

Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua no Tratamento do Acidente Vascular Cerebral: Revisão de Literatura

Treatment of Stroke by Transcranial Direct Current Stimulation: Literature Review

Suellen Marinho Andrade¹, Eliane Araújo de Oliveira²

RESUMO

Introdução. O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é caracterizado por uma lesão vascular, de início súbito, associado a altas taxas de mortalidade e morbidade em diversos países. Tradicionalmente, recursos farmacológicos e técnicas de reabilitação têm sido empregados para minimizar as incapacidades resultantes. Atualmente, novos tratamentos têm sido propostos, dentre eles, a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC), técnica de fácil aplicação, barata e associada a poucos efeitos adversos. **Objetivo.** Este trabalho tem como objetivo revisar estudos relacionados à ETCC e sua aplicação no tratamento do AVC. **Método.** Revisão bibliográfica, utilizando artigos publicados nas bases de dados Cochrane, PubMed, Lilacs e Scielo, de 1990 a 2014, sem restrição de idiomas, com os unitermos stroke e transcranial direct current stimulation. **Resultados.** Foram identificados 62 artigos, sendo 54 considerados relevantes. Os estudos abordaram as especificações técnicas da ETCC, seu emprego como alternativa terapêutica eficaz, com implicações positivas para os pacientes, quando comparadas as medidas pré e pós-tratamento, bem como a viabilidade e segurança de sua aplicação. **Conclusão.** A ETCC pode modular a atividade cortical, estando relacionada a efeitos neuromoduladores e neuroplásticos. Dessa forma, apresenta-se como importante recurso no tratamento das sequelas decorrentes do AVC, estando relacionada à melhoria clínica e funcional destes pacientes.

Unitermos. Acidente Vascular Cerebral, Estimulação Elétrica, Revisão

Citação. Andrade SM, Oliveira EA. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua no Tratamento do Acidente Vascular Cerebral: Revisão de Literatura.

Estudo realizado na Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB, Brasil.

1. Fisioterapeuta, Pós-Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB, Brasil.

2. Fisioterapeuta, Professora Adjunta do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB, Brasil.

ABSTRACT

Introduction. The stroke is characterized by vascular injury of sudden onset, associated with high rates of morbidity and mortality in many countries. Traditionally, drug rehabilitation resources and techniques have been employed to minimize the resulting disabilities. Today, new treatments have been proposed, among them the transcranial direct current stimulation (tDCS), a technique easy to apply, inexpensive, and associated with few adverse effects. **Objective.** This paper aims to review studies related to tDCS and its application in the treatment of stroke. **Method.** Literature review, using articles published in the Cochrane databases, PubMed, Lilacs and SciELO, from 1990 to 2014, without language restriction, using the terms stroke and transcranial direct current stimulation. **Results.** In total, 62 articles were identified and 54 being considered relevant. The studies dealt mostly technical specifications of tDCS, your job as an effective therapeutic alternative, with positive implications for patients, when comparing pre and post-treatment measures, and the feasibility and security of your application. **Conclusion.** The tDCS can modulate cortical activity, being related to neuromodulators and neuroplastic effects. Thus, tDCS is an important resource in the treatment of sequelae resulting from stroke and is associated with clinical and functional improvement in these patients.

Keywords. Stroke, Electric Stimulation, Review

Citation. Andrade SM, Oliveira EA. Treatment of Stroke by Transcranial Direct Current Stimulation: Literature Review.

Endereço para correspondência:

Suellen Marinho Andrade
Laboratório de Estudos do Envelhecimento Humano
Núcleo de Pesquisa em Ciências do Movimento Humano
Campus I, Universidade Federal da Paraíba
CEP 58051-900, João Pessoa-PB, Brasil
E-mail: suellenandrade@gmail.com

Revisão

Recebido em: 02/09/14

Aceito em: 12/05/15

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) pode ser definido como um déficit focal neurológico, de causa presumida vascular, com início súbito, que dure pelo menos 24 horas ou que conduza o paciente até a morte, sem outra causa aparente que não a vascular¹.

Considerado um grave problema de saúde pública, o AVC é responsável pela principal causa de morte em diversos países, e os dados apontam que sua incidência anual vem aumentando progressivamente². Apesar de existir uma tendência devido a melhorias no cuidado à saúde e instituição de políticas públicas voltadas a minimizar os fatores de risco, ainda assim o AVC gera grande impacto financeiro devido à permanência em leitos hospitalares e nos cuidados prestados para tratamento das incapacidades resultantes³.

O *déficit* neurológico focal resultante é um reflexo do tamanho, localização da lesão e da quantidade de fluxo sanguíneo colateral. Os sinais de hemorragia podem ser mais variáveis como resultado do efeito da extensão para o tecido cerebral vizinho e o possível aumento da pressão intracraniana⁴. O comprometimento pode ser unilateral ou bilateral, resultando em hemiparesia (diminuição da força) ou hemiplegia, quando afeta um hemicorpo, bem como poderá ter apresentação quadriparética ou quadriplégica ao afetar os dois membros superiores ou inferiores. Déficit como heminegligência, hemianopsia, apraxia e ataxia também são comuns, dependendo do local afetado⁵.

Estratégias não-farmacológicas têm sido empregadas para retardar os déficits cognitivos e diminuir os prejuízos funcionais. Dentre elas, destaca-se a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), ferramenta de baixo custo, portátil e segura, capaz de modular a atividade cortical e induzir mecanismos de neuroplasticidade⁶. Ensaios clínicos demonstram benefícios relevantes entre a associação de estimulação cerebral não-invasiva e terapias adjuvantes sistematizadas, como fisioterapia e treino cognitivo⁷.

Nesta perspectiva, este trabalho tem como finalidade analisar aspectos da ETCC no que se refere a: a) propriedades técnicas; b) aplicação terapêutica; c) segurança e viabilidade.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura especializada relacionado à aplicação da ETCC após AVC. Dessa forma, foram realizadas buscas nas bases de dados Cochrane, PubMed, Lilacs e Scielo, utilizando-se as seguintes palavras-chave: stroke, transcranial direct current stimulation.

Os critérios de inclusão foram: relevância do estudo e correlação com o tema; estudos epidemiológicos (série de casos, transversal, caso-controle ou coorte), pesquisas experimentais, bem como livros e teses, publicados em inglês, português ou espanhol, disponíveis na íntegra, compreendidos entre os anos 1990 a 2014. Os critérios de exclusão foram: trabalhos que abarcavam o emprego da ETCC para outras patologias não associadas ao AVC e tratamentos multifatoriais (emprego vários protocolos de reabilitação associados à neuromodulação).

RESULTADOS

Foram encontrados 62 artigos relacionados ao tema em estudo, os quais compreendiam: 50 artigos originais, 11 revisões e 01 estudo de caso. Os trabalhos envolviam desde aspectos técnicos relacionados a ETCC, mecanismos neurofisiológicos e comportamentais do tratamento com esta corrente após AVC, bem como pesquisas envolvendo avaliação pré e pós-tratamento. Para esta revisão foram selecionados 47 trabalhos após a aplicação dos critérios de elegibilidade definidos na metodologia.

DISCUSSÃO

Propriedades Técnicas da ETCC

Mecanismo de Ação

A corrente característica da ETCC é de baixa intensidade, com fluxo direto e contínuo. Este padrão de eletricidade é capaz de modular a atividade cortical, sem contudo, agir diretamente sobre os neurônios. Esta é uma das várias vantagens desta técnica: uma vez que os neurônios não são afetados diretamente, minimizam-se os efeitos adversos, ao contrário do que ocorre com a eletro-

convulsoterapia⁸.

Ela é polaridade dependente, onde a estimulação anódica geralmente aumenta a excitabilidade cortical e a catódica resulta em efeitos opostos. Estes seriam os efeitos modulatórios da corrente, a qual também apresenta efeitos neuroplásticos, pós-estimulatórios⁹. Quanto a estes últimos, constataram que, com correntes catódicas (1mA), testadas sob diferentes períodos de duração, os efeitos das estimulações mais curtas, até 7 minutos, perduraram por apenas 10 minutos e aquela mais prolongada, de 9 minutos, teve seus efeitos estendidos por até 60 minutos. Ao ser aplicada por um tempo mais prolongado, 13 minutos, foram observados efeitos por mais de uma hora (90 minutos).

Por outro lado, já foi observado os efeitos agudos variam de acordo com o estado de polarização da membrana neuronal. Ao ser aplicada concomitantemente com drogas bloqueadoras dos canais de sódio e cálcio, ocorre inibição dos efeitos decorrentes da estimulação anódica, enquanto que, quando associada a drogas agonistas e antagonistas de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) ou moduladores de receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA), não há apresentação de interferência nestes efeitos provocados pela corrente¹⁰.

O envolvimento dos receptores NMDA na plasticidade neural, tanto na estimulação anódica, como catódica, seria um indicativo do papel destes receptores na manutenção dos efeitos ao longo do tempo, visto que é conhecido o papel destes receptores na plasticidade cortical, a exemplo da potenciação a longo prazo (LTP) e depressão a longo prazo (LTD)¹¹.

Contudo, embora a plasticidade seja um fator prognóstico positivo, plasticidade ilimitada poderia desestabilizar as redes neuronais; desse modo, mecanismos homeostáticos têm sido propostos para controlar as modificações de redes desequilibradas. Efeitos da ETCC podem ser associados a uma ferramenta denominada *paired associative stimulation* (PAS), uma combinação empregada para induzir mudanças específicas de sinapse e, conseqüentemente, provocar modificações de neuroplasticidade. Ela induz plasticidade pela ativação simultânea de neurônios intracorticais ativados por estimulação do córtex motor e outra população de neurônios ativados pela estimulação periférica somatossensorial. Com essa

seletividade, pode-se refletir as bases neurofisiológicas dos processos de aprendizagem¹².

Em um estudo desenvolvido para investigar o impacto da atividade do córtex motor de fundo sobre a plasticidade associativa, pesquisadores buscaram, inicialmente, protocolos PAS que resultassem em aumento de excitabilidade de curta ou longa duração. Em seguida, a ETCC foi aplicada antes da PAS, onde foi observado que a corrente anódica impulsionou sua eficácia, enquanto que a catódica, diminuiu esta eficiência; ou seja, a atividade de fundo anterior não influenciou a plasticidade associativa homeostática. Já quando a ETCC foi aplicada simultaneamente à PAS, agora em acordância com os papéis homeostáticos da neuroplasticidade, diminuição da atividade de fundo resultou em uma prolongada excitabilidade aumentada pela PAS, enquanto que o aumento da atividade de fundo produziu efeitos opostos. Dessa forma, os pesquisadores sugerem que a atividade de fundo influencia a plasticidade associativa, o que pode ser importante no desenvolvimento de protocolos de estimulação envolvendo indução de mecanismos neuroplásticos¹³.

A atividade modulada pelo ácido γ aminobutírico (GABA) também parece estar relacionada à estimulação neuronal. Foi verificada correlação positiva entre os efeitos da ETCC, aplicada no córtex motor primário (M1), com a redução da atividade dos receptores GABA e uma conseqüente alteração no grau de aprendizagem motora¹⁴. Dessa forma, os indivíduos que demonstraram uma maior inibição dos receptores GABAérgicos, após estimulação anódica em M1, também apresentaram aprendizagem mais rápida de curto prazo. Estes resultados estão em consonância com a hipótese de que a plasticidade LTP dentro do neocórtex é criticamente dependente da modulação GABA¹⁴.

Além destes efeitos, há estudos que apontam que a ETCC pode não estar apenas associada às alterações no potencial de membrana neuronal, apresentando indícios de que este tipo de estimulação poderia resultar em alteração na conformação das proteínas transmembrana, aumento do nível intracelular de cálcio e expressão gênica precoce⁸.

Sessões de estimulação

Embora o número máximo de sessões ainda não

tenha sido estabelecido, caso o objetivo seja induzir mudanças na função cortical, sessões diárias podem ser adequadas⁸. Contudo, pode existir um efeito cumulativo, devendo ser observada a necessidade de um intervalo seguro para evitar efeitos adversos em longo prazo⁹.

Ao se aplicar uma sessão adicional de ETCC durante 60 minutos após a primeira sessão, os efeitos decorrentes são mais prolongados se comparados ao efeito de uma sessão ou duas sessões consecutivas¹⁵. Já uma sessão extra aplicada após 3 horas da primeira sessão não apresentou nenhum efeito cumulativo.

Sessões curtas de ETCC também parecem apresentar efeitos positivos. Foram investigados os efeitos da ETCC de curta duração (1,6 segundos para cada teste) sobre o desempenho da memória, e a possibilidade destes efeitos estarem associados ao momento da aplicação (antes ou depois do teste)¹⁶. A prova a que foram submetidos os 13 participantes saudáveis consistia em memorizar palavras sob estimulação anódica e catódica, separadamente, no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo. A estimulação anódica precoce (durante a apresentação de um texto) resultou em uma melhor precisão e velocidade, quando comparada à estimulação anódica tardia (após a apresentação da palavra que deveria ser memorizada) ou condições de não-estimulação. Já a catódica precoce trouxe pior desempenho, em comparação à estimulação catódica tardia ou condições de não-estimulação. Portanto, os dados sugerem que, a depender do período e tipo de estimulação, sessões de curta duração podem modular o desempenho.

Estudos de neuroimagem

Os efeitos da ETCC foram também confirmados em vários estudos envolvendo neuroimagem. Uma abordagem recente é usar a espectroscopia por ressonância magnética para examinar os efeitos da corrente nos marcadores neuronais. Foi realizado um estudo para verificar os mecanismos neuronais através do qual a ETCC influencia a aprendizagem¹⁷. Por meio de mensuração das concentrações de metabólitos do cérebro usando espectroscopia de prótons por ressonância magnética, foi constatado que houve um aumento de glutamato e glutamina sob o eletrodo anódico da ETCC aplicada no córtex parietal, com intensidade de 2,0mA, por 30 minutos. Uma

hipótese é que a ETCC anódica conduz a um aumento da atividade metabólica no cérebro, o que melhora os processos cognitivos e de memória.

Uma outra técnica de neuroimagem, arterial spin labeling (ASL), método não invasivo que permite avaliar quantitativamente o fluxo sanguíneo cerebral regional (FSCr), tem sido empregada para avaliar os efeitos agudos e tardios da ETCC. Este método foi utilizado em 14 voluntários saudáveis, variando a polaridade (anódica e catódica), bem como a intensidade da corrente (0,8-2,0mA)¹⁸. O ânodo foi posicionado no córtex motor direito e o cátodo na região supra-orbital contralateral. A estimulação anódica induziu um aumento significativo do FSCr durante e após a estimulação. Já a catódica induziu um aumento menor durante a estimulação e uma redução contínua no período pós-estimulação. Foi verificado também que a ETCC não modula apenas a atividade na região subjacente à área estimulada, como também uma rede de regiões corticais que são funcionalmente relacionadas com o local onde o eletrodo se encontra posicionado.

Embora apresente resultados mais discretos, os estudos iniciais com ressonância magnética funcional (fMRI) também confirmam os efeitos neuromodulatórios da ETCC¹⁹. Foram comparados os efeitos da ETCC anódica e catódica, sobre a atividade cerebral de 20 indivíduos saudáveis, associados à resposta BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*)²⁰. Na região motora primária não foram observadas alterações, nem com estimulação anódica, nem catódica. Contudo, ETCC anódica resultou em uma diminuição na resposta BOLD na área motora suplementar (a estimulação catódica não produziu efeitos nesta região, embora uma tendência também para diminuição tenha sido observada).

Estudos mais recentes, com aplicação da ETCC dentro do scanner (por meio de aparelhos de ressonância magnética compatíveis) permitem avaliar simultaneamente quais e onde ocorrem as mudanças decorrentes da estimulação cortical²¹. No entanto, a passagem de corrente através do corpo pode interferir na detecção da resposta BOLD. Para testar estas interferências, foi avaliada a sequência eco-planar (EPI) durante ETCC e Estimulação por Corrente Alternada Transcraniana (ECAT) em dois indivíduos post mortem²². A ETCC induziu sinais tanto

em estruturas superficiais, como profundas, com o sinal mais forte perto do líquido cefalorraquidiano e couro cabeludo. Já com a ECAT não foram observadas mudanças. Uma vez que estas regiões são, coincidentemente, induzidas por variações no campo magnético e apresentavam uma alta densidade, os autores sugerem que os estudos de fMRI devem considerar esta interferência potencial da confusão do fluxo de corrente, sendo indicados protocolos de imagem convencional para medir este fluxo durante aplicação de ETCC.

Diferentes montagens: aplicação anódica, catódica ou bihemisférica

As bases neurobiológicas da recuperação funcional do AVC após neuroestimulação têm seu fundamento na teoria da competição interhemisférica que ocorre após a lesão vascular²³.

A aplicação de ETCC tem sido associada à aprendizagem motora, fator crucial no prognóstico dos pacientes afetados. Repetidas sessões de treino motor com aplicação de estimulação anódica sobre o córtex motor ipsilateral lesionado facilitam o aprendizado através de vários dias, por meio de um aumento nos processos de consolidação²⁴.

Na mesma perspectiva, a estimulação catódica pode ser aplicada, reduzindo a inibição excessiva provocada pelo hemisfério contralateral à lesão⁹. Contudo a efetividade desta estimulação dependerá do grau de incapacidade dos pacientes²⁵. Em um estudo que examinou os efeitos de ETCC catódica na ativação proximal do membro superior parético de pacientes após AVC subcortical, foi verificado que, para pacientes com deficiência leve, a estimulação catódica pôde interferir com o controle do córtex motor primário ipsilesional sobre a medula espinhal. Por outro lado, para pacientes com comprometimento severo, este controle foi diminuído, uma vez que a supressão provocada pela estimulação catódica pode reduzir o modelo de regulação compensatória para controle da musculatura parética proximal, que é característica destes pacientes.

Seguindo a teoria sobre inibição inter-hemisférica, poderia ser cogitado que a estimulação bihemisférica (anódica ipsilateralmente à lesão e catódica no hemisfério sadio) poderia ser mais eficaz por facilitar a plasticidade

neural e induzir a recuperação motora após AVC²⁶. Contudo, deve-se ter em conta que o membro superior saudável pode conduzir à melhoria na função das extremidades paréticas, o que corresponderia a uma transferência bilateral de habilidades motoras, provavelmente relacionada com atividades de neurônios-espelho, envolvidos na comunicação entre os hemisférios. A inibição funcional provida pela inibição catódica no hemisfério não afetado poderia prejudicar este mecanismo, limitando a recuperação da força manual e destreza^{27,28}.

Em um trabalho intitulado the ABC of tDCS, em que diferentes tipos de montagem (anódica, catódica e simulada) foram aplicadas em pacientes após AVC, constatou-se que tarefas envolvendo destreza manual necessitam de uma informação sensorial complexa e de uma integração sensório-motora para o desempenho adequado, sendo mais apropriado, neste contexto, a estimulação do tipo anódica. Nestas tarefas, a ETCC catódica não se mostrou superior, apresentando um pequeno efeito em termos de força. Já a estimulação bipolar foi a menos eficaz, quando comparada aos outros tipos de corrente ativa, tanto anódica, quanto a catódica, aplicadas de maneira isolada²⁹.

Alterações funcionais e neurobiológicas

Após a lesão vascular, ocorrem modificações em diferentes regiões cerebrais, associadas a fatores como alterações na excitabilidade das membranas, modificações sinápticas atividade-dependente e formação de novas redes e/ou liberação de conexões pré-existentes. Desse modo, um sistema compensatório tentará restaurar o equilíbrio perdido e circuitos paralelos poderão ser ativados, fornecendo uma via alternativa de comunicação com os motoneurônios espinhais. Este circuitos podem ter origem no córtex motor primário, córtex pré-motor, área motora suplementar, além do cerebelo e gânglios basais³⁰.

Dessa maneira, constata-se que as alterações estruturais corroboram o racional teórico do uso de ETCC no AVC, visto que há correspondência direta entre as alterações funcionais e as áreas estimuladas. Em uma recente meta-análise, foram avaliados os efeitos terapêuticos da estimulação no córtex motor primário, incluindo 8 ensaios-clínicos, randomizados, placebo-controlados³¹. De acordo com os dados obtidos, a ETCC demonstrou um

efeito benéfico sobre a função motora de membros superiores paréticos. No entanto, os autores concluíram que o pequeno tamanho da amostra dos estudos publicados envolvendo ETCC e AVC é uma grande limitação, devendo existir um esforço de padronização nas variáveis para uma compreensão mais acurada sobre a recuperação dos pacientes.

Em referência às fases do AVC, é conhecida a distinção entre três tipos: aguda, sub-aguda e crônica³². Os estudos demonstram a viabilidade desta técnica, nos três estágios após o AVC, devendo, contudo, ser levado em consideração as diferenças clínicas e funcionais concernentes a cada fase e a cada paciente. Durante a aplicação de uma técnica semelhante, a estimulação theta burst intermitente, foram acompanhados pacientes em estágio agudo do AVC por 6 meses após a aplicação da corrente (protocolo de 10 estimulações diárias a 5Hz sobre M1)³³. Foi verificado que, para valores de linha de base, a amplitude do PME (Potencial Motor Evocado), eliciada pelo hemisfério afetado, foi maior do que para aqueles eliciados do hemisfério sadio. Este aumento foi correlacionado com a recuperação observada ao longo dos 6 meses. No hemisfério contralateral, não foram observadas alterações significantes. Os autores concluíram que a recuperação funcional é diretamente correlacionada com mudanças na LTP no hemisfério afetado e LTD no não-afetado. Em contrapartida, foram analisados os efeitos da estimulação bihemisférica, e independentemente se aplicada sobre o córtex afetado ou não-afetado, a ETCC melhora o desempenho motor, quando combinado à fisioterapia ou terapia ocupacional²⁶.

Dessa forma, os benefícios alcançados estão em consonância com trabalho realizado, um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, *sham*-controlado, envolvendo 40 pacientes no estágio sub-agudo após AVC submetidos à terapêutica com ETCC e fisioterapia³⁴. Os participantes foram randomizados em 03 grupos: corrente anódica (M1 ipsilateral à lesão), catódica (M1 contralateral à lesão) e simulada (região supra-orbital contralateral). Foram aplicadas 6 sessões diárias, com intensidade de 2mA, por 25 minutos, e as avaliações realizadas na linha de base, após o final das sessões e depois de 1, 2 e 3 do término do protocolo, através de escalas funcionais. Foi verificada interação tempo x grupo, tendo a estimulação

anódica se mostrado eficiente no ganho funcional dos pacientes ao longo do tempo.

Em um estudo mais recente verificando efeitos do tratamento da ETCC em pacientes no estágio crônico, observaram evolução na aplicação de ETCC catódica sobre a destreza da mão afetada e atenção seletiva, não tendo sido encontradas alterações nos pacientes que receberam corrente anódica ou simulada³⁵.

No que se refere à ferramentas auxiliares associadas às alterações funcionais e neurobiológicas ocorridas após a injúria vascular, uma medida utilizada em estudos para analisar a excitabilidade cortical é a média de amplitude do PME. Em uma metanálise envolvendo estudos prospectivos, cujo desfecho primário referia-se à amplitude de PME e/ou função motora em indivíduos saudáveis e pacientes após AVC, os autores concluíram que há uma forte evidência de que recuperação motora e reaprendizagem motora podem ser maximizadas pela ETCC, sendo esta técnica responsável não apenas por aumentos na excitabilidade cortical, como também promover o reestabelecimento da função³⁶.

Em uma revisão abordando aspectos relacionados à estimulação transcraniana cerebral para promoção da recuperação funcional após AVC, os autores apresentam uma consideração complementar sobre os efeitos terapêuticos da estimulação cerebral não invasiva para aumentar o nível de ruído nos sistemas neurais simulados, envolvendo ressonância estocástica³⁷. Segundo os autores, a ressonância estocástica induzida por estimulação não invasiva poderia explicar os efeitos provocados pela ativação/inibição cortical. A ressonância estocástica refere-se ao fenômeno em que um pequeno aumento no ruído melhora o processamento do sinal em sistemas não lineares que lidam com pequenos sinais (ou seja, trabalham em um contexto de baixa relação sinal-ruído). Este método também constitui um meio eficiente para influenciar as oscilações neuronais endógenas, podendo ser relevante para aplicação de terapias de estimulação cerebral, visto que este tipo de tratamento pode alterar a função cerebral por polarização de oscilações corticais e subcorticais córtico-endógenos.

Aplicação Terapêutica

Alguns estudos com ETCC incluem pacientes

não assistidos por nenhuma intervenção ou por protocolos de tratamento não uniformizados^{38,39}. Essa falta de controle pode trazer vieses, com variáveis de confusão na interpretação dos resultados, além do que inviabiliza a replicação de futuros estudos que possam confirmar ou refutar, de modo adequado, as hipóteses dos autores⁴⁰. Tais abordagens podem ser consideradas inferiores, uma vez que a ETCC ativaria uma massa de circuitos, que não receberia feedback neuromuscular de maneira específica. Em vez disso, o treinamento motor padronizado, se acoplado com ETCC, pode orientar os processos de plasticidade em direção a um resultado funcional, um conceito já consagrado proposto por drogas neuroplásticas.

Neste sentido, os estudos que aplicam associação as ETCC a outras terapias, comportamentais ou farmacológicas, demonstram ganhos na recuperação da função após AVC. Um estudo envolvendo associação da ETCC com estimulação neuromuscular demonstrou que a junção das duas terapias promove maior ganho motor do que a aplicação de cada uma sozinha⁴¹.

Em um trabalho que comparou a excitabilidade cortical de indivíduos com déficit motor residual pós-AVC verificou que houve uma maior amplitude do potencial motor evocado após a ETCC e esta melhora se manteve elevada após a terapia robótica⁴². A persistência desses efeitos indica que o aprendizado motor e o programa de retraining podem co-existir com as mudanças na excitabilidade cortical provocadas pela ETCC, suportando o conceito de combinar estimulação cerebral com terapia física para promover recuperação após injúria cerebral.

Nesta perspectiva, foi realizado um ensaio clínico, duplo-cego e exploratório que avaliou a independência funcional de 14 pacientes após AVC, com tratamento de ETCC bihemisférica combinada a um programa fisioterapêutico padronizado, denominado Terapia de Restrição e Indução ao Movimento (TRIM)⁴³. Os pesquisadores observaram que pacientes de ambos os grupos (corrente ativa e simulada) alcançaram melhora na função motora do membro superior afetado e na independência funcional. Contudo, aqueles que receberam ETCC ativa alcançaram escores maiores em todos os instrumentos aplicados. Avaliações neurofisiológicas mostraram uma redução da inibição transcalosa do hemisfério intacto para o afetado e um aumento na excitabilidade cortical do hemisfé-

rio afetado, sendo este observado apenas para os participantes que receberam a terapia combinada. Estes achados confirmam o princípio de ação das duas terapias (ETCC e TRIM) envolvendo inibição inter-hemisférica e modulação da atividade^{8,44}.

A importância do uso parético reside não apenas na reorganização do mapa cortical, como também da promoção de aprendizagem motora efetiva. Terapias físicas que envolvem recortes de exercícios não padronizados inviabilizam a execução de repetições (diárias ou semanais) de ações musculares coordenadas que propõem *feedback* por meio de ações corticais, favorecendo o aprendizado⁴⁵⁻⁴⁷.

Neste sentido, um modelo primata não-humano de isquemia cortical foi utilizado para avaliar a viabilidade do uso da estimulação cortical assistida por dispositivo combinado com o treinamento de reabilitação para melhorar a recuperação do comportamento e plasticidade cortical. Depois do treinamento pré-infarto em uma tarefa motora executada por apenas uma mão, foram derivados mapas de representações do movimento em M1. Em seguida, um enfarte isquêmico foi produzido para destruir a representação mão. Várias semanas depois, um segundo mapa cortical foi derivado para orientar a implantação de um eletrodo de superfície sobre a região peri-infarto de M1. Após vários meses de recuperação espontânea, os macacos foram submetidos a estimulação elétrica subliminar combinado com o treinamento de reabilitação por várias semanas. O desempenho pós-terapia comportamental foi acompanhado por vários meses adicionais. Um terceiro mapa cortical foi derivado de várias semanas pós-terapia para examinar as mudanças nas representações motoras.

Os macacos mostraram melhorias no desempenho motor (sucesso, velocidade e eficiência) após a terapia, que persistiram por vários meses. O mapeamento cortical revelou emergência em grande escala de novas representações da mão na região peri-infarto de M1, principalmente no tecido cortical subjacente ao eletrodo. Os resultados comprovaram a viabilidade da utilização de uma abordagem de terapia que combina a estimulação elétrica peri-infarto com o treinamento de reabilitação para reduzir déficits motores e promover a recuperação da lesão isquêmica cortical⁴⁸.

Segurança e Viabilidade

Em referência aos parâmetros de segurança, é importante observar que a ETCC não deflagra diretamente potenciais de ação, mas altera o ambiente da rede neuronal, reduzindo ou elevando a taxa de disparo neuronal⁹. Nos estudos atuais, o valor da carga de corrente varia em um intervalo seguro (entre 0,02857 a 0,05714 C/m²)⁸, tendo sido reportado que lesões poderiam ocorrer somente com valores altos de estimulação catódica (superiores a 100 A/m²)⁴⁹, muito acima do que aplicado nos ensaios clínicos envolvendo seres humanos (densidades médias entre 0,4 a 0,8 A/m²)⁵⁰.

Através de revisão sistemática, foram analisados os procedimentos com ETCC, tendo sido verificado que uma sensação de formigamento leve foi o efeito adverso mais comum relatado pelos pacientes (70,6%), seguida por fadiga moderada, sentida por 35,3% dos participantes, e uma sensação de coceira leve, ocorrendo em 30,4% dos casos⁵¹. Episódios de dor de cabeça (11,8%), náusea (2,9%) e insônia (0,98%) foram relatados como episódios raros.

Uma preocupação quando se aplicam eletrodos na pele é com a possibilidade de queimaduras, por alteração na homeostase dérmica local. Contudo, em um trabalho envolvendo um estudo de caso de paciente diagnosticado com vitiligo que foi submetido a 10 sessões diárias de ETCC sobre as áreas prejudicadas pela doença, não foi observada nenhuma lesão dermatológica, tendo sido, contudo, empregados alguns procedimentos de segurança para garantir a integridade da pele (como controle de mudanças na temperatura)⁵².

Além disso, estudos funcionais e de neuroimagem demonstraram que a ETCC está associada à alteração local do fluxo sanguíneo, mas não está relacionada com edema ou distúrbios da barreira hemato-encefálica, o que garante a segurança do procedimento⁵³.

No desenvolvimento de segurança para ETCC, algumas considerações biofísicas devem ser feitas. Em primeiro lugar, “se” e “qual” tipo de lesão é resultante da estimulação elétrica são questões totalmente dependentes do hardware e da forma da onda que é aplicada⁵⁴. Assim, embora se possa desenhar perspectivas gerais a partir de vários estudos, não é preciso, nem prudente, determinar padrões de segurança rígidos para ETCC, a partir desses

relatórios. Além disso, a própria ETCC está vinculada a uma ampla diversidade de parâmetros (salinidade da esponja, configurações de eletrodos, forma da onda de subida/descida e intensidade), de tal modo que as normas de segurança podem seguir um protocolo específico. Em segundo lugar, os efeitos prejudiciais da ETCC na pele e do cérebro não estão necessariamente ligados, e devem ser considerados de forma independente, tanto do ponto de vista do risco, como do comprometimento gerado. A dor aguda e o dano ao tecido da pele podem ainda ser distinguidos, como deve ser com comprometimento cognitivo do cérebro versus fatores ligados ao dano tecidual.

CONCLUSÃO

A presente revisão demonstra que a ETCC é uma técnica eficaz, de baixo custo e fácil aplicação, podendo ser empregada na rotina diária de atendimento aos pacientes. Podemos constatar que o acompanhamento desta população é de fundamental importância para avaliar os benefícios neuroplásticos decorrentes do tratamento e para caracterizar marcadores funcionais como preditores de resposta. Novas pesquisas são necessárias para compreender o melhor momento de aplicação desta técnica relacionado ao estágio do AVC e como terapias adjuvantes, como reabilitação física e cognitiva, poderiam otimizar os benefícios a longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJPE, Hofman A, Krestin GP, et al. Incidental Findings on Brain MRI in the General Population. *N Engl J Med* 2007;357:1821-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa070972>
2. Rodrigues ESR, Castro KAB, Rezende AAB, Herrera SDSC, Pereira AM, Takada JAP. Fatores de risco cardiovascular em pacientes com acidente vascular cerebral. *Amaz Scien Health* 2013;1:21-8.
3. Miranda RD, Gomes RAF, Feitosa AMD, Gomes MAM, Uehara CA. Hipertensão sistólica isolada e risco associado ao acidente vascular encefálico: implicações para o tratamento. *Rev Bras Hipertens* 2009;16:29-33.
4. Umphred D. Reabilitação Neurológica. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009, 1272p.
5. O'Sullivan S, Schimtz T. Fisioterapia: avaliação e tratamento. 5ª ed. São Paulo: Manole, 2010, 1200p.
6. Boggio PS, Ferrucci R, Mameli F, Martins D, Martins O, Vergari M, et al. Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Brain Stimul* 2012;5:223-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2011.06.006>
7. Plow EB, Cunningham DA, Beall E, Jones S, Wyant A, Bonnett C, et al.

- Effectiveness and neural mechanisms associated with tDCS delivered to pre motor cortex in stroke rehabilitation: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:1-10. <http://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-14-331>
- 8.Fregni F, Boggio P, Brunoni A. Neuromodulação Terapêutica: Princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia. São Paulo: Sarvier, 2011, 592p.
- 9.Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, Liebetanz D, Exner C, Paulus W, et al. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci* 2003;15:619-26. <http://dx.doi.org/10.1162/089892903321662994>
- 10.Brunoni AR. Tratamento do transtorno depressivo maior com estimulação transcraniana por corrente contínua: ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, fatorial (Tese). São Paulo: USP, 2012, 194p.
- 11.Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000;527:633-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>
- 12.Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol* 2002;543:699-708. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2002.023317>
- 13.Nitsche MA, Roth A, Kuo M-F, Fischer AK, Liebetanz D, Lang N, et al. Timing-dependent modulation of associative plasticity by general network excitability in the human motor cortex. *J Neurosci* 2007;27:3807-12. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5348-06.2007>
- 14.Stagg CJ, Bachtar V, Johansen-Berg H. The role of GABA in human motor learning. *Curr Biol* 2011;21:480-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2011.01.069>
- 15.Monte-Silva K, Kuo M-F, Hesselthaler S, Fresnoza S, Liebetanz D, Paulus W, et al. Induction of Late LTP-Like Plasticity in the Human Motor Cortex by Repeated Non-Invasive Brain Stimulation. *Brain Stimul* 2013;6:424-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2012.04.011>
- 16.Javadi AH, Cheng P, Walsh V. Short duration transcranial direct current stimulation (tDCS) modulates verbal memory. *Brain Stimul* 2012;5:468-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2011.08.003>
- 17.Clark VP, Coffman BA, Trumbo MC, Gasparovic C. Transcranial direct current stimulation (tDCS) produces localized and specific alterations in neurochemistry: a 1H magnetic resonance spectroscopy study. *Neurosci Lett* 2011;500:67-71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2011.05.244>
- 18.Zheng X, Alsop DC, Schlaug G. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow. *Neuroimage* 2011;58:26-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.018>
- 19.Baudewig J, Nitsche MA, Paulus W, Frahm J. Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magn Reson Med* 2001;45:196-201. [http://dx.doi.org/10.1002/1522-2594\(200102\)45:2<196::AID-MRM1026>3.0.CO;2-1](http://dx.doi.org/10.1002/1522-2594(200102)45:2<196::AID-MRM1026>3.0.CO;2-1)
- 20.Antal A, Polania R, Schmidt-Samoa C, Dechent P, Paulus W. Transcranial direct current stimulation over the primary motor cortex during fMRI. *Neuroimage* 2011;55:590-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.085>
- 21.Meinzer M, Lindenberg R, Darrow R, Ulm L, Copland D, Flöel A. Transcranial direct current stimulation and simultaneous functional magnetic resonance imaging. *J Vis Exp* 2014;86:e51730. <http://dx.doi.org/10.3791/51730>
- 22.Antal A, Bikson M, Datta A, Lafon B, Dechent P, Parra LC, et al. Imaging artifacts induced by electrical stimulation during conventional fMRI of the brain. *Neuroimage* 2014;85:1040-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012>
- 23.Takeuchi N, Izumi S-I. Noninvasive Brain Stimulation for Motor Recovery after Stroke: Mechanisms and Future Views. *Stroke Res Treat* 2012;2012:e584727. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/584727>
- 24.Reis J, Schambra HM, Cohen LG, Buch ER, Fritsch B, Zarahn E, et al. Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:1590-5. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0805413106>
- 25.Bradnam LV, Stinear CM, Barber PA, Byblow WD. Contralesional hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke. *Cereb Cortex* 2012;22:2662-71. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhr344>
- 26.Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Nair D, Schlaug G. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology* 2010;75:2176-84. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318202013a>
- 27.Fusco A, Assenza F, Iosa M, Izzo S, Altavilla R, Paolucci S, et al. The ineffective role of cathodal tDCS in enhancing the functional motor outcomes in early phase of stroke rehabilitation: an experimental trial. *Biomed Res Int* 2014;2014:547290. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/547290>
- 28.Iosa M, Morone G, Fusco A, Bragoni M, Coiro P, Multari M, et al. Seven Capital Devices for the Future of Stroke Rehabilitation. *Stroke Res Treat* 2012;2012:e187965. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/187965>
- 29.Fusco A, De Angelis D, Morone G, Maglione L, Paolucci T, Bragoni M, et al. The ABC of tDCS: Effects of Anodal, Bilateral and Cathodal Montages of Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Stroke-A Pilot Study. *Stroke Res Treat* 2013;2013:837595. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/837595>
- 30.Carvalho S, Levino J. Reabilitação após acidente vascular cerebral com o uso da realidade virtual (Endereço da Internet). *Neurociências em Debate* (atualizado em 07/2014; citado em 07/2014). Disponível em: <http://cienciasecognicao.org/neuroemdebate/?p=1748>.
- 31.Butler AJ, Shuster M, O'Hara E, Hurley K, Middlebrooks D, Guilkey K. A meta-analysis of the efficacy of anodal transcranial direct current stimulation for upper limb motor recovery in stroke survivors. *J Hand Ther* 2013;26:162-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jht.2012.07.002>
- 32.Sullivan K. On "Modified constraint-induced therapy..." Page and Levine. *Phys Ther* 2007;87:872-878. *Phys Ther.* 2007;87:1560. <http://dx.doi.org/10.2522/ptj.2007.87.11.1560>
- 33.Di Lazzaro V, Profice P, Pilato F, Capone F, Ranieri F, Pasqualetti P, et al. Motor cortex plasticity predicts recovery in acute stroke. *Cereb Cortex* 2010;20:1523-8. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhp216>
- 34.Khedr EM, Shawky OA, El-Hammady DH, Rothwell JC, Darwish ES, Mostafa OM, et al. Effect of Anodal Versus Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation on Stroke Rehabilitation: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2013;27:592-601. <http://dx.doi.org/10.1177/1545968313484808>
- 35.Au-Yeung SSY, Wang J, Chen Y, Chua E. Transcranial Direct Current Stimulation to Primary Motor Area Improves Hand Dexterity and Selective Attention in Chronic Stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 2014;93:1057-64. <http://dx.doi.org/10.1097/PHM.0000000000000127>
- 36.Bastani A, Jaberzadeh S. Does anodal transcranial direct current stimulation enhance excitability of the motor cortex and motor function in healthy individuals and subjects with stroke: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurophysiol* 2012;123:644-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2011.08.029>
- 37.Raffin E, Siebner HR. Transcranial brain stimulation to promote functional recovery after stroke. *Curr Opin Neurol* 2014;27:54-60. <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0000000000000059>
- 38.Rossi C, Sallustio F, Di Legge S, Stanzione P, Koch G. Transcranial direct current stimulation of the affected hemisphere does not accelerate recovery of acute stroke patients. *Eur J Neurol* 2013;20:202-4. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03703.x>
- 39.Williams JA, Imamura M, Fregni F. Updates on the use of non-invasive brain stimulation in physical and rehabilitation medicine. *J Rehabil Med*

- 2009;41:305-11. <http://dx.doi.org/10.2340/16501977-0356>
- 40.Hodics TM, Nakatsuka K, Upreti B, Alex A, Smith PS, Pezzullo JC. Wolf Motor Function Test for characterizing moderate to severe hemiparesis in stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2012;93:1963-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2012.05.002>
- 41.Celnik P, Paik N-J, Vandermeeren Y, Dimyan M, Cohen LG. Effects of combined peripheral nerve stimulation and brain polarization on performance of a motor sequence task after chronic stroke. *Stroke* 2009;40:1764-71. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.540500>
- 42.Edwards DJ, Krebs HI, Rykman A, Zipse J, Thickbroom GW, Mastaglia FL, et al. Raised corticomotor excitability of M1 forearm area following anodal tDCS is sustained during robotic wrist therapy in chronic stroke. *Restor Neurol Neurosci* 2009;27:199-207. <http://dx.doi.org/10.3233/RNN-2009-0470>
- 43.Bolognini N, Vallar G, Casati C, Latif LA, El-Nazer R, Williams J, et al. Neurophysiological and behavioral effects of tDCS combined with constraint-induced movement therapy in poststroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2011;25:819-29. <http://dx.doi.org/10.1177/1545968311411056>
- 44.Taub E, Uswatte G, Pidikiti R. Constraint-Induced Movement Therapy: a new family of techniques with broad application to physical rehabilitation - a clinical review. *J Rehabil Res Dev* 1999;36:237-51.
- 45.Mark VW, Taub E, Bashir K, Uswatte G, Delgado A, Bowman MH, et al. Constraint-Induced Movement therapy can improve hemiparetic progressive multiple sclerosis. Preliminary findings. *Mult Scler* 2008;14:992-4. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458508090223>
- 46.Sirtori V, Corbetta D, Moja L, Gatti R. Constraint-induced movement therapy for upper extremities in stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD004433. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858>
- 47.Uswatte G, Taub E. Constraint-induced movement therapy: a method for harnessing neuroplasticity to treat motor disorders. *Prog Brain Res* 2013;207:379-401. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63327-9.00015-1>
- 48.Plautz EJ, Barbay S, Frost SB, Friel KM, Dancause N, Zoubina EV, et al. Post-infarct cortical plasticity and behavioral recovery using concurrent cortical stimulation and rehabilitative training: a feasibility study in primates. *Neurol Res* 2003;25:801-10. <http://dx.doi.org/10.1179/016164103771953880>
- 49.Liebetanz D, Koch R, Mayenfels S, König F, Paulus W, Nitsche MA. Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clin Neurophysiol* 2009;120:1161-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2009.01.022>
- 50.Okano AH, Montenegro RA, Farinatti P de TV, Li LM, Brunoni AR, Fontes EB. Estimulação cerebral na promoção da saúde e melhoria do desempenho físico. *RBEFE* 2013;27:315-32. <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-55092013005000009>
- 51.Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull* 2007;72:208-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.01.004>
- 52.Shiozawa P, da Silva ME, Cordeiro Q, Fregni F, Brunoni AR. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of persistent visual and auditory hallucinations in schizophrenia: a case study. *Brain Stimul* 2013;6:831-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2013.03.003>
- 53.Riberto M. Estimulação transcraniana com corrente contínua associada ao tratamento multidisciplinar da fibromialgia: um estudo duplo-cego, aleatorizado e controlado (Tese). São Paulo: USP; 2008, 103p.
- 54.Bikson M, Datta A, Elwassif M. Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 2009;120:1033-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2009.03.018>