naqueles que distingui vocês.

À Mayara Cedrim, Thaysa Caldas, Raissa Cavalcanti, Jéssica Brito e Manoel Oliveira, obrigada por oferecerem a mim a chance de compartilhar amizades verdadeiras e sólidas.

À Cláudia Araújo, Jader Barbosa, Karyne Albino, Lívia Melo e Monique Bandeira, agradeço por esses sete anos de amizade. Estou certa que seguiremos sempre juntos, ao infinito e além.

Joanna Cavalcanti, Yanna Sarmanho e Gabriel Mesquita, vocês têm minha gratidão e reconhecimento como exemplos de companheirismo. Pessoas como vocês são prova de que os momentos difíceis tem o dom de exaltar o apoio e o afeto daqueles que nos cercam e, sobretudo, se enaltecem em nos ajudar.

À Marina Melo, agradeço por ter me apresentado à menina por trás da tatuagem de borboleta. Obrigada por poder compartilhar com você não apenas minhas preocupações e dificuldades, mas também minha casa e momentos de alegria.

Aos amigos e companheiros inseparáveis Thyciane Mendonça e Plínio Luna, exprimo meus mais sinceros agradecimentos. Obrigada por toda a ajuda. Graças ao apoio, paciência e resiliência de vocês eu mantive minha trajetória. Obrigada por me tolerar quando eu mesma não conseguia desempenhar esse papel. Sou extremamente grata pela vida ter insistido que nos conhecêssemos. Não tenho dúvida de que todas as adversidades que passamos se fizeram presentes para que nós pudéssemos construir nossa aliança de fraternidade.

Aos alunos de iniciação científica Luís Mendes, Matheus Pinho e Rodrigo Brito agradeço por se fazerem presente. Obrigada por todo empenho e dedicação de vocês.

À Thamyris Bosford agradeço por cada momento de preocupação comigo, pelas palavras certas nas horas mais precisas e pela prontidão em me ajudar quando foi preciso.

Às minhas companheiras de pós-graduação Déborah Marques, Lorena Melo e Mannaly Mendonça, sou grata por, mesmo frente às atribuições diárias, pararem e dedicarem a mim momentos de atenção e de conversa.

À Livia Shirahige, expresse minha admiração não só pela sua competência e determinação acadêmica, mas, sobretudo, pela pessoa que és. Agradeço pelos momentos de ajuda, pelas mensagens, pela presença nos momentos difíceis e pela oportunidade de conviver contigo além da vida profissional. Obrigada pela sua presença na minha vida, pela sua paciência e por me transmitir paz em momentos cruciais.

À Adriana Baltar, reitero minha estima. Você tem minha gratidão por cada momento, no qual precisei de ajuda e você, imediatamente, se fez presente. És exemplo de competência profissional e acadêmica mas, acima disso, és uma pessoa íntegra e generosa. Obrigada por toda sua dedicação, compaixão e amizade ao longo desses dois anos.

Aos integrantes da equipe de pesquisa do LANA, agradeço pela paciência e pelo apoio. Obrigada aqueles que me concederam abraços de alegria e de conforto. Obrigada aqueles que se preocuparam comigo. Reconheço a solicitude de vocês e sou grata pelos momentos de gentileza e sinceridade que vocês me proporcionaram.

Aos voluntários dessa pesquisa, obrigada pela disponibilidade, compromisso e benevolência.

Aos professores que me ensinaram a desvendar a fisioterapia e a me tornar a profissional que sou, meu muito obrigada.

À minha orientadora Kátia Monte-Silva, obrigada por me acolher quanto aluna, por me dar a oportunidade de ter feito parte do LANA e pelas importantes considerações realizadas na confecção dessa dissertação.

Ao meu professor e eterno mestre Alberto Galvão, agradeço a honra de poder ter sido sua aluna. Obrigada por me incentivar a ir além dos livros e por desempenhar seu papel de educador com tanto esmero.

Aos funcionários do Departamento de Fisioterapia, agradeço pela paciência e atenção em atender os requisitos necessários à realização das coletas.

*“Feche os olhos que uma força te conduz.  
Vai em frente, vai seguro, faz um furo nesse muro  
que o escuro se esclarece.  
Vai em frente, simplesmente vai em frente  
que o futuro é um presente que a vida te oferece.”*

*- GABRIEL O PENSADOR.*

## RESUMO

O exercício físico e as estimulações não invasivas do sistema nervoso central (SNC) são capazes de promover neuroplasticidade do SNC. Dentre as estimulações não invasivas destaca-se a estimulação transcraniana magnética repetitiva (EMTr) e, mais recentemente, a estimulação transcutânea medular por corrente contínua (ETMCC). O uso associado do exercício físico com a EMT ou com a ETMCC parece modular reflexos medulares. Contudo, não há evidência sistemática quanto aos efeitos da ETMCC sobre a excitabilidade da medula espinal, nem evidência comparativa das associações da ETMCC e da EMTr com o exercício físico. Portanto, essa dissertação apresenta dois artigos originais. O primeiro estudo é uma revisão sistemática com meta-análise que teve por objetivo sumarizar e avaliar o nível de evidência da eficácia da ETMCC em modificar a atividade medular. Dos sete estudos da revisão sistemática, cinco foram incluídos na meta-análise do efeito da ETMCC anódica e quatro na meta-análise do efeito da ETMCC catódica. Não houve efeito significativo da ETMCC anódica e catódica, quando comparadas à ETMCC *sham*. Com isso, o estudo 1 conclui que não há evidência da eficácia da ETMCC em modular a excitabilidade medular. O segundo estudo é um *crossover*, triplo-cego, *sham* controlado, randomizado e contrabalanceado realizado com adultos saudáveis. Seu objetivo foi investigar as repercussões, nas excitabilidades medular e cortical, da associação da EMTr e da ETMCC com o exercício físico. Doze voluntários ( $24,75 \pm 2,77$ ) foram submetidos a seis sessões experimentais, intercaladas por um período de 5 a 7 dias. Em cada sessão, um tipo de estimulação não invasiva do SNC (ETMCC anódica, ETMCC catódica, ETMCC *sham*, EMTr 20 Hz, EMTr 1 Hz e EMTr *sham*) foi isoladamente associado a 20 minutos de exercício físico na esteira (EFE), em intensidade moderada. As repercussões das associações foram investigadas por meio de dois desfechos, avaliados antes (*baseline*), imediatamente (T0), 30 (T1) e 60 minutos (T2) após as intervenções. A excitabilidade medular (desfecho primário) e a excitabilidade cortical (desfecho secundário) foram mensuradas, respectivamente, por meio do componente doloroso do reflexo de retirada da perna (RIII) e de potenciais evocados motores (PEM). O estudo dois revelou que as intervenções ETMCC catódica/EFE (*baseline*/T0) e EMTr 20Hz/EFE (*baseline*/T0) aumentaram a excitabilidade medular, enquanto a aplicação da EMTr 1Hz/EFE (*baseline*/T2) e da EMTr 20Hz/EFE (*baseline*/T0, *baseline*/T1, e *baseline*/T2) aumentaram os níveis de excitabilidade cortical. Com isso, o estudo *crossover* demonstra que as associações EMTr/EFE e ETMCC/EFE podem interferir na atividade do SNC, mas apenas a EMTr 20Hz/EFE foi capaz de, simultaneamente, modular

as excitabilidades cortical e medular. Portanto, a associação de estimulações não invasivas/EFE é capaz de modular o SNC e os efeitos decorrentes parecem depender do tipo de estimulação não invasiva aplicada.

**Palavras-chave:** Estimulação elétrica. Estimulação Magnética Transcraniana. Plasticidade neuronal. Modalidades de fisioterapia. Voluntários Saudáveis.

## ABSTRACT

Physical exercise and central nervous system (CNS) non invasive stimulation techniques, including repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcutaneous spinal direct current stimulation (tsDCS), are able to promote CNS plasticity. Furthermore, the association between physical exercise and rTMS or tsDCS appears to promote spinal reflexes modulation. However, there are not systematic evidence about tsDCS effects on spinal reflexes. Similarly, there are no comparative study about an associative intervention of physical exercise and rTMS or tsDCS. Thus, this masters dissertation presents two originals articles. The first one is a systematic review with meta-analysis aimed to summarize and evaluate the level of evidence of tsDCS efficacy to modify spinal cord excitability. Seven studies were included on this systematic review. From these, five using anodal tsDCS and four using cathodal tsDCS were included on meta-analysis. The results indicated that there were not significant effects of anodal and cathodal tsDCS, when compared to sham tsDCS. Therefore, the first article concluded that there are not evidence of tsDCS efficacy to modulate spinal cord excitability. The second article is a crossover, triple-blind, sham controlled, randomized and counterbalanced study with healthy individuals. The aim of this study was to investigate the repercussions of the association between rTMS or tsDCS and physical exercise over CNS excitability. Twelve volunteers performed six experimental sessions. On each session, one type of CNS non invasive stimulation technique (anodal tsDCS, cathodal tsDCS, sham tsDCS, rTMS 20 Hz, rTMS 1 Hz or rTMS sham) was associated with 20 minutes of treadmill. An interval between five and seven days was assumed as washout period. The physical exercise (treadmill) was performed on moderate intensity and the CNS excitability was investigated by two outcomes measures, assessed at four different time points: before (baseline), immediately (T0), 30 (T1) and 60 (T2) minutes after the interventions. Spinal cord (primary outcome) and cortical (secondary outcome) excitabilities were assessed by the painful component of withdrawal reflex (RIII) and by motor evoked potentials (MEP), respectively. The result revealed that cathodal tsDCS/treadmill (baseline/T0) and rTMS 20Hz/treadmill (baseline/T0) increased spinal cord excitability. Additionally, rTMS 1 Hz/treadmill (baseline/T2) and rTMS 20Hz/treadmill (baseline/T0, baseline/T1 and baseline/T2) increased cortical excitability. Thereby, the crossover study demonstrated that rTMS/treadmill and TsDCS/treadmill associative intervention are able to interfere on CNS excitability. However, only rTMS 20Hz/treadmill was able to modulate cortical and spinal cord activity. Therefore, CNS non invasive technique and physical exercise associative

intervention can modify CNS excitability and the after effects seems to be dependent on the type of stimulation.

**Keywords:** Electric Stimulation. Transcranial Magnetic Stimulation. Neuronal Plasticity. Physical Therapy Modalities. Healthy Volunteers.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

---

$\mu\text{s}$	Microssegundos
$\mu\text{V}$	Microvolts
ADM	Amplitude de movimento
AEA	Área de estimulação ativa
AMPA	<i>2-amino-3-(3-hydroxy-5-methyl-isoxazol-4-yl) propanoic acid</i>
ANOVA	Análise de variância
AVC	Acidente vascular cerebral
BIREME	Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde
C	Coulomb
C3	Córtex motor primário esquerdo segundo o sistema internacional 10-20 de posicionamento de eletrodos
C4	Córtex motor primário direito segundo o sistema 10-20 de posicionamento de eletrodos
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CCS/UFPE	Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CI	<i>Confidence interval</i>
CINAHL	<i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
CNS	<i>Central nervous system</i>
cm	Centímetros
cm <sup>2</sup>	Centímetros quadrados
DC	<i>Direct current</i>
DP	Desvio padrão
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde

DH	Depressão homossináptica
EA	Eletrodo ativo
EFE	Exercício físico na esteira
EMT	Estimulação Magnética Transcraniana
EMT-p	Estimulação Magnética Transcraniana por pulso único
EMT-pp	Estimulação Magnética Transcraniana por pulso pareado
EMTr	Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva
EP	Erro padrão
ER	Eletrodo referência
ETCC	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
ETMCC	Estimulação Transcutânea Medular por Corrente Contínua
EVA	Escala Visual Analógica
FC	Frequência cardíaca
FC <sub>máx</sub>	Frequência cardíaca máxima
FT	Frequência de treino
GABA	<i>γ-amino-butiric-acid</i>
FIC	Facilitação intracortical
h	Hora
H-reflex	<i>Hoffman's reflex</i>
H <sub>máx</sub>	Amplitude máxima do reflexo de Hoffman
Hz	Hertz
I <sup>2</sup>	Índice de heterogeneidade
IC	Intervalo de confiança
IIC	Inibição intracortical
IL	<i>Illinois</i>
IMC	Índice de massa corporal

IPAQ	<i>International Physical Activity Questionnaire</i>
Kg	Quilogramas
Km	Quilômetro
LANA	Laboratório de Neurociência Aplicada
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LMR	Limiar motor de repouso
LTD	<i>Long-term depression</i>
LTP	<i>Long-term potentiation</i>
m	Metro (s)
M1	Córtex motor primário
mA	Miliampère
MDD	Mínima diferença detectável
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
min	Minutos
M <sub>máx</sub>	Amplitude máxima de onda M
ms	Milissegundo (s)
mm	Milímetro (s)
MTAT	<i>Motor threshold assessment tool</i>
MUNE	<i>Multipoint incremental technique</i>
mV	Milivolts
M-wave	<i>Maximum amplitude M-wave</i>
NIBS	<i>Non invasive brain stimulation</i>
NMDA	<i>N-metil-D-Aspartato</i>
P30	Componente cervicomedular dos potenciais evocados somatossensoriais do nervo tibial posterior

PE	Pernambuco
PEL	Potencial evocado por <i>laser</i>
PEM	Potencial evocado motor
PES	Potencial evocado somatossensorial
PID	Músculo primeiro interósseo dorsal
PSC	Período silente cortical
PSE	Percepção subjetiva de esforço
Pubmed	<i>United States National Library of Medicine</i>
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis
RII	Componente sensitivo do reflexo de retirada da perna
RIII	Componente doloroso do reflexo de retirada da perna
Reflexo H	Reflexo de Hoffman
RevMan	<i>Review Manager Software</i>
RPM	Rotações por minuto
RRP	Reflexo de retirada da perna
rTMS	<i>Repetitive Transcranial Magnetic Sstimulation</i>
s	segundo (s)
SD	<i>Standard deviation</i>
SEP	<i>Somatosensory evoked potential</i>
SMD	<i>Standardized mean difference</i>
SENIAM	<i>Surface Electromyography for the Non-invasive Assessment of Muscles</i>
SNC	Sistema nervoso central
SPC	Suporte de peso corporal
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
T0	Reavaliação imediatamente após as intervenções
T1	Reavaliação 30 minutos após as intervenções

T2	Reavaliação 60 minutos após as intervenções
T6	Sexta vértebra torácica
T10	Décima vértebra torácica
T11	Décima primeira vértebra torácica
T12	Décima segunda vértebra torácica
T11-T12	Espaço intervertebral entre a décima primeira e décima segunda vértebra torácica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
tsDCS	<i>Transcutaneous Spinal Direct Current Stimulation</i>
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UK	<i>United Kingdom</i>
USA	<i>United States of America</i>

## LISTA DE TABELAS

---

### DISSERTAÇÃO

- Tabela 1** - Ensaios clínicos que investigaram as repercussões medulares do uso da estimulação transcutânea medular por corrente contínua (ETMCC) em indivíduos saudáveis e em pacientes neurológicos.....45
- Tabela 2** - Ensaios clínicos que investigaram as repercussões medulares do uso da estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) em indivíduos saudáveis e em pacientes neurológicos.....55
- Tabela 3** - Ensaios clínicos que investigaram as repercussões medulares de exercícios físicos aeróbicos em indivíduos saudáveis e em pacientes neurológicos.....60
- Tabela 4** - Critérios para a seleção dos artigos para a revisão sistemática.....66

### ESTUDO 1 (REVISÃO SISTEMÁTICA)

- Table 1** - Arrangement of terms used to search.....114
- Table 2** - Criteria for inclusion and exclusion of studies for this systematic review.....115
- Table 3** - Characteristics of included studies .....116
- Table 4** - tsDCS parameters of the included of studies.....117

### ESTUDO 2 (ESTUDO CROSSOVER)

- Tabela 1** - Características clínicas dos indivíduos.....143

## LISTA ILUSTRAÇÕES

---

### DISSERTAÇÃO

<b>Figura 1</b> - Estrutura da medula espinal (corte transverso).....	26
<b>Figura 2</b> - Principais vias ascendentes nociceptivas da medula espinal (corte transversal).....	27
<b>Figura 3</b> - Principais vias descendentes (corte frontal).....	28
<b>Figura 4</b> - Desenho do estudo 2.....	72
<b>Figura 5</b> - Aplicação da estimulação magnética transcraniana sobre o <i>hotspot</i> do músculo primeiro interósseo dorsal.....	77
<b>Figura 6</b> - Disposição dos eletrodos de superfície para captação da atividade eletromiográfica do músculo primeiro interósseo dorsal (PID).....	78
<b>Figura 7</b> - Equipamento utilizado para a estimulação elétrica da porção retromaleolar do nervo sural.....	78
<b>Figura 8</b> - Disposição dos eletrodos para a captação eletromiográfica e estimulação do componente doloroso do reflexo de retirada da perna.....	79
<b>Figura 9</b> - Registro da captação eletromiográfica do limiar do componente doloroso do reflexo de retirada da perna.....	80
<b>Figura 10</b> - Aplicação da estimulação transcutânea medular por corrente contínua.....	82
<b>Figura 11</b> - Parâmetros utilizados durante a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr).....	83
<b>Figura 12</b> - Aplicação da estimulação magnética transcraniana (EMTr).....	84
<b>Figura 13</b> - Exercício físico na esteira.....	85

### ESTUDO 1 (REVISÃO SISTEMÁTICA)

<b>Figure 1</b> - Study flow diagram of included studies according to PRISMA.....	118
<b>Figure 2</b> - Risk of bias summary by Cochrane Collaboration's tool.....	119

**Figure 3** - Standard mean difference of anodal tsDCS on spinal cord excitability from post-intervention values of all included trials. ....120

**Figure 4** - Standard mean difference of cathodal tsDCS on spinal cord excitability from post-intervention values of all included trials. ....120

## **ESTUDO 2 (ESTUDO CROSSOVER)**

**Figura 1** - Fluxograma do estudo 2, de acordo com o CONSORT.....140

**Figura 2** - Efeitos sobre as médias do componente doloroso do reflexo de retirada da perna decorrentes da (A) estimulação transcutânea medular por corrente contínua (ETMCC) catódica, anódica e *sham* e da (B) estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) de alta (20Hz) e de baixa (1Hz) frequência, individualmente combinadas com o exercício físico na esteira.....141

**Figura 3** - Efeitos sobre as médias dos potenciais evocados motores (PEM) decorrentes da (A) estimulação transcutânea medular por corrente contínua (ETMCC) catódica, anódica e *sham* e da (B) estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) de alta (20Hz) e de baixa (1Hz) frequência, individualmente combinadas com o exercício físico na esteira.....142

## SUMÁRIO

---

1	APRESENTAÇÃO.....	23
2	INTRODUÇÃO.....	24
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	25
3.1	Medula espinal.....	25
3.2	Medidas de avaliação da excitabilidade do sistema nervoso central.....	28
3.2.1	Excitabilidade medular.....	29
3.2.2	Excitabilidade cortical.....	34
3.3	Neuroplasticidade.....	35
3.4	Estimulações não invasivas do sistema nervoso central.....	37
3.4.1	ETMCC.....	37
3.4.2	EMT.....	46
3.5	Exercício físico.....	54
3.6	Associação de técnicas neuromodulatórias: efeito sobre a excitabilidade medular.....	60
4	HIPÓTESES.....	61
4.1	Hipótese do estudo 1.....	61
4.2	Hipóteses do estudo 2.....	61
5	OBJETIVOS.....	62
5.1	Objetivos do estudo 1.....	62
5.1.1	Objetivo geral do estudo 1.....	62
5.1.2	Objetivos específicos do estudo 1.....	62
5.2	Objetivos do estudo 2.....	62
5.2.1	Objetivo geral do estudo 2.....	62
5.2.2	Objetivo específicos do estudo 2.....	62
6	MÉTODOS.....	62
6.1	Métodos do estudo 1.....	62

6.1.1	Desenho do estudo.....	62
6.1.2	Pesquisa na literatura e critérios de seleção .....	63
6.1.3	Critérios de elegibilidade.....	64
6.1.4	Extração dos dados .....	65
6.1.5	Avaliação da qualidade e risco de viés .....	65
6.1.6	Análise dos dados .....	65
6.1.7	Dados perdidos .....	66
6.2	Métodos do estudo 2 .....	66
6.2.1	Desenho, local e período do estudo .....	66
6.2.1	Aspectos éticos .....	66
6.2.1	População/Amostra.....	67
6.2.1	Critérios de inclusão .....	67
6.2.1	Critérios de exclusão .....	68
6.2.1	Delineamento metodológico.....	69
7	RESULTADOS .....	84
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	85
	REFERÊNCIAS .....	87
	APÊNDICE A - ESTUDO 1: revisão sistemática .....	102
	APÊNDICE B - ESTUDO 2: estudo <i>crossover</i> .....	120
	APÊNDICE C - Termo de consentimento livre e esclarecido do Estudo 2 .....	149
	APÊNDICE D - Ficha de triagem do Estudo 2.....	151
	APÊNDICE E - Ficha de evolução do Estudo 2 .....	160
	ANEXO I - Formulário para extração dos dados do Estudo 1 .....	163
	ANEXO II - Aprovação do comitê de ética .....	169
	ANEXO III - Aprovação Clinical Trials (estudo 2).....	172
	ANEXO IV - Questionário de efeitos adversos .....	173

## 1 APRESENTAÇÃO

Essa dissertação faz parte da linha de pesquisa “Estimulações cerebrais não invasivas” do Laboratório de Neurociência Aplicada – LANA, do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco. Os estudos nela realizados têm direcionado a atenção para: (i) entender como as técnicas de estimulações não invasivas interferem na neuromodulação do sistema nervoso central (SNC) de sujeitos saudáveis, (ii) verificar as repercussões terapêuticas da aplicação das estimulações neuromodulatórias na recuperação e ou reabilitação de pacientes neurológicos, (iii) associar o uso das estimulações não invasivas com técnicas tradicionais da fisioterapia e (iv) avaliar as condições fisiológicas e fisiopatológicas da excitabilidade do sistema nervoso central. A dissertação em tela se enquadra nos tópicos (i), (iii) e (iv), posto que se propõe a compreender e avaliar as repercussões da intervenção associada de estimulações não invasivas com o exercício físico na esteira sobre a excitabilidade do SNC de indivíduos saudáveis.

A proposta do estudo surgiu pela necessidade de compreender a fisiologia da modulação do sistema corticoespinal por meio da estimulação não invasiva do SNC. Para isso, foram realizados dois estudos. Através de uma revisão sistemática, o estudo 1 objetivou sumarizar e avaliar o nível de evidência da eficácia da estimulação transcutânea medular por corrente contínua sobre a excitabilidade espinal de indivíduos saudáveis. O estudo 2 (*crossover*) investigou, também em indivíduos saudáveis, as repercussões nas excitabilidades medular e cortical da intervenção associada de estimulações não invasivas do SNC com o exercício físico na esteira.

Os dados obtidos no estudo 1 resultaram no artigo de revisão sistemática intitulado “*Transcutaneous spinal direct current stimulation on spinal excitability in healthy adult subjects: a systematic review and meta-analysis*”, que será submetido à revista *Clinical Rehabilitation* (qualis B1 para a área Medicina II da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Capes. Fator de impacto 2014: 2.24) e no artigo original intitulado “Modulação das excitabilidades medular e cortical de indivíduos saudáveis por meio de estimulações não invasivas do sistema nervoso central associadas ao exercício físico”, que será submetido à revista *Clinical Neurophysiology* (qualis A2 para a área Medicina II da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Capes. Fator de impacto 2015: 3.10)

## 2 INTRODUÇÃO

A medula espinal é a estrutura mais caudal do sistema nervoso central (SNC) que, através de circuitos neuronais intraespinais e vias ascendentes e descendentes, conduz informações nervosas e integra os centros superiores à periferia do corpo (Bican, Minagar et al. 2013). Desequilíbrios nas conexões destes circuitos podem resultar em alterações na excitabilidade medular (Little, Ditunno et al. 1999; Guo and Hu 2014) que estão relacionadas com disfunções reflexas (hipo ou hiperreflexia), decorrentes de lesões neurológicas (Jankowska 2001). Assim, tem sido hipotetizado que reequilibrar a excitabilidade medular possa contribuir para o reestabelecimento funcional do SNC (Ramer, Ramer et al. 2014). De fato, a modulação dos circuitos espinais promove decréscimo da espasticidade, melhor controle motor e ganhos funcionais em pacientes neurológicos (Benito, Kumru et al. 2012).

Estudos recentes têm revelado que a estimulação transcutânea medular por corrente contínua (ETMCC) é capaz de modular o padrão de atividade elétrica da medula, por pelo menos 30 minutos após o término da estimulação (Cogiamanian, Vergari et al. 2011; Bocci, Marceglia et al. 2015). Através da aplicação não invasiva de uma corrente contínua de baixa intensidade sobre a coluna vertebral, a ETMCC induz alterações plásticas nos canais de cálcio voltagem-dependente da membrana neural, interferindo na eficácia sináptica dos neurônios espinais e, portanto, alterando a sua excitabilidade (Hounsgaard and Kiehn 1993; Winkler, Hering et al. 2010; Lamy, Ho et al. 2012). Como consequência da polaridade da estimulação, o tecido alvo sofre modificação na sua atividade neuronal espontânea, por hiper (ETMCC anódica) ou hipopolarização (ETMCC catódica) do potencial de repouso da membrana (Grecco 2015). Apesar dos resultados promissores, a qualidade dos estudos que utilizaram essa nova ferramenta neuromodulatória, bem como, o tamanho de seu efeito sobre a modulação da excitabilidade medular ainda não foram sistematicamente quantificados.

A estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) aplicada sobre o escalpo parece também ser uma técnica capaz de modular a excitabilidade medular. Através da aplicação de campos magnéticos pulsáteis na região cortical, a EMTr, dependendo da frequência de disparo, é capaz de aumentar (alta frequência) ou diminuir (baixa frequência) a excitabilidade do córtex (Groppa, Oliviero et al. 2012). Por consequência da mudança da excitabilidade cortical, essa modalidade de estimulação do SNC parece promover modificações na atividade das projeções corticoespinais, resultando em alteração também da excitabilidade segmentar espinal (Belci, Catley et al. 2004). No entanto, os mecanismos de

ação através dos quais a EMTr induz alterações sobre a atividade elétrica espinal ainda precisam ser melhor elucidados.

Além das estimulações não invasivas do SNC, o exercício físico também tem a habilidade de alterar a excitabilidade espinal (Phadke, Flynn et al. 2009). Meunier e colaboradores (2007) demonstraram que, a nível medular, uma única sessão de exercício físico na bicicleta estacionária foi capaz de induzir alterações na eficácia sináptica e no aprendizado motor segmentar (Meunier, Kwon et al. 2007).

Considerando que o uso isolado das estimulações não invasivas do SNC e do exercício físico é capaz de induzir alterações no padrão de atividade medular, tem sido proposto que a aplicação associada dessas intervenções possa aumentar seus efeitos neuromodulatórios (Hubli, Dietz et al. 2013). Se verdade, a associação de técnicas neuromodulatórias espinais pode vir a ser um recurso em potencial no processo terapêutico de pacientes neurológicos.

No entanto, antes de investir em ensaios clínicos em populações neurológicas, é importante compreender o impacto do uso concomitante de duas técnicas neuromodulatórias sobre a excitabilidade medular de indivíduos saudáveis.

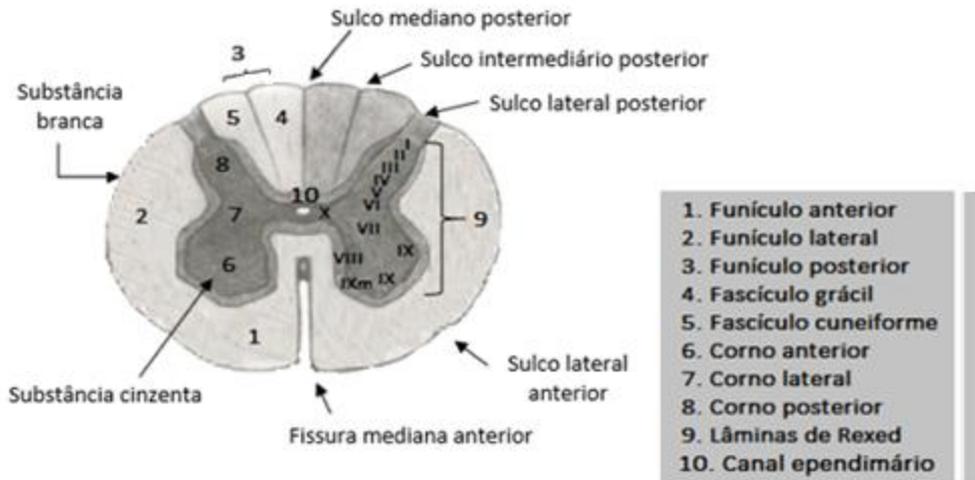
De modo a contribuir para as lacunas da literatura referente às repercussões de técnicas neuromodulatórias na atividade medular, foram realizados dois estudos. O estudo 1 (uma revisão sistemática) teve por objetivo sumarizar e avaliar o nível de evidência da eficácia da ETMCC em modificar a excitabilidade espinal. No estudo 2, foram investigadas, em indivíduos saudáveis, as repercussões medulares e corticais da associação de estimulações não invasivas do SNC com o exercício físico. A seguir será apresentada uma revisão mais detalhada de tópicos relevantes aos temas dos estudos.

### **3 REVISÃO DE LITERATURA**

#### **3.1 Medula espinal**

A medula espinal é responsável pela inervação da musculatura esquelética axial e apendicular do corpo e pela condução e integração de informações nervosas. A porção central da medula espinal é constituída por substância cinzenta, estando a substância branca localizada mais periféricamente. A substância branca da medula possui fissuras e sulcos que delimitam pares de funículos (anteriores, laterais e posteriores) e, a nível cervical e torácico alto, pares de fascículos (grácil e cuneiforme). A substância cinzenta, por sua vez, pode ser

didaticamente dividida em pares de cornos anteriores, laterais e posteriores e organizada funcionalmente em 10 lâminas, conhecidas como lâminas de Rexed (Rexed 1954). Os cornos laterais representam os centros de inervação visceral, estando relacionados aos componentes simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo (Krassioukov, Bunge et al. 1999). Já os cornos anteriores e posteriores são importantes para as conexões do SNC com a musculatura periférica e centros superiores (Figura 1).

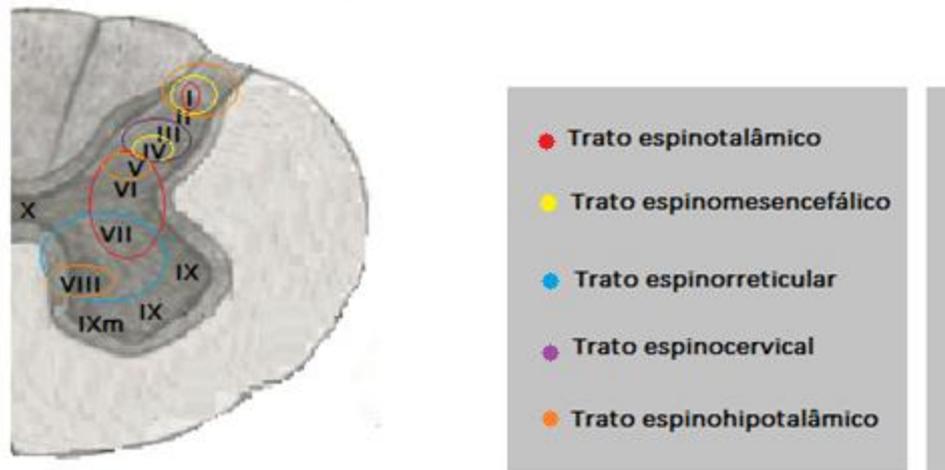


**Figura 1.** Estrutura da medula espinal (corte transverso). Fonte: a autora.

Os cornos anteriores mediam funções motoras, recebendo informações descendentes provenientes de centros nervosos supra segmentares e projetando feixes eferentes de neurônios motores responsáveis por inervar fibras musculares extrafusais (motoneurônios alfa) e intrafusais (motoneurônio gama) (Mukherjee and Chakravarty 2010). Já os cornos posteriores estão relacionados às funções sensoriais, sendo formados por vários tipos de fibras aferentes somatotopicamente organizadas (Bican, Minagar et al. 2013). As fibras aferentes mais largas (Ia e Ib), medialmente localizadas, são bastante mielinizadas e conduzem informações sobre a sensibilidade muscular (fusos musculares e órgãos tendinosos de Golgi) (Mukherjee and Chakravarty 2010). Fibras de tamanho intermediário (A-beta) transmitem impulsos nervosos relacionados a mecanorreceptores da pele e articulações (sensibilidade articular). As mielinizadas de menor calibre (A-delta) e as fibras amielínicas do tipo C conduzem informações nociceptivas, térmicas e viscerais (Cogiamanian, Vergari et al. 2008).

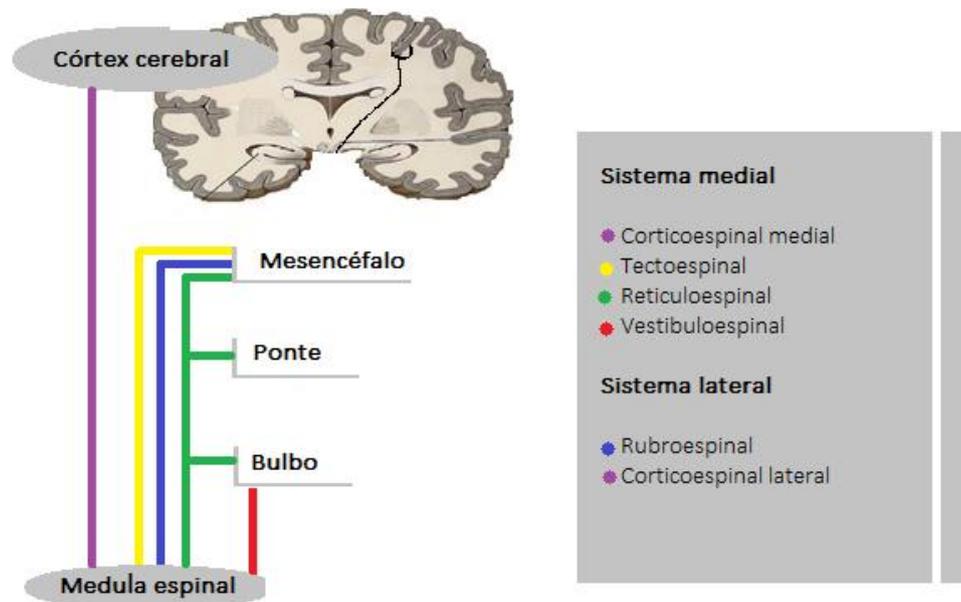
As fibras aferentes nociceptivas, em geral, estão relacionadas com as laminae I, II, III e IV do corno posterior da medula (Bican, Minagar et al. 2013). Portanto, neurônios localizados nessas camadas recebem impulsos sinápticos das fibras A-delta e C e ativam vias

de transmissão para os centros superiores. A transmissão de informação ascendente nociceptiva faz parte de um complexo sistema de vias que inervam o tálamo, o mesencéfalo, o sistema límbico e a formação reticular (Figura 2).



**Figura 2.** Principais vias ascendentes nociceptivas da medula espinhal (corte transversal). Fonte: a autora.

As vias descendentes, por sua vez, conduzem informações motoras do SNC para a periferia (Figura 3). Além disso, por meio da convergência com aferentes periféricos primários que atuam sobre um mesmo sistema de interneurônio-motoneurônio, as vias eferentes podem exercer influência nos circuitos somatossensoriais e modular reflexos espinais (Mukherjee and Chakravarty 2010).



**Figura 3.** Principais vias descendentes (corte frontal). Fonte: a autora.

Os interneurônios são células importantes para a maioria das funções integrativas da medula espinhal e podem ser excitados ou inibidos por vários sistemas. A identificação dos interneurônios pode ser feita considerando as características de suas respostas, os neurônios alvos, o tipo de ação (excitatória ou inibitória) e o seu papel no circuito (Mukherjee and Chakravarty 2010). Como exemplo de interneurônios temos: as células de *Renshaw* (importantes para o processo de inibição recorrente e para a inibição de motoneurônio gama); interneurônios Ia (importantes para o mecanismo de inibição recíproca) e os interneurônios envolvidos em mecanismos reflexos (Nógrádi and Vrbová 2006).

Desequilíbrios nas conexões destes circuitos podem resultar em alterações na excitabilidade medular (Mukherjee and Chakravarty 2010) que estão relacionadas com disfunções reflexas (hipo ou hiperreflexia), decorrentes de lesões neurológicas (Jankowska 2001). Assim, tem sido hipotetizado que reequilibrar a excitabilidade medular pode contribuir para o reestabelecimento funcional do SNC (Grecco 2015).

### 3.2. Medidas de avaliação da excitabilidade do sistema nervoso central

Nessa sessão, serão descritas as principais medidas eletrofisiológicas utilizadas na literatura no que concerne à avaliação da excitabilidade do SNC.

### 3.2.1 Excitabilidade medular

Em termos gerais, a excitabilidade é a capacidade de resposta de uma população neuronal a estímulos (Kičić 2009) e é regulada pela interação de sinapses excitatórias e inibitórias. Desequilíbrio nesses *inputs* excitatórios e inibitórios pode repercutir em aumento ou diminuição da excitabilidade espinal e interferir na função da medula. De fato, estudos demonstram que a modulação dos circuitos espinais pode promover efeitos positivos em pacientes neurológicos (Benito, Kumru et al. 2012; Hubli, Dietz et al. 2013).

O acesso à excitabilidade dos circuitos neurais pode ser obtido por meio de parâmetros eletrofisiológicos. A nível medular, a condução das vias nervosas pode ser acessada por potenciais evocados, sejam eles motores (PEM) ou somatossensoriais (PES). Dentre as medidas neurofisiológicas que podem ser utilizadas para avaliação da excitabilidade da medula espinal se destacam o reflexo de Hoffman (reflexo H), a depressão pós-ativação ou depressão homossináptica (DH) e o reflexo de retirada da perna (RRP).

O reflexo H é um reflexo monossináptico capaz de determinar a força e distribuição das informações sensoriais provenientes de fusos musculares para uma população de motoneurônios alfa (Brinkworth, Tuncer et al. 2007). Para análise do reflexo H é necessário considerar que, embora essa medida neurofisiológica seja utilizada na avaliação de arcos reflexos simples, diversos mecanismos de inibição pré e pós-sinápticos de motoneurônios alfa provenientes dos centros supra segmentares e dos circuitos inibitórios do órgão tendinoso de Golgi estão presentes (Brinkworth, Tuncer et al. 2007).

Os componentes presentes no registro do reflexo H apresentam-se em diferentes latências, sendo diretamente proporcional a distância entre o músculo avaliado e a medula espinal. O registro do reflexo H do músculo sóleo, por exemplo, pode ser visualizado à latência de 30-35 ms após a liberação do estímulo elétrico e aumenta a medida que aumenta a intensidade de estimulação. Contudo, em determinado momento, o aumento da intensidade resulta em uma estimulação direta dos axônios motores e, como consequência, no surgimento da onda M. Ainda considerando o músculo sóleo, o registro da onda M pode ser visualizado entre 6-9 ms após a liberação desse estímulo com intensidade capaz de despolarizar diretamente os axônios de neurônios motores (Schieppati 1987; Palmieri, Ingersoll et al. 2004; Brinkworth, Tuncer et al. 2007).

Conjuntamente, as medidas consecutivas do reflexo H e da onda M originam uma curva de recrutamento. Nela, é possível observar que baixas intensidades de estimulação já

permitem a visualização do traçado do reflexo H. A medida que o estímulo elétrico aumenta, o limiar de despolarização das fibras motoras é atingido e tem início a visualização simultânea do reflexo H e da onda M. A curva de recrutamento prossegue com a continuidade do aumento progressivo da estimulação elétrica, o que resulta em um reflexo H máximo, com posterior redução e retificação do traçado. Enquanto H diminui, a onda M aumenta, atingindo seu máximo valor e permanecendo estável. Para fins de normalização, os valores de reflexo H podem ser expressos a partir de percentuais da onda M ou por meio da razão  $H_{\text{máx}}/M_{\text{máx}}$  (Palmieri, Ingersoll et al. 2004).

A depressão homossináptica, por sua vez, representa a redução da amplitude do reflexo H, no período de 8-12 segundos após a ativação dos aferentes Ia (Winkler, Hering et al. 2010). Essa redução da eficácia sináptica é em grande parte devido à diminuição da liberação de neurotransmissores e afeta exclusivamente a sinapse previamente ativada das fibras Ia (Crone and Nielsen 1989; Grey, Klinge et al. 2008).

Por último, o RRP é uma medida indireta dos mecanismos integrativos centrais dos neurônios do corno posterior da medula (Bajaj, Arendt-Nielsen et al. 2005). As características desse reflexo são mediadas por circuitos interneuronais complexos (Shahani and Young 1971) os quais integram comandos ascendentes e projeções para motoneurônios (Schouenborg and Kalliomäki 1990). O acesso ao RRP, portanto, reflete o nível de atividade desses circuitos (Cogiamanian, Vergari et al. 2011).

### 3.2.1.1 Reflexo de retirada da perna (RRP)

A estimulação elétrica de um nervo produz um potencial de ação correspondente que se propaga a partir do sítio estimulado. Tal estímulo origina uma contração muscular, caso o nervo contenha fibras motoras, ou uma resposta sensorial, caso o nervo contenha fibras sensoriais (Di Lazzaro, Dileone et al. 2014). Dessa forma, a estimulação elétrica do nervo sural (sensitivo) é potencialmente capaz de produzir uma resposta flexora reflexa do membro ipsilateral à estimulação.

Essa atividade reflexa, denominada RRP, é uma resposta polissináptica elicitada após a ativação de aferentes A-delta (Rhudy and France 2007). Ela representa uma reação reflexa protetora específica e sincronizada do organismo a um estímulo interpretado como potencialmente nocivo (Hagbarth 1960; Schouenborg and Kalliomäki 1990; Neziri, Andersen et al. 2010). O RRP possui dois componentes: RII e RIII. Estudos demonstram que o registro

eletromiográfico do componente RII não é uma resposta nociceptiva mediada pelas fibras A-delta, enquanto que o RIII se relaciona com limiar e nível de percepção de dor (Hagbarth 1960; Shahani and Young 1971; Willer 1977; Sandrini, Serrao et al. 2005). O componente RII ocorre em menor intensidade de estímulo, sendo o componente inicial do RRP cujo registro eletromiográfico é representativo da sensibilidade tátil. Já RIII é o componente tardio do RRP, sendo desencadeado por maiores intensidades de estímulos e representando a transmissão do estímulo doloroso. Logo, a captação eletromiográfica do RIII está associada ao movimento de retirada do membro (Cogiamanian, Vergari et al. 2011).

Devido a sua estreita relação com processos que envolvem dor, o RIII é utilizado como índice do limiar nociceptivo e importante biomarcador dos processos espinais (France, Rhudy et al. 2009). O limiar subjetivo de dor está muito relacionado ao limiar do RRP, de modo que a magnitude da resposta reflexa é relativa à intensidade da percepção de dor. Desse modo, durante o acesso do limiar do RIII, espera-se encontrar relação entre a percepção da dor e a ocorrência do reflexo.

Nas últimas décadas, o RIII tem sido um dos desfechos escolhido por pesquisas que investigam, por exemplo, a modulação farmacológica da percepção da dor, as influências espinais e as diferenças individuais do processo nociceptivo (Rhudy and France 2007).

Em indivíduos saudáveis, estimulações elétricas de nervos aferentes dos músculos flexores e extensores, principalmente dos membros inferiores, produzem ações polissinápticas na medula e padrões reflexos de flexão e de extensão cruzada (Eccles and Lundberg 1959). Já em indivíduos com patologias neurológicas como, por exemplo, a lesão medular, o aumento das respostas de retirada está relacionado ao grau de espasticidade e pode ser explicado pela diminuição do limiar para estímulos táteis que passam a ser capazes de deflagrar respostas de retirada do membro inferior (Schmidt-TrucksaÈu, Lehmann et al. 2000; Kim and Youm 2006).

O RRP é comumente elicitado através de eletrodos de estimulação posicionados na porção retromaleolar do nervo sural e captado por meio da eletromiografia de superfície do músculo tibial anterior ou da cabeça curta do bíceps femoral. As características do estímulo elétrico variam de acordo com o músculo de interesse e compreendem, principalmente, forma e duração da onda, frequência de estimulação e intensidade do estímulo. Não há na literatura consenso quanto ao protocolo de estimulação.

Em geral, para a captação eletromiográfica do músculo bíceps femoral, são aplicados 5 estímulos com duração de 1 ms (Neziri, Andersen et al. 2010; Cogiamanian, Vergari et al. 2011). A forma da onda varia de acordo com o autor, podendo ser retangular ou quadrática. A frequência de estimulação equivale a 200 Hz (Cogiamanian, Vergari et al. 2011) ou a 250 Hz (Rhudy and France 2007). A intensidade do estímulo inicial e o incremento da intensidade dos estímulos subsequentes também variam de acordo com o autor. Neziri e colaboradores, por exemplo, partiram da intensidade de 1 mA e adotaram o incremento gradual de 0,5 mA (Neziri, Andersen et al. 2010). Outros estudos estabeleceram a intensidade inicial em 2 mA, com aumento equivalente a 1 mA (Dietz, Grillner et al. 2009; Bolliger, Trepp et al. 2010) ou ainda acréscimo progressivo de 2,5 mA, sem relato acerca da intensidade inicial da (Cogiamanian, Vergari et al. 2011).

O aumento gradual na intensidade tem como objetivo a busca do valor do limiar do RRP. Para que não ocorra a habituação ao estímulo, é imprescindível que a busca pelo limiar obedeça a intervalos randomizados de entrega. Os primeiros estudos sugeriam intervalos em torno de 60 segundos (Shahani and Young 1971). Atualmente, o tempo de espera entre um estímulo e outro reduziu, de modo que são aceitos 10-20 segundos (Cogiamanian, Vergari et al. 2011) ou até mesmo 8-12 segundos (Neziri, Andersen et al. 2010) de intervalo.

A estimulação elétrica deve ocorrer com o voluntário relaxado e sem aviso prévio ou qualquer outro aspecto que sugira o seu início como, por exemplo, o som da captação eletromiográfica. Essa precaução deve ser adotada na tentativa de prevenir que ocorram contrações musculares antecipatórias e, por consequência, alterações na configuração dos registros da resposta reflexa (Shahani and Young 1971).

Não há consenso em relação aos padrões para a aquisição e análise do RIII (Manresa, Hansen et al. 2010). Os parâmetros mais importantes para a quantificação desse reflexo são limiar, amplitude, latência e duração e limiar. A amplitude do RIII é usualmente mensurada pela média ou pico da captação eletromiográfica. A latência e a duração podem ser obtidas por meio da utilização de algoritmos de detecção (Staude, Flachenecker et al. 2001).

A definição do valor correspondente ao limiar do RIII varia consideravelmente na literatura. Apesar das diferentes metodologias empregadas, a maior acurácia é conseguida através de métodos padronizados que calculam, em geral, a relação da amplitude da resposta eletromiográfica entre um intervalo pré-estimulação e um intervalo de quantificação pós-estímulo (Manresa, Hansen et al. 2010).

O intervalo pré-estimulação representa uma janela de análise anterior à liberação do estímulo elétrico e usualmente corresponde a 60 ms. Nele, não há nem atividade reflexa nem atividade motora de modo que a captação eletromiográfica registrada reflete um período *baseline*. O intervalo de quantificação, por sua vez, tem sido definido por alguns autores como uma janela de 80-180 ms pós estimulação. Porém, a adoção de uma janela mais estreita, entre 90-150 ms, é mais efetiva em evitar a contaminação do componente RIII pelo baixo limiar do componente RII, que pode preceder 90 ms. Além disso, quando o intervalo entre a aplicação do estímulo e a contração muscular é abaixo de 150 ms é possível excluir a ocorrência de contração voluntária em flexão do joelho, porque esse tempo não é suficiente para envolver os centros supraespinais responsáveis pelo movimento voluntário (Rhudy and France 2007; France, Rhudy et al. 2009; Neziri, Andersen et al. 2010). Portanto, a detecção do RIII é obtida através da adoção de uma época de análise que abranja ao menos 210 ms de captação eletromiográfica.

De maneira geral, os autores utilizam uma época de análise fixa e consideram que a atividade reflexa tem seu início definido como o instante no qual a captação eletromiográfica excede a atividade do *baseline* em um valor específico e múltiplo do valor *baseline*, em desvio padrão (DP). Entretanto, não há consenso quanto ao valor múltiplo a ser adotado, de modo que a ocorrência do limiar é definida como uma média de respostas eletromiográficas (no intervalo de quantificação) que exceda a atividade pré-estimulação (período *baseline*) em pelo menos 1,5 DP (Rhudy and France 2007), 2,5 DP (Lidierth 1986; Hodges and Bui 1996) ou ainda 3 DP (Dietz, Grillner et al. 2009).

Recentemente, estudo definiu que a intensidade correspondente ao limiar do RIII equivale àquela responsável por fornecer três estímulos consecutivos de mesmo valor (Cogiamanian, Vergari et al. 2011). A escolha do método de detecção do RIII depende de questões de implementação, como método de complexidade e a capacidade de implementação em tempo real (Staude, Flachenecker et al. 2001). Tanto o método que utiliza valor de DP específico e múltiplo do valor *baseline* quanto o recentemente proposto por Cogiamanian e colaboradores tornam inviável a decisão pela ocorrência ou não do reflexo concomitantemente à coleta dos registros eletromiográficos.

No estudo de Neziri e colaboradores (2010) o limiar do RIII foi definido como a intensidade da estimulação elétrica capaz de elicitar, no intervalo de 90-150 ms, resposta eletromiográfica de pelo menos 20  $\mu$ V acompanhada por relato de dor (Neziri, Andersen et al. 2010). Essa definição do valor do limiar do RIII torna possível estabelecer, já no momento da

coleta, a intensidade a ser utilizada para o registro e caracterização dos parâmetros de interesse do RIII. Sugere-se que a liberação dos estímulos ocorra com intensidade equivalente a 120 % do valor do limiar do RIII (Rhudy and France 2007; Cogiamanian, Vergari et al. 2011).

### *3.2.2. Excitabilidade cortical*

A utilização de medidas neurofisiológicas para avaliação da excitabilidade do córtex cerebral fornece parâmetros importantes na avaliação da condução corticoespinal. Grande parte dos estudos que avaliam alterações no córtex motor utiliza a estimulação magnética de pulso único (EMT-p), mais especificamente características do limiar motor de repouso (LMR) e do potencial evocado motor (PEM). Além dessas medidas comumente utilizadas, a duração do período silente cortical (PSC); curvas de recrutamento do potencial evocado motor e medidas de inibição e facilitação intracortical também são passíveis de investigação (Rossini, Burke et al. 2015).

O LMR é um indicador que reflete tanto a excitabilidade da membrana dos neurônios corticoespinais e dos interneurônios que sobre eles se projetam (Nitsche, Cohen et al. 2008), quanto a excitabilidade dos motoneurônios da medula espinal e das junções neuromusculares (Kobayashi and Pascual-Leone 2003). Os estudos que utilizam o LMR definem essa medida como a menor intensidade de saída do estimulador capaz de elicitar respostas cujas amplitudes pico a pico correspondam a pelo menos 50 $\mu$ V, em pelo menos 5 de 10 tentativas (Pascual-Leone, Tormos et al. 1998)

O PEM, por sua vez, representa a ativação das fibras musculares das unidades motoras estimuladas, podendo ser representado por seu valor absoluto em milivolts (mV). Os registros de PEM podem ser utilizados como medida da integridade do trato corticoespinal e do grau de excitabilidade cortical. Sua amplitude pico a pico depende basicamente do músculo alvo e da intensidade do estímulo magnético oferecido, que deve ser superior ao LMR do músculo analisado.

O PSC se refere ao período de inibição do córtex cerebral após um PEM. Consiste de um período de “silêncio” do registro da atividade eletromiográfica do músculo avaliado após a liberação de um pulso único de estimulação magnética transcraniana na área de representação cortical (Rossini, Burke et al. 2015). A duração do PSC aumenta

proporcionalmente à medida que a intensidade de saída do estimulador é elevada (Kimiskidis, Papagiannopoulos et al. 2005). Os níveis de inibição intracortical (IIC) e de facilitação intracortical (FIC), fornecem informações sobre a atividade elétrica das vias eferentes do córtex motor primário e são mediadas por vias gabaérgicas e glutamatérgicas, respectivamente (Roy, Zewdie et al. 2011).

### 3.3. Neuroplasticidade

A ideia de plasticidade foi primeiramente descrita por Jerzy Konorski, em 1948 e Donald Hebb, 1949 (Sadowski 2008). Plasticidade é a capacidade do SNC de codificar experiências e aprender novos comportamentos. Através da plasticidade, os neurônios e os centros cerebrais se revelam susceptíveis a estímulos internos e externos, podendo armazenar informações importantes e promover alterações bioquímicas e morfológicas, mesmo depois de cessado o estímulo.

A plasticidade, contudo, pode ocorrer de maneiras distintas e manifesta-se, por exemplo, por meio da reorganização funcional das estruturas nervosas (Nardone, Höller et al. 2013; Filli and Schwab 2015; Sammons and Keck 2015) e pela formação de novas conexões sinápticas ou alteração da eficácia sináptica preexistente (Citri and Malenka 2008). Os mecanismos neuroplásticos também ocorrem de diferentes formas, dentre elas destacam-se: o potencial de longa duração (LTP, do inglês *long-term potentiation*) e a depressão de longa duração (LTD, do inglês *long-term depression*). O LTP induz um aumento da eficácia da transmissão sináptica. A LTD, por sua vez, é o processo oposto e promove um decréscimo da eficácia da transmissão sináptica.

Tanto o LTP quanto a LTD dependem da liberação de glutamato e da concentração de cálcio no meio intracelular. O glutamato é liberado e se liga aos receptores de AMPA (alfa-Amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol Propiônico) e NMDA (N-metil D-Aspartato), incorporados na membrana pós-sináptica. No LTP ocorre aumento da concentração de cálcio na membrana pós-sináptica e ativação das proteínas quinases, resultando em aumento da eficácia das conexões através de uma maior ativação da quantidade de receptores AMPA. Já na LTD se observa uma menor concentração de cálcio e a ativação das fosfatases, resultando em uma diminuição da eficácia sináptica (Thickbroom 2007; Sadowski 2008). Assim LTP e LTD fornecem a base para a maioria dos modelos de aprendizagem e de memória, bem como

para o desenvolvimento de resposta seletiva e mapas corticais, processos essenciais para a promoção da reabilitação neurológica (Abbott and Nelson 2000).

Atualmente, as teorias de reabilitação se baseiam na compreensão de como as atividades comportamentais e a modulação da plasticidade neural promovem a “recuperação neurológica” (Feng, Bowden et al. 2013). Nesse contexto, estudos que investiguem mecanismos envolvidos na plasticidade sináptica de pacientes neurológicos e estratégias terapêuticas a serem utilizadas na reabilitação dessa população são fundamentais e repercutem no avanço da neurociência e da saúde. Contudo, pesquisas envolvendo a plasticidade neural em indivíduos saudáveis são previamente necessárias à compreensão do que ocorre no SNC na ausência de lesão e, por conseguinte, implicam em uma melhor elucidação do processo terapêutico de pacientes que sofreram lesões neurológicas. Esse aspecto é ainda mais relevante quando se considera a teoria da metaplasticidade.

O termo metaplasticidade pode ser compreendido como a plasticidade da plasticidade sináptica (Abraham and Bear 1996). De acordo com essa teoria, o limiar para atividade sináptica é dinâmico e a plasticidade das conexões neuronais pode ser modulada de acordo com o nível de atividade prévia. Mais especificamente, a plasticidade sináptica obtida através do uso isolado ou combinado de estratégias neuromodulatórias é o resultado do controle homeostático da própria plasticidade sináptica. A tentativa de compreender a metaplasticidade e estabelecer associações ideais de técnicas neuromodulatórias tem levado ao desenvolvimento de estudos que utilizam diferentes estratégias de modulação da excitabilidade do SNC, ganhos comportamentais e clínicos subsequentes (Feng, Bowden et al. 2013).

Dentre as técnicas de indução de plasticidade recentemente propostas, destacam-se o exercício físico e as estimulações não invasivas do sistema nervoso central. Os efeitos neuromodulatórios decorrente da utilização dessas técnicas advêm de mecanismos de ação distintos e dependem dos parâmetros utilizados, podendo resultar na facilitação ou na inibição da excitabilidade do SNC. Assim sendo, as sessões a seguir tem como objetivo prover maiores detalhes sobre a utilização do exercício físico e de técnicas de estimulação não invasiva do SNC.

### 3.4 Estimulações não invasivas do sistema nervoso central

A utilização de estimulações não invasivas em estudos envolvendo seres humanos está embasada no potencial dessas ferramentas em modular a excitabilidade e promover plasticidade (Flöel 2014). A revisão de literatura em tela tem como proposta a investigação dos aspectos mais relevantes de duas modalidades de estimulações não invasivas do SNC: a estimulação transcutânea medular por corrente contínua (ETMCC) e a estimulação magnética transcraniana (EMT).

#### 3.4.1 ETMCC

Os estudos iniciais de Priori (Priori 2003) e Nitsche (Nitsche and Paulus 2000; Nitsche, Liebetanz et al. 2003) levaram ao desenvolvimento de uma técnica conhecida como estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC). Os resultados promissores e seguros oriundos da aplicação da ETCC possibilitaram, nos últimos anos, a elaboração de novas perspectivas de avaliação e tratamento utilizando a corrente contínua (Lamy, Ho et al. 2012). Assim, a oportunidade de utilização da corrente contínua para modular o SNC foi expandida por meio da estimulação transcutânea não invasiva da medula espinal. Inicialmente proposta por Cogiamanian e colaboradores (Cogiamanian, Vergari et al. 2008), a técnica de estimulação transcutânea medular por corrente contínua (ETMCC) se mostra promissora no cenário da neurociência (Cogiamanian, Vergari et al. 2008; Winkler, Hering et al. 2010).

#### Conceito

A ETMCC é uma ferramenta indolor capaz de induzir alterações, por até 60 minutos, na eficácia das sinapses das fibras aferentes Ia com seus motoneurônios (fuso primário), sendo, portanto, uma valiosa ferramenta para modular as vias motoras (Winkler, Hering et al. 2010). Além disso, a ETMCC é capaz de eliciar efeitos duradouros na transmissão central de sinais nociceptivos, por meio da modulação das vias ascendentes da medula (Cogiamanian, Vergari et al. 2011). Esses achados sugerem que a utilização dessa técnica afeta as excitabilidades motora e somatossensorial da medula espinal, modulando tanto os potenciais evocados motores quanto a tolerância à dor (Truini, Vergari et al. 2011).

Ter uma técnica de modulação da medula espinal auxilia na compreensão da fisiologia espinal na ausência de lesão do SNC. Além disso, dado que o cérebro e a medula espinal interagem através de projeções ascendentes e descendentes e que a ETMCC pode modular

atividades espinais (Priori, Ciocca et al. 2014), os dados disponíveis sugerem que a ETMCC pode ser utilizada para favorecer a melhora clínica de pacientes com desordens neurológicas (Hubli, Dietz et al. 2013), sem a necessidade de procedimentos invasivos. Assim sendo, a ETMCC se tornou uma ferramenta promissora para neurocientistas experimentais e clínicos.

A ETMCC é uma técnica segura e capaz de promover a plasticidade do sistema nervoso central, proporcionando uma estratégia de reabilitação em pacientes neurológicos e com síndromes dolorosas (Bocci, Marceglia et al. 2015). Existem três modalidades para a sua aplicação: ETMCC anódica, ETMCC catódica e ETMCC *sham*.

Nos dois primeiros casos, a diferença entre as modalidades se fundamenta na polaridade da corrente aplicada. Portanto, os efeitos subsequentes na atividade neuronal dependem das alterações no potencial de membrana das células nervosas, ou seja, do aumento ou diminuição da probabilidade de ocorrência do disparo neuronal. Dessa forma, a modalidade escolhida deve considerar o efeito pretendido sobre a excitabilidade do tecido alvo.

A ETMCC *sham* (modelo de estimulação fictício) é uma modalidade muito utilizada em estudos controlados. Nela, o tempo de estimulação é apenas o necessário para produzir as sensações iniciais de uma estimulação real (por exemplo: formigamento e prurido). Assim, apesar dos indivíduos perceberem o procedimento como estimulação ativa, não há a implementação de efeitos biológicos (Nitsche, Cohen et al. 2008; Winkler, Hering et al. 2010).

### **Mecanismo de ação**

Apesar da distância entre a medula espinal e a superfície da pele, as alterações induzidas pela ETMCC são possíveis devido ao fluxo de corrente dentro do canal vertebral, através dos espaços intervertebrais (Priori, Ciocca et al. 2014). Considera-se que as alterações plásticas induzidas pela ETMCC na excitabilidade da medula espinal ocorram durante a estimulação (*online*) e após o seu término (*offline*). A aplicação dessa técnica influencia a eficácia sináptica, induzindo alterações duradouras na transmissão das informações dos neurônios espinais (Winkler, Hering et al. 2010; Lamy, Ho et al. 2012).

No que concerne à polaridade da corrente, é válido ressaltar que, em nível medular, a polaridade catódica produz uma despolarização (ativação dos neurônios), enquanto a estimulação anódica resulta em uma hiperpolarização axônica (depressão da atividade

neuronal) (Grecco 2015). Portanto a ETCC e a ETMCC têm consequências opostas sobre a excitabilidade do SNC. Uma possível explicação para esse fato envolve diferenças anatômicas que influenciam no campo elétrico e incluem, por exemplo, a orientação das fibras neurais, a anatomia de estruturas circundantes na medula espinhal, quando comparado com o córtex e a distância intereletrodo (Perrotta, Bolla et al. 2015).

Os efeitos da aplicação da ETMCC sobre a porção torácica da medula parecem ter influência duradoura sobre o sistema somatossensorial e a condução da dor (Cogiamanian, Vergari et al. 2008; Cogiamanian, Vergari et al. 2011; Truini, Vergari et al. 2011). A aplicação do campo elétrico modula os canais de cálcio voltagem-dependente dos neurônios motores da coluna vertebral, modificando a entrada de cálcio no motoneurônio e alterando a sua excitabilidade (Hounsgaard and Kiehn 1993).

Como consequência, o tecido alvo polarizado sofre modificação na sua atividade neuronal espontânea, por hipo ou hiperpolarização do potencial de repouso da membrana (Purpura and McMurtry 1965). Essas alterações podem ser baseadas na aplicação dos mecanismos similares ao LTP e LTD (Sadowski 2008) na população neuronal espinal, explicando a indução das alterações plásticas nos circuitos espinais (Winkler, Hering et al. 2010).

Sugere-se que as alterações no potencial de membrana associadas às mudanças transsinápticas (Eccles, Fatt et al. 1954) produzidas pela ETMCC estejam relacionadas à influência dessa técnica sobre neurotransmissores envolvidos nas sinapses glutamatérgicas, GABAérgicas e glicinérgica e, por consequência, à plasticidade da medula espinhal (Bocci, Marceglia et al. 2015). Vários neurotransmissores liberados por fibras ascendentes e descendentes, assim como interneurônios espinais podem modular, por exemplo, a atividade da resposta reflexa.

Essa modulação pode estar relacionada à alteração na concentração local dessas moléculas (Cogiamanian, Vergari et al. 2008) e ou à transmissão espinal da informação pela modulação do nível de atividade dos circuitos interneuronais espinais (Winkler, Hering et al. 2010). O efeito da ETMCC nas vias ascendentes nociceptivas pode ocorrer por ativação direta de interneurônios segmentares ou pela mediação na transmissão na coluna dorsal (Grecco 2015). Alternativamente, a ETMCC pode ser capaz de ativar alças supraespinais através do tronco encefálico ou sistemas talamocorticais, proporcionando assim alteração sobre as vias ascendentes e descendentes (Cogiamanian, Vergari et al. 2011).

Além da sua capacidade em modular a progressão de informações sensoriais ou nociceptivas ao longo da medula espinal, a ETMCC também pode modular a atividade em vias motoras (Lamy, Ho et al. 2012; Bocci, Marceglia et al. 2015). O estudo da influência da ETMCC nas vias descendentes da medula é escasso e a forma como essa técnica age sobre o sistema corticoespinal permanece hipotética. Como recentemente demonstrado em animais (Ahmed 2013), a ETMCC catódica pode amplificar a liberação de glutamato a nível medular.

Outra possibilidade é que as propriedades condutoras do trato corticoespinal sejam influenciadas, por exemplo, pela diminuição ou aumento do número de axônios que efetuam um potencial de ação ou ainda que as modalidades catódica e anódica possam atuar por meio de diferentes circuitos (Bocci, Marceglia et al. 2015). Os efeitos sobre a célula nervosa exposta a um campo elétrico dependem de algumas questões. A alteração da excitabilidade da membrana neuronal depende de como as fibras da medula estão espacialmente orientadas em relação ao campo elétrico (Terzuolo and Bullock 1956). Além disso, a influência do campo elétrico está relacionada às propriedades neuroanatômicas e neurofisiológicas na estrutura da medula espinal (Ellaway, Catley et al. 2007).

A modulação da excitabilidade espinal desencadeada pela ETMCC promove a recuperação funcional pós lesão, através da facilitação do recrutamento de motoneurônio inativos e do aumento da interação entre os circuitos neuronais funcionais (Grecco 2015). Portanto, os resultados obtidos por essa técnica incitam maiores investigações e propiciam o estudo de uma abordagem promissora para o tratamento de disfunções da medula espinal do sistema corticoespinal e, possivelmente, desordens cerebrais (Bocci, Marceglia et al. 2015).

### **Crítérios de segurança**

Estudo prévio foi conduzido com o intuito de verificar se a aplicação da técnica alterou os níveis séricos de um marcador biológico de dano neuronal (Cogiamanian, Vergari et al. 2008). Os resultados demonstraram que a ETMCC não foi capaz de produzir lesão neuronal, nem durante nem após o período de estimulação.

Todavia, a literatura carece de estudos que investiguem especificamente os parâmetros de segurança da ETMCC. Dessa forma, os artigos já publicados conduzem seus protocolos tendo por parâmetro os valores preconizados para a aplicação da ETCC. Nesse aspecto, dois limites de segurança são relevantes: a densidade de corrente ( $\text{mA}/\text{cm}^2$ ) e densidade de carga ( $\text{C}/\text{cm}^2$ ).

Entende-se por densidade de corrente o valor resultante da relação entre a intensidade da corrente e a área do eletrodo. Portanto, essa é uma característica muito importante e deve ser considerada em todas as sessões de ETMCC. A densidade de carga, por sua vez, reflete a relação entre a intensidade da corrente, o tempo de aplicação e a área do eletrodo. Estudos em animais demonstram que densidades de correntes menores que 25 mA/cm<sup>2</sup>, mesmo quando aplicadas por horas, não são capazes de produzir dano tecidual (McCreery, Agnew et al. 1990). No que se refere à densidade de carga, são necessário ao menos 216 C/cm<sup>2</sup> para produzir lesão tecidual (Yuen, Agnew et al. 1981)

Notadamente, os protocolos de estimulação comumente utilizados estão consideravelmente abaixo desses limites de segurança, de modo que exceto por prurido, formigamento e vermelhidão sob os locais de eletrodo, por exemplo, não há relato de efeito adverso prejudicial decorrente da aplicação da ETMCC.

### **Evidência das repercussões medulares e corticais da aplicação da ETMCC.**

Protocolos de ETMCC (Tabela 1) são utilizados basicamente para fins investigativos (Cogiamanian, Vergari et al. 2008). Até o presente momento apenas um estudo avaliou o emprego terapêutico dessa técnica em pacientes neurológicos (Hubli, Dietz et al. 2013). De modo geral, os efeitos decorrentes da sua aplicação dependem da polaridade da corrente e de aspectos como: duração da estimulação, características dos eletrodos, intensidade e densidade da corrente.

As evidências sugerem que a ETMCC anódica influencie a transmissão das informações aferentes nociceptivas (Cogiamanian, Vergari et al. 2008; Truini, Vergari et al. 2011; Meyer-Frießem, Haag et al. 2015), podendo reduzir o componente doloroso (RIII) do reflexo de retirada da perna (Cogiamanian, Vergari et al. 2011). Esse efeito sobre o índice de dor pode ser observado mesmo após o término da estimulação (Meyer-Frießem, Haag et al. 2015).

Os resultados acerca dos efeitos da ETMCC sobre a condução nociceptiva são provenientes de estudos randomizados, *crossover* e duplo-cegos, cujas amostras variaram de 10 a 17 indivíduos. Os efeitos *offline* da ETMCC sobre o índice de dor passados 60 minutos da aplicação da técnica é proveniente de um estudo transversal com 24 indivíduos (Meyer-Frießem, Haag et al. 2015). Em relação a esse último estudo, faz-se necessário a abordagem de algumas questões metodológicas importantes como, por exemplo, a existência de *dubiez*

quanto ao processo de randomização para a distribuição dos 24 indivíduos nos grupos *sham* e controle e a ausência de cegamento dos pesquisadores do estudo quanto às modalidades da ETMCC. Desse modo, a duração do efeito da aplicação da ETMCC ainda é incerta.

Bocci e colaboradores (2015) demonstraram que a aplicação da ETMCC tem efeito sobre as conexões neuronais corticomotoras 30 minutos após o término da estimulação. Os resultados desse estudo demonstraram que a modalidade anódica é capaz de aumentar significativamente o LMR, ao passo que a estimulação catódica pode aumentar a área do potencial evocado motor (Bocci, Marceglia et al. 2015). A pesquisa do grupo italiano, tem o mérito de ser pioneira quanto aos efeitos corticomotores e iniciar uma nova perspectiva para abordagens utilizando esta técnica em condições neurológicas caracterizadas por disfunção da medula espinal e corticoespinais. Todavia, a duração dos efeitos da ETMCC é novamente questionada por se tratar de estudo no qual apenas os voluntários não tinham consciência da polaridade utilizada nas sessões. Esse aspecto ratifica a necessidade de estudos com maior poder metodológico para determinar a janela pós-aplicação da ETMCC na qual os efeitos da técnica ainda estão presentes.

Embora as mudanças dos parâmetros neurofisiológicos possam ser observadas na literatura, elas não conduzem necessariamente a melhorias clínicas. Apesar disso, a investigação dos benefícios da ETMCC em pacientes neurológicos espásticos deve ser encarada como uma perspectiva promissora (Winkler, Hering et al. 2010). Nesse contexto, estudo pioneiro (Hubli, Dietz et al. 2013) foi conduzido com o intuito de avaliar a excitabilidade dos circuitos neuronais de 17 indivíduos saudáveis e de 17 pacientes lesionados medulares, imediatamente e 20 minutos após a aplicação da ETMCC anódica, catódica, *sham* e do exercício físico. Os autores encontraram que a atividade reflexa espinal aumenta após a aplicação da ETMCC anódica. Contudo, os resultados desse estudo devem ser encarados com cautela posto que houve heterogeneidade quanto ao nível de lesão dos pacientes (C3-T6).

Além disso, por questões de tempo e razões técnicas, o grupo suíço não foi capaz de aplicar todas as condições de intervenção em todos os pacientes avaliados e a reavaliação após 20 minutos do término da intervenção só foi executada em alguns casos. Adicionalmente, assim como no estudo de Meyer-Frießem, não foi mencionado o processo de randomização e a condução da pesquisa se deu com cegamento apenas dos pacientes.

Conjuntamente, as evidências da aplicação da ETMCC demonstram a necessidade de maiores esclarecimentos a respeito do seu efeito sobre as repercussões medulares e corticais.

Ademais, a eficácia dessa técnica precisa ser demonstrada por meio de estudos com melhor delineamento metodológico, de modo a respaldar a utilização dessa ferramenta na população neurológica.

**Tabela 1.** Ensaios clínicos que investigaram as repercussões medulares do uso da estimulação transcutânea medular por corrente contínua (ETMCC) em indivíduos saudáveis e em pacientes neurológicos.

Estudo	População	Intervenção	Montagem da ETMCC	Parâmetros (ETMCC ativa)	Desfecho	Conclusão
Cogiamanian <i>et al.</i> , 2008	12 saudáveis	Anódica/ catódica/ <i>sham</i>	EA: T10 ER: ombro direito	2,5 mA; 15 min; AEA = 35 cm <sup>2</sup>	PES	ETMCC anódica diminuiu o componente P30, enquanto a catódica, demonstrou tendência a aumentá-lo. A estimulação <i>sham</i> não teve efeito.
Winkler <i>et al.</i> , 2010	10 saudáveis	Anódica/ catódica/ <i>sham</i>	EA: T11 ER: ombro direito	2,5 mA; 15 min; AEA = 40 cm <sup>2</sup>	Reflexo-H; razão Hmáx/Máx; DH	ETMCC anódica aumentou H e diminuiu DH, enquanto a catódica apresentou efeito inverso. Razão H/M não foi influenciada.
Cogiamanian <i>et al.</i> , 2011	11 saudáveis	Anódica/ <i>Sham</i>	EA: T10 ER: ombro direito	2 mA; 15 min; AEA = 35 cm <sup>2</sup>	Reflexo-H; RRP	ETMCC anódica reduziu área total do RRP, sem efeito no seu limiar e latência. Reflexo H não foi alterado.
Truini <i>et al.</i> , 2011	20 saudáveis	Anódica/ catódica	EA: T10 ER: ombro direito	2,5 mA; 20 min; AEA = 35 cm <sup>2</sup>	PEL tolerância à dor	ETMCC anódica reduziu amplitude do PEL e aumentou a tolerância à dor, sem alteração na latência e limiar. Ausência de efeito para a ETMCC catódica.
Lamy <i>et al.</i> , 2012	17 saudáveis	Anódica/ catódica/ <i>sham</i>	EA T11 ER: ombro direito	2,5 mA; 15 min; AEA = 35 cm <sup>2</sup>	Reflexo-H; onda M	ETMCC anódica desviou para a esquerda da curva de recrutamento do reflexo H, sem alterar a amplitude da onda M. Ausência de efeito para

						ETMCC catódica e <i>sham</i> .
Hubli <i>et al.</i> , 2013	17 saudáveis, 17 lesionados medulares	Anódica/ catódica/ <i>sham</i> ou locomoção	EA: T11-T12 ER: ombro esquerdo	2,5 mA; 20 min; AEA = 45 cm <sup>2</sup>	Reflexo RRP	A ETMCC anódica aumentou a amplitude do reflexo espinal. ETMCC anódica e locomoção diminuíram o limiar do reflexo.
Bocci <i>et al.</i> , 2015	14 saudáveis	Anódica/ catódica	EA: T10 ER: ombro direito	2,5 mA; 20 min; AEA = 35 cm <sup>2</sup>	Reflexo H; LMR e PEM dos membros superiores e inferiores.	Membros superiores: ETMCC anódica e catódica não alterou desfechos. Membros inferiores: ETMCC anódica aumentou LMR, sem efeitos para área e latência do PEM. ETMCC catódica aumentou área do PEM, sem afetar e latência do PEM.
Meyer- Frießema <i>et al.</i> , 2015	24 saudáveis	Anódica/ <i>Sham</i>	EA: T11 ER: ombro esquerdo	2,5 mA; 15 min; AEA = 35 cm <sup>2</sup>	Limiar elétrico e mecânico de dor; sensibilidade elétrica e mecânica de dor	ETMCC anódica reduziu sensibilidade ao estímulo doloroso, por pelo menos 1 hora.
Perrota <i>et al.</i> , 2015	10 saudáveis	Anódica/ catódica/ <i>sham</i>	EA: T10 ER: ombro direito	2,5 mA; 15 min; AEA = 35 cm <sup>2</sup>	RRP	ETMCC anódica reduziu RRP, a curto e a longo prazo.

*Sham*: estimulação fictícia. EA: eletrodo ativo. ER: eletrodo referência. T10: décima vértebra torácica. T11: décima primeira vértebra torácica. T11-T12: espaço intervertebral entre a décima primeira e décima segunda vértebra torácica. ETMCC: estimulação transcutânea medular por corrente contínua. Min: minutos. AEA: área de estimulação ativa. PES: Potencial evocado somatossensorial. P30: componente cervicomedular dos potenciais evocados somatossensoriais do nervo tibial posterior. Reflexo H: reflexo de Hoffman. Hmáx: máxima amplitude do reflexo H. Mmáx: máxima amplitude da onda M. DH: depressão homossináptica. RRP: reflexo de retirada da perna. PEL: Potencial evocado por laser. PEM: potencial evocado motor. LMR: limiar motor de repouso.

### 3.4.2 EMT

A literatura sobre a estimulação magnética já traz evidências, por meio das repercussões corticais, do seu potencial terapêutico em aspectos motores, cognitivos e sensoriais (Lefaucheur, André-Obadia et al. 2014). Contudo, o córtex cerebral exerce controle sobre a medula e, por isso, tem sido sugerido que a modulação supraespinal desempenha um importante papel na indução da plasticidade medular, mecanismo relevante para a recuperação de pacientes que sofreram lesões no SNC (Fujiwara, Tsuji et al. 2011). Apesar disso, são raros os estudos que investigaram as repercussões medulares da aplicação da EMT.

#### **Conceitos**

A estimulação magnética transcraniana é uma ferramenta não invasiva e segura capaz de induzir um campo elétrico no tecido neural, podendo aumentar ou diminuir a excitabilidade do córtex. Os efeitos da EMT se espalham transsinápticamente e resultam na propagação da atividade neuronal para áreas corticais e subcorticais (Rossini, Burke et al. 2015). Portanto, a descarga resultante da aplicação da EMT no córtex motor percorre o trato corticoespinal e nervos motores periféricos ocasionando respostas musculares contralaterais, denominadas potenciais evocados motores – PEM (Conforto, Marie et al. 2003). O local do escalpe no qual a EMT evoca respostas de amplitudes máximas e com maior facilidade em determinado músculo alvo é considerado o local preferencial, ou “*hot spot*” para a estimulação desse músculo.

Há diferentes modalidades para a aplicação da EMT, sendo elas: a EMT de pulso único (EMT-p), a EMT de pulso pareado (EMT-pp) e a EMT de pulso repetitivo, a alta ou a baixa frequência de estimulação (EMTr).

Tanto a EMT-p quanto a EMT-pp permitem a avaliação da excitabilidade cortical. A EMT-p avalia valores de limiar motor (ativo ou em repouso) através da liberação de estímulos magnéticos únicos. No caso da EMT-pp, pares de estímulos são aplicados a intervalos interestímulos curtos e pré definidos, por meio da mesma bobina de estimulação e na mesma área cortical ou através de duas bobinas diferentes em áreas corticais distintas (Groppa, Oliviero et al. 2012). O primeiro estímulo, geralmente, é denominado condicionante e aplicado em intensidade sublimiar, enquanto que o segundo (estímulo teste) é deferido em intensidade supralimiar. A depender do intervalo entre os estímulos do par, a EMT pode repercutir em efeitos intracorticais inibitórios (inibição intracortical - IIC) ou facilitatórios

(facilitação intracortical - FIC) (Vacherot, Attarian et al. 2010). Esses fenômenos estão associados a mecanismos mediados por vias gabaérgicas e glutamatérgicas e fornecem informações sobre a atividade elétrica eferente do córtex motor primário - M1 (Roy, Zewdie et al. 2011).

A EMTr é empregada com finalidade terapêutica. Nela, a intensidade de saída dos estímulos é fixada e trens de pulsos são aplicados a uma determinada frequência sobre a área de interesse. A modulação da excitabilidade cortical é uma consequência direta e depende dos parâmetros empregados. Essa modalidade é capaz de promover uma mudança da excitabilidade corticomotora, modificando a atividade das projeções corticoespinais e resultando em alteração da excitabilidade segmentar espinal (Belci, Catley et al. 2004).

Protocolos de EMTr são amplamente utilizados para testar relações cérebro-comportamento. Eles são tipicamente administrados em repouso, e os efeitos resultantes sobre o desempenho de tarefas e ou sobre a atividade do cérebro são posteriormente avaliados (Gillebert and Mantini 2013). Os efeitos advindos de sua aplicação são dependentes da frequência através da qual a EMTr é aplicada, bem como do local de estimulação e do correto posicionamento da bobina (Groppa, Oliviero et al. 2012; Rossini, Burke et al. 2015).

Evidencia-se que a aplicação de baixas frequências de estimulação têm como resultado o decaimento da excitabilidade do córtex e altas frequências, por sua vez, ocasionam o efeito oposto. Inicialmente, se considerava como EMTr de baixas e altas frequências aquelas empregadas, respectivamente, a taxas  $\leq 1$  Hz e  $> 1$  Hz (Conforto, Marie et al. 2003). Posteriormente, foi definido que a EMTr de alta frequência ocorre quando a estimulação é entregue a valores  $\geq 5$  Hz (Sasaki, Mizutani et al. 2013), adotando-se como incertos os efeitos do intervalo de frequência de 1 a 5 Hz.

Estudo prévio comparou os efeitos e a reprodutibilidade da aplicação da EMTr nas frequências de 1, 10 e 20 Hz (Maeda, Keenan et al. 2000). Os resultados demonstraram supressão do PEM após a estimulação na frequência de 1 Hz. Já a facilitação do mesmo parâmetro de excitabilidade cortical foi significativa quando a taxa de aplicação correspondeu a 20 Hz, não sendo observada após 10 Hz. Além disso, os autores concluíram que somente os efeitos decorrentes da aplicação de 1 e de 20 Hz são reprodutíveis.

Em 2009, Rossi e colaboradores publicaram um *Guideline* no qual demonstrando que os estudos que utilizavam protocolos convencionais de EMTr (baixa frequência: 0.9 e 1 Hz, alta frequência: 5–25 Hz), produziram efeitos pós estimulação (quando presentes) na direção

esperada, com facilitação prevalecendo após altas frequências, e supressão predominando após baixas (Rossi, Hallett et al. 2009).

Conjuntamente à frequência de estimulação, outros aspectos ponderados são o intervalo entre os trens de pulso, a quantidade de pulsos por trem e a intensidade de saída do estimulador. Considerando a aplicação em pacientes espásticos, o protocolo habitualmente empregado para aplicação da EMTr de alta frequência consiste na entrega de *burst* de 2 segundos em uma taxa de 20 Hz (40 pulsos/trem) com um intervalo entre os trens de 28 segundos, perfazendo um total de 1800 pulsos (Penalva, Opisso et al. 2010). Em contrapartida, a administração da EMTr de baixa frequência sobre a mesma área de interesse é comumente aplicada utilizando-se 1 Hz e um total de 1500 pulsos (Valle, Dionisio et al. 2007). Em ambos os casos a intensidade de saída do estimulador equivale a 90% do LMR.

As áreas corticais utilizadas para a aplicação da EMT variam e, fundamentalmente, dependem do objetivo preconizado. Portanto, os locais de aplicação são escolhidos de acordo com o circuito anatomofuncional de interesse. Os resultados satisfatórios de EMTr abrangem pacientes com acidente vascular encefálico (Lefaucheur, André-Obadia et al. 2014), doença de parkinson (Elahi, Elahi et al. 2009), lesão medular (Nardone, Höller et al. 2014), depressão (Lefaucheur, André-Obadia et al. 2014) e transtornos psiquiátricos e cognitivos (Sandrini, Umiltà et al. 2011).

Para a aplicação da EMTr, a marcação do local de estimulação é iniciada pelo sistema internacional 10-20 para posicionamento de eletrodos (Jasper 1958), que no caso do córtex motor primário, é obtido através da colocação da superfície plana da bobina no ponto C3/C4. A bobina deve ser posicionada com sua demarcação anterior direcionada para a porção ventral do crânio e em angulação tangencial (45°) ao plano sagital. Em seguida, o local ótimo de estimulação é conseguido por meio da localização do *hotspot* do músculo de interesse (Groppa, Oliviero et al. 2012)

### **Mecanismo de ação**

A geração dos pulsos necessários para produzir estímulos intracranianos é obtida por meio de um circuito composto por um gerador de pulsos e uma bobina, conectada a um capacitor e posicionada sobre o escalpe. A ativação do circuito gera um pulso de corrente que percorre rapidamente a bobina (Conforto, Marie et al. 2003).

A passagem da corrente elétrica alternada, rápida e potente, através da bobina de cobre é capaz de gerar um campo magnético perpendicular e variável que penetra o couro cabeludo

e o crânio, chegando ao cérebro com atenuação insignificante (Antal and Paulus 2010; Lefaucheur, André-Obadia et al. 2014). Esse campo magnético induz, no tecido nervoso, uma corrente iônica secundária, focal e capaz de gerar potenciais de ação suficientes para alterar o ambiente elétrico e despolarizar neurônios que estão em uma orientação apropriada (Wassermann and Zimmermann 2012). O grau de eficácia da densidade de corrente gerada depende de muitos parâmetros físicos e biológicos, tais como: o tipo e orientação da bobina; a distância entre a bobina e o cérebro; a forma de onda magnética; a intensidade, a frequência e o padrão da estimulação; a orientação das linhas de corrente no cérebro e os elementos neurais excitáveis (Lefaucheur, André-Obadia et al. 2014).

A ativação do trato corticoespinal é capaz de modular a excitabilidade do SNC e possibilita a utilização da EMTr como uma estratégia terapêutica em potencial. Em geral, a intensidade corresponde a 1,5 – 2,5 Tesla e é atingida em cerca de 100  $\mu$ s (Conforto, Marie et al. 2003). A vantagem na utilização de campos magnéticos consiste na pouca significância do crânio como barreira para a estimulação (Williams, Imamura et al. 2009). Desse modo, a profundidade de penetração do campo magnético no tecido cerebral é de aproximadamente 1,5 – 2 cm abaixo do crânio, o que permite que estruturas profundas possam ser indiretamente estimuladas através das conexões das redes neurais (Passard, Attal et al. 2007).

Quando pulsos de EMTr são administrados em M1 com intensidades de estimulação gradualmente maiores, um número igualmente crescente de descargas no trato corticoespinal é obtido. Cada descarga corticoespinal induz a liberação de glutamato nas sinapses cortico-motoneurais, levando a despolarização da membrana da célula pós sináptica. As liberações de glutamato decorrentes de cada descarga obedecem a lei da somação temporal e espacial. Desta forma, caso sejam fortes o suficiente para exceder o limiar requerido, elas desencadeiam potenciais de ação nos motoneurônios espinais. Os potenciais de ação, por sua vez, se propagam ao longo dos axônios motores periféricos e induzem a resposta motora.

Evidências apontam que os efeitos da EMTr dependem da atividade dos receptores NMDA, envolvendo mecanismos de transmissão sináptica semelhantes ao LTP e LTD (Ridding and Ziemann 2010), e explicando os efeitos oriundos da EMTr de alta (*LTP-like*) e de baixa (*LTD-like*) frequência (Kobayashi and Pascual-Leone 2003). A força da informação cortical descendente e a excitabilidade local dos neurônios motores espinais determinam a eficácia da excitação transsináptica (córtex-motoneurônio).

## **Crítérios de segurança**

Uma extensa revisão sobre a segurança EMT foi publicada por estudiosos do tema, em nome da Federação Internacional de Neurofisiologia Clínica (Rossi, Hallett et al. 2009). O relatório dos autores fornece diretrizes detalhadas e abrange questões de segurança relativas à modalidade de pulso simples e ao modelo de estimulação repetitiva. Além disso, os aspectos de segurança consideram indivíduos saudáveis e pacientes.

Apesar da variante de pulso único ser resguardada de riscos significantes, uma breve lista de verificações de segurança deve ser usada para selecionar os indivíduos que podem efetivamente ser submetidos à estimulação (Rossi, Hallett et al. 2011). Nela, estão presentes aspectos como: história de convulsão ou síncope, acometimento por doenças cerebrais, utilização de medicamentos que alteram a atividade cortical, presença de dispositivos biomédicos implantados e gravidez. Com a exceção dos dispositivos implantados, todas as outras condições devem ser consideradas contraindicações relativas e o risco-benefício do procedimento precisa ser cuidadosamente considerado (Groppa, Oliviero et al. 2012).

A literatura aponta que o evento adverso mais sério e possivelmente relacionado à EMT é a convulsão. Foram poucos os casos dentre os indivíduos avaliados e, quando citados, ocorreram durante a EMT repetitiva (Rossi, Hallett et al. 2009). O risco de indução de crise convulsiva durante a aplicação de EMT de pulso único é ainda mais baixo. Além da convulsão, a literatura cita a síncope, afirmando que esta opção é mais provável de ocorrer durante a investigação com a EMT. Todavia, a síncope também é um evento raro. Nenhum estudo sistemático acessou as evidências relativas à incidência desses dois fenômenos durante a estimulação por EMT (Groppa, Oliviero et al. 2012).

A equipe de pesquisa do Laboratório de Neurociências Aplicada, não inclui em seus estudos indivíduos que apresentem pelo menos uma das contraindicações levantadas pela literatura, mesmo quando essas são consideradas relativas. Além disso, todos os estudos realizados estão em consonância com parâmetros de estimulação seguros (Chen, Classen et al. 1997; Wassermann and Zimmermann 2012)

## **Evidência das repercussões medulares da aplicação da EMTr**

É extensa a literatura sobre os efeitos corticais da utilização da EMTr (Lefaucheur, André-Obadia et al. 2014). Contudo, poucos são os estudos que investigaram se a modulação supraespinal é capaz de repercutir em alterações medulares (Tabela 2).

Em 2001, pesquisa conduzida com EMTr baixa intensidade (1 Hz) avaliou os efeitos da aplicação dessa técnica no que diz respeito ao PEM e ao reflexo H do músculo flexor radial do carpo. Os resultados demonstraram que, embora o PEM possa ser suprimido, o reflexo H permanece inalterado (Touge, Gerschlager et al. 2001). Se descartados os efeitos pré-sinápticos sobre o reflexo H, a explicação mais simples deste resultado é que as mudanças na amplitude do PEM não ocorrem devido a efeitos diretos sobre a excitabilidade dos motoneurones medulares. De inferência, provavelmente, a supressão do PEM ocorreu a nível cortical. Contudo, a ausência de resultados quanto ao reflexo H pode ser questionada, posto que os níveis de excitabilidade *baseline* e pós-intervenção dos 13 voluntários do estudo não foram avaliados quanto aos dois desfechos propostos.

Recentemente, Terreaux e colaboradores investigaram os benefícios clínicos da EMTr em cinco pacientes com hemiparesia espástica (Terreaux, Gross et al. 2014). Os autores se basearam na ideia de que a estimulação de baixa frequência sobre a área pré-motora reforça a inibição supra segmentar sobre a medula e, conseqüentemente, reduz a espasticidade. O grupo francês desenvolveu um estudo crossover (EMTr 10 Hz, 1Hz e *sham*), randomizado e duplo cego, no qual apenas o protocolo de EMTr de baixa frequência sobre a área pré-motora do hemisfério lesionado apresentou um efeito objetivo, representado por melhora clínica moderada. Logo, para os autores, a melhora observada ocorreu, aparentemente, devido a um reforço da inibição supra segmentar sobre o reflexo H. Contudo, essa teoria carece de melhor investigação, de modo que novos estudos precisam aprofundar a discussão desse mecanismo.

Estudo de Perez e colaboradores (2005) investigou se a EMTr (5 Hz), por meio dos seus efeitos nas vias corticoespinais, seria capaz de produzir adaptações ao nível da medula espinal e quais seriam os mecanismos envolvidos nesse processo. Em diferentes sessões, randomizadas e separadas por, ao menos, 48 horas, os autores investigaram, dentre outros desfechos, o efeito da EMTr sobre o PEM dos músculos sóleo e tibial anterior e o reflexo H do músculo sóleo. Os autores da pesquisa encontraram que, em seis indivíduos saudáveis, o PEM do músculo tibial anterior foi facilitado pela utilização da técnica, enquanto que o reflexo H do músculo sóleo foi atenuado. As observações desse estudo sugerem, portanto, que a EMTr de alta frequência pode ser capaz de modificar a transmissão dos circuitos neuronais não apenas a nível cortical, mas também em estruturas como a medula espinal.

Os benefícios da EMTr de alta frequência também já foram demonstrados em pacientes neurológicos (Benito, Kumru et al. 2012; Terreaux, Gross et al. 2014). Dezesete pacientes lesionados medulares incompletos foram submetidos à EMTr de 20 Hz. Os

resultados desse estudo longitudinal, randomizado e duplo cego evidenciaram que 15 sessões diárias de estimulações ativas são capazes de promover melhoras em parâmetros clínicos importantes para a reabilitação desses pacientes, por pelo duas semanas após o término da intervenção. Esse achado reforça a teoria de que a EMTr de alta frequência modula as projeções corticoespinais, aumentando a excitabilidade do córtex motor primário e alterando a excitabilidade da medula espinal.

Em conjunto, os resultados dos estudos que utilizaram a EMTr para investigar as repercussões sobre a excitabilidade medular consideraram como desfecho apenas o reflexo H. Além disso, os mecanismos que permeiam o processo de modulação supra segmentar da medula espinal ainda não estão elucidados. A necessidade de novos estudos torna-se mais evidente quando se observa a escassez de pesquisas que investiguem o efeito comparativo da EMTr de alta e baixa frequência.

Em resumo, acredita-se que a modulação da excitabilidade espinal de forma indireta, ou seja, como consequência secundária do aumento ou diminuição da excitabilidade do córtex cerebral, precisa ser melhor investigada. Tal investigação deve ser conduzida inicialmente em indivíduos saudáveis para que a essa ferramenta seja aplicada de forma mais coerente e segura em pacientes neurológicos, através da construção de protocolos de estimulação capazes de adaptar, por exemplo, a marcha desses pacientes às alterações conquistadas pela utilização da EMTr.

**Tabela 2.** Ensaios clínicos que investigaram as repercussões medulares do uso da estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) em indivíduos saudáveis e em pacientes neurológicos.

<b>Autor</b>	<b>População</b>	<b>Frequência</b>	<b>Área alvo</b>	<b>Parâmetros da EMTr</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Conclusão</b>
Touge <i>et al.</i> , 2001	13 saudáveis	1 Hz	Córtex motor	5 trens (300 pulsos) Intervalos: 60 segundos Intensidade: 95% do LMR	PEM Reflexo-H	Depressão transitória da excitabilidade do PEM. Sem alteração do reflexo-H
Perez <i>et al.</i> , 2005	10 saudáveis	5 Hz	Córtex motor	15 trens (20 pulsos)	PEM Reflexo H	Aumento do PEM e depressão do reflexo H.
Terreaux <i>et al.</i> , 2014	5 pacientes pós-AVC	1 e 10 Hz	Córtex motor	20 trens de 5 segundos Intervalos: 45 segundos Intensidades: 1Hz: 90% do LMR 10 Hz: 100% LMR	Espasticidade; função motora, sensibilidade, equilíbrio, ADM; dor; análise da marcha; reflexo-H, Mmáx	Redução da excitabilidade reflexa e rigidez dos músculos flexores plantares do tornozelo, sem diferença significativa para a espasticidade.

AVC: acidente vascular cerebral. LMR: limiar motor de repouso. PEM: potencial evocado motor. Reflexo H: reflexo de Hoffman. ADM: amplitude de movimento.

### **3.5 Exercício físico**

A realização de exercício físico repercute em alterações metabólicas e endócrinas (Kent-Braun 1999; Ball 2015), modificações atividade-dependente da pressão arterial (Jornal, para Tablets et al. 2010; Medina, Lobo et al. 2010; Gojanovic 2015), aumento da angiogênese (McCloskey, Adamo et al. 2001; Haas, Lloyd et al. 2012; Logsdon, Finley et al. 2014), aperfeiçoamento da capacidade cardiorespiratória (Savonen, Laukkanen et al. 2014) e adaptações osteomioarticulares (Swärth and Brodin 2016). Essas modificações estão sob influência do comando nervoso (Kayser 2003) e dependem de características como tipo, intensidade, duração, massa muscular envolvida e motivação para a atividade (Brum, Forjaz et al. 2004; Teixeira, Carraça et al. 2012; Mann, Beedie et al. 2014; Xiao and Fu 2015).

Além dos efeitos fisiológicos mencionados, a atividade física está associada com a plasticidade do sistema nervoso central (Roy, Harkema et al. 2012; McDonnell, Buckley et al. 2013), sendo importante adjuvante do processo de reabilitação de pacientes neurológicos (Bergen, Toole et al. 2002; Pang, Eng et al. 2006; Mossberg, Orlander et al. 2008; Onifer, Smith et al. 2011; MacKay-Lyons, McDonald et al. 2013). Poucos estudos, todavia, concentram seus esforços em entender os efeitos agudos dos exercícios aeróbicos sobre as vias corticoespinais e a excitabilidade medular (Knikou and Mummidisetty 2014), bem como os mecanismos subjacentes à essa modulação (Singh, Duncan et al. 2014). A presente revisão de literatura em tela almeja discorrer sobre pesquisas que focam, especificamente, sobre esse tema.

#### **Evidência das adaptações medulares e corticais do exercício físico**

Assim como as estimulações não invasivas, o exercício físico parece ter a habilidade de alterar a excitabilidade do SNC (Knikou 2010), por meio, por exemplo, da diminuição de processos inibitórios e aumento da facilitação dos circuitos corticais (Singh, Duncan et al. 2014). A plasticidade neuronal pode ocorrer tanto a nível sináptico (Citri and Malenka 2008) quanto a nível interneuronal (Meunier, Kwon et al. 2007), agindo de forma global sobre o cérebro. Estudo recente (Knaepen, Goekint et al. 2010) demonstrou que o exercício físico tem a capacidade de desencadear processos moleculares e celulares críticos que suportam a plasticidade do cérebro. Além disso, sua ação global sobre o cérebro permite que seus efeitos não estejam limitados aos circuitos corticais relacionados aos músculos diretamente envolvidos na atividade (Singh, Duncan et al. 2014).

As alterações da excitabilidade do SNC, normalmente avaliadas por meio da EMT (Lefaucheur, André-Obadia et al. 2014), podem ocorrer após atividades de grupos musculares específicos (Howatson, Taylor et al. 2011; Ruotsalainen, Ahtiainen et al. 2014) ou intervenções aeróbicas. Dentre essas intervenções, a esteira e a bicicleta estacionária são os recursos mais utilizados. Já foi demonstrado que o treino intenso na esteira pode promover alteração no padrão de cocontração dos músculos dos membros inferiores (Knikou and Mummidisetty 2014). Além disso, a utilização de atividades complexas na bicicleta estacionária é capaz de aumentar a atividade cortical (Jubeau, Rupp et al. 2014) e, a nível medular, induzir alterações na eficácia sináptica e no aprendizado motor segmentar (Meunier, Kwon et al. 2007).

Em 2007, Meunier e colaboradores investigaram, por meio de alterações nos valores de depressão homossináptica, se a codificação de uma memória motora na função da medula espinhal depende de mudanças na eficácia sináptica entre as fibras aferentes Ia e motoneurônios (Meunier, Kwon et al. 2007). Para isso, 12 voluntários saudáveis, fisicamente ativos e 11 voluntários saudáveis sedentários foram randomicamente alocados em dois grupos e executaram 16 minutos de ciclismo estacionário sem (treino simples) e com variação da resistência imposta ao pedal (treino complexo). Os resultados desse estudo demonstraram que o ciclismo estacionário pode ser uma intervenção aeróbica útil na promoção de plasticidade do SNC em, pelo menos, 72 horas após a execução da atividade. Apesar de ambos os grupos (treino simples e treino complexo) terem melhorado o desempenho, apenas o treino complexo foi capaz de modificar DH. Pode-se inferir que os dois tipos de treino, apesar de comparáveis, diferem quanto aos níveis de aquisição da habilidade requerida durante a execução. Ou seja, apenas a adaptação do voluntário à alteração periódica da velocidade foi capaz de eclodir memória a nível medular espinal e aumentar o aprendizado motor. Além disso, a melhora do desempenho foi mais acentuada em indivíduos sedentários, enquanto o aumento da DH foi maior nos voluntários ativos. O que sugere que o “treino complexo” foi capaz de induzir ganhos adicionais ao platô de desempenho aeróbico de voluntários ativos.

Estudo recente, também investigou as alterações na excitabilidade do SNC decorrente do ciclismo estacionário (Singh, Duncan et al. 2014). Desta vez, o objetivo foi investigar se a modulação da excitabilidade cortical é limitada aos músculos envolvidos no exercício ou se tal efeito também pode ser observado em musculaturas não envolvidas na atividade. Para isso, os autores investigaram o efeito de uma sessão única de exercício aeróbico para membros inferiores sobre a excitabilidade da área de representação cortical da musculatura dos

membros superiores de 20 voluntários saudáveis. Os resultados do estudo demonstraram que exercício aeróbico facilita a indução de plasticidade através da diminuição da inibição e aumento da facilitação dos circuitos intracorticais, constatando que a modulação da excitabilidade não é limitada aos músculos envolvidos.

Esses achados criam condições favoráveis para que a plasticidade adaptativa no córtex motor primário seja um adjuvante no processo de reabilitação. Tal perspectiva torna-se ainda mais relevante quando se considera que a maioria das intervenções clínicas aeróbicas envolvem predominantemente os membros inferiores e que pacientes neurológicos necessitam de protocolos terapêuticos capazes de abranger a reabilitação concomitante da musculatura dos membros superiores e inferiores.

Recentemente, o ciclismo estacionário foi comparado a treino locomotor na esteira com suporte de peso e assistência manual (Phadke, Flynn et al. 2009). No estudo em questão, 12 lesionados medulares incompletos e 11 voluntários saudáveis foram submetidos a duas sessões distintas e randomizadas que tiveram por objetivo examinar as alterações na depressão homossináptica decorridos 20 minutos do ciclismo estacionário (realizado no intervalo de 54 a 56 RPM) e do treino locomotor com velocidade variável e progressivamente aumentada em intervalos de 1,2 m/s. Os resultados demonstraram que pacientes lesionados medulares apresentam menor depressão do reflexo quando comparados a indivíduos saudáveis. Além disso, apesar de ambas as intervenções serem positivas quanto à velocidade da marcha, a influência sobre a excitabilidade dos lesionados medulares ocorreu de maneira distinta. Mais especificamente, nenhuma alteração foi detectada após o treino locomotor, enquanto o ciclismo estacionário resultou em maior depressão para todos os intervalos de estímulo testados (10s, 1s, 500ms, 200ms, e 100ms). Portanto, o ciclismo estacionário esteve relacionado com plasticidade medular imediatamente após exercício aeróbico e redução da atividade.

Em 2014, estudo utilizando treino locomotor com suporte parcial de peso e sistema de exoesqueleto robótico (Lokomat Pro, Hocoma, Switzerland) investigou se essa intervenção seria capaz de melhorar a inibição espinal pré-sináptica de 16 pacientes lesionados medulares (Knikou and Mummidisetty 2014). O protocolo de treino consistiu de cinco sessões por semana, com duração de 60 minutos. Os ajustes na velocidade, percentagem e posição do suporte de peso foram implementados a cada cinco sessões, de acordo com a presença ou ausência de bloqueio da articulação do joelho e comprometimento do movimento do hálux durante a fase estacionária e de balanço da marcha, respectivamente. O objetivo final dos

ajustes do protocolo foi fornecer uma velocidade constante de 0.83 m/s com o menor suporte de peso possível e sem comprometimento do joelho e hálux. Os resultados desse estudo revelaram achados importantes quanto à reorganização dos circuitos espinais inibitórios e à função muscular. Segundo os autores, o treino locomotor foi capaz de potencializar a depressão homossináptica, promover coordenação dos membros inferiores e melhorar o padrão de cocontração entre as articulações do joelho e tornozelo. As conquistas do treino locomotor proposto repercutiram em melhora motora dos pacientes e representam avanço científico importante. Todavia, o nível de lesão dos indivíduos incluídos variou desde a terceira vértebra cervical até a décima vértebra torácica, de modo que houve comprometimento sensoriomotor distinto e considerável.

De acordo com as evidências supracitadas, acredita-se que os exercícios aeróbicos repercutam em efeitos agudos terapeuticamente importantes no que se refere à excitabilidade do sistema nervoso central. Contudo, carecem de maior elucidação. Os protocolos e metodologias aplicados não foram uniformes e, por isso, não é possível a comparação direta dos resultados. Além disso, os estudos que avaliaram pacientes neurológicos incluíram amostras com características distintas e pouca abrangência quanto aos desfechos eletrofisiológicos.

Apesar desses aspectos, os resultados são encorajadores e seria imponderado desconsiderar a importância do ciclismo estacionário e do treino locomotor com suporte de peso como ferramentas de reabilitação. Desse modo, as evidências incentivam ainda mais estudos que utilizem técnicas aeróbicas com o intuito de avaliar medidas eletrofisiológicas e desfechos sensoriomotores clinicamente importantes para a população neurológica.

A tabela 3 mostra de forma resumida os principais aspectos dos estudos incluídos nessa sessão.

**Tabela 3.** Ensaios clínicos que investigaram as repercussões medulares de exercícios físicos aeróbicos em indivíduos saudáveis e em pacientes neurológicos.

<b>Autor, ano</b>	<b>População</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>Músculo avaliado</b>	<b>Medida de avaliação</b>	<b>Conclusão</b>
<b>CICLISMO ESTACIONÁRIO</b>					
Meunier <i>et al.</i> , 2007	23 saudáveis	Frequência: 1 sessão Duração: 16 minutos Velocidade: 60 RPM Grupos: treino simples (pedal com resistência constante: 0.9kg) e treino complexo (pedal com resistência variável, a cada 15 segundos: 0.5-1.6Kg)	Sóleo	DH	Aumento da DH apenas para grupo submetido ao treino complexo.
Singh <i>et al.</i> , 2014	12 saudáveis	Frequência: 1 sessão Duração: 20 minutos FT: 65-70% da FC <sub>máx</sub> PSE: moderada Resistência: variável (de acordo com a FC)	Extensor radial do carpo	LMR PEM IIC FIC	LMR, PEM e permaneceram inalterados. Diminuição da IIC e aumento da FIC.
<b>CICLISMO ESTACIONÁRIO E TREINO LOCOMOTOR (ESTEIRA COM SUPORTE DE PESO E ASSISTÊNCIA MANUAL)</b>					
Phadke <i>et al.</i> , 2009	11 saudáveis 12 pacientes	- Bicicleta Frequência: 1 sessão Duração: 20 minutos Velocidade: 54 a 56 RPM. - Esteira: Frequência: 1 sessão Duração: 20 minutos SPC: 40% Assistência manual (1 apoio torácico, 1 pélvico e 2 correias de coxa) Velocidade: aumento progressivo de 1.2m/s (de acordo com a eficiência da cinemática)	Sóleo	DH	<i>Saudáveis:</i> treino locomotor demonstrou aumento significativo da DH. <i>Pacientes:</i> ciclismo estacionário resultou em maior depressão reflexa nos pacientes espásticos, principalmente nos clônicos.

### TREINO LOCOMOTOR COM SUPORTE PARCIAL DE PESO E SISTEMA ROBÓTICO DE EXOESQUELETO

Knikou & Mummidisett, 2014	16 pacientes	Frequência: 5 sessões por semana (total de sessões 45.37 ±14.86) Duração: 60 minutos SPC: 60% Velocidade: 0,44m/s (respeitando a eficiência da cinemática)	Sóleo	Reflexo DH	Aumento da DH em todos os participantes.
----------------------------	--------------	---	-------	------------	--

RPM: rotação por minuto. Kg: quilogramas. DH: depressão homossináptica FC: frequência cardíaca. FCmáx: frequência cardíaca máxima. LMR: limiar motor de repouso. PEM: potencial evocado motor. IIC: inibição intracortical. FIC: facilitação intracortical. SPC: suporte de peso corporal. LM: lesão medular. FT: frequência de treino. PEM : potencial evocado motor.

Considerando que uso isolado das estimulações não invasivas do SNC e do exercício físico é capaz de induzir alterações no padrão de atividade medular, tem sido proposto que a aplicação associada dessas intervenções poderia aumentar seus efeitos neuromodulatórios (Schabrun and Chipchase 2012) e ser um recurso em potencial no processo terapêutico de pacientes neurológicos.

### **3.6 Associação de técnicas neuromodulatórias: efeito sobre a excitabilidade medular**

A associação entre estimulações não invasivas do SNC e outras técnicas neuromodulatórias tem sido empregada tanto em voluntários saudáveis (Madhavan and Stinear 2010; Miyaguchi, Onishi et al. 2013) quanto em pacientes neurológicos (Bolognini, Vallar et al. 2011; Sasaki, Mizutani et al. 2013). Contudo, o efeito da associação de técnicas neuromodulatória sobre a excitabilidade medular é recente. Apenas dois estudos avaliaram os efeitos da aplicação da EMTr (Benito, Kumru et al. 2012) ou ETMCC (Hubli, Dietz et al. 2013) e exercício físico.

No estudo de Benito e colaboradores (2012), todavia, a EMT foi aplicada na manhã anterior ao treino locomotor, de modo que as repercussões medulares da EMTr e do exercício físico aplicados de forma combinada permanece ignoto. No que concerne ao estudo de Hubli e colaboradores (2013), os resultados foram obtidos sem que todos os pacientes avaliados passassem por todas as sessões e com a aplicação isolada das modalidades da ETMCC e do exercício físico.

Portanto, até o momento, não se tem conhecimento de estudo que compare os efeitos da combinação da aplicação da EMTr e da ETMCC com o exercício físico, nem em indivíduos saudáveis nem na reabilitação de pacientes neurológicos. Essa investigação pioneira pode ser útil tanto para o aprimoramento do tratamento de pacientes com sequelas neurológicas como para a tomada de decisões terapêuticas nessa população.

Tal expectativa se baseia na concepção de que, na ausência de patologia do SNC, os estímulos aferentes provenientes dos músculos, articulações e pele são encaminhados a interneurônios medulares formando vias sensitivas. Cada uma dessas vias está sobre efeito excitatório de vias descendentes e exercem um papel inibitório sobre as vias sensitivas vizinhas por meio da rede de interneurônios inibitórios. Por fim, a resultante do feedback sensitivo será direcionado a uma via final, já previamente excitada pelas vias descentes que realizará uma sinapse com o motoneurônio responsável por músculos envolvidos com a

retirada do membro (LUNDBERG, 1973; HULBORN, 2006). Contudo, pacientes com sequelas neurológicas podem apresentar déficit no controle inibitório dos estímulos aferentes.

Os indivíduos com lesão medular, por exemplo, após a fase de choque, apresentam resposta reflexa exacerbada às informações proprioceptivas e exteroceptivas, com potencial para deflagrar RRP a estímulos que, originalmente, não deveriam ser nociceptivos. A perda da inibição suprasegmentar descendente normotípica resulta em contrações não funcionais e, portanto, indesejadas. Como consequência da alteração na excitabilidade medular, há prejuízo no processo de reabilitação motora desses pacientes, principalmente no que concerne à reabilitação da marcha.

Todavia, antes de investir em ensaios clínicos na população neurológica, é importante compreender as repercussões da neuromodulação do SNC, por meio de intervenções medulares (ETMCC e exercício físico) e corticais (EMTr e exercício físico).

#### **4 HIPÓTESES**

A presente pesquisa teve as seguintes hipóteses.

##### **4.1 Hipótese do estudo 1**

A ETMCC anódica diminui a excitabilidade espinal e a ETMCC catódica aumenta a excitabilidade espinal de indivíduos saudáveis, quando comparadas à estimulação *sham*.

##### **4.2 Hipóteses do estudo 2**

O estudo dois apresenta uma hipótese para cada tipo de estimulação não invasiva do SNC.

- Hipótese para a aplicação da ETMCC:

A intervenção associada da ETMCC catódica com o exercício físico diminui a excitabilidade medular, enquanto a associação da ETMCC anódica com o exercício físico aumenta a excitabilidade medular.

- Hipótese para a aplicação da EMTr:

A intervenção associada da EMTr de alta frequência com o exercício físico aumenta a excitabilidade medular, enquanto a associação da EMTr de baixa frequência com o exercício físico diminui a excitabilidade medular.

## 5 OBJETIVOS

A presente pesquisa teve como objetivos os abaixo explicitados.

### 5.1 Objetivos do estudo 1

#### 5.1.1 *Objetivo geral do estudo 1*

Sumarizar e avaliar o nível de evidência da eficácia da ETMCC em modificar a excitabilidade espinal de indivíduos adultos saudáveis.

#### 5.1.2 *Objetivos específicos do estudo 1*

Avaliar a qualidade da evidência e o tamanho do efeito da ETMCC na modulação de reflexos espinais de indivíduos adultos saudáveis.

### 5.2 Objetivos do estudo 2

#### 5.2.1 *Objetivo geral do estudo 2*

Investigar, em indivíduos saudáveis, as repercussões sobre a excitabilidade medular da intervenção associada de estimulações não invasivas do SNC com o exercício físico.

#### 5.2.2 *Objetivos específicos do estudo 2*

Verificar o efeito de uma única sessão ETMCC catódica, ETMCC anódica, ETMCC *sham*, EMTr 20Hz, EMTr 1Hz e EMTr *sham*, isoladamente associadas as EFE, sobre as:

- Amplitudes do componente doloroso do reflexo de retirada da perna (excitabilidade medular);
- Amplitudes do PEM (excitabilidade cortical).

## 6 MÉTODOS

Os dois estudos supracitados serão, em detalhes, descritos a seguir.

### 6.1 Métodos do estudo 1

A seguir será apresentado o processo metodológico empregado na elaboração da revisão sistemática.

#### 6.1.1 *Desenho do estudo*

O presente estudo é uma revisão sistemática com meta-análise.

### 6.1.2 Pesquisa na literatura e critérios de seleção

Os artigos potencialmente elegíveis foram pesquisados nas seguintes bases de dados: PubMed (via MEDLINE), CINAHL (via CAPES), PsycINFO, Web of Science e LILACS (via BIREME). Adotou-se os seguintes descritores do *Medical Subject Headings* (Mesh): “*Spinal Cord*”; “*Healthy Volunteers*”; “*Spinal Cord Stimulation*”; “*Humans*” e “*reflex*”. Para os descritores em saúde (DeCS), foram utilizados os seguintes termos: “*Healthy Volunteers*” e “*reflex*”. Além dos descritores, a busca considerou os seguintes termos livres: “*transcutaneous spinal direct current stimulation*” e *DC stimulation*. Com o intuito de aumentar o grau de especificidade, a busca foi realizada utilizando, no caso da base de dados PUBMED, os filtros: “*article types*” (Clinical Trials); “*Publication dates*” (2007-2016); “*Species*” (*Humans*). Já para as outras bases de dados, utilizou-se como filtro apenas o período de publicação. Todos os cruzamentos utilizaram o operador booleano “AND” em uma gama de combinações ampla e capaz de identificar os estudos relevantes. Adicionalmente foi feita a pesquisa de artigos encontrados nas listas de referências dos artigos selecionados nas bases de dados.

O processo de busca, seleção e leituras dos artigos seguiu o PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyse*). Inicialmente, dois revisores independentes (T.M. e P.A.) selecionaram os estudos pelo título e resumo e os classificaram como “relevante”, “irrelevante” ou “incerto”. Em seguida, os estudos classificados como relevantes foram lidos integralmente com o intuito de checar os critérios de elegibilidade. Quando não houve consenso entre os dois revisores um terceiro revisor (M.C.) foi consultado.

A inclusão dos estudos nessa revisão sistemática abrange as publicações de 2007 até janeiro de 2016.

### 6.1.3 Critérios de elegibilidade

Os artigos foram selecionados sem restrição linguística e esta seleção obedeceu aos critérios de elegibilidade descritos na Tabela 4.

**Tabela 4.** Critérios para a seleção dos artigos para a revisão sistemática

	Inclusão	Exclusão
<b>Participantes</b>	-Indivíduos saudáveis -Ambos os sexos -Idade $\geq$ 18 anos	
<b>Intervenção</b>	-ETMCC anódica -ETMCC catódica	-Estudos que utilizaram a ETMCC associada a outras técnicas de estimulação do sistema nervoso
<b>Comparação</b>	-ETMCC <i>sham</i>	-Estudos que não possuísem grupo controle - Estudos cujo grupo controle tenha sido submetido a outra técnica neuromodulatória
<b>Desfecho</b>	-Reflexo RRP -Reflexo H -Onda M -Razão H/M -Depressão homossináptica -Outro desfecho eletrofisiológico medular	-Estudos cuja avaliação da excitabilidade medular não tenha considerado medidas eletrofisiológicas
<b>Desenho do estudo</b>	-Ensaio clínico (controlado, randomizado e não randomizado) -Estudos <i>crossover</i>	-Outros tipos de desenho de estudo
<b>Apresentação dos dados</b>	-Dados das medidas eletrofisiológicas disponíveis para análise e estimativa dos efeitos da ETMCC	-Estudos cujos autores não responderam à solicitação de informações adicionais ao artigo ou se negaram a fornecê-las.
<b>Tipo de publicação</b>	-Publicações em revistas revisadas por pares - Indexação nas bases de dados de interesse, a saber: PubMed (via MEDLINE), CINAHL (via CAPES), PsycINFO, Web of Science e LILACS (via BIREME).	

ETMCC: estimulação transcutânea medular por corrente contínua. RRP: reflexo de retirada da perna. Reflexo H: reflexo de Hoffman.

#### 6.1.4 Extração dos dados

O processo de extração dos dados relevantes para o propósito da revisão considerou: (i) desenho do estudo; (ii) características da população; (iii) parâmetros dos protocolos da ETMCC; (iv) medidas de desfecho e suas características; (v) média  $\pm$  desvio padrão das medidas eletrofisiológicas de excitabilidade medular para os grupos experimental e controle, antes e após a ETMCC.

Para uma extração adequada de dados, dois revisores independentes (T.M. e P.A.) avaliaram cada estudo de acordo com um formulário padrão (De Carvalho, Silva et al. 2013) (ANEXO I). As divergências existentes no processo de coleta dos dados foram solucionadas por meio de consenso com o terceiro avaliador (M.C). Nas ocasiões em que informações adicionais foram requeridas ou quando surgiram dúvidas, os autores correspondentes foram contatados.

#### 6.1.5 Avaliação da qualidade e risco de viés

Após a extração dos dados, a análise do risco de viés foi conduzida de acordo com a ferramenta preconizada pela *Cochrane (Cochrane Handbook)*.

#### 6.1.6 Análise dos dados

Foram comparados os dados (média  $\pm$  DP) dos momentos posteriores à aplicação da ETMCC ativa e da ETMCC *sham*. Para isso, foram analisadas medidas eletrofisiológicas capazes de refletir a excitabilidade espinal. A meta-análise incluiu os estudos nos quais os valores brutos das medidas de interesse foram fornecidos.

O grau de confiança dos resultados dos estudos incluídos na meta-análise foi avaliado por meio da heterogeneidade estatística ( $I^2$ ). Para fins de interpretação, foram considerados valores de  $I^2$  baixos, moderados e altos, respectivamente, os valores de 25%, 50% e 75%. (Higgins, Thompson et al. 2003).

### 6.1.7 Dados perdidos

Quando os dados apresentados nos artigos foram insuficientes, os autores correspondentes foram contatados com o intuito de se obter as informações necessárias. Aqueles que se negaram a enviar os dados ou não responderam ao contato dos autores da revisão tiveram seus estudos excluídos.

## 6.2 Métodos do estudo 2

A seguir será apresentado o processo metodológico empregado na elaboração do Estudo 2.

### 6.2.1. Desenho, local e período do estudo

Estudo *crossover*, triplo-cego, *sham* controlado, randomizado e contrabalanceado, integralmente desenvolvido no Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA) do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) entre os meses de junho de 2015 e fevereiro de 2016.

### 6.2.1 Aspectos éticos

Os procedimentos experimentais do estudo foram elaborados e desenvolvidos respeitando as diretrizes da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e a Declaração de Helsinki de 1964. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa em seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPE – CCS/UFPE, sob o número de CAAE: 41231715.6.0000.5208 (ANEXO II). O estudo também foi registrado no [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (Número NCT02659826) (ANEXO III)

Todos os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes de iniciarem o estudo – TCLE (APÊNDICE C). Através do termo, todos os voluntários estiveram cientes dos objetivos e procedimentos experimentais do estudo, assim como dos riscos e benefícios da sua participação e que a qualquer momento durante a realização da

pesquisa poderiam retirar-se, sem nenhum prejuízo em sua com o pesquisador ou com a instituição que apoiou esse estudo.

### 6.2.1 População/Amostra

O estudo foi realizado com 12 voluntários saudáveis, recrutados por meio de anúncios em redes sociais. O número amostral, aleatório e não probabilístico, foi estabelecido por meio da ferramenta estatística do *Massachusetts General Hospital Biostatistics Center* ([http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample\\_size/js/js\\_crossover\\_quant.html](http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample_size/js/js_crossover_quant.html)). O cálculo amostral considerou a mínima diferença detectável ( $MDD = 1,96 * EP * \sqrt{2}$ ) e a média do desvio padrão da diferença entre as médias do desfecho primário de todos os voluntários (considerando os valores anteriores e imediatamente após as intervenções), para todas as combinações possíveis entre os seis tipos de sessões experimentais. O processo considerou um poder estatístico ( $\beta$ ) de 80% e um nível de significância ( $\alpha$ ) de 5%. Para todas as combinações, o *software* concluiu ser necessário um total de 13 voluntários.

### 6.2.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão do estudo são (i) indivíduos de ambos os sexos; (ii) na faixa etária de 18-40 anos; (iii) que se auto relatem saudáveis; (iv) destros, confirmados através do inventário de dominância de Edimburgo (Oldfield 1971) e (v) classificados como sedentários ou irregularmente ativos, segundo a versão curta do questionário internacional de atividade física - IPAQ (Matsudo, Araújo et al. 2001). No caso das mulheres, tendo em vista a influência da variação hormonal sobre a excitabilidade do SNC, optou-se por incluir no estudo apenas aquelas em uso de medicação contraceptiva (Inghilleri, Conte et al. 2004; Hattemer, Knake et al. 2007)

Abaixo, estão descritos os critérios utilizados para a identificação do (iv) e (v) critérios, respectivamente.

- Dominância manual:

Para a checagem da dominância manual, adotou-se o inventário de dominância lateral de Edimburgo. O inventário é constituído por 10 questões que abordam a preferência lateral na realização de 10 atividades motoras executadas normalmente pela maioria das

peessoas. O escore final pode atingir 100 pontos, positivos ou negativos. Considera-se como valores positivos aqueles relacionados à execução da atividade pela mão direita (+10) e como negativos os associados à execução da atividade pela mão esquerda (-10). Para as atividades realizadas com as duas mãos, são atribuídos +5 pontos para direita e -5 para esquerda. O somatório é representado pelo índice de preferência manual, que deverá ser maior que +70 se a dominância for à direita e menor ou igual a -70 se a dominância manual for à esquerda (Oldfield 1971).

- Nível de atividade física:

A versão curta do IPAQ foi utilizada para classificar os indivíduos quanto ao nível de atividade física. O IPAQ é composto por quatro perguntas relacionadas ao tempo que o entrevistado despendeu executando atividades físicas na última semana. As perguntas incluem as atividades ocorridas no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das ocupações da casa ou do jardim. Cada uma das quatro questões é subdividida quanto à frequência e à execução das ações. Para respondê-las é preciso partir do princípio que define “atividades físicas vigorosas” como aquelas que precisam de um grande esforço físico e que aceleram a frequência respiratória e “atividades físicas moderadas” as requerem algum esforço físico e implicam em uma frequência cardíaca um pouco mais forte que o normal. Além delas, há o questionamento quanto às atividades de “caminhada”. Em todos os casos, consideram-se apenas atividades realizadas por pelo menos 10 minutos contínuos. Dessa forma, o IPAQ classifica os indivíduos como “muito ativos”, “ativos”, “irregularmente ativos” ou “sedentários”, segundo as respostas para frequência e duração das atividades. (Matsudo, Araújo et al. 2001).

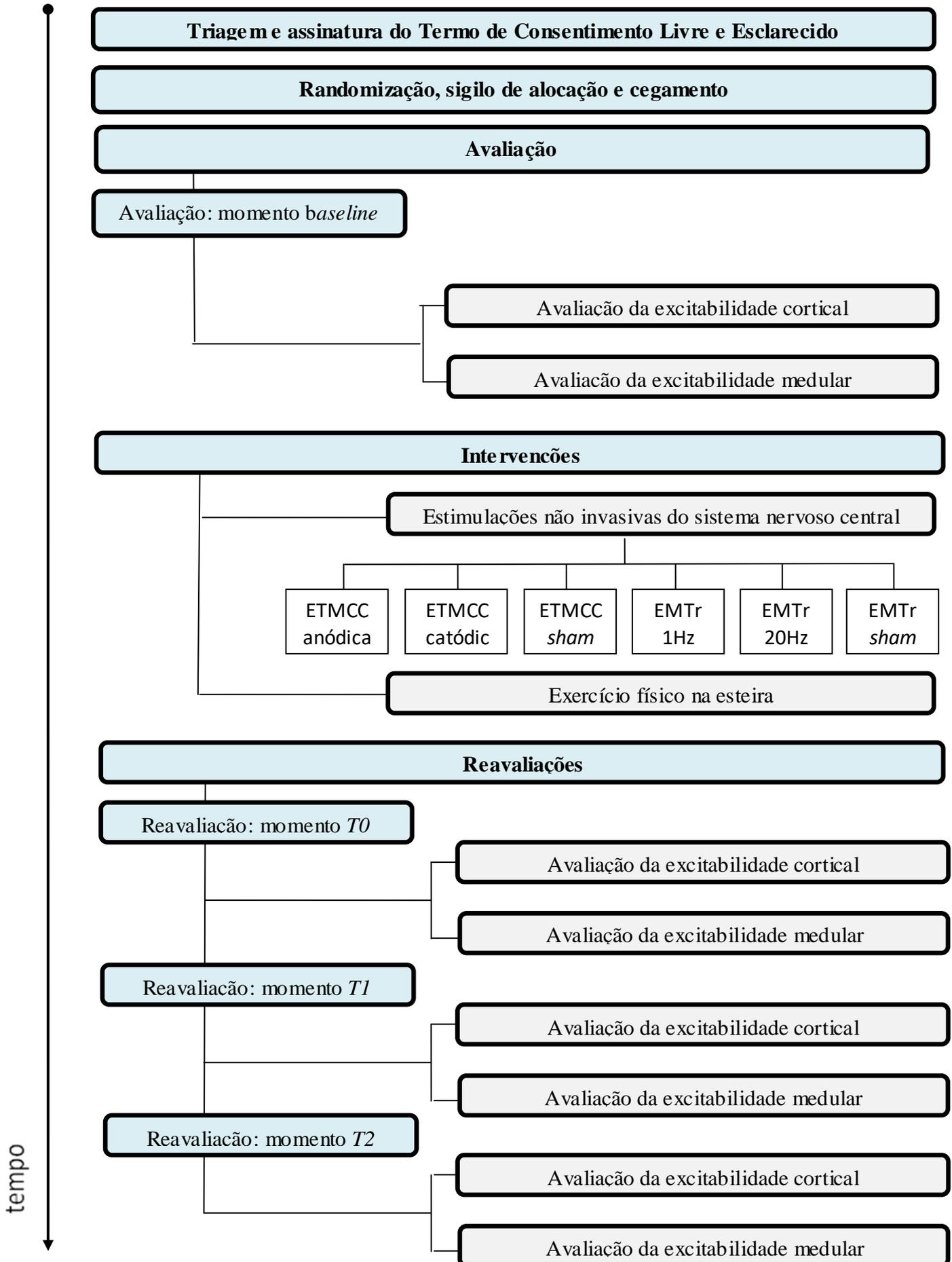
### 6.2.1 Critérios de exclusão

Foram excluídos voluntários que possuíssem (i) implante metálico ou qualquer outro dispositivo metálico no crânio, face e/ou coluna vertebral; (ii) mulheres grávidas ou com suspeita de gravidez; (iii) pessoas com histórico de crises convulsivas e/ou epilepsia; (iv) presença de marca-passo; (v) diagnóstico de desordens neurológicas e/ou comprometimento traumato-ortopédico que comprometessem a realização dos procedimentos inerentes à

execução das coletas da pesquisa e (vi) uso de medicações ansiolíticas, antidepressivas ou qualquer outra substância que altere o nível de excitabilidade do SNC.

### *6.2.1 Delineamento metodológico*

A Figura 4 demonstra os processos sequenciais empregados no decorrer do estudo *crossover*. Nela é possível observar tanto as etapas de triagem e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) quanto os procedimentos experimentais realizados nas seis sessões do estudo. Todas as informações contidas na Figura 4 serão descritas detalhadamente em seguida.



**Figura 4.** Desenho do estudo 2.ETMCC: estimulação transcutânea medular por corrente contínua. EMTr: estimulação magnética repetitiva. *Sham*: estimulação fictícia. Momento *baseline*: avaliação inicial. Momento T0: reavaliação imediatamente após as intervenções. Momento T1: reavaliação 30 minutos após as intervenções. Momento T2: reavaliação 60 minutos após as intervenções.

#### 6.2.1.1 Triagem e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Para a seleção da amostra, duas triagens foram realizadas. A primeira objetivou investigar se os voluntários, que apresentaram interesse em participar da pesquisa, possuíam alguma contraindicação aos procedimentos inerentes ao estudo. Na segunda triagem, os indivíduos potencialmente elegíveis foram convidados a preencher uma ficha estruturada e mais detalhada de triagem clínica (APÊNDICE D) e, caso obedecessem a todos os critérios, a assinar o TCLE.

A ficha estruturada de triagem clínica abordou dados sociodemográficos e clínicos. Nela, todos os voluntários também foram questionados sobre aspectos relativos ao estado de saúde; ingestão de alimentos que reconhecidamente influenciam a excitabilidade cortical (quantidade, frequência e tipo de alimentos); uso eventual de medicação; horas de sono e a qualidade desse sono.

#### 6.2.1.2 Randomização, sigilo de alocação e cegamento

Os voluntários confirmados como elegíveis que assinaram o TCLE foram convidados a dar prosseguimento a sua participação no estudo por meio de seis sessões experimentais, com pausa temporal mínima de 5 dias entre as sessões (período de *washout*). A ordem das seis sessões foi randomizada e contrabalanceada entre os voluntários, por meio de uma tabela de sequência aleatória gerada pelo site [www.randomization.com](http://www.randomization.com). Saliencia-se que, a fim de manter o sigilo de alocação, a randomização foi realizada por um pesquisador não envolvido no estudo e posta em envelopes selados, opacos e numerados sequencialmente.

Durante todo o período de coleta, os voluntários permaneceram cegos quanto aos resultados obtidos nas avaliações e reavaliações das suas medidas eletrofisiológicas, bem como à ordem através da qual foram submetidos à aplicação da EMT e a ETMCC. Já os pesquisadores, foram divididos de modo que o responsável pelas avaliações e reavaliações não estivesse presente nos momentos destinados à aplicação das estimulações não invasivas do SNC. Desta forma, o responsável pelos momentos de avaliação e reavaliação permaneceu

cego quanto à estimulação não invasiva oferecida aos voluntários em cada uma das seis sessões. Devido às diferenças inerentes às aplicações da ETMCC e da EMTr, não foi possível manter o cegamento dos voluntários quanto às sessões que foram destinadas à aplicação de cada uma dessas técnicas. Porém, os voluntários continuaram cegos quanto à polaridade (no caso de ETMCC), à frequência (no caso de EMTr) e aplicação real ou fictícia das sessões de estimulação. Além disso, os indivíduos não tinham bagagem teórica acerca da área de conhecimento da pesquisa. Com respaldo nos fatores supracitados, acredita-se na manutenção do cegamento dos voluntários.

Além disso, a análise estatística foi conduzida por pesquisadores cegos quanto aos resultados de cada um dos seis diferentes tipos de intervenções associadas.

#### 6.2.1.2 Sessões experimentais

Cada sessão constou da (i) avaliação da excitabilidades cortical e medular; (ii) da aplicação de um protocolo de estimulação não invasiva (EMTr ou ETMCC) e (iii) da aplicação de um protocolo de 20 minutos de exercício físico na esteira (EFE) em intensidade moderada, seguido pelas (iv) reavaliações das excitabilidades cortical e medular (imediatamente, 30 e 60 minutos após as intervenções associadas). Os voluntários completaram, desse modo, seis sessões experimentais, sendo elas:

- 1) ETMCC anódica/EFE;
- 2) ETMCC catódica/EFE;
- 3) ETMCC *sham*/EFE;
- 4) EMTr de alta frequência/EFE;
- 5) EMTr de baixa frequência/EFE;
- 6) EMTr *sham*/EFE.

Durante as sessões, os voluntários foram acompanhados através do preenchimento da ficha de evolução (APÊNDICE E)

#### ○ **Avaliação *Baseline***

Durante todas as fases do estudo, os voluntários foram orientados a não modificar sua alimentação e horas de sono habituais. Dessa forma, o momento inicial de cada sessão foi

reservado para a checagem desses e de outros aspectos que influenciam a excitabilidade do SNC. Salienta-se que caso os pesquisadores considerassem que o voluntário apresentava alteração considerável na rotina com potencial efeito sobre a excitabilidade do SNC, a coleta era interrompida e remarcada. Além disso, as coletas foram sempre realizadas no mesmo momento do dia para evitar influência do ritmo circadiano. Após as perguntas iniciais sobre o estado basal do voluntário, prosseguisse com a avaliação das excitabilidades cortical e medular.

- **Aspectos que influenciam a excitabilidade do SNC**

- Duração e qualidade do sono

A pergunta utilizada para obter a informação sobre a duração do sono foi: “Quantas horas você dormiu de ontem para hoje?”. Já para a informação adicional sobre a qualidade do sono, o voluntário foi questionado da seguinte forma: “Sabendo que 0 representa péssima qualidade e 10 excelente qualidade, em uma escala de 0 a 10, qual nota você daria à qualidade desse seu sono?”

- Alimentação:

Caso o voluntário tivesse ingerido alimentos que provavelmente afetam a excitabilidade cortical (ex.: café, chocolate, refrigerante e energético), os pesquisadores registravam o tipo, a quantidade e o tempo decorrido desde a ingestão.

- Nível de cansaço:

O questionamento empregado para a obtenção dessa informação foi: “Considerando seu cansaço físico e seu cansaço mental, também em uma escala de 0 a 10 - na qual 0 representa nenhum cansaço e 10 extremamente cansado, o quanto você está cansado hoje?”

- Nível de motivação:

Por último, averiguou-se o nível de motivação para a realização da sessão. Aqui, a pergunta direcionada ao voluntário foi: “O quanto você esteve motivado na última semana: nem um pouco, pouco, mais ou menos, muito ou extremamente? E para essa sessão: nem um pouco, pouco, mais ou menos, muito ou extremamente?”

- **Avaliação da excitabilidade cortical (desfecho secundário)**

A análise da excitabilidade do córtex motor primário (M1) foi realizada através da EMTp. Para a aplicação da EMTp, os pesquisadores realizaram a demarcação da área cortical a ser estimulada. No presente estudo, o ponto de interesse foi o córtex motor primário esquerdo, que corresponde ao ponto C3 no sistema internacional de marcação 10-20 (Jasper 1958). A captação da resposta eletromiográfica à estimulação cortical em C3 foi obtida por meio de eletrodos de superfície posicionados sobre o músculo primeiro interósseo dorsal – PID.

Todos os voluntários foram instruídos a sentar em uma cadeira acolchoada, com altura e angulação regulável, e buscar uma posição confortável. Estímulos únicos de EMT foram administrados sobre C3, com o intuito de determinar o *hotspot* do PID, ou seja, a região de C3 que fornece maiores amplitudes do PEM para esse músculo. A estimulação magnética foi aplicada através de um estimulador magnético com uma bobina em forma de 8 (70 mm de diâmetro). A bobina foi segurada manualmente sobre o escalpe formando, em geral, com um ângulo de 45 graus com o plano sagital e com a borda anterior direcionada para a região anterior do crânio. Finalmente, foram determinados o valor do limiar motor de repouso (i) e a média dos registros de amplitude dos PEM (ii).

(i) Limiar motor de repouso (LMR):

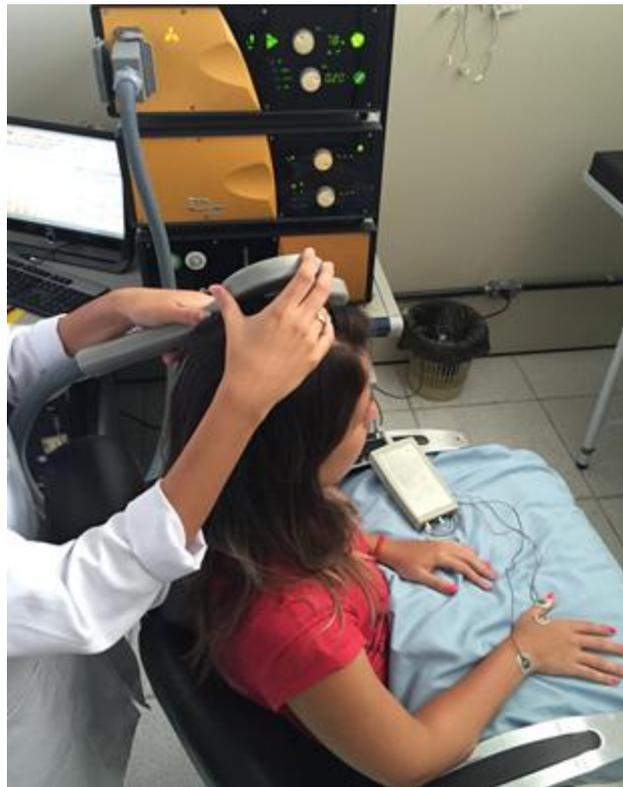
Para a determinação do LMR, adotou-se como padrão o software *EMT Motor Threshold Assessment Tool* (MTAT 2.0). Nele, após o disparo do pulso único de EMT fornecido pelo estimulador magnético, o pesquisador informa, através de códigos pré-estabelecidos para “sim” e “não”, se a amplitude da resposta eletromiográfica atingiu valor igual ou maior de 50 microvolts. De acordo com o código fornecido, o software determina um novo valor de saída do estimulador a ser adotado para o disparo do próximo pulso único. Esse processo é repetido até que o próprio software determine a intensidade de saída do estimulador correspondente ao limiar motor.

(ii) Potencial evocado motor (PEM):

Para a determinação do PEM, a saída do estimulador foi programada para fornecer uma intensidade que correspondesse a 130% do LMR. Em seguida, foram fornecidos 12

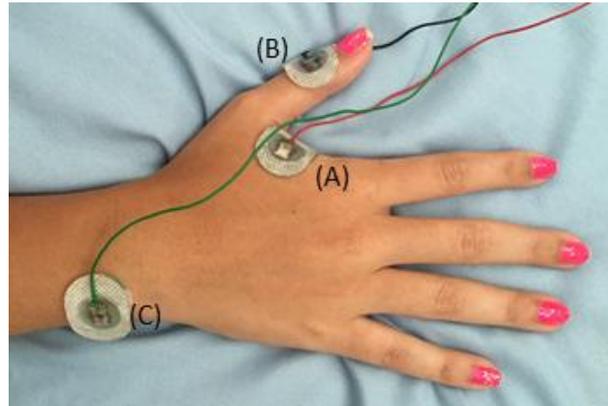
disparos de pulsos únicos sobre o *hotspot* do PID e considerada a média das amplitudes dos registros obtidos (Filipović, Rothwell et al. 2010).

Em todas as sessões, os estímulos únicos de EMTp foram aplicados através do mesmo estimulador magnético - NeuroMS, Neurosoft®. Rússia (Figura 5) e a aquisição do sinal eletromiográfico esteve respaldada nos critérios do *Surface Electromyography for the Non-invasive Assessment of Muscles* - SENIAM (Hermens, Freriks et al. 2000).



**Figura 5.** Aplicação da estimulação magnética transcraniana sobre o *hotspot* do músculo primeiro interósseo dorsal, por meio da utilização da bobina em forma de oito. Fonte: acervo LANA

O eletromiógrafo utilizado como padrão para a captação da resposta muscular nesse estudo foi o NeuroMep Micro®, Neurosoft (Rússia). Os eletrodos de captação foram colocados sobre o ventre do PID e sobre a articulação interfalangeana do polegar. Já o eletrodo de referência foi posicionado sobre o processo estiloide da ulna (Figura 6).



**Figura 6.** Disposição dos eletrodos de superfície para captação da atividade eletromiográfica do músculo primeiro interósseo dorsal (PID). Eletrodo (A) no ventre muscular, o (B) na articulação interfalangeana do polegar e o eletrodo de (C) no processo estilóide da ulna. Fonte: acervo LANA

- **Avaliação da excitabilidade medular (desfecho primário)**

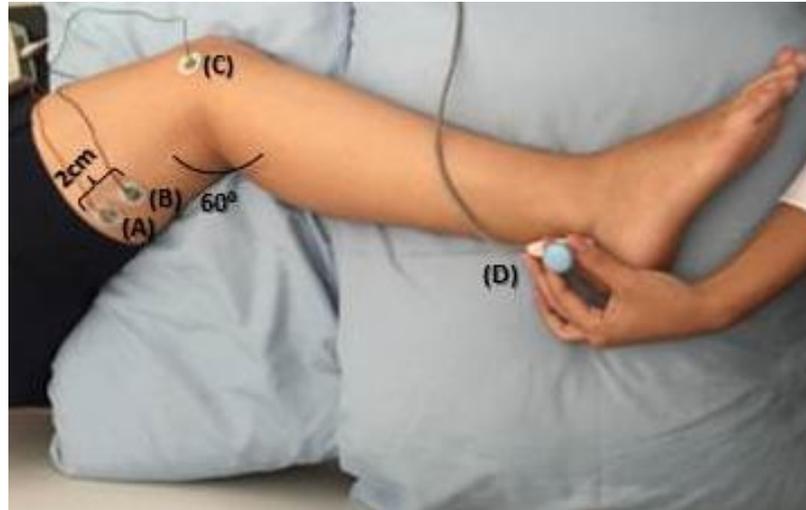
A figura 7 ilustra o aparelho de estimulação elétrica percutânea utilizado para a captação do reflexo de retirada da perna (Neuro-MEP, Neurosoft®, Rússia). A estimulação foi aplicada sobre a porção retromaleolar do nervo sural da perna direita e o registro da atividade muscular resultante foi obtido por meio de eletrodos de superfície posicionados no ventre da cabeça curta do músculo bíceps femoral da perna ipsilateral à estimulação. O eletrodo de referência foi posto no epicôndilo lateral do fêmur (Figura 8) (Rhudy and France 2007).



**Figura 7.** Equipamento utilizado para a estimulação elétrica da porção retromaleolar do nervo sural (Neuro-MEP, Neurosoft® (Rússia)). Fonte: acervo LANA

Antes da captação de RIII, todos os voluntários foram posicionados em decúbito ventral para limpeza da pele e disposição adequada dos eletrodos. Em seguida, os indivíduos assumiram a postura de decúbito lateral esquerdo, com o joelho direito flexionado a 60° e

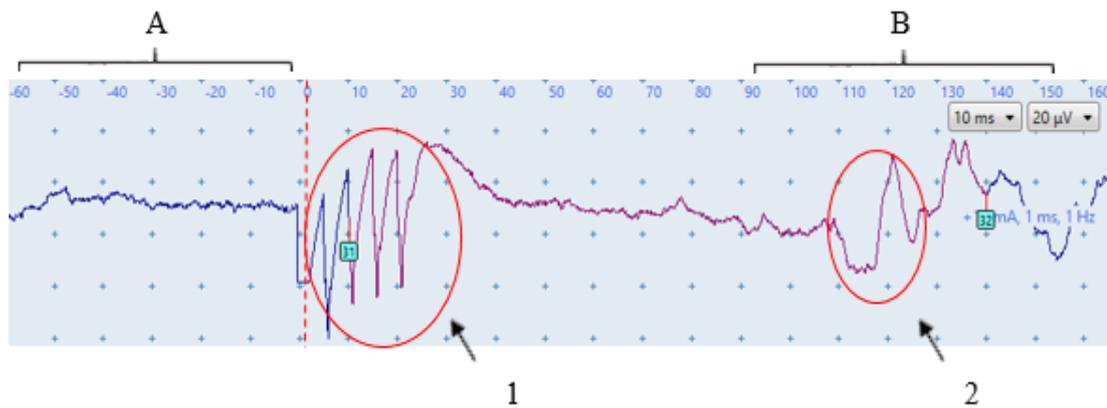
disposto sobre uma superfície acolchoada. Neste momento, os voluntários foram convidados a relaxar os membros inferiores e procedeu-se com a determinação da intensidade do limiar do RIII (i). Em seguida, a excitabilidade medular foi avaliada por meio da determinação das médias das amplitudes do RIII (ii).



**Figura 8.** Disposição dos eletrodos para a captação eletromiográfica e estimulação componente doloroso do reflexo de retirada da perna. (A) no ventre muscular da cabeça curta do músculo bíceps femoral, eletrodo (B) a dois centímetros de distância centro a centro do eletrodo positivo em direção cranial e o eletrodo (C) no epicôndilo lateral do fêmur. Eletrodo de estimulação bipolar (D) com o cátodo voltado para proximal: eletrodo bipolar com o cátodo voltado para proximal na perna direita. Fonte: acervo LANA.

(i) Limiar do reflexo de retirada:

Para a aquisição da intensidade limiar de estimulação responsável por deflagrar o RIII, a janela para análise das respostas eletromiográficas foi configurada de forma que fosse possível observar os 60 ms prévios à aplicação da estimulação elétrica e o intervalo pós estimulação de 90 a 150 ms (Figura 9). A intensidade inicial da estimulação foi ajustada para 6 mA e aumentada manual e progressivamente a passos de 1 mA até que surgisse uma atividade eletromiográfica igual ou superior a 20 microvolts acompanhada de relato de dor (Neziri, Andersen et al. 2010).



**Figura 9.** Registro da captação eletromiográfica do limiar do componente doloroso do reflexo de retirada da perna. A: representa o período de 60 ms prévios à liberação da estimulação elétrica B: demonstra o intervalo pós estimulação referente à análise da atividade eletromiográfica da resposta reflexa (90-150 ms). A linha tracejada representa o momento de liberação do estímulo elétrico. (1) Registro gráfico referente aos trens de pulsos elétricos e (2) sinal eletromiográfico referente ao limiar do componente doloroso do reflexo de retirada da perna. Fonte: a autora.

Com o intuito de documentar a percepção dolorosa aos estímulos, os indivíduos foram apresentados a uma escala visual analógica (EVA), cuja pontuação varia de 0 a 10 pontos (Neziri, Andersen et al. 2010). Nela, a pontuação "0" significa ausência de dor e "10 pontos" equivale a maior dor que o voluntário já experimentou. Todavia, se houver relato de "10 pontos" antes da definição do valor de limiar, o valor máximo de estimulação tolerado pelo indivíduo é respeitado e a estimulação deve ser interrompida, independentemente do RIII ter sido elicitado ou não (Rhudy and France 2007).

Salienta-se que os intervalos entre as estimulações elétricas devem obedecer a uma variação randômica para que não haja o fenômeno biológico conhecido como habituação, o qual implica na redução da resposta ao estímulo. Nesse estudo se adotou uma variação interestimulação de oito a doze segundos (Neziri, Andersen et al. 2010), sendo cada estimulação composta por 5 estímulos (onda retangular, com duração de 1 ms).

É importante observar que a entrega do estímulo deve ocorrer sem que haja aviso prévio e ou qualquer outro sinal que torne possível identificar o momento no qual a estimulação irá ocorrer como, por exemplo, o som da captação eletromiográfica. Esse fator é importante posto que a consciência do momento do disparo pode gerar contrações voluntárias antecipatórias capazes de se somar à contração oriunda do RRP isoladamente e, conseqüentemente, invalidar o registro do reflexo.

(ii) Amplitudes do reflexo de retirada da perna:

Considerou-se para a análise, a média de cinco registros eletromiográficos referente ao RIII. Para a obtenção desses registros, a intensidade do estimulador elétrico foi ajustada para 120% do valor do limiar e cinco estimulações consecutivas da porção retromaleolar do nervo sural foram repetidamente fornecidas, no mesmo intervalo randômico de oito a doze segundos (Neziri, Andersen et al. 2010).

○ **Intervenções associadas**

Após a avaliação *baseline*, os voluntários foram submetidos à aplicação da estimulação não invasiva do SNC seguida pelo EFE.

• **Protocolos de estimulações não invasivas do SNC**

As seis sessões de intervenção variaram quanto ao tipo de estimulação não invasiva oferecida aos voluntários. Desta forma, as informações quanto à aplicação da ETMCC e da EMTr serão explicitadas separadamente.

- Sessões de ETMCC:

Para a ETMCC, uma corrente direta com intensidade de 2,5 mA foi aplicada durante 20 minutos (densidade de corrente: 0,071 mA/cm<sup>2</sup>) através de um estimulador elétrico (Neuroconn<sup>®</sup>/Alemanha). Com o intuito de atenuar a sensação provocada pelo início e término da passagem da corrente foram adotadas rampas de subida e descida com duração de 10 segundos cada. O estimulador elétrico foi conectado a dois eletrodos (ânodo e cátodo) de modo que um deles foi considerado proximal e o outro distal em relação à estimulação medular. Os eletrodos possuíam dimensão de 5 x 7 cm (35cm<sup>2</sup>) e foram revestido por uma esponja sintética e embebidos em solução salina. O eletrodo distal foi o responsável por caracterizar a polaridade da estimulação para cada sessão. Desta forma, na sessão de ETMCC catódica, o centro do cátodo foi posicionado entre os processos espinhosos da décima primeira e décima segunda vértebras torácicas (espaço intervertebral T11-T12) e o ânodo posicionado sobre o ombro direito (Figura 10). Na sessão de ETMCC anódica, o ânodo

foi posicionado no espaço intervertebral T11-T12 e o cátodo sobre o ombro direito (Hubli, Dietz et al. 2013).

Na sessão de estimulação fictícia (*sham*), para que a estimulação fosse percebida pelo voluntário como real, foram empregados os mesmos procedimentos das sessões de ETMCC anódica, no entanto, o aparelho de estimulação foi programado para desligar após 30 segundos de estimulação. Esse tempo é suficientemente capaz de produzir as mesmas sensações de uma estimulação real e incapaz de induzir efeitos decorrentes da estimulação (Nitsche, Cohen et al. 2008). Após cada sessão de ETMCC, os voluntários responderam um questionário de efeitos adversos (Brunoni, Amadera et al. 2011) (ANEXO IV) e a uma pergunta quanto à percepção da estimulação como real ou *sham*.

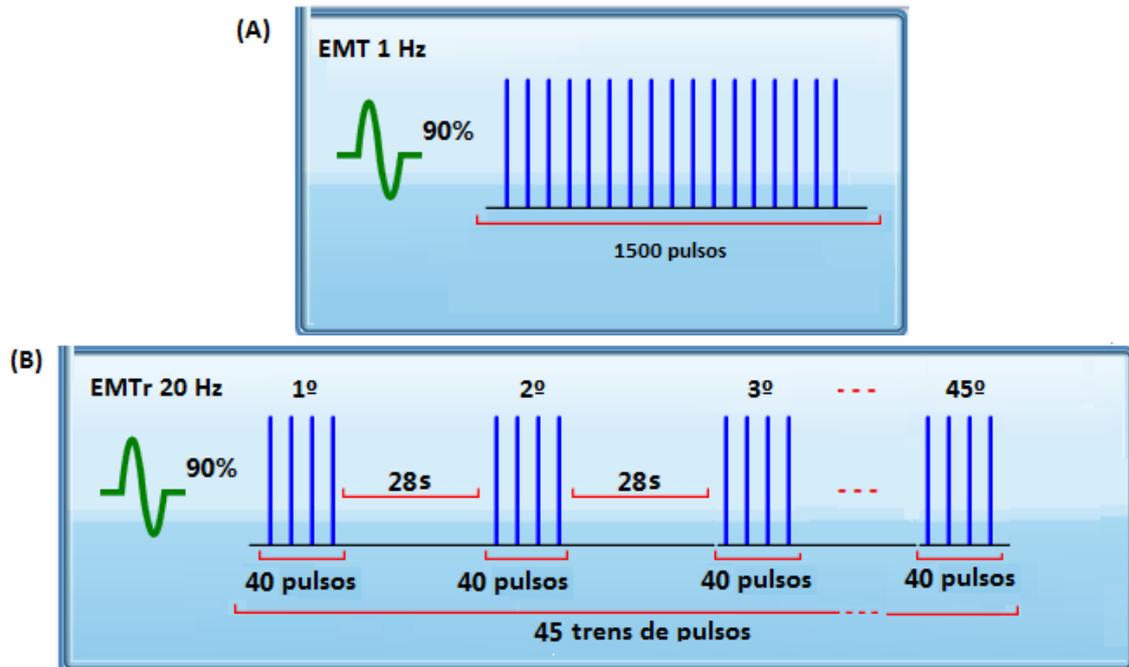


**Figura 10.** Aplicação da estimulação transcutânea medular por corrente contínua. A esquerda da figura, é possível observar o equipamento de estimulação elétrica utilizado (Neuroconn®/Alemanha). Enquanto que a disposição dos eletrodos para a estimulação medular por corrente contínua (ETMCC) está demonstrada à direita da imagem. (A) representa o eletrodo ativo fixado entre os processos espinhosos da décima primeira e décima segunda vértebras torácicas (espaço intervertebral T11-T12) e (B) o eletrodo de referência posicionado sobre o músculo deltoide. Fonte: acervo LANA.

#### - Sessões de EMTr:

Conforme evidenciado na figura 11, nas sessões de EMTr de baixa frequência, a estimulação foi aplicada a uma frequência de 1Hz e foram fornecidos 1500 pulsos (Valle, Dionisio et al. 2007; Barros Galvão, Borba Costa dos Santos et al. 2014). Já nas sessões de EMTr de alta frequência, foram fornecidos trens de 2 segundos, em uma frequência de 20 Hz (40 pulsos/trem) e com intervalo entre os trens de 28s (total de 1800 pulsos) (Penalva, Opisso et al. 2010; Benito, Kumru et al. 2012). Independentemente da frequência de estimulação, a

EMTr foi aplicada sobre o *hotspot* do PID, com uma intensidade de saída do estimulador equivalente a 90% do LMR



**Figura 11.** Parâmetros utilizados durante a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr). (A) de baixa e de (B) alta frequência. Fonte: a autora.

Na aplicação da EMT *sham* foram utilizadas duas bobinas. Uma delas, efetivamente conectada ao estimulador, foi posta atrás do paciente (longe do escalpe) e gerou o som característico da estimulação. A outra bobina, desacoplada do equipamento, foi posicionada sobre o escalpe do indivíduo. Desta forma, objetivou-se que os voluntários ouvissem o som característico do disparo do equipamento e não distinguíssem a sessão *sham* da sessão real (Figura 12).



**Figura 12.** Aplicação da estimulação magnética transcraniana (EMTr). (A) Equipamento de estimulação magnética repetitiva (MagStim Rapid<sup>2</sup> magnetic stimulator/UK) utilizado durante as sessões de (B) EMTr real e (C) *sham*. Fonte: acervo LANA.

- **Protocolo de exercício físico na esteira (EFE)**

Imediatamente após a aplicação da estimulação não invasiva, o voluntário foi submetido a um protocolo de exercício físico na esteira (Gait training- Biodex), caracterizado por uma caminhada em intensidade moderada e duração total de 20 minutos. Durante esse tempo, alguns voluntários preferiram utilizar o apoio manual oferecido pelo equipamento, enquanto outros optaram por caminhar com um ou ambos os membros superiores livres. Caso necessitassem, os indivíduos dispunham de livre acesso à ingestão de água durante o exercício físico na esteira.

Para garantir que o EFE fosse executado na intensidade moderada, utilizou-se tanto a faixa de 64% - 76% da frequência cardíaca máxima, obtida pela fórmula  $FC_{\text{máx}} = 220 - \text{idade}$  (Garber, Blissmer et al. 2011) e monitorada por meio de um polar cardíaco (Polar RS800, Polar Electro- Kempele, Finlândia), quanto a percepção subjetiva de esforço (PSE).

A PSE foi avaliada por meio da escala modificada de Borg, na qual a pontuação pode variar de 6 (exercício de intensidade muito leve) a 20 pontos (exercício exaustivo). No estudo em tela, adotou-se como referência o intervalo de 12-13 pontos na Borg (Garber, Blissmer et al. 2011) objetivando com isso garantir que o exercício executado foi realmente considerado pelo voluntário como moderado (Borg, Hassmén et al. 1987) (Figura 13).



**Figura 13.** Exercício físico na esteira. Na figura, (A) demonstra a escala modificada de Borg, utilizada para o controle da percepção subjetiva de esforço; (B) o controle objetivo da frequência cardíaca e (C) o painel para o controle da velocidade e inclinação da esteira. Fonte: acervo LANA.

Tanto a FC quanto a PSE foram avaliadas no momento inicial, a cada três minutos e após os 20 minutos do EFE. Nesses tempos, caso necessário, a velocidade e a inclinação da esteira eram ajustadas para que as variáveis de controle correspondessem a uma intensidade moderada sem, no entanto, ultrapassar o limite entre caminhada e trote. Salienta-se que esse protocolo de exercício foi baseado em estudos prévios do grupo de pesquisa do LANA (Moura et al., 2015) os quais demonstraram que o exercício intenso diminui a excitabilidade cortical enquanto que as intensidades leve e moderada, respectivamente, tendem a aumentar a excitabilidade do córtex.

As informações referentes ao exercício físico na esteira foram anotadas de acordo com a ficha de evolução padrão (APÊNDICE E).

#### ○ **Reavaliações**

Nessa etapa, as médias de amplitudes de 12 PEM e de 5 RIII foram avaliadas seguindo a mesma metodologia previamente elucidada. As reavaliações, ocorrem em três momentos distintos:

- Momento T0: imediatamente após as intervenções associadas;

- Momento T1: 30 minutos após o término das intervenções (*follow up-30*);
- Momento T2: 60 minutos após o término das intervenções (*follow up-60*).

### 6.2.1 Procedimento e análise dos dados

Inicialmente, uma análise descritiva foi realizada para caracterizar a amostra. Nela, medidas de tendência central e dispersão (média e desvio padrão) foram utilizadas para as variáveis contínuas e medidas de frequência para as variáveis categóricas.

As médias das amplitudes dos registros eletromiográficos do RIII e do PEM foram calculadas para todas as condições experimentais (ETMCC anódica/EFE, ETMCC catódica/EFE, ETMCC *sham*/EFE, EMTr 20Hz/EFE, EMTr 1Hz/EFE e EMT *sham*/EFE), em todos os momentos de avaliação (momento *baseline*, T0, T1 e T2). Para a análise estatística, a ANOVA de medidas repetidas (6x4) considerou valores normalizados pelo *baseline* (momento pós - momento *baseline*) e avaliou, portanto, os efeitos da combinação da ETMCC e da EMTr com o exercício físico sobre os desfechos propostos. A esfericidade foi checada pelo teste de Mauchly e a análise *post hoc* foi conduzida por meio do teste *t de student*.

Todos os testes consideraram valores de  $p \leq 0.05$ . O *software* utilizado foi o SPSS (Statistical Package for Social Sciences. Version 20.0/Chicago IL, USA).

## 7 RESULTADOS

Os resultados serão apresentados em forma de artigo científico original. Os dados obtidos no estudo 1 resultaram no artigo de revisão sistemática intitulado “*Transcutaneous spinal direct current stimulation on spinal excitability in healthy adult subjects: a systematic review and meta-analysis*”, que será submetido à revista Clinical Rehabilitation (qualis B1 para a área Medicina II da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Capes. Fator de impacto 2014: 2.24) e no artigo original intitulado “Modulação das excitabilidades medular e cortical de indivíduos saudáveis por meio de estimulações não invasivas do sistema nervoso central associadas ao exercício físico”, que será submetido à

revista *Clinical Neurophysiology* (qualis A2 para a área Medicina II da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Capes. Fator de impacto 2015: 3.10)

## **8 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Além de trazer a primeira revisão sistemática e meta-análise sobre ETMCC e modulação espinal reflexa, essa dissertação apresenta o primeiro estudo comparativo das associações da ETMCC e da EMTr com o exercício físico e suas repercussões sobre as excitabilidades medular e cortical.

As evidências recentes sugerem que a ETMCC é capaz de modular a excitabilidade espinal de indivíduos adultos saudáveis. De fato, a revisão de literatura dos estudos já realizados reflete a capacidade de modulação polaridade-dependente da ETMCC e reforçam a teoria sobre a aplicação promissora dessa técnica. Todavia, a análise crítica e sistemática da qualidade metodológica dos estudos já desenvolvidos evidencia que todas as pesquisas apresentaram falhas em aspectos relevantes e suficientemente capazes de enviesar os resultados. Além disso, apesar da observação dos resultados das meta-análises do estudo 1 reforçarem a conclusão dos estudos anteriores, a avaliação quantitativa final não foi capaz de promover evidência acerca dos efeitos modulatórios da ETMCC sobre os desfechos neurofisiológicos da medula.

Apesar dessa ausência de efeito, seria impulsivo descartar a utilização da técnica. Primeiramente, a investigação da aplicação de corrente direta sobre a medula é uma proposta recente. Desse modo, poucos artigos avaliam as repercussões neurofisiológicas espinais e puderam, portanto, ser incluídos na revisão sistemática. Além disso, os artigos incluídos nas meta-análises mostram-se heterogêneos quanto aos desfechos analisados e apresentam baixo número amostral. Por fim, por se tratar de resultados oriundos de sessões únicas, o possível efeito acumulativo da ETMCC ainda não foi averiguado.

O segundo estudo dessa dissertação foi proposto tendo por base as evidências recentes que propõem a associação de estimulações não invasivas do SNC e outras técnicas neuromodulatórias como intervenção capaz de aprimorar os efeitos desejados. Apesar da EMTr ser consolidada como ferramenta capaz de modular a atividade cortical, a revisão de literatura demonstrou que poucos estudos abordam a repercussão medular dessa técnica. Além

disso, as repercussões espinais após diferentes técnicas de estimulação do SNC a nível medular e cortical, bem como o efeito da associação de técnicas neuromodulatória sobre a excitabilidade medular, é praticamente inexplorada.

Como conclusão, o segundo estudo revelou aumento da excitabilidade medular imediatamente após a aplicação da ETMCC catódica/EFE e da EMTr 20Hz/EFE. Também foi demonstrado aumento da excitabilidade cortical que, nesse caso, ocorreu imediatamente, 30 e 60 minutos após a aplicação da EMTr 20Hz/exercício físico e 60 minutos após a intervenção EMTr 1Hz/EFE. A influência concomitante nas excitabilidades medular e cortical apenas ocorreu após a EMTr 20 Hz/EFE. Contudo, não houve alteração da excitabilidade do SNC após as sessões de estimulações *sham* e EFE.

Os resultados do estudo *crossover*, todavia, são introdutórios e carecem de comparação e maiores investigações. Além disso, faz-se necessário abordar algumas limitações. Inicialmente, essa pesquisa não supriu a investigação dos efeitos isolados da EMTr e da ETMCC sobre o SNC. Em segundo lugar, não foi possível avaliar a associação das estimulações não invasivas com diferentes intensidades e protocolos de exercício físico aeróbico. Finalmente, o exercício físico na esteira não foi realizado considerando valores de frequência cardíaca baseados no volume máximo de oxigênio.

Em suma, a presente dissertação introduz uma conjectura interessante e propicia perspectivas importantes do ponto de vista terapêutico. As limitações existentes são, em grande parte, decorrentes da impossibilidade de abordar em um único projeto todos os aspectos pertinentes ao tema. Desse modo, futuros estudos devem ser conduzidos no intuito de suprir as lacunas supracitadas, estabelecer comparações e elucidar os mecanismos subjacentes aos efeitos neurofisiológicos.

**REFERÊNCIAS**

- Abbott, L. F. and S. B. Nelson (2000). "Synaptic plasticity: taming the beast." Nature neuroscience 3: 1178-1183.
- Abraham, W. C. and M. F. Bear (1996). "Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity." Trends in neurosciences 19(4): 126-130.
- Ahmed, Z. (2013). "Effects of cathodal trans-spinal direct current stimulation on mouse spinal network and complex multijoint movements." The Journal of Neuroscience 33(37): 14949-14957.
- Antal, P. D. A. and W. Paulus (2010). "Transkranielle repetitive Magnet-und Gleichstromstimulation in der Schmerztherapie." Der Schmerz 24(2): 161-166.
- Bajaj, P., L. Arendt - Nielsen, et al. (2005). "Facilitation and inhibition of withdrawal reflexes following repetitive stimulation: electro - and psychophysiological evidence for activation of noxious inhibitory controls in humans." European Journal of Pain 9(1): 25-31.
- Ball, D. (2015). "Metabolic and endocrine response to exercise: sympathoadrenal integration with skeletal muscle." Journal of Endocrinology 224(2): R79-R95.
- Barros Galvão, S. C., R. Borba Costa dos Santos, et al. (2014). "Efficacy of coupling repetitive transcranial magnetic stimulation and physical therapy to reduce upper-limb spasticity in patients with stroke: a randomized controlled trial." Archives of physical medicine and rehabilitation 95(2): 222-229.
- Belci, M., M. Catley, et al. (2004). "Magnetic brain stimulation can improve clinical outcome in incomplete spinal cord injured patients." Spinal Cord 42(7): 417-419.
- Benito, J., H. Kumru, et al. (2012). "Motor and gait improvement in patients with incomplete spinal cord injury induced by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation." Topics in spinal cord injury rehabilitation 18(2): 106.
- Bergen, J. L., T. Toole, et al. (2002). "Aerobic exercise intervention improves aerobic capacity and movement initiation in Parkinson's disease patients." NeuroRehabilitation 17(2): 161-168.

- Bican, O., A. Minagar, et al. (2013). "The spinal cord: a review of functional neuroanatomy." Neurologic clinics 31(1): 1-18.
- Bocci, T., S. Marceglia, et al. (2015). "Transcutaneous Spinal Direct Current Stimulation (tsDCS) Modulates Human Corticospinal System Excitability." Journal of neurophysiology: jn. 00490.02014.
- Bocci, T., B. Vannini, et al. (2014). "Cathodal transcutaneous spinal direct current stimulation (tsDCS) improves motor unit recruitment in healthy subjects." Neuroscience letters 578: 75-79.
- Bolliger, M., A. Trepp, et al. (2010). "Modulation of spinal reflex by assisted locomotion in humans with chronic complete spinal cord injury." Clinical Neurophysiology 121(12): 2152-2158.
- Bolognini, N., G. Vallar, et al. (2011). "Neurophysiological and behavioral effects of tDCS combined with constraint-induced movement therapy in poststroke patients." Neurorehabilitation and neural repair 25(9): 819-829.
- Borg, G., P. Hassmén, et al. (1987). "Perceived exertion related to heart rate and blood lactate during arm and leg exercise." European journal of applied physiology and occupational physiology 56(6): 679-685.
- Brinkworth, R. S. A., M. Tuncer, et al. (2007). "Standardization of H-reflex analyses." Journal of neuroscience methods 162(1): 1-7.
- Brum, P. C., C. L. d. M. Forjaz, et al. (2004). "Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular." Rev Paul Educ Fís 18: 21-31.
- Brunoni, A. R., J. Amadera, et al. (2011). "A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation." Int J Neuropsychopharmacol 14(8): 1133-1145.
- Chen, R., J. Classen, et al. (1997). "Depression of motor cortex excitability by low - frequency transcranial magnetic stimulation." Neurology 48(5): 1398-1403.
- Citri, A. and R. C. Malenka (2008). "Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms." Neuropsychopharmacology 33(1): 18-41.

- Cogiamanian, F., G. Ardolino, et al. (2012). "Transcutaneous spinal direct current stimulation." Frontiers in psychiatry 3.
- Cogiamanian, F., M. Vergari, et al. (2008). "Effect of spinal transcutaneous direct current stimulation on somatosensory evoked potentials in humans." Clinical Neurophysiology 119(11): 2636-2640.
- Cogiamanian, F., M. Vergari, et al. (2011). "Transcutaneous spinal cord direct current stimulation inhibits the lower limb nociceptive flexion reflex in human beings." PAIN® 152(2): 370-375.
- Conforto, A. B., S. K. Marie, et al. (2003). "Estimulação magnética transcraniana." Arq Neuropsiquiatr 61(1): 146-152.
- Crone, C. and J. Nielsen (1989). "Methodological implications of the post activation depression of the soleus H-reflex in man." Experimental brain research 78(1): 28-32.
- De Carvalho, A., V. Silva, et al. (2013). "Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane." Revista Diagnóstico e Tratamento 18: 38-44.
- Di Lazzaro, V., M. Dileone, et al. (2014). "Immediate and late modulation of interhemispheric imbalance with bilateral transcranial direct current stimulation in acute stroke." Brain stimulation 7(6): 841-848.
- Dietz, V., S. Grillner, et al. (2009). "Changes in spinal reflex and locomotor activity after a complete spinal cord injury: a common mechanism?" Brain 132(8): 2196-2205.
- Eccles, J. C., P. Fatt, et al. (1954). "Cholinergic and inhibitory synapses in a pathway from motor - axon collaterals to motoneurons." The Journal of physiology 126(3): 524-562.
- Eccles, R. M. and A. Lundberg (1959). "Supraspinal control of interneurons mediating spinal reflexes." The Journal of physiology 147(3): 565-584.
- Elahi, B., B. Elahi, et al. (2009). "Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function—systematic review of controlled clinical trials." Movement Disorders 24(3): 357-363.

- Ellaway, P. H., M. Catley, et al. (2007). "Review of physiological motor outcome measures in spinal cord injury using transcranial magnetic stimulation and spinal reflexes." Journal of rehabilitation research and development 44(1): 69.
- Feng, W., M. G. Bowden, et al. (2013). "Review of transcranial direct current stimulation in poststroke recovery." Topics in stroke rehabilitation 20(1): 68-77.
- Filipović, S. R., J. C. Rothwell, et al. (2010). "Slow (1Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) induces a sustained change in cortical excitability in patients with Parkinson's disease." Clinical Neurophysiology 121(7): 1129-1137.
- Filli, L. and M. E. Schwab (2015). "Structural and functional reorganization of propriospinal connections promotes functional recovery after spinal cord injury." Neural regeneration research 10(4): 509.
- Flanagan, S. D., C. Dunn-Lewis, et al. (2012). "Cortical activity during a highly-trained resistance exercise movement emphasizing force, power or volume." Brain sciences 2(4): 649-666.
- Flöel, A. (2014). "tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases." Neuroimage 85: 934-947.
- France, C. R., J. L. Rhudy, et al. (2009). "Using normalized EMG to define the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold: further evaluation of standardized NFR scoring criteria." PAIN® 145(1): 211-218.
- Fujiwara, T., T. Tsuji, et al. (2011). "Transcranial direct current stimulation modulates the spinal plasticity induced with patterned electrical stimulation." Clinical Neurophysiology 122(9): 1834-1837.
- Garber, C. E., B. Blissmer, et al. (2011). "American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise." Medicine and science in sports and exercise 43(7): 1334-1359.
- Gillebert, C. R. and D. Mantini (2013). "Functional connectivity in the normal and injured brain." The Neuroscientist 19(5): 509-522.

- Gojanovic, B. (2015). "Physical activity, exercise and arterial hypertension." Revue médicale suisse 11(481): 1426.
- Grecco, L. H. (2015). "Transcutaneous spinal stimulation as a therapeutic strategy for spinal cord injury: state of the art." Journal of Neurorestoratology 3: 73-82.
- Grey, M. J., K. Klinge, et al. (2008). "Post-activation depression of soleus stretch reflexes in healthy and spastic humans." Experimental brain research 185(2): 189-197.
- Groppa, S., A. Oliviero, et al. (2012). "A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee." Clinical Neurophysiology 123(5): 858-882.
- Guo, D. and J. Hu (2014). "Spinal presynaptic inhibition in pain control." Neuroscience 283: 95-106.
- Haas, T. L., P. G. Lloyd, et al. (2012). "Exercise training and peripheral arterial disease." Comprehensive Physiology.
- Hagbarth, K. (1960). "Spinal withdrawal reflexes in the human lower limbs." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 23(3): 222.
- Hattmer, K., S. Knake, et al. (2007). "Excitability of the motor cortex during ovulatory and anovulatory cycles: a transcranial magnetic stimulation study." Clinical endocrinology 66(3): 387-393.
- Hermens, H. J., B. Freriks, et al. (2000). "Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures." Journal of electromyography and Kinesiology 10(5): 361-374.
- Higgins, J. P., S. G. Thompson, et al. (2003). "Measuring inconsistency in meta-analyses." BMJ: British Medical Journal 327(7414): 557.
- Hodges, P. W. and B. H. Bui (1996). "A comparison of computer-based methods for the determination of onset of muscle contraction using electromyography." Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control 101(6): 511-519.
- Hofstoetter, U. S., W. B. McKay, et al. (2014). "Modification of spasticity by transcutaneous spinal cord stimulation in individuals with incomplete spinal cord injury." The journal of spinal cord medicine 37(2): 202-211.

- Hounsgaard, J. and O. Kiehn (1993). "Calcium spikes and calcium plateaux evoked by differential polarization in dendrites of turtle motoneurons in vitro." The Journal of Physiology 468: 245.
- Howatson, G., M. B. Taylor, et al. (2011). "Ipsilateral motor cortical responses to TMS during lengthening and shortening of the contralateral wrist flexors." European Journal of Neuroscience 33(5): 978-990.
- Hubli, M., V. Dietz, et al. (2013). "Modulation of spinal neuronal excitability by spinal direct currents and locomotion after spinal cord injury." Clinical Neurophysiology 124(6): 1187-1195.
- Inghilleri, M., A. Conte, et al. (2004). "Ovarian hormones and cortical excitability. An rTMS study in humans." Clinical Neurophysiology 115(5): 1063-1068.
- Jankowska, E. (2001). "Spinal interneuronal systems: identification, multifunctional character and reconfigurations in mammals." The Journal of physiology 533(1): 31-40.
- Jasper, H. H. (1958). "The ten twenty electrode system of the international federation." Electroencephalography and clinical neurophysiology 10: 371-375.
- Jornal, S., D. V. para Tablets, et al. (2010). "VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão."
- Jubeau, M., T. Rupp, et al. (2014). "Changes in voluntary activation assessed by transcranial magnetic stimulation during prolonged cycling exercise." PloS one 9(2): e89157.
- Kayser, B. (2003). "Exercise starts and ends in the brain." European journal of applied physiology 90(3-4): 411-419.
- Kent-Braun, J. A. (1999). "Central and peripheral contributions to muscle fatigue in humans during sustained maximal effort." European journal of applied physiology and occupational physiology 80(1): 57-63.
- Kičić, D. (2009). "Probing cortical excitability with transcranial magnetic stimulation."
- Kim, Y. and Y. Youm (2006). "Identification of flexion withdrawal reflex using linear model in spinal cord injury." Journal of mechanical science and technology 20(8): 1183-1194.
- Kimiskidis, V., S. Papagiannopoulos, et al. (2005). "Silent period to transcranial magnetic stimulation: construction and properties of stimulus–response curves in healthy volunteers." Experimental brain research 163(1): 21-31.

- Knaepen, K., M. Goekint, et al. (2010). "Neuroplasticity—exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor." Sports Medicine 40(9): 765-801.
- Knikou, M. (2010). "Neural control of locomotion and training-induced plasticity after spinal and cerebral lesions." Clinical Neurophysiology 121(10): 1655-1668.
- Knikou, M. and C. K. Mummidisetty (2014). "Locomotor training improves premotoneuronal control after chronic spinal cord injury." Journal of neurophysiology 111(11): 2264-2275.
- Kobayashi, M. and A. Pascual-Leone (2003). "Transcranial magnetic stimulation in neurology." The Lancet Neurology 2(3): 145-156.
- Krassioukov, A., R. Bunge, et al. (1999). "The changes in human spinal sympathetic preganglionic neurons after spinal cord injury." Spinal Cord 37(1): 6-13.
- Lamy, J.-C. and M. Boakye (2013). "BDNF Val66Met polymorphism alters spinal DC stimulation-induced plasticity in humans." Journal of neurophysiology 110(1): 109-116.
- Lamy, J.-C., C. Ho, et al. (2012). "Modulation of soleus H reflex by spinal DC stimulation in humans." Journal of neurophysiology 108(3): 906-914.
- Lefaucheur, J.-P., N. André-Obadia, et al. (2014). "Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)." Clinical Neurophysiology 125(11): 2150-2206.
- Lidiérth, M. (1986). "A computer based method for automated measurement of the periods of muscular activity from an EMG and its application to locomotor EMGs." Electroencephalography and clinical neurophysiology 64(4): 378-380.
- Little, J. W., J. F. Ditunno, et al. (1999). "Incomplete spinal cord injury: neuronal mechanisms of motor recovery and hyperreflexia." Archives of physical medicine and rehabilitation 80(5): 587-599.
- Logsdon, E. A., S. D. Finley, et al. (2014). "A systems biology view of blood vessel growth and remodelling." Journal of cellular and molecular medicine 18(8): 1491-1508.
- MacKay-Lyons, M., A. McDonald, et al. (2013). "Dual Effects of Body-Weight Supported Treadmill Training on Cardiovascular Fitness and Walking Ability Early After Stroke A Randomized Controlled Trial." Neurorehabilitation and neural repair: 1545968313484809.

- Madhavan, S. and J. W. Stinear (2010). "Focal and bidirectional modulation of lower limb motor cortex using anodal transcranial direct current stimulation." Brain stimulation 3(1): 42-50.
- Maeda, F., J. P. Keenan, et al. (2000). "Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation." Clinical Neurophysiology 111(5): 800-805.
- Mann, S., C. Beedie, et al. (2014). "Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations." Sports Medicine 44(2): 211-221.
- Manresa, J. A. B., J. Hansen, et al. (2010). Development of a data acquisition and analysis system for nociceptive withdrawal reflex and reflex receptive fields in humans. Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE, IEEE.
- Matsudo, S., T. Araújo, et al. (2001). "Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil." Rev. bras. ativ. fís. saúde 6(2): 05-18.
- McCloskey, D. P., D. S. Adamo, et al. (2001). "Exercise increases metabolic capacity in the motor cortex and striatum, but not in the hippocampus." Brain research 891(1): 168-175.
- McCreery, D. B., W. F. Agnew, et al. (1990). "Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation." Biomedical Engineering, IEEE Transactions on 37(10): 996-1001.
- McDonnell, M. N., J. D. Buckley, et al. (2013). "A single bout of aerobic exercise promotes motor cortical neuroplasticity." Journal of Applied Physiology 114(9): 1174-1182.
- Medina, F. L., F. Lobo, et al. (2010). "Atividade física: impacto sobre a pressão arterial." Rev Bras Hipertens 17(2): 103-106.
- Meunier, S., J. Kwon, et al. (2007). "Spinal use - dependent plasticity of synaptic transmission in humans after a single cycling session." The Journal of physiology 579(2): 375-388.
- Meyer-Frießem, C., L. Haag, et al. (2015). "Transcutaneous spinal DC stimulation reduces pain sensitivity in humans." Neuroscience letters 589: 153-158.

- Miyaguchi, S., H. Onishi, et al. (2013). "Corticomotor excitability induced by anodal transcranial direct current stimulation with and without non-exhaustive movement." Brain research 1529: 83-91.
- MMER, V. B., S. Schneider, et al. (2011). "Brain cortical activity is influenced by exercise mode and intensity."
- Monte-Silva, K., M.-F. Kuo, et al. (2013). "Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation." Brain stimulation 6(3): 424-432.
- Mossberg, K. A., E. E. Orlander, et al. (2008). "Cardiorespiratory capacity after weight-supported treadmill training in patients with traumatic brain injury." Physical therapy 88(1): 77-87.
- Moura, I.S.C. "Efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua em diferentes regiões corticais na tolerância ao exercício de indivíduos saudáveis. 2015". Tese (Doutorado em neurociências) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2015
- Mukherjee, A. and A. Chakravarty (2010). "Spasticity mechanisms—for the clinician." Frontiers in neurology 1.
- Nardone, R., Y. Höller, et al. (2013). "Functional brain reorganization after spinal cord injury: systematic review of animal and human studies." Brain research 1504: 58-73.
- Nardone, R., Y. Höller, et al. (2014). "Invasive and non-invasive brain stimulation for treatment of neuropathic pain in patients with spinal cord injury: a review." The journal of spinal cord medicine 37(1): 19-31.
- Neziri, A. Y., O. K. Andersen, et al. (2010). "The nociceptive withdrawal reflex: normative values of thresholds and reflex receptive fields." European Journal of Pain 14(2): 134-141.
- Nitsche, M. and W. Paulus (2000). "Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation." The Journal of physiology 527(3): 633-639.
- Nitsche, M. A., L. G. Cohen, et al. (2008). "Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008." Brain stimulation 1(3): 206-223.
- Nitsche, M. A., D. Liebetanz, et al. (2003). "Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation—technical, safety and functional aspects." Suppl Clin Neurophysiol 56(3): 255-276.

- Nógrádi, A. and G. Vrbová (2006). *Anatomy and Physiology of the Spinal Cord. Transplantation of Neural Tissue into the Spinal Cord*, Springer: 1-23.
- Oldfield, R. C. (1971). "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." *Neuropsychologia* 9(1): 97-113.
- Onifer, S. M., G. M. Smith, et al. (2011). "Plasticity after spinal cord injury: relevance to recovery and approaches to facilitate it." *Neurotherapeutics* 8(2): 283-293.
- Palmieri, R. M., C. D. Ingersoll, et al. (2004). "The Hoffmann reflex: methodologic considerations and applications for use in sports medicine and athletic training research." *Journal of Athletic Training* 39(3): 268.
- Pang, M. Y., J. J. Eng, et al. (2006). "The use of aerobic exercise training in improving aerobic capacity in individuals with stroke: a meta-analysis." *Clinical Rehabilitation* 20(2): 97-111.
- Pascual-Leone, A., J. M. Tormos, et al. (1998). "Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation." *Journal of Clinical Neurophysiology* 15(4): 333-343.
- Passard, A., N. Attal, et al. (2007). "Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia." *Brain* 130(10): 2661-2670.
- Penalva, J. B., E. Opisso, et al. (2010). "H reflex modulation by transcranial magnetic stimulation in spinal cord injury subjects after gait training with electromechanical systems." *Spinal Cord* 48(5): 400-406.
- Perez, M. A., J. Lundbye-Jensen, et al. (2007). "Task-specific depression of the soleus H-reflex after cocontraction training of antagonistic ankle muscles." *Journal of Neurophysiology* 98(6): 3677-3687.
- Perrotta, A., M. Bolla, et al. (2015). "Modulation of temporal summation threshold of the nociceptive withdrawal reflex by transcutaneous spinal direct current stimulation in humans." *Clinical Neurophysiology* 127(1): 755-761.
- Phadke, C. P., S. M. Flynn, et al. (2009). "Comparison of single bout effects of bicycle training versus locomotor training on paired reflex depression of the soleus H-reflex after

motor incomplete spinal cord injury." Archives of physical medicine and rehabilitation 90(7): 1218-1228.

Priori, A. (2003). "Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability." Clinical Neurophysiology 114(4): 589-595.

Priori, A., M. Ciocca, et al. (2014). "Transcranial cerebellar direct current stimulation and transcutaneous spinal cord direct current stimulation as innovative tools for neuroscientists." The Journal of physiology 592(16): 3345-3369.

Purpura, D. P. and J. G. McMurtry (1965). "Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex." Journal of Neurophysiology 28(1): 166-185.

Ramer, L. M., M. S. Ramer, et al. (2014). "Restoring function after spinal cord injury: towards clinical translation of experimental strategies." The Lancet Neurology 13(12): 1241-1256.

Rexed, B. (1954). "A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat." Journal of comparative neurology 100(2): 297-379.

Rhudy, J. L. and C. R. France (2007). "Defining the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold in human participants: a comparison of different scoring criteria." Pain 128(3): 244-253.

Ridding, M. and U. Ziemann (2010). "Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects." The Journal of physiology 588(13): 2291-2304.

Rossi, S., M. Hallett, et al. (2011). "Screening questionnaire before TMS: an update." Clinical Neurophysiology 122(8): 1686.

Rossi, S., M. Hallett, et al. (2009). "Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research." Clinical Neurophysiology 120(12): 2008-2039.

Rossini, P., D. Burke, et al. (2015). "Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an IFCN Committee." Clinical Neurophysiology 126(6): 1071-1107.

- Roy, F. D., E. T. Zewdie, et al. (2011). "Short-interval intracortical inhibition with incomplete spinal cord injury." Clinical Neurophysiology 122(7): 1387-1395.
- Roy, R. R., S. J. Harkema, et al. (2012). "Basic concepts of activity-based interventions for improved recovery of motor function after spinal cord injury." Archives of physical medicine and rehabilitation 93(9): 1487-1497.
- Ruotsalainen, I., J. P. Ahtiainen, et al. (2014). "Changes in corticospinal excitability during an acute bout of resistance exercise in the elbow flexors." European journal of applied physiology 114(7): 1545-1553.
- Sadowski, B. (2008). "Plasticity of the Cortical Motor System." Journal of Human Kinetics 20: 5-22.
- Sammons, R. P. and T. Keck (2015). "Adult plasticity and cortical reorganization after peripheral lesions." Current opinion in neurobiology 35: 136-141.
- Sandrini, G., M. Serrao, et al. (2005). "The lower limb flexion reflex in humans." Progress in neurobiology 77(6): 353-395.
- Sandrini, M., C. Umiltà, et al. (2011). "The use of transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience: a new synthesis of methodological issues." Neuroscience & Biobehavioral Reviews 35(3): 516-536.
- Sasaki, N., S. Mizutani, et al. (2013). "Comparison of the effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke." Journal of stroke and cerebrovascular diseases 22(4): 413-418.
- Savonen, K., J. Laukkanen, et al. (2014). "[Performance and cardiorespiratory fitness: from exercise physiology to clinical decision-making]." Duodecim; laaketieteellinen aikakauskirja 131(18): 1693-1699.
- Schabrun, S. M. and L. S. Chipchase (2012). "Priming the brain to learn: The future of therapy?" Manual therapy 17(2): 184-186.
- Schieppati, M. (1987). "The Hoffmann reflex: a means of assessing spinal reflex excitability and its descending control in man." Progress in neurobiology 28(4): 345-376.

- Schmidt-Trucksa, A., M. Lehmann, et al. (2000). "Lipoproteins and free plasma catecholamines in spinal cord injured men with different injury levels." Clinical Physiology 20(4): 304-310.
- Schouenborg, J. and J. Kalliomäki (1990). "Functional organization of the nociceptive withdrawal reflexes." Experimental brain research 83(1): 67-78.
- Shahani, B. T. and R. R. Young (1971). "Human flexor reflexes." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 34(5): 616-627.
- Sidhu, S. K., A. G. Cresswell, et al. (2012). "Motor cortex excitability does not increase during sustained cycling exercise to volitional exhaustion." Journal of Applied Physiology 113(3): 401-409.
- Singh, A. M., R. E. Duncan, et al. (2014). "Aerobic exercise modulates intracortical inhibition and facilitation in a nonexercised upper limb muscle." BMC sports science, medicine and rehabilitation 6(1): 23.
- Staud, G., C. Flachenecker, et al. (2001). "Onset detection in surface electromyographic signals: a systematic comparison of methods." EURASIP Journal on Applied Signal Processing 2001(1): 67-81.
- Swärdh, E. and N. Brodin (2016). "Effects of aerobic and muscle strengthening exercise in adults with rheumatoid arthritis: a narrative review summarising a chapter in Physical activity in the prevention and treatment of disease (FYSS 2016)." British Journal of Sports Medicine: bjsports-2015-095793.
- Teixeira, P. J., E. V. Carraça, et al. (2012). "Exercise, physical activity, and self-determination theory: a systematic review." International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity 9(1): 78.
- Terreaux, L., R. Gross, et al. (2014). "Benefits of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Spastic Subjects: Clinical, Functional, and Biomechanical Parameters for Lower Limb and Walking in Five Hemiparetic Patients." The Scientific World Journal 2014.
- Terzuolo, C. and T. Bullock (1956). "Measurement of imposed voltage gradient adequate to modulate neuronal firing." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 42(9): 687.

- Thickbroom, G. W. (2007). "Transcranial magnetic stimulation and synaptic plasticity: experimental framework and human models." Experimental brain research 180(4): 583-593.
- Touge, T., W. Gerschlager, et al. (2001). "Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses?" Clinical Neurophysiology 112(11): 2138-2145.
- Truini, A., M. Vergari, et al. (2011). "Transcutaneous spinal direct current stimulation inhibits nociceptive spinal pathway conduction and increases pain tolerance in humans." European Journal of Pain 15(10): 1023-1027.
- Tyč, F. and A. Boyadjian (2011). "Plasticity of motor cortex induced by coordination and training." Clinical Neurophysiology 122(1): 153-162.
- Vacherot, F., S. Attarian, et al. (2010). "A motor cortex excitability and gait analysis on Parkinsonian patients." Movement Disorders 25(16): 2747-2755.
- Valle, A. C., K. Dionisio, et al. (2007). "Low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of spasticity." Developmental Medicine & Child Neurology 49(7): 534-538.
- Wassermann, E. M. and T. Zimmermann (2012). "Transcranial magnetic brain stimulation: therapeutic promises and scientific gaps." Pharmacology & therapeutics 133(1): 98-107.
- Willer, J. C. (1977). "Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man." Pain 3(1): 69-80.
- Williams, J. A., M. Imamura, et al. (2009). "Updates on the use of non-invasive brain stimulation in physical and rehabilitation medicine." Journal of Rehabilitation Medicine 41(5): 305-311.
- Winkler, T., P. Hering, et al. (2010). "Spinal DC stimulation in humans modulates post-activation depression of the H-reflex depending on current polarity." Clinical Neurophysiology 121(6): 957-961.
- Xiao, T. and Y. Fu (2015). "Resistance training vs. aerobic training and role of other factors on the exercise effects on visceral fat." Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci 19(10): 1779-1784.

Yuen, T. G., W. F. Agnew, et al. (1981). "Histological evaluation of neural damage from electrical stimulation: considerations for the selection of parameters for clinical application." Neurosurgery 9(3): 292-299.

**APÊNDICE A – ESTUDO 1: revisão sistemática**

**Title:** Transcutaneous spinal direct current stimulation on spinal excitability in healthy adult subjects: a systematic review and meta-analysis

**Authors:** Campêlo, Mayara<sup>1</sup>; Luna de Albuquerque, Plínio<sup>1</sup>; Mendonça de Andrade, Thyciane<sup>1</sup>, Monte-Silva, Kátia<sup>1</sup>

**Affiliation:** <sup>1</sup>Applied Neuroscience Laboratory, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil

**Corresponding author:** Kátia Monte-Silva; <sup>1</sup>Applied Neuroscience Laboratory, Universidade Federal de Pernambuco, Department of Physical Therapy. Av. Prof. Moraes Rego s/n 50670-900 Recife, Brazil. PHONE: +55 81-2126 7579 / FAX: +55 81-2126 8491; monte.silvakk@gmail.com.

## ABSTRACT

**Background:** recent evidence suggests that direct current stimulation over spinal cord can modulate its activity and function. This systematic review with meta-analysis aimed to assess the effects of transcutaneous spinal direct current stimulation (tsDCS) on spinal cord excitability in healthy individuals.

**Methods:** five electronic databases were searched until January 2016 in order to assess studies which analyzed the effect of tsDCS on neurophysiological measures of spinal cord excitability. Studies which met the eligibility criteria were assessed and methodological quality was examined in agreement with the Cochrane handbook. **Results:** seven crossover studies were enrolled into the risk of bias assessment and five studies were included into meta-analysis. There is no an overall significant effect of anodal tsDCS (pooled SMD = -0.14, 95% CI = -0.50, 0.21, p= 0.43) and cathodal (pooled SMD = 0.20, 95% CI = -0.19, 0.58, p = 0.33) on spinal excitability when compared with sham stimulation. **Conclusion:** the meta-analysis of five trials did not provide evidence for the efficacy of tsDCS in modulating spinal cord excitability of healthy volunteers. Therefore, conclusions that tsDCS could be a novel therapeutic tool for central nervous system lesions are, at the present, speculative.

**Keywords:** Electric Stimulation. Reflex. Healthy Volunteers.

## **INTRODUCTION**

Transcutaneous spinal direct current stimulation (tsDCS) was first proposed by Cogiamanian and co-workers (2008) with the aim to modulate the excitability of spinal cord (Cogiamanian, Vergari et al. 2008) and later, to inhibit the nociceptive spinal pathway conduction (Cogiamanian, Vergari et al. 2011). This new approach arose from the observation that a direct current (DC) applied over the scalp can modulate the motor cortex excitability and, similarly, must also modulate the activity of others central nervous system (CNS) structures by inducing neuroplasticity (Priori, Ciocca et al. 2014).

tsDCS is a simple, painless and non-invasive CNS stimulation which can influence the conduction in ascending and descending spinal pathways and spinal reflexes in humans (Winkler, Hering et al. 2010; Cogiamanian, Vergari et al. 2011; Truini, Vergari et al. 2011; Cogiamanian, Ardolino et al. 2012; Lamy and Boakye 2013; Priori, Ciocca et al. 2014; Meyer-Frießem, Haag et al. 2015; Perrotta, Bolla et al. 2015). tsDCS neurophysiological effects may have important implications for rehabilitation and facilitate functional recovery in patients with CNS lesions and central pain (Hubli, Dietz et al. 2013; Hofstoetter, McKay et al. 2014).

The most typical tsDCS setting consists of applying an active electrode placed over the spinous process of a vertebra and a reference electrode above the right shoulder (Cogiamanian, Vergari et al. 2008; Cogiamanian, Vergari et al. 2011; Lamy, Ho et al. 2012; Lamy and Boakye 2013; Bocci, Vannini et al. 2014; Perrotta, Bolla et al. 2015). The electrophysiological effects depend on the polarity of the electrode placed on the skin overlying the spinal cord. Interestingly, tsDCS stimulation has the opposite effect compared to transcranial direct current stimulation (tDCS). Anodal tsDCS induces long-term depression on spinal cord excitability, whereas cathodal tsDCS increases it (Cogiamanian, Vergari et al. 2008; Winkler, Hering et al. 2010; Cogiamanian, Vergari et al. 2011; Perrotta, Bolla et al. 2015).

The effect of tsDCS on spinal cord excitability in healthy subjects were systematically reviewed. Our aim was to investigate the effects of tsDCS when compared to sham stimulation, in order to summarizing and evaluating the level and quality of evidence of the effectiveness of tsDCS.

## **MATERIAL AND METHODS**

### **Literature search and selection criteria**

Potentially eligible articles were searched using the following databases: PubMed (by MEDLINE), CINAHL (by CAPES), PsycINFO, Web of Science e LILACS (by BIREME). The terms used for this search were: “Spinal Cord”; “Healthy Volunteers”; “Spinal Cord Stimulation”; “Humans” and “reflex” according to MeSH (Medical Subject Headings).

For the Descriptors in Health Sciences (DeCS), the terms used were: “Healthy Volunteers” and “reflex”. The research also considered the following terms: “transcutaneous spinal direct current stimulation” and “direct current stimulation”. Additionally, in order to improve the degree of specificity, we used some filters at PubMed, namely: “article types” (Clinical Trials); “Publication dates” (2007-2015); “Species” (Humans). In others databases, just "Publication dates" was used as a filter. All descriptors and terms were used with the Boolean Operator “AND” in a wide range of combinations to find relevant studies as demonstrated at table 1.

#### TABLE 1

The research process was done in agreement with PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis). Two independently reviewers (T.M. and P.A.) analyzed the title and abstract of studies found by the initial search strategy against the inclusion criteria. The studies considered relevant for the review and that did not infringe any exclusion criteria, were retrieved for full texts evaluation. The full-texts were also analyzed when there was insufficient data available in the abstract. If the independently reviewers were unable to agree, a third reviewer (M.C.) was consulted. We include articles published until January/2016. The table 2 presents all inclusion and exclusion criteria.

#### TABLE 2

### **Outcome measure**

This review considered outcomes measures performed after stimulation (anodal, cathodal and sham sessions). The primary analysis focused on spinal cord excitability changes measured by neurophysiological outcomes (Withdrawal reflex/ RIII reflex, H reflex, M-wave, Hmax/M-wave, post-activation depression or other spinal electrophysiological outcome).

### **Quality assessment**

We used the Cochrane Handbook to assess risk of bias. This tool analyses randomization, allocation concealment, description of results and outcome measures, assessor and participant blinding, losses, early interruption of trials and others sources of bias. Together, these characteristics classify trials as high, moderated or low risk of bias.

### **Data extraction**

The relevant data for the study purpose were extracted: (i) study design; (ii) population; (iii) parameters of tsDCS; (iv) outcome measures and its characteristics; (v) mean  $\pm$  standard deviation (SD) of electrophysiological measures for the experimental and control groups immediately after the intervention.

Data were extracted independently by two reviewers (T.M. and P.A.) for each included trial by using a standardized form to register articles information. When necessary, the reviewers contacted the authors to collect more information or clarify doubts.

### **Analysis of results**

The meta-analysis were performed using the values of the neurophysiological outcomes after tsDCS (anodal, cathodal and sham). The Cochrane Collaboration Review Manager Software (RevMan) was used to calculate the effect size of change in spinal excitability after stimulation. Standard mean differences (SMD) were adopted for analysis due to heterogeneity among neurophysiological measures. Two forest plots were generated to compare the changes on spinal excitability after (“anodal and sham” and “cathodal and sham”). When mean  $\pm$  SD values were not accessible, we contacted the corresponding author. Those who did not send us the missing data were not included into the meta-analysis.

## RESULTS

### Identification and selection of articles

The search strategy identified 538 articles. After removing 61 duplicates, 477 articles were selected for analysis. After the exclusion based on title and abstract, 20 were considered potentially relevant. Of these, 13 did not match the eligibility criteria and seven were considered appropriate for this review. From these seven, five entered into meta-analysis. Figure 1 shows the flowchart of the selected studies.

### FIGURE 1

#### Characteristic of included studies

Table 3 shows characteristics of seven included trials (Cogiamanian, Vergari et al. 2008; Winkler, Hering et al. 2010; Cogiamanian, Vergari et al. 2011; Lamy, Ho et al. 2012; Hubli, Dietz et al. 2013; Bocci, Vannini et al. 2014; Perrotta, Bolla et al. 2015). All studies were crossover trials and were published between 2008 and 2015. In total, 89 healthy individuals with ages ranging from 25 to 31 years received tsDCS (active or sham).

### TABLE 3

#### tsDCS protocols

The most part of studies placed the active electrode on spinous process of T10 and the reference electrode over the right shoulder. The most commonly used intensity and duration were 2.5 mA and 15 minutes, respectively. Regarding to current density and total charge, the maximum value observed was  $0.071 \text{ mA/cm}^2$  (Cogiamanian, Vergari et al. 2008; Cogiamanian, Vergari et al. 2011; Lamy, Ho et al. 2012; Bocci, Vannini et al. 2014; Perrotta, Bolla et al. 2015) and  $100.8 \text{ mC/cm}^2$  (Hubli, Dietz et al. 2013), respectively. Table 4 shows the parameters used to apply tsDCS in each one of the studies.

TABLE 4

**Risk of bias of studies**

The figure 2 summarizes information about assessments of risk of bias, considering all studies included in this review. The analysis of this aspect demonstrated that more than one type of bias was always present.

FIGURE 2

**Random sequence generation and allocation concealment**

One (Hubli, Dietz et al. 2013) of the seven included studies demonstrated high risk of bias for random sequence generation and six (Cogiamanian, Vergari et al. 2008; Winkler, Hering et al. 2010; Cogiamanian, Vergari et al. 2011; Lamy, Ho et al. 2012; Bocci, Vannini et al. 2014; Perrotta, Bolla et al. 2015) (85.7%) were not clear about the method used to generate the random sequence.

Only two studies (Lamy, Ho et al. 2012; Hubli, Dietz et al. 2013) (28.6%) did not perform the allocation concealment. Five studies (Cogiamanian, Vergari et al. 2008; Winkler, Hering et al. 2010; Cogiamanian, Vergari et al. 2011; Bocci, Vannini et al. 2014; Perrotta, Bolla et al. 2015) (71.4%) failed in reporting the method used for concealment of allocation .

**Blinding and selective reporting**

Three of seven studies (Winkler, Hering et al. 2010; Hubli, Dietz et al. 2013; Bocci, Vannini et al. 2014) (42.9%) did not mention about the blinding of outcome assessor (detection bias) and one (Winkler, Hering et al. 2010) (14.3%) about the blinding of participants (execution bias). All studies (100%) presented a low risk of bias for incomplete outcome data, selective reporting and other bias.

**Meta-analysis results**

Two studies (Bocci, Vannini et al. 2014; Perrotta, Bolla et al. 2015) were not included into meta-analysis because they did not provide appropriate data (mean  $\pm$  standard deviation).

Four studies (Cogiamanian, Vergari et al. 2008; Winkler, Hering et al. 2010; Lamy, Ho et al. 2012; Hubli, Dietz et al. 2013) were included into meta-analyses which aimed to compare cathodal and sham tsDCS. Five studies (Cogiamanian, Vergari et al. 2008; Winkler, Hering et al. 2010; Cogiamanian, Vergari et al. 2011; Lamy, Ho et al. 2012; Hubli, Dietz et al. 2013) that examined the effect of anodal stimulation over spinal cord were included into meta-analyses which compared anodal and sham tsDCS.

There is no an overall effect on spinal cord excitability after anodal (pooled SMD = -0.14, 95% CI = -0.50, 0.21,  $p= 0.43$ ) (Figure 3) and cathodal tsDCS (pooled SMD = 0.20, 95% CI = -0.19, 0.58,  $p = 0.33$ ) (Figure 4), when compared with sham stimulation.

FIGURE 3

FIGURE 4

## DISCUSSION

To the best of our knowledge, this review is the first to evaluate the efficacy of tsDCS in modulating the excitability of spinal pathways. In summary, seven crossover studies (Bocci, Vannini et al. 2014; Perrotta, Bolla et al. 2015; Cogiamanian, Vergari et al. 2008; Cogiamanian, Vergari et al. 2011; Hubli, Dietz et al. 2013; Lamy, Ho et al. 2012; Winkler, Hering et al. 2010) met the review inclusion and exclusion criteria and five (Cogiamanian, Vergari et al. 2008; Cogiamanian, Vergari et al. 2011; Hubli, Dietz et al. 2013; Lamy, Ho et al. 2012; Winkler, Hering et al. 2010) were included into meta-analysis. The results demonstrated that there is no evidence that cathodal (pooled SMD = 0.20, 95% CI = -0.19, 0.58,  $p = 0.33$ ) and anodal (pooled SMD = -0.14, 95% CI = -0.50, 0.21,  $p= 0.43$ ) tsDCS affects spinal cord excitability of healthy volunteers. However, our finding must be interpreted with caution due to the small number of studies analyzed in this review and because all of them presented risk of bias. Indeed, all studies incorporated selective bias by means of lack of information during randomization sequence generation and allocation concealment (unclear or high risk of bias).

Using a randomized sequence of assignments ensures the sort of participants receive each intervention at specific moment. Randomization allows the sequence to be unpredictable and combined with allocation sequence concealment prevents the introduction of selection bias. Inadequate sequence generation overestimates the effects of intervention (Higgins, Thompson, et al. 2011).

Three studies (Bocci, Vannini et al. 2014; Hubli, Dietz et al. 2013; Winkler, Hering et al. 2010) did not use blinding assessors during the outcome assessment. Lack of blinding in randomized trials has been associated with more exaggerated estimated intervention effects, by 9% on average. All outcomes assessments can be influenced by lack of blinding but the estimated effects is more biased in studies with subjects outcomes (Higgins, Thompson, et al. 2011).

Our meta-analysis indicated that there is no difference on spinal cord excitability after cathodal or anodal stimulation and the sham condition. Even if four studies (Cogiamanian, Vergari et al. 2008; Cogiamanian, Vergari et al. 2011; Hubli, Dietz et al. 2013; Lamy, Ho et al. 2012) pointed out significant difference over the time, that is, baseline and immediately after stimulation, this review only consider the values that represents the difference between the active and sham conditions after stimulation. Clearly, further investigations will be necessary to support the use of tsDCS to modulate the spinal cord excitability of healthy volunteers. It is important to emphaticize that there is no evidence of serious adverse effects after all stimulations.

Some limitations must be addressed. First, the included studies were heterogeneous in their treatment protocol (i.e., electrodes settings) and outcomes measurements, only two articles (Lamy, Ho et al. 2012; Winkler, Hering et al. 2010) presented the same outcome measurement. Second, all the included studies only considered the results after one single session of tsDCS, this represents a limitation once is not possible to count with the cumulative effects of this technique. Third, two of seven studies were not included into the meta-analyzis because did not provide the values (mean and standard deviation) for neurophysiological outcomes of healthy individuals group, that restricts the ability to generalize our results.

## **CONCLUSION**

This systematic review did not find evidence about the effect of tsDCS in modulating the spinal cord excitability of healthy volunteers. More evidence that tsDCS can influence spinal cord activity and function are necessary. Hence, conclusion that tsDCS could be a novel therapeutic tool is, at the present, speculative.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest

## REFERENCES

- BOCCI, T.; VANNINI, B.; TORZINI, A.; MAZZATENTA, A.; VERGARI, M.; COGIAMANIAN, F.; PRIORI, A.; SARTUCCI, F. Cathodal transcutaneous spinal direct current stimulation (tsDCS) improves motor unit recruitment in healthy subjects. **Neuroscience letters**, 578, 75-79, 2014.
- COGIAMANIAN, F.; ARDOLINO, G.; VERGARI, M.; FERRUCCI, R.; CIOCCA, M.; SCELZO, E.; BARBIERI, S.; PRIORI, A. Transcutaneous spinal direct current stimulation. **Frontiers in psychiatry**, 3, 2012.
- COGIAMANIAN, F.; VERGARI, M.; PULECCHI, F.; MARCEGLIA, S.; PRIORI, A. Effect of spinal transcutaneous direct current stimulation on somatosensory evoked potentials in humans. **Clinical Neurophysiology**, 119, 11, 2636-2640, 2008.
- COGIAMANIAN, F.; VERGARI, M.; SCHIAFFI, E.; MARCEGLIA, S.; ARDOLINO, G.; BARBIERI, S.; PRIORI, A. Transcutaneous spinal cord direct current stimulation inhibits the lower limb nociceptive flexion reflex in human beings. **PAIN®**, 152, 2, 370-375, 2011.
- Higgins, J. P., S. G. Thompson, et al. (2003). "Measuring inconsistency in meta-analyses." **BMJ: British Medical Journal** 327(7414): 557.
- HOFSTOETTER, U. S.; MCKAY, W. B.; TANSEY, K. E.; MAYR, W.; KERN, H.; MINASSIAN, K. Modification of spasticity by transcutaneous spinal cord stimulation in individuals with incomplete spinal cord injury. **The journal of spinal cord medicine**, 37, 2, 202-211, 2014.
- HUBLI, M.; DIETZ, V.; SCHRAFL-ALTERMATT, M.; BOLLIGER, M. Modulation of spinal neuronal excitability by spinal direct currents and locomotion after spinal cord injury. **Clinical Neurophysiology**, 124, 6, 1187-1195, 2013.
- LAMY, J.-C.; BOAKYE, M. BDNF Val66Met polymorphism alters spinal DC stimulation-induced plasticity in humans. **Journal of neurophysiology**, 110, 1, 109-116, 2013.
- LAMY, J.-C.; HO, C.; BADEL, A.; ARRIGO, R. T.; BOAKYE, M. Modulation of soleus H reflex by spinal DC stimulation in humans. **Journal of neurophysiology**, 108, 3, 906-914, 2012.

- MEYER-FRIEßEM, C.; HAAG, L.; SCHMIDT-WILCKE, T.; MAGERL, W.; POGATZKI-ZAHN, E.; TEGENTHOFF, M.; ZAHN, P. Transcutaneous spinal DC stimulation reduces pain sensitivity in humans. **Neuroscience letters**, 589, 153-158, 2015.
- PERROTTA, A.; BOLLA, M.; ANASTASIO, M.; SERRAO, M.; SANDRINI, G.; PIERELLI, F. Modulation of temporal summation threshold of the nociceptive withdrawal reflex by transcutaneous spinal direct current stimulation in humans. **Clinical Neurophysiology**, 2015.
- PRIORI, A.; CIOCCA, M.; PARAZZINI, M.; VERGARI, M.; FERRUCCI, R. Transcranial cerebellar direct current stimulation and transcutaneous spinal cord direct current stimulation as innovative tools for neuroscientists. **The Journal of physiology**, 592, 16, 3345-3369, 2014.
- TRUINI, A.; VERGARI, M.; BIASIOTTA, A.; LA CESA, S.; GABRIELE, M.; DI STEFANO, G.; CAMBIERI, C.; CRUCCU, G.; INGHILLERI, M.; PRIORI, A. Transcutaneous spinal direct current stimulation inhibits nociceptive spinal pathway conduction and increases pain tolerance in humans. **European Journal of Pain**, 15, 10, 1023-1027, 2011.
- WINKLER, T.; HERING, P.; STRAUBE, A. Spinal DC stimulation in humans modulates post-activation depression of the H-reflex depending on current polarity. **Clinical Neurophysiology**, 121, 6, 957-961, 2010.

**Table 1** - Arrangement of terms used to search

Medline	#1 “healthy volunteers” AND “spinal cord stimulation” #2 “spinal cord stimulation” AND reflex #3 “healthy volunteers” AND “transcutaneous spinal direct current stimulation” #4 reflex AND “transcutaneous spinal direct current stimulation” #5 “direct current stimulation” AND “spinal cord” #6 humans AND “transcutaneous spinal direct current stimulation”
LILACS	#1 “healthy volunteers” AND “spinal cord stimulation” #2 “spinal cord stimulation” AND reflex #3 “healthy volunteers” AND “transcutaneous spinal direct current stimulation” #4 reflex AND “transcutaneous spinal direct current stimulation” #5 “direct current stimulation” AND “spinal cord” #6 humans AND “transcutaneous spinal direct current stimulation”
Web of Science	#1 “healthy volunteers” AND “spinal cord stimulation” #2 “spinal cord stimulation” AND reflex #3 “healthy volunteers” AND “transcutaneous spinal direct current stimulation” #4 reflex AND “transcutaneous spinal direct current stimulation” #5 “direct current stimulation” AND “spinal cord” #6 humans AND “transcutaneous spinal direct current stimulation”
CINAHL	#1 “healthy volunteers” AND “spinal cord stimulation” #2 “spinal cord stimulation” AND reflex #3 “direct current stimulation” AND spinal cord #4 “healthy volunteers” AND “transcutaneous spinal direct current stimulation” #5 “direct current stimulation” AND “healthy volunteer” #6 humans AND “transcutaneous spinal direct current stimulation”
PsyCInfo	#1 “healthy volunteers” AND “spinal cord stimulation” #2 “spinal cord stimulation” AND reflex #3 “healthy volunteers” AND “transcranial spinal direct current stimulation” #4 reflex AND “transcutaneous spinal direct current stimulation” #5 direct current stimulation" AND "spinal cord" #6 humans AND “transcutaneous spinal direct current stimulation”

**Table 2 - Criteria for inclusion and exclusion of studies for this systematic review**

	<b>Inclusion</b>	<b>Exclusion</b>
<b>Participants</b>	Healthy individuals Both sexes Age $\geq$ 18 years	
<b>Intervention</b>	Anodal tsDCS Cathodal tsDCS	Studies using tsDCS associated with others neuromodulatory techniques.
<b>Comparison</b>	Sham tsDCS	Control group submitted to other neuromodulatory technique or any technique.
<b>Outcome</b>	Withdrawal reflex H reflex M-wave Hmax/M-wave ration Post-activation depression Other spinal electrophysiological outcome	No electrophysiological measures to evaluate the spinal cord excitably
<b>Design</b>	Clinical trials randomized and controlled <i>Crossover</i>	Other types of study design
<b>Data</b>	Neurophysiological measures available for analysis and estimation of the effects of tsDCS	
<b>Type of publication</b>	Publications in peer-reviewed journals	

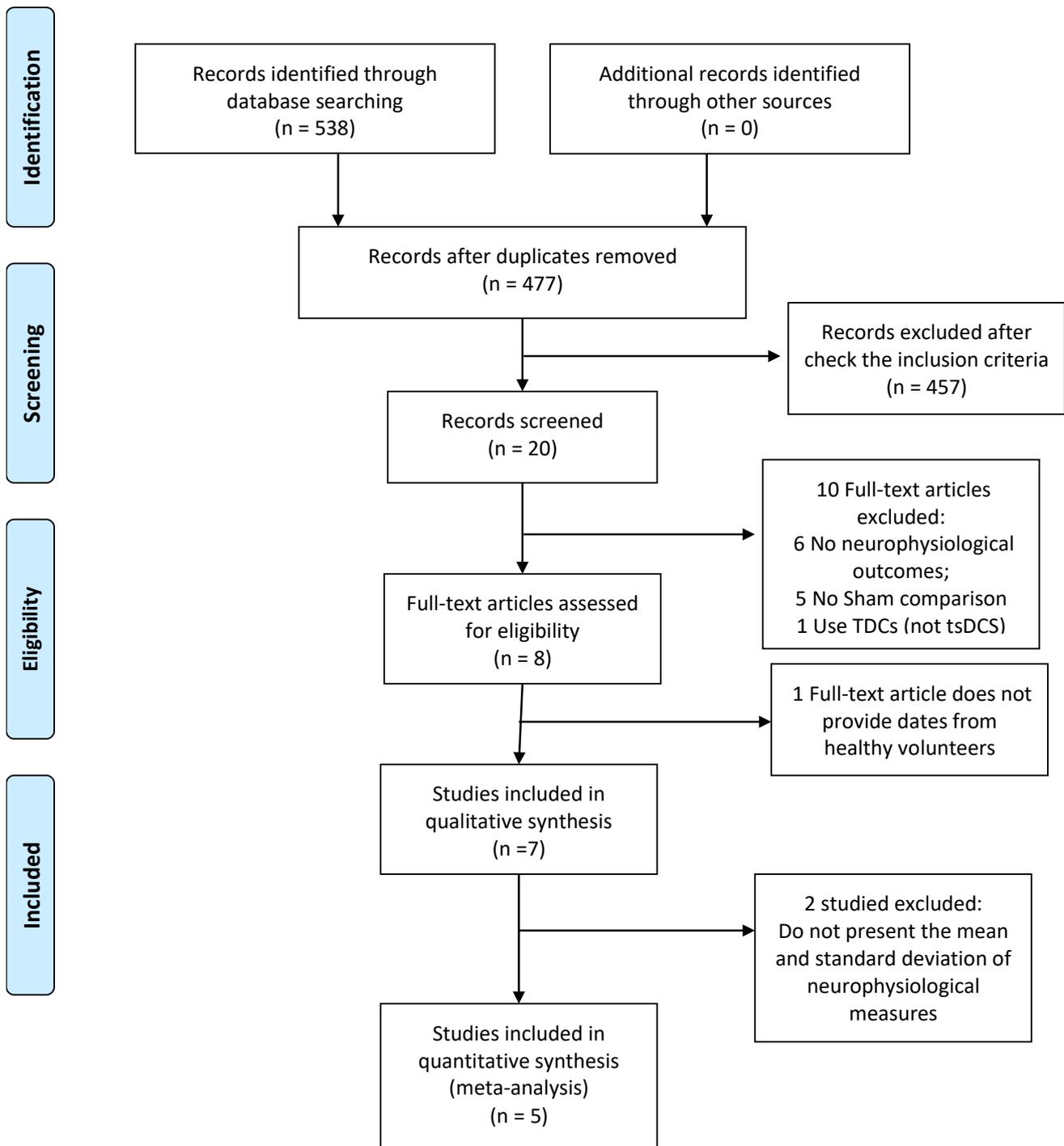
**Table 3.** Characteristics of included studies

Author (year)	Country	Study design	Number of subjects			Age (mean $\pm$ SD)	Primary outcome	Duration of washout
			Anodal	Cathodal	Sham			
<b>Bocci (2014)</b>	Italy	Crossover	12	12	12	25.8 $\pm$ 5.9	Multipoint incremental technique (MUNE)	One week (at least)
<b>Cogiamanian (2008)</b>	Italy	Crossover	12	12	5	26.3 $\pm$ 3.8	Somatosensory Evoked Potential (SEP)	One week (at least)
<b>Cogiamanian, (2011)</b>	Italy	Crossover	11	-	11	28 $\pm$ 6.55	RIII reflex and H-reflex	One week (at least)
<b>Hubli (2013)</b>	Switzerland	4Crossover	17	17	11	29.9 $\pm$ 8.1	Spinal reflexes	One week (at least)
<b>Lamy (2012)</b>	USA	Crossover	17	17	17	30.6 $\pm$ 1.8	H- reflex e M-wave	Three days (at least)
<b>Perrotta (2015)</b>	Italy	Crossover	10	10	10	27.3 $\pm$ 5.0	RIII reflex	One week (at least)
<b>Winkler (2010)</b>	Germany	Crossover	10	10	10	27.8 $\pm$ 2.3	H-reflex; Hmax/Mmax; post-activation depression	One week (at least)

**Table 4.** tsDCS parameters of the included of studies.

Author (year)	Electrode size (cm <sup>2</sup> )	Intensity (mA)	Type of stimulation	Current density (mA/cm <sup>2</sup> )	Total charge of current (mC/cm <sup>2</sup> )	Duration of stimulation (minute)	Duration of sham (second)	tsDCs montage (active/ reference)
<b>Bocci (2014)</b>	35	2.5	Anodal/Cathodal/Sham	0.071	85.7	20	X	Spinous process of T10/ right shoulder
<b>Cogiamanian (2008)</b>	35	2.5	Anodal/Cathodal/Sham	0.071	63.9	15	10	Spinous process of T10/ right shoulder
<b>Cogiamanian, (2011)</b>	35	2.5	Anodal/Sham	0.071	63,9	15	10	Spinous process of T10/ right shoulder
<b>Hubli (2013)</b>	X	2.5	Anodal/Cathodal/Sham	0.056	100,8	20	4	Intervertebral space between T11-T12/ right shoulder
<b>Lamy (2012)</b>	35	2.5	Anodal/Cathodal/Sham	0.071	64	15	90	Spinous process of T11/ right shoulder
<b>Perrotta (2015)</b>	35	2.0	Anodal/Cathodal/Sham	0.071	63.9	15	10	Spinous process of T10/ right shoulder
<b>Winkler (2010)</b>	40	2.5	Anodal/Cathodal/Sham	0.063	56	15	10	Spinous process of T11/ left infraclavicular region

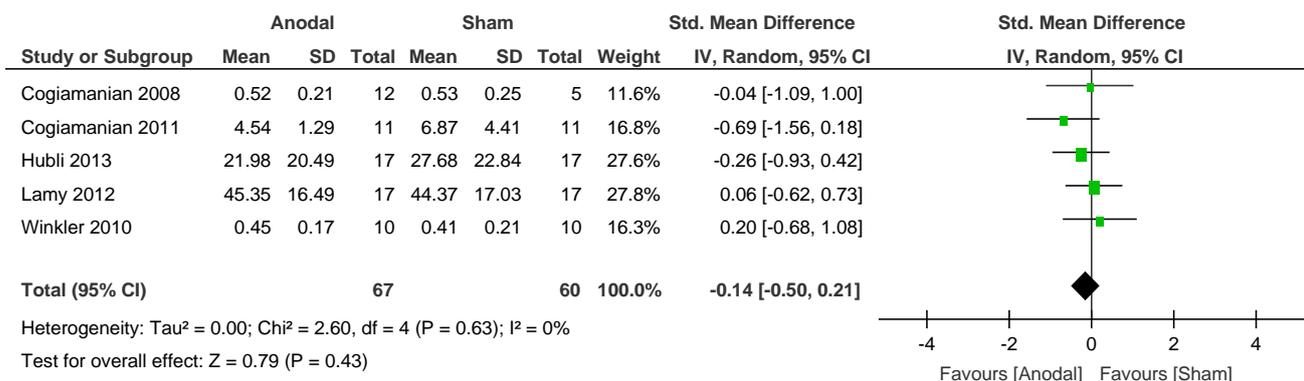
tsDCS: transcutaneous spinal direct current stimulation. X: not reported data.



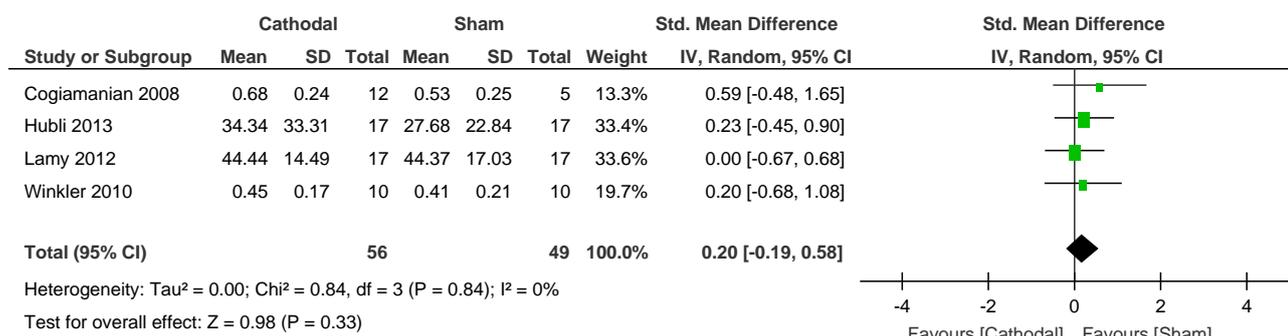
**Figure 1.** Study flow diagram of included studies according to PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bocci 2014	?	?	+	-	+	+	+
Cogiamanian 2008	?	?	+	+	+	+	+
Cogiamanian 2011	?	?	+	+	+	+	+
Hubli 2013	-	-	+	-	+	+	+
Lamy 2012	?	-	+	+	+	+	+
Perrotta 2015	?	?	+	+	+	+	+
Winkler 2010	?	?	-	-	+	+	+

**Figure 2.** Risk of bias summary by Cochrane Collaboration's tool.



**Figure 3.** Standard mean difference of anodal tsDCS on spinal cord excitability from post-intervention values of all included trials. ‘Mean’ represents post values; ‘SD’ (standard deviation) post-values SD; ‘Total’ indicates the number of subjects in each group. Forest plot: the green square indicates studies weight and is crossed by a line indicating the 95% confidence interval (CI). The large black diamond is the pooled effect size of the combined trials.



**Figure 4.** Standard mean difference of cathodal tsDCS on spinal cord excitability from post-intervention values of all included trials. ‘Mean’ represents post values; ‘SD’ (standard deviation) post-values SD; ‘Total’ indicates the number of subjects in each group. Forest plot: the green square indicates studies weight and is crossed by a line indicating the 95% confidence interval (CI). The large black diamond is the pooled effect size of the combined trials.

**APÊNDICE B – ESTUDO 2: estudo *crossover***

Título: Modulação das excitabilidades medular e cortical de indivíduos saudáveis por meio de estimulações não invasivas do sistema nervoso central associadas ao exercício físico

Autores: **Campêlo**, Mayara<sup>1</sup>; **Luna**, Plínio<sup>1</sup>; **Mendonça**, Thyciane<sup>1</sup>; **Mendes**, Luís<sup>1</sup>;  
**Monte-Silva**, Kátia<sup>1</sup>

Afiliação: <sup>1</sup>Laboratório de Neurociência Aplicada, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil

Autor correspondente: Katia Monte-Silva; <sup>1</sup> Laboratório de Neurociência Aplicada, Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Fisioterapia. Av. Prof. Moraes Rego s/n 50670-900 Recife, Brasil. FONE: +55 81-2126 7579 / FAX: +55 81-2126 8491; monte.silvakk@gmail.com.

## RESUMO

**Introdução:** O exercício físico e as estimulações não invasivas do sistema nervoso central (SNC) são capazes de promover neuroplasticidade do SNC. Dentre as estimulações não invasivas destaca-se a estimulação transcraniana magnética repetitiva (EMTr) e, mais recentemente, a estimulação transcutânea medular por corrente contínua (ETMCC). O uso associado do exercício físico com a EMTr ou com a ETMCC parece modular reflexos medulares. Contudo, não há estudo comparativo dos efeitos das associações ETMCC e da EMTr com o exercício físico sobre a atividade medular. Esse artigo tem por objetivo investigar e compreender as repercussões nas excitabilidades medular e cortical da associação de estimulações não invasivas do SNC com o exercício físico. **Metodologia:** estudo *crossover*, triplo-cego, *sham* controlado, randomizado e contrabalanceado realizado com indivíduos saudáveis. Doze voluntários foram submetidos a seis sessões experimentais, nas quais modalidades de estimulações não invasiva do SNC (EMTr 20Hz, EMTr 1 Hz, EMTr *sham*, ETMCC anódica, ETMCC catódica e ETMCC *sham*) foram isoladamente associada a 20 minutos de exercício físico na esteira (EFE). As sessões experimentais foram intercaladas por um período de 5 a 7 dias. O exercício físico foi realizado em intensidade moderada e as repercussões foram investigadas por meio do componente doloroso do reflexo de retirada da perna (RIII) e de potenciais evocados motores (PEM). Os desfechos foram avaliados antes (momento *baseline*), imediatamente (momento T0), 30 (momento T1) e 60 minutos (momento T2) após as intervenções. O RIII foi elicitado pela estimulação elétrica da porção retromaleolar do nervo sural e captado pela atividade eletromiográfica da cabeça curta do bíceps femural. Já o PEM foi obtido por meio da EMT de pulso único e registrados pela atividade elétrica do músculo primeiro interósseo dorsal. **Resultados:** houve aumento significativo da excitabilidade medular após as intervenções ETMCC catódica/EFE (*baseline*/T0:  $p=0,006$ ) e EMTr 20 Hz/EFE (*baseline*/T0:  $p=0,045$ ) e da excitabilidade cortical após as sessões ETMr 20Hz/EFE (*baseline*/T0:  $p=0,022$ , *baseline*/T1:  $p=0,015$ , e *baseline*/T2:  $p=0,017$ ) e ETMr 1Hz/EFE (*baseline*/T2:  $p=0,016$ ). **Conclusão:** os resultados demonstram que as associações EMTr/EFE e ETMCC/EFE podem interferir na atividade do SNC, mas que apenas a ETMr 20Hz/EFE foi capaz de, simultaneamente, modular as excitabilidades cortical e medular. Portanto, a associação de estimulações não invasivas/EFE é capaz de modular o SNC. Contudo, este efeito parece ser dependente do tipo de estimulação aplicada.

**Palavras-chaves:** Estimulação elétrica. Estimulação Magnética Transcraniana. Exercício físico. Reflexo. Voluntários Saudáveis.

## INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) tem sido utilizada como estratégia não invasiva em potencial no que concerne à modulação da excitabilidade do sistema nervoso central - SNC (Groppa, Oliviero et al. 2012; Lefaucheur, André-Obadia et al. 2014). Recentemente, a estimulação transcutânea medular por corrente contínua (ETMCC) também demonstrou ser capaz de alterar a excitabilidade da medula (Cogiamanian, Vergari et al. 2008; Truini, Vergari et al. 2011; Cogiamanian, Ardolino et al. 2012; Grecco 2015) e das vias corticoespinais (Bocci, Marceglia et al. 2015).

Os efeitos subsequentes à utilização da EMTr dependem, principalmente, da frequência de estimulação escolhida. Em geral, EMTr de alta frequência conduz ao aumento e baixas frequência à diminuição da excitabilidade (Groppa, Oliviero et al. 2012) Os efeitos da ETMCC, por sua vez, são analisados quanto à polaridade do eletrodo espinal. Normalmente, a estimulação anódica diminui a excitabilidade espinal enquanto a catódica provoca seu aumento (Grecco 2015).

Os efeitos fisiológicos da EMTr sobre a excitabilidade cortical são avaliados, principalmente, quanto às alterações na amplitude dos potenciais evocados motores (PEM) em resposta à estimulação do córtex motor primário (M1) de indivíduos saudáveis (Lefaucheur, André-Obadia et al. 2014). Já a influência espinal da ETMCC considera a modulação dos reflexos espinais (Winkler, Hering et al. 2010; Perrotta, Bolla et al. 2015), dentre eles o componente doloroso do reflexo de retirada da perna (RIII).

A modulação do SNC também pode ser obtida por meio da ativação de grupos musculares específicos (Perez, Lundbye-Jensen et al. 2007; Howatson, Taylor et al. 2011; Tyč and Boyadjian 2011) e da utilização de protocolos aeróbicos globais (Meunier, Kwon et al. 2007; Sidhu, Cresswell et al. 2012; Knikou and Mummidisetty 2014). Apesar dos mecanismos subjacentes a essas repercussões não estarem totalmente elucidados, já foi demonstrado que o exercício físico pode induzir alterações na excitabilidade cortical (MMER, Schneider et al. 2011; Flanagan, Dunn-Lewis et al. 2012; Singh, Duncan et al. 2014).

Considerando que o uso isolado da EMTr, ETMCC e do exercício físico é capaz de induzir alterações no padrão de atividade do SNC, tem sido proposto que a aplicação associada dessas técnicas poderia aumentar seus efeitos neuromodulatórios (Hubli, Dietz et al. 2013).

Contudo, nenhum estudo investigou as consequências da combinação da ETMCC e da EMTr com o exercício físico. Tal investigação detém relevante contribuição terapêutica, posto que, por meio da modulação dos circuitos interneuronais inibitórios e da influência na excitabilidade de vias ascendente e descendentes, essas intervenções podem contribuir para a potencialização do processo de reabilitação de pacientes neurológicos. Por isso, o objetivo desse artigo é avaliar as repercussões, sobre as excitabilidades cortical e medular, da associação das diferentes modalidades da ETMCC com o exercício físico e da combinação de diferentes frequências da EMTr com o exercício físico.

## **MÉTODOS**

Estudo *crossover*, triplo-cego, *sham* controlado, randomizado e contrabalanceado aprovado pelo Comitê de Ética em e Pesquisa em seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPE – CCS/UFPE, sob o número de CAAE: 41231715.6.0000.5208. O estudo também foi registrado na plataforma ClinicalTrials.gov (Número NCT02659826).

Os procedimentos experimentais seguiram as diretrizes da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e foram conduzidos em concordância com a declaração de Helsinki (1964). Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes de iniciarem o estudo.

## **Participantes**

Doze voluntários saudáveis (6 homens,  $24,75 \pm 2,77$ ) foram recrutados por meio de anúncios em redes sociais. As coletas ocorreram entre os meses de junho de 2015 e janeiro de 2016, no Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA) do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Foram incluídos indivíduos (i) de ambos os sexos; (ii) na faixa etária de 18-40 anos; (iii) que se auto relataram saudáveis; (iv) destros, confirmados através do inventário de dominância de Edimburgo (Oldfield 1971) e (v) classificados como sedentários ou irregularmente ativos, segundo a versão curta do Questionário Internacional de Atividade Física - IPAQ (Matsudo, Araújo et al. 2001). Além disso, optou-se por incluir apenas as mulheres em uso de medicação contraceptiva (Inghilleri, Conte et al. 2004; Rhudy and France 2007).

Foram excluídos do estudo voluntários que possuíam: (i) implante metálico ou qualquer outro dispositivo metálico no crânio, face e ou coluna vertebral; (ii) mulheres grávidas ou com suspeita de gravidez; (iii) pessoas com histórico de crises convulsivas e ou epilepsia; (iv) presença de marca-passo; (v) diagnóstico de distúrbios neurológicos e ou comprometimento traumato-ortopédico que comprometessem a realização dos procedimentos inerentes à execução das coletas da pesquisa e (vi) uso de medicações ansiolíticas, antidepressivas ou qualquer outra substância capaz de alterar o nível de excitabilidade cortical.

## **Procedimentos**

*Randomização e cegamento.* A ordem das seis sessões foi randomizada e contrabalanceada entre os voluntários, por meio de uma tabela de sequência aleatória gerada pelo site [www.randomization.com](http://www.randomization.com). Para preservar o sigilo de alocação, todo o processo de randomização foi conduzido por um pesquisador externo ao processo de avaliação das sessões experimentais e posta em envelopes selados, opacos e numerados sequencialmente. Salienta-se que durante todo o período de coleta, os voluntários e pesquisadores permaneceram cegos quanto à ordem de aplicação das estimulações não invasivas do SNC. Além disso, a análise estatística foi conduzida por pesquisadores cegos quanto aos resultados de cada um dos seis diferentes tipos de intervenções associadas.

Foram coletados dados antropométricos, demográficos e clínicos para caracterizar a amostra. Durante todas as fases do estudo, os voluntários foram orientados a não modificar sua alimentação e horas de sono habituais. Além desse aspecto, os níveis de cansaço e motivação eram rotineiramente controlados no momento inicial de cada sessão. As coletas ocorreram sempre no mesmo turno e tinham início apenas quando os pesquisadores julgavam que os itens avaliados não apresentavam alterações consideráveis.

Cada sessão constou da (i) avaliação da excitabilidade cortical e medular; (ii) da aplicação de um protocolo de estimulação não invasiva (EMTr ou ETMCC) e (iii) da aplicação de um protocolo de 20 minutos de exercício físico na esteira (EFE) em intensidade moderada, seguido pelas (iv) reavaliações das excitabilidades medular e cortical (imediatamente, 30 e 60 minutos após as intervenções associadas). Os voluntários completaram, desse modo, seis sessões experimentais.

## Medidas de desfecho

*Avaliação da excitabilidade medular.* O desfecho primário utilizado foi o componente doloroso do reflexo de retirada da perna. A estimulação elétrica da porção retromaleolar do nervo sural da perna direita resultou na captação ipsilateral da atividade muscular reflexa do músculo bíceps femoral (NeuroMep Micro®, Neurosoft. Rússia). Para isso, após limpeza adequada da região cutânea, eletrodos de superfície foram posicionados no ventre da cabeça curta do bíceps femoral (distância centro a centro de 2 cm) e no epicôndilo lateral do fêmur (Rhudy and France 2007).

A estimulação elétrica ocorreu com os voluntários posicionados em decúbito lateral, com joelhos fletidos (60°) e relaxados sobre superfície acolchoada. Com o intuito de evitar contrações musculares antecipatórias, a liberação e a captação dos estímulos ocorreram sem aviso prévio e com o equipamento de som desligado (Shahani and Young 1971) Para que não houvesse o fenômeno de habituação, considerou-se a média de 5 estimulações elétricas consecutivas, aplicadas em intervalo randômico de 8 a 12 segundos (Neziri, Andersen et al. 2010).

Cada estimulação foi composta por um trem de estímulos contendo 5 pulsos (ondas retangulares com duração de 1 ms) e liberado em intensidade equivalente a 120% do valor do limiar do RIII. Por isso, a princípio, foi necessário definir o valor do limiar de RIII. Para isso, a intensidade inicial da estimulação foi ajustada para 6 mA e aumentada manual e progressivamente em 1 mA até que, no intervalo de 90-150 ms posteriores à estimulação elétrica (Rhudy and France 2007), surgisse uma atividade eletromiográfica com amplitude maior ou igual a 20 microvolts acompanhada por relato de dor (Neziri, Andersen et al. 2010). A percepção dolorosa aos estímulos foi documentada pela escala visual analógica (EVA), cuja pontuação varia de 0 (ausência de dor) a 10 pontos (maior dor que o voluntário já experimentou) (Neziri, Andersen et al. 2010). No presente estudo, nenhum voluntário atingiu a pontuação máxima da EVA.

*Avaliação da excitabilidade cortical.* O desfecho secundário escolhido foi a excitabilidade do córtex motor primário esquerdo, avaliada através da aplicação da EMTP (NeuroMS, Neurosoft®, Rússia. Bobina em 8 (70mm de diâmetro) sobre o *hotspot* do músculo primeiro interósseo dorsal (PID). Todos os voluntários foram instruídos a sentar confortavelmente em uma cadeira. Em seguida, a bobina de estimulação foi segurada

manualmente sobre o escalpe formando, em geral, um ângulo de 45 graus com o plano sagital e com borda anterior direcionada para a região anterior do crânio. A captação da resposta eletromiográfica foi obtida por meio de eletrodos de superfície posicionados sobre o ventre muscular do PID.

Para a avaliação da excitabilidade cortical inicialmente foi definido o valor do limiar motor de repouso (LMR), adotando como padrão o software *Motor Threshold Assessment Tool* - MTAT 2.0 (<http://www.clinicalresearcher.org/software.htm>). Em seguida, para obtenção dos registros das médias do PEM, a saída do estimulador magnético foi programada para fornecer 12 registros com intensidade correspondente a 130% do LMR.

### **Intervenções**

*Estimulação transcutânea medular por corrente contínua.* Foi aplicada uma corrente direta com intensidade de 2,5 mA durante 20 minutos (densidade de corrente: 0,071 mA/cm<sup>2</sup>) através de um estimulador elétrico (Neurocomm<sup>®</sup>/Alemanha). Foram adotadas rampas de subida e descida com duração de 10 segundos cada. O estimulador elétrico foi conectado a dois eletrodos (Polaridade: ânodo e cátodo. Dimensões: 5x7, 35cm<sup>2</sup>) revestidos por esponja sintética embebidas em solução salina. O posicionamento dos eletrodos foi dependente da polaridade. Logo, na sessão de ETMCC catódica, o centro do cátodo foi posicionado entre os processos espinhosos da décima primeira e décima segunda vértebras torácicas (espaço intervertebral T11-T12) e o ânodo posicionado sobre o ombro direito. Na sessão de ETMCC anódica, o ânodo foi posicionado no espaço intervertebral T11-T12 e o cátodo sobre o ombro direito. Na sessão *sham*, foram empregados os mesmos procedimentos das sessões de ETMCC anódica. No entanto, o aparelho de estimulação foi programado para desligar após 30 segundos de estimulação. Esse tempo é suficientemente capaz de produzir as mesmas sensações de uma estimulação real e incapaz de induzir efeitos decorrentes da estimulação (Nitsche, Cohen et al. 2008). Após cada sessão de ETMCC, os voluntários responderam um questionário de efeitos adversos (Brunoni, Amadera et al. 2011) e a uma pergunta quanto à percepção da estimulação como real ou *sham*.

*Estimulação magnética transcraniana repetitiva.* A estimulação a baixa frequência foi liberada a 1 Hz e foram fornecidos 1500 pulsos. Já nas sessões alta frequência, foram liberados trens de 2 segundos, em uma frequência de 20 Hz (40 pulsos/trem) e com intervalo

entre os trens de 28 segundos (total de 1800 pulsos). Independentemente da frequência de estimulação, a EMTr foi aplicada sobre o *hotspot* do PID, com uma intensidade de saída do estimulador equivalente a 90% do LMR. Para a EMT *sham*, utilizou-se duas bobinas. Uma delas, efetivamente conectada ao estimulador, foi posta atrás do paciente (longe do escalpe) e gerou o som característico da estimulação. A outra bobina, desacoplada do equipamento, foi posicionada sobre o escalpe do indivíduo. Desta forma, objetivou-se que os voluntários ouvissem o som característico do disparo do equipamento e não distinguissem a sessão *sham* da sessão real.

*Exercício físico.* Em todas as sessões experimentais, o exercício físico moderado constou de uma caminhada na esteira (*Gait training- Biodex*) com duração total de 20 minutos. Para garantir que o exercício fosse executado na intensidade moderada utilizou-se a faixa de 64% - 76% da frequência cardíaca (FC) máxima, determinada pela fórmula  $FC_{\text{máx}} = 220 - \text{idade}$  (Garber, Blissmer et al. 2011). A frequência cardíaca (FC) foi monitorada a cada três minutos durante a caminhada na esteira por meio de um polar cardíaco (Polar RS800, Polar Electro- Kempele, Finlândia). Além da FC, foram monitoradas a percepção subjetiva de esforço, por meio da escala de Borg, velocidade e inclinação da esteira. A pontuação da escala de Borg varia entre 6 pontos (exercício de intensidade muito leve) e 20 pontos (exercício exaustivo). A escala foi utilizada como informação adicional para garantir que o voluntário não estivesse realizando o exercício em intensidade leve ou exaustiva. A velocidade e/ou a inclinação da esteira foram modificados seguindo os parâmetros da FC e Borg de modo a sempre manter a atividade em nível moderado.

### **Análise de dados e estatística**

Foi realizada uma análise descritiva para a caracterização da amostra, utilizando medidas de tendência central e de dispersão (média, desvio padrão) para as variáveis idade e frequência para as variáveis sexo, nível de atividade física e índice de massa corporal. Para verificar se as sessões poderiam ser comparáveis quanto às características de controle no momento inicial das seis sessões experimentais, foram aplicados o teste qui-quadrado (variáveis categóricas) e a ANOVA de medidas repetidas (variáveis contínuas).

As médias das amplitudes dos registros eletromiográficos do RIII e do PEM foram calculadas para todas as condições experimentais (ETMCC anódica/EFE, ETMCC catódica/EFE, ETMCC *sham*/EFE, EMTr 20Hz/EFE, EMTr1Hz/EFE e EMT*sham*/EFE), em

todos os momentos de avaliação (momento *baseline*, T0, T1 e T2). Para a análise estatística, a ANOVA de medidas repetidas (6x4) considerou valores normalizados pelo *baseline* (valores pós-intervenções/valores de *baseline*) e avaliou, portanto, os efeitos da combinação da ETMCC e da EMTr com o exercício físico sobre os desfechos propostos. A esfericidade foi checada pelo teste de Mauchly e a análise *post-hoc* foi conduzida por meio do teste *t de student*.

Todos os testes consideraram valores de  $p \leq 0.05$ . O *software* utilizado foi o SPSS (Statistical Package for Social Sciences. Version 20.0/Chicago IL, USA).

## RESULTADOS

O fluxo de constituição da amostra deste estudo pode ser contemplado na figura 1. Não houve perda ao longo das sessões experimentais, de modo que todos os 12 voluntários incluídos no estudo foram considerados para a análise estatística.

INSERIR FIGURA 1

A tabela 1 traz as características dos indivíduos incluídos no estudo. As informações das medidas de controle utilizadas no momento *baseline* das seis sessões experimentais podem ser observadas no material suplementar 1.

INSERIR TABELA 1

O protocolo de estimulação da porção retromaleolar do nervo sural, apesar de incômodo, foi bem tolerado ao longo das sessões. Não houve, portanto, necessidade de interrupção dos momentos de avaliação e reavaliação. Os seis diferentes tipos de intervenções neuromodulatórias também ocorreram sem necessidade de interrupção do protocolo, com poucos relatos de efeitos adversos (Material suplementar 2).

A ANOVA de medidas repetidas revelou diferença significativa para as médias de RIII, considerando o fator tempo ( $f=5,967$ ;  $p=0,002$ ). O teste *t* pareado demonstrou diferença para a combinação da ETMCC catódica/EFE ( $p=0,006$ ;  $t=3,404$ ; IC= -1,325; -0,284) e da

EMTr 20 Hz/EFE ( $p=0,045$ ;  $t= -2,264$ ; IC=  $-1,861$ ;  $-0,026$ ), nos momentos *baseline* e T0. A ANOVA de medidas repetidas também revelou diferença significativa para as médias de PEM, considerando o fator tempo ( $f=5,579$ ;  $p=0,021$ ). Nesse caso, comparado com as medidas *baseline*, o *post hoc* teste t pareado mostrou diferença para a combinação de ETMr 20Hz/EFE em T0 ( $p=0,022$ ;  $t=-2,663$ ; IC=  $-0,509$ ;  $-0,048$ ); em T1 ( $p=0,015$ ;  $t= -2,874$ ; IC=  $-1,007$ ;  $-1,334$ ) e em T2 ( $p=0,017$ ;  $t = -2,208$ ; CI =  $-0,968$ ;  $-0,117$ ). Também houve diferença entre os momentos *baseline* e T2 da sessão ETMr 1Hz/EFE ( $p=0,016$ ;  $t= -2,849$ ; IC =  $-0,490$ ;  $-0,063$ ).

Os dados brutos referentes às avaliações e reavaliações das medidas fisiológicas durante as seis sessões experimentais expressos quanto as excitabilidades medular e cortical podem ser encontrados, respectivamente, no material suplementar 3 e 4. Os resultados das sessões ETMCC/EFE e EMTr/EFE, para os valores normalizados de RIII e PEM, estão apresentados em formato de gráfico (Figura 2 e Figura 3)

INSERIR FIGURA 2

INSERIR FIGURA 3

## DISCUSSÃO

O objetivo desse estudo foi investigar, em indivíduos saudáveis, as repercussões sobre as excitabilidades medular e cortical da associação de estimulações não invasivas do SNC com o exercício físico. Em suma, os resultados apontam que a excitabilidade do SNC não foi alterada após as sessões de estimulações *sham* e EFE. Contudo, houve aumento da excitabilidade medular imediatamente após a aplicação da ETMCC catódica/EFE e da EMTr 20Hz/EFE. Também foi demonstrado aumento da excitabilidade cortical que, nesse caso, ocorreu imediatamente, 30 e 60 minutos após a aplicação da EMTr 20Hz/exercício físico e 60 minutos após a intervenção EMTr 1Hz/EFE. Portanto, apenas a associação EMTr 20 Hz/EFE foi capaz de aumentar tanto a excitabilidade cortical quanto a medular.

Os efeitos diretos do exercício físico sobre a excitabilidade do SNC ainda não estão completamente elucidados (Singh, Duncan et al. 2014) e variam desde o aumento da excitabilidade (Kayser 2003) até a ausência de efeito (McDonnell, Buckley et al. 2013). A divergência quanto aos achados pode ser embasada na heterogeneidade dos protocolos utilizados. Os efeitos do exercício são vistos quanto à intervenção em musculaturas específicas (Jubeau, Rupp et al. 2014) ou como consequências de protocolos aeróbicos (Meunier, Kwon et al. 2007), cujas intensidades variam de leve (McDonnell, Buckley et al. 2013) a intensa (Sidhu, Cresswell et al. 2012).

O protocolo aeróbico EFE adotado nesse artigo não resultou em efeitos significativos sobre a excitabilidade medular. Estudo realizado por Meunier e colaboradores (2007) demonstrou que a execução de atividade aeróbica é capaz de influenciar de maneira diferente a excitabilidade medular (Meunier, Kwon et al. 2007). Segundo os autores, a necessidade de adaptação ao exercício (variação da resistência ao pedal) promove aprendizado e repercute em aumento da excitabilidade segmentar. Por outro lado, a execução da atividade física sem desestabilizações no seu padrão (pedal com variação constante) faz com que a excitabilidade da medula espinal permaneça inalterada. O protocolo de EFE utilizado nesse artigo pode ser analisado sob essa segunda perspectiva, posto que a variação da inclinação e velocidade da esteira foram usadas apenas como medidas de controle. Talvez utilizá-las como forma de introduzir resistência à atividade possa ser capaz de gerar aprendizado motor segmentar e favorecer que o exercício físico repercute em alteração da excitabilidade da medula.

Os resultados desse artigo não indicaram modulação da excitabilidade cortical após a aplicação do exercício físico de forma isolada. Esse achado corrobora o estudo de McDonnell e colaboradores (2013). Nele, foram comparados os efeitos do repouso e do ciclismo (realizado em intensidades leve, moderada e intensa) sobre a excitabilidade e plasticidade corticoespinal na área de representação do PID (McDonnell, Buckley et al. 2013). Os autores concluíram que, embora o ciclismo realizado em intensidade leve tenha promovido neuroplasticidade do córtex motor de indivíduos saudáveis, nenhuma das intervenções foi capaz de alterar a excitabilidade cortical.

Por outro lado, já foi demonstrado que protocolos mais fatigantes são acompanhados por maior aumento da excitabilidade cortical e que exercícios que exigem maior produção de força muscular ocasionam incremento na atividade cortical ao longo do tempo (Flanagan,

Dunn-Lewis et al. 2012). Todavia, isso não parece ser regra. Singh e colaboradores (2014), demonstraram que vinte minutos de ciclismo realizado em intensidade moderada pode ser capaz de modular a excitabilidade da musculatura dos membros superiores (Singh, Duncan et al. 2014). Enquanto a investigação da mesma atividade, dessa vez, sob a utilização de protocolo intenso não foi capaz de alterar a excitabilidade do córtex motor (Sidhu, Cresswell et al. 2012).

Diante do exposto, apesar da capacidade de modulação das projeções cerebrais e medulares durante atividades aeróbicas sustentadas ainda não estarem definidas, fica claro a relevância em considerar os protocolos utilizados. Além disso, é preciso considerar que os mecanismos pelos quais o exercício aeróbico age sobre o SNC envolve uma circuitaria complexa que não é totalmente compreendida. Desse modo, antes de afirmar que a excitabilidade do SNC realmente não é alterada após as sessões de estimulações *sham*/EFE, faz-se prudente a revisão dos protocolos existentes e a elaboração de novos protocolos.

O presente estudo é pioneiro na investigação dos efeitos da ETMCC com o exercício físico. Os resultados obtidos demonstram que essa intervenção não alterou a excitabilidade cortical. Essa ausência de efeitos da estimulação medular sobre a excitabilidade cortical, corrobora o achado do único estudo que investigou a alteração da excitabilidade cortical de membros superiores e inferiores após a aplicação da ETMCC (Bocci, Marceglia et al. 2015). Além disso, os resultados aqui obtidos expandem os achados de Bocci e colaboradores (2015) ao demonstrar que mesmo com aumento da porcentagem da saída do estímulo magnético de 120% para 130% do valor do LMR, do tempo de follow-up de 30 para 60 minutos e com alteração da musculatura representativa dos membros superiores (do músculo abductor do dedo mínimo para o músculo PID), a ausência de resultado significativo quanto à excitabilidade da área de representação de musculatura do membro superior permanece inalterada.

De acordo com os achados para a ETMCC catódica/exercício físico, o aumento da excitabilidade medular ocorre imediatamente após as intervenções associadas, sem continuidade do efeito passados 30 e 60 minutos do término da intervenção. Além disso, a combinação da ETMCC anódica/EFE não foi capaz de alterar significativamente a excitabilidade do SNC.

Os resultados quanto aos efeitos da combinação da ETMCC com o exercício físico sobre a excitabilidade medular podem ser comparados com estudo recente (Hubli, Dietz et al.

2013). Todavia, as consequências fisiológicas oriundas da intervenção em questão divergem parcialmente dos achados anteriores. Hubli e colaboradores (2013) demonstraram que a utilização da ETMCC anódica e da locomoção também não modificaram a excitabilidade de indivíduos saudáveis. Porém, a ETMCC catódica e a ETMCC *sham* ocasionam uma diminuição do reflexo de retirada da perna. Contudo, a comparação de resultados entre esses dois estudos deve ser feita com cautela.

Primeiramente, apesar de ambos os estudos submeterem indivíduos saudáveis a 20 minutos de esteira, houve diferença quanto ao protocolo de exercício físico utilizado. O estudo anterior ao nosso submeteu os voluntários a uma caminhada rápida cuja velocidade variou de 4,6 a 5,6 Km/h, sem relato da repercussão dessa velocidade sobre a intensidade do exercício. Em contrapartida, os saudáveis do estudo em tela executaram o protocolo de esteira sob a perspectiva da variação da frequência cardíaca máxima. Além disso, por questões de tempo e razões técnicas, Hubli e colaboradores (2013) não puderam submeter os 17 indivíduos a todas as condições e não acompanharam todos voluntários em ambos os *follow-up* propostos (Locomoção: 10 indivíduos; ETMCC anódica *follow-up* de 10 minutos: todos os voluntários; ETMCC catódica *follow-up* de 10 minutos: todos os voluntários; ETMCC anódica *follow-up* de 20 minutos: 15 indivíduos; ETMCC catódica *follow-up* de 20 minutos: 15 indivíduos; ETMCC *sham follow-up* de 10 minutos: 11 indivíduos e ETMCC *sham follow-up* de 20 minutos: 6 indivíduos). É igualmente importante considerar também que os estudos divergem quanto ao tempo de *follow-up*, de modo que seria imponderado considerar como semelhantes ou distintas conclusões subsequentes a 10 e 20 minutos de intervenção com conclusões obtidas imediatamente, 30 e 60 minutos após as intervenções.

Em suma, ambos os estudos têm o mérito de serem pioneiros na investigação dos efeitos da ETMCC e do exercício físico sobre a excitabilidade. Todavia é importante que novas pesquisas sejam realizadas para que os resultados existentes possam ser comparados e discutidos de forma mais compatível.

Considerando os achados decorrentes da aplicação da ETMr/EFE, ambas as frequências de estimulação utilizadas foram capazes de aumentar a excitabilidade cortical por, pelo menos, 60 minutos após o término das intervenções. Contudo, apenas a sessão ETMr de 20Hz/EFE provocou efeitos concomitantes sobre a excitabilidade medular. Adicionalmente, os resultados demonstraram que a combinação das estimulações *sham* com o exercício físico

não foi capaz de alterar a excitabilidade do SNC. Desse modo, o protocolo de exercício físico utilizado nesse estudo parece não ter sido capaz de, isoladamente, alterar a excitabilidade cortical e medular.

Até o presente momento nenhum estudo havia investigado os efeitos da aplicação da EMTr combinadas com o exercício físico. Diante disso, o aumento da excitabilidade cortical resultante da combinação de ambas as frequências de estimulação com o exercício físico e o incremento da excitabilidade medular após a aplicação da EMTr de 20Hz com o exercício físico não podem ser comparados com estudo anteriores.

Tendo por base os efeitos da EMTr sobre o potencial de membrana, é possível inferir que essa técnica não invasiva tenha sido capaz atuar nos canais iônicos dependentes de  $Ca^{++}$  (Sadowski 2008; Monte-Silva, Kuo et al. 2013) e reduzir o limiar para geração do potencial de ação, previamente ao exercício físico. Por ser dependente da frequência de estimulação (Citri and Malenka 2008), esse efeito provavelmente foi mais acentuado após a estimulação e 20 Hz. Sugere-se portanto, que a realização da estimulação magnética tenha sido capaz de diminuir a diferença de potencial transmembrana e, por isso, promover condições favoráveis para que o exercício físico fosse capaz de exercer influência a nível cortical. Essa teoria é reforçada pela ausência de resultados após a aplicação isolada do exercício. Isto é, a intervenção na esteira realizada na ausência da EMTr ativa parece não ter sido capaz de provocar mobilização de  $Ca^{++}$  suficientemente capaz de variar o limiar de membrana e, portanto, alterar a excitabilidade cortical.

Como limitações desse artigo, pode-se citar a ausência da investigação dos efeitos isolados da ETMr e da ETMCC sobre o SNC. Além disso, as intervenções não foram realizadas considerando valores de frequência cardíaca baseados no volume máximo de oxigênio e comparando intensidades distintas de EFE. A investigação desses aspectos pode ser capaz de ajudar na elucidação dos resultados e acrescentar aspectos importantes à discussão desse tema.

## **CONCLUSÃO**

Os achados desse artigo são pioneiros e demonstraram que sessões combinadas de ETMCC catódica, EMTr 20Hz e EMTr 1Hz com o exercício físico são capaz de aumentar

a excitabilidade do SNC. Além disso, apenas a EMTr de 20 Hz demonstrou efeito sobre excitabilidade cortical e sobre a excitabilidade medular. Assim, conclui-se que as estimulações não-invasivas do SNC quando associadas ao exercício físico são capazes de interferir na atividade medular e cortical, mas este efeito parece ser dependente do tipo de estimulação aplicada. Conjuntamente, esses resultados introduzem uma nova perspectiva quanto à avaliação e intervenção do SNC. É importante destacar que novas pesquisas devem ainda ser conduzidas com o intuito de esclarecer os mecanismos subjacentes aos efeitos das combinações neuromodulatórias propostas e testar novos protocolos de investigação.

### **CONFLITO DE INTERESSE**

Os autores declaram não possuir qualquer tipo de conflito de interesse.

### **REFERÊNCIAS**

- Bocci, T., S. Marceglia, et al. (2015). "Transcutaneous Spinal Direct Current Stimulation (tsDCS) Modulates Human Corticospinal System Excitability." Journal of neurophysiology: jn. 00490.02014.
- Brunoni, A. R., J. Amadera, et al. (2011). "A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation." Int J Neuropsychopharmacol 14(8): 1133-1145.
- Citri, A. and R. C. Malenka (2008). "Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms." Neuropsychopharmacology 33(1): 18-41.
- Cogiamanian, F., G. Ardolino, et al. (2012). "Transcutaneous spinal direct current stimulation." Frontiers in psychiatry 3.
- Flanagan, S. D., C. Dunn-Lewis, et al. (2012). "Cortical activity during a highly-trained resistance exercise movement emphasizing force, power or volume." Brain sciences 2(4): 649-666.
- Garber, C. E., B. Blissmer, et al. (2011). "American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory,

musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise." Medicine and science in sports and exercise 43(7): 1334-1359.

Grecco, L. H. (2015). "Transcutaneous spinal stimulation as a therapeutic strategy for spinal cord injury: state of the art." Journal of Neurorestoratology 3: 73-82.

Groppa, S., A. Oliviero, et al. (2012). "A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee." Clinical Neurophysiology 123(5): 858-882.

Howatson, G., M. B. Taylor, et al. (2011). "Ipsilateral motor cortical responses to TMS during lengthening and shortening of the contralateral wrist flexors." European Journal of Neuroscience 33(5): 978-990.

Hubli, M., V. Dietz, et al. (2013). "Modulation of spinal neuronal excitability by spinal direct currents and locomotion after spinal cord injury." Clinical Neurophysiology 124(6): 1187-1195.

Inghilleri, M., A. Conte, et al. (2004). "Ovarian hormones and cortical excitability. An rTMS study in humans." Clinical Neurophysiology 115(5): 1063-1068.

Jubeau, M., T. Rupp, et al. (2014). "Changes in voluntary activation assessed by transcranial magnetic stimulation during prolonged cycling exercise." PloS one 9(2): e89157.

Kayser, B. (2003). "Exercise starts and ends in the brain." European journal of applied physiology 90(3-4): 411-419.

Knikou, M. and C. K. Mummidisetty (2014). "Locomotor training improves premotoneuronal control after chronic spinal cord injury." Journal of neurophysiology 111(11): 2264-2275.

Lefaucheur, J.-P., N. André-Obadia, et al. (2014). "Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)." Clinical Neurophysiology 125(11): 2150-2206.

Matsudo, S., T. Araújo, et al. (2001). "Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil." Rev. bras. ativ. fís. saúde 6(2): 05-18.

McDonnell, M. N., J. D. Buckley, et al. (2013). "A single bout of aerobic exercise promotes motor cortical neuroplasticity." Journal of Applied Physiology 114(9): 1174-1182.

- Meunier, S., J. Kwon, et al. (2007). "Spinal use - dependent plasticity of synaptic transmission in humans after a single cycling session." The Journal of physiology 579(2): 375-388.
- MMER, V. B., S. Schneider, et al. (2011). "Brain cortical activity is influenced by exercise mode and intensity."
- Monte-Silva, K., M.-F. Kuo, et al. (2013). "Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation." Brain stimulation 6(3): 424-432.
- Neziri, A. Y., O. K. Andersen, et al. (2010). "The nociceptive withdrawal reflex: normative values of thresholds and reflex receptive fields." European Journal of Pain 14(2): 134-141.
- Nitsche, M. A., L. G. Cohen, et al. (2008). "Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008." Brain stimulation 1(3): 206-223.
- Oldfield, R. C. (1971). "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." Neuropsychologia 9(1): 97-113.
- Penalva, J. B., E. Opisso, et al. (2010). "H reflex modulation by transcranial magnetic stimulation in spinal cord injury subjects after gait training with electromechanical systems." Spinal Cord 48(5): 400-406.
- Perez, M. A., J. Lundbye-Jensen, et al. (2007). "Task-specific depression of the soleus H-reflex after cocontraction training of antagonistic ankle muscles." Journal of Neurophysiology 98(6): 3677-3687.
- Rhudy, J. L. and C. R. France (2007). "Defining the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold in human participants: a comparison of different scoring criteria." Pain 128(3): 244-253.
- Shahani, B. T. and R. R. Young (1971). "Human flexor reflexes." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 34(5): 616-627.
- Sidhu, S. K., A. G. Cresswell, et al. (2012). "Motor cortex excitability does not increase during sustained cycling exercise to volitional exhaustion." Journal of Applied Physiology 113(3): 401-409.

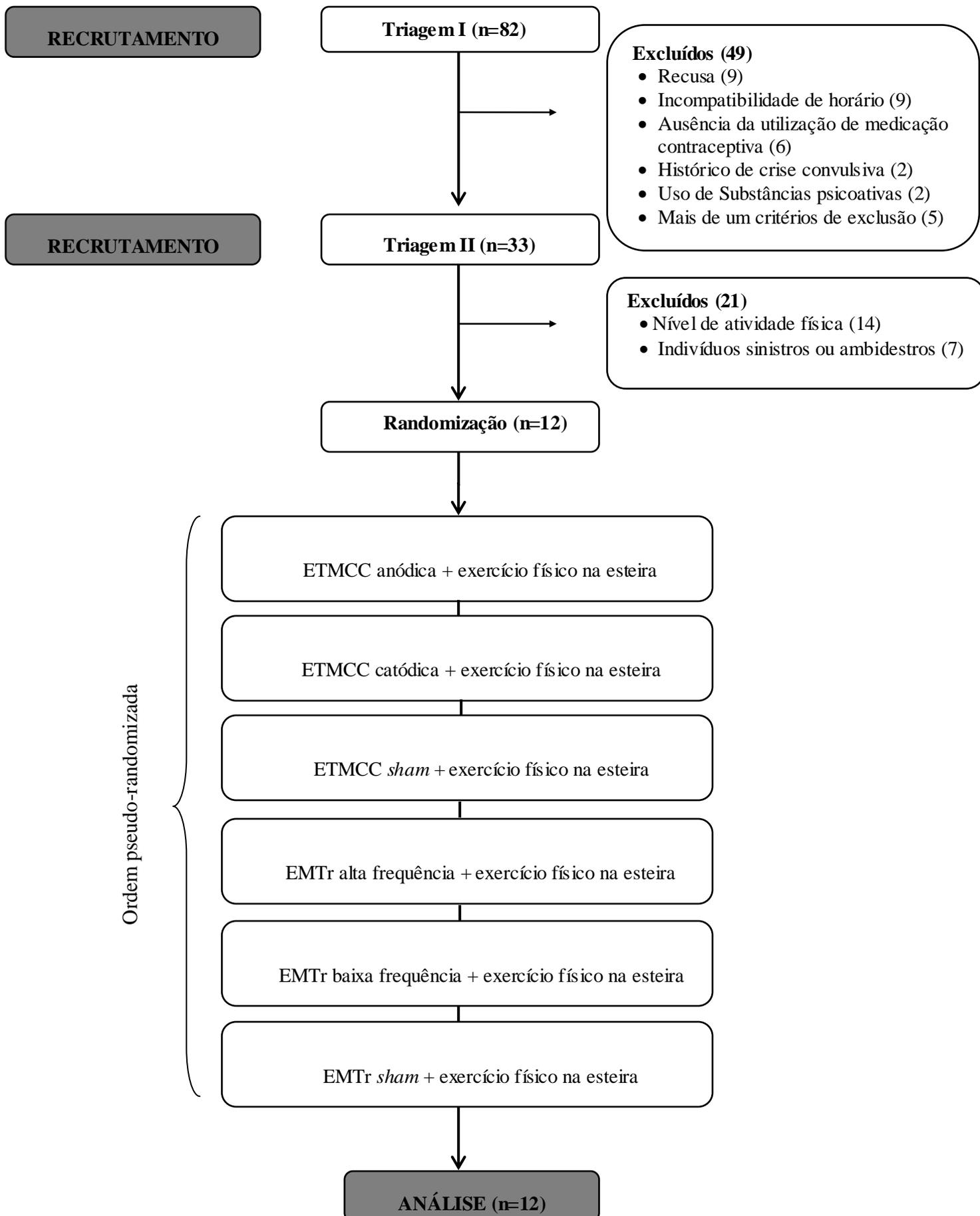
Singh, A. M., R. E. Duncan, et al. (2014). "Aerobic exercise modulates intracortical inhibition and facilitation in a nonexercised upper limb muscle." BMC sports science, medicine and rehabilitation 6(1): 23.

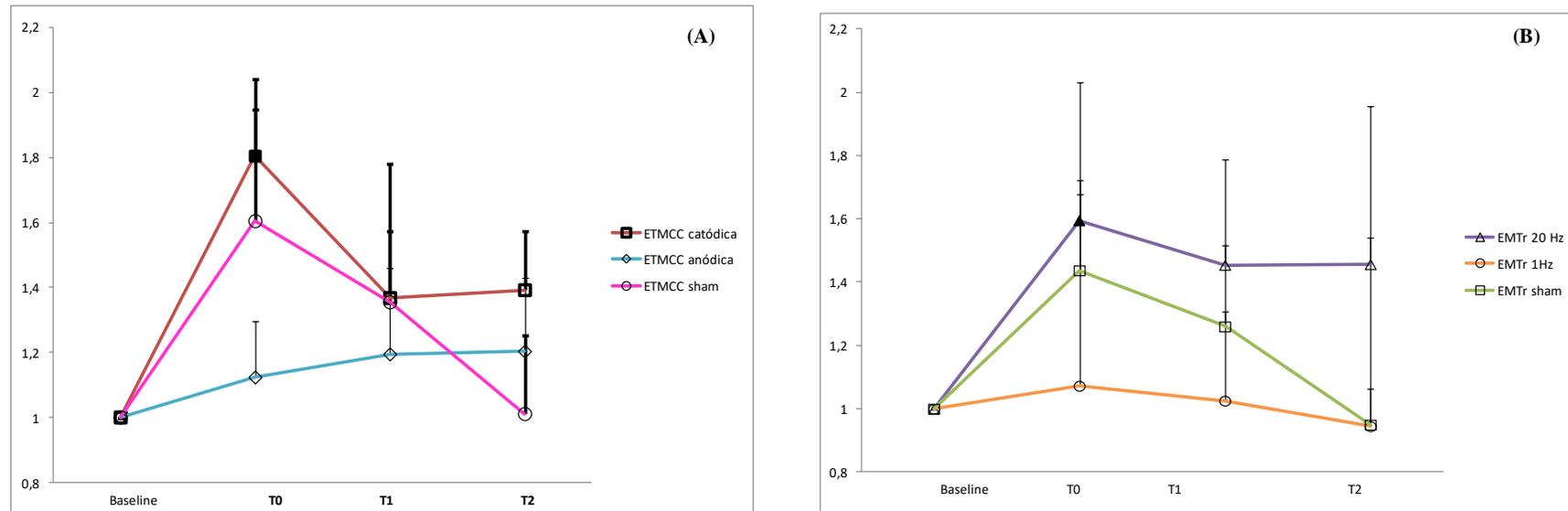
Truini, A., M. Vergari, et al. (2011). "Transcutaneous spinal direct current stimulation inhibits nociceptive spinal pathway conduction and increases pain tolerance in humans." European Journal of Pain 15(10): 1023-1027.

Tyč, F. and A. Boyadjian (2011). "Plasticity of motor cortex induced by coordination and training." Clinical Neurophysiology 122(1): 153-162.

Winkler, T., P. Hering, et al. (2010). "Spinal DC stimulation in humans modulates post-activation depression of the H-reflex depending on current polarity." Clinical Neurophysiology 121(6): 957-961.

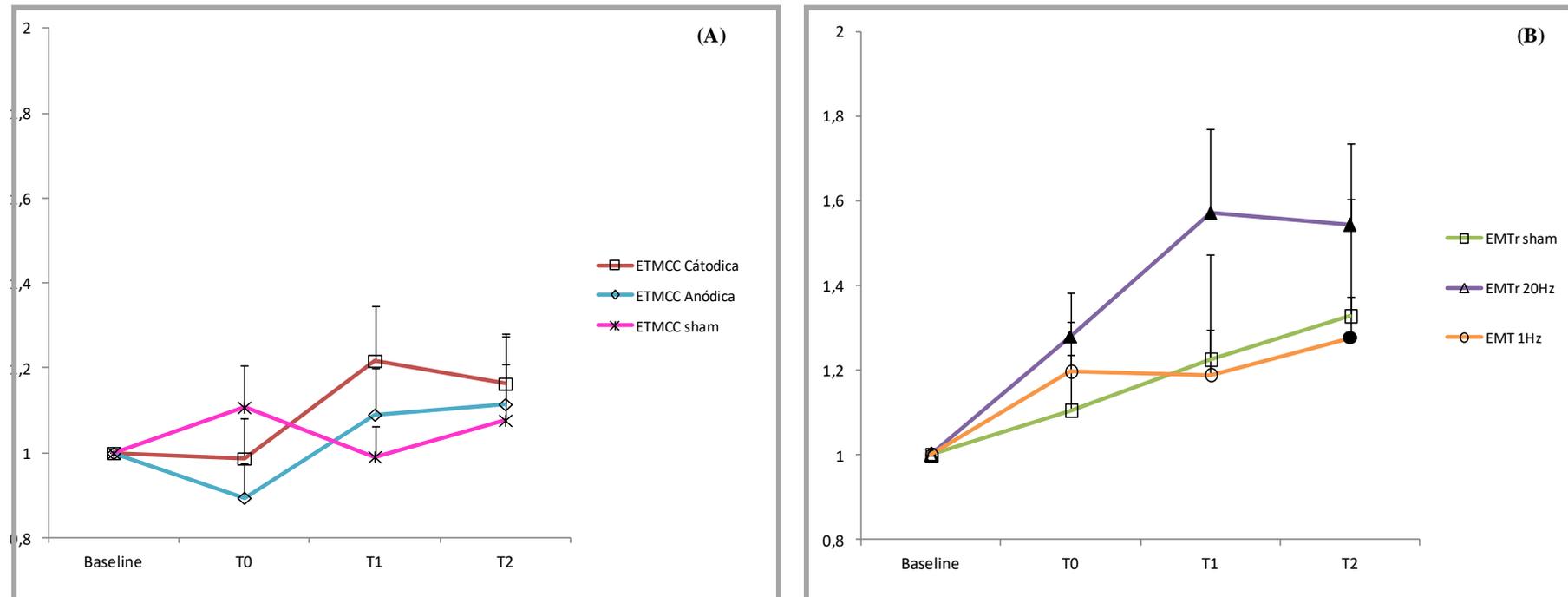
**Figura 1.** Fluxograma de constituição da amostra, de acordo com o CONSORT.





**Figura 2** . Efeitos sobre as médias do componente doloroso do reflexo de retirada da perna decorrentes da (A) estimulação transcutânea medular por corrente contínua (ETMCC) catódica, anódica e *sham* e da (B) estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) de alta (20Hz) e de baixa (1Hz) frequência, individualmente combinadas com o exercício físico na esteira.

Eixo y: amplitude do RIII, em microvolts. Eixo x: momentos de avaliação e *follow-up*, em minutos. *Baseline*: momento inicial. T0: reavaliação imediatamente após a intervenção. T1: reavaliação 30 minutos após a intervenção. T2 reavaliação 60 minutos após a intervenção. Os símbolos preenchidos ■ e ▲ representam diferença estatística em relação ao *baseline*. As barras verticais representam os valores de erro padrão.



**Figura 3.** Efeitos sobre as médias dos potenciais evocados motores (PEM) decorrentes da (A) estimulação transcutânea medular por corrente contínua (ETMCC) catódica, anódica e *sham* e da (B) estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) de alta (20Hz) e de baixa (1Hz) frequência, individualmente combinadas com o exercício físico na esteira.

Eixo y: amplitude do PEM, em microvolts. Eixo x: momentos de avaliação e *follow-up*, em minutos. *Baseline*: momento inicial. T0: reavaliação imediatamente após a intervenção. T1: reavaliação 30 minutos após a intervenção. T2 reavaliação 60 minutos após a intervenção. Os símbolos preenchidos ● e ▲ representam diferença estatística em relação ao *baseline*. As barras verticais representam os valores de erro padrão.

**Tabela 1.** Características clínicas dos indivíduos.

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>n (%)</b>
<b>Gênero</b>	
Homens	6 (50%)
Mulheres	6 (50%)
<b>IPAQ</b>	
Sedentário	3 (25%)
Insuficientemente ativo	9 (75%)
<b>IMC</b>	
Abaixo do peso ( $\leq 18,49$ )	2 (16,7%)
Normal (18,50 – 24,99)	6 (50%)
Acima do peso (25,00 – 29,99)	3 (25%)
Obesidade ( $\geq 30$ )	1 (8,3%)
	<b><math>\bar{X} \pm DP</math></b>
<b>Idade</b> (anos)	24,75 $\pm$ 2,77

DP: desvio padrão. IPAQ: Questionário do impacto da atividade física, do inglês *International Physical Activity Questionnaire*. IMC: índice de massa corporal.

**Material suplementar 1.** Medidas de controle utilizadas no momento *baseline* das seis sessões experimentais.

	<i>ETMCC anódica e EFE</i>	<i>ETMCC catódica e EFE</i>	<i>ETMCC sham e EFE</i>	<i>EMTr 20 Hz e EFE</i>	<i>EMTr 1 Hz e EFE</i>	<i>EMTr Sham e EFE</i>	<i>p-valor</i>
<b>Alimentação - n (%)</b>							0,66*
Consumo de alimentos com influência sobre a excitabilidade cortical	6 (50)	4 (33,3)	4 (33,3)	2(16,66)	4 (33,3)	5(41,7)	
Consumo de alimentos sem influência sobre a excitabilidade cortical	6 (50)	8 (66,7)	8 (66,7)	10 (83,33)	8 (66,7)	7(58,3)	
<b>Motivação - n (%)</b>							0,88*
<i>Sessão atual</i>							
Nem um pouco	1 (8,33)	-	-	-	-	-	
Pouco	2 (16,7)	2 (16,7)	1 (8,33)	1 (8,33)	1 (8,33)	-	
Mais ou menos	4 (33,3)	4 (33,3)	7 (58,3)	5 (41,7)	6 (50)	6 (50)	
Muito	4 (33,3)	4 (33,3)	3 (25)	6 (50)	3 (25)	5 (41,7)	
Extremamente	1 (8,33)	2 (16,7)	1 (8,33)	-	2 (16)	1 (8,33)	
<i>Última semana</i>							0,48*
Nem um pouco	-	-	-	-	-	-	
Pouco	-	-	1 (8,3)	1 (8,3)	-	1 (8,3)	
Mais ou menos	8 (66,7)	7 (58,3)	6 (50)	6 (50)	3 (25)	4 (33,3)	
Muito	4(33,3)	3 (25)	5 (41,7)	5 (41,7)	8 (66,7)	5 (41,7)	
Extremamente	-	2 (16,7)	-	-	1 (8,3)	2 (16,7)	
<b>Sono - média ± DP</b>							0,19**
<i>Quantidade</i> (minutos)	395 ± 58,39	437,5 ± 48,64	397,5 ± 58,79	437,5 ± 79,33	402,5 ± 68,24	427,5 ± 62,83	
<b>Sono - mediana</b>							

**Material suplementar 1 (continuação).** Medidas de controle utilizadas no momento *baseline* das seis sessões experimentais.

<i>Qualidade</i>	8	7,5	7	8	7	8	0,35**
<b>Cansaço - mediana</b>	5	4,5	5	4,5	5	3	0,13**

ETMCC: estimulação transcutânea medular por corrente contínua. EMT: estimulação magnética transcraniana repetitiva. EFE: exercício físico na esteira DP: desvio padrão \* Pearson Chi-Square test \*\*ANOVA de medidas repetidas

**Material suplementar 2.** Relatos de efeitos adversos à estimulação transcutânea medular por corrente contínua (ETMCC) e à estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr).

<b>ETMCC anódica</b>					<b>EMTr 20 Hz</b>				
	<i>Ausente</i>	<i>Leve</i>	<i>Moderado</i>	<i>Severo</i>		<i>Ausente</i>	<i>Leve</i>	<i>Moderado</i>	<i>Severo</i>
Dor de cabeça	100%	-	-	-	Dor de cabeça	91,63%	16,66%	-	8,33%
Dor no pescoço	91,63%	8,33%	-	-	Dor no pescoço	83,30%	16,66%	-	-
Dor no couro cabeludo	91,63%	8,33%	-	-	Dor no couro cabeludo	83,33%	16,66%	-	-
Formigamento	33,32%	50%	8,33%	8,33%	Formigamento	100%	-	-	-
Prurido	16,66%	58,31%	16,66%	8,33%	Prurido	91,63%	8,33%	-	-
Sensação de queimação	75%	-	25%	-	Sensação de queimação	91,63%	8,33%	-	-
Vermelhidão na pele	33,32%	50%	16,66%	-	Vermelhidão na pele	100%	-	-	-
Sonolência	83,33%	16,66%	-	-	Sonolência	41,65%	42%	16,66%	-
Problemas de concentração	100%	-	-	-	Problemas de concentração	91,63%	8,33%	-	-
Alteração repentina do humor	100%	-	-	-	Alteração repentina do humor	100%	-	-	-
Outros	91,63%	8,33%	-	-	Outros	91,63%	-	8,33%	-

<b>ETMCC catódica</b>					<b>EMTr 1Hz</b>				
	<i>Ausente</i>	<i>Leve</i>	<i>Moderado</i>	<i>Severo</i>		<i>Ausente</i>	<i>Leve</i>	<i>Moderado</i>	<i>Severo</i>
Dor de cabeça	100%	-	-	-	Dor de cabeça	66,64%	8,33%	25%	-
Dor no pescoço	100%	-	-	-	Dor no pescoço	75%	25%	-	-
Dor no couro cabeludo	100%	-	-	-	Dor no couro cabeludo	91,63%	8,33%	-	-
Formigamento	41,65%	41,65%	16,66%	-	Formigamento	100%	-	-	-
Prurido	33,32%	50%	16,66%	-	Prurido	91,63%	8,33%	-	-
Sensação de queimação	58,31%	33,32%	8,33%	-	Sensação de queimação	100%	-	-	-

**Material suplementar 2 (continuação).** Relatos de efeitos adversos à estimulação transcutânea medular por corrente contínua (ETMCC) e à estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr).

Vermelhidão na pele	33,32%	50%	16,66%	-	Vermelhidão na pele	100%	-	-	-
Sonolência	100%	-	-	-	Sonolência	66,64%	25%	8,33%	-
Problemas de concentração	100%	-	-	-	Problemas de concentração	100%	-	-	-
Alteração repentina do humor	91,63%	8,33%	-	-	Alteração repentina do humor	91,63%	-	8,33%	-
Outros	91,63%	0	8,33%	-	Outros	91,63%	0	0	8,33%

ETMCC <i>sham</i>					EMTr <i>sham</i>				
	<i>Ausente</i>	<i>Leve</i>	<i>Moderado</i>	<i>Severo</i>		<i>Ausente</i>	<i>Leve</i>	<i>Moderado</i>	<i>Severo</i>
Dor de cabeça	100%	-	-	-	Dor de cabeça	100%	-	-	-
Dor no pescoço	100%	-	-	-	Dor no pescoço	58,30%	33,32%	8,33%	-
Dor no couro cabeludo	100%	-	-	-	Dor no couro cabeludo	100%	-	-	-
Formigamento	75%	25%	-	-	Formigamento	100%	-	-	-
Prurido	67%	33%	-	-	Prurido	100%	-	-	-
Sensação de queimação	91,63%	-	8,33%	-	Sensação de queimação	100%	-	-	-
Vermelhidão na pele	83,33%	16,66%	-	-	Vermelhidão na pele	100%	-	-	-
Sonolência	100%	-	-	-	Sonolência	50%	25%	25%	-
Problemas de concentração	100%	-	-	-	Problemas de concentração	100%	-	-	-
Alteração repentina do humor	100%	-	-	-	Alteração repentina do humor	100%	-	-	-
Outros	100%	-	-	-	Outros	100%	-	-	-

**Material suplementar 3.** Valores brutos das médias de amplitude ( $\mu\text{V}$ ) do componente doloroso do reflexo de retirada da perna (RIII) no decorrer das seis sessões experimentais.

<b>ETMCC anódica e EFE (n = 12)</b>		<b>EMTr 20 Hz e EFE (n = 12)</b>	
<i>RIII (média <math>\pm</math> EP)</i>		<i>RIII (média <math>\pm</math> EP)</i>	
<i>Baseline</i>	747,70 $\pm$ 156,70	<i>Baseline</i>	443,37 $\pm$ 67,55
<i>T0</i>	825,35 $\pm$ 221,36	<i>T0</i>	757,57 $\pm$ 125,78
<i>T1</i>	797,9 $\pm$ 203,64	<i>T1</i>	651,18 $\pm$ 117,14
<i>T2</i>	868,1 $\pm$ 222,59	<i>T2</i>	692,7 $\pm$ 141,76
<b>ETMCC catódica e EFE (n = 12)</b>		<b>EMTr 1Hz e EFE (n = 12)</b>	
<i>RIII (média <math>\pm</math> EP)</i>		<i>RIII (média <math>\pm</math> EP)</i>	
<i>Baseline</i>	714,03 $\pm$ 237,9	<i>Baseline</i>	694,12 $\pm$ 247,30
<i>T0</i>	1256,33 $\pm$ 469,86	<i>T0</i>	880,3 $\pm$ 307,17
<i>T1</i>	912,5 $\pm$ 291,66	<i>T1</i>	612,52 $\pm$ 118,16
<i>T2</i>	707,2 $\pm$ 136,84	<i>T2</i>	653,17 $\pm$ 198,82
<b>Sham ETMCC e EFE (n = 12)</b>		<b>EMTr Sham e EFE (n = 12)</b>	
<i>RIII (média <math>\pm</math> EP)</i>		<i>RIII (média <math>\pm</math> EP)</i>	
<i>Baseline</i>	512,73 $\pm$ 75,61	<i>Baseline</i>	591,38 $\pm$ 110,55
<i>T0</i>	683,33 $\pm$ 107,68	<i>T0</i>	819,8 $\pm$ 245,87
<i>T1</i>	536,85 $\pm$ 117,59	<i>T1</i>	644,38 $\pm$ 155,32
<i>T2</i>	403,93 $\pm$ 70,51	<i>T2</i>	560,62 $\pm$ 146,97

*Baseline*: momento inicial. ETMCC: estimulação transcutânea medular por corrente contínua. EMTr: estimulação magnética transcraniana repetitiva. EFE: exercício físico na esteira. EP: erro padrão. T0: reavaliação imediatamente após a intervenção. T1: reavaliação 30 minuto após a intervenção. T2: reavaliação 60 minuto após a intervenção

**Material suplementar 4.** Valores brutos das médias de amplitude dos potenciais evocados motores (PEM) no decorrer das seis sessões experimentais.

ETMCC anódica e EFE (n = 12)		EMTr 20 Hz e EFE (n = 12)	
PEM (média ± EP)		PEM (média ± EP)	
<i>Baseline</i>	1,09 ± 0,18	<i>Baseline</i>	0,97 ± 0,12
<i>T0</i>	0,88 ± 0,12	<i>T0</i>	1,23 ± 0,19
<i>T1</i>	1,12 ± 0,19	<i>T1</i>	1,43 ± 0,17
<i>T2</i>	1,28 ± 0,30	<i>T2</i>	1,42 ± 0,19
ETMCC catódica e EFE (n = 12)		EMTr 1Hz e EFE (n = 12)	
PEM (média ± EP)		PEM (média ± EP)	
<i>Baseline</i>	1,19 ± 0,18	<i>Baseline</i>	1,0 ± 0,13
<i>T0</i>	1,18 ± 0,20	<i>T0</i>	1,16 ± 0,20
<i>T1</i>	1,38 ± 0,22	<i>T1</i>	1,23 ± 0,24
<i>T2</i>	1,35 ± 0,24	<i>T2</i>	1,30 ± 0,19
ETMCC sham e EFE (n = 12)		EMTr sham e EFE (n = 12)	
PEM (média ± EP)		PEM (média ± EP)	
<i>Baseline</i>	1,13 ± 0,15	<i>Baseline</i>	1,31 ± 0,24
<i>T0</i>	1,23 ± 0,18	<i>T0</i>	1,42 ± 0,28
<i>T1</i>	1,07 ± 0,14	<i>T1</i>	1,40 ± 0,24
<i>T2</i>	1,09 ± 0,1	<i>T2</i>	1,43 ± 0,22

*Baseline*: momento inicial ETMCC: estimulação transcutânea medular por corrente contínua. EMTr: estimulação magnética transcraniana. EFE: exercício físico na esteira. EP: erro padrão. T0: reavaliação imediatamente após a intervenção. T1: reavaliação 30 minuto após a intervenção. T2: reavaliação 60 minuto após a intervenção

**APÊNDICE C - Termo de consentimento livre e esclarecido do Estudo 2****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Convidamos o (a) Sr.(a) para participar, como voluntário (a), da pesquisa **“ESTIMULAÇÃO CRANIANA NÃO INVASIVA ASSOCIADO AO TREINO DE SUPORTE DE PESO CORPORAL NA RECUPERAÇÃO SENSORIOMOTORA DE PACIENTES LESADOS MEDULARES”**, que está sob a responsabilidade do pesquisador PLÍNIO LUNA DE ALBUQUERQUE, endereço profissional: 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 profissional: (81) 2126-7579. Telefone celular: (81) 97665347 (inclusive ligações a cobrar) e e-mail pessoal: [plinioluna@gmail.com](mailto:plinioluna@gmail.com). O projeto está sob a orientação da professora Kátia Karina do Monte-Silva, telefone: (81) 2126-8939 / Fax: (81) 2126-8939 / e-mail: monte.silvakk@gmail.com.

Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar a fazer parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa o (a) Sr.(a) não será penalizado (a) de forma alguma. O (a) Senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento a qualquer tempo, sem qualquer penalidade.

**INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:**

O (a) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa com o objetivo de analisar os efeitos da combinação de duas técnicas da Fisioterapia (caminhada na esteira e estimulação não invasiva do sistema nervoso central). Se concordar em participar, uma entrevista inicial será feita para coletar os seus dados pessoais e o senhor (a) será avaliado (a) em duas etapas (Estudo I e Estudo II).

Na primeira fase do estudo, Estudo I, o (a) pesquisador (a) avaliará sua atividade cerebral por meio da Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) e a avaliação dos reflexos da medula, estas avaliações podem ser explicadas para o senhor (a) sempre que solicitado. As avaliações serão realizadas antes e após uma caminhada na esteira durante 20 minutos.

Na segunda fase, Subprojeto II, o (a) fisioterapeuta pesquisador (a) fará perguntas, utilizará questionários e realizará testes e avaliações para saber se o senhor (a) poderá ou não participar da pesquisa. Será preciso realizar uma avaliação sobre a força muscular dos músculos do braço, da perna e do tronco e a inspeção quanto à presença de deformidades ósseas. O (a) senhor também (a) será avaliado (a) quanto à sua atividade cerebral e responderá perguntas pessoais. Estas informações são necessárias e importantes porque servirão de base para a sua avaliação e tratamento. Além disso, o (a) fisioterapeuta

pedirá que o (a) senhor (a) faça alguns testes para avaliar como está a sua independência para realizar tarefas do dia-a-dia.

Na segunda etapa do projeto, estudo II, pacientes que, como o senhor (a), sofreram de uma lesão na medula, serão submetidos a 15 sessões de tratamento (3x na semana, com intervalo mínimo de 48 horas entre elas). O senhor (a) será avaliado (a) antes do início do tratamento, ao final do tratamento e 1 mês após a última sessão. Durante as 15 sessões os pacientes com lesão medular serão divididos em dois grupos. Todos os pacientes receberão tratamento fisioterapêutico na esteira com o suporte de peso corporal (equipamento que o ajudará a permanecer de pé). A diferença entre os grupos está na técnica de estimulação não invasiva aplicada, existindo dois grupos estimulação não invasiva real e um grupo de estimulação não invasiva fictícia (*sham*). É importante esclarecer que, para garantir a neutralidade durante a execução do projeto, não será permitido que o senhor (a) e o (a) fisioterapeuta tenham o conhecimento sobre qual grupo o senhor (a) pertence.

O estudo que está sendo feito oferece poucos riscos à sua saúde. Alguns desconfortos mínimos, e possíveis durante uma avaliação e tratamento fisioterapêutico, podem ocorrer, como por exemplo, o cansaço. Entretanto, todo e qualquer incômodo que o senhor (a) disser será respeitado e caso precise interromper a avaliação ou o tratamento isso será possível e os procedimentos podem continuar após um período de descanso que o senhor (a) considere suficiente. A sua participação, lhe beneficia com a possibilidade gratuita de avaliação (Estudo I e II) e tratamento (Estudo II), que fornecerá informações úteis para o seu acompanhamento médico e fisioterapêutico, como por exemplo, sua atividade cortical, atividade muscular, função motora e independência nas atividades diárias. O (a) senhor (a) também poderá esclarecer suas dúvidas sobre a sua doença e receber orientações importantes para o seu desempenho diário. Além disso, com a sua participação na pesquisa, o senhor (a) também estará contribuindo para o estudo da lesão medular e fornecendo informações que podem ser aplicadas a outras pessoas que tem essa doença.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas. Não haverá identificação dos participantes, a não ser entre os responsáveis pelo estudo. Desta forma, asseguramos o sigilo sobre seus dados, que ficarão armazenados empastados de arquivo sob a responsabilidade do Laboratório de Neurociência Aplicada (pelo período de 5 anos).

O (a) senhor (a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de despesas). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial.

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 – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).

---

(assinatura do pesquisador)

**CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DO VOLUNTÁRIO (A)**

Eu, \_\_\_\_\_,  
 CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com a pesquisadora responsável, concordo em participar do estudo “ESTIMULAÇÃO CRANIANA NÃO INVASIVA ASSOCIADO AO TREINO DE SUPORTE DE PESO CORPORAL NA RECUPERAÇÃO SENSORIOMOTORA DE PACIENTES LESADOS MEDULARES”, como voluntário (a).

Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) 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.

Local e data

\_\_\_\_\_

Assinatura do participante (ou responsável legal): \_\_\_\_\_

**Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do voluntário em participar.**

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura

**APÊNDICE D - Ficha de triagem do Estudo 2**

**FICHA DE TRIAGEM**

DATA: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Horário: \_\_\_\_\_

Avaliador: \_\_\_\_\_

Identificação do paciente: \_\_\_\_\_

**1. DADOS**

Nome: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Est. Civil: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

Naturalidade: \_\_\_\_\_ Médicos: \_\_\_\_\_

Escolaridade: \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_

**2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE**

Voluntário saudável incluído ( ) Voluntário saudável excluído ( )

S/ N	Exclusão
	Gravidez
	Lesão traumato-ortopédica / reumática que limite ADM do MS
	Implante metálico face e/ou craniano
	Marca-passo cardíaco
	Crises convulsivas/Epilepsia
	Uso de substâncias psicoativas

	Lesões prévias ou doenças neurológica associada
	Doença sistêmica grave
	Nível inadequado de atividade física
	Indivíduo sinistro
	Nível inadequado de ansiedade e/ou depressão

Outro. Qual? \_\_\_\_\_

( ) Indivíduo não apresenta nenhum dos critérios de exclusão

### 3. PERGUNTAS IMPORTANTES

		<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
3.1.	Você já teve alguma reação adversa ao EMT?		
3.2.	Você já fez um exame de Eletroencefalograma (EEG)?		
3.3.	Você já teve traumatismo craniano (TCE) incluindo neurocirurgia?		
3.4.	Você sofre de dor de cabeça frequente ou severa?		
3.5.	Você já teve alguma outra doença que causou uma lesão cerebral?		
3.6.	Algum de seus familiares tem epilepsia?		
3.7.	Você precisa de explicação adicional sobre o EMT e sobre os riscos relacionados a seu uso?		

Contato emergência /parentesco:

\_\_\_\_\_

Possui plano de saúde? Sim ( ) Não ( )

Em caso de emergência, qual o hospital de sua preferência? \_\_\_\_\_

#### 4. RELATIVO AO ESTADO DE SAÚDE E DOENÇA

Internação hospitalar? Sim ( ) Não ( ) se sim, qual o período de internação? \_\_\_\_\_

Massa: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ PA: \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_

Possui: HAS ( ) diabetes ( ) labirintite ( ) Outras comorbidades Sim ( ) Não ( ) se sim, quais?

\_\_\_\_\_

Hist.familiar: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Uso de medicação Sim ( ) Não ( ) se sim, quais? Em quais horários?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

#### 5. PREFERÊNCIA MANUAL: ( ) Destro ( ) Sinistro

##### Inventário de Dominância Lateral de Edimburgo

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)		
<b>TOTAL</b>		

**6. QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA.** ( ) Sedentário ( ) Irregularmente ativo ( ) Excluído

As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA semana**. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo.

Para responder as questões lembre que:

- ✓ atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem você respirar **MUITO** mais forte que o normal

- ✓ atividades físicas MODERADAS são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem você respirar UMPOUCO mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.

**1a)** Em quantos dias da última semana você CAMINHOU por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

Dias \_\_\_\_\_ por SEMANA ( ) Nenhum

**1b)** Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por dia? Horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

**2a)** Em quantos dias da última semana, você realizou atividades MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA)

Dias \_\_\_\_\_ por SEMANA ( ) Nenhum

**2b)** Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia? Horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

**3a)** Em quantos dias da última semana, você realizou atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração. Dias \_\_\_\_\_ por SEMANA ( ) Nenhum

**3b)** Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia? Horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa, visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado **assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.**

**4a) Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana? Horas: \_\_\_\_\_  
Minutos: \_\_\_\_\_**

**4b) Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana? Horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_**

## 7. ESCALA HOSPITALAR DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO

Este questionário ajudará o pesquisador a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um “X” a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na ÚLTIMA SEMANA. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito. Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

**A(1) Eu me sinto tenso ou contraído:**

- A maior parte do tempo
- Boa parte do tempo
- De vez em quando
- Nunca

**D (2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:**

- Sim, do mesmo jeito que antes
- Não tanto quanto antes
- Só um pouco
- Já não sinto mais prazer em nada

**A (3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:**

- Sim, e de um jeito muito forte
- Sim, mas não tão forte
- Um pouco, mas isso não me preocupa

Não sinto nada disso

**D (4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:**

Do mesmo jeito que antes

Atualmente um pouco menos

Atualmente bem menos

Não consigo mais

**A (5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:**

A maior parte do tempo

Boa parte do tempo

De vez em quando

Raramente

**D (6) Eu me sinto alegre:**

A maior parte do tempo

Muitas vezes

Poucas vezes

Nunca

**A (7) Consigo ficar sentado a vontade e me sentir relaxado:**

Sim, quase sempre

Muitas vezes

Poucas vezes

Nunca

**D (8) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:**

Quase sempre

Muitas vezes

De vez em quando

Nunca

**A (9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago: ( ) Nunca**

De vez em quando

Muitas vezes

Quase sempre

**D (10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:**

Completamente

Não estou mais me cuidando como deveria

- Talvez não tanto quanto antes
- Me cuido do mesmo jeito que antes

**A (11) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:**

- Sim, demais
- Bastante
- Um pouco
- Não me sinto assim

**D (12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:**

- Do mesmo jeito que antes
- Um pouco menos do que antes
- Bem menos do que antes
- Quase nunca

**A (13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:**

- A quase todo momento
- Várias vezes
- De vez em quando
- Não sinto isso

**D (14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:**

- Quase sempre
- Várias vezes
- Poucas vezes
- Quase nunca

**PREFERÊNCIA DE HORÁRIO PARA COLETAS: \_\_\_\_\_**

**APÊNDICE E-** Ficha de evolução do Estudo 2

Identificação do voluntário saudável: \_\_\_\_\_

Avaliador: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

_____ sessão    Data: _____    Horário: _____    Código da sessão: _____
--

PA ANTES: \_\_\_\_\_

PA DEPOIS: \_\_\_\_\_

Marcação T11-T12: \_\_\_\_\_

**NOITE DE SONO**

Horas de sono na noite anterior: \_\_\_\_\_ Qualidade do sono: \_\_\_\_\_

**ALIMENTAÇÃO (24 horas)**
 Chocolate     Café     Chá     Refrigerante     Energéticos     Açai

 Guaraná do Amazonas     Bebidas alcoólicas     Outros

 Quantidade e horário da ingestão:
   
\_\_\_\_\_
**MOTIVAÇÃO****Em geral quanto você se sentiu motivado na última semana?**
 nem um pouco     pouco     mais ou menos     muito     extremamente
**Quão motivado você está para sessão?**
 nem um pouco     pouco     mais ou menos     muito     extremamente
**CANSAÇO**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

---

Nem um pouco

Extremamente

### MEDIDAS CORTICAIS

Hora de início: \_\_\_\_ Hora de início T0: \_\_\_\_ Hora de início T1: \_\_\_\_ Hora de início T2: \_\_\_\_

Distância trago-trago: \_\_\_\_\_ Distância naso-ínion: \_\_\_\_\_

Descrição do ponto motor: \_\_\_\_\_

#### HEMISFÉRIO ESQUERDO (CONGELADO)

**LMR**

**130% LMR = PEM**

### MEDIDAS MEDULARES

Hora de início: \_\_\_\_ Hora de início T0: \_\_\_\_ Hora de início T1: \_\_\_\_ Hora de início T2: \_\_\_\_

Observações sobre a captação da eletromiografia do músculo sóleo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Observações sobre a captação da eletromiografia do músculo bíceps femoral:

\_\_\_\_\_

#### REFLEXO DE RETIRADA

**Intensidade do limiar (Congelado)**

**EVA do limiar**

**120% limiar (Congelado)**

EVA	Baseline	T0	T1	T2
RIII -1				
RIII -2				
RIII -3				
RIII -4				
RIII -5				
RIII -6				
RIII -7				

**TREINO DE ESTEIRA**

**Range** (64%-76% da FC máx): \_\_\_\_\_

	INICIAL	3	6	9	12	15	18	FINAL
BORG								
FC								
VELOCIDADE								
INCLINAÇÃO								

**AVALIADOR/ACADÊMICO:** \_\_\_\_\_

**ESTIMULADOR:** \_\_\_\_\_

Você acha que este paciente pertenceu a que grupo? Experimental ( ) Sham ( )



Nº de perda de seguimento por braço de tratamento:

G1 - - n=

G2 - - n=

G3 - - n=

G4 - - n=

Média de idade por grupo:

G1 –

G2 –

G3 –

G4 –

Proporção de sexo:

G1 –

G2 –

G3 –

G4 –

Histórico de doenças:

Comorbidades:

Parâmetros clínicos de interesse para a situação clínica:

IMC:

Perímetro cefálico:

Outro:

**DADOS DAS INTERVENÇÕES** (ETMCC: tipo e local da estimulação, intensidade da corrente, posicionamento dos eletrodos, tempo de estimulação, densidade, densidade de carga, frequência e duração das sessões, etc. INTERVENÇÃO ASSOCIADA: tipo, intensidade, duração, frequência e duração das sessões, etc.):

G1 -

G2 -

G3 -

G4 -

## **MÉTODOS:**

Tempo de seguimento por braço de tratamento: \_\_\_\_\_ sessões; \_\_\_\_\_ vezes por semana.

### **Randomização:**

1. Geração de sequência aleatória:
  - a. Tabela de números randômicos;
  - b. Geração de números randômicos por computador;
  - c. Arremesso de moeda;
  - d. Embaralhamento de cartões ou envelopes;
  - e. Jogando dados;
  - f. Sorteio;
  - g. Minimização;
  - h. Sequência gerada por data par ou ímpar de nascimento;
  - i. Sequência gerada por alguma regra com base na data (ou dia) de admissão;
  - j. Sequência gerada por alguma regra baseada no número do prontuário do hospital ou clínica;
  - k. Alocação pelo julgamento do profissional;
  - l. Alocação pela preferência do participante;
  - m. Alocação baseada em resultados de exames ou testes prévios;
  - n. Alocação pela disponibilidade da intervenção;
  - o. Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.
  
2. Ocultação de alocação:
  - a. Ocultação de alocação por uma central;
  - b. Recipientes de drogas numerados de forma sequencial com aparência idêntica;
  - c. Envelopes sequenciais numerados, opacos e selados;
  - d. Utilizando um processo aberto de randomização (exemplo: lista randômica de números);
  - e. Envelopes sem critérios de segurança (exemplo: envelopes não selados, ou que não sejam opacos ou que não sejam numerados sequencialmente);
  - f. Alternância ou rotação;
  - g. Data de nascimento;
  - h. Número de prontuário;
  - i. Qualquer outro procedimento que não oculte a alocação;
  - k. Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Este é o caso se estiver descrito que a ocultação foi realizada utilizando envelopes, mas não estiver claro se foram selados, opacos e numerados sequencialmente.
  - l.

**Viés de performance:**

1. Cegamento de participantes e profissionais (por desfecho):
  - a. Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento;
  - b. Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.
  - c. Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento;
  - d. Tentativa de cegamento dos participantes e profissionais, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho é influenciado pela falta de cegamento;
  - e. Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés;
  - f. O estudo não relata esta informação.

**Viés de detecção:**

1. Cegamento de avaliadores de desfecho (por desfecho):
  - a. Não cegamento da avaliação dos desfechos, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não pode ser influenciado pela falta de cegamento;
  - b. Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado;
  - c. Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento;
  - d. Tentativa de cegamento dos participantes e profissionais, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho é influenciado pela falta de cegamento;
  - e. Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés;
  - f. O estudo não relata esta informação.

**Viés de atrito**

1. Desfechos incompletos (por desfecho):
  - a. Não houve perda de dados dos desfechos;
  - b. Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse;
  - c. Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos;
  - d. Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparados com o risco observado do evento não é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito;
  - e. Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos não é capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado;
  - f. Dados perdidos foram imputados utilizando-se métodos apropriados;
  - g. Razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção;
  - h. Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparada com o risco observado do evento é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito;
  - i. Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos, capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado.
  - j. “As-treated” análise, feita com desvio substancial da intervenção recebida em relação à que foi randomizada;

- k. Imputação simples dos dados feita de forma inapropriada;
- l. Relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (exemplo: número randomizado não relatado, as razões para perdas não foram descritas).

### **Viés de relato**

1. Relato de desfecho seletivo:
  - a. O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto;
  - b. O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados;
  - c. Nem todos os desfechos primários pré-especificados foram reportados;
  - d. Um ou mais desfechos primários foram reportados utilizando mensuração, método de análise ou subconjunto de dados que não foram pré-especificados;
  - e. Um ou mais desfechos primários reportados não foram pré-especificados (a não ser que uma justificativa clara seja fornecida para o relato daquele desfecho, como o surgimento de um efeito adverso inesperado);
  - f. Um ou mais desfechos de interesse da revisão foram reportados incompletos, e não podem entrar na meta-análise;
  - g. O estudo não incluiu resultados de desfechos importantes que seriam esperados neste tipo de estudo;
  - h. Informação insuficiente para permitir julgamento. É provável que a maioria dos estudos caia nesta categoria.

### **Outros vieses**

1. Outras fontes de vieses:
  - a. O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.
  - b. Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo;
  - c. Foi alegado como fraudulento;
  - d. Teve algum outro problema;
  - e. Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe;
  - f. Base lógica insuficiente de que um problema identificado possa introduzir viés.

**Alocação sigilosa:** ( ) sim ( ) não ( ) não sei como?

### **Esquema de cegamento:**

( ) Investigadores ( ) Participantes ( ) Avaliadores de desfecho ( ) Estatístico

**Análise por intenção de tratar:** ( ) sim ( ) não

**Perdas de seguimento:** ( ) sim ( ) não

**Interrupção precoce do ensaio:** ( ) sim ( ) não

**DESFECHOS:**

**Definição de cada desfecho investigado com seu respectivo critério diagnóstico (unidade de medida, se aplicável):**

Desfecho 1 -

Desfecho 2 -

Desfecho 3 -

Desfecho 4 -

**Escalas (limite superior, limite inferior, CID, MDC):**

Escala 1 -

Escala 2 -

Escala 3 -

Escala 4 -

**RESULTADOS**

Desfecho 1 -

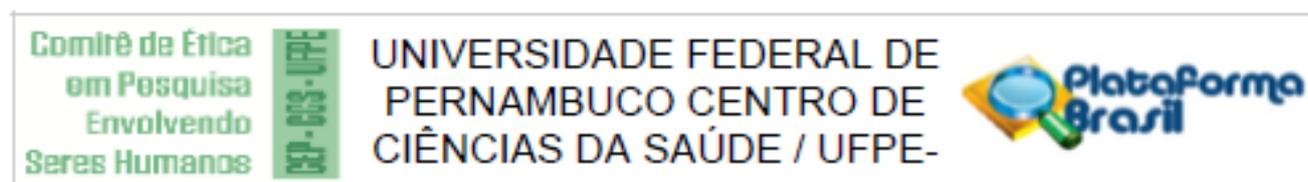
Desfecho 2 -

Desfecho 3 -

Desfecho 4 -

**Subgrupos a serem analisados:**

## ANEXO II - Aprovação do comitê de ética



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ESTIMULAÇÃO NÃO INVASIVA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL ASSOCIADA AO TREINO LOCOMOTOR COM SUPORTE DE PESO CORPORAL NA RECUPERAÇÃO DE PACIENTES LESADOS MEDULARES

**Pesquisador:** PLÍNIO LUNA DE ALBUQUERQUE

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 41231715.6.0000.5208

**Instituição Proponente:** CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.053.059

**Data da Relatoria:** 30/04/2015

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de pesquisa de aluno da PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COPORTAMENTO/UFPE, Orientado pela Profª. Dra. Kátia Karina do Monte Silva. O presente projeto de pesquisa propõe-se através de um ensaio clínico investigar a inovação terapêutica da associação do treino de marcha com suporte de peso com técnicas de estimulação não invasiva do SNC na tentativa de promover uma recuperação mais efetiva e rápida dos pacientes. Em adição, será realizado um estudo prévio em indivíduos saudáveis, de modo a identificar, qual técnica de estimulação altera em maior magnitude a excitabilidade cortical e medular para depois investigar sua eficácia em otimizar o processo de reabilitação de pessoas com lesão medular.

#### Objetivo da Pesquisa:

Identificar a técnica de estimulação não invasiva do SNC que quando associada ao treino de marcha com suporte de peso corporal é mais eficiente em modificar a excitabilidade cortical, medular e percepção de dor de indivíduos saudáveis.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Bem delineados no projeto e no TCLE.

Comitê de Ética  
em Pesquisa  
Envolvendo  
Serres Humanos

CEP/CCS/UFPE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
PERNAMBUCO CENTRO DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 1.053.059

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Considerando que a recuperação sensório-motora dos pacientes com lesão medular é atribuída a promoção de neuroplasticidade e que ambos, o treino de marcha com suporte de peso corporal e as estimulações não invasivas do SNC, induzem plasticidade, é possível que a associação das técnicas possam beneficiar os pacientes por amplificar seus efeitos terapêuticos. O benefício desta associação já foi demonstrado em outras populações de pacientes neurológicos (EDWARDS et al., 2009; YANG et al., 2013). No entanto, são escassos os ensaios clínicos controlados e randomizados reportados na literatura que apresentem esta evidência em pacientes com lesão medular.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados em qualidade e quantidade.

#### Recomendações:

Nenhuma

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma

#### Situação do Parecer:

Aprovado

#### Necessita Apreciação da CONEP:

Não

#### Considerações Finais a critério do CEP:

As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 468/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

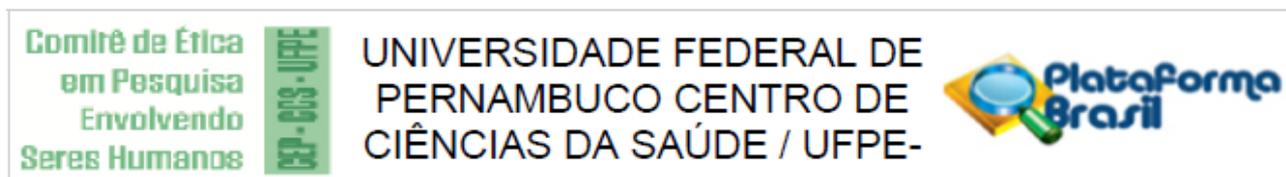
CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.053.059

Protocolo de Pesquisa presente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

RECIFE, 07 de Maio de 2015

---

**Assinado por:**  
**Gisele Cristina Sena da Silva Pinho**  
**(Coordenador)**

**ANEXO III – Aprovação Clinical Trials (estudo 2)**

**ClinicalTrials.gov PRS**  
*Protocol Registration and Results System*

---

ClinicalTrials.gov Protocol and Results Registration System (PRS) Receipt  
Release Date: 01/15/2016

ClinicalTrials.gov ID: NCT02659826

---

**Study Identification**

Unique Protocol ID: NIS\_CNSEXcitability

Brief Title: Non-invasive Stimulation on Central Nervous System Excitability

Official Title: Effects of Non-invasive Stimulation on Central Nervous System Excitability of Healthy Volunteers

Secondary IDs:



