



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA - MESTRADO**

LORENA FIGUEIREDO DE MELO

**EFEITOS DAS ESTIMULAÇÕES CEREBELARES NÃO INVASIVAS NO
APRENDIZADO MOTOR E EQUILÍBRIO DE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS**

RECIFE | 2016

LORENA FIGUEIREDO DE MELO

**EFEITOS DAS ESTIMULAÇÕES CEREBELARES NÃO INVASIVAS NO
APRENDIZADO MOTOR E EQUILÍBRIO DE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Fisioterapia.

Linha de Pesquisa

Instrumentação e intervenção fisioterapêutica

Orientadora

Prof^a Dr^a Kátia Karina do Monte Silva

RECIFE | 2016

Catálogo na fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

M528e Melo, Lorena Figueiredo de Melo.
Efeitos das estimulações cerebelares não invasivas no aprendizado motor e equilíbrio de indivíduos saudáveis / Lorena Figueiredo de Melo. – 2016.
166 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientadora: Kátia Karina do Monte Silva.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia. – Recife, 2016.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Cerebelo. 2. Aprendizado. 3. Equilíbrio postural. 4. Estimulação magnética transcraniana. 5. Estimulação transcraniana por corrente contínua. I. Silva, Kátia Karina do Monte (Orientadora). II. Título.

615.8 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2016-265)

“EFEITOS DAS ESTIMULAÇÕES CEREBELARES NÃO INVASIVAS NO APRENDIZADO MOTOR E EQUILÍBRIO DE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS”

LORENA FIGUEIREDO DE MELO

APROVADO EM: 12/07/2016

ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. KÁTIA KARINA DO MONTE SILVA

COMISSÃO EXAMINADORA:

PROF^a. DR^a. SHIRLEY LIMA CAMPOS – FISIOTERAPIA / UFPE

PROF^o. DR. TONY MEIRELES DOS SANTOS – EDUCAÇÃO FÍSICA / UFPE

PROF^a. DR^a. ÉRIKA DE CARVALHO RODRIGUES – FISIOTERAPIA / UNISUAM

Visto e permitida à impressão

Coordenadora do PPGFISIOTERAPIA/DEFISIO/UFPE

AGRADECIMENTOS

A minha espiritualidade está naqueles que me permitem trocar boas energias e me cercam de amor todos os dias. Assim, é necessário expressar gratidão, e como já dizia Martha Medeiros: “A vida é um presente, e desfrutá-la com leveza, inteligência e tolerância é a melhor forma de agradecer”.

Aos meus pais, Patrícia Figueiredo e Geraldo Vieira, que me apoiaram/apoiam em qualquer circunstância e me dão forças para que eu continue tendo perseverança e não desista dos meus sonhos (mesmo quando parecem impossíveis). Obrigada pelo grande amor e confiança depositados em mim. Espero continuar sendo motivo de orgulho na vida de vocês.

Aos meus avós, fontes seguras de inspiração, José Veríssimo, Adelazir Figueiredo, Anedite Melo e Geraldo Melo (*in memoriam*), me deram muito apoio e bastante alimento para o corpo e para a alma. Sou muito grata por tudo que fizeram e fazem por mim.

À Rafaella Ruiz, meu grande amor e porto seguro, me trouxe paz, muitas gargalhadas e não hesitou em soltar a minha mão nos momentos mais difíceis. Obrigada por ser meu raio de luz e uma das maiores incentivadoras e cúmplice nas tentativas de voar bem alto e ganhar esse vasto mundo.

Às minhas amigas de infância, Carmem Costa e Liliane Crespo, fontes de inspiração e amor. Carrego um pouquinho de cada uma de vocês no meu caráter. Obrigada pelo apoio e tantos sorrisos, minhas Marias.

À Déborah Marques, uma irmã que a vida me deu, sua dedicação passional e porque não dizer visceral, faz com que eu me sinta querida e amparada em qualquer situação. Você não me deixa esquecer como é importante expressar tanto as coisas boas quanto as intempéries da vida. Obrigada por encher meu dia a dia de açúcar (literalmente) e de afeto.

À Maíra Souza, pois uma amizade que nasceu como a nossa, cheia de cumplicidade e dedicação, nem o Oceano Atlântico separa ou dissolve. Você é um exemplo de mulher íntegra, de muita força e eu te admiro demais por isso. Te agradeço, principalmente, pelas palavras de conforto transmitidas nesses últimos momentos, que mesmo à distância, encheram meu coração de tranquilidade.

À Adriana Baltar, que fincou raízes no meu coração não só pela imensa generosidade e dedicação, mas também pelos ensinamentos de como posso ser um pouco melhor a cada dia. Obrigada por além de ser meu braço direito, ser um ombro amigo e um ponto de apoio em qualquer momento. Em qualquer momento mesmo!

À Livia Shirahige, parceira de todas as horas, compartilhou os momentos de maiores alegrias e tristezas ao longo desses dois anos. Sua pureza e dedicação incansável me faz acreditar um pouco mais na bondade das pessoas. Obrigada por toda sua paciência e carinho!

À Mannaly Mendonça, pelos sorrisos e lágrimas compartilhados, você trouxe muita leveza para os meus dias. Te agradeço muito por estar sempre presente com um sorriso no rosto, os braços abertos e um copo quentinho de café!

À Sérgio Rocha, que desde a graduação compartilha seus conhecimentos comigo. Sou muito grata pelo incentivo e conselhos pessoais e profissionais nesses últimos anos.

À Thyciane Mendonça agradeço por abrir as portas da sua casa para me abrigar e me dar forças para seguir em frente. Obrigada pela atenção, generosidade e carinho.

A Plínio Luna, por seus abraços “terapêuticos”, palavras e músicas de conforto nos momentos em que eu mais precisei. Te admiro por ser um profissional tão ético e dedicado.

À minha orientadora, Kátia Monte-Silva, que desde 2012 me acolhe e vibra junto comigo quando os caminhos que ela mesma me ajudou a trilhar se revelam. Com ela aprendi o que é fazer pesquisa com seriedade e paixão e também a não baixar a cabeça quando a vida nos diz: não! Sei que nesse tempo encontrei mais que uma inspiração para a vida profissional e acadêmica, descobri uma amiga.

À família LANA, porque lá foi minha segunda casa. Obrigada a todos vocês, Luís Mendes, Rodrigo Brito, Matheus Pinho, Marina Berenguer, Fernanda Nogueira, Thamiris Bosford, Yumi Aoki, Camila Fonsêca, Amanda Tiné, Rebeca Dias pela paciência e compreensão nos meus dias mais difíceis e pelos sorrisos (e cupcakes) divididos. Sem a ajuda de cada um de vocês, esse trabalho não existiria.

À Marina Mello, obrigada por compartilhar o mundo do cerebelo comigo! Mayara Campêlo, agradeço os momentos compartilhados mesmo quando foram de incertezas. Admiro muito sua força, determinação e seriedade no que faz.

À Águida Foerster, que se fez presente em vários momentos, vibrando junto comigo e torcendo para que eu alcance meus maiores desejos.

A todos os meus mestres, por compartilhar uma das maiores lições que aprendi: ensinar é muito mais do que dividir conhecimentos.

A todos os funcionários do DeFisio, principalmente, Niége Melo, por sua dedicação e longas conversas (bem longas!), que me fez descobrir um grande laço de amizade entre as nossas famílias.

A todos os voluntários que contribuíram para a execução dessa pesquisa, o meu mais sincero agradecimento.

À CAPES, pelo apoio financeiro concedido, que me permitiu dedicação exclusiva à pesquisa.

“Em certas ocasiões o destino se assemelha a uma pequena tempestade de areia, cujo o curso sempre se altera. [...] Isso acontece porque a tempestade não é algo independente, vindo de um local distante. A tempestade é algo que existe em seu íntimo. Portanto, o recurso que lhe resta é [...] atravessá-la passo a passo até emergir do outro lado. [...] E quando a tempestade passar, na certa lhe será difícil entender como conseguiu atravessá-la e ainda sobreviver. [...] Uma coisa porém é certa: ao emergir do outro lado, você já não será o mesmo de quando nela entrou. Exatamente, esse é o sentido da tempestade de areia”.

Haruki Murakami: Kafka à beira mar

RESUMO

A presente dissertação apresenta dois estudos com o intuito de avançar no conhecimento das repercussões das estimulações cerebelares no aprendizado motor e equilíbrio de indivíduos saudáveis. O estudo 1 se propôs a investigar os efeitos polaridade-dependentes da estimulação transcraniana por corrente contínua cerebelar (ETCCc) no equilíbrio de indivíduos saudáveis. O estudo 2, verificou os efeitos da ETCCc e da estimulação magnética transcraniana repetitiva cerebelar (EMTr-c) no aprendizado motor de saudáveis. No primeiro estudo, 15 voluntárias saudáveis e destros foram submetidas a três sessões de ETCCc (anódica, catódica e *sham*) no hemisfério cerebelar direito em ordem contrabalanceada. Em cada sessão, o equilíbrio estático e dinâmico foi avaliado pela ferramenta *Biodex Balance System* antes e após cada estimulação, através dos testes *Athlete Single Leg Stability* e *Limits of Stability*. Os resultados apontaram para uma piora no equilíbrio estático após a ETCCc catódica, avaliado pelo *Athlete Single Leg Stability* do membro inferior esquerdo em comparação com os valores basais ($p=0,01$) e com a ETCCc *sham* ($p=0,04$). Dessa forma, é possível afirmar que a ETCCc catódica foi capaz de interferir no equilíbrio estático de indivíduos saudáveis. O segundo estudo foi realizado com 18 voluntários destros, submetidos a seis sessões em ordem contrabalanceada. As sessões consistiram na aplicação dos seguintes protocolos sobre o hemisfério cerebelar esquerdo: (i) ETCCc anódica; (ii) ETCCc catódica; (iii) ETCCc *sham*; (iv) EMTr-c 10 Hz; (v) EMTr-c 1 Hz e (vi) EMTr-c *sham*. O aprendizado motor *online* (durante a estimulação) e *offline* (após a estimulação) foi avaliado através do teste de reação serial (aquisição e evocação) e teste de escrita (duração total e precisão do movimento), respectivamente. Foi observado que para o aprendizado motor *online*, as EMTr-c 1 Hz ($p=0,018$) e 10 Hz ($p=0,010$) e ETCCc catódica ($p=0,001$) foram capazes de alterar a aquisição, enquanto que todas as estimulações ($p<0,05$), com exceção da anódica ($p=0,126$), foram capazes de interferir na evocação da sequência aprendida. Em relação ao aprendizado motor *offline*, houve redução da duração total da escrita para todas as condições de estimulação ($p<0,05$). Para a precisão do movimento, houve melhora apenas para as condições: ETCCc anódica ($p=0,003$), EMTr-c 1 Hz ($p=0,006$) e 10 Hz ($p=0,014$). Portanto, a EMTr-c parece melhorar o aprendizado motor independente da frequência de estimulação e do momento da execução da tarefa (*online* ou *offline*). Por outro lado, o efeito da ETCCc mostra-se polaridade-dependente, visto que apenas a ETCCc anódica melhorou o aprendizado *offline* e a catódica apresentou melhores resultados para o aprendizado *online*.

Palavras-chave: Cerebelo. Aprendizado. Equilíbrio postural. Estimulação magnética transcraniana. Estimulação transcraniana por corrente contínua.

ABSTRACT

This dissertation comprises two studies in order to understand the effects of cerebellar stimulations on motor learning and postural balance of healthy individuals. The first experiment (study 1) aimed to investigate the polarity-dependent effects of cerebellar transcranial direct current stimulation (ctDCS) on postural balance in healthy volunteers. The second experiment (study 2) aimed to evaluate ctDCS and cerebellar repetitive transcranial magnetic stimulation (c-rTMS) effects on motor learning in healthy individuals. In the first study, 15 right-handed healthy volunteers were submitted to three ctDCS sessions (anodal, cathodal and sham) in a counterbalanced order. In each session, static and dynamic balance were evaluated by the Biodex Balance System before and after each stimulation through the Athlete Single Leg Stability and Limits of Stability tests. It was found a worsening static balance after cathodal ctDCS, assessed by Left Athlete Single Leg Stability test when compared to baseline ($p=0.01$) and sham stimulation ($p=0.04$). Thus, it is reasonable to assume that cathodal ctDCS was able to interfere on static balance in healthy individuals. The second experiment (study 2) was performed with 18 right-handed volunteers submitted to six sessions in a counterbalanced order. In each session, the left cerebellar hemisphere was modulated by the following protocols: (i) Anodal ctDCS; (ii) Cathodal ctDCS; (iii) Sham ctDCS; (iv) 10 Hz c-rTMS; (v) 1 Hz c-rTMS and (vi) Sham c-rTMS. Motor learning was evaluated during (online) or after (offline) stimulation protocols by the serial reaction test (acquisition and evoking phases) and handwriting test (duration and movement precision), respectively. It was observed that for online motor learning, 1 Hz c-rTMS ($p=0.018$) and 10 Hz ($p=0.010$) and also cathodal ctDCS ($p=0.001$), were able to interfere on acquisition phase. All stimulations ($p<0.05$) except for anodal ctDCS ($p=0.126$) were able to interfere when the learned sequence was evoked. Regarding offline motor learning, results revealed a reduction of duration for all stimulation conditions. However, for movement precision it was found an improvement for anodal ctDCS ($p=0.003$), 1 Hz c-rTMS ($p=0.006$) and 10 Hz c-rTMS ($p=0.014$). Therefore, c-rTMS seems to improve motor learning independently of stimulation frequency and time (online or offline). On the other hand, ctDCS effects were polarity-dependent since anodal ctDCS was capable to modulate offline learning, while cathodal ctDCS showed better results for online motor learning performance.

Keywords: Cerebellum. Learning. Postural balance. Transcranial magnetic stimulation. Transcranial direct current stimulation.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPA	<i>α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid</i>
ANOVA	análise de variância (do inglês, <i>analysis of variance</i>)
ASL	<i>athlete single leg test</i>
BBS	<i>balance biodex system</i>
CBI	<i>cerebellum brain inhibition</i>
cm	centímetros
cm ²	centímetros quadrados
d.C.	depois de Cristo
EEG	eletroencefalografia
EMT	estimulação magnética transcraniana
EMTc	estimulação magnética transcraniana cerebelar
EMT-p	estimulação magnética transcraniana de pulso único
EMT-pp	estimulação magnética transcraniana de pulso pareado
EMTr	estimulação magnética transcraniana repetitiva
EMTr-c	estimulação magnética transcraniana repetitiva cerebelar
ETCC	estimulação transcraniana por corrente contínua
ETCCc	estimulação transcraniana por corrente contínua cerebelar
Hz	hertz
ICF	facilitação intracortical (do inglês, <i>intracortical facilitation</i>)

IGE	índice geral de estabilidade
LANA	Laboratório de Neurociência Aplicada
LICI	<i>long-interval intracortical inhibition</i>
LMR	limiar motor de repouso
LS	<i>limits of stability test</i>
LTD	depressão de longa duração (do inglês, <i>long-term depression</i>)
LTP	potenciação de longa duração (do inglês, <i>long-term potentiation</i>)
mA	miliampère
ms	milissegundos
NMDA	<i>N-methyl-d-aspartate</i>
M1	córtex motor primário
PEM	potencial evocado motor
SNC	sistema nervoso central
SICI	inibição intracortical (do inglês, <i>short-interval intracortical inhibition</i>)
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TDAH	transtorno do déficit de atenção e hiperatividade
TRS	teste de reação serial
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
µs	microssegundos
µV	microvolts

LISTA DE TABELAS

ESTUDO 1

Table 1 – Percentage of volunteers who reported adverse effects during or after ctDCS.....	130
---	-----

ESTUDO 2

Tabela 1 – Características dos voluntários (n=18).....	147
Tabela 2 – Medidas de controle avaliadas a cada sessão, expressas em média (DP).....	148
Tabela S1 – Dados da ANOVA de medidas repetidas considerando uma análise sem intenção de tratar para o teste de escrita.....	162
Tabela S2 – <i>Post hoc</i> da ANOVA de medidas repetidas (6x2) considerando uma análise sem intenção de tratar para o teste de escrita.....	162

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

DISSERTAÇÃO

Figura 1 – Conexões inibitórias (-) e excitatórias (+) no córtex cerebelar e núcleo cerebelar profundo.....	23
Figura 2 – Esquema das três principais divisões funcionais do cerebelo com suas eferências e aferências.....	25
Figura 3 – Homúnculo cerebelar.....	26
Figura 4 – Esquema simplificado das principais vias do cerebelo.....	29
Figura 5 – Mecanismos de plasticidade sináptica.....	38
Figura 6 – Influência da ETCCc na via denteado-tálamo-cortical.....	42
Figura 7 – Esquema simplificado dos mecanismos de ação da estimulação magnética transcraniana no córtex motor.....	50
Figura 8 – Delineamento metodológico do estudo 1.....	75
Figura 9 – Ferramenta <i>Biodex Balance System</i> e seu sistema de <i>feedback</i> visual.....	77
Figura 10 – Protocolo da ETCCc do estudo 1.....	79
Figura 11 – Delineamento metodológico do estudo 2.....	83
Figura 12 – Teste de escrita.....	88
Figura 13 – Sessões de estimulação cerebelar não invasiva durante o TRS.....	90
Quadro 1 – Potenciais efeitos adversos induzidos pela estimulação magnética transcraniana.....	58
Quadro 2 – Protocolos dos estudos que aplicaram estimulação transcraniana por corrente contínua cerebelar (ETCCc) com desfechos motores em saudáveis.....	64
Quadro 3 – Protocolos dos estudos que aplicaram estimulação magnética transcraniana cerebelar (EMTc) com desfechos motores saudáveis.....	67

ESTUDO 1

Figure 1 – Illustration of subject position (left panel) on the platform of Biodex Balance System during the performance of right (A) and left (B) athlete single tests and limits of stability test (C).....	129
--	-----

ESTUDO 2

Figura 1 – Procedimentos metodológicos do estudo.....138

Figura 2 – Aprendizado motor *online* avaliado pelo tempo de reação serial e número de erros durante a fase de aquisição (A e B) e durante a fase de evocação (C e D).....150

Figura 3 – Aprendizado motor *offline*, avaliado pelo teste da escrita.....151



SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	15
2 INTRODUÇÃO.....	19
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	22
3.1 O cerebelo	22
3.2 Equilíbrio.....	30
3.3 Aprendizado motor.....	32
3.4 Estimulações cerebelares não invasivas.....	33
3.4.1 Estimulação transcraniana por corrente contínua cerebelar (ETCCc) ...	34
3.4.2 Estimulação magnética transcraniana cerebelar (EMTc)	44
3.5 Efeitos das estimulações cerebelares no aprendizado motor.....	58
3.6 Estimulações cerebelares para o equilíbrio.....	65
4 HIPÓTESES	67
4.1 Estudo 1.....	67
4.2 Estudo 2.....	67
5 OBJETIVOS.....	68
5.1 Objetivo geral – estudo 1	68
5.2 Objetivos específicos – estudo 1.....	68
5.3 Objetivo geral – estudo 2	68
5.4 Objetivos específicos – estudo 2.....	68
6 MÉTODOS.....	70
6.1 Local e período do estudo.....	70
6.2 Aspectos éticos.....	70
6.3 População/Amostra.....	71
6.4 Delineamento metodológico do estudo 1	71
6.4.1 Processamento e análise dos dados do estudo 1	77
6.5 Delineamento metodológico do estudo 2	78
6.5.1 Processamento e análise dos dados do estudo 2	90
7 RESULTADOS	92
7.1 Artigo Original 1 – <i>Polarity-dependent effects of cerebellar transcranial direct current stimulation on postural balance of healthy individuals</i>	92

7.2 Artigo Original 2 – Efeitos das estimulações cerebelares não invasivas no aprendizado motor de indivíduos saudáveis	92
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	93
REFERÊNCIAS	95
APÊNDICE A – Estudo 1	109
APÊNDICE B – Estudo 2	119
APÊNDICE C – Termo de consentimento livre e esclarecido 1	146
APÊNDICE D – Termo de consentimento livre e esclarecido 2.....	148
APÊNDICE E – Questionário de efeitos adversos	150
APÊNDICE F – Ficha de Triagem Clínica	151
ANEXO A.....	156
ANEXO B.....	157
ANEXO C	158
ANEXO D	159
ANEXO E.....	160
ANEXO F.....	161
ANEXO G	162
ANEXO H	163
ANEXO I.....	164
ANEXO J	165
ANEXO K.....	166

1 APRESENTAÇÃO

Esta dissertação faz parte da linha de pesquisa intitulada “*Estimulação Cerebral Não Invasiva*” do Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA) localizado no Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Os estudos conduzidos nesta linha têm direcionado a atenção para: (i) compreender como as técnicas de estimulação transcraniana interferem no controle motor de sujeitos saudáveis; (ii) verificar as repercussões terapêuticas da aplicação das estimulações transcranianas na recuperação e/ou reabilitação de pacientes neurológicos; (iii) associar o uso das estimulações transcranianas com técnicas da fisioterapia e (iv) avaliar as condições fisiológicas e fisiopatológicas da excitabilidade cortical.

Os estudos da presente dissertação enquadram-se no primeiro tópico, uma vez que se propuseram a investigar os efeitos das estimulações cerebelares não invasivas no aprendizado motor e equilíbrio de indivíduos saudáveis. A concepção da pesquisa surgiu da necessidade de dedicar-se a busca do conhecimento das técnicas de estimulações aplicadas no cerebelo e suas repercussões no aprendizado motor e equilíbrio, funções intimamente relacionadas a esta estrutura.

Nos últimos anos, a estimulação não invasiva da região cerebelar vem ganhando destaque, principalmente pelas diversas conexões que o cerebelo apresenta com múltiplas áreas corticais. Dessa forma, a literatura aponta para o potencial uso das técnicas na reabilitação de pacientes com distúrbios neurológicos. Contudo, as evidências científicas ainda são escassas e estudos com indivíduos saudáveis podem contribuir para, futuramente, determinar protocolos terapêuticos para pacientes.

Por conseguinte, a presente dissertação consistiu na realização de dois estudos com indivíduos saudáveis. O estudo 1 investigou os efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua cerebelar no equilíbrio estático e dinâmico e o estudo 2, as repercussões das estimulações cerebelares não invasivas no aprendizado motor.

Atendendo às normas vigentes do Programa de Pós-graduação *Strictu Sensu* em Fisioterapia da UFPE para a elaboração da dissertação, no presente exemplar os resultados são apresentados no formato de artigo original.

O estudo 1 intitulado “*Polarity-dependent effects of cerebellar transcranial direct current stimulation on postural balance of healthy individuals*”, foi submetido à revista *The Cerebellum* (fator de impacto: 2,75) e o estudo 2, “Efeitos das estimulações cerebelares não invasivas no aprendizado motor de indivíduos saudáveis” será submetido à Revista Brasileira de Fisioterapia (fator de impacto: 0,94).

Além disso, as seguintes atividades técnicas e contribuições científicas foram realizadas ao longo do período do mestrado:

- (i) Elaboração do pôster “Efeitos da estimulação cerebelar não invasiva no aprendizado motor de indivíduos saudáveis” – publicado nos Anais do XXIII Simpósio do Cérebro (Recife / Dezembro 2015 - Anexo A);
- (ii) Elaboração do pôster “Efeitos da estimulação visual sobre o córtex motor e visual em pacientes com migrânea” – publicado nos Anais do XXIII Simpósio do Cérebro (Recife / Dezembro 2015 - Anexo B);

- (iii) Apresentação da palestra “Estimulação cerebelar para o aprendizado motor” na I Jornada de Fisioterapia Neurofuncional do Interior de Pernambuco (Caruaru / Outubro 2015 - Anexo C);
- (iv) Apresentação oral do trabalho “Estimulação cerebelar não invasiva para o aprendizado motor” na III Jornada de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (Recife / Outubro 2015 - Anexo D);
- (v) Participação como membro do grupo de tutores do “Programa de Treinamento em Neuromodulação para Fisioterapeutas” (Recife / Abril à Julho 2015 - Anexo E);
- (vi) Publicação do artigo “*Transcranial direct current stimulation in the prophylactic treatment of migraine based on interictal visual cortex excitability abnormalities: A pilot randomized controlled trial*”. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 349, p. 33-39, 2015 (Anexo F);
- (vii) Participação no curso de atualização “*Clinical Assessments and Intervention Updates in Neurorehabilitation*” (Boston / Dezembro 2014 - Anexo G);
- (viii) Elaboração do pôster “Neuromodulação e treinamento de marcha com pistas visuais na Doença de Parkinson” – publicado nos Anais do 3º Congresso Brasileiro de Fisioterapia Neurofuncional (Belo Horizonte / Outubro 2014 - Anexo H);
- (ix) Participação como membro da comissão científica do 3º Congresso Brasileiro de Fisioterapia Neurofuncional (Belo Horizonte / Outubro 2014 - Anexo I);

- (x) Elaboração do pôster “*Inhibitory transcranial direct current stimulation in migraine prophylactic treatment*” – publicado nos Anais do VI Simpósio Internacional em Neuromodulação (São Paulo / Agosto 2014 - Anexo J).

2 INTRODUÇÃO

Desde a década de 60, o cerebelo é considerado uma estrutura neuronal elaborada e refinada devido ao seu papel crucial na aquisição de habilidades motoras. Ao longo dos anos, houve um crescente interesse em investigar como seus circuitos são construídos bem como as funções específicas que desempenha (ITO, 2012). Classicamente, é visto como uma “máquina de aprendizado” em virtude da sua estreita relação com o controle e aquisição de habilidades motoras (CELNIK, 2015).

O córtex cerebelar desempenha outras funções motoras relevantes como iniciação, planejamento, organização, estabilidade, controle e acurácia dos movimentos (IMAMIZU *et al.*, 2000; BASTIAN, 2006; DAYAN & COHEN, 2011), além da manutenção do equilíbrio e locomoção (MORTON & BASTIAN, 2004). Portanto, é plausível considerar suas conexões com múltiplas áreas corticais. Uma das vias mais estudadas, a denteado-tálamo-cortical, permite que o hemisfério cerebelar module a atividade do córtex motor primário (M1) contralateral exercendo uma influência inibitória sobre M1 (GALEA *et al.*, 2009; GRIMALDI *et al.*, 2014b).

Nos últimos anos, técnicas de estimulações cerebrais não invasivas aplicadas no cerebelo vêm ganhando cada vez mais destaque na comunidade científica, tanto para fins de avaliação quanto para a modulação das funções cerebelares (GRIMALDI *et al.*, 2014b). Dentre as modalidades, as mais utilizadas são a estimulação magnética transcraniana repetitiva cerebelar (EMTr-c) e a estimulação transcraniana por corrente contínua cerebelar (ETCCc), técnicas intimamente relacionadas à promoção de plasticidade (WAGNER ; VALERO-CABRE & PASCUAL-LEONE, 2007).

Tanto a ETCC quanto a EMT aplicadas no cerebelo são capazes de alterar a excitabilidade cerebelar e assim, modular a conexão cerebelo-M1 (GRIMALDI *et al.*, 2014b). Essa modulação pode causar repercussões nas funções cerebelares, como por exemplo no aprendizado motor (FERRUCCI *et al.*, 2013) e no equilíbrio (COLNAGHI *et al.*, 2016). Assim, essa vertente da neuromodulação vem atraindo a curiosidade e ganhando popularidade nos últimos oito anos (FERRUCCI *et al.*, 2008). Porém, diferente do córtex motor (BOGGIO *et al.*, 2006; MARQUEZ *et al.*, 2015; STEEL *et al.*, 2016), os efeitos das estimulações sobre o cerebelo ainda não estão totalmente elucidados.

Apesar da influência das células de Purkinje no controle dos movimentos oculares e do equilíbrio, há apenas um estudo que investiga o papel do cerebelo no equilíbrio utilizando técnicas de neuromodulação em saudáveis (COLNAGHI *et al.*, 2016). Ademais, é importante ressaltar a função de adaptação erro-dependente desta estrutura, ao prever erros durante a execução motora e em uma pequena fração de tempo, poder corrigi-los caso necessário (BASTIAN, 2006; CANTARERO *et al.*, 2015). Diante desse contexto, também é relevante avaliar quais as repercussões da ativação do cerebelo, seja a tarefa motora executada após (*offline*) ou concomitantemente (*online*) à estimulação, uma vez que existem diferentes respostas neuronais de acordo com o momento da realização da estimulação (STAGG & NITSCHKE, 2011).

Estudar a aplicação da estimulação em indivíduos saudáveis auxilia a compreensão do funcionamento cerebelar em condições de ausência de lesão, e pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas capazes de ser amplamente utilizadas com a finalidade de potencializar os efeitos de programas de reabilitação em pacientes com disfunções cerebelares. Portanto, a presente

dissertação se propôs a investigar os efeitos das estimulações cerebelares não invasivas no que diz respeito ao aprendizado motor e equilíbrio de indivíduos saudáveis.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Nesta sessão serão abordados os principais temas envolvidos no estudo.

3.1 O cerebelo

O córtex cerebelar é uma estrutura complexa, composta por circuitos bastante refinados (ITO, 2012), no qual se conecta com múltiplas regiões corticais como o córtex pré-motor, motor primário (M1) e até regiões do sistema límbico (D'ANGELO & CASALI, 2012; LANG *et al.*, 2016; TAUBERT *et al.*, 2016).

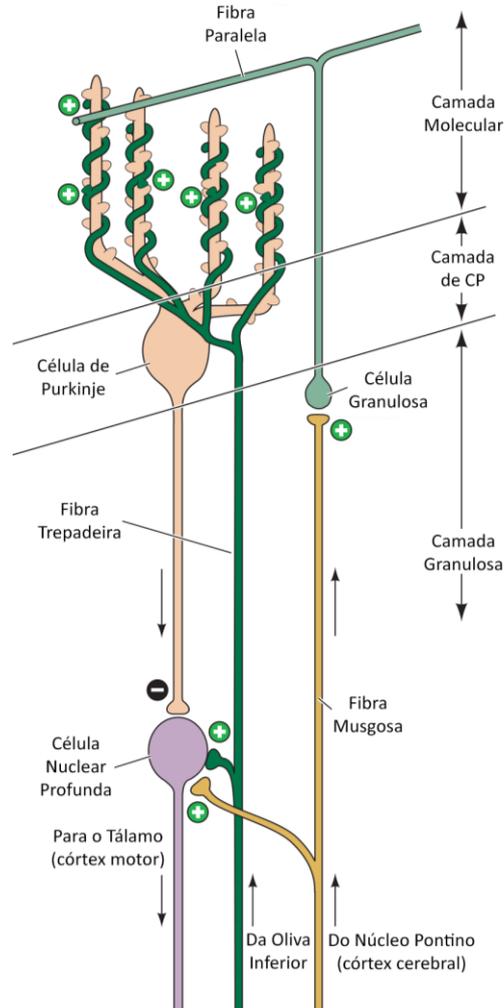
Dessa forma, o funcionamento harmônico de seus elementos neuronais permite que o cerebelo exerça influência em funções motoras, cognitivas, comportamentais e até psíquicas, com envolvimento de diferentes projeções cerebelares (VOOGD & GLICKSTEIN, 1998; RAHIMI-BALAEI *et al.*, 2015).

Elementos neuronais cerebelares

O cerebelo possui milhões de unidades funcionais centralizadas nas células de Purkinje, única via eferente e GABAérgicas que mantém constante conexão inibitória com o núcleo cerebelar profundo. O circuito cerebelar (Figura 1) também é composto por vias aferentes de conexões glutamatérgicas, as fibras trepadeiras e musgosas (PURVES *et al.*, 2004; GUYTON ; HALL & GUYTON, 2006).

As fibras trepadeiras partem unicamente da oliva inferior e são amplamente conhecidas pelo seu papel no aprendizado motor. Tal influência pode ocorrer de duas formas: devido a modulação direta, pela sinalização de mensagens de erros, e indireta pela sensibilidade de resposta das células de Purkinje à excitação das fibras paralelas (MIALL *et al.*, 1993).

Figura 1 – Conexões inibitórias (-) e excitatórias (+) no córtex cerebelar e núcleo cerebelar profundo.



Legenda: CP – Células de Purkinje. Fonte: Adaptado de Purves e colaboradores (2004).

Essas fibras apresentam uma frequência basal de 1 Hz (LANG *et al.*, 2016) e quando ativadas, podem variar de 5 a 10 Hz (GIBSON ; HORN & PONG, 2004). O seu potencial de ação apresenta, inicialmente, grande magnitude seguida de potenciais secundários de menor amplitude. Esse conjunto de potenciais de ação é conhecido como espículas complexas (GUYTON ; HALL & GUYTON, 2006).

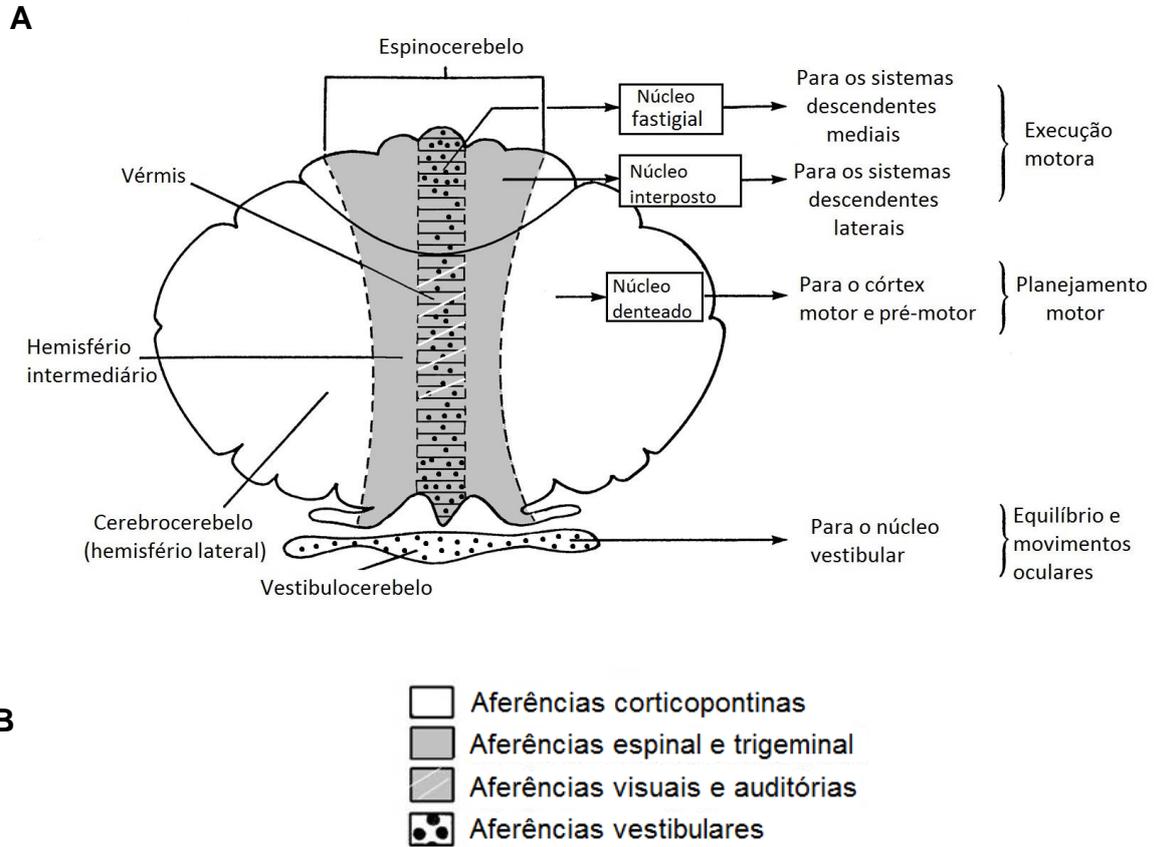
As fibras musgosas representam as mais numerosas aferências para o córtex cerebelar, partindo de diversas estruturas como a medula espinal, o sistema vestibular e o núcleo reticular lateral (RAHIMI-BALAEI *et al.*, 2015). Através de suas sinapses com as células granulosas, que por sua vez dão origem a axônios especializados chamados fibras paralelas, se conectam com as células de Purkinje. Essas fibras são ativadas a uma frequência de aproximadamente 10 Hz, gerando potenciais de ação menos expressivos quando comparados aos das fibras trepadeiras (LENT, 2001; PURVES *et al.*, 2004; NARO *et al.*, 2016).

Anatomia funcional

Para melhor compreender como o cerebelo é capaz de participar de um amplo espectro funcional, é importante considerar a sua estrutura e também as suas conexões (Figura 2). Longitudinalmente, é possível dividi-lo em dois hemisférios e o vérmis, e transversalmente, em lobos anterior, posterior e floclonodular. Os lobos podem ser considerados três unidades funcionais, nomeadas de acordo com os principais sistemas de aferências: (i) vestibulocerebelo, (ii) espinocerebelo e o (iii) cerebrocerebelo (BARLOW, 2002a; MARTIN, 2013).

- (i) O vestibulocerebelo apresenta sistema de entrada de informações (*input*) diretamente pelo núcleo vestibular e sistema de saída (*output*), que se projeta de volta para o núcleo vestibular. Dessa forma, é responsável pelo controle do equilíbrio, da musculatura axial, dos movimentos oculares e do posicionamento da cabeça em relação à localização espacial do corpo.

Figura 2 - Esquema das três principais divisões funcionais do cerebelo com suas eferências (A) e aferências (B).

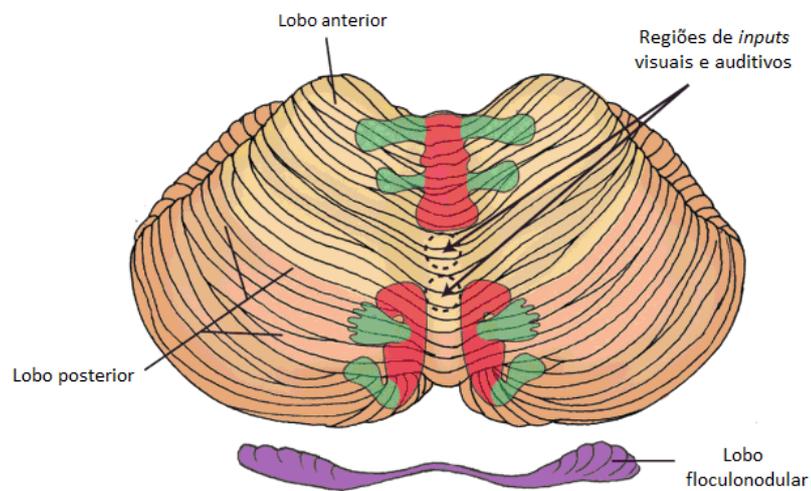


Fonte: adaptado de Barlow e colaboradores (2002).

- (ii) O espinocerebelo apresenta *input* sensorial que parte da medula espinal e *output* pelas células de Purkinje do vérmis que se projetam para os núcleos fastigial e interposto, núcleos com projeções para o córtex motor primário. Essa região é relevante para o controle postural e da musculatura proximal e distal, participando dos movimentos dos membros. Semelhante ao córtex motor primário, esta região também apresenta áreas de representação determinadas para cada região corporal, denominada homúnculo cerebelar (Figura 3).

- (iii) O cerebrocerebelo é a maior das unidades funcionais e tem *input* do núcleo pontino e *output* que se projeta para o núcleo denteado e através da conexão com o tálamo, se conecta com o córtex pré-motor e motor primário. Dessa forma, apresenta grande relação com o controle e aprendizado motor além de funções cognitivas e sociais.

Figura 3 - Homúnculo cerebelar.



Nota-se que o corpo é representado mais de uma vez no córtex cerebelar, porém, de forma menos específica quando comparado ao córtex motor primário. A musculatura axial está representada nas regiões mediais (em vermelho) enquanto que a musculatura apendicular, está representada mais lateralmente (em verde). Fonte: adaptado de Siegel & Sapru (2006).

Funções cerebelares

O cerebelo é visto classicamente como uma “máquina de aprendizado” devido a sua íntima relação com o processo de aquisição de habilidades e memórias motoras. A estrutura cerebelar apresenta um sistema refinado de identificação, capaz de prever o resultado sensorial dos comandos motores e corrigi-los através de um controle de *feedback* interno (ITO, 2012; DUTTA *et al.*, 2014). De fato, iniciação,

planejamento, organização, estabilidade, controle e acurácia dos movimentos são funções cerebelares (IMAMIZU *et al.*, 2000; BASTIAN, 2006; DAYAN & COHEN, 2011).

Além disso, a adaptação locomotora durante uma ação também é um papel relevante do cerebelo (HOOGKAMER *et al.*, 2015). Apesar dessa importante relação cerebelar com um amplo espectro de funções motoras, vários estudos também têm direcionado a atenção para investigar suas funções cognitivas ou não motoras.

Funções não motoras

Evidências apontam para a participação do cerebelo em processos de cognição e emoções (OLIVERI *et al.*, 2007; FERRUCCI & PRIORI, 2014), uma vez que apresenta projeções para regiões como o córtex pré-frontal, o córtex parietal posterior (MIDDLETON & STRICK, 2001; STRICK ; DUM & FIEZ, 2009) e o córtex pré-frontal dorsolateral - área que, por exemplo, desempenha funções no comportamento cognitivo, memória de trabalho e transtornos psiquiátricos (DOLAN *et al.*, 1993; KELLY & STRICK, 2003; DELL'OSSO *et al.*, 2015; LIU *et al.*, 2015). O seu papel no processamento das emoções também vem sendo discutido, já que o vérmis, regiões adjacentes dos hemisférios e o núcleo fastigial têm ligações anatômicas com a amígdala e o hipocampo (HOICHE *et al.*, 2015).

Outros estudos apontam para altas taxas de transtornos de humor em doenças cerebelares degenerativas ao comparar pacientes neurológicos e voluntários saudáveis (LEROI *et al.*, 2002). Assim, o cerebelo torna-se um potencial alvo de tratamento de sintomas não motores de várias condições neurológicas como a epilepsia, doença de Parkinson, acidente vascular cerebral, depressão e

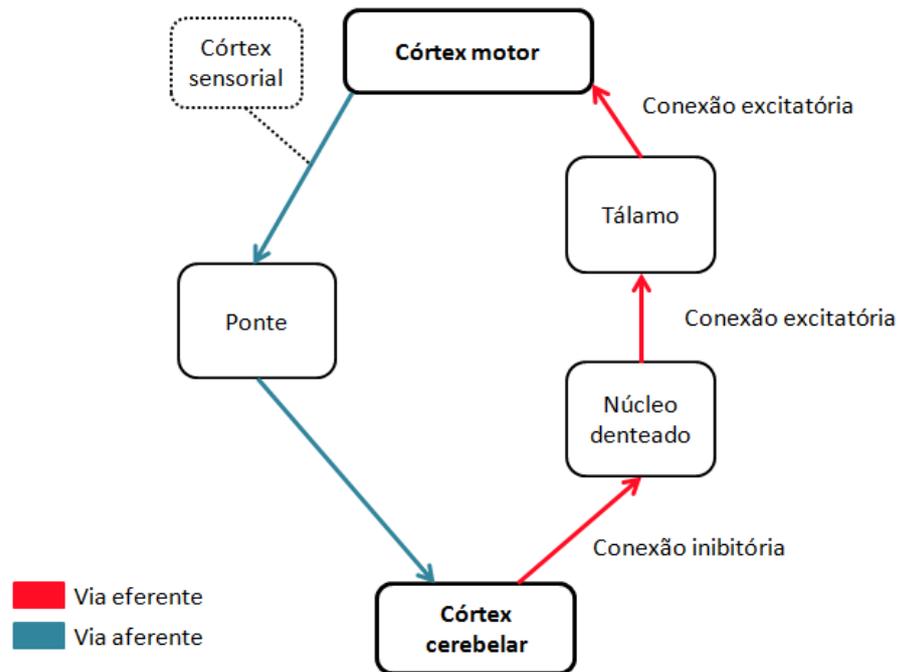
esquizofrenia, podendo ser modulado e assim, influenciar por exemplo, as vias límbico-tálamo-corticais (KOCH, 2010).

Funções motoras

Uma vez que o aprendizado motor e execução de movimentos são funções motoras cruciais do cerebelo (CELNIK, 2015), é importante ressaltar as conexões corticais que atuam em tais funções. Uma das vias eferentes mais estudadas é a denteado-tálamo-cortical, na qual apresenta projeções cerebelares que exercem influência sobre o córtex motor primário (M1) (GRIMALDI *et al.*, 2014b), e é por natureza considerada facilitatória.

Por meio de suas conexões sinápticas excitatórias, o núcleo denteado se conecta com o tálamo, que por sua vez também possui conexões excitatórias que se projetam para o M1 contralateral ao cerebelo (Figura 4) (DASKALAKIS *et al.*, 2004; GRIMALDI *et al.*, 2014a). No entanto, as conexões que partem das células de Purkinje no córtex cerebelar e que vão em direção ao núcleo denteado, são inibitórias. Dessa forma, quando as células de Purkinje são ativadas, há uma diminuição na facilitação da atividade do córtex motor, o que caracteriza a inibição que o cerebelo exerce sobre o córtex motor ou CBI (do inglês, *Cerebellar Brain Inhibition*) (GROISS & UGAWA, 2013).

Figura 4 - Esquema simplificado das principais vias do cerebelo.



Fonte: adaptado de Grimaldi e colaboradores (2014).

Outras funções motoras relevantes do cerebelo são o controle do equilíbrio estático e dinâmico, que estão intimamente relacionadas às conexões com o núcleo vestibular na medula espinal (MORTON & BASTIAN, 2004). Estudos que avaliam essa conectividade em humanos são escassos, no entanto, em animais tem sido visto que o controle da postura e locomoção estão diretamente relacionados à região medial do cerebelo. Por sua vez, os hemisférios cerebelares exercem papel importante no controle de movimentos complexos apendiculares guiados pela visão (CHAMBERS & SPRAGUE, 1955).

Entretanto, sabe-se que o controle locomotor em humanos é muito mais complexo e pode ser processado de maneira diferente, principalmente, por apresentar base de sustentação bipodal, de natureza mais instável. Essa locomoção

bípede pode requerer contribuições adicionais dos hemisférios cerebelares, nos quais apresentam importantes conexões para diversas regiões corticais (MORTON & BASTIAN, 2004).

Diante do exposto, muitos estudos têm se detido a pesquisar as repercussões da modulação cerebelar nas funções motoras em pacientes neurológicos (KOCH *et al.*, 2009; FERRUCCI *et al.*, 2016) e em saudáveis (MIALL & CHRISTENSEN, 2004; GALEA *et al.*, 2011; AVILA *et al.*, 2015). Nesta amostra, os desfechos principais investigados são os que se referem a medidas de aprendizado motor, contudo, pouco se sabe da influência da neuromodulação cerebelar no equilíbrio. Essas temáticas serão abordadas nas próximas sessões.

3.2 Equilíbrio

O controle do equilíbrio está associado a diversas estruturas corticais e subcorticais (HULSDUNKER ; MIERAU & STRUDER, 2015) e pode ser definido como a capacidade de manter a posição corporal sobre a base de sustentação, seja esta base estacionária ou não (KISNER & COLBY, 2012). De forma geral, o equilíbrio pode ser classificado em: estático, mantido por estratégias motoras oscilantes, mesmo em postura ortostática, em superfície aparentemente imóvel (GERBER *et al.*, 2012) ou dinâmico, processo por meio do qual o corpo se mantém estabilizado apesar de estar em movimento sobre uma superfície, ou quando se mantém estável quando a superfície de apoio está em movimento (GRIBBLE ; HERTEL & PLISKY, 2012).

Trata-se de uma habilidade motora considerada complexa, por ser dependente da integração de múltiplos sistemas orgânicos, principalmente do

sistema visual, vestibular e somatossensorial (DAUBNEY & CULHAM, 1999; GRIBBLE ; TUCKER & WHITE, 2007). Tal integração é única em cada indivíduo e envolve experiências prévias, demandas de recursos biomecânicos, cognitivos, de orientação espacial, estratégias sensoriais e de controle dinâmico dos movimentos. Assim, devemos considerar que a habilidade de manter o equilíbrio depende de contextos particulares, uma vez que diferentes circunstâncias podem aumentar o risco de quedas em amostras teoricamente homogêneas (HORAK, 2006).

Estruturas corticais também parecem influenciar respostas posturais. Tanto de forma direta através da via corticoespinal quanto indiretamente, através das comunicações com centros do tronco cerebral que possuem ligações sinérgicas para respostas posturais influenciando, por exemplo, a velocidade de respostas a estímulos ambientais frente a situações de perda de equilíbrio (JACOBS & HORAK, 2007).

Além disso, o equilíbrio também depende da capacidade de planejar e executar uma combinação correta de respostas motoras para controlar a posição do centro de massa (GRIBBLE ; TUCKER & WHITE, 2007). Assim, estruturas subcorticais desempenham um papel significativo no controle postural devido as conexões inibitórias das células de Purkinje do córtex cerebelar com os núcleos vestibulares na medula espinal, a partir da região do vestibulocerebelo (RAHIMI-BALAEI *et al.*, 2015).

Também é importante considerar o mecanismo cerebelar de *feedback* interno, tornando o cerebelo uma das principais estruturas para o controle motor, principalmente durante a execução de movimentos já iniciados (BASTIAN, 2006). Assim, é relevante avaliar quais as repercussões da modulação da região cerebelar no que concerne aos desfechos motores, principalmente em relação ao

desempenho durante a tarefa, seja ela executada posteriormente (*offline*) ou concomitantemente (*online*) à estimulação.

3.3 Aprendizado motor

É evidente o progresso da literatura científica em desvendar os substratos neurais envolvidos nos processos de aquisição, retenção e consolidação do aprendizado de habilidades motoras (DAYAN & COHEN, 2011). Considerado um processo prático-dependente, o aprendizado motor pode ser definido como a modificação da capacidade de realizar uma ação motora e é geralmente refletido na melhora do desempenho (PELLEGRINI, 2000), uma vez que o movimento deverá ser executado de forma mais rápida e acurada (WILLINGHAM, 1998; TECCHIO *et al.*, 2010).

Esse processo de aquisição de novas habilidades motoras envolve mudanças na atividade neuronal, excitabilidade e a modulação de diversas áreas cerebrais (NITSCHKE *et al.*, 2003b; DAYAN & COHEN, 2011). Na fase inicial do aprendizado, considerada uma etapa de aquisição “rápida” (do inglês, *fast motor skill learning*), o córtex motor primário, o córtex pré-frontal dorsolateral e a área pré-motora suplementar apresentam diminuição da atividade, o que sugere que a tarefa pode ser executada utilizando menos recursos dessas redes neuronais. Por outro lado, há uma maior ativação da área motora suplementar, córtex parietal e cerebelo (HONDA *et al.*, 1998; DAYAN & COHEN, 2011).

Já na fase de consolidação do aprendizado, denominada fase “lenta” (do inglês, *slow motor skill learning*) o córtex motor e somatossensorial primário, área motora suplementar apresentam aumento da atividade, enquanto há diminuição da

atividade cerebelar (DAYAN & COHEN, 2011). Essa diminuição da atividade cerebelar está associada, por exemplo, a minimização dos erros decorrentes da prática motora. Assim, o cerebelo também tem um papel no armazenamento das habilidades motoras adquiridas (HALSBAND & LANGE, 2006).

Nos últimos anos, alguns estudos investigaram o papel da modulação cerebelar aplicada durante (aquisição *online*) ou anteriormente (aquisição *offline*) a uma atividade de aprendizado motor. É possível alcançar diferentes respostas dos neurônios corticais caso haja uma modulação local quando determinada ação motora é executada *online* e *offline* (STAGG & NITSCHE, 2011). Ademais, estudos demonstram o importante papel cerebelar no controle *online* do movimento já que este é capaz de processar informações visuais e proprioceptivas, detectar erros e corrigi-los (HALSBAND & LANGE, 2006).

Apesar desse conhecimento e de alguns estudos explorarem a aquisição *online* cerebelar (Ver sessão 2.5), tais mecanismos ainda não estão totalmente elucidados. Dessa forma, é possível afirmar que tanto os mecanismos de aquisição *online* quanto os *offline* ainda permanecem uma incógnita no que diz respeito aos estudos de neuromodulação. Vale salientar que a comunidade científica tem voltado a atenção para avaliar repercussões induzidas pela modulação cerebelar em outras áreas conectadas direta ou indiretamente ao cerebelo. Estas serão as temáticas levantadas nas próximas sessões desta dissertação.

3.4 Estimulações cerebelares não invasivas

Neste tópico serão abordados os papéis das ferramentas de modulação cortical não invasiva com ênfase para a aplicação cerebelar.

3.4.1 Estimulação transcraniana por corrente contínua cerebelar (ETCCc)

Histórico

Desde a antiguidade, os fenômenos elétricos provocam a curiosidade humana e grande fascínio em relação à aplicabilidade terapêutica. Seus relatos remontam a eras passadas, como a descrição em 43 d.C., realizada pelo médico do império romano Scribonious Largus sobre uso do peixe elétrico para o tratamento de enxaqueca e atrite gotosa (PASCUAL-LEONE & WAGNER, 2007). Há evidências de que em 1867, Eduard Hitzig foi pioneiro em testar os efeitos da aplicação de corrente contínua em pacientes com depressão (SCHLAUG & RENGA, 2008) e a partir dos anos 60, estudos em animais mostraram que correntes de baixa intensidade (0,1-0,5 μ A) foram capazes de alterar a excitabilidade cortical em ratos (BINDMAN ; LIPPOLD & REDFEARN, 1964).

Em 1980, Merton e Morton realizaram experimentos em humanos e demonstraram que a aplicação da estimulação elétrica não invasiva na área motora foi capaz de induzir respostas no trato corticoespinal semelhantes às provocadas pela estimulação invasiva, ao observarem através de registros eletromiográficos, potenciais de ação gerados em músculos da mão (MERTON & MORTON, 1980).

Já nos anos 90, Ugawa e colaboradores foram vanguardistas ao investigarem as repercussões da aplicação da estimulação elétrica cerebelar anódica na região do ílion avaliando as respostas de potencial evocado motor (PEM) no M1 contralateral. Ao aplicar um estímulo elétrico condicionante no cerebelo e, 4 ms depois, o estímulo teste utilizando a estimulação magnética transcraniana (EMT) no M1, a resposta de PEM não foi alterada. No entanto, quando esse intervalo foi de 5, 6 ou 8 ms a resposta de PEM foi reduzida pelo estímulo condicionante cerebelar (UGAWA *et al.*, 1991). Tal estudo tornou-se uma referência para a área de

neuromodulação, mostrando a conectividade do cerebelo com a região diretamente ligada ao aprendizado motor e que esta área pode ser modulada, de acordo com o protocolo de estimulação aplicado.

Nos anos seguintes, Priori e colaboradores (1998) aplicaram corrente direta (0,075-0,5 mA) no córtex motor alternando a polaridade (anódica e em seguida catódica) por apenas sete segundos cada e constataram que baixas intensidades de corrente elétrica são capazes de alterar o funcionamento cerebral, diminuindo a excitabilidade cortical (PRIORI *et al.*, 1998).

Através dos elegantes experimentos de Michael Nitsche e Walter Paulus que a aplicação da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) se tornou um marco para o uso em pesquisas com humanos. Foi observado que intensidades de 0,2-1 mA por 1-5 minutos podem alterar a excitabilidade no córtex motor primário de voluntários saudáveis e que esses efeitos polaridade- dependentes podem perdurar por alguns minutos (NITSCHKE & PAULUS, 2000). A partir de então, muitos estudos aplicaram esta ferramenta modulatória em outras áreas do sistema nervoso central (SNC) como a área motora suplementar (VOLLMANN *et al.*, 2013), córtex pré-frontal dorsolateral (FREGNI *et al.*, 2005), medula espinal (COGIAMANIAN *et al.*, 2008) e cerebelo (FERRUCCI *et al.*, 2008).

O primeiro estudo que avançou na avaliação das repercussões da estimulação transcraniana por corrente contínua cerebelar (ETCCc) na memória de trabalho em indivíduos saudáveis, foi o estudo de Ferrucci e colaboradores (2008). Em seguida, uma gama de estudos (GALEA *et al.*, 2009; GALEA *et al.*, 2011; JAYARAM *et al.*, 2012; FERRUCCI *et al.*, 2013; FOERSTER *et al.*, 2013; CANTARERO *et al.*, 2015) tem aplicado a ETCC, com intuito de, a partir da modulação cerebelar, induzir plasticidade podendo aumentar ou diminuir a

excitabilidade do córtex motor com prováveis repercussões no desempenho de tarefas motoras.

Mecanismos de ação da ETCCc

A ETCC é uma técnica de modulação cortical não invasiva que consiste na aplicação de corrente contínua sobre o escalpo com o intuito de facilitar ou inibir a atividade neuronal espontânea (BRUNONI *et al.*, 2012). Tal aplicação é realizada através de um equipamento portátil que fornece corrente contínua de baixa intensidade por meio de um par de eletrodos de silicone-carbono envoltos por esponjas embebidas em solução salina.

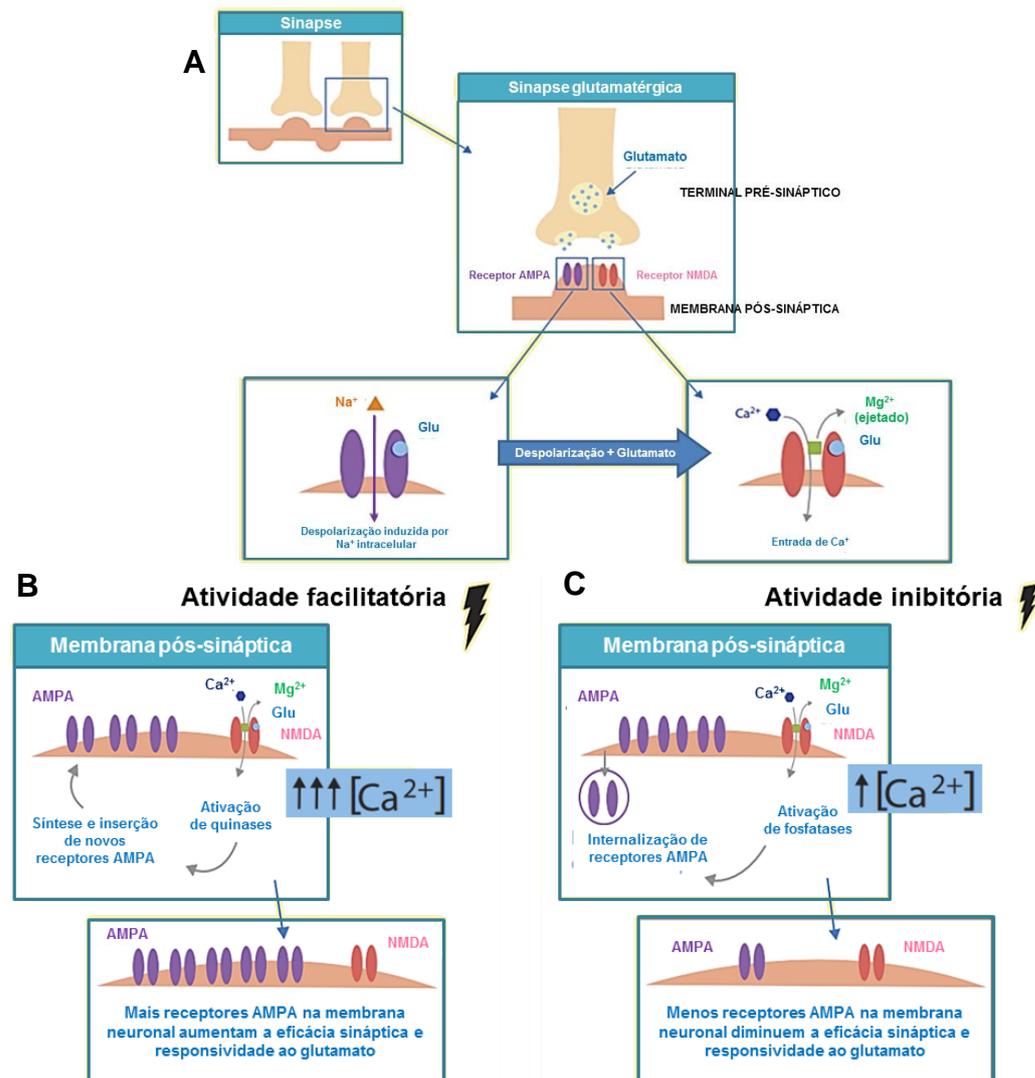
Diferente de outras técnicas de neuromodulação, a ETCC não é capaz de gerar potenciais de ação devido à baixa intensidade da corrente monopolar aplicada sobre o escalpo (NITSCHKE *et al.*, 2008a). Por outro lado, a ETCC atua atingindo a sinalização neuronal ao provocar mudanças nos canais iônicos e nos gradientes de concentração que influenciam o balanço dos íons no interior e exterior das membranas neuronais, alterando o potencial de membrana (PAULUS, 2003).

Dessa forma, a aplicação de eletrodos sobre o crânio pode modular a excitabilidade do tecido cerebral atuando sobre o potencial pós-sináptico cortical (STAGG & NITSCHKE, 2011), induzindo polarização ou hiperpolarização a partir do potencial de repouso (NITSCHKE *et al.*, 2008a).

Esses efeitos modulatórios estão associados a mecanismos de plasticidade cerebral, relacionados, mais especificamente, à eficácia das conexões sinápticas neuronais semelhantes à facilitação de longa duração (do inglês, *long-term potentiation* – LTP) e depressão de longa duração (do inglês, *long-term depression* – LTD) (NITSCHKE & PAULUS, 2000).

Tais sinapses podem fortalecer (LTP) ou enfraquecer (LTD) a sua eficácia frente a estímulos que podem aumentar ou diminuir a sua atividade (Figura 5). Esse mecanismo de plasticidade sináptica, promove um sistema eficiente de *feedback* de natureza positiva que continua a fortalecer ou enfraquecer as transmissões sinápticas (KARABANOV *et al.*, 2015). A indução dos mecanismos de LTP e LTD não é completamente esclarecida, porém, sugere-se que os seus efeitos ocorram por mudanças na expressão funcional de proteínas e dependam, principalmente, do influxo neuronal de cálcio (LISMAN, 2001; GILLICK & ZIRPEL, 2012).

Figura 5 – Mecanismos de plasticidade sináptica.



Fonte: adaptado de Gillick e colaboradores (2012).

O mecanismo de LTP ocorre através de sinapses glutamatérgicas e envolve a ativação pós-sináptica de receptores *N-methyl-d-aspartate* (NMDA) e *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid* (AMPA). Durante uma transmissão sináptica de alta frequência, o glutamato liberado liga-se a esses dois receptores ionotrópicos (MALENKA, 2002). O AMPA tem canais permeáveis ao sódio e potássio e é responsável pela maior parte da resposta sináptica excitatória, quando a célula está próxima a seu potencial de repouso. Já o receptor NMDA, voltagem-dependente, tem um papel mais expressivo após a despolarização celular ao liberar magnésio e assim, permitir o influxo de cálcio na espinha dendrítica (MALENKA, 2002; GILLICK & ZIRPEL, 2012). Dessa forma, o aumento do nível intracelular de cálcio ativa proteínas quinases (LISMAN, 2001) que levam a inserção de novos receptores AMPA, que por sua vez, aumentam a força da eficácia sináptica (PANG *et al.*, 2010).

Em contrapartida, durante uma transmissão sináptica de baixa frequência, para que a LTD ocorra também é necessária a ativação de receptores NMDA e o aumento do influxo de cálcio, porém bem menos expressivo quando comparado à LTP. Esse menor influxo de cálcio ativa proteínas do tipo fosfatases que promovem a diminuição de receptores AMPA na membrana e levam à redução da força da eficácia sináptica (COLLINGRIDGE *et al.*, 2010; GILLICK & ZIRPEL, 2012).

Em outras palavras, o aumento modesto e prolongado dos níveis de cálcio leva à LTD enquanto que o aumento expressivo, leva à LTP. É importante ressaltar, que um aumento moderado do influxo de cálcio não modula as sinapses e por consequência, não induz LTD ou LTP, fenômeno chamado de “*no man’s land*” (FERTONANI & MINIUSSI, 2016). Esse fenômeno tem importância prática visto que ressalta a possibilidade de não induzir plasticidade sináptica em algumas condições,

como por exemplo, níveis elevados de estresse, onde o influxo de cálcio pode estar alterado no indivíduo (LISMAN, 2001).

A ETCC cerebelar segue os mesmos princípios da ETCC (já descritos anteriormente), a partir da aplicação de corrente de baixa intensidade por alguns minutos e indução de efeitos prolongados em regiões corticais cerebelares (FERRUCCI & PRIORI, 2014; FERRUCCI ; CORTESE & PRIORI, 2015). As bases fisiológicas para a aplicação da ETCC sobre o cerebelo referem-se à influência tanto em funções motoras quanto cognitivas (não motoras), e partem das alterações que podem ser induzidas na atividade das células de Purkinje (GRIMALDI *et al.*, 2016).

A ativação dessas células inibe os neurônios do córtex cerebelar profundo, garantindo que essa região receba a inibição necessária para produzir uma saída motora apropriada e suprimir atividades indesejadas (PRIORI *et al.*, 2014). Além disso, é importante ressaltar que essa ativação das células de Purkinje exerce um tom inibitório sobre M1, através da via cerebelo-tálamo-cortical, e pode ser mensurada através do mecanismo de CBI (inibição cerebelar) (GRIMALDI *et al.*, 2014b).

Parâmetros da ETCCc

Para que os efeitos da ETCC sejam alcançados, a área cortical estimulada, a polaridade, a densidade da corrente, o tempo de estimulação, o tamanho dos eletrodos são fatores importantes que precisam ser considerados (NITSCHKE *et al.*, 2008a).

Em relação à área cortical alvo, os estudos geralmente utilizam o Sistema Internacional 10-20 de marcação para localizar a região que se deseja obter o efeito terapêutico, seja ele excitatório ou inibitório (NITSCHKE *et al.*, 2003a). Além disso, é

possível mapear a área de estimulação de maneira precisa e individual através dos modernos sistemas de neuronavegação guiados por ressonância magnética funcional (HILGENSTOCK *et al.*, 2016). No entanto, essa ferramenta ainda apresenta alto custo no âmbito da pesquisa e da prática clínica.

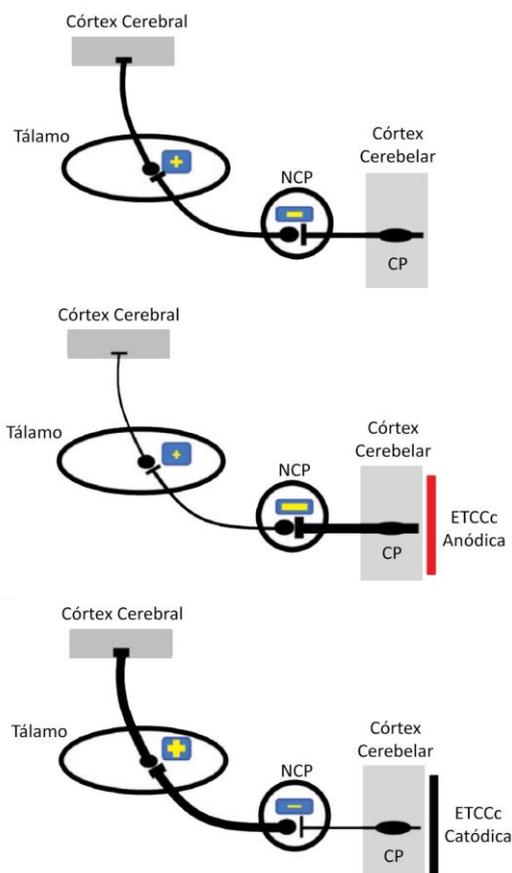
Após determinar a região a ser estimulada, o posicionamento dos eletrodos (ânodo ou cátodo) é determinado de acordo com o objetivo: o polo positivo (ânodo) é capaz de induzir o aumento da excitabilidade cortical, enquanto que o eletrodo negativo (cátodo), promove o efeito oposto sobre a excitabilidade (NITSCHKE & PAULUS, 2000). Em nível neuronal, essa modulação da excitabilidade é alcançada pela estimulação anódica através da despolarização da membrana, ao passo que a estimulação catódica, hiperpolariza a membrana neuronal (ROMERO LAURO *et al.*, 2014).

Levando em consideração que o cerebelo estabelece relação com M1, os efeitos da estimulação sobre esta área também são polaridade-dependentes (Figura 6). A ETCCc anódica aumenta a excitabilidade das células de Purkinje, aumentando também a inibição para o núcleo cerebelar profundo e, portanto, reduz a saída facilitatória para as áreas motoras. Já a ETCCc catódica, promove o efeito oposto (GRIMALDI *et al.*, 2016). Em ambas as polaridades, a estimulação atua predominantemente nos mecanismos de LTD modificando o sistema de ajuste fino do potencial de membrana das células de Purkinje no córtex cerebelar (GALEA *et al.*, 2009; PRIORI *et al.*, 2014).

Os efeitos das estimulações catódica e anódica sobre o cerebelo ainda não são totalmente esclarecidos e, assim como em outras áreas corticais, esse efeito polaridade-dependente pode apresentar variações intra ou inter-sujeitos. Há relatos na literatura, por exemplo, de inibição após a estimulação anódica (MONTE-SILVA

et al., 2013) e diferentes respostas de PEM em dois grupos que receberam o mesmo protocolo de estimulação catódica por cinco minutos (FRICKE *et al.*, 2011).

Figura 6 – Influência da ETCCc na via denteado-tálamo-cortical.



Legenda: CP: Célula de Purkinje; ETCCc: estimulação transcraniana por corrente contínua cerebelar; NCP: núcleo cerebelar profundo. Adaptado de: Grimaldi e colaboradores (2016).

Além disso, a realização de atividades motoras e/ou cognitivas diversas durante o protocolo de estimulação pode influenciar negativamente ou até mesmo abolir os efeitos da ETCC (HORVATH ; CARTER & FORTE, 2014). Antal e colaboradores investigaram a associação de uma atividade de leitura durante as estimulações anódica, catódica e *sham* no córtex visual. Tanto a ETCC anódica quanto a catódica resultaram em uma tendência de aumento da excitabilidade

cortical e esse aumento foi significativo apenas para a estimulação catódica (ANTAL *et al.*, 2007). Portanto, realizar qualquer atividade que não esteja relacionada ao protocolo terapêutico durante a estimulação (como ler, alimentar-se ou navegar na internet), não deve ser permitida com o intuito de não gerar mais fatores confundidores para o momento da análise dos resultados induzidos pela ETCC.

Discrepâncias também podem ser observadas devido ao papel cerebelar em múltiplas regiões corticais, incluindo áreas cognitivas, afetivas e comportamentais (FERRUCCI ; CORTESE & PRIORI, 2015), além do grande número de funções integrativas que vão desde memória de trabalho até o controle motor (BOCCI *et al.*, 2015). Ferrucci e colaboradores (2008), aplicaram ETCCc anódica e catódica (2 mA, 15 minutos) para avaliar a influência cerebelar em uma atividade de memória de trabalho e os resultados apontaram para a piora na execução prática-dependente da atividade, tanto para ETCCc anódica quanto para a catódica (FERRUCCI *et al.*, 2008).

Em outro estudo, o aprendizado motor foi avaliado através do teste de reação serial e a ETCCc anódica (2 mA, 20 minutos) foi capaz de melhorar o aprendizado motor de indivíduos saudáveis (FERRUCCI *et al.*, 2013). Já o trabalho de Bocci e colaboradores, constatou que ETCCc catódica (2 mA, 20 minutos) interferiu na percepção nociceptiva de indivíduos saudáveis e dessa forma, foi capaz de modular o processamento da dor (BOCCI *et al.*, 2015), demonstrando a grande variabilidade de resposta entre os estudos.

Um outro aspecto capaz de interferir na atuação da ETCC é a densidade de corrente que representa a relação entre a intensidade da corrente e a área do eletrodo (BASTANI & JABERZADEH, 2013). Atualmente os protocolos de estimulação utilizam, em sua maioria, intensidades de corrente que variam de 1-2

mA, eletrodos de 25 cm² e 35 cm² de área e tempo de estimulação entre 5 e 20 minutos (NITSCHÉ *et al.*, 2008b), podendo chegar a 40 minutos (BOLOGNINI *et al.*, 2011). Quanto menor o tamanho do eletrodo, maior a densidade de corrente o que pode tornar a estimulação mais focal e duradoura (NITSCHÉ & PAULUS, 2001; BASTANI & JABERZADEH, 2013), no entanto, mais desconfortável e pode aumentar o risco de induzir lesões na pele (JABERZADEH & ZOGHI, 2013) e toxicidade no tecido nervoso.

Por fim, partindo do princípio que o objetivo terapêutico pode ser estimular toda a estrutura cerebelar ou somente os hemisférios, é importante considerar o tamanho dos eletrodos. Para estimular todo o cerebelo utiliza-se eletrodos de tamanho 5x7 cm (35 cm²) que devem ser posicionados cerca de 1-2 cm inferiormente ao ínion. Caso o alvo da estimulação seja um dos hemisférios cerebelares, os eletrodos devem ter dimensões de 5x5 cm (25 cm²) e devem ser colocados de 1-3 cm lateralmente ao ínion. O eletrodo de referência é geralmente posicionado no músculo deltoide contralateral ao hemisfério estimulado, porém, alguns estudos também utilizaram montagens na órbita contralateral e no músculo bucinador ipsilateral (FERRUCCI ; CORTESE & PRIORI, 2015; WOODS *et al.*, 2016).

Diante desse complexo panorama, torna-se evidente a necessidade de mais estudos para avançar no conhecimento das respostas modulatórias da ETCCc e sobretudo, fornecer mais estratégias terapêuticas para pacientes com distúrbios neurológicos no futuro.

3.4.2 Estimulação magnética transcraniana cerebelar (EMTc)

Histórico

Em 1600, quando o físico e médico William Gilbert publicou o seu revolucionário e primeiro tratado sobre o magnetismo (*De magnete, magneticisque corporibus et de magno magnete tellure*), o interesse subjacente à sua aplicação do tornou-se ainda maior ao longo dos séculos XVIII a XX. É possível destacar os trabalhos de Luigi Galvani em 1786, que lançou teorias das propriedades bioelétricas dos músculos em seus famosos experimentos com animais (PASCUAL-LEONE & WAGNER, 2007). Em 1820, o físico Hans Christian Ørsted descobriu em um de seus estudos que um fio retilíneo no qual conduz corrente elétrica gera à sua volta, um campo de indução magnética (HARMON-JONES & BEER, 2009).

A experiência de Ørsted demonstrou a íntima relação entre os fenômenos da eletricidade e magnetismo e após os trabalhos de Alessandro Volta, o estudo da estimulação eletromagnética voltou sua atenção para o potencial uso terapêutico da técnica (FREGNI ; BOGGIO & BRUNONI, 2012). Nos anos seguintes, os efeitos da aplicação dos campos magnéticos foi objeto de estudo recorrente, podendo ser ressaltado o princípio da indução eletromagnética, descrito pelo filósofo, químico e físico Michael Faraday em 1838. A lei de Faraday consiste na geração de energia elétrica a partir de campos magnéticos que variam ao longo do tempo (WASSERMANN ; EPSTEIN & ZIEMANN, 2008).

Em linha com os achados de Faraday, o escocês James Clerk Maxwell propôs as equações de Maxwell, comprovando a relação recíproca entre eletricidade e eletromagnetismo e, em 1896, o francês Jacques Arsène d'Arsonval relatou os efeitos da indução eletromagnética no cérebro de humanos (HARMON-JONES & BEER, 2009). Em meados do século XX, a técnica de eletroconvulsoterapia foi

considerada efetiva para tratar doenças psiquiátricas, principalmente a depressão e, dessa forma, tornou-se um marco para posicionar a estimulação elétrica como uma ferramenta terapêutica. No entanto, essa aplicação foi limitada pela baixa condutividade e ao desconforto e dor provocados pela alta voltagem (HARMON-JONES & BEER, 2009).

Em 1981, ao notar ainda não havia tecnologia disponível necessária para estimular seletivamente às fibras nervosas e perceber a possibilidade de aplicar a Lei de Faraday para reduzir a impedância, Anthony Barker e colaboradores da Universidade de Sheffield (Inglaterra) uniram conhecimentos e esforços para desenvolver o primeiro equipamento eficaz e indolor de estimulação magnética transcraniana, capaz de ativar o córtex motor e avaliar a integridade de vias do SNC. Desde as primeiras publicações de Anthony Barker na área (BARKER ; JALINOUS & FREESTON, 1985; BARKER *et al.*, 1986), o uso da ferramenta ganhou notoriedade no campo da pesquisa científica e em diversas áreas da neurociência e neurologia (KOBAYASHI & PASCUAL-LEONE, 2003; O'SHEA & WALSH, 2007).

Anos depois, Ugawa e colaboradores (1995) deram continuidade a seus experimentos pioneiros inspirados pelos resultados de estudos anteriores que aplicaram estímulos elétricos sobre a região cerebelar. Desta vez, aplicando estímulos magnéticos sobre cerebelo a fim de observar respostas no M1 contralateral. Apesar da finalidade meramente avaliativa desses experimentos, nos anos seguintes houve um crescente interesse em explorar a estimulação magnética cerebelar para outras finalidades.

De maneira semelhante à aplicação no córtex motor, é possível utilizar os diferentes protocolos de EMT tanto para avaliar quanto para modular as funções cerebelares (GRIMALDI *et al.*, 2014b). Para fins de avaliação, é importante ressaltar

que não é possível acessar a excitabilidade cerebelar de maneira direta utilizando métodos não invasivos e, por conseguinte, os próximos tópicos de EMT serão apresentados sob a perspectiva geral do córtex motor ressaltando as particularidades da aplicação cerebelar.

Princípios da estimulação magnética transcraniana

O equipamento de estimulação magnética consiste basicamente em dois componentes: uma unidade principal e uma bobina de estimulação. A unidade principal contém sistemas de carga, armazenamento (com um ou mais capacitores de alta voltagem) e descarga de altas correntes elétricas, além de circuitos de controle. Dependendo do equipamento, a bobina pode produzir pulsos magnéticos com intensidade de 1-4 Tesla e duração de pulso que varia de 100 μ s a 1ms (GROPPA *et al.*, 2012).

Para que a ferramenta funcione de maneira eficaz, é necessário que o pico de descarga de corrente alcance uma magnitude suficiente (cerca de 10mA/cm²) para despolarizar elementos neurais. Dessa forma, ocorre uma rápida transferência de fluxo de energia do capacitor (cerca de 5000A) para a bobina, que logo em seguida é interrompido (WAGNER ; VALERO-CABRE & PASCUAL-LEONE, 2007; HORVATH *et al.*, 2011; ROMERO *et al.*, 2011).

A aplicação da EMT segue os princípios da lei de Faraday e a rápida alteração da intensidade do campo elétrico induz um campo magnético com linhas de fluxo perpendiculares à bobina posicionada no escalpo (CONFORTO *et al.*, 2003). O campo magnético gerado pela corrente da bobina penetra no escalpo e tecido cerebral com pouca atenuação. Os pulsos magnéticos liberados pela bobina geram uma corrente iônica induzida (corrente de Foucault), capaz de produzir potenciais transmembrana levando a despolarização da membrana axonal da área

cortical alvo (KOBAYASHI & PASCUAL-LEONE, 2003; LEFAUCHEUR *et al.*, 2011; LATASH, 2012).

A ativação neuronal é alcançada pela EMT devido à indução de potenciais de ação nos axônios corticais que se propagam para outros neurônios, chegando a atingir uma profundidade de 1,5-2 cm abaixo do crânio (CONFORTO *et al.*, 2003; GROPPA *et al.*, 2012). No entanto, através das conexões das redes neurais, áreas corticais e subcorticais distantes também podem ser indiretamente estimuladas (WASSERMANN, 1998), como investigado utilizando a tomografia por emissão de pósitrons (WASSERMANN & GRAFMAN, 1997). Além disso, a eficácia da penetração da corrente induzida depende, principalmente, da intensidade da estimulação e geometria da bobina utilizada (FATEMI-ARDEKANI, 2008; LEFAUCHEUR *et al.*, 2011), visto que seu formato pode interferir na profundidade da penetração do campo elétrico e definir se a estimulação será mais ou menos focal (DENG ; LISANBY & PETERCHEV, 2013).

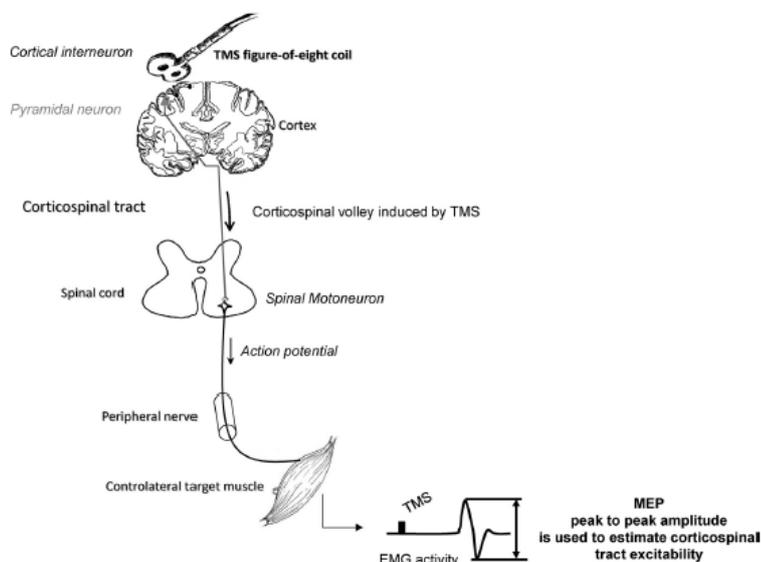
Mecanismos de ação da EMT

Em contraste com técnicas que apenas mensuram a atividade cerebral, a EMT é capaz de realizar o registro, interagir e também alterar o padrão de atividade cortical (SIEBNER & ROTHWELL, 2003). Ao aplicar um estímulo magnético supralimiar no M1, por exemplo, é possível ativar motoneurônios do trato descendente corticoespinal e obter uma resposta muscular contralateral, visualizada através do registro eletromiográfico no músculo alvo (Figura 7), que se traduz como um resultado da excitabilidade cortical (LEFAUCHEUR *et al.*, 2011; KLOMJAI ; KATZ & LACKMY-VALLEE, 2015).

Essa ativação dos motoneurônios pela EMT em humanos é um suposto resultado de uma série de descargas de ondas em altas frequências. As primeiras

ondas ou *D-waves* (do inglês, *direct waves*) são oriundas da ativação axonal direta dos neurônios do trato corticoespinal, enquanto que as mais tardias ou *I-waves* (do inglês, *indirect waves*), da ativação transsináptica indireta (DI LAZZARO & ZIEMANN, 2013; VOLZ *et al.*, 2015) de interneurônios excitatórios das camadas mais superficiais do córtex motor (PRIORI *et al.*, 1998).

Figura 7 - Esquema simplificado dos mecanismos de ação da estimulação magnética transcraniana (EMT) no córtex motor.



A EMT aplicada ao córtex motor ativa preferencialmente os interneurônios orientados no plano paralelo à superfície cerebral. Esta aplicação ativa o trato corticoespinal e dessa forma, há ativação dos motoneurônios, traduzidas na contração do músculo alvo contralateral ao hemisfério estimulado. Essa contração pode ser mensurada através de registros eletromiográficos (EMG) que captam respostas da amplitude do potencial evocado motor –MEP. A amplitude pico a pico é utilizada para estimar a excitabilidade desse trato. Fonte: imagem cedida por Klomjai e colaboradores (2015).

Dependendo da direção da corrente induzida pela EMT, *D* ou *I-waves* podem ser ativadas. Considerando a estimulação da área de representação cortical da mão e utilizando uma bobina focal com direção de corrente pósterio-anterior, em intensidades mais baixas, são ativadas as *I-waves* a intervalos de 1,5 ms

denominadas I1, I2, e I3, de acordo com a ordem de aparição (GROISS & UGAWA, 2013). A medida que a intensidade aumenta, as *D-waves* são ativadas (ROTHWELL *et al.*, 1999; DI LAZZARO *et al.*, 2012).

Para investigar o mecanismo de inibição cerebelar sobre o M1, estudos mostram que tal inibição é observada com a ativação das I3 waves (e também I2) chegando a intervalos interestímulo de 6 a 7 ms. Respostas inibitórias não foram observadas para as I1 waves. Portanto, a inibição do córtex motor é mais provável de ocorrer de 6-7 ms após a estimulação cerebelar, o que corresponde a cerca de 10-11 ms entre a estimulação no cerebelo e o seu resultado no córtex motor (IWATA & UGAWA, 2005; GROISS & UGAWA, 2013).

Aplicabilidade das técnicas de EMT

As ferramentas de estimulações não invasivas vêm sendo amplamente utilizadas principalmente para estudar a neurofisiologia cortical e modular a atividade cerebral, ao induzir a liberação de neurotransmissores e promover neuroplasticidade (WAGNER ; VALERO-CABRE & PASCUAL-LEONE, 2007). Mais especificamente, as técnicas de estimulação magnética podem ser utilizadas em diferentes modalidades, tanto para fins de avaliação quanto terapêuticos (ROSSI *et al.*, 2009a) em diferentes áreas, incluindo o cerebelo.

Estimulação magnética transcraniana de pulso único (EMT-p)

Uma das modalidades mais utilizadas é a EMT de pulso único (EMT-p) que pode ser aplicada, por exemplo, para avaliar a excitabilidade e a reorganização cortical, aquisição de habilidades motoras e até recuperação após lesões do sistema nervoso central (COHEN *et al.*, 1993; PASCUAL-LEONE *et al.*, 1999). Uma medida para avaliar a integridade das vias corticoespinais, incluindo a excitabilidade a nível

medular (GROPPIA *et al.*, 2012; LEFAUCHEUR *et al.*, 2014), é o limiar motor de repouso (LMR).

O LMR pode ser classicamente definido como a menor intensidade de saída do estimulador necessária para evocar respostas musculares de potencial evocado motor (PEM), com pelo menos 50 μ V de amplitude, em cinco de 10 tentativas (ROSSINI *et al.*, 1994). O nível de excitabilidade é inversamente proporcional aos valores de LMR, ou seja, quanto maior o valor do limiar, menor a excitabilidade neuronal (CONFORTO *et al.*, 2003). Já a medida de PEM, representa a ativação do trato corticoespinal e das unidades motoras, após o potencial de ação induzido pela EMT, resultando na magnitude da contração muscular (CONFORTO *et al.*, 2003; GROPPA *et al.*, 2012).

Além das medidas de avaliação, estudos recentes mostram a possibilidade de modulação cortical por meio da EMT-p. Através de um dispositivo portátil que oferece pulsos magnéticos monofásicos, pacientes migranosos foram instruídos a utilizar o equipamento para o tratamento abortivo das crises de migrânea, em domicílio. A estimulação foi aplicada na região do córtex visual iniciando com dois pulsos sequenciados a cada 15 minutos, por uma hora ou até que a dor e/ou outros sintomas associados cessassem. Os resultados parecem promissores, uma vez que a duração das crises e a ingestão de medicamentos reduziram expressivamente (LIPTON & PEARLMAN, 2010; BHOLA *et al.*, 2015). Dessa forma, é importante ressaltar que a classificação da EMT-p como uma modalidade apenas para fins avaliativos, torna-se cada vez mais obsoleta.

Cerebellar brain inhibition (CBI)

Nos anos 90, alguns estudos se detiveram a investigar as repercussões da estimulação magnética transcraniana cerebelar (EMTr-c) (UGAWA *et al.*, 1995;

UGAWA *et al.*, 1997) em indivíduos saudáveis e pacientes, e seus resultados despertaram o interesse da comunidade científica em investigar as funções do cerebelo de forma não invasiva e praticamente indolor.

Devido à conexão eferente principal do cerebelo (através da via denteado-tálamo-cortical) com M1, é factível mensurar essa interação inibitória entre as células de Purkinje no córtex cerebelar e o M1 contralateral através da medida CBI (UGAWA *et al.*, 1995; GALEA *et al.*, 2009). Para obter a CBI é necessário utilizar a EMT-p e duas bobinas de estimulação: uma posicionada em um hemisfério cerebelar (formato duplo-cone) e a segunda (em forma de “8”), no M1 contralateral. Inicialmente um estímulo condicionante é aplicado no cerebelo e, em seguida, um estímulo teste no M1. Esses estímulos são separados por intervalos de milissegundos (UGAWA *et al.*, 1995; POPA ; RUSSO & MEUNIER, 2010).

Em saudáveis, quando o estímulo teste em M1 é realizado de 5 a 7 ms depois do estímulo condicionante no cerebelo, é possível observar uma diminuição da excitabilidade cortical (PINTO & CHEN, 2001). Para a avaliação da influência inibitória cerebelar, sobre o córtex motor, outras medidas de inibição e de facilitação intracortical também podem ser realizadas, como a SICl (do inglês, *short-interval intracortical inhibition*) e a LICl (do inglês, *long-interval intracortical inhibition*) e ICF (do inglês, *intracortical facilitation*), respectivamente, uma vez que as projeções cerebelares podem influenciar neurônios corticais facilitatórios e inibitórios (DASKALAKIS *et al.*, 2004).

Essas medidas podem ser utilizadas para avaliar as variações de respostas de inibição e/ou facilitação após a aplicação de estimulações não invasivas, como a estimulação magnética transcraniana repetitiva cerebelar -EMTr-c (POPA ; RUSSO & MEUNIER, 2010). Além disso, a influência do cerebelo em modular o aprendizado

motor (TORRIERO *et al.*, 2011; BAARBE *et al.*, 2014), bem como funções cognitivas (OLIVERI *et al.*, 2007) também podem ser indiretamente avaliadas. Por conseguinte, pode-se considerar que essas são ferramentas clínicas promissoras, uma vez que é possível utilizá-las, por exemplo, para diferenciar alguns tipos de ataxias que podem ou não comprometer a estrutura cerebelar (IWATA & UGAWA, 2005; GRIMALDI *et al.*, 2014b).

Estimulação magnética transcraniana de pulso pareado (EMT-pp)

Inspirada nos protocolos de CBI, a modalidade da EMT de pulso pareado foi desenvolvida e atualmente é utilizada para avaliar a excitabilidade intracortical, uma vez que é possível acessar circuitos inibitórios e facilitatórios (KUJIRAI *et al.*, 1993; KOBAYASHI *et al.*, 2001). A técnica consiste, inicialmente, na mensuração do limiar motor e os seus efeitos são baseados nas alterações que a estimulação pareada provoca na medida de PEM.

A inibição (SICI), mediada por mecanismos neurais inibitórios, e a facilitação intracortical (ICF), resultado do potencial pós-sináptico excitatório, podem ser testadas a partir de estímulos condicionantes (sublimiar) seguidos de estímulos testes (supralimiar) (DI LAZZARO *et al.*, 1998). Além da intensidade, o intervalo interestímulo é outro parâmetro importante para determinar as respostas desses circuitos: o tamanho da resposta do PEM teste pode ser suprimida em intervalos entre 1-5 ms, e facilitada em intervalos entre 6-30 ms (KUJIRAI *et al.*, 1993; NI & CHEN, 2015).

Estudos reportam que através das medidas de pulso pareado também é possível investigar a conectividade entre o cerebelo e o córtex motor, avaliando como a CBI interage com circuitos inibitórios e facilitatórios (DASKALAKIS *et al.*, 2004). Em pacientes, alterações desses circuitos decorrentes de desordens do

movimento, como na doença de Parkinson, distonia e mioclonia podem ser acessadas. Resultados apontam para uma diminuição da SICI nesses pacientes (BERARDELLI *et al.*, 2008), no entanto, levando em consideração a grande variabilidade dessa medida (KOBAYASHI & PASCUAL-LEONE, 2003), mais estudos devem ser conduzidos tanto para correlacionar esses achados com sintomas clínicos quanto para expandir o uso da ferramenta para auxiliar no processo de reabilitação.

Estimulação magnética transcraniana repetitiva cerebelar (EMTr-c)

A estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) é a modalidade capaz de induzir mudanças na excitabilidade cortical e modular a liberação de neurotransmissores, podendo promover efeitos prolongados de aumento ou redução dos mecanismos de plasticidade neural (KOBAYASHI & PASCUAL-LEONE, 2003). Essa modalidade de estimulação não invasiva vem sendo utilizada para auxiliar o tratamento de diversas desordens neurológicas como o acidente vascular cerebral, doença de Parkinson, transtornos de humor e até adição às drogas (SASAKI *et al.*, 2013; CHOU *et al.*, 2015; LIU *et al.*, 2015; TERRANEO *et al.*, 2016), uma vez que é capaz de modificar o processamento cerebral em funções motoras, sensoriais e cognitivas, justificando o grande interesse em estudar essa ferramenta.

Os resultados da sua aplicação dependem da área alvo, do número de pulsos, intensidade e, principalmente, da frequência aplicada (RIDDING & ROTHWELL, 2007). A EMTr de baixa frequência (≤ 1 Hz) induz uma diminuição temporária de excitabilidade cortical, enquanto que a EMTr de alta frequência (>1 Hz) promove o efeito oposto (TERAO & UGAWA, 2002; CONFORTO *et al.*, 2003).

As bases fisiológicas desses efeitos secundários à aplicação da EMTr ainda não são completamente esclarecidas, mas diversos estudos apontam para

mecanismos relacionados às mudanças na eficácia das conexões sinápticas corticais (KLOMJAI ; KATZ & LACKMY-VALLEE, 2015). Mecanismos semelhantes aos de LTD são propostos para a EMTr de baixa frequência, enquanto os de LTP, para os protocolos de alta frequência (LEFAUCHEUR *et al.*, 2011).

Com o intuito de modular a excitabilidade cerebelar, a EMTr-c pode ser aplicada. O seu mecanismo de ação consiste em mudanças na atividade das células de Purkinje no córtex cerebelar (GRIMALDI *et al.*, 2014b). Assim como no córtex motor, a aplicação da técnica depende de vários parâmetros, como posição da bobina e a direção da corrente induzida. A corrente gerada dentro da bobina deve ser dirigida para baixo, o que induz uma corrente ascendente no córtex cerebelar (DASKALAKIS *et al.*, 2004), posicionamento adequado para otimizar estimulações cerebelares (UGAWA *et al.*, 1995).

No que diz respeito a frequência de estimulação, a EMTr-c de baixa frequência (≤ 1 Hz) pode promover o efeito de supressão da atividade das células de Purkinje (GROISS & UGAWA, 2013), capaz de originar uma “lesão virtual” temporária enquanto a EMTr-c de alta frequência (> 1 Hz) induz o efeito oposto. No entanto, esses efeitos são bastante variáveis e não estão completamente esclarecidos (GROISS & UGAWA, 2013; HARRINGTON & HAMMOND-TOOKE, 2015).

Métodos distintos de estimulação e resultados inconsistentes são reportados na literatura, como por exemplo, enquanto foi encontrado aumento da excitabilidade cortical ao aplicar a EMTr-c de baixa frequência o cerebelo (GERSCHLAGER *et al.*, 2002; FIERRO *et al.*, 2007; OLIVERI *et al.*, 2007), outros estudos não mostraram nenhum efeito ao aplicar a EMTr-c de alta frequência (LANGGUTH *et al.*, 2008), o

que torna evidente a necessidade de mais investigações nessa área de pesquisa.

Segurança das estimulações cerebelares não invasivas

Diversos estudos já avaliaram a aplicabilidade, efeitos adversos e contraindicações da EMT em suas diversas modalidades (LEFAUCHEUR *et al.*, 2014). As EMT de pulso único e de pulso pareado são consideradas técnicas não invasivas seguras para a investigação e modulação cortical com raros efeitos adversos. Por outro lado, a EMT repetitiva pode causar efeitos adversos mais severos devido ao seu potencial de bloquear ou facilitar o funcionamento cortical. Portanto, é extremamente relevante considerar a frequência e a intensidade da EMTr para que o protocolo esteja dentro dos critérios segurança propostos (WASSERMANN, 1998).

A EMT já foi aplicada em indivíduos saudáveis e pacientes com diversas condições neurológicas e em populações de adultos e crianças (NEVILLE *et al.*, 2015; GUO *et al.*, 2016). No Quadro 1 estão sumarizados os efeitos adversos mais frequentes das diferentes modalidades de EMT (ROSSI *et al.*, 2009a).

Ausência ou presença de efeitos adversos relacionados à EMTr cerebelar geralmente não são relatadas nos estudos (TORRIERO *et al.*, 2004; JENKINSON & MIAL, 2010; COLNAGHI *et al.*, 2011; POPA *et al.*, 2013; AVANZINO *et al.*, 2015). No entanto, desconforto no pescoço devido a contrações do músculo trapézio superior (THEORET ; HAQUE & PASCUAL-LEONE, 2001) e náusea (SATOW *et al.*, 2002; MINKS *et al.*, 2010) foram efeitos experimentados em alguns estudos.

Quadro 1 - Potenciais efeitos adversos induzidos pela estimulação magnética transcraniana.

Efeitos Colaterais	EMT pulso único	EMT pulso pareado	EMTr baixa frequência	EMTr alta frequência
<i>Indução de Epilepsia</i>	Raro	Não reportado	Raro	Possível
<i>Indução de hipomania</i>	Não	Não	Raro	Possível na estimulação do lobo pré-frontal esquerdo
<i>Síncope</i>	Possível, mas não relacionada à EMT. Epifenômeno			
<i>Dor de cabeça, dor local, dor cervical, dor de dente, parestesia (transitório)</i>	Possível	Possível	Frequente	Frequente
<i>Alteração transitória na audição</i>	Possível	Possível	Possível	Possível
<i>Alteração transitória na cognição</i>	Não	Não	Geralmente negligenciada	Geralmente negligenciada
<i>Queimação abaixo da bobina</i>	Não	Não	Não reportado	Ocasionalmente reportado
<i>Indução de corrente de circuitos elétricos</i>	Teoricamente possível, mas só descrita quando a EMT foi aplicada na proximidade destes artefatos elétricos (marcapasso, estimuladores cerebrais, implantes cocleares, etc.)			
<i>Histotoxicidade</i>	Não	Não	Inconsistente	Inconsistente
<i>Outros efeitos biológicos transitórios</i>	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Mudanças no nível sérico de TSH e LH

EMT: estimulação magnética transcraniana; EMTr: estimulação magnética transcraniana repetitiva. Fonte: adaptado de Rossi e colaboradores (2009).

Dessa forma, torna-se relevante que a literatura científica reporte, mesmo que em poucas linhas, quais efeitos foram considerados adversos, quais foram relatos pelos voluntários e pacientes e se houve algum efeito inesperado. Considerando que o uso da EMTr cerebelar é uma área relativamente recente de pesquisa, um registro mais detalhado auxilia os pesquisadores e clínicos a informar os riscos e benefícios da EMTr-c e a tornar a prática baseada em evidência mais eficaz.

As contraindicações para a aplicação da EMT são, em sua maioria, relativas. A presença de implante metálico no crânio em contato direto com a bobina, implante

coclear, marcapasso ou bombas de infusão, são consideradas pela maioria dos pesquisadores como contraindicações absolutas, uma vez que há o risco de induzir o mau funcionamento desses dispositivos (ROSSI *et al.*, 2009b).

Gestação, histórico de crise convulsiva ou epilepsia, lesões vasculares, traumáticas, tumorais ou infecciosas, privação de sono e alcoolismo são outras contraindicações consideradas (ROSSI *et al.*, 2009a), no entanto, podendo ser vistas com cautela em alguns casos, avaliando o risco-benefício antes da aplicação (ROSSI *et al.*, 2009a; ROSSI *et al.*, 2011; GROPPA *et al.*, 2012) bem como os valores e preferências dos pacientes.

Em relação à ETCC, diversos estudos já testaram a técnica em milhares de pacientes e voluntários saudáveis ao redor do mundo e evidências apontam para a segurança (BIKSON *et al.*, 2016) e presença de efeitos adversos relativamente pequenos (POREISZ *et al.*, 2007). Apesar de ser considerada uma técnica segura, alguns aspectos devem ser analisados. Embora forneça corrente contínua de baixa intensidade, a ETCC pode causar irritação na pele e aumento da temperatura local que quando associada a uma lesão cutânea, pode ocasionalmente provocar queimadura na pele. Todavia, eritema moderado e hiperemia são alterações muito mais comuns (BRUNONI *et al.*, 2012).

Em uma revisão, Brunoni e colaboradores (2011) coletaram dados de mais de 170 artigos e identificaram os relatos mais frequentes de sinais e sintomas experimentados após a aplicação de protocolos de ETCC, como prurido, formigamento, dor de cabeça, sensação de queimação e algum tipo de desconforto. Além disso, propuseram um questionário simples para ser aplicado após as sessões considerando a severidade dos sintomas bem como a sua relação com a estimulação (BRUNONI *et al.*, 2011).

Estudos em animais revelaram que densidades de corrente abaixo de 25 mA/cm² foram seguras e não causaram qualquer tipo de lesão após horas de estimulação (MCCREERY *et al.*, 1990). Em humanos, os protocolos de ETCC mantêm a densidade de corrente constante e normalmente não ultrapassam 0,1 mA/cm² (NITSCHKE *et al.*, 2008a). Poucos estudos reportaram efeitos de queimadura no tecido cutâneo (PALM *et al.*, 2008; WANG *et al.*, 2015), porém, uma série de cuidados devem ser levados em consideração antes de iniciar a estimulação: inspeção da pele, limpeza da área alvo, saturar bem os eletrodos com solução salina (água pode aumentar o risco de lesões na pele) bem como realizar manutenções regulares nos equipamentos.

Poucos estudos na literatura reportaram efeitos adversos mais específicos decorrentes da ETCC, porém há relatos de sensação de “gosto metálico” na boca e irritação na pele quando o eletrodo de referência é posicionado no músculo deltoide (FERRUCCI ; CORTESE & PRIORI, 2015) e vertigem (WESSEL *et al.*, 2015). Outro ponto importante são as contraindicações para a aplicação da ETCC, como presença de eczemas agudos e implantes metálicos próximos a área de estimulação, pacientes com epilepsia ou qualquer condição que possa ser alterada ao aplicar a estimulação (NITSCHKE *et al.*, 2008b).

3.5 Efeitos das estimulações cerebelares no aprendizado motor

Recentemente, o uso das estimulações cerebelares não invasivas vem ganhando destaque para interferir no processo de aprendizagem motora (CELNIK, 2015). O aumento da popularidade dessa área de investigação incentivou a realização de vários estudos utilizando tanto a EMT quanto a ETCC para aprofundar

e esclarecer o entendimento das funções cerebelares, quando moduladas (GRIMALDI *et al.*, 2014b).

Em 2009, um estudo conduzido com indivíduos saudáveis comparou os efeitos da ETCCc anódica (2 mA, 15 minutos, eletrodos de 25 cm²) aos da ETCCc *sham* (2 mA, 30 segundos, eletrodos de 25 cm²) aplicadas no hemisfério cerebelar direito durante (*online*) uma atividade de alcance motor, partindo de um ponto central para oito alvos na tela de um computador. Os resultados apontaram para a melhora do grupo submetido à ETCCc anódica ao influenciar a fase de retenção do aprendizado e diminuir o número de erros (GALEA *et al.*, 2011).

Outro trabalho foi realizado com o intuito de avaliar a influência da estrutura cerebelar como um todo em uma tarefa de aprendizado motor implícito (teste de reação serial), realizada bimanualmente, antes e após (*off-line*) a aplicação da ETCCc anódica (2 mA, 30 minutos, eletrodos de 35 cm²) ou *sham* (2 mA, 30 segundos, eletrodos de 35 cm²). Os resultados revelaram melhora no aprendizado motor para a ETCCc anódica quando comparados à *sham*, sugerindo que o cerebelo apresenta um papel importante do aprendizado procedimental (FERRUCCI *et al.*, 2013).

Jayaram e colaboradores (2012) compararam os efeitos da ETCCc anódica e catódica (2 mA, 15 minutos, eletrodos de 25 cm²) aplicadas no hemisfério cerebelar durante (*online*) um teste de adaptação locomotora em uma esteira. A ETCCc anódica promoveu uma adaptação mais rápida na velocidade, enquanto a catódica, apresentou o efeito oposto (JAYARAM *et al.*, 2012). Já no trabalho de Foerster e colaboradores (2013), foram aplicados diferentes protocolos de ETCC durante a prática mental com o intuito de avaliar se essa tarefa associada à estimulação, poderia aumentar o aprendizado motor de indivíduos saudáveis ao escrever

sequências de palavras com a mão esquerda. Para a região cerebelar, a ETCCc anódica (1 mA; 13 minutos, eletrodos de 20 cm²) piorou o desempenho no teste de escrita (FOERSTER *et al.*, 2013).

Dessa forma, é possível perceber que a maioria dos estudos que utilizam a ETCCc realizam a estimulação *online* (HERZFELD *et al.*, 2014; ZUCHOWSKI ; TIMMANN & GERWIG, 2014; AVILA *et al.*, 2015; CANTARERO *et al.*, 2015), visto que uma das funções do cerebelo é corrigir e diminuir a quantidade de erros durante a execução de uma determinada tarefa (ver Quadro 2). Apesar da maioria dos estudos sugerir que a ETCCc anódica é capaz de melhorar a performance motora, há relatos de que a estimulação catódica também pode ser capaz de promover tais efeitos, uma vez que podem ocorrer ativações de recursos cognitivos por desinibições de regiões pré-frontais e assim, tornar possível a melhora no desempenho motor (POPE & MIALL, 2012).

Quadro 2 – Protocolos dos estudos que aplicaram estimulação transcraniana por corrente contínua cerebelar (ETCCc) com desfechos motores em saudáveis.

Autor (ano)	Tarefa motora	Parâmetros da ETCCc							
		Realização da atividade	Duração da estimulação (min)	Tipo de estimulação	Eletrodo ativo	Eletrodo referência	Área do eletrodo (cm ²)	Intensidade da corrente (mA)	Densidade da corrente (mA/cm ²)
Avila (2015)	Adaptação sacádica	<i>Online</i>	15	Anódica	3 cm à direita do ínion	MB esquerdo	1,15	1,5	1,3
Cantarero (2015)	Tarefa sequenciada de pinça com feedback visual	<i>Online</i>	20	Anódica e catódica	3 cm à direita do ínion	MB direito	25	2	0,08
Wessel (2015)	Tarefa sequenciada de membro superior	<i>Online</i>	20	Anódica e catódica	3 cm à direita do ínion	MB direito	25	2	0,08
Dutta (2014)	Controle mioelétrico	<i>Online</i>	15	Anódica	3 cm à esquerda do ínion	Região supraorbital direita	35	1	0,028
Herzfeld (2014)	Tarefa de força com <i>feedback</i> visual	<i>Online</i>	25	Anódica e catódica	3 cm à direita do ínion	MB direito	25	2	0,08
Hardwick (2014)	Tarefa de adaptação motora	<i>Online</i>	15	Anódica	3 cm à direita/ esquerda do ínion	MB ipsilateral	25	2	0,08
Zuchowski (2014)	Respostas reflexas de piscada	<i>Online</i>	42,9	Anódica e catódica	3 cm à direita do ínion	MB direito	35	2	0,057
Block (2013)	Tarefa de adaptação motora	<i>Online</i>	Tempo da realização da tarefa	Anódica	3 cm à direita/ esquerda do ínion	MB ipsilateral	25	2	0,08

Shah (2013)	Tarefa visuomotora	<i>Online</i>	15	Anódica e catódica	3 cm à esquerda do ínion	MB esquerdo	8 (ativo) 35 (ref)	1	0,125 (ativo) 0,028 (ref)
Ferrucci (2013)	Tempo de reação serial	<i>Offline</i>	20	Anódica	2 cm abaixo e 1 cm medial ao processo mastoide	Braço direito	35	2	0,057
Jayaram (2012)	Treino de marcha	<i>Online</i>	15	Anódica e catódica	3 cm à direita/esquerda do ínion	MB ipsilateral	25	2	0,08
Galea (2011)	Tarefa de adaptação motora	<i>Online</i>	15	Anódica	3 cm à direita do ínion	MB direito	25	2	0,08

ETCCc: estimulação transcraniana por corrente contínua cerebelar; min: minutos; cm²: centímetro quadrado; mA: miliampère; mA/cm²: miliampère por centímetro quadrado; MB: músculo bucinador; ref: referência.

Em relação a EMTr-c, um número relativamente menor de evidências estão disponíveis. No entanto, a maior parte delas utilizou protocolos de baixa frequência (1 Hz) e estimulação *offline* (Quadro 3). Torriero e colaboradores (2004) observaram uma piora no aprendizado após aplicação de EMTr cerebelar de 1 Hz no hemisfério esquerdo (TORRIERO *et al.*, 2004). Outro estudo também analisou a influência da EMTr-c de 1 Hz no cerebelo lateral e medial em relação a uma tarefa de acurácia manual. Foi constatado que a estimulação cerebelar medial aumentou a variabilidade das respostas em uma atividade motora manual. Por sua vez, a estimulação do cerebelo lateral não alterou as respostas do teste (THEORET ; HAQUE & PASCUAL-LEONE, 2001).

Dessa forma, apesar de existir um número considerável de estudos com ETCCc e EMTr-c que avaliam funções motoras do cerebelo em saudáveis, as evidências ainda são heterogêneas e inconclusivas. Contudo, é possível apontar mais uma vez para a grande complexidade dessa estrutura nas funções motoras e incitar um olhar de entusiasmo para as respostas modulatórias cerebelares.

Quadro 3 – Protocolos dos estudos que aplicaram estimulação magnética transcraniana cerebelar (EMTc) com desfechos motores em saudáveis.

Autor (ano)	Tarefa motora	Parâmetros da EMTc							
		Realização da atividade	Duração da estimulação (min)	Tipo estimulação	Local da estimulação	Frequência (Hz)	Nº de trens	Nº de pulsos	Intensidade
Monaco (2014)	Respostas reflexas de piscada	<i>Offline</i> (Antes e depois)	0,6	cTBS	1 cm inferior e 3 cm à direita do íonion	50	1	600	80% do LM
Hoffland (2012)	Respostas reflexas de piscada	<i>Offline</i> (Depois)	0,6	cTBS	1 cm inferior e 3 cm à direita do íonion	50	1	600	80% do LM
Colnaghi (2011)	Adaptação sacádica	<i>Offline</i> (Antes)	0,3	cTBS	Vérmis (por neuronavegação)	50	1	300	40-80% da saída do estimulador
Jenkinson (2010)	Adaptação sacádica	<i>Online</i>	2	EMTr	Sobre o íonion	1	1	120	45 ou 55% da saída do estimulador
Torriero (2004)	Tempo de reação serial	<i>Offline</i> (Depois)	10	EMTr	1cm inferior e 3cm à esquerda/direita do íonion	1	1	600	90% do LM
Miall (2004)	Tarefa sequenciada de membro superior	<i>Offline</i> (Antes e depois)	5	EMTr	2cm à direita e 1cm abaixo do íonion	1	1	300	120% do LM
Théoret (2001)	Tarefa sequenciada de membro superior	<i>Offline</i> (Depois)	5	EMTr	1cm inferior e 3cm à esquerda/direita do íonion	1	1	300	90% do LM

EMTc: estimulação magnética cerebelar; min: minutos; Hz: Hertz; Nº: número; EMTr: estimulação magnética transcraniana repetitiva; cTBS: *continuous theta-burst stimulation*; LM: limiar motor.

3.6 Estimulações cerebelares para o equilíbrio

Até o presente momento, ainda são escassos os estudos que aplicaram as estimulações cerebelares não invasivas com o intuito de avaliar os seus efeitos sobre o equilíbrio estático e dinâmico de indivíduos saudáveis (COLNAGHI *et al.*, 2016). Shimizu e colaboradores (1999) aplicaram 10 pulsos subsequentes de EMT cerebelar por 21 dias consecutivos em quatro pacientes com ataxia hereditária. Foi identificado um aumento do fluxo sanguíneo nos hemisférios cerebelares, putâmen e região pontina e melhora em variáveis da marcha desses pacientes, sugerindo que a EMT pode ser uma potencial ferramenta de tratamento para pacientes com marcha atáxica (SHIMIZU *et al.*, 1999).

Apesar da escassez de evidências que investigam os efeitos da modulação cerebelar no equilíbrio, estudos recentes têm se proposto a avaliar os efeitos das estimulações não invasivas em diferentes regiões corticais associadas a outras técnicas modulatórias no controle postural de indivíduos com disfunções neurológicas (DUARTE NDE *et al.*, 2014; KASKI *et al.*, 2014; COSTA-RIBEIRO *et al.*, 2016). No estudo de Costa-Ribeiro e colaboradores (2016) foi observado aumento na velocidade da marcha e redução no tempo de execução do teste de equilíbrio (*Timed up and go*) após a aplicação da ETCC anódica (2 mA, 20 minutos, eletrodos de 35 cm²) sobre a área motora suplementar associada ao treino de marcha em pacientes com doença de Parkinson. Além disso, foi observado que a associação destas técnicas foi capaz de prolongar os efeitos obtidos, mesmo 30 dias após as sessões experimentais (COSTA-RIBEIRO *et al.*, 2016).

Um estudo de relato de caso apresentou o efeito de uma sessão de ETCC anódica no córtex motor primário (2 mA, 20 minutos, eletrodos de 25 cm²) associada a um treino em esteira em um paciente pós-acidente vascular cerebral crônico. Os

resultados revelaram melhora no equilíbrio postural estático testado através de uma análise estabilométrica (DUMONT *et al.*, 2015).

Juntos, esses resultados sugerem que a estabilidade postural pode ser modulada pela aplicação das estimulações não invasivas. Especialmente no caso das estimulações cerebelares, pela escassez de evidências acerca destas modulações sobre a estabilidade postural, faz-se necessário a realização de mais estudos para compreender a influência da modulação cerebelar no equilíbrio. Aplicar primeiramente em indivíduos saudáveis pode subsidiar estudos futuros visando a reabilitação de disfunções neurológicas e em especial, pacientes com distúrbios cerebelares.

4 HIPÓTESES

A presente dissertação foi composta por dois estudos e as suas hipóteses serão apresentadas separadamente.

4.1 Estudo 1

A estimulação transcraniana por corrente contínua cerebelar interfere no equilíbrio estático e dinâmico de indivíduos adultos saudáveis.

4.2 Estudo 2

Em indivíduos saudáveis, as estimulações cerebelares não invasivas excitatórias (ETCCc anódica e ETMr-c de alta frequência) melhoram o aprendizado motor *online* (durante a estimulação) e *offline* (após a estimulação), enquanto que as estimulações inibitórias (ETCCc catódica e EMTr-c de baixa frequência) promovem o efeito contrário.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo geral – estudo 1

Investigar os efeitos polaridade-dependentes da ETCCc aplicada no hemisfério cerebelar no equilíbrio de indivíduos saudáveis.

5.2 Objetivos específicos – estudo 1

Em indivíduos saudáveis, comparar os efeitos da estimulação fictícia (*sham*) aos efeitos da:

- (i) Aplicação da ETCCc anódica e catódica sobre o equilíbrio estático;
- (ii) Aplicação da ETCCc anódica e catódica sobre o equilíbrio dinâmico;
- (iii) Aplicação da ETCCc anódica e catódica em relação aos efeitos adversos.

5.3 Objetivo geral – estudo 2

Verificar os efeitos das estimulações cerebelares não invasivas sobre o aprendizado motor de indivíduos saudáveis.

5.4 Objetivos específicos – estudo 2

Em indivíduos saudáveis, comparar os efeitos da estimulação cerebelar fictícia (*sham*) aos:

- (i) Efeitos sobre o aprendizado motor durante (*online*) a aplicação das estimulações cerebelares não invasivas inibitórias (ETCCc catódica e EMTr-c de baixa frequência);
- (ii) Efeitos sobre o aprendizado motor após (*offline*) a aplicação das estimulações cerebelares não invasivas inibitórias (ETCCc catódica e EMTr-c de baixa frequência);
- (iii) Efeitos sobre o aprendizado motor durante (*online*) a aplicação das estimulações cerebelares não invasivas excitatórias (ETCCc anódica e EMTr-c de alta frequência);
- (iv) Efeitos sobre o aprendizado motor após (*offline*) a aplicação das estimulações cerebelares não invasivas excitatórias (ETCCc anódica e EMTr-c de alta frequência).

6 MÉTODOS

Os detalhes metodológicos dos dois estudos realizados estão descritos a seguir.

6.1 Local e período do estudo

A presente pesquisa foi realizada no Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA), localizado no Departamento de Fisioterapia da UFPE no período de setembro de 2015 a fevereiro de 2016.

6.2 Aspectos éticos

Os estudos foram elaborados considerando as diretrizes da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e conduzidos respeitando a Declaração de Helsinki (1964). Os projetos de pesquisa foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPE (Estudo 1 - CAAE: 0432.0.172.000-11; Estudo 2 – CAAE: 44049715.7.0000.5208). O estudo 2 foi registrado na plataforma *ClinicalTrials.gov* (NCT02559518 – ver Anexo K).

Antes de iniciar a pesquisa, os voluntários foram informados sobre os procedimentos experimentais, objetivos, riscos e benefícios do estudo. Todos os voluntários que decidiram participar do estudo 1 (Apêndice C) e do estudo 2 (Apêndice D) assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

6.3 População/Amostra

A amostra aleatória foi composta por indivíduos saudáveis universitários, recrutados no *campus* da UFPE.

6.4 Delineamento metodológico do estudo 1

Desenho do estudo

Foi realizado um estudo *crossover*, randomizado, controlado e duplo cego para verificar a influência da ETCC cerebelar no equilíbrio estático e dinâmico de indivíduos saudáveis.

Crítérios de elegibilidade

Foram incluídos no estudo: (i) indivíduos saudáveis (autorrelato); (ii) com preferência manual e podal à direita, avaliadas através do inventário de dominância de Edimburgo (OLDFIELD, 1971) e pelo questionamento do membro inferior utilizado para chutar de ambos os sexos, respectivamente; (iii) com idade entre 18 e 30 anos; sem déficit de equilíbrio, avaliado através da versão brasileira da escala de equilíbrio de Berg (SCALZO *et al.*, 2009); (iv) sem uso regular de medicamentos ou substâncias psicoativas, (v) bem como àqueles que não praticavam atividade física regular e sem qualquer agravo a saúde que pudesse interferir na execução do estudo.

Os voluntários foram excluídos quando apresentaram qualquer contraindicação para aplicação da ETCC, tais como: gestação, marcapasso cardíaco, implante metálico no crânio, área de eczema próximo à região de estimulação e histórico de epilepsia ou crise convulsiva (NITSCHKE *et al.*, 2008a).

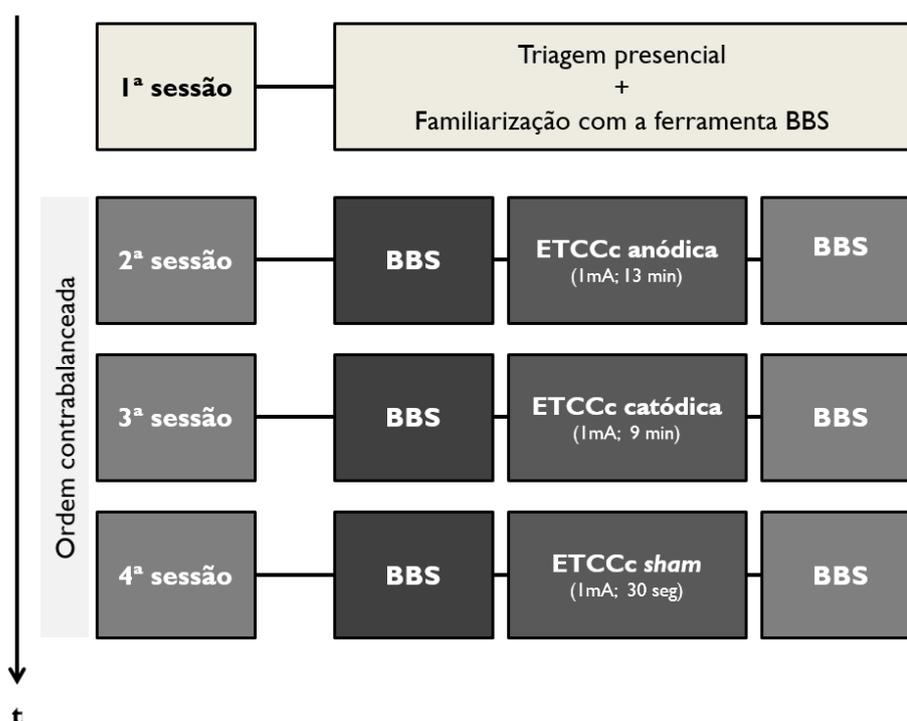
Medida de desfecho

O desfecho de interesse do estudo foi o equilíbrio postural (estático e dinâmico) e como desfecho secundário, foram considerados os efeitos adversos da estimulação.

Procedimentos experimentais

A Figura 8 resume os procedimentos adotados no presente estudo. Os voluntários foram submetidos a quatro sessões experimentais.

Figura 8 - Delineamento metodológico do estudo 1.



BBS: *Balance Biodex System*. ETCCc: estimulação transcraniana por corrente contínua cerebelar. t: tempo.

A primeira sessão compreendeu a triagem presencial, na qual todos os critérios de elegibilidade foram checados. Os indivíduos elegíveis foram submetidos

a um treino de equilíbrio estático e dinâmico através da ferramenta *Biodex Balance System* (Biodex Medical Systems, EUA) com o intuito de familiarizar os voluntários com o instrumento de avaliação.

Nas demais sessões, intervaladas por no mínimo de 48 horas, os voluntários foram submetidos à ETCCc anódica, catódica e *sham* (fictícia) em ordem contrabalanceada. A randomização foi realizada através do site *randomization.com* por um pesquisador não envolvido nos procedimentos experimentais. Além disso, os voluntários e os avaliadores permaneceram cegos quanto ao tipo de estimulação em cada sessão.

Avaliação do equilíbrio estático e dinâmico

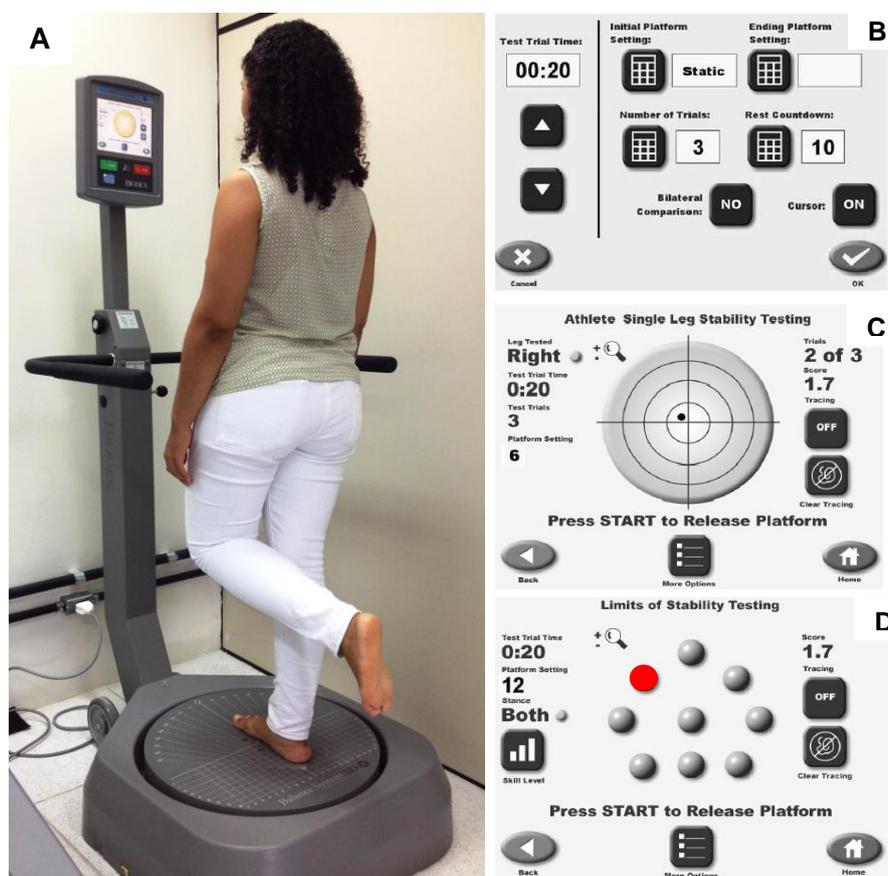
O equilíbrio postural estático e dinâmico foi mensurado através da ferramenta *Biodex Balance System* (BBS), capaz de avaliar componentes da estabilidade postural nos eixos ântero-posterior e látero-lateral em uma plataforma circular que pode oscilar em até 20° em todas as direções no plano horizontal. A plataforma pode ser ajustada em 12 níveis de estabilidade, sendo “1” o nível mais instável e “12”, o mais estável. Durante o teste, é fornecido um *feedback* visual da localização do centro de massa do corpo em relação à plataforma através de um visor acoplado à ferramenta (Figura 9).

No presente estudo, a avaliação do equilíbrio estático e dinâmico foi realizada através de dois testes:

- (i) *Athlete single leg stability* - Neste teste, o equilíbrio estático foi avaliado. A plataforma foi mantida no nível 6 de estabilidade e o voluntário foi solicitado a permanecer o mais estável possível (centro de massa no centro da tela do visor) em apoio unipodálico sobre a plataforma durante 20 segundos. O teste

foi realizado primeiramente com o membro inferior direito (*Right Athlete single leg stability*) e em seguida, com o esquerdo (*Left Athlete single leg stability*).

Figura 9 - Ferramenta *Biodex Balance System* e seu sistema de *feedback* visual.



(A) *Biodex Balance System*, composto por uma plataforma, um visor e braços de suporte. (B) representa a tela de programação do número de repetições, nível de estabilidade da plataforma e tempo de cada repetição para os testes realizados. (C e D) testes utilizados para avaliação no presente estudo. Fonte: adaptado do manual operacional do *Biodex Balance System*.

- (ii) *Limits of stability* - Para a avaliação do equilíbrio dinâmico, a plataforma foi ajustada no nível 12 de estabilidade e o voluntário foi orientado a mover o seu centro de massa (sem retirar os pés da posição inicial) para alcançar um alvo em oito diferentes posições, de acordo com a direção de um ponto de luz vermelha que surgia no visor do BBS.

O BBS oferece diferentes índices de avaliação do equilíbrio após cada teste e no presente estudo foi utilizado o Índice Geral de Estabilidade (IGE) que representa a variação geral em graus do deslocamento do centro de massa na plataforma. Para o teste *Athlete single leg stability*, menores IGE indicam menos instabilidade e, portanto, melhor habilidade em manter o equilíbrio. No entanto, para o *Limits of stability* maiores índices expressam maior estabilidade postural.

Para a realização de todos os testes, os voluntários foram instruídos a se posicionarem na plataforma descalços, não segurarem nas barras de apoio, adotarem uma posição confortável. O posicionamento dos pés foi registrado, através de marcações de coordenadas na plataforma, e mantido em todas as sessões. Além disso, os participantes foram informados sobre a importância do *feedback* visual fornecido pela ferramenta. Na primeira sessão, os voluntários realizaram pelo menos três repetições de cada teste com o objetivo de familiarizar-se com a ferramenta de avaliação. Nas três sessões experimentais subsequentes, o equilíbrio foi avaliado antes e imediatamente após a aplicação da ETCCc.

Estimulação transcraniana por corrente contínua cerebelar

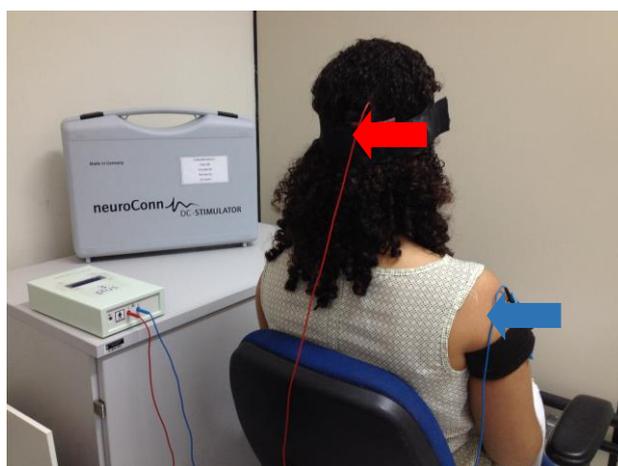
Para a aplicação da ETCCc, foi utilizado um estimulador por corrente contínua (Soterix, USA) conectado a um par de eletrodos de silicone-carbono (25 cm²) envoltos por esponjas embebidas em solução salina. Dependendo da polaridade da sessão (anódica ou catódica), o eletrodo “ativo” foi posicionado na região alvo correspondente ao hemisfério cerebelar direito (3 cm lateralmente ao íonion) enquanto que o eletrodo de “referência” foi aplicado no músculo deltoide direito (POPE & MIALL, 2012).

Para a estimulação anódica, os parâmetros utilizados foram intensidade de corrente de 1 mA e duração de 13 minutos (densidade de corrente: 0,028 mA/cm²).

Na estimulação catódica, a mesma intensidade de corrente foi utilizada, no entanto, a duração foi de nove minutos (densidade de corrente: 0,028 mA/cm²) (Figura 10). Tais protocolos são capazes de alterar a atividade elétrica cortical (NITSCHKE & PAULUS, 2001).

Em relação à ETCCc *sham*, a mesma montagem da ETCCc anódica foi aplicada, porém, a duração da corrente foi de apenas 30 segundos, tempo reportado como insuficiente para promover modulação (NITSCHKE *et al.*, 2008a). Contudo, os voluntários permaneceram com a montagem dos eletrodos por 13 minutos, a fim de preservar o cegamento.

Figura 10 - Protocolo da ETCCc do estudo 1.



Posicionamento dos eletrodos para a estimulação transcraniana por corrente contínua cerebelar. A seta vermelha corresponde ao eletrodo “ativo”, enquanto que a seta azul, ao eletrodo de “referência”. Fonte: o autor.

Ao término de cada sessão, os voluntários responderam ao questionário de efeitos adversos da estimulação (Apêndice E), no qual avalia a presença ou ausência de efeitos adversos durante e/ou após a estimulação além de verificar se esses efeitos estavam relacionados com a estimulação. O questionário engloba os

principais sintomas reportados na literatura por pacientes e voluntários: dor de cabeça, formigamento, prurido, sensação de queimação e hiperemia na região onde os eletrodos foram posicionados, entre outros (BRUNONI *et al.*, 2011).

6.4.1 Processamento e análise dos dados do estudo 1

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva para caracterizar a amostra em relação às variáveis antropométricas, demográficas e clínicas. Medidas de tendência central e dispersão (média e desvio padrão) foram aplicadas para as variáveis quantitativas, enquanto que as variáveis categóricas foram analisadas por meio de frequências e porcentagens. Para avaliar a frequência de efeitos adversos entre as condições de estimulação, o teste qui-quadrado foi realizado.

Os dados do BBS foram processados considerando o escore total de cada teste, fornecido pela ferramenta. O teste *Shapiro-Wilk* foi utilizado para verificar a distribuição normal dos dados.

A análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas (2x3) foi realizada para comparar os efeitos principais em relação ao tempo (antes e após a ETCCc), tipo de estimulação (anódica, catódica e *sham*) bem como a interação entre eles (tempo*tipo de estimulação). O *post hoc t* pareado foi utilizado quando necessário. Além disso, a esfericidade foi verificada pelo teste de *Mauchly* e corrigida por *Greenhouse-Geisser* nas situações onde o $p \leq 0,05$.

O nível de significância foi estabelecido em $\alpha < 5\%$ para todos os testes estatísticos. A análise dos dados foi realizada através do programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, Chicago, Estados Unidos) versão 20.0 para

Windows e os elementos gráficos foram elaborados no *software GraphPad Prism* versão 5.

6.5 Delineamento metodológico do estudo 2

Desenho do estudo

Foi realizado um estudo *crossover*, randomizado, *sham* controlado e duplo cego.

Amostra/Critérios de elegibilidade

Antes de iniciar a pesquisa, uma triagem presencial foi realizada através da ferramenta *online Typeform* a fim de verificar se os voluntários atendiam aos critérios de elegibilidade do presente estudo. Foram considerados como critérios de inclusão: (i) indivíduos saudáveis (autorrelato) e sem histórico de doenças neurológicas e psiquiátricas; (ii) ambos os sexos; (iii) idade entre 18 e 40 anos; (iv) indivíduos destros, avaliados através do inventário de dominância de Edimburgo (OLDFIELD, 1971); (iv) ausência de histórico de lesão osteomioarticular severa nos punhos e dedos e (v) ausência de uso regular de medicamentos ou substâncias psicoativas.

Foram excluídos da pesquisa aqueles que relataram presença de qualquer contraindicação para a aplicação das técnicas de estimulação não invasivas (ETCC e EMT), como gestação, presença de implante metálico na face ou região do crânio, presença de eczema próximo da área de estimulação, utilização de marcapasso cardíaco, histórico de epilepsia e/ou crise convulsiva e instabilidade hemodinâmica.

O cálculo amostral foi realizado utilizando a ferramenta *Sample Size Calculators* idealizado por David Schoenfeld com apoio do *Massachusetts General*

Hospital - Mallinckrodt General Clinical Research Center

(http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample_size/js/js_crossover_quant.html).

O cálculo foi realizado com 10 voluntários e considerou a mínima diferença detectável ($MDD: 1,96 * ErroPadrão * \sqrt{2}$) e o desvio padrão das medidas do desfecho primário. Foi considerada a diferença entre os blocos 5 e 1 do teste de reação serial e a diferença entre antes e depois do teste da escrita para todas as combinações possíveis entre os seis tipos de estimulação. Foi considerado um poder estatístico (β) de 80% e nível de significância (α) de 5%. Os cálculos apontaram para um tamanho amostral de 13 voluntários para todas as combinações.

Medidas de desfecho

O desfecho primário do estudo foi o aprendizado motor (*online* e *offline*). Outros desfechos estudados foram os efeitos adversos das estimulações não invasivas sobre o cerebelo e algumas medidas de controle como: horas e qualidade do sono, além dos níveis de fadiga e atenção.

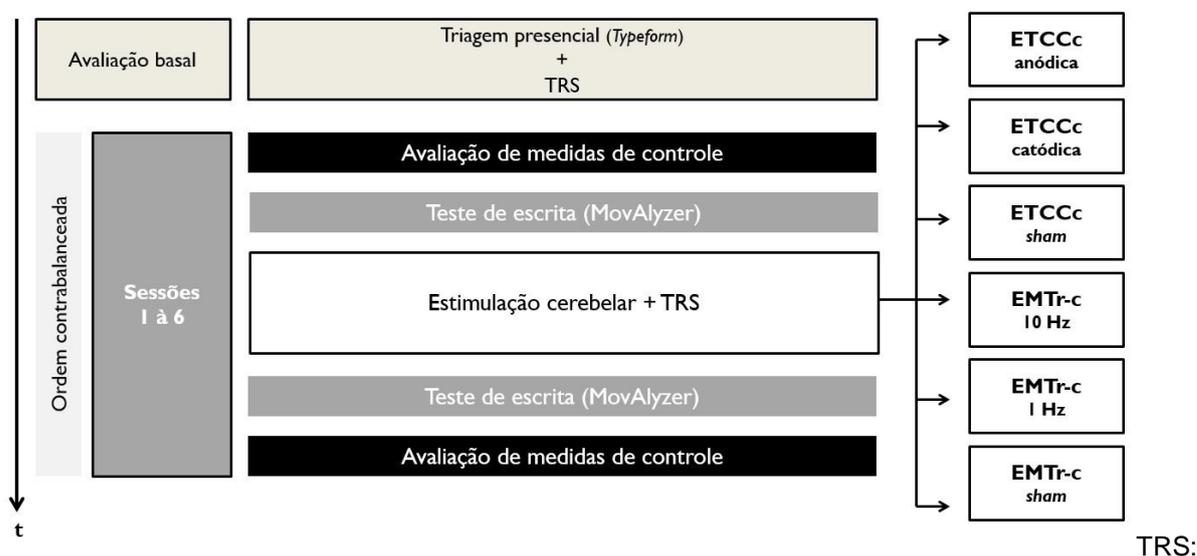
Procedimentos experimentais

Após se enquadrarem aos critérios de elegibilidade e concederem autorização para participar do estudo através do TCLE, os voluntários foram submetidos a uma avaliação basal do aprendizado motor e após um intervalo mínimo de 24 horas, foram iniciadas as seis sessões experimentais.

As sessões foram realizadas uma vez por semana, com intervalo de pelo menos sete dias (período de *washout*) com o propósito de evitar efeitos cumulativos das estimulações cerebelares. A ordem das sessões foi randomizada através do site www.randomization.com e ajustada de modo a permitir que fosse contrabalanceada. Em todas as sessões, os voluntários foram avaliados em relação

às medidas de desfecho. A Figura 11 expressa o delineamento metodológico do estudo.

Figura 11 - Delineamento metodológico do estudo 2.



teste de reação serial; ETCCc: estimulação transcraniana por corrente contínua cerebelar; EMTr-c: estimulação magnética transcraniana repetitiva cerebelar; t: tempo.

Controle de viéses

A fim de minimizar os possíveis viéses presentes neste tipo de ensaio clínico, a randomização e o contrabalanceamento foram realizados por um pesquisador não envolvido nas etapas dos procedimentos experimentais. Os voluntários foram cegos apenas quanto à modalidade de estimulação (inibitória ou excitatória). Além disso, a tabulação de dados e análise estatística foi executada por meio de códigos elaborados pelo mesmo pesquisador que realizou a randomização.

Medidas de avaliação basal

Na triagem presencial (Apêndice F), foram avaliados tanto aspectos sociodemográficos e clínicos quanto os critérios de inclusão e exclusão utilizando uma plataforma *online* (*Typeform*), que permite que o processo de avaliação e coleta de dados através de escalas e questionários seja mais dinâmico e menos enfadonho. Além disso, diminui a chance de perda de dados, uma vez que ficam armazenados em planilhas do *excel* para posterior análise. Para tal objetivo, os voluntários foram solicitados a responder os seguintes testes:

(i) *Inventário de dominância de Edimburgo*

O inventário é constituído por 10 questões sobre preferência manual na realização de 10 atividades motoras executadas normalmente pela maioria das pessoas, como escrever, desenhar ou abrir uma caixa. O inventário apresenta escore de 100 pontos positivos ou negativos e são considerados valores positivos para a mão direita e negativos para a mão esquerda. Foi atribuída a pontuação de +10 pontos, caso o voluntário realizasse a atividade exclusivamente com a mão direita e de -10 pontos caso fosse realizada exclusivamente com a mão esquerda.

Para atividades realizadas com as duas mãos, foram atribuídos +5 pontos para direita e -5 para esquerda. O somatório dos pontos representa o índice de preferência manual, que deverá ser > 70 se a dominância for à direita e ≤ -70 se a dominância manual for à esquerda (OLDFIELD, 1971; BAUMER *et al.*, 2007).

(ii) *Adult Self Report*

Validado para a população brasileira, o questionário tem como objetivo avaliar a presença de indícios do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). O questionário é composto por 18 sentenças, nove analisam sinais de déficit de

atenção, e nove, a presença de hiperatividade. O voluntário apontou em cada sentença se o que lhe foi questionado ocorre: (i) nunca, (ii) raramente, (iii) algumas vezes, (iv) frequentemente e (v) muito frequentemente (MATTOS *et al.*, 2006). No presente estudo, o questionário foi utilizado apenas com fins de caracterização da amostra.

(iii) Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD)

Tal escala foi desenvolvida com o intuito de avaliar estados de depressão e ansiedade em ambiente ambulatorial médico-hospitalar (ZIGMOND & SNAITH, 1983). Validada para a população brasileira (BOTEGA *et al.*, 1995), a escala é autoaplicável e composta por 14 itens, dividida em subescalas para depressão e ansiedade com sete itens cada. As respostas variam de 0 (sem comprometimento) à 3 (maior comprometimento) e apesar do tempo reduzido necessário para a sua aplicação (cerca de 5 minutos), apresenta especificidade e sensibilidade similar à escalas com maior número de itens (BJELLAND *et al.*, 2002).

Medidas de desfecho primário

Para avaliar o aprendizado motor (desfecho primário), dois testes distintos foram utilizados: o teste de reação serial e o teste de escrita. O primeiro foi realizado durante a aplicação das estimulações cerebelares e, portanto, considerado um teste *online*. Enquanto o último, foi realizado antes e após cada estimulação cerebelar, sendo este um teste *offline*.

(i) Teste de Reação Serial

O teste de reação serial (TRS) foi aplicado para verificar as modificações no aprendizado motor durante a aplicação das estimulações cerebelares (*online*). Este teste trata-se de uma variação do desenvolvido por Nissen Bullemer e Willingham

(NISSEN & BULLEMER, 1987; EXNER ; WENIGER & IRLE, 2001) e foi utilizado para avaliar o aprendizado motor implícito. O TRS foi realizado antes da primeira sessão com o intuito de familiarizar os voluntários com o teste e durante cada estimulação cerebelar nas sessões experimentais.

O TRS foi executado através de um *software* capaz de fornecer estímulos visuais (em forma de estrela) em quatro diferentes posições na tela do computador (distância média da tela: 58 cm), dispondo de estímulos em ordens aleatórias e sequenciadas. Os voluntários foram instruídos a realizar o teste com a mão esquerda e pressionar, o mais rapidamente possível, a tecla correspondente ao estímulo visual com um dedo pré-determinado (tecla Z ou X para o dedo mínimo; tecla D ou F para o anelar; tecla G ou H para o dedo médio e tecla N ou M para o dedo indicador). No entanto, os participantes não tinham conhecimento prévio sobre a ordem de aparição das sequências.

O teste foi composto por oito blocos, cada um contendo 120 estímulos. Após o voluntário pressionar a tecla correta, o estímulo visual desaparecia e o próximo estímulo era apresentado após 500 ms. Os blocos 1 e 6 possuíam a sequência dos 120 estímulos em ordem aleatória, enquanto que os demais blocos, em ordem sequenciada.

No TRS, o aprendizado motor pode ser medido através da alteração do desempenho entre os blocos aleatórios e sequenciados (ROBERTSON, 2007; ABRAHAMSE *et al.*, 2012). Considerando que a sequência realizada nos blocos 2 a 5 é a mesma, espera-se que haja melhora no desempenho motor devido à aprendizagem implícita da sequência, sendo o bloco 5 com o menor tempo de execução. Dessa forma, deve ocorrer um aumento no tempo de reação no bloco aleatório 6 e novamente uma diminuição no tempo ao realizar o bloco 7 e 8, nos

quais contêm a sequência já aprendida (NITSCHE *et al.*, 2003b). Além disso, também é possível avaliar o número de erros por bloco, medida de acurácia do movimento.

(ii) *Teste de Escrita*

O teste de escrita foi usado para avaliar o aprendizado motor antes e após a aplicação das estimulações cerebelares (*offline*). Para o teste, os voluntários foram instruídos a escrever um conjunto de palavras com a mão não dominante (mão esquerda) utilizando uma caneta específica (*Stylus Digitalizador, Sony*) em um *tablet* (*Ultrabook / tablet Sony Vaio*) equipado com um *software* de análise de movimentos (*MovAlyzer, EUA*).

Antes de iniciar o teste, os voluntários foram instruídos a tocar no *tablet* apenas com a ponta da caneta, escolher o tipo de letra (cursiva ou de forma) e manter este padrão durante todas as sessões. Por fim, os voluntários foram advertidos a não retirar a caneta do *tablet* por mais de 2 segundos durante a escrita, caso contrário, a palavra deveria ser reescrita. Após as informações sobre o teste, a tarefa foi realizada espontaneamente pelo voluntário (Figura 12), sem qualquer influência de instruções durante a escrita.

Em cada sessão foi solicitado que o voluntário escrevesse seis palavras, duas com quatro letras, duas com seis letras e duas com oito letras. Embora o teste apresentasse sequências de palavras distintas entre as sessões, o grau de dificuldade foi mantido. A lista de palavras (FOERSTER *et al.*, 2013) para cada sessão foi a seguinte:

Sessão 1: casa / bala / cebola / batata / sabonete / cachorro

Sessão 2: roda / pato / tomate / goiaba / elefante / melancia

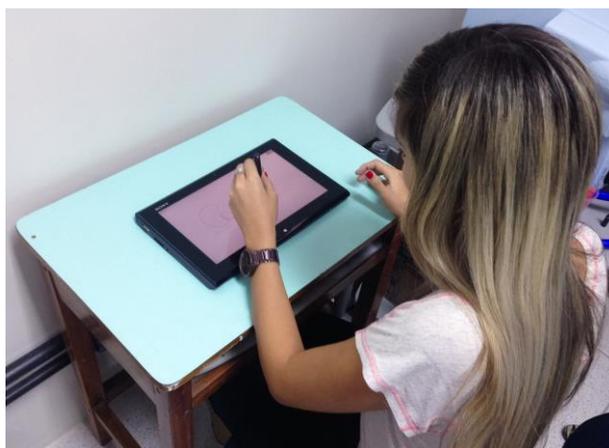
Sessão 3: rede / bela / sapato / gaiola / biologia / serpente

Sessão 4: dado / capa / banana / canela / cachimbo / elegante

Sessão 5: dedo / papa / semana / tabela / malandro / biscoito

Sessão 6: mapa / cedo / pepino / escada / caramelo / elevador

Figura 12 - Teste de escrita.



Posicionamento do voluntário para realizar o teste de escrita com a mão não dominante no *tablet* equipado com *software* de análise do movimento. Fonte: o autor.

Dois componentes capazes de mensurar a melhora do aprendizado motor foram computados e avaliados no *MovAlyzer*:

- (i) Duração total da escrita: definida como o intervalo de tempo (segundos) necessário para escrever a sequência das seis palavras.
- (ii) Disfluência: é uma medida de precisão do movimento, calculada pela razão da duração total da escrita e a quantidade de seguimentos utilizados pelo voluntário para escrever cada palavra. Quanto menor o escore, menor a disfluência e, portanto, melhor a precisão do movimento.

Para cada componente, médias individuais foram calculadas antes e após cada sessão de estimulação cerebelar.

Sessões de estimulações cerebelares não invasivas

Durante as seis sessões experimentais, os voluntários receberam as estimulações cerebelares (ETCCc e EMTr-c) durante a realização do TRS. Esses procedimentos estão apresentados na Figura 13.

Figura 13 - Sessões de estimulação cerebelar não invasiva durante o TRS.



Durante a realização do teste de reação serial, os voluntários foram submetidos à ETCCc (A) e EMTr-c (B) ao longo das sessões experimentais. (C) representação do protocolo de EMTr-c fictícia (*sham*).
Legenda: TRS – tempo de reação serial. Fonte: o autor.

(i) *ETCC cerebelar*

Durante as sessões experimentais, os voluntários foram submetidos à ETCCc ativa ou fictícia (*sham*). A ETCC cerebelar ativa (catódica e anódica), consistiu na aplicação de microcorrente elétrica de forma contínua sobre o couro cabeludo através de um estimulador de corrente direta (*NeuroConn Plus*, Alemanha) e um par de eletrodos. Os eletrodos de silicone e carbono utilizados tiveram dimensões de 5x5cm e 5x7cm e foram envoltos por esponjas umedecidas em solução salina.

Para a aplicação da ETCCc ativa, um eletrodo (5x5cm) foi posicionado na região alvo ou de interesse, correspondente ao hemisfério cerebelar esquerdo, localizado 3 cm lateralmente ao ínton (*GALEA et al.*, 2009) e o outro eletrodo (5x7cm), sobre o músculo deltoide do membro direito (*FERRUCCI et al.*, 2013). Para a ETCCc catódica ou inibitória, o cátodo foi posicionado na região alvo, enquanto que para a ETCCc anódica ou excitatória, o ânodo foi o eletrodo localizado na região de interesse.

A intensidade de corrente utilizada foi de 2 mA, com rampa de subida e descida de 10 segundos e duração da estimulação de 20 minutos (*FERRUCCI et al.*, 2013). A densidade de corrente foi de 0,08 mA/cm² para o eletrodo posicionado no cerebelo e, 0,057 mA/cm² para o eletrodo no músculo deltoide. Na estimulação *sham*, foi utilizada a mesma montagem da estimulação anódica e intensidade de corrente de 2 mA, no entanto, com duração de 30 segundos, tempo insuficiente para modular áreas cerebrais (*NITSCHKE et al.*, 2008b), porém, capaz de mimetizar as sensações iniciais da estimulação ativa.

Ao completar 30 segundos de estimulação, o aparelho foi desligado automaticamente, todavia o indivíduo permaneceu com a montagem dos eletrodos por 20 minutos. Ao término de cada estimulação, os voluntários responderam o

questionário sobre efeitos adversos da aplicação da ETCC (Apêndice E), no qual inclui dor de cabeça, sonolência, formigamento, entre outros (BRUNONI *et al.*, 2011).

(ii) *Sessões de ETMr-c*

Antes de iniciar a sessão de EMTr-c, o limiar motor de repouso (LMR) foi mensurado. Os voluntários foram instruídos a sentar em uma cadeira, buscar uma posição confortável e permanecer com os membros em repouso. Uma bobina em forma de “8” conectada ao estimulador magnético (Magstim Rapid², Reino Unido) foi posicionada no córtex motor primário direito (M1) de acordo com o sistema 10-20 de marcação (KLEM *et al.*, 1999).

A área de representação cortical (*hotspot*) do músculo primeiro interósseo dorsal (PID) da mão esquerda foi eleita como região alvo a ser avaliada. O *hotspot* é considerado a área na qual são gerados potenciais evocados motores (PEM) de maior amplitude, avaliados através de eletromiógrafo. Após a identificação do *hotspot*, foi mensurado o LMR, considerado a menor intensidade de saída do estimulador magnético, capaz de gerar ao menos cinco abalos musculares identificáveis visualmente, em 10 tentativas (ROSSINI *et al.*, 2015).

Para EMTr-c, o voluntário foi posicionado em uma cadeira em frente à tela do computador com o TRS (aquisição *online*) sempre à mesma distância em todas as sessões. A bobina em forma de “8” foi posicionada no hemisfério cerebelar esquerdo (3 cm lateralmente ao ínon) tangencialmente ao escalpo e apontada para cima, dessa forma a corrente da bobina foi direcionada para cima e induziu uma corrente descendente para o córtex cerebelar (UGAWA *et al.*, 1995).

Os parâmetros utilizados estão de acordo com os limites de segurança recomendados (WASSERMANN, 1998) e foram adaptados de estudos prévios para realizar a aquisição *online* do TRS: (i) EMTr-c de alta frequência: 10 Hz, 110% do LMR, 33 trens, 50 estímulos por trem e 25 segundos de intervalo interestímulo, 1650 estímulos (LANGGUTH *et al.*, 2008); (ii) EMTr-c de baixa frequência: 1 Hz, 110% do LMR, 1000 estímulos (1 trem) (TORRIERO *et al.*, 2004; AVANZINO *et al.*, 2015).

Para a aplicação da EMTr-c *sham* foram empregados os mesmos posicionamentos do voluntário e da bobina das sessões de EMTr-c de baixa frequência, no entanto, a estimulação foi realizada com duas bobinas. Uma bobina conectada ao estimulador foi posicionada em um suporte próximo ao voluntário, mas não visível, de modo que o som característico da estimulação fosse audível. Outra bobina similar, desconectada do estimulador, foi posicionada sobre o hemisfério cerebelar esquerdo.

Após a aplicação de todas as sessões com EMTr-c, foi avaliado se os voluntários experimentaram algum efeito adverso como dor de cabeça, contrações reflexas do músculo trapézio superior, dor no couro cabeludo, entre outros.

Avaliação de medidas de controle

As horas e a qualidade do sono da noite anterior à coleta, os níveis de fadiga e atenção foram mensurados por sua influência no desempenho das tarefas requeridas durante as sessões experimentais. Estas medidas foram mensuradas através de escalas analógicas graduadas de 0 a 10, nas quais “0” representou péssima qualidade do sono, o mínimo de fadiga ou atenção possível e “10”, melhor qualidade do sono, o máximo de fadiga ou atenção. Essa avaliação foi realizada no

início de cada sessão (para as variáveis relacionadas ao sono), além de antes e após as estimulações (níveis de fadiga e atenção).

6.5.1 Processamento e análise dos dados do estudo 2

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva com o intuito de caracterizar a amostra em relação às variáveis antropométricas, demográficas e clínicas. Medidas de tendência central e dispersão (média e desvio padrão) foram aplicadas para as variáveis quantitativas, enquanto que as variáveis categóricas foram analisadas por meio de frequências e porcentagens. O teste de *Shapiro-Wilk* foi aplicado para verificar a distribuição normal dos dados.

Para a análise do tempo e os erros do TRS, foi realizada uma ANOVA (6x8) considerando as seis condições de estimulação (ETCCc anódica, ETCCc catódica, ETCCc *sham*, EMTr-c 10 Hz, EMTr-c 1 Hz, EMTr-c *sham*) e os blocos (1 a 8) como fatores “intra sujeitos”. O teste t pareado foi realizado como *post hoc*, considerando as diferenças entre os blocos 5-1 (fase de aquisição) e 7-6 (fase de evocação).

As variáveis do teste de escrita foram analisadas utilizando os dados brutos. Foi realizada uma ANOVA de medidas repetidas (6x2), considerando o tempo (antes e depois da estimulação) e as seis condições de estimulação como fatores “intra sujeitos”. O teste t pareado foi realizado como *post hoc*.

As medidas de controle horas e qualidade do sono foram analisadas através da ANOVA *one-way* e o nível de fadiga e atenção, através da ANOVA de medidas repetidas (6x2) considerando as seis condições de estimulação e o tempo (antes e depois) como fatores “intra-sujeitos”.

Na ANOVA de medidas repetidas, o teste de *Mauchly* de esfericidade foi verificado e correção de *Greenhouse-Geiser* foi aplicada quando necessário. Todas as análises foram feitas seguindo o princípio de intenção de tratar (LIU-SEIFERT *et al.*, 2010) e utilizando o programa SPSS para Windows (versão 20.0, SPSS, Chicago, IL). No entanto, os elementos gráficos foram construídos com o *software GraphPad Prism* versão 5. O nível de significância adotado foi de $\alpha < 0,05$.

7 RESULTADOS

Os resultados dos estudos são apresentados em forma de dois artigos originais:

7.1 Artigo Original 1 – *Polarity-dependent effects of cerebellar transcranial direct current stimulation on postural balance of healthy individuals*

Este artigo (Apêndice A) foi elaborado segundo os objetivos, delineamento metodológico e resultados do estudo 1 dessa dissertação e foi submetido à revista *The Cerebellum* (fator de impacto: 2.75).

7.2 Artigo Original 2 – Efeitos das estimulações cerebelares não invasivas no aprendizado motor de indivíduos saudáveis

Este artigo (Apêndice B) foi elaborado segundo os objetivos, delineamento metodológico e resultados do estudo 2 dessa dissertação e será submetido à Revista Brasileira de Fisioterapia (fator de impacto: 0.94).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados da presente dissertação é possível afirmar que as estimulações cerebelares não invasivas são capazes de modular funções do cerebelo. Este é o primeiro estudo a aplicar e comparar os efeitos de várias modalidades de neuromodulação cerebelar e suas repercussões em funções motoras importantes para o processo de reabilitação, como o aprendizado motor e equilíbrio.

Os achados da dissertação também destacam que os efeitos adversos causados pelas estimulações, sendo mais frequentes na aplicação da estimulação magnética repetitiva cerebelar, necessitam ser ponderados. Em relação a estimulação transcraniana por corrente contínua cerebelar, o único efeito severo foi a lesão cutânea abaixo do eletrodo. Ressalta-se a importância de expor com transparência os efeitos adversos decorrentes das estimulações cerebelares para guiar estudos futuros.

Com relação ao aprendizado motor, sugere-se que a aplicação da estimulação magnética transcraniana sobre o cerebelo melhora o aprendizado motor *online* e *offline* independente da frequência de estimulação utilizada. A estimulação elétrica no cerebelo também parece interferir no aprendizado *online* e *offline*, no entanto, seus efeitos são dependentes da polaridade. Enquanto a ETCCc catódica melhora o aprendizado *online* (aquisição e evocação), a ETCCc anódica melhora o *offline*. Tal efeito polaridade-dependente da ETCCc também foi observado sobre o equilíbrio de indivíduos saudáveis. A ETCCc catódica, mas não a anódica, prejudicou o equilíbrio estático dos voluntários saudáveis.

Propõe-se que os próximos estudos apresentem efeitos cumulativos das sessões com o intuito de guiar a prática clínica tanto em saudáveis quanto em pacientes neurológicos e assim, avançar no conhecimento e aplicação dessas técnicas para a fisioterapia neurofuncional.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAMSE, E. L.; VAN DER LUBBE, R. H.; VERWEY, W. B.; SZUMSKA, I.; JASKOWSKI, P. Redundant sensory information does not enhance sequence learning in the serial reaction time task. **Adv Cogn Psychol**, 8, 2, 109-120, 2012.
- ANTAL, A.; TERNEY, D.; POREISZ, C.; PAULUS, W. Towards unravelling task-related modulations of neuroplastic changes induced in the human motor cortex. **Eur J Neurosci**, 26, 9, 2687-2691, Nov, 2007.
- AVANZINO, L.; BOVE, M.; PELOSIN, E.; OGLIASTRO, C.; LAGRAVINESE, G.; MARTINO, D. The cerebellum predicts the temporal consequences of observed motor acts. **PLoS One**, 10, 2, e0116607, 2015.
- AVILA, E.; VAN DER GEEST, J. N.; KENGNE KAMGA, S.; VERHAGE, M. C.; DONCHIN, O.; FRENS, M. A. Cerebellar transcranial direct current stimulation effects on saccade adaptation. **Neural Plast**, 2015, 968970, 2015.
- BAARBE, J.; YIELDER, P.; DALIGADU, J.; BEHBAHANI, H.; HAAVIK, H.; MURPHY, B. A novel protocol to investigate motor training-induced plasticity and sensorimotor integration in the cerebellum and motor cortex. **J Neurophysiol**, 111, 4, 715-721, Feb, 2014.
- BARKER, A. T.; FREESTON, I. L.; JABINOUS, R.; JARRATT, J. A. Clinical evaluation of conduction time measurements in central motor pathways using magnetic stimulation of human brain. **Lancet**, 1, 8493, 1325-1326, Jun 7, 1986.
- BARKER, A. T.; JALINOUS, R.; FREESTON, I. L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. **Lancet**, 1, 8437, 1106-1107, May 11, 1985.
- BARLOW, J. **Cerebellum and Adaptive Control**. Cambridge University Press, 2002.
- BASTANI, A.; JABERZADEH, S. a-tDCS differential modulation of corticospinal excitability: the effects of electrode size. **Brain Stimul**, 6, 6, 932-937, Nov, 2013.
- BASTIAN, A. J. Learning to predict the future: the cerebellum adapts feedforward movement control. **Curr Opin Neurobiol**, 16, 6, 645-649, Dec, 2006.
- BAUMER, T.; DAMMANN, E.; BOCK, F.; KLOPPEL, S.; SIEBNER, H. R.; MUNCHAU, A. Laterality of interhemispheric inhibition depends on handedness. **Exp Brain Res**, 180, 2, 195-203, Jun, 2007.
- BERARDELLI, A.; ABBRUZZESE, G.; CHEN, R.; ORTH, M.; RIDDING, M. C.; STINEAR, C.; SUPPA, A.; TROMPETTO, C.; THOMPSON, P. D. Consensus paper on short-interval intracortical inhibition and other transcranial magnetic stimulation intracortical paradigms in movement disorders. **Brain Stimul**, 1, 3, 183-191, Jul, 2008.
- BHOLA, R.; KINSELLA, E.; GIFFIN, N.; LIPSCOMBE, S.; AHMED, F.; WEATHERALL, M.; GOADSBY, P. J. Single-pulse transcranial magnetic stimulation (sTMS) for the acute treatment of migraine: evaluation of outcome data for the UK post market pilot program. **J Headache Pain**, 16, 535, Dec, 2015.
- BIKSON, M.; GROSSMAN, P.; THOMAS, C.; ZANNOU, A. L.; JIANG, J.; ADNAN, T.; MOURDOUKOUTAS, A. P.; KRONBERG, G.; TRUONG, D.; BOGGIO, P. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. **Brain Stimulation**, 2016.
- BINDMAN, L. J.; LIPPOLD, O. C.; REDFEARN, J. W. The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) during Current Flow and (2) in

- the Production of Long-Lasting after-Effects. **J Physiol**, 172, 369-382, Aug, 1964.
- BJELLAND, I.; DAHL, A. A.; HAUG, T. T.; NECKELMANN, D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. **J Psychosom Res**, 52, 2, 69-77, Feb, 2002.
- BOCCI, T.; SANTARCANGELO, E.; VANNINI, B.; TORZINI, A.; CARLI, G.; FERRUCCI, R.; PRIORI, A.; VALERIANI, M.; SARTUCCI, F. Cerebellar direct current stimulation modulates pain perception in humans. **Restor Neurol Neurosci**, 33, 5, 597-609, 2015.
- BOGGIO, P. S.; FERRUCCI, R.; RIGONATTI, S. P.; COVRE, P.; NITSCHKE, M.; PASCUAL-LEONE, A.; FREGNI, F. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. **J Neurol Sci**, 249, 1, 31-38, Nov 1, 2006.
- BOLOGNINI, N.; VALLAR, G.; CASATI, C.; LATIF, L. A.; EL-NAZER, R.; WILLIAMS, J.; BANCO, E.; MACEA, D. D.; TESIO, L.; CHESSA, C.; FREGNI, F. Neurophysiological and behavioral effects of tDCS combined with constraint-induced movement therapy in poststroke patients. **Neurorehabil Neural Repair**, 25, 9, 819-829, Nov-Dec, 2011.
- BOTEGA, N. J.; BIO, M. R.; ZOMIGNANI, M. A.; GARCIA, C., JR.; PEREIRA, W. A. [Mood disorders among inpatients in ambulatory and validation of the anxiety and depression scale HAD]. **Rev Saude Publica**, 29, 5, 355-363, Oct, 1995.
- BRUNONI, A. R.; AMADERA, J.; BERBEL, B.; VOLZ, M. S.; RIZZERIO, B. G.; FREGNI, F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. **Int J Neuropsychopharmacol**, 14, 8, 1133-1145, Sep, 2011.
- BRUNONI, A. R.; NITSCHKE, M. A.; BOLOGNINI, N.; BIKSON, M.; WAGNER, T.; MERABET, L.; EDWARDS, D. J.; VALERO-CABRE, A.; ROTENBERG, A.; PASCUAL-LEONE, A.; FERRUCCI, R.; PRIORI, A.; BOGGIO, P. S.; FREGNI, F. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. **Brain Stimul**, 5, 3, 175-195, Jul, 2012.
- CANTARERO, G.; SPAMPINATO, D.; REIS, J.; AJAGBE, L.; THOMPSON, T.; KULKARNI, K.; CELNIK, P. Cerebellar direct current stimulation enhances on-line motor skill acquisition through an effect on accuracy. **J Neurosci**, 35, 7, 3285-3290, Feb 18, 2015.
- CELNIK, P. Understanding and modulating motor learning with cerebellar stimulation. **Cerebellum**, 14, 2, 171-174, Apr, 2015.
- CHAMBERS, W. W.; SPRAGUE, J. M. Functional localization in the cerebellum. I. Organization in longitudinal cortico-nuclear zones and their contribution to the control of posture, both extrapyramidal and pyramidal. **J Comp Neurol**, 103, 1, 105-129, Aug, 1955.
- CHOU, Y. H.; HICKEY, P. T.; SUNDMAN, M.; SONG, A. W.; CHEN, N. K. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor symptoms in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Neurol**, 72, 4, 432-440, Apr, 2015.
- COGIAMANIAN, F.; VERGARI, M.; PULECCHI, F.; MARCEGLIA, S.; PRIORI, A. Effect of spinal transcutaneous direct current stimulation on somatosensory evoked potentials in humans. **Clin Neurophysiol**, 119, 11, 2636-2640, Nov, 2008.

- COHEN, L. G.; BRASIL-NETO, J. P.; PASCUAL-LEONE, A.; HALLETT, M. Plasticity of cortical motor output organization following deafferentation, cerebral lesions, and skill acquisition. **Adv Neurol**, 63, 187-200, 1993.
- COLLINGRIDGE, G. L.; PEINEAU, S.; HOWLAND, J. G.; WANG, Y. T. Long-term depression in the CNS. **Nat Rev Neurosci**, 11, 7, 459-473, Jul, 2010.
- COLNAGHI, S.; HONEINE, J. L.; SOZZI, S.; SCHIEPPATI, M. Body Sway Increases After Functional Inactivation of the Cerebellar Vermis by cTBS. **Cerebellum**, Jan 16, 2016.
- COLNAGHI, S.; RAMAT, S.; D'ANGELO, E.; CORTESE, A.; BELTRAMI, G.; MOGLIA, A.; VERSINO, M. theta-burst stimulation of the cerebellum interferes with internal representations of sensory-motor information related to eye movements in humans. **Cerebellum**, 10, 4, 711-719, Dec, 2011.
- CONFORTO, A. B.; MARIE, S. K.; COHEN, L. G.; SCAFF, M. [Transcranial magnetic stimulation]. **Arq Neuropsiquiatr**, 61, 1, 146-152, Mar, 2003.
- COSTA-RIBEIRO, A.; MAUX, A.; BOSFORD, T.; AOKI, Y.; CASTRO, R.; BALTAR, A.; SHIRAHIGE, L.; FILHO, A. M.; NITSCHKE, M. A.; MONTE-SILVA, K. Transcranial direct current stimulation associated with gait training in Parkinson's disease: A pilot randomized clinical trial. **Dev Neurorehabil**, 1-8, Feb 10, 2016.
- D'ANGELO, E.; CASALI, S. Seeking a unified framework for cerebellar function and dysfunction: from circuit operations to cognition. **Front Neural Circuits**, 6, 116, 2012.
- DASKALAKIS, Z. J.; PARADISO, G. O.; CHRISTENSEN, B. K.; FITZGERALD, P. B.; GUNRAJ, C.; CHEN, R. Exploring the connectivity between the cerebellum and motor cortex in humans. **J Physiol**, 557, Pt 2, 689-700, Jun 1, 2004.
- DAUBNEY, M. E.; CULHAM, E. G. Lower-extremity muscle force and balance performance in adults aged 65 years and older. **Physical therapy**, 79, 12, 1177-1185, 1999.
- DAYAN, E.; COHEN, L. G. Neuroplasticity subserving motor skill learning. **Neuron**, 72, 3, 443-454, Nov 3, 2011.
- DELL'OSSO, B.; CINNANTE, C.; DI GIORGIO, A.; CREMASCHI, L.; PALAZZO, M. C.; CRISTOFFANINI, M.; FAZIO, L.; DOBREA, C.; AVIGNONE, S.; TRIULZI, F.; BERTOLINO, A.; ALTAMURA, A. C. Altered prefrontal cortex activity during working memory task in Bipolar Disorder: A functional Magnetic Resonance Imaging study in euthymic bipolar I and II patients. **J Affect Disord**, 184, 116-122, Sep 15, 2015.
- DENG, Z. D.; LISANBY, S. H.; PETERCHEV, A. V. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. **Brain Stimul**, 6, 1, 1-13, Jan, 2013.
- DI LAZZARO, V.; OLIVIERO, A.; PROFICE, P.; SATURNO, E.; PILATO, F.; INSOLA, A.; MAZZONE, P.; TONALI, P.; ROTHWELL, J. C. Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, 109, 5, 397-401, Oct, 1998.
- DI LAZZARO, V.; PROFICE, P.; RANIERI, F.; CAPONE, F.; DILEONE, M.; OLIVIERO, A.; PILATO, F. I-wave origin and modulation. **Brain Stimul**, 5, 4, 512-525, Oct, 2012.
- DI LAZZARO, V.; ZIEMANN, U. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex. **Front Neural Circuits**, 7, 18, 2013.

- DOLAN, R. J.; BENCH, C. J.; LIDDLE, P. F.; FRISTON, K. J.; FRITH, C. D.; GRASBY, P. M.; FRACKOWIAK, R. S. Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in the major psychoses; symptom or disease specificity? **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 56, 12, 1290-1294, Dec, 1993.
- DUARTE NDE, A.; GRECCO, L. A.; GALLI, M.; FREGNI, F.; OLIVEIRA, C. S. Effect of transcranial direct-current stimulation combined with treadmill training on balance and functional performance in children with cerebral palsy: a double-blind randomized controlled trial. **PLoS One**, 9, 8, e105777, 2014.
- DUMONT, A. J.; ARAUJO, M. C.; LAZZARI, R. D.; SANTOS, C. A.; CARVALHO, D. B.; FRANCO DE MOURA, R. C.; FERREIRA, L. A.; GALLI, M.; OLIVEIRA, C. S. Effects of a single session of transcranial direct current stimulation on static balance in a patient with hemiparesis: a case study. **J Phys Ther Sci**, 27, 3, 955-958, Mar, 2015.
- DUTTA, A.; LAHIRI, U.; DAS, A.; NITSCHKE, M. A.; GUIRAUD, D. Post-stroke balance rehabilitation under multi-level electrotherapy: a conceptual review. **Front Neurosci**, 8, 403, 2014.
- EXNER, C.; WENIGER, G.; IRLE, E. Implicit and explicit memory after focal thalamic lesions. **Neurology**, 57, 11, 2054-2063, Dec 11, 2001.
- FATEMI-ARDEKANI, A. Transcranial magnetic stimulation: physics, electrophysiology, and applications. **Crit Rev Biomed Eng**, 36, 5-6, 375-412, 2008.
- FERRUCCI, R.; BRUNONI, A. R.; PARAZZINI, M.; VERGARI, M.; ROSSI, E.; FUMAGALLI, M.; MAMELI, F.; ROSA, M.; GIANNICOLA, G.; ZAGO, S.; PRIORI, A. Modulating human procedural learning by cerebellar transcranial direct current stimulation. **Cerebellum**, 12, 4, 485-492, Aug, 2013.
- FERRUCCI, R.; CORTESE, F.; BIANCHI, M.; PITTERA, D.; TURRONE, R.; BOCCI, T.; BORRONI, B.; VERGARI, M.; COGIAMANIAN, F.; ARDOLINO, G.; DI FONZO, A.; PADOVANI, A.; PRIORI, A. Cerebellar and Motor Cortical Transcranial Stimulation Decrease Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease. **Cerebellum**, 15, 1, 43-47, Feb, 2016.
- FERRUCCI, R.; CORTESE, F.; PRIORI, A. Cerebellar tDCS: how to do it. **Cerebellum**, 14, 1, 27-30, Feb, 2015.
- FERRUCCI, R.; MARCEGLIA, S.; VERGARI, M.; COGIAMANIAN, F.; MRAKIC-SPOSTA, S.; MAMELI, F.; ZAGO, S.; BARBIERI, S.; PRIORI, A. Cerebellar transcranial direct current stimulation impairs the practice-dependent proficiency increase in working memory. **J Cogn Neurosci**, 20, 9, 1687-1697, Sep, 2008.
- FERRUCCI, R.; PRIORI, A. Transcranial cerebellar direct current stimulation (tcDCS): motor control, cognition, learning and emotions. **Neuroimage**, 85 Pt 3, 918-923, Jan 15, 2014.
- FERTONANI, A.; MINIUSI, C. Transcranial Electrical Stimulation: What We Know and Do Not Know About Mechanisms. **Neuroscientist**, Feb 12, 2016.
- FIERRO, B.; GIGLIA, G.; PALERMO, A.; PECORARO, C.; SCALIA, S.; BRIGHINA, F. Modulatory effects of 1 Hz rTMS over the cerebellum on motor cortex excitability. **Exp Brain Res**, 176, 3, 440-447, Jan, 2007.
- FOERSTER, A.; ROCHA, S.; WIESIOLEK, C.; CHAGAS, A. P.; MACHADO, G.; SILVA, E.; FREGNI, F.; MONTE-SILVA, K. Site-specific effects of mental practice combined with transcranial direct current stimulation on motor learning. **Eur J Neurosci**, 37, 5, 786-794, Mar, 2013.

- FREGNI, F.; BOGGIO, P.; BRUNONI, A. Neuromodulação terapêutica. **São Paulo: Sarvier**, 3, 2012.
- FREGNI, F.; BOGGIO, P. S.; NITSCHKE, M.; BERMPOHL, F.; ANTAL, A.; FEREDOES, E.; MARCOLIN, M. A.; RIGONATTI, S. P.; SILVA, M. T.; PAULUS, W.; PASCUAL-LEONE, A. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. **Exp Brain Res**, 166, 1, 23-30, Sep, 2005.
- FRICKE, K.; SEEGER, A. A.; THIRUGNANASAMBANDAM, N.; PAULUS, W.; NITSCHKE, M. A.; ROTHWELL, J. C. Time course of the induction of homeostatic plasticity generated by repeated transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. **J Neurophysiol**, 105, 3, 1141-1149, Mar, 2011.
- GALEA, J. M.; JAYARAM, G.; AJAGBE, L.; CELNIK, P. Modulation of cerebellar excitability by polarity-specific noninvasive direct current stimulation. **J Neurosci**, 29, 28, 9115-9122, Jul 15, 2009.
- GALEA, J. M.; VAZQUEZ, A.; PASRICHA, N.; DE XIVRY, J. J.; CELNIK, P. Dissociating the roles of the cerebellum and motor cortex during adaptive learning: the motor cortex retains what the cerebellum learns. **Cereb Cortex**, 21, 8, 1761-1770, Aug, 2011.
- GERBER, S. B.; COSTA, R. V.; GRECCO, L. A. C.; PASINI, H.; MARCONI, N. F.; OLIVEIRA, C. S. Interference of high-heeled shoes in static balance among young women. **Human movement science**, 31, 5, 1247-1252, 2012.
- GERSCHLAGER, W.; CHRISTENSEN, L. O.; BESTMANN, S.; ROTHWELL, J. C. rTMS over the cerebellum can increase corticospinal excitability through a spinal mechanism involving activation of peripheral nerve fibres. **Clin Neurophysiol**, 113, 9, 1435-1440, Sep, 2002.
- GIBSON, A. R.; HORN, K. M.; PONG, M. Activation of climbing fibers. **Cerebellum**, 3, 4, 212-221, 2004.
- GILLICK, B. T.; ZIRPEL, L. Neuroplasticity: an appreciation from synapse to system. **Arch Phys Med Rehabil**, 93, 10, 1846-1855, Oct, 2012.
- GRIBBLE, P. A.; HERTEL, J.; PLISKY, P. Using the Star Excursion Balance Test to assess dynamic postural-control deficits and outcomes in lower extremity injury: a literature and systematic review. **Journal of athletic training**, 47, 3, 339-357, 2012.
- GRIBBLE, P. A.; TUCKER, W. S.; WHITE, P. A. Time-of-day influences on static and dynamic postural control. **Journal of athletic training**, 42, 1, 35, 2007.
- GRIMALDI, G.; ARGYROPOULOS, G. P.; BASTIAN, A.; CORTES, M.; DAVIS, N. J.; EDWARDS, D. J.; FERRUCCI, R.; FREGNI, F.; GALEA, J. M.; HAMADA, M.; MANTO, M.; MIAL, R. C.; MORALES-QUEZADA, L.; POPE, P. A.; PRIORI, A.; ROTHWELL, J.; TOMLINSON, S. P.; CELNIK, P. Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation (ctDCS): A Novel Approach to Understanding Cerebellar Function in Health and Disease. **Neuroscientist**, Nov 18, 2014a.
- GRIMALDI, G.; ARGYROPOULOS, G. P.; BASTIAN, A.; CORTES, M.; DAVIS, N. J.; EDWARDS, D. J.; FERRUCCI, R.; FREGNI, F.; GALEA, J. M.; HAMADA, M.; MANTO, M.; MIAL, R. C.; MORALES-QUEZADA, L.; POPE, P. A.; PRIORI, A.; ROTHWELL, J.; TOMLINSON, S. P.; CELNIK, P. Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation (ctDCS): A Novel Approach to Understanding Cerebellar Function in Health and Disease. **Neuroscientist**, 22, 1, 83-97, Feb, 2016.

- GRIMALDI, G.; ARGYROPOULOS, G. P.; BOEHRINGER, A.; CELNIK, P.; EDWARDS, M. J.; FERRUCCI, R.; GALEA, J. M.; GROISS, S. J.; HIRAOKA, K.; KASSAVETIS, P.; LESAGE, E.; MANTO, M.; MIALL, R. C.; PRIORI, A.; SADNICKA, A.; UGAWA, Y.; ZIEMANN, U. Non-invasive cerebellar stimulation--a consensus paper. **Cerebellum**, 13, 1, 121-138, Feb, 2014b.
- GROISS, S. J.; UGAWA, Y. Cerebellum. **Handb Clin Neurol**, 116, 643-653, 2013.
- GROPPIA, S.; OLIVIERO, A.; EISEN, A.; QUARTARONE, A.; COHEN, L.; MALL, V.; KAELIN-LANG, A.; MIMA, T.; ROSSI, S.; THICKBROOM, G. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. **Clinical Neurophysiology**, 123, 5, 858-882, 2012.
- GUO, Z.; XING, G.; HE, B.; CHEN, H.; OU, J.; MCCLURE, M. A.; LIU, H.; WANG, Y.; MU, Q. Dynamic modulation of rTMS on functional connectivity and functional network connectivity to children with cerebral palsy: a case report. **Neuroreport**, 27, 4, 284-288, Mar 2, 2016.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E.; GUYTON, A. C. **Tratado de fisiologia médica**. Elsevier Brasil, 2006.
- HALSBAND, U.; LANGE, R. K. Motor learning in man: a review of functional and clinical studies. **J Physiol Paris**, 99, 4-6, 414-424, Jun, 2006.
- HARMON-JONES, E.; BEER, J. S. **Methods in Social Neuroscience**. Kindle Edition. New York: The Guilford Press: A Division of Guilford Publications, Inc., 2009.
- HARRINGTON, A.; HAMMOND-TOOKE, G. D. Theta Burst Stimulation of the Cerebellum Modifies the TMS-Evoked N100 Potential, a Marker of GABA Inhibition. **PLoS One**, 10, 11, e0141284, 2015.
- HERZFELD, D. J.; PASTOR, D.; HAITH, A. M.; ROSSETTI, Y.; SHADMEHR, R.; O'SHEA, J. Contributions of the cerebellum and the motor cortex to acquisition and retention of motor memories. **Neuroimage**, 98, 147-158, Sep, 2014.
- HILGENSTOCK, R.; WEISS, T.; HUONKER, R.; WITTE, O. W. Behavioural and neurofunctional impact of transcranial direct current stimulation on somatosensory learning. **Hum Brain Mapp**, Jan 12, 2016.
- HOCHE, F.; GUELL, X.; SHERMAN, J. C.; VANGEL, M. G.; SCHMAHMANN, J. D. Cerebellar Contribution to Social Cognition. **Cerebellum**, Nov 19, 2015.
- HONDA, M.; DEIBER, M. P.; IBANEZ, V.; PASCUAL-LEONE, A.; ZHUANG, P.; HALLETT, M. Dynamic cortical involvement in implicit and explicit motor sequence learning. A PET study. **Brain**, 121 (Pt 11), 2159-2173, Nov, 1998.
- HOOBKAMER, W.; BRUIJN, S. M.; SUNAERT, S.; SWINNEN, S. P.; VAN CALENBERGH, F.; DUYSSENS, J. Adaptation and aftereffects of split-belt walking in cerebellar lesion patients. **J Neurophysiol**, 114, 3, 1693-1704, Sep, 2015.
- HORAK, F. B. Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls? **Age Ageing**, 35 Suppl 2, ii7-ii11, Sep, 2006.
- HORVATH, J. C.; CARTER, O.; FORTE, J. D. Transcranial direct current stimulation: five important issues we aren't discussing (but probably should be). **Front Syst Neurosci**, 8, 2, 2014.
- HORVATH, J. C.; PEREZ, J. M.; FORROW, L.; FREGNI, F.; PASCUAL-LEONE, A. Transcranial magnetic stimulation: a historical evaluation and future prognosis of therapeutically relevant ethical concerns. **J Med Ethics**, 37, 3, 137-143, Mar, 2011.

- HULSDUNKER, T.; MIERAU, A.; STRUDER, H. K. Higher Balance Task Demands are Associated with an Increase in Individual Alpha Peak Frequency. **Front Hum Neurosci**, 9, 695, 2015.
- IMAMIZU, H.; MIYAUCHI, S.; TAMADA, T.; SASAKI, Y.; TAKINO, R.; PUTZ, B.; YOSHIOKA, T.; KAWATO, M. Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool. **Nature**, 403, 6766, 192-195, Jan 13, 2000.
- ITO, M. **The cerebellum : brain for an implicit self**. New Jersey, USA: Pearson Education, Inc., 2012.
- IWATA, N. K.; UGAWA, Y. The effects of cerebellar stimulation on the motor cortical excitability in neurological disorders: a review. **Cerebellum**, 4, 4, 218-223, 2005.
- JABERZADEH, S.; ZOGHI, M. Non-invasive brain stimulation for enhancement of corticospinal excitability and motor performance. **Basic Clin Neurosci**, 4, 3, 257-265, Summer, 2013.
- JACOBS, J. V.; HORAK, F. B. Cortical control of postural responses. **J Neural Transm (Vienna)**, 114, 10, 1339-1348, 2007.
- JAYARAM, G.; TANG, B.; PALLEGADDA, R.; VASUDEVAN, E. V.; CELNIK, P.; BASTIAN, A. Modulating locomotor adaptation with cerebellar stimulation. **J Neurophysiol**, 107, 11, 2950-2957, Jun, 2012.
- JENKINSON, N.; MIAL, R. C. Disruption of saccadic adaptation with repetitive transcranial magnetic stimulation of the posterior cerebellum in humans. **Cerebellum**, 9, 4, 548-555, Dec, 2010.
- KARABANOV, A.; ZIEMANN, U.; HAMADA, M.; GEORGE, M. S.; QUARTARONE, A.; CLASSEN, J.; MASSIMINI, M.; ROTHWELL, J.; SIEBNER, H. R. Consensus Paper: Probing Homeostatic Plasticity of Human Cortex With Non-invasive Transcranial Brain Stimulation. **Brain Stimul**, 8, 5, 993-1006, Sep-Oct, 2015.
- KASKI, D.; DOMINGUEZ, R. O.; ALLUM, J. H.; ISLAM, A. F.; BRONSTEIN, A. M. Combining physical training with transcranial direct current stimulation to improve gait in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled study. **Clin Rehabil**, 28, 11, 1115-1124, Nov, 2014.
- KELLY, R. M.; STRICK, P. L. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. **J Neurosci**, 23, 23, 8432-8444, Sep 10, 2003.
- KISNER, C.; COLBY, L. A. **Therapeutic exercise: foundations and techniques**. Fa Davis, 2012.
- KLEM, G. H.; LUDERS, H. O.; JASPER, H. H.; ELGER, C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl**, 52, 3-6, 1999.
- KLOMJA, W.; KATZ, R.; LACKMY-VALLEE, A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). **Ann Phys Rehabil Med**, 58, 4, 208-213, Sep, 2015.
- KOBAYASHI, M.; PASCUAL-LEONE, A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. **Lancet Neurol**, 2, 3, 145-156, Mar, 2003.
- KOBAYASHI, M.; THEORET, H.; MOTTAGHY, F. M.; GANGITANO, M.; PASCUAL-LEONE, A. Intracortical inhibition and facilitation in human facial motor area: difference between upper and lower facial area. **Clin Neurophysiol**, 112, 9, 1604-1611, Sep, 2001.
- KOCH, G. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a tool for human cerebellar plasticity. **Funct Neurol**, 25, 3, 159-163, Jul-Sep, 2010.

- KOCH, G.; BRUSA, L.; CARRILLO, F.; LO GERFO, E.; TORRIERO, S.; OLIVERI, M.; MIR, P.; CALTAGIRONE, C.; STANZIONE, P. Cerebellar magnetic stimulation decreases levodopa-induced dyskinesias in Parkinson disease. **Neurology**, 73, 2, 113-119, Jul 14, 2009.
- KUJIRAI, T.; CARAMIA, M. D.; ROTHWELL, J. C.; DAY, B. L.; THOMPSON, P. D.; FERBERT, A.; WROE, S.; ASSELMAN, P.; MARSDEN, C. D. Corticocortical inhibition in human motor cortex. **J Physiol**, 471, 501-519, Nov, 1993.
- LANG, E. J.; APPS, R.; BENGTSSON, F.; CERMINARA, N. L.; DE ZEEUW, C. I.; EBNER, T. J.; HECK, D. H.; JAEGER, D.; JORNTTELL, H.; KAWATO, M.; OTIS, T. S.; OZYILDIRIM, O.; POPA, L. S.; REEVES, A. M.; SCHWEIGHOFER, N.; SUGIHARA, I.; XIAO, J. The Roles of the Olivocerebellar Pathway in Motor Learning and Motor Control. A Consensus Paper. **Cerebellum**, May 19, 2016.
- LANGGUTH, B.; EICHHAMMER, P.; ZOWE, M.; LANDGREBE, M.; BINDER, H.; SAND, P.; HAJAK, G. Modulating cerebello-thalamocortical pathways by neuronavigated cerebellar repetitive transcranial stimulation (rTMS). **Neurophysiol Clin**, 38, 5, 289-295, Oct, 2008.
- LATASH, M. L. **Fundamentals of Motor Control**. 1. London: Elsevier, 2012.
- LEFAUCHEUR, J. P.; ANDRE-OBADIA, N.; ANTAL, A.; AYACHE, S. S.; BAEKEN, C.; BENNINGER, D. H.; CANTELLO, R. M.; CINCOTTA, M.; DE CARVALHO, M.; DE RIDDER, D.; DEVANNE, H.; DI LAZZARO, V.; FILIPOVIC, S. R.; HUMMEL, F. C.; JAASKELAINEN, S. K.; KIMISKIDIS, V. K.; KOCH, G.; LANGGUTH, B.; NYFFELER, T.; OLIVIERO, A.; PADBERG, F.; POULET, E.; ROSSI, S.; ROSSINI, P. M.; ROTHWELL, J. C.; SCHONFELDT-LECUONA, C.; SIEBNER, H. R.; SLOTEMA, C. W.; STAGG, C. J.; VALLS-SOLE, J.; ZIEMANN, U.; PAULUS, W.; GARCIA-LARREA, L. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). **Clin Neurophysiol**, 125, 11, 2150-2206, Nov, 2014.
- LEFAUCHEUR, J. P.; ANDRE-OBADIA, N.; POULET, E.; DEVANNE, H.; HAFFEN, E.; LONDERO, A.; CRETIN, B.; LEROI, A. M.; RADTCHENKO, A.; SABA, G.; THAI-VAN, H.; LITRE, C. F.; VERCUEIL, L.; BOUHASSIRA, D.; AYACHE, S. S.; FARHAT, W. H.; ZOUARI, H. G.; MYLIUS, V.; NICOLIER, M.; GARCIA-LARREA, L. [French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): safety and therapeutic indications]. **Neurophysiol Clin**, 41, 5-6, 221-295, Dec, 2011.
- LENT, R. Cem Bilhões de Neurônios? Conceitos Fundamentais de Neurociência-2ª edição. **Brasil: Editora Atheneu**, 2001.
- LEROI, I.; O'HEARN, E.; MARSH, L.; LYKETSOS, C. G.; ROSENBLATT, A.; ROSS, C. A.; BRANDT, J.; MARGOLIS, R. L. Psychopathology in patients with degenerative cerebellar diseases: a comparison to Huntington's disease. **Am J Psychiatry**, 159, 8, 1306-1314, Aug, 2002.
- LIPTON, R. B.; PEARLMAN, S. H. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of migraine. **Neurotherapeutics**, 7, 2, 204-212, Apr, 2010.
- LISMAN, J. E. Three Ca²⁺ levels affect plasticity differently: the LTP zone, the LTD zone and no man's land. **J Physiol**, 532, Pt 2, 285, Apr 15, 2001.
- LIU-SEIFERT, H.; ZHANG, S.; D'SOUZA, D.; SKLJAREVSKI, V. A closer look at the baseline-observation-carried-forward (BOCF). **Patient Prefer Adherence**, 4, 11-16, 2010.
- LIU, S.; ERKKINEN, M. G.; HEALEY, M. L.; XU, Y.; SWETT, K. E.; CHOW, H. M.; BRAUN, A. R. Brain activity and connectivity during poetry composition:

- Toward a multidimensional model of the creative process. **Hum Brain Mapp**, May 26, 2015.
- MALENKA, R. C. (2002). Synaptic Plasticity. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Philadelphia, USA, Lippincott Williams & Wilkins: 2080.
- MARQUEZ, J.; VAN VLIET, P.; MCELDUFF, P.; LAGOPOULOS, J.; PARSONS, M. Transcranial direct current stimulation (tDCS): does it have merit in stroke rehabilitation? A systematic review. **Int J Stroke**, 10, 3, 306-316, Apr, 2015.
- MARTIN, J. H. **Neuroanatomia - Texto e Atlas**. 4ª. ARTMED, 2013.
- MATTOS, P.; SEGENREICH, D.; SABOYA, E.; LOUZÃ, M.; DIAS, G.; ROMANO, M. Adaptação transcultural para o português da escala Adult Self-Report Scale para avaliação do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em adultos. **Revista de Psiquiatria Clínica**, 33, 4, 188-194, 2006.
- MCCREERY, D. B.; AGNEW, W. F.; YUEN, T. G.; BULLARA, L. Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation. **Biomedical Engineering, IEEE Transactions on**, 37, 10, 996-1001, 1990.
- MERTON, P. A.; MORTON, H. B. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. **Nature**, 285, 5762, 227, May 22, 1980.
- MIALL, R. C.; CHRISTENSEN, L. O. The effect of rTMS over the cerebellum in normal human volunteers on peg-board movement performance. **Neurosci Lett**, 371, 2-3, 185-189, Nov 23, 2004.
- MIALL, R. C.; WEIR, D. J.; WOLPERT, D. M.; STEIN, J. F. Is the cerebellum a smith predictor? **J Mot Behav**, 25, 3, 203-216, Sep, 1993.
- MIDDLETON, F. A.; STRICK, P. L. Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. **J Neurosci**, 21, 2, 700-712, Jan 15, 2001.
- MINKS, E.; KOPICKOVA, M.; MARECEK, R.; STREITOVA, H.; BARES, M. Transcranial magnetic stimulation of the cerebellum. **Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub**, 154, 2, 133-139, Jun, 2010.
- MONTE-SILVA, K.; KUO, M. F.; HESSENTHALER, S.; FRESNOZA, S.; LIEBETANZ, D.; PAULUS, W.; NITSCHKE, M. A. Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. **Brain Stimul**, 6, 3, 424-432, May, 2013.
- MORTON, S. M.; BASTIAN, A. J. Cerebellar control of balance and locomotion. **Neuroscientist**, 10, 3, 247-259, Jun, 2004.
- NARO, A.; LEO, A.; RUSSO, M.; CANNAMO, A.; MILARDI, D.; BRAMANTI, P.; CALABRO, R. S. Does Transcranial Alternating Current Stimulation Induce Cerebellum Plasticity? Feasibility, Safety and Efficacy of a Novel Electrophysiological Approach. **Brain Stimul**, 9, 3, 388-395, May-Jun, 2016.
- NEVILLE, I. S.; HAYASHI, C. Y.; HAJJ, S. A.; ZANINOTTO, A. L. C.; SABINO, J. P.; SOUSA, L. M.; NAGUMO, M. M.; BRUNONI, A. R.; SHIEH, B. D. F. S.; AMORIM, R. L. O. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the cognitive rehabilitation of traumatic brain injury (TBI) victims: study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, 16, 1, 1, 2015.
- NI, Z.; CHEN, R. Transcranial magnetic stimulation to understand pathophysiology and as potential treatment for neurodegenerative diseases. **Transl Neurodegener**, 4, 22, 2015.
- NISSEN, M. J.; BULLEMER, P. Attentional Requirements of Learning - Evidence from Performance-Measures. **Cognitive Psychology**, 19, 1, 1-32, Jan, 1987.

- NITSCHKE, M. A.; COHEN, L. G.; WASSERMANN, E. M.; PRIORI, A.; LANG, N.; ANTAL, A.; PAULUS, W.; HUMMEL, F.; BOGGIO, P. S.; FREGNI, F. Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. **Brain stimulation**, 1, 3, 206-223, 2008a.
- NITSCHKE, M. A.; COHEN, L. G.; WASSERMANN, E. M.; PRIORI, A.; LANG, N.; ANTAL, A.; PAULUS, W.; HUMMEL, F.; BOGGIO, P. S.; FREGNI, F.; PASCUAL-LEONE, A. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. **Brain Stimul**, 1, 3, 206-223, Jul, 2008b.
- NITSCHKE, M. A.; LIEBETANZ, D.; ANTAL, A.; LANG, N.; TERGAU, F.; PAULUS, W. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. **Suppl Clin Neurophysiol**, 56, 255-276, 2003a.
- NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. **J Physiol**, 527 Pt 3, 633-639, Sep 15, 2000.
- NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. **Neurology**, 57, 10, 1899-1901, Nov 27, 2001.
- NITSCHKE, M. A.; SCHAUENBURG, A.; LANG, N.; LIEBETANZ, D.; EXNER, C.; PAULUS, W.; TERGAU, F. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. **J Cogn Neurosci**, 15, 4, 619-626, May 15, 2003b.
- O'SHEA, J.; WALSH, V. Transcranial magnetic stimulation. **Curr Biol**, 17, 6, R196-199, Mar 20, 2007.
- OLDFIELD, R. C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. **Neuropsychologia**, 9, 1, 97-113, Mar, 1971.
- OLIVERI, M.; TORRIERO, S.; KOCH, G.; SALERNO, S.; PETROSINI, L.; CALTAGIRONE, C. The role of transcranial magnetic stimulation in the study of cerebellar cognitive function. **Cerebellum**, 6, 1, 95-101, 2007.
- PALM, U.; KEESER, D.; SCHILLER, C.; FINTESCU, Z.; NITSCHKE, M.; REISINGER, E.; PADBERG, F. Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS). **Brain Stimul**, 1, 4, 386-387, Oct, 2008.
- PANG, Z. P.; XU, W.; CAO, P.; SUDHOF, T. C. Calmodulin suppresses synaptotagmin-2 transcription in cortical neurons. **J Biol Chem**, 285, 44, 33930-33939, Oct 29, 2010.
- PASCUAL-LEONE, A.; TARAZONA, F.; KEENAN, J.; TORMOS, J. M.; HAMILTON, R.; CATALA, M. D. Transcranial magnetic stimulation and neuroplasticity. **Neuropsychologia**, 37, 2, 207-217, Feb, 1999.
- PASCUAL-LEONE, A.; WAGNER, T. A Brief Summary of the History of Noninvasive Brain Stimulation. **Supplemental Material: Annu. Rev. Biomed. Eng.**, 9, 527-565, 2007.
- PAULUS, W. Transcranial direct current stimulation (tDCS). **Suppl Clin Neurophysiol**, 56, 249-254, 2003.
- PELLEGRINI, A. M. A aprendizagem de habilidades motoras I: o que muda com a prática? **Rev. Paul. Educ. Fis.**, supl. 3, 29-34, 2000.
- PINTO, A. D.; CHEN, R. Suppression of the motor cortex by magnetic stimulation of the cerebellum. **Exp Brain Res**, 140, 4, 505-510, Oct, 2001.
- POPA, T.; RUSSO, M.; MEUNIER, S. Long-lasting inhibition of cerebellar output. **Brain Stimul**, 3, 3, 161-169, Jul, 2010.
- POPA, T.; RUSSO, M.; VIDAILHET, M.; ROZE, E.; LEHERICY, S.; BONNET, C.; APARTIS, E.; LEGRAND, A. P.; MARAIS, L.; MEUNIER, S.; GALLEA, C.

- Cerebellar rTMS stimulation may induce prolonged clinical benefits in essential tremor, and subjacent changes in functional connectivity: an open label trial. **Brain Stimul**, 6, 2, 175-179, Mar, 2013.
- POPE, P. A.; MIALL, R. C. Task-specific facilitation of cognition by cathodal transcranial direct current stimulation of the cerebellum. **Brain Stimul**, 5, 2, 84-94, Apr, 2012.
- POREISZ, C.; BOROS, K.; ANTAL, A.; PAULUS, W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. **Brain Res Bull**, 72, 4-6, 208-214, May 30, 2007.
- PRIORI, A.; BERARDELLI, A.; RONA, S.; ACCORNERO, N.; MANFREDI, M. Polarization of the human motor cortex through the scalp. **Neuroreport**, 9, 10, 2257-2260, Jul 13, 1998.
- 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. **J Physiol**, 592, 16, 3345-3369, Aug 15, 2014.
- PURVES, D.; AUGUSTINE, G. J.; FITZPATRICK, D.; HALL, W. C.; LAMANTIA, A.-S.; MCNAMARA, J. O.; WILLIAMS, S. M. **Neuroscience: Third Edition**. Massachusetts, e U.S.A.: Sinauer Associates, Inc., 2004.
- RAHIMI-BALAEI, M.; AFSHARINEZHAD, P.; BAILEY, K.; BUCHOK, M.; YEGANEH, B.; MARZBAN, H. Embryonic stages in cerebellar afferent development. **Cerebellum Ataxias**, 2, 7, 2015.
- RIDDING, M. C.; ROTHWELL, J. C. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? **Nat Rev Neurosci**, 8, 7, 559-567, Jul, 2007.
- ROBERTSON, E. M. The serial reaction time task: implicit motor skill learning? **J Neurosci**, 27, 38, 10073-10075, Sep 19, 2007.
- ROMERO, J. R.; RAMIREZ, D. M.; AGLIO, L. S.; GUGINO, L. D. Brain mapping using transcranial magnetic stimulation. **Neurosurg Clin N Am**, 22, 2, 141-152, vii, Apr, 2011.
- ROMERO LAURO, L. J.; ROSANOVA, M.; MATTAVELLI, G.; CONVENTO, S.; PISONI, A.; OPITZ, A.; BOLOGNINI, N.; VALLAR, G. TDCS increases cortical excitability: direct evidence from TMS-EEG. **Cortex**, 58, 99-111, Sep, 2014.
- ROSSI, S.; HALLETT, M.; ROSSINI, P. M.; PASCUAL-LEONE, A. Screening questionnaire before TMS: an update. **Clin Neurophysiol**, 122, 8, 1686, Aug, 2011.
- ROSSI, S.; HALLETT, M.; ROSSINI, P. M.; PASCUAL-LEONE, A.; GROUP, S. O. T. C. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. **Clinical neurophysiology**, 120, 12, 2008-2039, 2009a.
- ROSSI, S.; HALLETT, M.; ROSSINI, P. M.; PASCUAL-LEONE, A.; SAFETY OF, T. M. S. C. G. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. **Clin Neurophysiol**, 120, 12, 2008-2039, Dec, 2009b.
- ROSSINI, P. M.; BARKER, A. T.; BERARDELLI, A.; CARAMIA, M. D.; CARUSO, G.; CRACCO, R. Q.; DIMITRIJEVIC, M. R.; HALLETT, M.; KATAYAMA, Y.; LUCKING, C. H.; ET AL. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, 91, 2, 79-92, Aug, 1994.

- ROSSINI, P. M.; BURKE, D.; CHEN, R.; COHEN, L. G.; DASKALAKIS, Z.; DI IORIO, R.; DI LAZZARO, V.; FERRERI, F.; FITZGERALD, P. B.; GEORGE, M. S.; HALLETT, M.; LEFAUCHEUR, J. P.; LANGGUTH, B.; MATSUMOTO, H.; MINIUSI, C.; NITSCHKE, M. A.; PASCUAL-LEONE, A.; PAULUS, W.; ROSSI, S.; ROTHWELL, J. C.; SIEBNER, H. R.; UGAWA, Y.; WALSH, V.; ZIEMANN, U. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. **Clin Neurophysiol**, 126, 6, 1071-1107, Jun, 2015.
- ROTHWELL, J. C.; HALLETT, M.; BERARDELLI, A.; EISEN, A.; ROSSINI, P.; PAULUS, W. Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl**, 52, 97-103, 1999.
- SASAKI, N.; MIZUTANI, S.; KAKUDA, W.; ABO, M. Comparison of the effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, 22, 4, 413-418, May, 2013.
- SATOW, T.; MIMA, T.; HARA, H.; OGA, T.; IKEDA, A.; HASHIMOTO, N.; SHIBASAKI, H. Nausea as a complication of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the posterior fossa. **Clin Neurophysiol**, 113, 9, 1441-1443, Sep, 2002.
- SCALZO, P. L.; NOVA, I. C.; PERRACINI, M. R.; SACRAMENTO, D. R.; CARDOSO, F.; FERRAZ, H. B.; TEIXEIRA, A. L. Validation of the Brazilian version of the Berg balance scale for patients with Parkinson's disease. **Arq Neuropsiquiatr**, 67, 3B, 831-835, Sep, 2009.
- SCHLAUG, G.; RENGGA, V. Transcranial direct current stimulation: a noninvasive tool to facilitate stroke recovery. **Expert Rev Med Devices**, 5, 6, 759-768, Nov, 2008.
- SHIMIZU, H.; TSUDA, T.; SHIGA, Y.; MIYAZAWA, K.; ONODERA, Y.; MATSUZAKI, M.; NAKASHIMA, I.; FURUKAWA, K.; AOKI, M.; KATO, H.; YAMAZAKI, T.; ITOYAMA, Y. Therapeutic efficacy of transcranial magnetic stimulation for hereditary spinocerebellar degeneration. **Tohoku J Exp Med**, 189, 3, 203-211, Nov, 1999.
- SIEBNER, H. R.; ROTHWELL, J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. **Exp Brain Res**, 148, 1, 1-16, Jan, 2003.
- SIEGEL, A.; SAPRU, H. N. **Essential neuroscience**. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- STAGG, C. J.; NITSCHKE, M. A. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. **Neuroscientist**, 17, 1, 37-53, Feb, 2011.
- STEEL, A.; SONG, S.; BAGEAC, D.; KNUTSON, K. M.; KEISLER, A.; SAAD, Z. S.; GOTTS, S. J.; WASSERMANN, E. M.; WILKINSON, L. Shifts in connectivity during procedural learning after motor cortex stimulation: A combined transcranial magnetic stimulation/functional magnetic resonance imaging study. **Cortex**, 74, 134-148, Jan, 2016.
- STRICK, P. L.; DUM, R. P.; FIEZ, J. A. Cerebellum and nonmotor function. **Annu Rev Neurosci**, 32, 413-434, 2009.
- TAUBERT, M.; STEIN, T.; KREUTZBERG, T.; STOCKINGER, C.; HECKER, L.; FOCKE, A.; RAGERT, P.; VILLRINGER, A.; PLEGER, B. Remote Effects of Non-Invasive Cerebellar Stimulation on Error Processing in Motor Re-Learning. **Brain Stimul**, Apr 12, 2016.

- TECCHIO, F.; ZAPPASODI, F.; ASSENZA, G.; TOMBINI, M.; VOLLARO, S.; BARBATI, G.; ROSSINI, P. M. Anodal transcranial direct current stimulation enhances procedural consolidation. **J Neurophysiol**, 104, 2, 1134-1140, Aug, 2010.
- TERAO, Y.; UGAWA, Y. Basic mechanisms of TMS. **J Clin Neurophysiol**, 19, 4, 322-343, Aug, 2002.
- TERRANEO, A.; LEGGIO, L.; SALADINI, M.; ERMANI, M.; BONCI, A.; GALLIMBERTI, L. Transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex reduces cocaine use: A pilot study. **Eur Neuropsychopharmacol**, 26, 1, 37-44, Jan, 2016.
- THEORET, H.; HAQUE, J.; PASCUAL-LEONE, A. Increased variability of paced finger tapping accuracy following repetitive magnetic stimulation of the cerebellum in humans. **Neurosci Lett**, 306, 1-2, 29-32, Jun 22, 2001.
- TORRIERO, S.; OLIVERI, M.; KOCH, G.; CALTAGIRONE, C.; PETROSINI, L. Interference of left and right cerebellar rTMS with procedural learning. **J Cogn Neurosci**, 16, 9, 1605-1611, Nov, 2004.
- TORRIERO, S.; OLIVERI, M.; KOCH, G.; LO GERFO, E.; SALERNO, S.; FERLAZZO, F.; CALTAGIRONE, C.; PETROSINI, L. Changes in cerebello-motor connectivity during procedural learning by actual execution and observation. **J Cogn Neurosci**, 23, 2, 338-348, Feb, 2011.
- UGAWA, Y.; DAY, B. L.; ROTHWELL, J. C.; THOMPSON, P. D.; MERTON, P. A.; MARSDEN, C. D. Modulation of motor cortical excitability by electrical stimulation over the cerebellum in man. **J Physiol**, 441, 57-72, Sep, 1991.
- UGAWA, Y.; TERAU, Y.; HANAJIMA, R.; SAKAI, K.; FURUBAYASHI, T.; MACHII, K.; KANAZAWA, I. Magnetic stimulation over the cerebellum in patients with ataxia. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, 104, 5, 453-458, Sep, 1997.
- UGAWA, Y.; UESAKA, Y.; TERAU, Y.; HANAJIMA, R.; KANAZAWA, I. Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. **Ann Neurol**, 37, 6, 703-713, Jun, 1995.
- VOLLMANN, H.; CONDE, V.; SEWERIN, S.; TAUBERT, M.; SEHM, B.; WITTE, O. W.; VILLRINGER, A.; RAGERT, P. Anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) over supplementary motor area (SMA) but not pre-SMA promotes short-term visuomotor learning. **Brain Stimul**, 6, 2, 101-107, Mar, 2013.
- VOLZ, L. J.; HAMADA, M.; ROTHWELL, J. C.; GREFKES, C. What Makes the Muscle Twitch: Motor System Connectivity and TMS-Induced Activity. **Cereb Cortex**, 25, 9, 2346-2353, Sep, 2015.
- VOOGD, J.; GLICKSTEIN, M. The anatomy of the cerebellum. **Trends Cogn Sci**, 2, 9, 307-313, Sep 1, 1998.
- WAGNER, T.; VALERO-CABRE, A.; PASCUAL-LEONE, A. Noninvasive human brain stimulation. **Annu Rev Biomed Eng**, 9, 527-565, 2007.
- WANG, J.; WEI, Y.; WEN, J.; LI, X. Skin burn after single session of transcranial direct current stimulation (tDCS). **Brain Stimul**, 8, 1, 165-166, Jan-Feb, 2015.
- WASSERMANN, E.; EPSTEIN, C.; ZIEMANN, U. **Oxford handbook of transcranial stimulation**. Oxford University Press, 2008.
- WASSERMANN, E. M. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, 108, 1, 1-16, Jan, 1998.

- WASSERMANN, E. M.; GRAFMAN, J. Combining transcranial magnetic stimulation and neuroimaging to map the brain. **Trends Cogn Sci**, 1, 6, 199-200, Sep, 1997.
- WESSEL, M. J.; ZIMERMAN, M.; TIMMERMANN, J. E.; HEISE, K. F.; GERLOFF, C.; HUMMEL, F. C. Enhancing Consolidation of a New Temporal Motor Skill by Cerebellar Noninvasive Stimulation. **Cereb Cortex**, Jan 20, 2015.
- WILLINGHAM, D. B. A neuropsychological theory of motor skill learning. **Psychol Rev**, 105, 3, 558-584, Jul, 1998.
- WOODS, A. J.; ANTAL, A.; BIKSON, M.; BOGGIO, P. S.; BRUNONI, A. R.; CELNIK, P.; COHEN, L. G.; FREGNI, F.; HERRMANN, C. S.; KAPPENMAN, E. S.; KNOTKOVA, H.; LIEBETANZ, D.; MINIUSI, C.; MIRANDA, P. C.; PAULUS, W.; PRIORI, A.; REATO, D.; STAGG, C.; WENDEROTH, N.; NITSCHKE, M. A. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. **Clin Neurophysiol**, 127, 2, 1031-1048, Feb, 2016.
- ZIGMOND, A. S.; SNAITH, R. P. The hospital anxiety and depression scale. **Acta Psychiatr Scand**, 67, 6, 361-370, Jun, 1983.
- ZUCHOWSKI, M. L.; TIMMANN, D.; GERWIG, M. Acquisition of conditioned eyeblink responses is modulated by cerebellar tDCS. **Brain Stimul**, 7, 4, 525-531, Jul-Aug, 2014.

APÊNDICE A – Estudo 1

Session: Short communication

Title: Polarity-dependent effects of cerebellar transcranial direct current stimulation on postural balance of healthy individuals

Authors: Lorena Melo^a - lorenafdemelo@gmail.com
Águida Foerster^a - foerster.as@gmail.com
Marina Mello^a - marina_melo@hotmail.com
Rebeca Castro^a - beck.castro@gmail.com
Lívia Shirahige^a - livia.sgn@gmail.com
Sérgio Rocha^a - srocha3105@gmail.com
Kátia Monte-Silva^a – monte.silvakk@gmail.com

Affiliation: ^aApplied Neuroscience Laboratory, Universidade Federal de Pernambuco, Brazil.

Contact information: Kátia Monte-Silva - Avenida Jornalista Aníbal Fernandes s/n, 50670-900, Physical Therapy Department, Applied Neuroscience Laboratory, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil. Phone: +55 81 2126 7579 / FAX: +55 81 2126 8491.

Conflict of interest: The authors declare no potential conflict of interest.

Funding: No funding was received for this study.

ABSTRACT

The cerebellum plays an important role in the planning, initiation and stability of movements, as well as in postural control and balance. Modulation of neural regions underlying balance control may be a potential alternative to treat postural impairments in cerebellar patients. Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a noninvasive and safe tool capable to modulate cerebellar activity. We aim to investigate the effects of cerebellar tDCS (ctDCS) on postural balance in healthy individuals. Fifteen healthy and right-handed subjects were submitted to three sessions of ctDCS (anodal, cathodal and sham), separated by at least 48h. In each session, tests of static (right and left Athlete Single Leg tests - ASL) and dynamic balance (Limits of Stability test) were performed using the Biodex Balance System before and immediately after the ctDCS. When compared to baseline and sham stimulation, the results revealed that cathodal ctDCS, but not the anodal, impaired static balance of healthy individuals, reflected in higher scores on overall stability index for left Athlete Single Leg test. This finding points to the possibility of using ctDCS as a rehabilitation tool for cerebellar disorders in the future.

KEYWORDS: Transcranial direct current stimulation (tDCS). Cerebellum. Postural balance.

Introduction

The cerebellum is a complex structure that has extensive connections to many areas of the brainstem, midbrain and cerebral cortex (MINKS *et al.*, 2010). The connections with the vestibular nuclei and the vestibular apparatus give to the cerebellum a crucial role in the maintenance of equilibrium and the coordination of head and eye movements (BARLOW, 2002b).

Recently, cerebellar activity has been modulated through noninvasive cerebellar stimulations techniques and provided novel information about its functions (GRIMALDI *et al.*, 2014b). Indeed, several studies using cerebellar transcranial direct current stimulation (ctDCS) have revealed some relevant data on the influence of the cerebellum on motor learning (FERRUCCI *et al.*, 2013; FERRUCCI & PRIORI, 2014). For example, Jayaram and colleagues (JAYARAM *et al.*, 2012) have found that anodal cerebellar tDCS applied during walking improved the locomotor learning in healthy subjects, while cathodal stimulation worsened it. This finding suggests that ctDCS could be used as a neurorehabilitation tool to locomotor training in patients with gait impairments.

However, it remains unknown whether ctDCS can also effectively influence the balance control and whether this supposed effect is polarity-dependent. A better understanding of how the ctDCS affects balance may help in its application to clinical practice in the future. Thus, the main goal of this study was to investigate polarity-dependent effects of ctDCS on static and dynamic balance in healthy individuals.

Material and methods

Fifteen healthy right-handed and right-footed women (aged 21-24 years) were enrolled to the study. None participants had balance impairments (Berg Balance Scale score = 56) and were taking neuroactive substances or medication during the

experiment or presented any exclusion criteria for tDCS (NITSCHKE *et al.*, 2008a). All volunteers gave their consent prior to the experiment and procedures had approval of the University Research Ethics Committee.

A randomized, controlled, double-blinded crossover design was conducted in three experimental sessions, with a counterbalanced order across the subjects. A noninvolved researcher using a specific website (www.randomization.com) performed randomization. After, allocation assignments were kept in opaque-sealed envelopes and handled only by the investigator responsible to apply cerebellar stimulations. Volunteers and evaluators were blinded to ctDCS modality.

For balance assessment, the Biodex Balance System (BBS) platform (Biodex Medical Systems, EUA) was used (CAKAR *et al.*, 2010). The platform has various levels of stability (range from 1 to 12, the greater stability). Static balance was analyzed by Athlete Single Leg tests (ASL) at the level 6 of stability. For this test, the participants were instructed to maintain the center of mass (CoM) as static as possible for 20 seconds, regarding a feedback provided by platform screen. In addition, the volunteers were required to stand on their dominant (*RightASL*) and then, with their non-dominant (*LeftASL*) leg. For each test, an overall stability index (OSI) was generated by BBS. The OSI represents the angular excursion of the patient's center of gravity during the test. A lower OSI is indicative of few movements and greater ability in balance maintenance.

In order to evaluate dynamic balance, Limits of Stability test (LS) was performed with platform at the level 12 of stability. For this test, the participants were instructed to stand on the platform and leaning in eight directions (forward, backward, right, left, forward/right, forward/left, backward/right and backward/left) to make a cursor displayed on the platform screen hit a target. BBS provides scores for all eight

directions and an overall score. LS score represents subject's ability to accurately move the cursor to the target. Higher number indicates better balance control. In the analyses, we consider only the overall score. Subjects' feet were positioned to maintain CoM over the center of the platform, and the coordinates were recorded to maintain the same feet position throughout the sessions. Participants were not allowed to grasp the handles of the platform. All tests were performed before and immediately after ctDCS.

To apply ctDCS, direct current (1mA) was delivered by an electrical stimulator (Soterix, USA) through a pair of saline-soaked sponge electrodes (25 cm²). Anodal, cathodal and sham ctDCS were applied in different sessions, separated by at least 48 hours. The electrodes were placed on right cerebellar hemisphere (3 cm lateral to the inion) and over the right arm (POPE & MIAL, 2012). Anodal ctDCS was performed for 13 minutes while cathodal stimulation, for nine minutes. These protocols have been widely used (NITSCHE & PAULUS, 2001). Sham ctDCS was applied only for 30 seconds (NITSCHE *et al.*, 2008a), but the volunteers remained with electrodes montage for 13 minutes. After ctDCS, presence of adverse effects was analyzed.

Data analysis

Shapiro-Wilk test was performed to analyze data distribution. Repeated-measures ANOVA (3x2) were performed for each measures (*RightALS*, *LeftALS* and *LS*) considering within-subjects factors "ctDCS" (cathodal, anodal and sham ctDCS) and "time" (before and after ctDCS). Post-hoc paired t-test was used when necessary. Significance level was set at $\alpha < 5\%$. Data was analyzed using SPSS version 20.0 for Windows.

Results

No difference was found among sessions for any baseline balance measures. Analyzing OSI and LS scores, the ANOVA revealed significant effects only for *LeftASL* (time*ctDCS: $F=4.678$, $p=0.035$). Post-hoc test have shown an increase of OSI after cathodal ctDCS when compared to baseline ($t=-2.978$, $p=0.01$) and to sham stimulation ($t=2.177$, $p=0.04$), reflecting an impairment of static balance (Figure 1). Adverse effects reported by the volunteers during or after ctDCS are shown on Table 1.

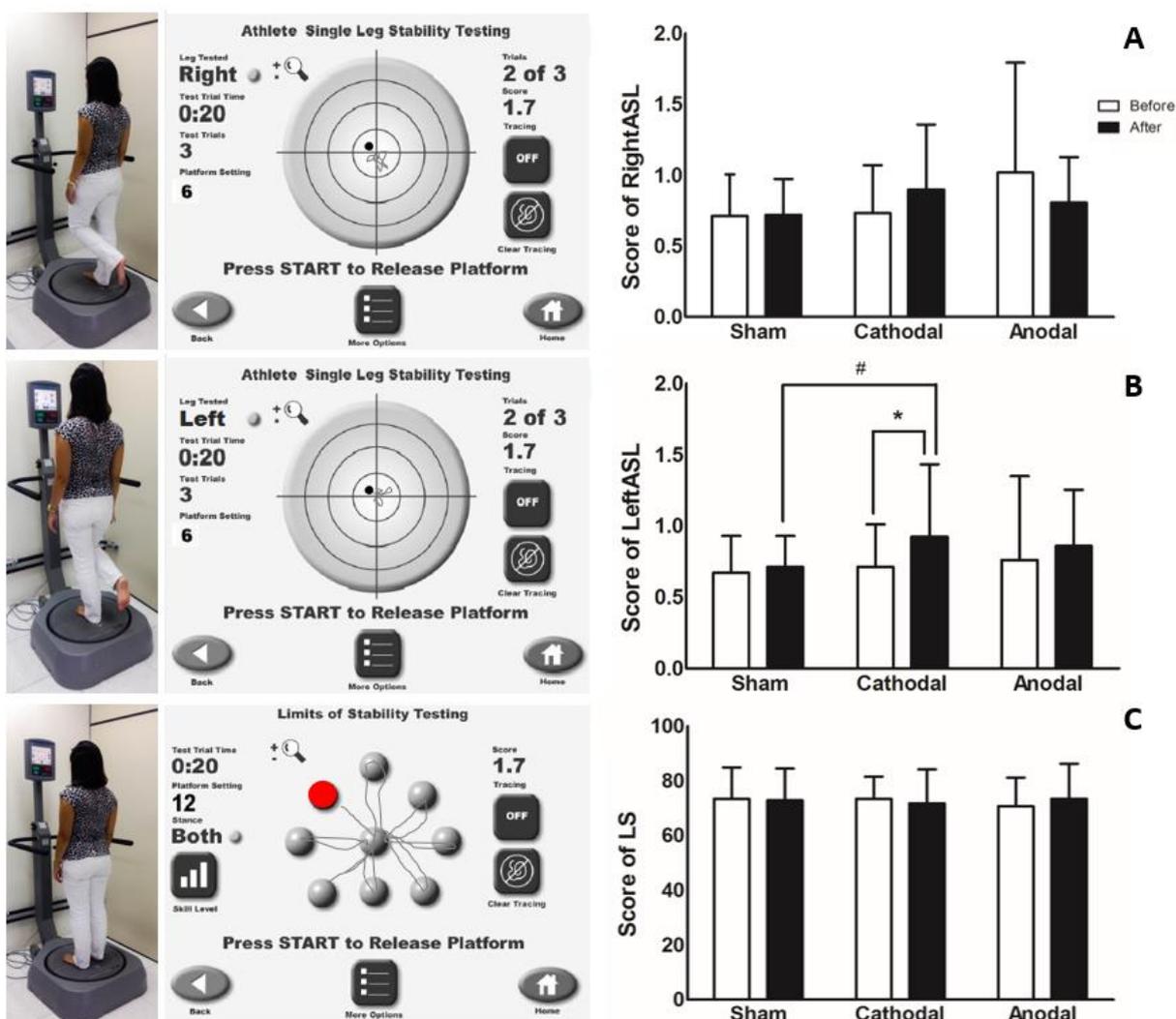


Figure 1. Illustration of subject position (**left panel**) on the platform of Biodes Balance System during the performance of right (**A**) and left (**B**) athlete single tests and limits of stability test (**C**). Trajectory of center of mass from one participant during

the tests (**middle panel**). Mean of stability scores (**right panel**) before (white bars) and immediately after (black bars) sham, cathodal and anodal cerebellar transcranial direct stimulation (ctDCS). * Significant difference from baseline and # from sham stimulation ($p < 0.05$, paired-t test).

Table 1. Percentage of volunteers who reported adverse effects during or after ctDCS.

Adverse effect	Sham ctDCS	Anodal ctDCS	Cathodal ctDCS	p
Headache (%)	13.3	6.7	0	0.34
Neck pain (%)	0	0	6.7	0.36
Scalp pain (%)	0	0	0	#
Tingling (%)	13.3	20	0	0.20
Itching (%)	20	13.3	13.3	0.84
Burning (%)	0	0	0	#
Skin redness (%)	6.7	13.3	0	0.34
Sleepiness (%)	6.7	20	26.7	0.34
Trouble concentrating (%)	0	0	6.7	0.36
Acute mood change (%)	0	0	0	#
Others (%)	0	0	0	#

Chi-square test; # Statistic was not computed due to the concentration of data being a constant.

Discussion

The main finding of present study is that ctDCS was able to interfere, in a polarity-specific way, on static balance in healthy individuals and seems to be a safe tool to modulate the cerebellum's activity. Cathodal tDCS over the right cerebellar

hemisphere impaired static balance control in left single-limb stance, reflected by higher scores at *LeftASL* when compared to baseline and sham stimulation. As far as we know, this is the first study to assess the effects of ctDCS on postural balance. But similarly to our results, some studies have also found significant impairment of the cerebellar functions, such as motor learning (HERZFELD *et al.*, 2014; ZUCHOWSKI ; TIMMANN & GERWIG, 2014) after cathodal ctDCS.

The mechanisms underlying the deleterious effects of cathodal ctDCS on static balance are not clear. It is possible that cathodal ctDCS decreases the responsiveness of the cerebellar neurons (GALEA *et al.*, 2009), apparently inducing a “virtual lesion”. Given the evidence regarding the role of the cerebellum in balance control, mainly in one-foot stance (OUCHI *et al.*, 1999), it seems likely that the decrease of cerebellar activity by cathodal ctDCS would affect the ability of the cerebellum to respond to postural adjustment when standing on one-foot and may underlie the impairment in balance control. However, we did not find effect of cathodal ctDCS on dynamic balance in a bipodal support and on static balance control in dominant single-limb stance. This might indicate that these postures could require less cerebellar activation to balance adjustment than non-dominant-foot stance in healthy subjects.

One methodological limitation of our study was the application of ctDCS on one of the cerebellar hemispheres (right), instead of cerebellar vermis that is thought to be responsible for the control of upright posture during standing (DIENER *et al.*, 1989). However, our study reveals that the lateral cerebellar hemisphere (contralateral to the weight-bearing side in the single-foot stance) can also contribute for maintenance of balance. Further studies should evaluate site-dependent effect of tDCS over the cerebellum on equilibrium control.

In conclusion, our findings suggest that cathodal ctDCS impairs static balance maintenance in healthy subjects. This finding raises insights to further investigation about cerebellar modulation for neurological patients.

References

1. Minks E, Kopickova M, Marecek R, Streitova H and Bares M. Transcranial magnetic stimulation of the cerebellum. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia* 2010: 154:133-9.
2. Barlow JS. *The Cerebellum and Adaptive Control*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2002.
3. Grimaldi G, Argyropoulos GP, Boehringer A, Celnik P, Edwards MJ, Ferrucci R, Galea JM, Groiss SJ, Hiraoka K, Kassavetis P, Lesage E, Manto M, Miall RC, Priori A, Sadnicka A, Ugawa Y and Ziemann U. Non-invasive cerebellar stimulation--a consensus paper. *Cerebellum* 2014: 13:121-38. doi 10.1007/s12311-013-0514-7
4. Ferrucci R, Brunoni AR, Parazzini M, Vergari M, Rossi E, Fumagalli M, Mameli F, Rosa M, Giannicola G, Zago S and Priori A. Modulating human procedural learning by cerebellar transcranial direct current stimulation. *Cerebellum* 2013: 12:485-92. doi 10.1007/s12311-012-0436-9
5. Ferrucci R and Priori A. Transcranial cerebellar direct current stimulation (tcDCS): motor control, cognition, learning and emotions. *Neuroimage* 2014: 85 Pt 3:918-23. doi 10.1016/j.neuroimage.2013.04.122
6. Jayaram G, Tang B, Pallegadda R, Vasudevan EV, Celnik P and Bastian A. Modulating locomotor adaptation with cerebellar stimulation. *Journal of neurophysiology* 2012: 107:2950-7. doi 10.1152/jn.00645.2011
7. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, Paulus W, Hummel F, Boggio PS and Fregni F. Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. *Brain stimulation* 2008: 1:206-23.
8. Cakar E, Durmus O, Tekin L, Dincer U and Kiralp MZ. The ankle-foot orthosis improves balance and reduces fall risk of chronic spastic hemiparetic patients. *European journal of physical and rehabilitation medicine* 2010: 46:363-8.
9. Pope PA and Miall RC. Task-specific facilitation of cognition by cathodal transcranial direct current stimulation of the cerebellum. *Brain stimulation* 2012: 5:84-94. doi 10.1016/j.brs.2012.03.006
10. Nitsche MA and Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001: 57:1899-901.
11. Zuchowski ML, Timmann D and Gerwig M. Acquisition of conditioned eyeblink responses is modulated by cerebellar tDCS. *Brain stimulation* 2014: 7:525-31. doi 10.1016/j.brs.2014.03.010
12. Herzfeld DJ, Pastor D, Haith AM, Rossetti Y, Shadmehr R and O'Shea J. Contributions of the cerebellum and the motor cortex to acquisition and retention of motor memories. *Neuroimage* 2014: 98:147-58. doi 10.1016/j.neuroimage.2014.04.076
13. Galea JM, Jayaram G, Ajagbe L and Celnik P. Modulation of cerebellar excitability by polarity-specific noninvasive direct current stimulation. *The*

- Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience
2009: 29:9115-22. doi 10.1523/JNEUROSCI.2184-09.2009
14. Ouchi Y, Okada H, Yoshikawa E, Nobezawa S and Futatsubashi M. Brain activation during maintenance of standing postures in humans. *Brain* 1999: 122 (Pt 2):329-38.
 15. Diener HC, Dichgans J, Guschlbauer B, Bacher M and Langenbach P. Disturbances of motor preparation in basal ganglia and cerebellar disorders. *Progress in brain research* 1989: 80:481-8; discussion 79-80.

APÊNDICE B – Estudo 2

Título: Efeitos das estimulações cerebelares não invasivas no aprendizado motor de indivíduos saudáveis

Título breve: Estimulações cerebelares para o aprendizado motor

Autores: Lorena Melo¹, Adriana Baltar¹, Marina Mello¹, Matheus Pinho¹, Livia Shirahige¹, Kátia Monte-Silva^{1*}

Afiliação: ¹Laboratório de Neurociência Aplicada, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil.

Autor correspondente: *Kátia Monte-Silva - Avenida Jornalista Aníbal Fernandes, 50670-900, Laboratório de Neurociência Aplicada, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil. Telefone: +55 81-2126 7579 / FAX: +55 81-2126 8491; e-mail: monte.silvakk@gmail.com

RESUMO

O presente estudo investigou efeitos da neuromodulação cerebelar no aprendizado motor *online* e *offline* de saudáveis. Estudo *crossover* no qual dezoito voluntários destros foram submetidos a seis sessões: (i) ETCCc anódica; (ii) ETCCc catódica; (iii) ETCCc *sham*; (iv) EMTr-c 10 Hz; (v) EMTr-c 1 Hz e (vi) EMTr-c *sham*. O aprendizado motor foi avaliado durante a estimulação cerebelar através do teste de reação serial (TRS) (aprendizado *online*) e antes e após as estimulações (aprendizado *offline*) pelo teste de escrita. Para o aprendizado motor *online* foram consideradas as fases de aquisição e de evocação do aprendizado no TRS. O tempo de execução e o número de erros foram as medidas avaliadas no TRS e a duração total e precisão do movimento, no teste de escrita. Para o aprendizado *online*, foi observado uma redução significativa no tempo de execução na fase de aquisição durante a aplicação da EMTr-c 1Hz ($p=0,018$), EMTr-c 10Hz ($p=0,010$) e ETCCc catódica ($p=0,001$). Na fase de evocação foi observada diminuição do tempo de execução durante todas as estimulações ($p<0,05$), exceto para ETCCc anódica. Para o número de erros, a análise revelou uma diminuição apenas na fase de evocação durante a EMTr-c 1Hz ($p=0,017$), EMTr-c 10Hz ($p=0,040$) e ETCCc catódica ($p=0,030$). No aprendizado *offline*, uma redução na duração da escrita foi observada após todos os protocolos de estimulação cerebelar ($p<0,05$). No entanto, a precisão do movimento melhorou apenas após a ETCCc anódica ($p=0,003$), EMTr-c 1 Hz ($p=0,006$) e EMTr-c 10 Hz ($p=0,014$). Os resultados sugerem que a aplicação da EMTr-c melhorou o aprendizado motor *online* e *offline* independente da frequência de estimulação usada. A ETCCc também parece interferir no aprendizado *online* e *offline*, no entanto, seus efeitos são dependentes da polaridade. Enquanto a ETCCc catódica melhorou o aprendizado *online* (aquisição e evocação), a ETCCc anódica melhorou o *offline*.

Palavras-chave: Cerebelo. Aprendizado. Estimulação transcraniana por corrente contínua. Estimulação magnética transcraniana.

INTRODUÇÃO

O cerebelo é uma estrutura refinada e de complexas conexões, apresentando cerca de 69 bilhões de neurônios (HERCULANO-HOUZEL, 2009). Classicamente, é visto como uma “máquina de aprendizado”, devido a sua íntima relação com o processo de aquisição de habilidades e memórias motoras (CELNIK, 2015) e, como interferir nessas funções motoras, é uma lacuna que tem despertado o interesse da área da neuroreabilitação.

Estudos têm aplicado as estimulações não invasivas cerebelares com o intuito de aumentar ou inibir funções do cerebelo (GROISS & UGAWA, 2013; FERRUCCI ; CORTESE & PRIORI, 2015). Dentre as modalidades, as mais utilizadas são a estimulação magnética transcraniana repetitiva cerebelar (EMTr-c) e a estimulação transcraniana por corrente contínua cerebelar (ETCCc), técnicas intimamente relacionadas à promoção de plasticidade (GRIMALDI *et al.*, 2014b). Estas técnicas podem provocar repercussões nas funções cerebelares e corticais, a depender da polaridade para a ETCCc (GRIMALDI *et al.*, 2016) e da frequência da estimulação para a EMTr-c (ROSSINI *et al.*, 2015).

Dentre as diversas funções cerebelares que podem ser moduladas pela ETCCc e EMTr-c, pode-se destacar o aprendizado motor. Contudo, estudos que se propuseram a avaliar os efeitos da modulação cerebelar no aprendizado obtiveram resultados controversos. Enquanto alguns encontraram melhora após uma estimulação excitatória (ETCCc anódica e EMTr-c >1Hz) (JAYARAM *et al.*, 2012; FERRUCCI *et al.*, 2013; ZUCHOWSKI ; TIMMANN & GERWIG, 2014), outros estudos reportaram efeitos contrários (FERRUCCI *et al.*, 2008; FOERSTER *et al.*, 2013). Relatos de efeitos positivos (TORRIERO *et al.*, 2004; PANOUILLERES ; MIALL & JENKINSON, 2015) e deletérios (HERZFELD *et al.*, 2014; ZUCHOWSKI ;

TIMMANN & GERWIG, 2014) sobre o aprendizado motor também são encontrados após estimulações inibitórias (ETCCc catódica e EMTr-c ≤ 1 Hz). Distintos efeitos sobre o aprendizado são também observados quando a modulação cerebelar é aplicada durante (aprendizado *online*) ou anteriormente (aprendizado *offline*) a uma tarefa motora. Tais discrepâncias podem ser justificadas pela grande variabilidade metodológica entre os estudos.

Diante do exposto, investigar os efeitos das estimulações cerebelares não invasivas levando em consideração as suas principais modalidades, tipos e o momento de execução da tarefa motora pode fornecer mais subsídios para a aplicação na prática clínica no futuro. Portanto, o objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos das estimulações cerebelares não invasivas no aprendizado motor *online* e *offline* de indivíduos saudáveis.

MATERIAIS E MÉTODOS

Tipo de estudo e aspectos éticos

O presente estudo trata-se de um *crossover*, randomizado, *sham*-controlado e duplo cego, registrado na plataforma *Clinical Trials* (NCT02559518). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes de iniciar os procedimentos experimentais. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Federal de Pernambuco (CAAE: 44049715.7.0000.5208) e respeitou a Declaração de *Helsinki*.

Sujeitos

Dezoito voluntários (10 mulheres, $24,7 \pm 2,5$ anos), recrutados do *campus* da Universidade Federal de Pernambuco, participaram do presente estudo. Todos eram

universitários, saudáveis (autorrelato) e destros de acordo com o inventário de dominância de Edimburgo (OLDFIELD, 1971). Foram excluídos do estudo indivíduos com histórico de doenças psiquiátricas ou neurológicas, marcapasso cardíaco, epilepsia ou crise convulsiva, presença de eczema agudo abaixo do local da estimulação, instabilidade hemodinâmica e mulheres gestantes. Nenhum voluntário fazia uso regular de drogas ou substâncias neuroativas durante o estudo. A figura 1 apresenta os procedimentos metodológicos do estudo.

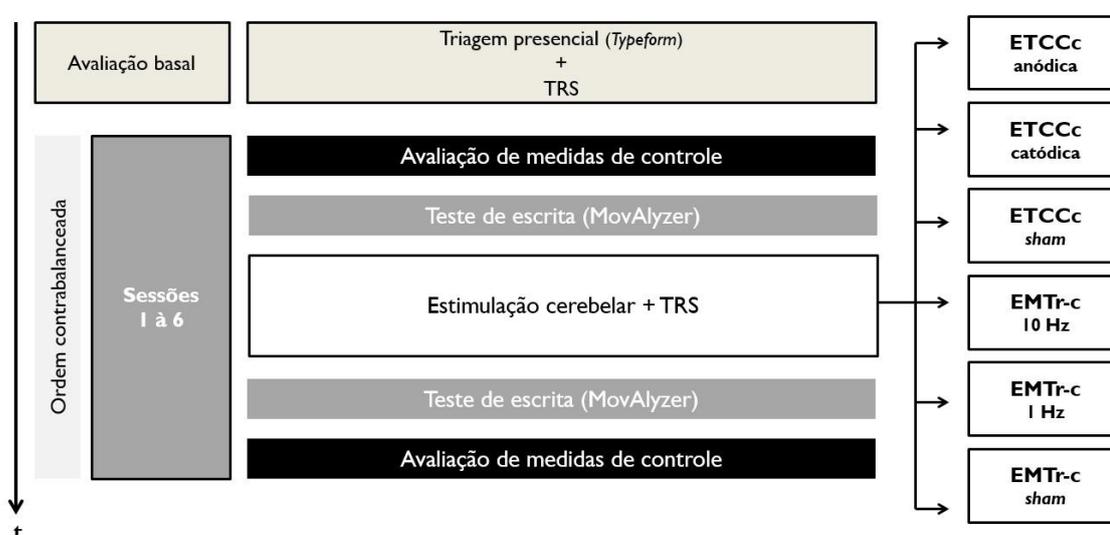


Figura 1. Procedimentos metodológicos do estudo. Legenda: TRS: teste de reação serial; ETCCc: estimulação transcraniana por corrente contínua cerebelar; EMTr-c: estimulação magnética transcraniana repetitiva cerebelar; t: tempo.

Procedimentos experimentais

Os voluntários recrutados foram inicialmente convidados a responder um questionário estruturado *online* (Typeform) com o intuito de checar os critérios de elegibilidade e coletar dados de características sociodemográficas. Aqueles que atenderam aos critérios de elegibilidade foram submetidos a seis sessões de

estimulação cerebelar (ETCCc anódica, catódica e *sham*; EMTr-c 10 Hz, 1 Hz e *sham*) em ordem contrabalanceada, com pelo menos sete dias de intervalo entre elas para minimizar possíveis efeitos cumulativos (*carry-over effects*).

Em cada sessão, os voluntários foram submetidos aos seguintes procedimentos: (i) avaliação de medidas de controle; (ii) teste de escrita (antes e depois das estimulações cerebelares) e (iii) estimulações cerebelares não invasivas durante o teste de reação serial (TRS).

Além disso, a randomização foi realizada por um pesquisador não envolvido no experimento através do site www.randomization.com. O sigilo de alocação foi garantido, uma vez que apenas o pesquisador responsável pela estimulação teve acesso aos envelopes opacos e selados. Os voluntários eram cegos quanto a modalidade de estimulação.

Avaliação das medidas de controle

Uma vez que alguns fatores podem interferir no desempenho do voluntário durante as tarefas motoras, medidas de controle como horas e qualidade de sono, níveis de fadiga e atenção foram checadas antes de cada sessão. Fadiga e atenção foram avaliados também ao final da sessão. A avaliação destas medidas foi realizada por meio de uma escala visual analógica graduada de 0 a 10, na qual “0” significou péssima qualidade de sono, ausência de fadiga e total desatenção e “10”, excelente qualidade de sono, altos níveis de fadiga e total atenção.

Teste de reação serial (TRS)

O TRS utilizado no presente estudo é uma variação do teste desenvolvido por Nissen & Bullemer (NISSEN & BULLEMER, 1987), com o objetivo de avaliar o aprendizado motor implícito. O TRS foi realizado antes da primeira sessão, com o

propósito de familiarizar os voluntários com o teste, e durante cada estimulação cerebelar nas sessões experimentais.

O teste foi realizado através de um *software* capaz de fornecer estímulos visuais (em formato de estrela) em quatro diferentes posições na tela de um computador. Os voluntários foram acomodados em frente à tela (distância média: 58 cm) e instruídos a pressionar, com a mão esquerda, teclas correspondentes aos estímulos visuais com dedos pré-determinados (teclas Z ou X, para o dedo mínimo; teclas D ou F, para o dedo anelar; teclas G ou H, para o dedo médio e teclas N ou M, para o dedo indicador).

Durante o teste, as quatro estrelas permanentemente marcadas e espaçadas horizontalmente eram mostradas na tela. Os voluntários deveriam pressionar a tecla correspondente ao estímulo visual, o mais rápido possível, quando uma das estrelas fosse destacada em amarelo. Apenas quando o voluntário pressionasse a tecla correta, o estímulo subsequente aparecia após 500 ms. Os participantes não tinham conhecimento prévio sobre a ordem de aparição dos estímulos, que poderia ser sequenciada e aleatória.

O teste foi constituído por oito blocos, contendo 120 estímulos cada. Os blocos 1 e 6 possuíam a sequência em ordem aleatória, enquanto que os demais, em ordem sequenciada. O aprendizado motor foi mensurado através da alteração do desempenho entre os blocos aleatórios e sequenciados (ROBERTSON, 2007; ABRAHAMSE *et al.*, 2012). Considerando que a sequência realizada nos blocos 2 a 5 é a mesma, espera-se que haja melhora no desempenho motor devido à aprendizagem implícita da sequência, sendo o bloco 5 com o menor tempo de execução. Dessa forma, deve ocorrer um aumento no tempo de reação no bloco

aleatório 6 e novamente uma diminuição no tempo ao realizar o bloco 7 e 8, nos quais contêm a sequência já aprendida (NITSCHKE *et al.*, 2003a).

Dessa forma, o aprendizado motor *online* foi avaliado em duas condições:

- (i) Fase de aquisição: diminuição no tempo de reação (em segundos) durante a execução do teste entre os blocos 1 (aleatório) e 5 (sequenciado), indicando que houve a aquisição do aprendizado motor implícito;
- (ii) Fase de evocação: diminuição no tempo de reação na execução do bloco 7 (sequência aprendida na fase de aquisição) quando comparado ao bloco 6 (sequência aleatória).

Além da mensuração do tempo, o teste também permite registrar a quantidade de erros em cada bloco. Dessa forma, uma medida de acurácia do movimento também foi realizada.

Teste de escrita

Os voluntários foram instruídos a escrever, com a mão não dominante, uma sequência de seis palavras utilizando uma caneta digital em um *tablet* (*Ultrabook / tablet Sony Vaio*) equipado com *software* de análise de movimento (*MovAlyzer*, EUA). Na primeira sessão, os voluntários escolheram um padrão de letra (cursiva ou de forma) e mantiveram o mesmo padrão durante todas as sessões. Cada sessão apresentou diferentes sequências de palavras, no entanto, com o mesmo nível de dificuldade (6 palavras, 2 delas com 4, 6 e 8 letras) (FOERSTER *et al.*, 2013). O teste da escrita foi realizado antes e após cada sessão de estimulação cerebelar (*offline*).

Dois componentes de desempenho motor foram analisados para mensurar o

aprendizado motor: duração total e disfluência. A duração total da escrita foi compreendida como o tempo necessário para escrever as seis palavras. A diminuição do tempo para a realização da tarefa é um indicativo de melhora do desempenho motor (OVERVELDE & HULSTIJN, 2011). A disfluência é uma medida de precisão do movimento dada através de um escore gerado pelo *MovAlyzer*. Quanto menor o escore, menor a disfluência e, portanto, melhor a precisão do movimento.

Estimulação transcraniana por corrente contínua cerebelar (ETCCc)

Para aplicar a ETCCc, foi utilizado um eletroestimulador (NeuroConn Plus, Alemanha) conectado a um par de eletrodos (superfície de 25cm² e 35cm²) de silicone e carbono envoltos por esponjas embebidas em solução salina. O eletrodo “ativo” (ânodo ou cátodo - 25 cm²) foi posicionado no hemisfério cerebelar esquerdo, 3 cm lateralmente ao ínion (UGAWA *et al.*, 1995; GALEA *et al.*, 2009) e o de “referência”, sobre o músculo deltoide direito. A intensidade de corrente foi 2 mA e aplicada durante 20 minutos com rampa de subida e descida de 10 segundos (FERRUCCI *et al.*, 2013).

A ETCCc *sham* tem sido usada em vários para avaliar os efeitos da ETCCc ativa e foi aplicada utilizando os posicionamentos e parâmetros da ETCCc anódica, entretanto, a corrente contínua atuava por apenas 30 segundos. Como o dispositivo desligava automaticamente sem a percepção dos voluntários, as sensações iniciais (prurido e formigamento de leve a moderado) no local da estimulação eram percebidas, no entanto, sem produzir qualquer efeito neuromodulatório (NITSCHKE *et al.*, 2008a). Além disso, é importante ressaltar que a montagem dos eletrodos foi mantida por 20 minutos, com o intuito de preservar o cegamento. Ao término de

cada sessão de ETCCc, os participantes responderam ao questionário de efeitos adversos da ETCC (BRUNONI *et al.*, 2011).

Estimulação magnética transcraniana repetitiva cerebelar (EMTr-c)

Inicialmente o limiar motor de repouso (LMR) do córtex motor direito foi realizado. Uma bobina em forma de “8” conectada ao estimulador magnético (Magstim Rapid², Reino Unido) foi posicionada sobre a área de representação cortical (*hotspot*) do músculo primeiro interósseo dorsal esquerdo. O LMR foi definido como a menor intensidade de saída do estimulador capaz de evocar, pelo menos cinco respostas musculares, em 10 tentativas (ROSSINI *et al.*, 2015).

Em seguida, a bobina foi posicionada no hemisfério cerebelar esquerdo (3 cm lateral ao ínion) tangencialmente ao escalpo e “apontada para cima” (UGAWA *et al.*, 1995). Os protocolos de EMTr-c foram baseados em estudos prévios (LANGGUTH *et al.*, 2008; TORRIERO *et al.*, 2011; AVANZINO *et al.*, 2015) e ajustados para realizá-los simultaneamente ao TRS, de acordo com as recomendações de segurança propostas (WASSERMANN, 1998).

Os protocolos utilizados foram: (i) EMTr-c de baixa frequência – 1Hz, 110% do LMR, 1000 pulsos; (ii) EMTr-c de alta frequência – 10Hz, 110% do LMR, 33 trens, 50 pulsos por trem, 25 segundos de intervalo entre os trens, 1650 estímulos. A EMTr-c *sham* foi realizada com o protocolo de baixa frequência e utilizando duas bobinas. A primeira – conectada ao estimulador – foi posicionada em um suporte próximo ao voluntário, contudo, não visível, de modo que o som característico da estimulação fosse audível. A segunda – desconectada do estimulador – foi posicionada sobre o hemisfério cerebelar esquerdo. Após cada sessão de EMTr-c, a presença de efeitos adversos foi registrada.

Análise dos dados

Tendo em vista que houve perdas na amostra, os dados da escrita foram tratados por um tipo de análise por intenção de tratar (*baseline observation carry forward*) (LIU-SEIFERT *et al.*, 2010). Nesta análise, os dados da avaliação inicial (*baseline*) foram repetidos na avaliação pós, visto que os voluntários não finalizaram a sessão por não suportarem a intervenção.

O teste *Shapiro-Wilk* foi aplicado para verificar a distribuição normal dos dados. Para as medidas de controle relacionadas as horas e qualidade do sono foi utilizada a ANOVA *one-way* e para o nível de fadiga e atenção, a ANOVA de medidas repetidas (6x2) foi usada considerando as seis condições de estimulação e o tempo (antes e depois) como fatores “intra-sujeitos”.

Para o tempo de reação (segundos) e o número de erros do TRS, foi realizada uma ANOVA (6x8) considerando as seis condições de estimulação (ETCCc anódica, ETCCc catódica, ETCCc *sham*, EMTr-c 10 Hz, EMTr-c 1 Hz, EMTr-c *sham*) e os blocos (1 a 8) como fatores “intra sujeitos”. O teste t pareado foi realizado como *post hoc*, considerando as diferenças entre os blocos 5-1 (fase de aquisição) e 7-6 (fase de evocação), quando aplicável.

Para o teste de escrita, foi realizada uma ANOVA de medidas repetidas (6x2), considerando o tempo (antes e depois da estimulação) e as seis condições de estimulação como fatores “intra sujeitos”. O teste t pareado foi realizado como *post hoc* para verificar se houve diferença na comparação entre os tempos e entre as condições.

Na ANOVA de medidas repetidas, o teste de esfericidade de *Mauchly* foi verificado e a correção de *Greenhouse-Geiser* foi aplicada quando necessária.

Todas as análises foram processadas no programa SPSS para Windows (versão 20.0, SPSS, Chicago, IL) e o nível de significância estabelecido foi $\alpha < 0,05$. Os elementos gráficos foram construídos utilizando o *software GraphPad Prism* versão 5.

RESULTADOS

Cinquenta voluntários saudáveis foram triados para participar da pesquisa, 32 foram excluídos por não se enquadrarem aos critérios de elegibilidade e 18 indivíduos participaram do estudo. As tabelas 1 e 2 apresentam, respectivamente, as características da amostra e as medidas de controle em cada sessão. Não houve diferença significativa, em relação às horas de sono, qualidade do sono e níveis de fadiga e atenção, entre as sessões.

Apesar da inclusão de 18 voluntários, houve quatro perdas na sessão de EMTr-c 10 Hz e duas na sessão de EMTr-c 1 Hz. Tais participantes relataram dor intensa no pescoço, na região estimulada e fortes contrações involuntárias dos músculos da face e trapézio superior como efeitos adversos à estimulação. Um voluntário após a primeira sessão (ETCCc catódica), apresentou uma queimadura superficial abaixo do ânodo e, portanto, foi excluído do estudo. A lesão cutânea foi tratada por um dermatologista e desapareceu após 30 dias.

Além disso, outros efeitos experimentados foram prurido, formigamento e sensação de queimação (de leve a moderada), sintomas comumente relatados em sessões de ETCC (BRUNONI *et al.*, 2011). Ademais, foi reportada sensação de gosto metálico na boca após a estimulação, como observado em estudos anteriores (FERRUCCI ; CORTESE & PRIORI, 2015).

Devido às perdas durante o curso do estudo, a análise por intenção de tratar

foi usada. Em adição, a análise sem intenção de tratar foi realizada e apresentou resultados semelhantes (Tabela S1 e S2).

Tabela 1. Características dos voluntários (n=18).

Características	
Idade , em anos (DP)	24,7 (2,53)
Sexo , n (%)	
Feminino	10 (55,6)
Masculino	8 (44,4)
Dominância ¹ , n (%)	
Destros	18 (100)
Nível de escolaridade , n (%)	
Ensino superior incompleto	6 (33,3)
Ensino superior completo	5 (27,8)
Pós-graduação	7 (38,9)
Sintomatologia de TDAH ² , n (%)	3 (16,7)
Sintomatologia de ansiedade ³ , n (%)	1 (5,6)
Sintomatologia de depressão ³ , n (%)	1 (5,6)
Ingesta regular de cafeína , n (%)	8 (44,4)
Ingesta regular de álcool , n (%)	8 (44,4)
Fumantes , n (%)	2 (11,1)

DP: desvio padrão. TDAH: Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. ¹Avaliado pelo questionário de Edimburgo. ²Avaliada pelo *Adult Self Report*. ³Avaliada pelo *Hospital Anxiety and Depression Scale*

Tabela 2. Medidas de controle avaliadas a cada sessão, expressas em média (DP).

	Horas de sono ¹		Qualidade do sono ¹		Nível de fadiga ²		Nível de atenção ²	
	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois
EMTr-c (1 Hz)	6,68 (1,25)	---	7,62 (1,62)	---	3,39 (2,26)	4,53 (2,58)	7,62 (1,40)	6,93 (1,70)
EMTr-c (10 Hz)	6,73 (1,27)	---	8,26 (1,62)	---	3,0 (2,32)	3,53 (2,53)	8,0 (1,03)	7,86 (0,99)
EMTr-c sham	7 (1,45)	---	8,52 (1,12)	---	3,23 (2,56)	3,58 (2,23)	7,70 (1,64)	7,17 (1,87)
ETCCc catódica	7,58 (1,32)	---	8,29 (1,35)	---	2,94 (2,16)	2,88 (2,05)	7,64 (1,65)	7,41 (1,58)
ETCCc anódica	6,82 (1,23)	---	8,11 (1,72)	---	3,70 (2,51)	3,31 (2,57)	7,70 (1,21)	7,68 (1,19)
ETCCc sham	6,82 (1,33)	---	8,17 (1,38)	---	3,94 (2,63)	3,41 (2,50)	7,76 (1,43)	7,52 (1,37)

¹ANOVA *one-way*, $p > 0,05$; ²ANOVA de medidas repetidas (6x2), $p > 0,05$; DP: desvio padrão; EMTr-c: estimulação magnética transcraniana repetitiva cerebelar; ETCCc: estimulação transcraniana por corrente contínua cerebelar.

Em relação ao aprendizado motor *online*, a análise do tempo de reação através da ANOVA (6x8) revelou um efeito significativo para o bloco ($F= 9,283$; $p=0,001$) e para a condição de estimulação ($F= 2,773$; $p=0,026$), no entanto, não houve resultado significativo para a interação. Com relação à fase de aquisição do aprendizado motor, o *post hoc* demonstrou uma redução significativa no tempo de reação do bloco 5 em relação ao bloco 1 quando a EMTr-c 1 Hz ($p=0,018$), a EMTr-c 10 Hz ($p=0,010$) e a ETCCc catódica ($p=0,001$) foram aplicadas. Adicionalmente, foi observada que esta diminuição entre os blocos foi maior após a ETCCc catódica quando comparada à ETCCc *sham* ($p<0,005$).

Na análise da fase de evocação do aprendizado, também foi observada diminuição significativa ($p<0,05$) do tempo de reação, evidenciando o aprendizado motor implícito em todas as sessões experimentais, exceto para ETCCc anódica ($p=0,126$).

Para a análise do número de erros ao longo dos blocos do TRS, a ANOVA (6x8) revelou um efeito significativo para o bloco ($F=5,392$; $p=0,001$). Em relação ao número de erros do bloco 5 para o do bloco 1, não houve diferença significativa ($p>0,05$) para nenhuma condição de estimulação. No entanto, para a análise da evocação, o *post hoc* demonstrou uma redução do número de erros no bloco 7 quando comparado ao do bloco 6 após as seguintes estimulações: EMTr-c 1 Hz ($p=0,017$) e 10 Hz ($p=0,040$) e ETCCc catódica ($p=0,030$). A Figura 2 sumariza os resultados do TRS (tempo e erros).

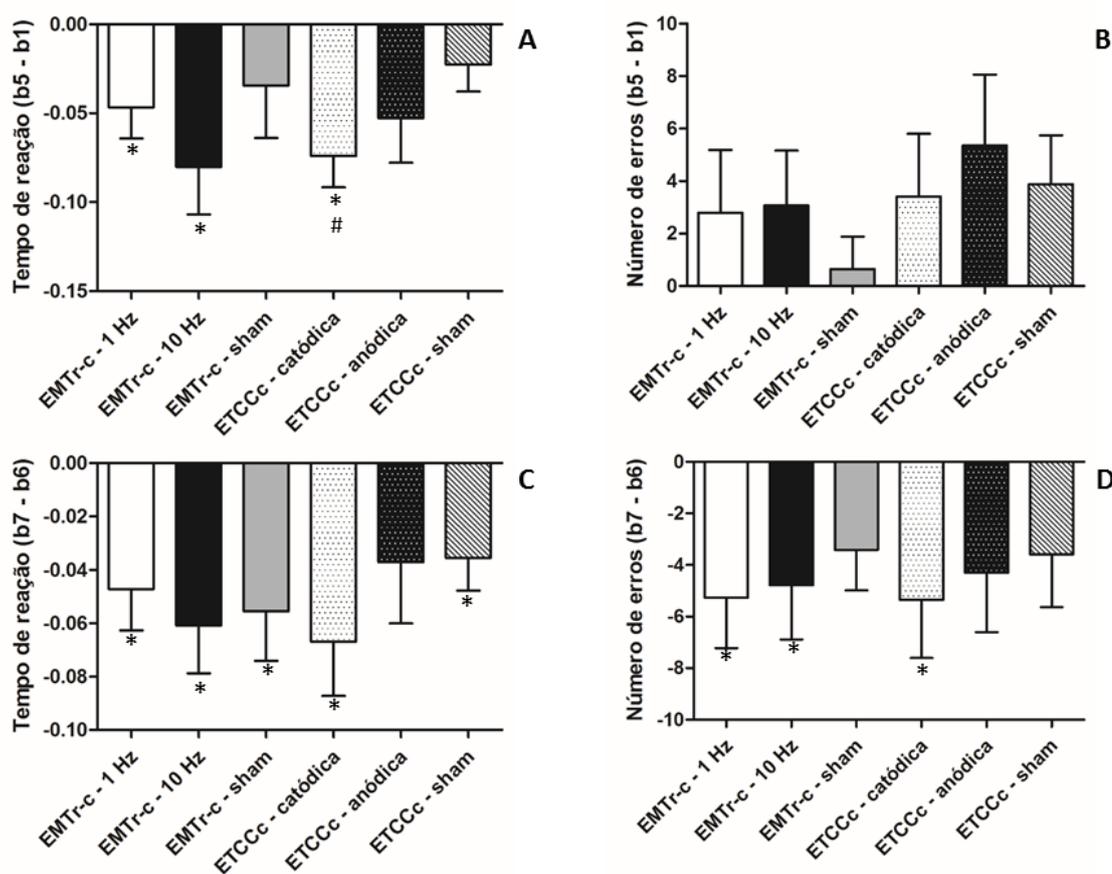


Figura 2. Aprendizado motor *online* avaliado pela média do tempo para realização do teste de reação serial e do número de erros durante a fase de aquisição (A e B) e durante a fase de evocação (C e D). *Teste t pareado, $p < 0,05$, em relação ao bloco 1/7. # Teste t pareado, $p < 0,05$, em relação à ETCCc *sham*. b: bloco; EMTr-c: estimulação magnética transcraniana repetitiva cerebelar; ETCCc: estimulação transcraniana por corrente contínua cerebelar.

No que se refere ao aprendizado motor *offline*, avaliado pelo teste da escrita (Figura 3), a ANOVA (6x2) demonstrou uma diferença no fator tempo ($F = 67,022$; $p = 0,000$) para a medida de duração total. O *post hoc* revelou uma redução significativa no tempo de execução da escrita em todas as sessões experimentais ($p < 0,05$), indicando que houve uma melhora do desempenho motor no teste realizado após todas as condições de estimulação (real e fictícia).

Para a medida de disfluência, a ANOVA (6x2) também revelou efeito no fator tempo ($F = 8,567$; $p = 0,011$). O *post hoc* demonstrou uma melhora na precisão do

movimento após a aplicação da ETCCc anódica ($p=0,003$), da EMTr-c 1 Hz ($p=0,006$) e da EMTr-c 10 Hz ($p=0,014$).

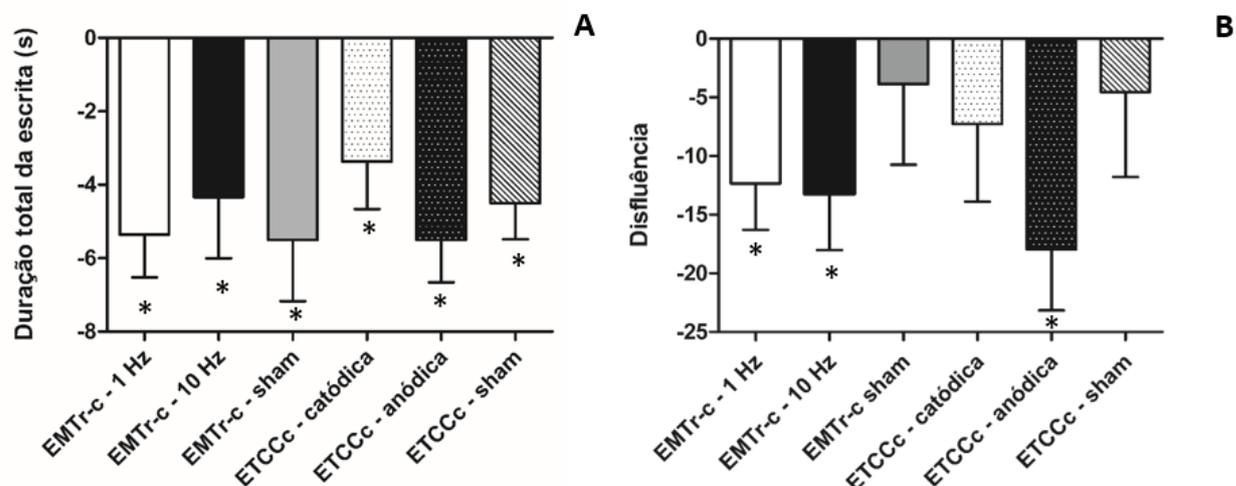


Figura 3. Aprendizado motor *offline* avaliado pelo teste da escrita. (A) Duração total da escrita e (B) Disfluência da escrita. *Teste t pareado, $p < 0,05$, em relação à antes da estimulação. EMTr-c: estimulação magnética transcraniana repetitiva cerebelar; ETCCc: estimulação transcraniana por corrente contínua cerebelar.

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstraram que a EMTr-c, independente da frequência, melhora o aprendizado motor *online* (tanto na fase de aquisição quanto na fase de evocação) e o *offline*. Por outro lado, os efeitos da ETCCc sobre o aprendizado são polaridade-dependentes. A estimulação anódica melhora o aprendizado motor *offline*, no entanto, prejudica ambas as fases do aprendizado *online*. Por sua vez, a ETCCc catódica melhora as duas fases do aprendizado motor *online*, mas não interfere no *offline*.

Tais achados podem justificar as discrepâncias nos resultados de estudos anteriores que se propuseram a avaliar as repercussões das estimulações cerebelares não invasivas, demonstrando que o tipo de estimulação, o momento da

aplicação da estimulação e da realização da tarefa, além do teste utilizado para avaliar o aprendizado são fatores importantes a serem considerados na elaboração de protocolos de estimulação cerebelar experimentais e terapêuticos.

ETCC cerebelar no aprendizado motor online e offline

Ainda não há consenso na literatura científica sobre as respostas das estimulações cerebelares frente a diferentes demandas de tarefas motoras. São escassos os estudos que investigam o papel do cerebelo na aquisição, evocação e acurácia de habilidades motoras (GALEA *et al.*, 2011). A estimulação catódica foi a que apresentou melhores resultados para a aquisição e evocação do aprendizado *online*. Esse resultado pode ter ocorrido devido a tarefa motora usada no estudo (teste de reação serial) demandar mais recursos cognitivos, fazendo com o que o cerebelo diminua a inibição para o córtex pré-motor, deixando esta área mais ativa e, conseqüentemente, melhorando a aquisição da tarefa motora (POPE & MIAL, 2012).

Estudos têm observado que a ETCCc anódica parece melhorar o aprendizado motor *online* de voluntários saudáveis (HARDWICK & CELNIK, 2014; CANTARERO *et al.*, 2015). Contudo, apesar de apresentar protocolos de estimulação semelhantes ao do presente estudo, avaliam diferentes tipos de atividades motoras que utilizam a mão dominante para a realização das tarefas, o que pode refletir em achados divergentes. Além disso, efeitos da modulação cerebelar na melhora da acurácia do movimento não foram observados no presente estudo, assim como no estudo de Taubert e colaboradores (2016).

Em relação ao aprendizado motor *offline*, apenas um estudo (BRADNAM *et al.*, 2015), com pacientes com distonia focal nas mãos, analisou a pressão da caneta exercida ao escrever a mesma frase 10 vezes. Os resultados apontaram para a

diminuição da pressão da caneta após a ETCCc anódica e, apesar de serem mais lentos, foram mais precisos. Esses resultados estão em linha com o nosso estudo, uma vez que a ETCCc anódica foi a modalidade que além de apresentar efeitos na diminuição do tempo da escrita, demonstrou melhora expressiva em relação a precisão do movimento.

As respostas induzidas no aprendizado motor *offline* talvez tenham sido decorrentes da atuação das estimulações como um *priming* para as estruturas cerebelares. Ou seja, induzindo uma mudança no comportamento motor devido a um estímulo prévio (STOYKOV & MADHAVAN, 2015). É importante ressaltar que o córtex cerebelar está envolvido no controle de movimentos precisos através das células de Purkinje (HEINEY *et al.*, 2014), e o com o teste de escrita foi possível avaliar tal função.

EMTr cerebelar no aprendizado motor online e offline

Não há estudos que investiguem os efeitos da EMTr-c de alta frequência para o aprendizado motor, no entanto, foram conduzidos alguns trabalhos utilizando baixas frequências. Ao contrário do presente estudo, Theoret e colaboradores (2001) avaliaram os efeitos da EMTr-c 1 Hz (aplicada nas regiões mediais e laterais do cerebelo) em uma tarefa motora sequenciada *offline*. Os resultados revelaram uma piora para a estimulação medial, enquanto que para a região lateral, essa piora não foi observada. Outro estudo também observou uma piora após a aplicação da EMTr-c 1 Hz no hemisfério cerebelar após o teste de reação serial (TORRIERO *et al.*, 2004).

Alguns mecanismos cerebelares podem ser considerados para justificar esses resultados divergentes. O sistema olivocerebelar tem relação com o controle da sincronização do disparo e da transmissão de sinais de erros, sendo considerado de

suma importância para o aprendizado motor (SCHWEIGHOFER ; LANG & KAWATO, 2013). É plausível afirmar que esse sistema esteja em constante ativação durante o aprendizado motor *online*. E quando essa ativação está associada ao estímulo da EMTr-c (independente da frequência), é possível que haja um aumento dessa atividade e, conseqüentemente, uma melhora na execução da atividade motora.

Um possível mecanismo capaz de justificar a melhora do aprendizado durante a EMTr-c 10 Hz, seria a ativação das fibras trepadeiras, visto que apresentam taxas de disparo com frequência entre 5 e 10 Hz (GIBSON ; HORN & PONG, 2004). Ao ativar fibras trepadeiras, são evocados sinais de disparos em espículas complexas para as células de Purkinje (D'ANGELO *et al.*, 2016). Tais sinais são semelhante a forma de disparo dos trens de estímulos da EMTr-c de alta frequência, o que pode ter induzido um aumento da sincronização de disparos neuronais e, portanto, uma melhora do aprendizado.

Além disso, o córtex cerebelar apresentou padrões de respostas excitatórios mesmo mediante a uma estimulação inibitória, que em teoria, pode provocar uma “lesão virtual” no cerebelo (THEORET ; HAQUE & PASCUAL-LEONE, 2001). Esse resultado pode ter sido reflexo da capacidade da EMTr-c 1 Hz em facilitar a reorganização do circuito olivocerebelar, devido a modulação das fibras trepadeiras em sua frequência basal (1 Hz) (LANG *et al.*, 2016).

Efeitos adversos das estimulações cerebelares

Poucos estudos apresentam relatos sobre os efeitos adversos relacionados à estimulação cerebelar não invasiva. Em geral, esta informação tende a não ser evidenciada (TORRIERO *et al.*, 2004; JENKINSON & MIAL, 2010; AVANZINO *et al.*, 2015). Para prevenir possíveis lesões na pele após a aplicação da ETCC, a

densidade de corrente tem sido um parâmetro amplamente utilizado como um critério de segurança.

Estima-se que a relação intensidade da corrente e área do eletrodo deva estar ajustadas entre $0,08\text{mA}/\text{cm}^2$ e $0,057\text{mA}/\text{cm}^2$, com carga total de $96\text{ C}/\text{cm}^2$ e $68,4\text{ C}/\text{cm}^2$, considerados valores seguros e distantes da carga total mínima capaz de induzir danos teciduais (NITSCHÉ *et al.*, 2003a). Entretanto, alguns pesquisadores têm reportado a ocorrência de queimadura após a ETCC (PALM *et al.*, 2008; WANG *et al.*, 2015) mesmo em protocolos considerados seguros (WOODS *et al.*, 2016), como ocorrido no presente estudo.

Além disso, contrações do músculo trapézio superior e náusea foram efeitos experimentados em alguns estudos que utilizaram EMTr-c (THEORET ; HAQUE & PASCUAL-LEONE, 2001; SATOW *et al.*, 2002; MINKS *et al.*, 2010). No que diz respeito a ETCCc, sensação de gosto metálico na boca, irritação na pele sob o eletrodo de referência e vertigem também já foram reportados previamente (FERRUCCI ; CORTESE & PRIORI, 2015; WESSEL *et al.*, 2015).

Dessa forma, torna-se importante reportar na literatura esses achados e também informar com mais precisão o que os pacientes e voluntários podem experimentar em uma sessão de estimulação cerebelar. A transparência no relato desses possíveis efeitos adversos, auxiliam tanto na prática da saúde baseada em evidências, quanto para o debate científico das possíveis causas e formas de prevenir efeitos adversos de moderado a severos decorrentes da aplicação de técnicas neuromodulatórias.

Limitações do estudo

Algumas limitações do presente estudo devem ser destacadas. O protocolo de EMTr-c utilizado para o presente estudo, provocou desconforto de moderado a severo nos voluntários, levando a descontinuidade do estudo. Mesmo realizando a análise por intenção de tratar, pode ter ocorrido uma super ou subestimação dos resultados do estudo. Além disso, futuros estudos devem avaliar efeitos cumulativos das estimulações cerebelares visando a contribuição para protocolos na prática clínica.

CONCLUSÃO

Este é o primeiro estudo que avaliou e comparou a influência de diversas modalidades de estimulações cerebelares não invasivas no aprendizado motor de indivíduos saudáveis. Nossos achados apontam que a EMTr-c, independente da frequência, melhora o aprendizado motor *online* e *offline*. Já os efeitos da ETCCc são polaridade-dependentes.

Apesar da grande variabilidade metodológica na literatura, é importante considerar a complexidade da estrutura cerebelar e suas conexões com múltiplas áreas corticais, antes de tentar simplificar o papel específico de cada modalidade de neuromodulação nessa estrutura. Dessa forma, os achados do presente estudo reforçam o pressuposto de que as estimulações cerebelares são capazes de modular e sincronizar a atividade do córtex cerebelar e destaca o seu importante papel no processo de aquisição de uma tarefa motora.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAMSE, E. L.; VAN DER LUBBE, R. H.; VERWEY, W. B.; SZUMSKA, I.; JASKOWSKI, P. Redundant sensory information does not enhance sequence learning in the serial reaction time task. **Adv Cogn Psychol**, 8, 2, 109-120, 2012.
- AVANZINO, L.; BOVE, M.; PELOSIN, E.; OGLIASTRO, C.; LAGRAVINESE, G.; MARTINO, D. The cerebellum predicts the temporal consequences of observed motor acts. **PLoS One**, 10, 2, e0116607, 2015.
- BRADNAM, L. V.; GRAETZ, L. J.; MCDONNELL, M. N.; RIDDING, M. C. Anodal transcranial direct current stimulation to the cerebellum improves handwriting and cyclic drawing kinematics in focal hand dystonia. **Front Hum Neurosci**, 9, 286, 2015.
- BRUNONI, A. R.; AMADERA, J.; BERBEL, B.; VOLZ, M. S.; RIZZERIO, B. G.; FREGNI, F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. **Int J Neuropsychopharmacol**, 14, 8, 1133-1145, Sep, 2011.
- CANTARERO, G.; SPAMPINATO, D.; REIS, J.; AJAGBE, L.; THOMPSON, T.; KULKARNI, K.; CELNIK, P. Cerebellar direct current stimulation enhances on-line motor skill acquisition through an effect on accuracy. **J Neurosci**, 35, 7, 3285-3290, Feb 18, 2015.
- CELNIK, P. Understanding and modulating motor learning with cerebellar stimulation. **Cerebellum**, 14, 2, 171-174, Apr, 2015.
- D'ANGELO, E.; MAPELLI, L.; CASELLATO, C.; GARRIDO, J. A.; LUQUE, N.; MONACO, J.; PRESTORI, F.; PEDROCCHI, A.; ROS, E. Distributed Circuit Plasticity: New Clues for the Cerebellar Mechanisms of Learning. **Cerebellum**, 15, 2, 139-151, Apr, 2016.
- FERRUCCI, R.; BRUNONI, A. R.; PARAZZINI, M.; VERGARI, M.; ROSSI, E.; FUMAGALLI, M.; MAMELI, F.; ROSA, M.; GIANNICOLA, G.; ZAGO, S.; PRIORI, A. Modulating human procedural learning by cerebellar transcranial direct current stimulation. **Cerebellum**, 12, 4, 485-492, Aug, 2013.
- FERRUCCI, R.; CORTESE, F.; PRIORI, A. Cerebellar tDCS: how to do it. **Cerebellum**, 14, 1, 27-30, Feb, 2015.
- FERRUCCI, R.; MARCEGLIA, S.; VERGARI, M.; COGIAMANIAN, F.; MRAKIC-SPOSTA, S.; MAMELI, F.; ZAGO, S.; BARBIERI, S.; PRIORI, A. Cerebellar transcranial direct current stimulation impairs the practice-dependent proficiency increase in working memory. **J Cogn Neurosci**, 20, 9, 1687-1697, Sep, 2008.
- FOERSTER, A.; ROCHA, S.; WIESIOLEK, C.; CHAGAS, A. P.; MACHADO, G.; SILVA, E.; FREGNI, F.; MONTE-SILVA, K. Site-specific effects of mental practice combined with transcranial direct current stimulation on motor learning. **Eur J Neurosci**, 37, 5, 786-794, Mar, 2013.
- GALEA, J. M.; JAYARAM, G.; AJAGBE, L.; CELNIK, P. Modulation of cerebellar excitability by polarity-specific noninvasive direct current stimulation. **J Neurosci**, 29, 28, 9115-9122, Jul 15, 2009.
- GALEA, J. M.; VAZQUEZ, A.; PASRICHA, N.; DE XIVRY, J. J.; CELNIK, P. Dissociating the roles of the cerebellum and motor cortex during adaptive learning: the motor cortex retains what the cerebellum learns. **Cereb Cortex**, 21, 8, 1761-1770, Aug, 2011.

- GIBSON, A. R.; HORN, K. M.; PONG, M. Activation of climbing fibers. **Cerebellum**, 3, 4, 212-221, 2004.
- GRIMALDI, G.; ARGYROPOULOS, G. P.; BASTIAN, A.; CORTES, M.; DAVIS, N. J.; EDWARDS, D. J.; FERRUCCI, R.; FREGNI, F.; GALEA, J. M.; HAMADA, M.; MANTO, M.; MIAL, R. C.; MORALES-QUEZADA, L.; POPE, P. A.; PRIORI, A.; ROTHWELL, J.; TOMLINSON, S. P.; CELNIK, P. Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation (ctDCS): A Novel Approach to Understanding Cerebellar Function in Health and Disease. **Neuroscientist**, 22, 1, 83-97, Feb, 2016.
- GRIMALDI, G.; ARGYROPOULOS, G. P.; BOEHRINGER, A.; CELNIK, P.; EDWARDS, M. J.; FERRUCCI, R.; GALEA, J. M.; GROISS, S. J.; HIRAOKA, K.; KASSAVETIS, P.; LESAGE, E.; MANTO, M.; MIAL, R. C.; PRIORI, A.; SADNICKA, A.; UGAWA, Y.; ZIEMANN, U. Non-invasive cerebellar stimulation--a consensus paper. **Cerebellum**, 13, 1, 121-138, Feb, 2014.
- GROISS, S. J.; UGAWA, Y. Cerebellum. **Handb Clin Neurol**, 116, 643-653, 2013.
- HARDWICK, R. M.; CELNIK, P. A. Cerebellar direct current stimulation enhances motor learning in older adults. **Neurobiol Aging**, 35, 10, 2217-2221, Oct, 2014.
- HEINEY, S. A.; KIM, J.; AUGUSTINE, G. J.; MEDINA, J. F. Precise control of movement kinematics by optogenetic inhibition of Purkinje cell activity. **J Neurosci**, 34, 6, 2321-2330, Feb 5, 2014.
- HERCULANO-HOUZEL, S. The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. **Front Hum Neurosci**, 3, 31, 2009.
- HERZFELD, D. J.; PASTOR, D.; HAITH, A. M.; ROSSETTI, Y.; SHADMEHR, R.; O'SHEA, J. Contributions of the cerebellum and the motor cortex to acquisition and retention of motor memories. **Neuroimage**, 98, 147-158, Sep, 2014.
- JAYARAM, G.; TANG, B.; PALLEGADDA, R.; VASUDEVAN, E. V.; CELNIK, P.; BASTIAN, A. Modulating locomotor adaptation with cerebellar stimulation. **J Neurophysiol**, 107, 11, 2950-2957, Jun, 2012.
- JENKINSON, N.; MIAL, R. C. Disruption of saccadic adaptation with repetitive transcranial magnetic stimulation of the posterior cerebellum in humans. **Cerebellum**, 9, 4, 548-555, Dec, 2010.
- LANG, E. J.; APPS, R.; BENGTSSON, F.; CERMINARA, N. L.; DE ZEEUW, C. I.; EBNER, T. J.; HECK, D. H.; JAEGER, D.; JORNTTELL, H.; KAWATO, M.; OTIS, T. S.; OZYILDIRIM, O.; POPA, L. S.; REEVES, A. M.; SCHWEIGHOFER, N.; SUGIHARA, I.; XIAO, J. The Roles of the Olivocerebellar Pathway in Motor Learning and Motor Control. A Consensus Paper. **Cerebellum**, May 19, 2016.
- LANGGUTH, B.; EICHHAMMER, P.; ZOWE, M.; LANDGREBE, M.; BINDER, H.; SAND, P.; HAJAK, G. Modulating cerebello-thalamocortical pathways by neuronavigated cerebellar repetitive transcranial stimulation (rTMS). **Neurophysiol Clin**, 38, 5, 289-295, Oct, 2008.
- LIU-SEIFERT, H.; ZHANG, S.; D'SOUZA, D.; SKLJAREVSKI, V. A closer look at the baseline-observation-carried-forward (BOCF). **Patient Prefer Adherence**, 4, 11-16, 2010.
- MINKS, E.; KOPICKOVA, M.; MARECEK, R.; STREITOVA, H.; BARES, M. Transcranial magnetic stimulation of the cerebellum. **Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub**, 154, 2, 133-139, Jun, 2010.
- NISSEN, M. J.; BULLEMER, P. Attentional Requirements of Learning - Evidence from Performance-Measures. **Cognitive Psychology**, 19, 1, 1-32, Jan, 1987.

- NITSCHKE, M. A.; COHEN, L. G.; WASSERMANN, E. M.; PRIORI, A.; LANG, N.; ANTAL, A.; PAULUS, W.; HUMMEL, F.; BOGGIO, P. S.; FREGNI, F. Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. **Brain stimulation**, 1, 3, 206-223, 2008.
- NITSCHKE, M. A.; LIEBETANZ, D.; ANTAL, A.; LANG, N.; TERGAU, F.; PAULUS, W. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. **Suppl Clin Neurophysiol**, 56, 255-276, 2003.
- OLDFIELD, R. C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. **Neuropsychologia**, 9, 1, 97-113, Mar, 1971.
- OVERVELDE, A.; HULSTIJN, W. Learning new movement patterns: a study on good and poor writers comparing learning conditions emphasizing spatial, timing or abstract characteristics. **Hum Mov Sci**, 30, 4, 731-744, Aug, 2011.
- PALM, U.; KEESER, D.; SCHILLER, C.; FINTESCU, Z.; NITSCHKE, M.; REISINGER, E.; PADBERG, F. Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS). **Brain Stimul**, 1, 4, 386-387, Oct, 2008.
- PANOUILLERES, M. T.; MIAL, R. C.; JENKINSON, N. The role of the posterior cerebellum in saccadic adaptation: a transcranial direct current stimulation study. **J Neurosci**, 35, 14, 5471-5479, Apr 8, 2015.
- POPE, P. A.; MIAL, R. C. Task-specific facilitation of cognition by cathodal transcranial direct current stimulation of the cerebellum. **Brain Stimul**, 5, 2, 84-94, Apr, 2012.
- ROBERTSON, E. M. The serial reaction time task: implicit motor skill learning? **J Neurosci**, 27, 38, 10073-10075, Sep 19, 2007.
- ROSSINI, P. M.; BURKE, D.; CHEN, R.; COHEN, L. G.; DASKALAKIS, Z.; DI IORIO, R.; DI LAZZARO, V.; FERRERI, F.; FITZGERALD, P. B.; GEORGE, M. S.; HALLETT, M.; LEFAUCHEUR, J. P.; LANGGUTH, B.; MATSUMOTO, H.; MINIUSI, C.; NITSCHKE, M. A.; PASCUAL-LEONE, A.; PAULUS, W.; ROSSI, S.; ROTHWELL, J. C.; SIEBNER, H. R.; UGAWA, Y.; WALSH, V.; ZIEMANN, U. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. **Clin Neurophysiol**, 126, 6, 1071-1107, Jun, 2015.
- SATOW, T.; MIMA, T.; HARA, H.; OGA, T.; IKEDA, A.; HASHIMOTO, N.; SHIBASAKI, H. Nausea as a complication of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the posterior fossa. **Clin Neurophysiol**, 113, 9, 1441-1443, Sep, 2002.
- SCHWEIGHOFER, N.; LANG, E. J.; KAWATO, M. Role of the olivo-cerebellar complex in motor learning and control. **Front Neural Circuits**, 7, 94, 2013.
- STOYKOV, M. E.; MADHAVAN, S. Motor priming in neurorehabilitation. **J Neurol Phys Ther**, 39, 1, 33-42, Jan, 2015.
- TAUBERT, M.; STEIN, T.; KREUTZBERG, T.; STOCKINGER, C.; HECKER, L.; FOCKE, A.; RAGERT, P.; VILLRINGER, A.; PLEGER, B. Remote Effects of Non-Invasive Cerebellar Stimulation on Error Processing in Motor Re-Learning. **Brain Stimul**, Apr 12, 2016.
- THEORET, H.; HAQUE, J.; PASCUAL-LEONE, A. Increased variability of paced finger tapping accuracy following repetitive magnetic stimulation of the cerebellum in humans. **Neurosci Lett**, 306, 1-2, 29-32, Jun 22, 2001.
- TORRIERO, S.; OLIVERI, M.; KOCH, G.; CALTAGIRONE, C.; PETROSINI, L. Interference of left and right cerebellar rTMS with procedural learning. **J Cogn Neurosci**, 16, 9, 1605-1611, Nov, 2004.

- TORRIERO, S.; OLIVERI, M.; KOCH, G.; LO GERFO, E.; SALERNO, S.; FERLAZZO, F.; CALTAGIRONE, C.; PETROSINI, L. Changes in cerebello-motor connectivity during procedural learning by actual execution and observation. **J Cogn Neurosci**, 23, 2, 338-348, Feb, 2011.
- UGAWA, Y.; UESAKA, Y.; TERAOKA, Y.; HANAJIMA, R.; KANAZAWA, I. Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. **Ann Neurol**, 37, 6, 703-713, Jun, 1995.
- VAN DUN, K.; BODRANGHIEN, F. C.; MARIEN, P.; MANTO, M. U. tDCS of the Cerebellum: Where Do We Stand in 2016? Technical Issues and Critical Review of the Literature. **Front Hum Neurosci**, 10, 199, 2016.
- WANG, J.; WEI, Y.; WEN, J.; LI, X. Skin burn after single session of transcranial direct current stimulation (tDCS). **Brain Stimul**, 8, 1, 165-166, Jan-Feb, 2015.
- WASSERMANN, E. M. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, 108, 1, 1-16, Jan, 1998.
- WESSEL, M. J.; ZIMMERMAN, M.; TIMMERMANN, J. E.; HEISE, K. F.; GERLOFF, C.; HUMMEL, F. C. Enhancing Consolidation of a New Temporal Motor Skill by Cerebellar Noninvasive Stimulation. **Cereb Cortex**, Jan 20, 2015.
- WOODS, A. J.; ANTAL, A.; BIKSON, M.; BOGGIO, P. S.; BRUNONI, A. R.; CELNIK, P.; COHEN, L. G.; FREGNI, F.; HERRMANN, C. S.; KAPPENMAN, E. S.; KNOTKOVA, H.; LIEBETANZ, D.; MINIUSI, C.; MIRANDA, P. C.; PAULUS, W.; PRIORI, A.; REATO, D.; STAGG, C.; WENDEROTH, N.; NITSCHKE, M. A. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. **Clin Neurophysiol**, 127, 2, 1031-1048, Feb, 2016.
- ZUCHOWSKI, M. L.; TIMMANN, D.; GERWIG, M. Acquisition of conditioned eyeblink responses is modulated by cerebellar tDCS. **Brain Stimul**, 7, 4, 525-531, Jul-Aug, 2014.

Tabela S1. Dados da ANOVA de medidas repetidas considerando uma análise sem intenção de tratar para o teste de escrita.

	Variáveis do teste de escrita			
	Duração total¹		Disfluência¹	
	Valor de F	Valor de p	Valor de F	Valor de p
Tipo	0,304	0,909	0,983	0,437
Tempo	42,131	0,000*	5,753	0,035*
Tempo*Tipo	0,572	0,721	1,346	0,259

¹ANOVA de medidas repetidas (6x2), p>0,05; * efeito significativo.

Tabela S2. *Post hoc* das ANOVAs de medidas repetidas (6x2) considerando uma análise sem intenção de tratar para o teste de escrita.

	Variáveis do teste de escrita			
	Duração total¹		Disfluência¹	
	Valor de t	Valor de p	Valor de t	Valor de p
EMTr-c (1 Hz)	4,089	0,001*	3,271	0,006*
EMTr-c (10 Hz)	2,890	0,014*	2,952	0,012*
EMTr-c sham	3,295	0,005*	0,560	0,584
ETCCc catódica	2,564	0,021*	1,098	0,289
ETCCc anódica	4,834	0,000*	3,456	0,003*
ETCCc sham	4,596	0,000*	0,624	0,542

¹ Teste t pareado. * efeito significativo.

APÊNDICE C – Termo de consentimento livre e esclarecido 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

Título do Projeto: Estimulação Transcraniana Por Corrente Contínua na Facilitação do Desempenho Motor. **Coordenadora:** Prof^a.Dr^a. Kátia Karina do Monte Silva. **Endereço do local de pesquisa:** Laboratório de Neurociência Aplicada– Departamento de Fisioterapia – Centro Ciências da Saúde – Universidade Federal de Pernambuco. **Endereço profissional das pesquisadoras:** Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Departamento de Fisioterapia. Av. Prof. Moraes Rego,1235 - Cidade Universitária. Recife/Pe-Brasil CEP: 50670-901. Telefone: (81) 2126-8939 Fax: (81) 2126-8939. **Comitê de Ética em Pesquisa:** Av. Prof. Moraes Rego s/n, Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50670-901, Tel.: 2126 8588

Você esta sendo convidado (a) a participar da pesquisa sobre **“Estimulação Transcraniana Por Corrente Contínua na Facilitação do Desempenho Motor de Indivíduos Saudáveis”** realizada no Laboratório de Neurociência Aplicada do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, tendo como responsável a Prof.Dr^a Kátia Karina do Monte Silva.

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

Objetivo da pesquisa: O propósito deste estudo é determinar estratégias ideais de tratamento da aplicação da estimulação transcraniana por corrente contínua na facilitação do equilíbrio e dos efeitos modulatórios do treinamento motor em indivíduos saudáveis.

Justificativa do trabalho: Essa pesquisa justifica-se, pela necessidade de determinar a ordem adequada para realização do treinamento de tarefas específicas antes, durante ou após a aplicação da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua anódica para otimização do desempenho motor, para que a melhor ordem de tratamento seja utilizada futuramente no programa de reabilitação motora em pacientes com lesão encefálica.

Procedimentos da Pesquisa: Você receberá informações a respeito do estudo e receberá uma cópia deste termo de consentimento para o seu registro. Se concordar em participar, você participará de 5 sessões terapêuticas, com um intervalo de uma semana, sendo as seguintes técnicas por sessão: (i) a-ETCC ANTES + Treinamento Motor – você será submetido a estimulação cerebral imediatamente antes ao treinamento motor; (ii) a-ETCC APÓS + Treinamento Motor – você será submetido a estimulação cerebral imediatamente após do treinamento de tarefas específicas; (iii) a-ETCC DURANTE + Treinamento Motor – você será submetido a estimulação cerebral simultaneamente ao treinamento de tarefas específicas. É importante esclarecer que não será permitida a escolha da ordem das técnicas terapêuticas na qual você será submetido, e você será submetido à todas as 3 técnicas, uma por sessão.

Riscos: O estudo oferece pouco risco à sua saúde, uma vez que as técnicas terapêuticas empregadas já são bem estabelecidas e serão realizadas sob a supervisão de pesquisadores experientes.

Benefícios: Pacientes neurológicos poderão se beneficiar com os resultados deste estudo, pois poderão melhor orientar os profissionais de saúde quanto à utilização da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua e melhor estratégia que venha a maximizar o desempenho motor destes pacientes.

Relevância da pesquisa: A relevância da pesquisa reside no fato de que ela fornecerá dados da real eficácia das técnicas utilizadas com intuito de estabelecer a melhor estratégia que venha a maximizar o desempenho motor. Essas informações serão divulgadas, de modo que outros profissionais de saúde tenham acesso.

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

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

Eu, _____,

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

Local e Data

Voluntário(a)

Testemunha 1

Pesquisador

Testemunha 2

APÊNDICE D – Termo de consentimento livre e esclarecido 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.

(Modelo para maiores de 18 anos; de acordo com a Resolução 466/12 - CNS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar, como voluntário (a), da pesquisa **“Efeitos das estimulações cerebrais não invasivas cerebelares sobre o aprendizado motor e a atividade elétrica cortical de indivíduos saudáveis”**, que está sob a responsabilidade da pesquisadora **Kátia Karina do Monte-Silva**. Endereço do pesquisador responsável: Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Fisioterapia, Avenida Professor Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária - Recife/PE-Brasil CEP: 50670-901. Telefone: (81) 2126-8939 / Fax: (81) 2126-8939 / e-mail: monte.silvakk@gmail.com.

Também participam desta pesquisa: **Lorena Figueiredo de Melo** – mestranda do Programa de Pós-graduação em Fisioterapia (contato: 81 9618.5404) e **Marina Almeida de Mello** – mestranda do Programa de Pós-graduação em Neurociência e Comportamento (contato:81 99181037).

Este termo de consentimento pode conter informações que o/a senhor/a não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa que está lhe entrevistando para que o/a senhor/a esteja bem esclarecido (a) sobre sua participação na pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, caso aceite em 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. Também garantimos que o (a) Senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento da sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Objetivo da pesquisa: avaliar e comparar os efeitos das estimulações cerebrais não invasivas cerebelares sobre o aprendizado motor de indivíduos saudáveis.

Procedimentos da Pesquisa: se concordar em participar, você participará de seis sessões que incluirão as seguintes medidas, escalas, questionários e intervenções: *inventário de segurança da estimulação magnética transcraniana no adulto, questionário de presença de indícios do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), questionário de dominância de Edimburgo, Escala de avaliação do nível de ansiedade e fadiga (HAD), avaliação da percepção de fadiga e atenção e perímetro da cabeça. Esses dados serão coletados antes da primeira sessão. Em cada uma das seis sessões, os participantes serão submetidos, antes e após a estimulação: a avaliação da percepção dos níveis de fadiga e atenção, medidas da atividade elétrica cortical com a estimulação magnética. Para cada sessão, será determinado através de um programa de computador se o participante receberá a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) ou a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) e logo em seguida, responderão ao questionário de efeitos adversos.* Todos esses procedimentos já foram utilizados anteriormente e oferecem riscos mínimos à saúde dos indivíduos submetidos a eles. A duração das sessões poderá variar de uma a duas horas aproximadamente, porém poderão ser realizados intervalos para repouso, caso você se sinta cansado.

Riscos: O estudo oferece pouco risco à saúde dos participantes, uma vez que as técnicas que serão empregadas já são bem estabelecidas na literatura científica e serão realizadas sob a supervisão de pesquisadores experientes na área. Pode-se considerar um risco que alguns questionamentos propostos para avaliação dos voluntários possam deixá-los constrangidos ou desconfortáveis, porém todas as informações obtidas mediante a coleta serão mantidas em sigilo, respeitando assim a privacidade dos indivíduos. Além disso, os voluntários podem relatar alguns efeitos adversos comuns durante ou após a aplicação das estimulações não invasivas, tais como: formigamento, coceira, dor de cabeça, sonolência, entre outros; no entanto, esses sintomas são passageiros.

Benefícios: através da sua participação na pesquisa, você estará contribuindo para o conhecimento de parâmetros que poderão orientar os profissionais de saúde quanto à melhor conduta de tratamento em relação às estimulações cerebrais não invasivas na reabilitação de indivíduos com distúrbios no cerebelo. Além disso, os resultados do estudo poderão servir de base para a

consolidação das técnicas e nortear novas abordagens fisioterapêuticas no âmbito clínico e fortalecer a prática da saúde baseada em evidência.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (entrevistas, questionários e avaliações) ficarão armazenados em pastas de arquivo e computadores do Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA), sob a responsabilidade das pesquisadoras Kátia Karina do Monte-Silva, Marina de Almeida Mello e Lorena Figueiredo de Melo, no endereço acima informado, pelo período mínimo de cinco anos.

O(a) senhor(a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para 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 extrajudicial. 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 – 1 andar , sala 4 – Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br**.

Assinatura do pesquisador

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

Local e data: _____

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do voluntário em participar (2 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____

Nome: _____

Assinatura: _____

Assinatura: _____

APÊNDICE E – Questionário de efeitos adversos



QUESTIONÁRIO SOBRE EFEITOS ADVERSOS DA APLICAÇÃO DA ETCC (Adaptado de Brunoni *et al.*, 2011)

VOLUNTÁRIO: _____

SESSÃO: _____

Você experimentou alguns dos sintomas seguintes?	Pontue com valores de 1 a 4 no espaço abaixo: (1 - ausente; 2 - leve; 3 - moderado; 4 - severo)	Se presente, está relacionado à ETCC? (1 – nada; 2 - remoto; 3 – possível; 4 - provável; 5 - definitivo)	Comentários
Dor de cabeça			
Dor no pescoço			
Dor no couro cabeludo			
Prurido			
Formigamento			
Sensação de queimação			
Vermelhidão na pele			
Sonolência			
Dificuldade de concentração			
Mudança repentina de humor			
Outros (especificar)			

Você acha que foi submetido à estimulação *sham* (fictícia) ou real? () *sham* () real

Você acha que a ETCC foi aplicada de maneira: () sigilosa () não sigilosa

APÊNDICE F – Ficha de Triagem Clínica

FICHA DE TRIAGEM CLÍNICA – PROJETO CEREBELO

IDENTIFICAÇÃO Nº: _____

DATA: ___ / ___ / ___

VOLUNTÁRIO incluído excluído

AVALIADOR: _____

Nome: _____

Data de Nasc.: ___ / ___ / ___ Idade: ___ Sexo: ___ Est. Civil: _____

Endereço: _____

Telefone: _____ Naturalidade: _____

Nacionalidade: _____ Escolaridade: _____ Profissão: _____

Médicos: _____

Contato: _____

Tabagista: _____ Consumo de café: _____ Consumo de bebida alcoólica: _____

*Mulheres: uso de anticoncepcional (qual e há quanto tempo): _____

DUM (adicionar fase do ciclo): _____

1. INVENTÁRIO DE SEGURANÇA NA APLICAÇÃO DA EMT NO ADULTO

		SIM	NÃO
1.	Você já teve alguma reação adversa ao TMS?		
2.	Você já teve uma convulsão?		
3.	Você já fez um exame de eletroencefalograma (EEG)?		
4.	Você já teve um derrame (AVC)?		
5.	Você já teve traumatismo craniano (TCE) incluindo neurocirurgia?		
6.	Você possui algum implante metálico na sua cabeça (fora da boca) tais como estilhaços de acidente por arma de fogo, cliques ou fragmentos originados de artroplastia (tratamento ortopédico)?		
7.	Você tem algum dispositivo implantado como marca-passo cardíaco, bombas médicas ou fios intracardíacos?		
8.	Você sofre de dor de cabeça frequente ou severa?		
9.	Você já teve alguma doença relacionada ao cérebro?		
10.	Você já teve alguma outra doença que causou uma lesão cerebral?		
11.	Você está tomando alguma medicação?		
12.	Se você é uma mulher em idade fértil, e se é sexualmente ativa, você está usando algum método contraceptivo confiável?		
13.	Algum de seus familiares tem epilepsia?		
14.	Você precisa de explicação adicional sobre o TMS e sobre os riscos relacionados a seu uso?		

Adaptado de: Keel JC, Smith MJ, Wasserman EM. A safety questionnaire of transcranial magnetic stimulation. Clin Neurophysiol. 2001; 112:720.

2. ADULT SELF-REPORT SCALE

Por favor, responda as perguntas abaixo se avaliando de acordo com os critérios do lado direito da página. Após responder cada uma das perguntas, circule o número que corresponde a como você se sentiu e se comportou nos últimos seis meses. Por favor, dê este questionário completo ao profissional de saúde para que vocês possam discutir na consulta de hoje.	Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Muito frequentemente
1. Com que frequência você comete erros por falta de atenção quando tem de trabalhar num projeto chato ou difícil?	0	1	2	3	4
2. Com que frequência você tem dificuldade para manter a atenção quando está fazendo um trabalho chato ou repetitivo?	0	1	2	3	4
3. Com que frequência você tem dificuldade para se concentrar no que as pessoas dizem, mesmo quando elas estão falando diretamente com você?	0	1	2	3	4
4. Com que frequência você deixa um projeto pela metade depois de já ter feito as partes mais difíceis?	0	1	2	3	4
5. Com que frequência você tem dificuldade para fazer um trabalho que exige organização?	0	1	2	3	4
6. Quando você precisa fazer algo que exige muita concentração, com que frequência você evita ou adia o início?	0	1	2	3	4
7. Com que frequência você coloca as coisas fora do lugar ou tem de dificuldade de encontrar as coisas em casa ou no trabalho?	0	1	2	3	4
8. Com que frequência você se distrai com atividades ou barulho a sua volta?	0	1	2	3	4
9. Com que frequência você tem dificuldade para lembrar de compromissos ou obrigações?	0	1	2	3	4
PARTE A – TOTAL					
1. Com que frequência você fica se mexendo na cadeira ou balançando as mãos ou os pés quando precisa ficar sentado (a) por muito tempo?	0	1	2	3	4
2. Com que frequência você se levanta da cadeira em reuniões ou em outras situações onde deveria ficar sentado (a)?	0	1	2	3	4
3. Com que frequência você se sente inquieto (a) ou agitado (a)?	0	1	2	3	4
4. Com que frequência você tem dificuldade para sossegar e relaxar quando tem tempo livre para você?	0	1	2	3	4
5. Com que frequência você se sente ativo (a) demais e necessitando fazer coisas, como se estivesse "com um motor ligado"?	0	1	2	3	4
6. Com que frequência você se pega falando demais em situações sociais?	0	1	2	3	4
7. Quando você está conversando, com que frequência você se pega terminando as frases das pessoas antes delas?	0	1	2	3	4
8. Com que frequência você tem dificuldade para esperar nas situações onde cada um tem a sua vez?	0	1	2	3	4
9. Com que frequência você interrompe os outros quando eles estão ocupados?	0	1	2	3	4
PARTE B – TOTAL					

3. INVENTÁRIO DE DOMINÂNCIA LATERAL DE EDINBURGH (OLDFIELD, 1971)

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

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

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

4. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Crítérios de exclusão	Sim	Não
Gestação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Implante metálico intracraniano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marcapasso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Epilepsia/crise convulsiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uso regular de substâncias neuroativas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Crítérios de inclusão	Sim	Não
Destro (Edimburgh)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Idade entre 18 e 40 anos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Saudável (auto-relato)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ausência de lesões osteomioarticulares severas no punho e dedos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. ESCALA HAD

Eu me sinto tenso ou contraído:

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

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

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

Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:

- Do mesmo jeito que antes
- Atualmente um pouco menos
- Atualmente bem menos
- Não consigo mais

Estou com a cabeça cheia de preocupações:

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

Eu me sinto alegre:

- Nunca
- Poucas vezes
- Muitas vezes
- A maior parte do tempo

Conseguo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:

- Sim, quase sempre
- Muitas vezes
- Poucas vezes
- Nunca

Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:

- Quase sempre
- Muitas vezes
- De vez em quando
- Nunca

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

Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:

- Completamente
- Não estou mais me cuidando como eu deveria
- Talvez não tanto quanto antes
- Me cuido do mesmo jeito que antes

Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:

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

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

De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:

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

Consigo sentir prazer quando assisto um bom programa de televisão, de rádio, ou quando leio alguma coisa:

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

- A — D —

DECLARAÇÃO

Eu, _____ declaro que todas as informações prestadas acima são verdadeiras, que não omiti nem faltei com a verdade em nenhum dado relevante e responsabilizo-me inteiramente por qualquer consequência que advenha de informações inexatas.

Recife, ___/___/___, _____

ANEXO A



XXIII SIMPÓSIO DO CÉREBRO



Cérebro e tecnologias nos ciclos da vida

D e c l a r a ç ã o

Declaramos para os devidos fins que o trabalho intitulado “EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO CEREBELAR NÃO INVASIVA NO APRENDIZADO MOTOR DE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS” foi apresentado na modalidade pôster por **Thamyris Bosford** da autoria de Thamyris Bosford, Lorena Melo, Marina Mello, Yumi Aoki, Matheus Pinho, Kátia Monte-Silva, durante o evento XXIII Simpósio do Cérebro realizado pela Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde – UFPE de 17 a 18 de dezembro de 2015.

Recife, 18 de dezembro de 2015



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



Prof.ª Dr.ª Sandra Lopes de Souza
Vice-coordenador da Pós-Graduação em Neuropsiquiatria
e Ciências do Comportamento

ANEXO B



XXIII SIMPÓSIO DO CÉREBRO



Cérebro e tecnologias nos ciclos da vida

D e c l a r a ç ã o

Declaramos para os devidos fins que o trabalho intitulado “EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO VISUAL SOBRE O CÓRTEX MOTOR E VISUAL EM PACIENTES COM MIGRÂNEA” foi apresentado na modalidade pôster por **Fernanda Nogueira** da autoria de Fernanda Nogueira, Lívia Shirahige, Sérgio Rocha, Lorena Melo, Marina Mello, Rodrigo Brito, Kátia Monte-Silva, durante o evento XXIII Simpósio do Cérebro realizado pela Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde – UFPE de 17 a 18 de dezembro de 2015.

Recife, 18 de dezembro de 2015

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença
Coordenador da Pós-Graduação em Neuropsiquiatria

Prof.ª Dr.ª Sandra Lopes de Souza
Vice-coordenador da Pós-Graduação em Neuropsiquiatria

ANEXO C



III JORNADA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

22 e 23 de outubro de 2015

CERTIFICADO

Certificamos que

Lorena Figueiredo de Melo

Participou da III Jornada de Pós-graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, na condição de APRESENTADOR, realizada nos dias 22 e 23 de outubro de 2015, no Departamento de Fisioterapia/CCS/UFPE, Recife, Pernambuco.



Daniella Araujo Oliveira
Prof. Dra. Daniella Araujo Oliveira
Coordenadora do Programa de
Pós-graduação em Fisioterapia/CCS/UFPE

Daniella Cunha Brandão
Prof. Dra. Daniella Cunha Brandão
Vice-Coordenadora do Programa de
Pós-graduação em Fisioterapia/CCS/UFPE



ANEXO D

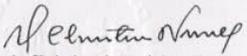


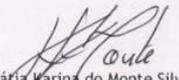
ANEXO E

C e r t i f i c a d o

Certificamos que **Lorena Figueiredo Mello** participou como Tutora do curso “**Programa de treinamento em neuromodulação**”, promovido pelo Departamento de Fisioterapia - CCS, no período de 25 de abril a 19 de julho de 2015, com carga horária total de 150 horas.

Recife, 03 de novembro de 2015.


Maria Christina de Medeiros Nunes
Pró-Reitora da PROExC


Kátia Karina do Monte Silva
Coordenadora do Curso

PROEXT
PRÓ-REITORIA DE EXTENSÃO



ANEXO F

Journal of the Neurological Sciences 349 (2015) 33–39



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jns

Transcranial direct current stimulation in the prophylactic treatment of migraine based on interictal visual cortex excitability abnormalities: A pilot randomized controlled trial

Sérgio Rocha^a, Lorena Melo^a, Camilla Boudoux^a, Águida Foerster^a, Daniella Araújo^b, Katia Monte-Silva^{a,*}^a Applied Neuroscience Laboratory, Universidade Federal de Pernambuco, Brazil^b Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 September 2014

Received in revised form 11 November 2014

Accepted 10 December 2014

Available online 18 December 2014

Keywords:

Transcranial magnetic stimulation

Migraine

Visual cortex

Treatment

Prophylaxis

Transcranial direct current stimulation

ABSTRACT

Purpose: The aims of this paper are (i) to compare the excitability of visual cortex in migraine patients with healthy volunteers; and (ii) if an abnormal excitability has been found, to modulate cortical excitability in migraine patients with transcranial direct current stimulation (tDCS) and observe their clinical and neurophysiological effects.

Methods: The study was divided into two steps. A cross-sectional study (step 1) was conducted to compare the cortical excitability of 23 migraineurs (11 with and 12 without aura) on 11 healthy individuals. On step 2, a randomized, double blinded, controlled pilot trial was carried on with 19 migraineurs, randomly divided into: experimental and control group. During 12 sessions, experimental and group received active tDCS to visual cortex and control group received sham tDCS. The headache diary was applied for a total of 90 days (before, during and after tDCS sessions). Phosphene threshold (PT) induced by transcranial magnetic stimulation was recorded to measure the excitability of the visual cortex before and after each session.

Results: Step 1 showed higher level of cortical excitability between migraineurs when compared to healthy volunteers; therefore, cathodal tDCS was applied over visual cortex in step 2. After tDCS application, a significant decrease was observed in a number of migraine attacks, painkiller intake and duration of each attack just in experimental group. The analysis of PT indicated no difference in cortical excitability after tDCS.

Conclusions: Findings of the study suggested that inhibitory tDCS on visual cortex might be an alternative and non-pharmacological treatment for migraine prophylaxis. However the clinical improvements of patients after tDCS treatment are not correlated with changes in cortical excitability.

ANEXO G

The Harvard Medical School is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education to provide continuing medical education for physicians.

THE HARVARD MEDICAL SCHOOL



certifies that

Lorena Figueiredo De Melo

has participated in the live activity titled

Clinical Assessments and Intervention Updates in Neurorehabilitation

December 4 - 6, 2014

This activity was designated for 18.0 AMA PRA Category 1 Credits™.

Boston, Massachusetts

Graham McMahon, M.D., M.M.Sc.
Associate Dean for Continuing Education
Harvard Medical School

ANEXO H

Certificamos que o trabalho

Neuromodulação e treinamento de marcha com pistas visuais na Doença de Parkinson

foi apresentado no 3^o Congresso Brasileiro de Fisioterapia Neurofuncional, realizado na cidade de Belo Horizonte, de 17 a 19 de outubro de 2014, tendo como autores:

Livia Shirahige Gomes do Nascimento, Adriana Carla Costa Ribeiro Clementino, Lorena Figueiredo de Melo, Marina Almeida de Mello, Adriana Baltar do Rêgo Maciel, Kátia Karina do Monte Silva



ANEXO I

Certificamos que

Dr^ª. Lorena Figueiredo de Melo

participou do **3^o Congresso Brasileiro de Fisioterapia Neurofuncional**,
realizado na cidade de Belo Horizonte, de 17 a 19 de outubro de 2014 como
Membro da Comissão Científica

Natália Figueiredo
Prof^ª Dr^ª Natália Rodrigues de Paula
PRESIDENTE DA COMISSÃO

Olga
Dra. Selenge Chaves Peres
PRESIDENTE DA ABRAFIM



CERTIFICADO

ANEXO J



ANEXO K

ClinicalTrials.gov PRS
Protocol Registration and Results System

ClinicalTrials.gov PRS **DRAFT Receipt (Working Version)**
Last Update: 09/22/2015 11:31

ClinicalTrials.gov ID: NCT02559518

Study Identification

Unique Protocol ID: Cerebellum_MotorLearning

Brief Title: Non-invasive Cerebellar Stimulation on Motor Learning

Official Title: Effects of Non-invasive Cerebellar Stimulation on Motor Learning and Cortical Electrical Activity of Healthy Individuals

Secondary IDs: