

ANA SOFIA CUEVA MOSCOSO

**Elaboração de curva brasileira de normalidade
de excitabilidade cortical**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de: Neurologia

Orientador: Dr. Daniel Ciampi Araujo de Andrade

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cueva Moscoso, Ana Sofia

Elaboração de curva brasileira de normalidade de excitabilidade cortical /
Ana Sofia Cueva Moscoso. -- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.

Orientador: Daniel Ciampi Araújo de Andrade.

Descritores: 1.Estimulação magnética transcraniana 2.Excitabilidade cortical
3.Valores normais 4.Córtex motor 5.Potencial evocado

USP/FM/DBD-408/12

Dedicatória

A Deus,
por guiar os meus passos, me dar força e me oferecer
amor infinito.

Aos meus pais,
pelo apoio incondicional, compreensão, carinho e
por sempre acreditarem em mim.

Ao Juan Pablo,
pelo seu amor e incentivo, a inspiração
sem o qual este trabalho não teria sido possível.

Agradecimientos

Ao Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira, pelo estímulo ao aprendizado contínuo e pelo apoio na realização deste trabalho.

Ao Dr. Daniel Ciampi Araujo de Andrade, pela sua orientação permanente, as oportunidades e pela sua confiança em mim depositada.

Ao Prof. Dr. Marco Antonio Marcolin e ao Dr. Guilherme Alves Lepski, pelo apoio, sugestões e comentários durante o exame de qualificação.

À Dra. Lin Tchia Yeng, pelos ensinamentos e pela oportunidade de aprendizado e crescimento.

Ao Ger. Ricardo Galhardoni, pela sua ajuda, determinação e contribuição na realização desta tese que fez com que o ambiente de trabalho fosse divertido.

Às Dras. Irina Raicher e Sofia Cecílio, pelo seu apoio, amizade e incentivo, por me ensinar a lidar com o estresse.

Ao Guilherme Correia e ao Haniel Araujo, pelas suas importantes contribuições a este trabalho.

Às Dras. Telma Zakka e Helena Kaziyama, pela amizade, carinho e ensinamentos contínuos.

A todos os que fazem parte do Centro de Dor do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas, pela sua paciência, generosidade, por compartilhar seu conhecimento, me ensinarem e me formarem.

Ao Prof. Dr. Ricardo Nitrini, coordenador do programa de pós-graduação do Departamento de Neurologia.

Às secretárias Thais Figueira, do programa de pós-graduação do departamento de neurologia e Sandra Falcon, do laboratório de EMT do Instituto da Psiquiatria, pelo auxílio e participação no processo de realização do trabalho.

Às secretárias, funcionários e colaboradores do Departamento de Neurologia, Divisão de Clínica Neurológica e Divisão de Neurocirurgia do Instituto Central, em especial à Vanessa Ramos e Valderina dos Santos, por seu apoio na realização deste trabalho.

À CAPES, pelo apoio financeiro.

Aos voluntários e voluntárias desta pesquisa, sem cuja colaboração este trabalho não teria sido possível.

*Não é o desafio que define quem somos nem o que somos
capazes de ser, mas como enfrentamos esse desafio:
podemos incendiar as ruínas ou construir, através delas e
passo a passo um caminho que nos leve à liberdade.*

Richard Bach

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento da publicação:

Referências: Adaptado do International Committee of Medical Journals Editors (Grupo de Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a ed.- São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação-DBD/FMUSP, 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de figuras e quadros

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	7
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	9
3.1	Dor crônica: prevalência das síndromes dolorosas	10
3.2	Limites atuais da avaliação do doente com dor	12
3.3	Estimulação não invasiva do córtex cerebral em dor crônica	13
3.3.1	Aspectos históricos e princípios físicos	13
3.3.2	Medidas de excitabilidade cortical	16
3.4	Medidas de excitabilidade cortical em dor crônica	19
3.5	Limites para o uso prático das medidas de excitabilidade cortical	22
4	MÉTODOS	28
5	RESULTADOS	38
6	DISCUSSÃO	59
7	CONCLUSÕES	75
8	ANEXOS.....	77
9	REFERÊNCIAS	83

Listas

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

<	menor que
=	igual a
>	maior que
ACO	Anticoncepcional oral
Dr.	Doutor
EC	Excitabilidade Cortical
EMT	Estimulação Magnética Transcraniana
EMTr	Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva
et al.	e outros
FIC	Facilitação intracortical
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GABA	Ácido gama-aminobutírico,
HC	Hospital das Clínicas
IIC	Inibição intracortical
IICIC	Inibição intracortical de intervalo curto
IICIL	Inibição intracortical de intervalo longo
IPq	Instituto da Psiquiatria
LMR	Limiar motor de repouso
M1D	Córtex motor primário direito
M1E	Córtex motor primário esquerdo
ms	milisegundo
mV	milivolts
NMDA	N-metil-d-aspartato,
PEM	Potencial evocado motor
Prof.	Professor
SCDR	Síndrome complexa de dor regional
SFM	Síndrome Fibromiálgica
μV	microvolts

QUADROS E FIGURAS

Figura 1 -	Fórmula do cálculo amostral.....	29
Figura 2 -	Processo de inclusão dos voluntários	36
Quadro 1-	Revisão dos Principais Parâmetros de Excitabilidade Cortical.....	25
Quadro 2-	Trabalhos na literatura com valores de normalidade de excitabilidade cortical e as respectivas avaliações comparadas com este estudo	69

TABELAS

Tabela 1 -	Casuística do grau de Escolaridade dos voluntários	37
Tabela 2 -	Casuística da cor dos voluntários.....	37
Tabela 3 -	Dados descritivos para ambos os sexos divididos das faixas etárias	40
Tabela 4 -	Dados dos parâmetros para o sexo masculino sem divisão por faixa etária.....	44
Tabela 5 -	Dados para o sexo feminino sem divisão por faixa etária para os dois hemisférios.....	45
Tabela 6 -	Correlação entre idade e excitabilidade cortical	47
Tabela 7 -	Comparação das médias dos parâmetros de EC entre todas as faixas etárias.....	48
Tabela 8 -	Dados das faixas etárias menores que 50 anos e maiores que 50 anos	49
Tabela 9 -	Comparação das médias dos parâmetros de excitabilidade cortical entre faixa etária de menores que 50 anos e maiores que 50 anos.....	50
Tabela 10 -	Comparação das médias dos parâmetros de EC entre a faixa etária de 51 a 60 anos e maiores de 60 anos	50
Tabela 11 -	Valores de Normalidade para cada parâmetro de excitabilidade cortical divididos em grupo menor de 50 anos e maior de 50 anos	52

Tabela 12 -	Confiabilidade interexaminador para cada um dos parâmetros de excitabilidade cortical	53
Tabela 13 -	Porcentagem de valores anormais para cada parâmetro de EC para cada uma das medidas realizadas	54
Tabela 14 -	Confiabilidade intraexaminador para cada um dos parâmetros de excitabilidade cortical	55
Tabela 15 -	Porcentagem de valores anormais para cada parâmetro de EC para cada uma das medidas realizadas	56
Tabela 16 -	Porcentagens dos valores das medidas de EC anormais nas voluntárias em fase de uso de anticoncepcional oral e em fase de descanso	57

Resumo

Cueva Moscoso AS. *Elaboração de curva brasileira de normalidade de excitabilidade cortical* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

INTRODUÇÃO: A obtenção de medidas de excitabilidade cortical mediante a estimulação magnética transcraniana tem surgido nos últimos anos como método de avaliação da integridade funcional do trato cortico-spinal e rede interneuronal no córtex primário motor, abrindo perspectiva de utilizá-la na prática clínica. Alterações nos parâmetros de excitabilidade cortical tem sido relatados na síndrome fibromiálgica e outras síndromes dolorosas, se correlacionando com a gravidade de diferentes componentes dessas síndromes e mudando conforme o tratamento. Entretanto, apesar do seu potencial benefício, existe uma pequena quantidade de estudos disponíveis na literatura que tenham proposto a obtenção de dados de normalidade para esses parâmetros, com casuísticas pequenas, não pareadas por fatores que potencialmente alteraram seus valores. O presente estudo procurou montar uma curva de normalidade de parâmetros de excitabilidade cortical com cálculo de amostra, pareamento por idade e sexo, com estudo dos efeitos da lateralidade hemisférica e dominância, fase do ciclo menstrual e variabilidade inter e intraexaminador. **MÉTODOS:** Após cálculo amostral, foram convocados voluntários saudáveis do sexo masculino e feminino, pareados por idade. No total, 216 voluntários completaram o estudo. O potencial evocado motor, inibição intracortical e facilitação intracortical foram medidas no músculo primeiro interósseo dorsal após estímulo dos córtices motor primário bilateral. O grupo de 15 mulheres fez a primeira medição do uso de anticoncepcional oral e a segunda medição na fase de descanso do mesmo. A variabilidade interexaminador e intraexaminador foi aferida em 20 voluntários para cada uma das situações. **RESULTADOS:** A comparação entre os parâmetros de voluntários menores que 50 anos e maiores que 50 anos mostrou diferenças significativas. Foram obtidos os valores de normalidade para menores de 50 anos e maiores de 50 anos (média e desvio padrão): 1. Menores ou igual que 50 anos: LMR: $49 \pm 9,39\%$; PEM 120%: $587,63 \pm 779,52 \mu\text{V}$; MEP 140%: $1413,08 \pm 1343,18 \mu\text{V}$; MEP 120/140%: $3,83 \pm 5,39 \mu\text{V}$; IIC 2ms: $0,40 \pm 0,44 \mu\text{V}$; IIC 4ms: $0,61 \pm 0,84 \mu\text{V}$; IIC: $0,56 \pm 0,63 \mu\text{V}$; FIC 10ms: $1,95 \pm 1,82 \mu\text{V}$; FIC 15ms: $1,80 \pm 1,73 \mu\text{V}$; FIC: $1,87 \pm 1,64 \mu\text{V}$. 2. Maiores de 50 anos: LMR: $49,1 \pm 9,58\%$; PEM 120%: $467,71 \pm 650,61 \mu\text{V}$; PEM 140%: $1172,43 \pm 1158,47 \mu\text{V}$; MEP 120/140%: $4,04 \pm 4,27 \mu\text{V}$; IIC 2ms: $0,73 \pm 1,26 \mu\text{V}$; IIC 4ms: $1,04 \pm 1,67 \mu\text{V}$; IIC: $0,81 \pm 1,03 \mu\text{V}$; FIC 10ms: $2,46 \pm 3,85 \mu\text{V}$; FIC 15ms: $2,12 \pm 3,05 \mu\text{V}$; FIC: $2,28 \pm 3,32 \mu\text{V}$. Houve semelhança entre homens e mulheres ($p > 0,3$). Os córtices motores direito e esquerdo apresentaram parâmetros semelhantes de excitabilidade cortical ($p > 0,25$) para todas as análises. Assim, os valores para o hemisfério direito e esquerdo e os dados de homens e mulheres foram agrupados. Não houve diferença estatística significativa entre destros e sinistros ($p > 0,20$). A variabilidade inter e intraexaminador é alta para a maior parte dos parâmetros, porém, com alta correlação para o limiar motor em repouso e potenciais evocados motores. A inibição e facilitação cortical tiveram baixa correlação, mas confiabilidade aceitável. Não houve diferença importante entre a quantidade de medidas anormais obtidas entre as fases do ciclo menstrual com ou sem o uso do anticoncepcional oral. **CONCLUSÕES:** Foram levantados os parâmetros de normalidade para adultos

saudáveis acima e abaixo de 50 anos. A idade não tem um efeito linear sobre a excitabilidade cortical. Não há diferenças significativas entre sexo, lateralidade de hemisfério ou dominância sobre parâmetros de excitabilidade cortical. Não há correlação significativa entre as fases de uso de anticoncepcional oral e do seu descanso (período menstrual) com as medidas de excitabilidade cortical.

Descritores: estimulação magnética transcraniana, excitabilidade cortical, valores normais, córtex motor, potencial evocado

Summary

Cueva Moscoso AS. *Normative data of cortical excitability in a Brazilian population*. [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2012.

BACKGROUND AND AIMS: Measures of cortical excitability parameters by transcranial magnetic stimulation have gained increasing interest as a way to obtain information on the functional integrity of the cortico-spinal tract and interneuronal networks within the primary motor cortex. Changes in cortical excitability parameters have been reported in fibromyalgia and neuropathic pain syndromes showing correlation with the severity of different symptoms of these pain syndromes, and seeming to change during treatment. Despite its potential use, there is a paucity of normative data for cortical excitability parameters. We aimed to obtain normative data for cortical excitability in healthy volunteers. **METHODS:** A sample size of men and women were matched according to age. In total 216 healthy volunteers completed the study. Rest motor threshold (RMT), motor evoked potentials (MEP), intracortical inhibition (ICI) and facilitation (ICF) were measured in the first dorsal interosseous muscle for both primary motor cortex. A group of 15 women were measured twice, first during use of oral contraceptive and a second measure was obtained when not in use of it (menstruations phase). The inter and intrainvestigator variability was assessed in a sample of 20 healthy volunteers. **RESULTS:** The comparison between the cortical excitability parameters from volunteers younger than 50 years old and volunteers older than 50 years showed significant differences. Normative data for younger than 50 years and older than 50 years were obtained (mean and standard deviation): 1. Age of 50 years or younger: RMT: $49 \pm 9.39\%$; MEP120%: $587.63 \pm 779.52 \mu\text{V}$; MEP140%: $1413.08 \pm 1343.18 \mu\text{V}$; MEP120/140%: $3.83 \pm 5.39 \mu\text{V}$; ICI2ms: 0.40 ± 0.44 ; ICI4ms: $0.61 \pm 0.84 \mu\text{V}$; ICI: $0.56 \pm 0.63 \mu\text{V}$; ICF10ms: $1.95 \pm 1.82 \mu\text{V}$; ICF15ms: $1.80 \pm 1.73 \mu\text{V}$; ICF: $1.87 \pm 1.64 \mu\text{V}$. 2. Older than 50 years: RMT: $49.1 \pm 9.58\%$; MEP120%: $467.71 \pm 650.61 \mu\text{V}$; MEP140%: $1172.43 \pm 1158.47 \mu\text{V}$; MEP120/140%: $4.04 \pm 4.27 \mu\text{V}$; ICI2ms: $0.73 \pm 1.26 \mu\text{V}$; ICI4ms: $1.04 \pm 1.67 \mu\text{V}$; ICI: $0.81 \pm 1.03 \mu\text{V}$; ICF10ms: $2.46 \pm 3.85 \mu\text{V}$; ICF15ms: $2.12 \pm 3.05 \mu\text{V}$; ICF: $2.28 \pm 3.32 \mu\text{V}$. There was similarity between genders ($p > 0,3$). There was no difference between left and right hemispheres ($p > 0,25$). Consequently data from both hemispheres and genders were grouped. There was no significant statistical difference between handedness. We found a good inter/intrainvestigator correlation for RMT and MEP. ICI and ICF had low correlations but an acceptable reliability. **CONCLUSIONS:** We reported normative data for cortical excitability in adult individuals younger and older than 50 years old. Age has a non-linear effect on cortical excitability. We found no left-right cortex asymmetries or differences related to gender or handedness. We found no correlation between the phases of contraceptive use and the menstruation phase and the cortical excitability parameters.

Descriptors: transcranial magnetic stimulation, cortical excitability, reference values, motor cortex, evoked potentials

1 Introdução

A estimulação magnética transcraniana (EMT) foi descrita por Barker em 1985 e tem como base o princípio de Faraday. Michael Faraday descreveu a indução do campo eletromagnético no século de XVIII (Wassermann et al., 2008). A passagem de uma corrente elétrica por um meio condutor é capaz de gerar um campo eletromagnético, que por sua vez gera uma corrente elétrica à distância do condutor (corrente induzida). Assim, na EMT, uma corrente elétrica percorre uma bobina de cobre em um milissegundo (ms), o que cria um campo eletromagnético que despolariza neurônios corticais através de corrente elétrica induzida a alguns centímetros de distância da bobina (Chen et al., 2008). Desde sua primeira apresentação pública, a EMT ganhou espaço como instrumento de neurofisiologia, utilizada para a obtenção de potenciais evocados motores e estudo não invasivo da integridade funcional das vias córtico-espinais piramidais. Com o desenvolvimento de bobinas refrigeradas e de novos aparelhos, passou a ser possível a realização de estimulações repetitivas com o intuito de se modular o funcionamento de áreas do córtex cerebral de forma não invasiva. Nascia a EMT repetitiva (EMTr). A EMTr teve grande quantidade de estudos para sua aplicação prática em diversas doenças neuropsiquiátricas. Em particular, a depressão maior, dor neuropática, fibromialgia, tinido refratário e alucinações auditivas em esquizofrenia são exemplos de doenças em que seu uso foi avaliado com estudos de alta qualidade.

Na área de dor, estudos foram realizados, propondo o uso da EMTr em alta frequência em síndromes dolorosas de difícil tratamento. Picarelli et al. (2010) descreveram o uso de estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) para

doentes com síndrome complexa de dor regional (SCDR) como tratamento adjuvante às medicações, com melhora do quadro doloroso. Mhalla et al. (2011) também utilizaram a EMTr como tratamento das doentes com síndrome fibromiálgica (SFM) obtendo melhora não somente da intensidade da dor, mas de outros sintomas presentes na síndrome fibromiálgica, como fadiga, catastrofismo e sintomas depressivos.

Durante o enorme interesse pelo estudo da EMTr no contexto terapêutico, neurofisiologistas de diversos grupos continuarem a estudar as possibilidades do uso da EMT como instrumento de neurofisiologia. Nos últimos vinte anos diversas medidas derivadas do potencial evocado motor e globalmente chamados de medidas de excitabilidade cortical foram descritas. Um número crescente de estudos passou a sugerir que medidas da excitabilidade cortical poderiam fornecer informações relacionadas a diferentes sintomas das síndromes dolorosas, abrindo perspectiva de utilizá-los na prática clínica. As aplicações das medidas dos diferentes parâmetros de EC são amplas e estão em expansão. Há uma série crescente de estudos que visam avaliar a integridade funcional das vias corticoespinais em doenças como esclerose lateral amiotrófica (Khedr et al., 2011), ou auxiliando a predição da ocorrência de crises convulsivas em doentes acometidos por epilepsia (Manganotti et al., 2012).

Este estudo ater-se-á aos parâmetros de excitabilidade cortical mais utilizados em estudos de dor crônica. A razão para essa escolha foi a de que, diferente de outras síndromes clínicas, como esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla e epilepsia, há uma grande rarefação de marcadores biológicos em dor crônica. Isso é particularmente crítico no caso das síndromes disfuncionais como fibromialgia e cefaléia, como se verá adiante. Diferentes estudos mostraram que alterações de

medidas de excitabilidade cortical se correlacionam com aspectos da dor, como sua intensidade, apatia, ou presença de sintomas de humor. Por exemplo, mostrou-se que doentes com dor neuropática apresentam inibição intracortical reduzida quando comparados ao controle. Após o tratamento, essas correções foram corrigidas e o grau de sua correção se correlacionou ao alívio da dor (Lefaucheur et al, 2006). Resultados semelhantes foram obtidos em fibromialgia (Mhalla et al, 2010). Os parâmetros de excitabilidade cortical se mostraram significativamente alterados em doentes com fibromialgia, independentemente do uso de psicotrópicos quando comparados com grupo controle. Os parâmetros se correlacionaram a grau de fadiga, catastrofização e depressão nesse grupo de doentes. Em um estudo subsequente (Mhalla et al., 2011), mostrou-se que não somente a EMTr foi capaz de reduzir a intensidade da dor fibromiálgica por até seis meses de tratamento com estimulações de manutenção após um período de indução, como também houve significativa correção de parâmetros de excitabilidade cortical durante o tratamento. O mais interessante é que o grau de correção de excitabilidade cortical se correlacionou com o grau de melhora de diferentes aspectos da síndrome dolorosa, como intensidade da dor, melhora de catastrofismo e de sintomas depressivos.

Esses estudos mostraram uma correlação significativa entre os valores de excitabilidade cortical e o quadro clínico de doentes com dor neuropática (Lefaucheur et al., 2006) e a síndrome fibromiálgica (Salerno et al., 2000; Mhalla et al., 2010; Mhalla et al., 2011), sugerindo o seu uso potencial na estratificação de doentes por gravidade, propiciando tratamento mais individualizado baseado em mecanismos, ou auxiliando no seguimento dos doentes durante tratamento como marcador de resposta terapêutica. Apesar dos potenciais usos e aplicações práticas de

medidas de excitabilidade cortical em dor, ainda não há valores normativos desses parâmetros. Esses valores são essenciais não somente para que um doente possa ser classificado como tendo valores normais ou alterados logo após a medição de seus parâmetros de EC, mas nos auxilia igualmente a avaliar de que variáveis podem depender esses mesmos parâmetros. Seriam eles iguais para os dois hemisférios? Há diferença entre idades? Entre sexos diferentes? Entre voluntários com dominância esquerda ou direita para linguagem? Há diferença de valores para diferentes fases do ciclo hormonal feminino? Para melhor se explorar as potenciais utilidades de medidas de EC há necessidade de se utilizar valores de normalidade para se classificar os doentes e selecioná-los no momento da realização das análises.

No entanto, não existem parâmetros de normalidade definidos ou curva de normalidade para as medidas de EC. Há uma pequena quantidade de estudos disponíveis na literatura que propuseram a realização de curva de normalidade para esses parâmetros. Dentre os poucos relatos disponíveis, depara-se com casuísticas pequenas, não pareadas por fatores que potencialmente alteraram seus valores. Há evidência de que fatores como sexo, dominância cerebral, fase do ciclo menstrual e idade possam influenciar as medidas de EC, apesar de até hoje estes fatores não terem sido levados em conta simultaneamente em um mesmo estudo (Smith et al., 1999). A variabilidade intra e interexaminador dessas medidas foi raramente avaliada nos estudos (Wassermann, 2002; Cahn et al., 2003).

A confecção da curva de normalidade ou dos parâmetros de normalidade para nossa população irá abrir a possibilidade de se estudar as alterações da excitabilidade de forma mais dinâmica. Também permitirá classificar como normal, aumentado ou diminuído os valores de cada um dos parâmetros assim que o exame é feito, sem

necessidade de uso de um grupo de controle pareado a cada estudo. As correlações com a clínica e com a resposta ao tratamento passam a ser feitas de forma dinâmica e mais fidedigna.

Assim, não há curva de normalidade de parâmetros de excitabilidade cortical com cálculo de amostra, com indivíduos pareados por idade e sexo, com estudos dos efeitos da lateralidade hemisférica e dominância, fase do ciclo menstrual, variabilidade inter e intraexaminador e do tipo de bobina de estimulação. O presente estudo visa preencher essa lacuna.

2 Objetivos

OBJETIVO PRINCIPAL

Cálculo dos valores de normalidade e montagem de curva das medidas de excitabilidade cortical em uma amostra brasileira.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- a. Avaliação da influência do sexo, lateralidade (hemisfério cerebral direito e esquerdo) e a dominância sobre as medidas de excitabilidade cortical na amostra total;
- b. Avaliação da variabilidade interexaminador das medidas de parâmetros de excitabilidade cortical;
- c. Avaliação da variabilidade intraexaminador das medidas de parâmetros de excitabilidade cortical;
- d. Avaliação da influência da fase de menstruação sobre as medidas de parâmetros de excitabilidade cortical através da comparação entre a fase de uso de anticoncepcionais orais e a fase de menstruação em mulheres em idade fértil.

3 Revisão da Literatura

3.1 DOR CRÔNICA: PREVALÊNCIA DAS SÍNDROMES DOLOROSAS

Dor é a principal causa de procura de atenção médica e faz parte das doenças crônicas mais prevalentes na população geral (Skovron et al., 1994; Cassidy et al., 1998). No Brasil, encontrou-se que a prevalência de dor crônica na população da cidade de Salvador, no estado da Bahia, foi de 40% (Sá et al., 2008). Em um estudo na cidade de São Paulo realizado pelo Centro de Dor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo, em fase de publicação, encontrou-se prevalência de 28,1% de dor crônica em uma amostra de 2.446 indivíduos (Ferreira et al., 2011).

As diferentes síndromes dolorosas são heterogêneas, com diferentes mecanismos de dor, tipos de lesão tecidual, prognósticos e resposta a tratamentos. Podem ser agrupadas em quatro grandes grupos, de acordo com o mecanismo de ocorrência de dor. O primeiro grupo é a dor fisiológica que protege o indivíduo de lesões através de sua função de alarme e tem papel protetor. O segundo grupo, a dor por excesso de nocicepção, dor nociceptiva ou inflamatória, ocorre devido à ativação de terminações nervosas livres periféricas por dano tecidual, como, por exemplo, no caso de inflamação local na osteoartrose, de fraturas ósseas, infiltrações tumorais da parede torácica ou infecções. Este grupo engloba grande parte das síndromes dolorosas avaliadas na prática clínica, como, por exemplo, as dores de origem osteomuscular. Cada uma das suas possíveis etiologias é prevalente. As causas

inflamatórias, infecciosas e traumáticas são em geral detectáveis ao exame físico ou exames de auxílio diagnóstico (Teixeira, 2009).

O terceiro grupo, a dor neuropática, é causada por lesão ou doença do sistema somatossensitivo (IASP, 2011). Os mecanismos da dor neuropática podem ser divididos em periféricos ou centrais. Alguns exemplos incluem a neuralgia pós-herpética e a dor central por lesão medular. A identificação e diagnóstico desta síndrome dolorosa é um desafio pela ausência de sinais e sintomas patognomônicos da mesma. (Costa, 2009). O tratamento da dor neuropática é complexo exige de um entendimento do mecanismo da dor e dependendo do caso exige diferentes abordagens farmacológicas, psicológicas, físicas, invasivas e cirúrgicas, às vezes paralelamente, para obter sucesso.

Um quarto grupo de síndromes dolorosas é chamado de Síndromes Disfuncionais, que têm como denominador comum a presença de dor na ausência de doença ou lesões macroscópicas no sistema nervoso ou outros órgãos. Alguns exemplos incluem as cefaléias primárias, a síndrome fibromiálgica, a síndrome do intestino irritável, a síndrome da bexiga irritável, síndrome da ardência bucal e alguns tipos de lombalgia primária crônica, entre outros. Muitos de seus integrantes estão entre as causas mais frequentes de dor na população geral, como, por exemplo, as cefaléias primárias ou lombalgias. A síndrome fibromiálgica (SFM) acomete cerca de 1,5% da população geral (Perrot et al., 2011), podendo chegar a 40% (Brill et al., 2012) dos doentes avaliados em centros terciários de dor. Uma característica dessas síndromes é a intensa repercussão no aspecto afetivo emocional, impacto negativo aparentemente desproporcional sobre a qualidade de vida e ausência de lesões macroscópicas que justifiquem o quadro. Isso marginaliza muitos doentes e cria

atraso diagnóstico e terapêutico. Outra característica dessa síndrome dolorosa é a grande rarefação de marcadores biológicos diagnósticos e prognósticos, fazendo com que a avaliação, delineamento e manutenção do tratamento dependam da interação do médico com seu doente (Kaziyama, 2009). Isto é desafiador em casos de doentes refratários ou de médicos sem vivência prática no assunto, porque mantêm desânimo no doente por parte do profissional de saúde, ao ser privado de informação sobre sua doença e o tratamento adequado.

3.2 LIMITES ATUAIS DA AVALIAÇÃO DO DOENTE COM DOR

Apesar dos esforços de diferentes equipes de pesquisa experimental e clínica em todo mundo, ainda há cerca de 30 a 40% dos doentes com síndromes neuropáticas ou SFM, que permanecem sintomáticos a despeito de receberem o melhor tratamento disponível (Hansson et al., 2009). Semelhante ao que ocorre na área da psiquiatria com o tratamento de transtornos de humor, ainda não se consegue prever quais são os doentes que responderão a determinada intervenção terapêutica antes que seja colocada em prática. Como a maior parte dessas intervenções (medicamentos psicotrópicos e reabilitação) demoram semanas e até meses para atingir o seu efeito máximo, tempo prolongado pode passar entre um tratamento de primeira linha para outro, trazendo sofrimento e desgaste pessoal ao doente e à sua família, contribuindo para o aumento do sofrimento pela dor crônica.

Há hoje na área de dor crônica existe uma necessidade crescente: a busca de marcadores biológicos das síndromes dolorosas específicas, seja da sua gravidade ou

de seu prognóstico, para se poder estratificar os doentes de uma mesma síndrome de acordo com diferentes mecanismos de doença e assim se propor tratamentos mais individualizados com maior oportunidade de sucesso, utilizando as diferentes ferramentas terapêuticas já disponíveis.

É nesse item que se baseia o presente estudo: a tentativa de obter marcadores biológicos (neurofisiológicos) das síndromes dolorosas que possam servir como base para um tratamento ou estratificação de tratamento personalizado, obtendo um melhor alívio da dor. Em particular, realizamos a primeira curva de normalidade de parâmetros de excitabilidade cortical medidos através de Estimulação Magnética Transcraniana (EMT), que deve servir de base para estudos futuros.

3.3 ESTIMULAÇÃO NÃO INVASIVA DO CÓRTEX CEREBRAL EM DOR CRÔNICA

3.3.1 Aspectos históricos e princípios físicos

Em 1985, foi descrito o uso da EMT: uma técnica capaz de gerar potencial evocado motor de forma não dolorosa em pessoas acordadas (Barker et al., 1985). Até então, a avaliação das vias motoras era de difícil realização em pessoas acordadas porque ao aplicar uma corrente elétrica sobre o escalpo para obter a despolarização de neurônios das vias piramidais, existe a dissipação de grande parte da corrente elétrica sobre o mesmo, tornando essa técnica muito dolorosa. Permaneceu até então restrita ao ambiente neurocirúrgico, como técnica de

monitoramento intraoperatória, com os estímulos sendo realizados no doente anestesiado (Eccher, 2012).

A EMT é baseada no princípio de Faraday (1831), em que a passagem de uma corrente elétrica por uma bobina gera um campo eletromagnético paralelo a essa corrente, sendo esse campo por sua vez capaz de gerar uma diferença de potencial alguns centímetros de distância da bobina que, quando aplicado em tecido vivo, causa despolarização de neurônios pelo surgimento de uma corrente elétrica induzida. Na EMT, uma corrente percorre uma bobina de metal em 1 milissegundo (ms), gerando um campo eletromagnético de 1,9 Tesla e, em seguida, uma corrente induzida à aproximadamente dois centímetros abaixo da bobina, no córtex cerebral, levando à despolarização dos neurônios. Isso permitia a mensuração do tempo de latência de resposta da ativação do córtex motor (o tempo para que o estímulo chegasse ao músculo estudado), assim como a mensuração da amplitude dos potenciais evocados motores (em mV). Pouco a pouco a técnica passou a integrar o arsenal de testes neurofisiológicos na prática clínica. Alterações nas medidas dos potenciais evocados motores poderiam indicar acometimento das vias piramidais, como nos casos de estenose do canal cervical com indicação cirúrgica (Haghighi et al., 2011). A técnica ficou restrita aos laboratórios de neurofisiologia por alguns anos, servindo exclusivamente à realização de potenciais evocados motores.

Foi assim que a EMT teve seu início nos laboratórios de neurofisiologia para a medida de potenciais evocados motores nos doentes acordados de maneira não invasiva, permitindo avaliar funcionalmente as vias corticoespinais de maneira não dolorosa. Concomitantemente, o uso da EMT realizada repetitivamente (EMTr) tomou forma e tornou-se gradativamente uma técnica de tratamento de diversos

transtornos neuropsiquiátricos, como a depressão unipolar, a dor crônica e o zumbido crônico.

No Brasil, o primeiro laboratório de EMT foi fundado no Instituto de Psiquiatria (IPq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC FMUSP), pelo Prof. Dr. Marco Antônio Marcolin, após seu estágio de pós doutoramento com o Prof. Mark George, pioneiro do uso da EMTr no mundo para o tratamento da depressão. No laboratório da EMT do IPq ocorreram as primeiras publicações nacionais sobre o assunto, muitas pioneiras no mundo. Por exemplo, houve estudos sobre abreviação do tempo de latência do efeito antidepressivo de medicações heterocíclicas por EMTr, e seu uso para tratamento de fissura de dependência à cocaína¹. Há mais de quinze anos o Centro de Dor do Departamento de Neurologia da FMUSP vem colaborando com o laboratório e desenvolvendo estudos de EMTr em dor em suas dependências, chefiados pelo Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira. Como exemplo dessas contribuições, temos os primeiros estudos sobre EMTr em SFM, Síndrome Complexa de Dor Regional (SCDR) (Picarelli et al., 2010) e de dor por avulsão de plexo braquial, além de técnicas originais de seleção pré-operatória de doentes com indicação de cirurgia para dor neuropática (Teixeira et al., 2010). Mais recentemente o laboratório inaugurou a primeira máquina de Neuronavegação específica para EMT nacional, financiada pela FAPESP, que descreveu o primeiro estudo sobre tratamento a longo prazo de SCDR por EMTr (Picarelli et al., 2010). Também desenvolveu bobinas específicas para uso em ratos e para estimulação cerebral profunda em humanos,

¹ Ribeiro P, Arnault D, Baltieri D, Lancelote R, Marra H, Myczkowski M, et al. *Effects of repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of cocaine addiction*. (Apresentado no 10th World Congress of Biological Psychiatry, May 29 - June 2, 2011, Prague, Czech Republic).

descrevendo a primeira técnica de estimulação cerebral profunda neuronavegada da ínsula (de Andrade, 2012).

3.3.2 Medidas de excitabilidade cortical

Em paralelo ao desenvolvimento e crescimento do uso da EMTr como ferramenta terapêutica, vários centros no mundo inteiro continuaram a estudar a EMT no ambiente neurofisiológico, como a equipe chefiada pelo Prof. Mark Hallett no *National Institute of Health* americano, Prof. Rothwell em Londres, Dr. Robert Chen em Toronto e alguns outros laboratórios franceses como o de Créteil, chefiado pelo Prof. Jean-Pascal Lefaucheur. No início deste século, surgiram as primeiras publicações utilizando potenciais evocados motores como marcadores da excitabilidade cortical do córtex motor primário. Nesse período, por exemplo, demonstrou-se que a administração de sessões de EMTr em alta frequência sobre o córtex motor era capaz de aumentar a amplitude do potencial evocado motor, ao passo que estimulações em baixa frequência apresentavam um efeito oposto (Wassermann et al., 1993). Em estudos subsequentes, foi demonstrado que o aumento da excitabilidade cortical (aumento da amplitude do potencial evocado motor) após a estimulação do córtex motor primário (M1) poderia ser bloqueado pela administração de drogas antiepiléticas de ação em canais de sódio, mas não por outros fármacos, sugerindo que esse efeito era mediado por canais iônicos.

Com o desenvolvimento de máquinas de EMT mais modernas, passou a ser possível a realização de novos tipos de medidas de excitabilidade cortical. Por exemplo, a partir de dados experimentais (Krnjević et al., 1966a,b,c) em voluntários

saudáveis sabe-se que a administração de um pulso de baixa intensidade (chamado de condicionante) alguns ms (um a quatro) precedendo um segundo pulso, de intensidade suficiente para despolarizar um neurônio (chamado de pulso teste), causa a modulação do segundo pulso. Quando esse é precedido pelo pulso condicionante, existe redução da amplitude da resposta motora observada quando o pulso teste é administrado sozinho. De maneira inversa, a administração de um mesmo pulso condicionante, de amplitude baixa, desta vez acionado 10 a 15 milissegundos antes do pulso teste, causava aumento notável da amplitude de resposta (potencial de ação composto evocado) em relação ao observado pelo estímulo teste administrado sozinho. Esses dois casos são exemplos de medidas neurofisiológicas que foram realizadas na prática clínica e que foram assim incorporadas ao que se chama globalmente de *Medidas de Excitabilidade Cortical*. Atualmente, existem mais de 25 parâmetros coletivamente denominados de excitabilidade cortical (Quadro 1). Alguns deles mostraram-se mais reprodutíveis e correlacionaram-se com fenômenos clínicos ou uma maior propensão à ocorrência de crises convulsivas em epiléticos e sintomas depressivos em deprimidos. Dentre eles estão o limiar motor de repouso, o potencial evocado motor e a sua curva de recrutamento, a inibição intracortical de intervalo curto (IICIC) e a facilitação intracortical (FIC).

As medidas dos parâmetros da excitabilidade cortical podem ser realizadas de maneira não invasiva e objetiva, levando poucos minutos para serem completadas. Assim, a ideia é de obter informações do funcionamento do córtex motor, mais precisamente de vias interneuronais dependentes de glutamato, receptores gabaérgicos e de canais iônicos, de forma não invasiva. Isso poderia ser interessante

caso se demonstrasse que essas medidas guardam algum tipo de relação com a clínica dos doentes ou com a sua resposta terapêutica.

Essa hipótese foi inicialmente testada em 2000, quando Salerno et al. (2000) mostraram que doentes com SFM apresentavam diversas alterações na excitabilidade cortical, englobando parâmetros dependentes de vias gabaérgicas relacionadas a receptores A e B. Porém, o estudo não procurou relação entre os sintomas dos doentes e essas alterações da EC. Assim, apesar de sugerir que alterações da EC existiam em doentes com SFM, esse dado não foi utilizado para nenhuma finalidade prática ou repercussão clínica. Alguns anos depois, um estudo publicado por Lefaucheur et al. (2006) demonstrou que doentes com dor neuropática apresentavam inibição intracortical (IIC) anormalmente baixa quando comparada a pessoas sem dor. Após o tratamento por EMTr em alta frequência, o alívio da dor ocorreu em paralelo com a restauração da inibição intracortical. Esse estudo mostrou que não somente era possível medir de maneira objetiva e rápida parâmetros sobre o funcionamento do córtex motor de forma não invasiva e sem dor, como também demonstrou que os parâmetros de EC são dinâmicos e mudam de acordo com a melhora do quadro clínico da dor, sugerindo que poderiam servir como marcadores objetivos do grau de disfunção cortical em doentes com dor neuropática e talvez servir para monitorizar os efeitos do tratamento. Várias perguntas surgiram após esses resultados. A primeira é: quão específicas são as medidas de EC; elas estariam alteradas em todos os tipos de dor crônica, com o mesmo padrão, ou existiriam “assinaturas” específicas de cada uma das síndromes dolorosas? Em segundo lugar, seria possível dividir os doentes a partir das suas alterações de EC de uma forma que tivesse relevância clínica? Seria possível detectar “respondedores” dentre doentes

aparentemente semelhantes e com o mesmo diagnóstico de forma não invasiva e rápida? Essas perguntas abriram perspectivas do uso prático de medidas de EC na prática clínica (de Andrade, 2012).

3.4 MEDIDAS DE EXCITABILIDADE CORTICAL EM DOR CRÔNICA

O primeiro estudo que avaliou as alterações de excitabilidade cortical em doentes com dor crônica foi realizado por Salerno et al. (2000). Foi esse estudo que mostrou que doentes com SFM apresentavam o período silente cortical diminuído nos quatro membros, o que a sua vez sugeria uma disfunção inibitória dependente de receptores GABA_B nesses doentes quando comparados com voluntários normais. Esse primeiro estudo foi inovador, apesar de ter incluído somente 13 doentes com SFM e não realizar nenhuma avaliação ou correlação dos sintomas dos doentes. Mais dois estudos em doentes com SCDR (Schwenkreis et al., 2003; Eisenberg et al., 2005) o seguiram. Eles também sugeriram a presença de déficit na inibição intracortical nessa síndrome dolorosa. Até então, os estudos haviam realizado pouca ou nenhuma correlação entre a clínica e os dados da EC.

Foi o estudo de Lefaucheur et al. (2006) que sugeriu que doentes com dor neuropática teriam inibição intracortical dependente de receptores GABA_A, defeituosa, e que o tratamento desses indivíduos poderia trazer uma correção desse parâmetro, sendo correlacionado à melhora clínica. Esse estudo foi inovador porque sugeriu que as medidas da excitabilidade cortical, que até então não tinham

finalidade clínica no estudo da dor, poderiam dar informações acerca do funcionamento das vias interneuronais intracorticais inibitórias e facilitatórias, podendo ser correlacionadas com as síndromes dolorosas dos doentes.

Porém, para uma exploração prática dessa técnica, teríamos que responder várias questões: a primeira seria se essas alterações da excitabilidade cortical existem em outras síndromes dolorosas, em particular, em dores disfuncionais, como a SFM. As síndromes dolorosas disfuncionais não possuem marcadores funcionais e muitos dos seus sinais e sintomas não são específicos de uma entidade clínica particular. Por exemplo, as alterações do sono, fadiga e o humor depressivo da SFM podem-se apresentar em outras síndromes dolorosas como dor neuropática, enxaqueca com aura e fazer parte de outras situações clínicas. Assim, é importante não somente demonstrar que existem alterações da excitabilidade cortical em SFM, mas também mostrar que essas se encontram correlacionadas com a clínica da doença.

Um segundo aspecto é demonstrar que essas alterações podem também ser moduladas pelo tratamento. Esse é um fato importante, pois a modulação, ou seja, a tendência à normalização dos parâmetros de excitabilidade com o tratamento, é essencial para que esses valores possam ter utilidade prática. Parâmetros que não se modificam com a intervenção terapêutica e que não sejam moduláveis serviriam como marcadores de diagnóstico, tendo uso clínico, porém limitado, já que sabemos que muitas das alterações da EC não são específicas de etiologias precisas (de Andrade, 2012).

Foi por esse motivo que o nosso grupo realizou um estudo em que procuramos avaliar se doentes com SFM apresentavam alterações de EC utilizando casuística maior, e se essas possíveis alterações correlacionam-se com os dados

clínicos obtidos através de avaliação com instrumentos validados e levando em conta confundidores como o uso de psicotrópicos (Mhalla et al., 2010). Assim, foram comparadas 46 doentes com SFM com um grupo de controle saudável. Os dados da EC de ambos os hemisférios foram correlacionados às informações clínicas, como intensidade da dor, fadiga, alterações do sono e humor. As doentes com síndrome fibromiálgica, em uso ou não de tratamento farmacológico com psicotrópicos, apresentaram alterações de EC semelhantes. Mesmo que o uso de várias medicações possa alterar as medidas de EC, não se encontrou diferenças em relação ao grupo sem tratamento com psicotrópicos, havendo para isso duas possibilidades. A primeira, que os psicotrópicos eram tão diversos como classe farmacológica, que o seu uso por alguns indivíduos, em doses não padronizadas, provavelmente tenha influenciado alguns parâmetros da EC em alguns participantes, mas não ao ponto de mudar de forma significativa os resultados em termos de grupo. Uma segunda hipótese seria que as alterações de EC em doentes com SFM são tão intensas que não foram alteradas de forma significativa por medicamentos. Pensando que os medicamentos aliviam a dor e alteram a EC em paralelo, é lógico pensar-se que doentes que ainda estejam sintomáticos não tiveram sua EC suficientemente alterada pelas medicações, e por isso, ainda permanecem com esses parâmetros claramente alterados a despeito do tratamento. Não foram encontradas diferenças entre o hemisfério direito e o esquerdo nos parâmetros de EC entre doentes com SFM e voluntários sãos. Esses dados estão de acordo com publicações prévias (Salerno et al., 2000) e apóiam a ideia de que as alterações da excitabilidade cortical em SFM correlacionam-se com a clínica de dor difusa e simétrica descrita nessa síndrome dolorosa. Os doentes com SFM possuem um limiar motor de repouso elevado em

relação aos controles. Além disso, a ativação cortical obtida através da medida dos potenciais evocados motores estava reduzida, traduzida por um achatamento da curva do estímulo-resposta médio pela relação PEM140%/120%. Esses dados sugerem uma menor facilidade de ativação do trato cortiço espinal nesses doentes.

Os doentes com SFM apresentaram alterações da EC que se correlacionaram com a clínica (Mhalla et al., 2011). O grau de redução da facilitação intracortical (FIC) no hemisfério direito se correlacionou com a intensidade da fadiga. No hemisfério esquerdo, reduções da inibição intracortical se correlacionaram de forma significativa a maiores escores de sintomas depressivos e maior intensidade de catastrofismo. Esses dados são de grande interesse, uma vez que com eles confirmamos a hipótese de que não somente a dor neuropática, mas também a SFM é associada a alterações da EC, e que muitas dessas alterações possuem correlação com sintomas depressivos, fadiga e catastrofismo.

3.5 LIMITES PARA O USO PRÁTICO DAS MEDIDAS DE EXCITABILIDADE CORTICAL

Pelo exposto acima, vemos que as medidas de excitabilidade cortical são de rápida realização, não invasivas, não dolorosas e podem potencialmente fornecer informações indiretas sobre o funcionamento das redes interneuronais intracorticais, apresentando correlação com sintomas clínicos e sendo sensíveis ao tratamento.

Esses fatos são ainda mais importantes quando nos referimos às síndromes dolorosas disfuncionais, que não apresentam marcadores biológicos de gravidade ou de resposta a tratamento.

Um dos principais fatores limitantes para o uso das medidas de EC em um número maior de situações clínicas é justamente a ausência de parâmetros de normalidade. Até hoje, os valores normativos disponíveis na literatura são poucos e, à exceção de um estudo (Wasserman et al., 2002), eles incluíram menos de quatro dezenas de voluntários saudáveis (Niewiadomska et al., 1998; Peinemann et al., 2001; Cahn et al., 2003), o que é um efetivo pequeno quando se deseja estudar parâmetros como o grau de variabilidade visto na EC. A maior parte dos estudos incluíram esses valores normativos como um pequeno grupo de controle para utilizar como comparação do grupo com a patologia em estudo (Bares et al., 2003), não sendo o propósito dos trabalhos a definição de valores de normalidade. No estudo de Wasserman et al. (2002), foram realizadas as medidas de EC em 150 pessoas, sem pareamento por idade ou sexo. Uma das críticas do próprio estudo na sua discussão foi o fato de que não houve uma boa representação de sujeitos idosos na amostra para que se pudesse fazer uma comparação por idades. Não em todas as pessoas da amostra foram feitas as medidas de IIC ou FIC, impossibilitando a sua correlação direta com as outras medidas. Existem alguns estudos sugerindo uma diferença nos valores de EC especificamente na IIC nos grupos de idade avançada, quando comparados com pessoas jovens (Peinemann et al., 2001), porém os números das amostras são pequenos.

Assim, decidimos realizar a primeira curva brasileira de EC, incluindo indivíduos adultos de ambos os sexos, saudáveis, que foram submetidos às medidas

de excitabilidade cortical que se mostraram relevantes em estudos de dor crônica (Lefaucheur et al., 2006; Mhalla et al., 2010; Mhalla et al., 2011; Lefaucheur et al., 2012). Obtendo esta curva será possível a avaliação de um maior número de doentes, podendo-se comparar os valores obtidos na EC com valores normativos, possibilitando a classificação do doente como tendo alterações de parâmetros específicos da EC e permitindo um maior dinamismo no seguimento desses doentes em protocolos de pesquisa e eventualmente, no futuro, até mesmo na prática clínica. Tomamos o cuidado para avaliarmos um cálculo de amostra adequado antes do início do estudo, avaliando a influência do sexo, lateralidade e a dominância sobre as medidas de excitabilidade cortical, as variações de medidas inter e intraexaminador e a influência do ciclo menstrual nas medidas de EMT.

Quadro 1 - Revisão dos principais parâmetros de excitabilidade cortical

Parâmetro	Descrição	Principal valor clínico	Autor
Limiar Motor (LM)	Menor intensidade de EMT capaz de causar PEM de amplitude maior que 50 μ V (repouso) ou 200 μ V (ação) em 50% dos estímulos.	Fornecer informações sobre o grupo central de neurônios da representação muscular no córtex motor. Reflete excitabilidade neuronal de membrana, uma vez que é aumentado por drogas que inibem canais de sódio voltagem dependentes. Não é influenciado por drogas que modulam receptores NMDA ou GABA.	Rossini et al., 1994
Curva de Recrutamento	Também chamada de curva estímulo-resposta ou <i>input-output</i> . Refere-se ao aumento da amplitude do PEM com aumentos da intensidade de estimulação pela EMT.	Ativa neurônios menos excitáveis ou espacialmente distanciados do centro de ativação pela EMT. São relacionadas à força das projeções corticoespinais e é mais inclinada em músculos que possuem LM mais baixos. Sua inclinação é aumentada por agentes adrenérgicos, e diminuída por bloqueadores de canais iônicos e por agonistas Gabaérgicos	Hallett et al., 1999
Tempo de Condução Motora central/ Técnica de Tripla Estimulação	Estimativa do tempo de condução de fibras corticoespinais entre córtex motor neurônios motores espinais ou bulbares.	Uma das técnicas utilizadas para sua obtenção, a técnica de estimulação tripla, permite a quantificação de falhas de condução central causadas por excitabilidade reduzida ou perda de neurônios motores corticais por bloqueio de condução ou perda de axônios corticoespinais. Há estudos utilizando esse parâmetro em mielopatias compressivas e esclerose lateral amiotrófica.	Magistris et al., 1999; Roth e Magistris, 1989

continua

Quadro 1 - Revisão dos principais parâmetros de excitabilidade cortical (continuação)

Parâmetro	Descrição	Principal valor clínico	Autor
Inibição Intracortical de Intervalo Curto (IICIC)	Quando um estímulo condicionante (EC) subliminar (abaixo do LM) é administrado de 1 a 6 milissegundos precedendo um estímulo teste (ET) supraliminar (acima do LM) há uma redução do PEM, chamada de IICIC.	A IICIC um fenômeno complexo dependente de sistema interneuronal localizado no córtex motor, de limiares baixos que representam a interação entre um sistema inibitório potente e um facilitatório mais fraco. Aumenta com aumentos do ET e do EC (padrão de curva em U). Provavelmente tem ação de filtrar programas motores indesejados e facilitar os que têm propósito funcional. É aumentado por agonistas GABA _A , antilutamatérgicos e dopaminérgicos, não sendo influenciado por bloqueadores de canais iônicos. Reduzido em doentes com fibromialgia e dor neuropática	Kujirai et al., 1993; Mhalla et al., 2010
Inibição Intracortical de Intervalo Longo (IICIL)	EC supralimiar administrado 50-200ms antes de ET, reduzem os PEM dos ET.	É um fenômeno predominantemente cortical. Depende de neurônios corticoespinais de limiares mais baixos e não são influenciados por contrações motoras voluntárias. É mediado por receptores GABA _B .	Valls-Sole et al., 1992
Facilitação Intracortical de Intervalo Curto	EC e ET próximos do LM ou EC supra e ET infralimiar, em ambos os casos separados por 1-4,5 ms fazem com que o ET seja facilitado	Estímulos com EC despolarizam parcialmente os axônios de neurônios responsáveis pela geração de ondas i, tornando-os hiperexcitáveis. O segundo pulso (ET) acaba de despolarizá-los. Depende de receptores GABA _A .	Tokimura et al., 1996
Facilitação Intracortical	EC infra e ET supralimiar causam aumento dos PEM dos ET.	Dependente de receptores glutamatérgicos (NMDA)	Ziemann et al., 1996

continua

Quadro 1 - Revisão dos principais parâmetros de excitabilidade cortical (conclusão)

Parâmetro	Descrição	Principal valor clínico	Autor
Inibição e Facilitação Interhemisférica	EC aplicado sobre um hemisfério modula o ET aplicado sobre o contralateral de acordo com o intervalo interpulso	Há potente inibição intracortical de 8-50ms (dependente de GABA _B) e leve facilitação entre 4-6ms.	Ferbert et al., 1992
Período Silente Contralateral	A aplicação de um pulso de EMT durante a realização de um movimento (contração muscular) voluntária causa uma supressão do sinal à ENMG. A fase inicial tem papel medular, ao passo que seu principal componente tem origem cortical pela ativação de redes inibitórias interneuronais locais.	Dependente de vias GABA _B . Drogas dopaminérgicas aumentam o PS em voluntários sãos.	Cantello et al., 199
Inibição Aferente de Latência Curta (IALC)	Estimulação de nervo periférico (mediano) cerca de 21ms (1ms antes da latência da resposta N20) antes de pulso de EMT sobre o córtex motor causa supressão do PEM. Esta inibição dura de 7-8ms.	IALC são dependentes de receptores colinérgicos muscarínicos.	Mariorenzi et al., 1991
Estimulação Cerebelar	Os seus efeitos são avaliados pela sua influência sobre o córtex motor contralateral. Estímulos cerebelares suprimem PEM realizados sobre o córtex motor contralateral com latência de 7-8ms.	Estímulos cerebelares provavelmente ativam fibras de Purkinje que inibem o núcleo denteado, reduzindo sua modulação excitatória sináptica sobre o córtex motor via núcleos ventrais talâmicos.	Amassian et al., 1992

Legenda: EC: estímulo condicionante, EMT: estimulação magnética transcraniana, ET: estímulo teste, GABA: ácido gama-aminobutírico, ms: milissegundo, NMDA: n-metil-d-aspartato, PEM: potencial evocado motor.

4 Métodos

ÉTICA

O projeto de pesquisa foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo A) e todos os participantes do estudo foram devidamente esclarecidos através de informação oral e da leitura do consentimento livre e esclarecido (Anexo B), e autorizaram por escrito a sua participação.

CÁLCULO DA AMOSTRA

Utilizou-se cálculo de tamanho de amostra para cada parâmetro baseando-se em estudos já publicados (Bernardes, 2006). Utilizou-se o limiar motor como parâmetro de cálculo uma vez que todas as medidas derivam dele. O número de voluntários necessários para a realização da curva de normalidade foi calculado de acordo com a seguinte expressão:

$$SS = \frac{Z^2 * (p) * (1-p)}{c^2}$$

Figura 1 - Fórmula do cálculo amostral

Aonde:

Z = 1,96 para intervalo de confiança de 95%

p = porcentagem de proporção (0.2)

c = intervalo de confiança (em decimal, 0.04 = +/-8)

SS: tamanho amostral

Assim, calculou-se a inclusão de 96 voluntários de sexo feminino e 96 do masculino, distribuídos de acordo com cinco faixas etárias (18-30; 31-40, 41-50; 51-60 e > 60 anos) (Dawson; Trapp, 2003; Creative Research Systems, 2012).

APRESENTAÇÃO DOS DADOS

A elaboração da curva de normalidade envolveu cálculos de média e desvio padrão de todas as faixas etárias e de ambos os sexos, individualmente para cada parâmetro de medida de excitabilidade cortical avaliada. Por fim, os dados obtidos foram empregados na construção de curvas de normalidade, de modo a se estabelecer a faixa de valores normais para excitabilidade cortical dos diversos grupos etários, com relação aos diversos parâmetros de estimulação. As diferenças entre faixas etárias e entre gêneros foram avaliadas através de testes inferenciais.

VOLUNTÁRIOS

Foram convocados um total de 100 voluntários saudáveis do sexo masculino e 100 do sexo feminino, de acordo com a seguinte divisão etária:

- 18 a 30 anos;
- 31 a 40 anos;
- 41 a 50 anos;
- 51 a 60 anos;
- 61 anos ou mais.

Os critérios de inclusão foram:

1. Idade superior a 18 anos
2. Falar português e compreender os termos do consentimento livre e esclarecido
3. Desejar participar no estudo.

Os critérios de exclusão dos voluntários foram:

1. Não ser de nacionalidade brasileira;
2. Ter distúrbios neuropsiquiátricos como depressão ou ansiedade em acompanhamento com psiquiatra e/ou em tratamento, ou ter dor crônica de intensidade $>4/10$ com duração superior a 6 meses;
3. Ter sofrido, em qualquer momento da vida, intervenção neurocirúrgica na região da cabeça, ou ter tido crise convulsiva;
4. Ter implantes de dispositivos eletrônicos ou de marca-passos;
5. Ausência de uso de método contraceptivo em mulheres em idade fértil sexualmente ativas.

Os voluntários foram acompanhantes saudáveis de pacientes internados na enfermaria da neurologia ou que faziam acompanhamento ambulatorial e funcionários das diferentes áreas do hospital. Todos receberam uma explicação sobre o estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

DADOS E PARÂMETROS DE MEDIDA

a. Dados epidemiológicos e clínicos

Os seguintes dados foram colhidos: idade, sexo, estado civil, raça, idade, naturalidade, profissão, escolaridade, dominância (destro ou sinistro), antecedentes médicos, medicações em uso, uso de método anticoncepcional, data de última menstruação (Anexo C).

b. Medidas de excitabilidade cortical

As medidas foram obtidas através de uma máquina MagPROX100 (Magventure Tonika Elektronik, Farum, Dinamarca), acoplada a uma bobina circular MC-125 Circular e conectada a um módulo amplificador de EMG (Magventure Tonika Elektronik, Farum, Dinamarca) com saída para três eletrodos de superfície (1 canal) (Alpine Biom, Skovlunde, Dinamarca).

Cada voluntário foi estimulado sobre o córtex motor de ambos os lados. Os voluntários sentavam em uma poltrona confortável em uma sala silenciosa com temperatura mantida em torno de 23° C. Antes de se iniciar a sessão, foram colocados três eletrodos de superfície sobre o músculo primeiro interósseo da mão contralateral ao lado a ser estimulado (um sobre o ventre do músculo primeiro interósseo dorsal, outro sobre o tendão do mesmo músculo, o terceiro em um local distante dos outros dois eletrodos, de modo que possa agir como terra).

A localização do alvo da estimulação (*hotspot*) sobre o escalpo dos voluntários foi feita com a potência da máquina estabelecida em 70% de sua potência total, realizando-se estímulos a cada 1-2 segundos a fim de se encontrar o ponto de

estimulação que causasse maior contração possível dos músculos avaliados. Uma vez encontrado o *hotspot* (ponto com menor limiar de disparo do potencial evocado motor), esse ponto era marcado sobre uma touca.

Após o *hotspot* ter sido encontrado, foram feitas as medidas do limiar motor de repouso (LMR): referente à potência da máquina (medida em porcentagem de sua potência total) capaz de evocar, em 10 pulsos aplicados consecutivamente, um potencial evocado motor de 50 μV em 50% das estimulações (Rossini et al., 1994; Lefaucher et al., 2008; Mhalla et al., 2010).

Após o limiar motor de repouso ter sido encontrado, foram realizadas as seguintes medidas:

- a. Realização de quatro PEMs com a potência da máquina regulada para 120% do LMR;
- b. Realização de três PEMs com a potência da máquina regulada para 140% do PEM;
- c. Realização de medidas com pulsos pareados, com intervalo interpulso de 2ms, 4ms, 10ms e 15ms, com a potência da máquina regulada para 80% do LMR (estímulo condicionante) e 120% do LMR (estímulo teste). Para cada intervalo (2ms, 4ms, 10ms, 15ms) foram realizadas quatro medidas. As médias de cada intervalo foram usados para o cálculo dos valores de IICIC de 2 e 4 ms, e FIC de 10 e 15 ms (Mhalla et al., 2011).

Os valores de IIC e FIC foram expressos pela média das quatro medidas divididas pela média dos PEMs a 120% do PEM (estímulo teste não condicionado, medido no item “a” acima). Valores gerais de IICIC e FIC foram obtidos pela média dos índices gerais a 2 e 4ms (IICIC) e 10 e 15ms (FIC) (Chen et al., 2008).

As medidas foram realizadas em seqüência aleatorizada entre o lado direito e esquerdo do córtex e as medidas de cada um dos parâmetros de excitabilidade cortical foram realizadas de forma pseudoaleatorizada.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram expressos em média \pm desvio padrão. A distribuição normal dos dados foi avaliada através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Estatísticas inferenciais foram realizadas através do teste t de Student após se avaliar a semelhança de variabilidade entre os dois grupos ou Mann-Whitney e Krushkal Wallis em casos de amostras com distribuição não normal. Testes de correlação foram realizados através do teste de Spearman. Avaliações repetidas foram avaliadas através do teste de correlação intraclasse com o coeficiente de Cronbach e para interexaminador com o coeficiente Kappa. Diferenças de porcentagem entre testes repetidos no mesmo indivíduo foram realizadas através do teste de McNemar ou o teste exato de Fisher. Em todos os casos o nível de significância estatística foi de $p < 0,05$.

Etapas das análises estatísticas

Medidas de Excitabilidade Cortical

1. Cálculo de valores de normalidade para cada um dos parâmetros de excitabilidade cortical. Realização da curva de normalidade para o sexo feminino e masculino levando-se em conta as faixas etárias.
2. Dados dos parâmetros de excitabilidade foram comparados para se aferir diferença entre gênero, hemisfério e dominância; No caso de semelhança

estatística ($p>0.2$) os dados foram agrupados para a realização das análises posteriores.

3. Foram realizadas quatro análises paralelas:
 - a. Avaliação da influencia do sexo, a lateralidade (hemisfério cerebral direito e esquerdo) e a dominância (destro ou sinistro) sobre as medidas de excitabilidade cortical na amostra total,
 - b. Avaliação da variabilidade interexaminador em 20 voluntários,
 - c. Avaliação da variabilidade intraexaminador em 20 voluntários,
 - d. Avaliação da influência da fase de menstruação comparada à fase de uso de anticoncepcionais orais em mulheres em fase fértil em 15 voluntárias

Os softwares utilizados para a avaliação estatística foram o SPSS 17.0 (*Statistical Program for Social Science for Windows* versão 17.0) e o Microsoft Excel 2008.

CASUÍSTICA

Dados demográficos

Um total de 243 voluntários preencheram os critérios de inclusão ao estudo. Desses, 15 eram mulheres em fase de menstruação e suas análises foram excluídas da análise principal. Essas voluntárias foram reconvocadas e novas medidas foram realizadas e utilizadas para a subanálise sobre influência da fase de menstruação e uso de pílula anticoncepcional sobre as medias de EC. Houve 12 voluntários que não puderam ter as medidas de EC realizadas devido à presença de LMR muito elevado impossibilitando a realização de PEM acima do LMR. No total, dados de 216

voluntários foram incluídos no estudo, sendo 103 homens e 113 mulheres (Figura 2). Os voluntários foram agrupados em faixas de etárias de 18 a 30 anos, 31 a 40 anos, 41 a 50 anos, 51 a 60 anos e mais de 61anos.

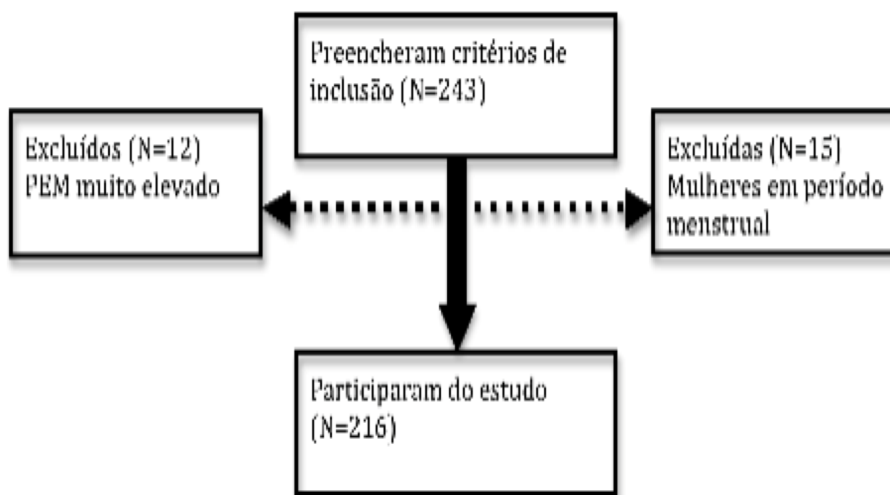


Figura 2 - Processo de inclusão dos voluntários

A idade mínima dos voluntários foi 18 anos e a idade máxima foi 86 anos. O local de nascimento dos voluntários foi: 69% estado de São Paulo, 9 % da Bahia, 6% de Minas Gerais, 4 % de Pernambuco, 3% de Alagoas, 1% de Espírito Santo e menos de 1% de Maranhão, Ceará, Rio de Janeiro, Santa Catarina, Amazonas, Rondônia, Paraná e Rio Grande do Sul.

O grau de escolaridade da amostra está representado na tabela 1. A representação das etnias dos voluntários foi expressa na tabela 2.

Tabela 1 - Grau de Escolaridade dos voluntários

Grau de Escolaridade (anos de estudo)		Porcentagem de voluntários
Ensino superior	≥12 anos	42%
Segundo grau completo	11 anos	37%
Segundo grau incompleto	<11 anos	4%
Primeiro grau completo	8-10 anos	13%
Primeiro grau incompleto	<8 anos	4%

Tabela 2 - Cor dos voluntários

Cor	Número de Voluntários (%)
Branco	60 %
Pardo	22 %
Negro	11 %
Amarelo	5 %
Outros	1 %

Quanto ao estado civil, 45% dos voluntários eram solteiros, sendo 39% casados, e 30% divorciados, viúvos e outros. Das mulheres, 30% estavam na menopausa. As mulheres em idade fértil foram 70% do total, e dessas, 60% estavam recebendo pílulas anticoncepcionais como método contraceptivo no momento do estudo.

Houve quatro voluntários sinistros na amostra total, os restantes eram destros. A aferição da dominância para escrita foi realizada através de questionamento direto.

5 Resultados

5.1 CURVAS DE NORMALIDADE DOS PARÂMETROS DE EXCITABILIDADE CORTICAL

Os dados descritivos dos parâmetros de excitabilidade cortical foram expressos na Tabela 3a. Os dados distribuídos por faixa etária para a população masculina e feminina foram expressos respectivamente nas Tabelas 3b e 3c. Não houve diferença entre os valores de EC e as diferentes etnias ou segundo as três principais origens dos doentes.

Tabela 3 - a. Dados descritivos da amostra total; b. Dados descritivos das faixas etárias masculinas; c. Dados descritivos das faixas etárias femininas.

a. Dados descritivos da amostra total para sexo masculino e feminino

Dados descritivos dos parâmetros de excitabilidade cortical da amostra total					
	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
L M R M1D (%)	216	30	78	49,06	9,50
L M R M1E (%)	197	30	78	49,02	9,41
PEM_120%_M1D (µV)	216	37	7700	565,83	813,60
PEM_120%_M1E (µV)	197	26	5400	522,65	646,26
PEM_140%_M1D (µV)	216	49	11600	1363,47	1411,66
PEM_140%_M1E (µV)	197	74	6100	1289,13	1131,53
PEM_140%/120%_M1D (µV)	216	0,45	32,02	3,65	4,03
PEM_140%/120%_M1E (µV)	197	0,30	44,58	4,19	5,91
IIC_2ms-M1D (µV)	197	0,03	4,01	0,49	0,54
IIC_2ms-M1E (µV)	178	0,02	11,60	0,55	1,09
IIC_4ms-M1D (µV)	197	0,02	16,01	0,77	1,45
IIC_4ms-M1E (µV)	178	0,01	6,69	0,76	0,92
IIC_M1D (µV)	197	0,03	8,60	0,63	0,89
IIC_M1E (µV)	178	0,03	13,46	1,31	1,62
FIC_15ms-M1D (µV)	197	0,07	30,63	1,99	2,69
FIC_15ms-M1E (µV)	178	0,00	13,11	1,83	1,75
FIC_10ms-M1D (µV)	197	0,05	38,28	2,13	3,18
FIC_10ms-M1E (µV)	177	0,01	13,50	2,14	2,12
FIC_M1D (µV)	197	0,11	34,46	2,06	2,83
FIC_M1E (µV)	178	0,01	10,70	1,98	1,77

Legenda: FIC = facilitação intracortical , IIC = inibição intracortical, LMR = Limiar motor em repouso, M1D = Córtex motor primário direito, MS = milissegundos, M1E = Córtex motor primário esquerdo, PEM= potencial evocado motor.

b. Dados dos parâmetros de excitabilidade cortical para os homens

DADOS DOS PARÂMETROS DIVIDIDOS POR FAIXAS ETÁRIAS										
HOMENS										
PARÂMETROS	18-30a.		31-40a.		41-50a.		51-60a.		>61a.	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
LMR (%)	50	9	48	9	48	7	49	7	46	10
PEM_120% (µV)	640	865	470	541	341	286	383	487	604	1016
PEM_140% (µV)	1534	1347	1288	1231	945	1028	1096	1045	1280	1280
PEM_140%/120% (µV)	4,24	7,11	4,42	6,45	4,25	5,31	4,49	4,79	3,86	3,55
IIC_2ms (µV)	0,25	0,20	0,47	0,60	0,41	0,37	0,86	1,95	0,61	0,52
IIC_4ms (µV)	0,49	0,79	0,90	1,19	0,96	1,39	1,05	0,98	0,67	0,64
ICI (µV)	0,43	0,58	0,79	0,96	0,70	0,96	0,97	1,53	0,79	0,63
FIC_15ms (µV)	1,44	0,99	2,07	2,31	2,13	1,83	2,24	2,49	1,28	0,74
FIC_10ms (µV)	2,00	2,42	2,35	1,49	2,18	1,72	2,27	1,98	1,52	0,71
FIC (µV)	1,72	1,62	2,21	1,75	2,16	1,69	2,22	2,12	1,39	0,56

Legenda: FIC = facilitação intracortical, IIC = inibição intracortical, LMR = Limiar motor em repouso, M1D = Córtex motor primário direito, MS = milissegundos, M1E = Córtex motor primário esquerdo, PEM= potencial evocado motor.

c. Dados dos parâmetros de excitabilidade cortical para as mulheres

DADOS DOS PARÂMETROS DIVIDIDOS POR FAIXAS ETÁRIAS										
MULHERES										
PARÂMETROS	18-30a.		31-40a.		41-50a.		51-60a.		>61a.	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
LMR (%)	49	8	47	11	48	10	49	8	52	12
PEM_120% (µV)	731	872	470	363	543	511	509	555	389	463
PEM_140% (µV)	1614	1202	1091	822	1196	956	1307	1122	1017	1202
PEM_140%/120% (µV)	3,54	3,02	2,57	1,39	3,41	5,64	3,58	2,88	4,23	5,43
IIC_2ms (µV)	0,57	0,63	0,26	0,25	0,35	0,34	0,48	0,68	0,88	1,23
IIC_4ms (µV)	0,06	0,53	0,30	0,45	0,59	0,78	0,90	1,47	1,38	2,52
ICI (µV)	0,64	0,47	0,39	0,34	0,49	0,50	0,50	0,31	0,94	1,11
FIC_15ms (µV)	2,33	2,24	1,46	1,13	1,63	1,59	2,71	5,20	2,06	1,56
FIC_10ms (µV)	2,09	1,80	1,58	1,03	1,86	2,08	2,95	6,39	2,81	3,34
FIC (µV)	2,21	1,89	1,52	0,92	1,75	1,75	2,83	5,76	2,43	2,16

Legenda: FIC = facilitação intracortical, IIC = inibição intracortical, LMR = Limiar motor em repouso, M1D = Córtex motor primário direito, MS = milissegundos, M1E = Córtex motor primário esquerdo, PEM= potencial evocado motor.

5.2 PAPEL DOS POSSÍVEIS FATORES CONFUNDIDORES

a. Gênero

A influência do sexo foi avaliada através do teste de Mann-Whitney em que os resultados dos parâmetros de EC foram comparados entre homens e mulheres. Para todos os resultados, houve semelhança entre homens e mulheres, com $p > 0,3$. A única exceção foi o PEM a 120% sobre M1 esquerdo, que foi menor em homens que em mulheres ($495,27 \pm 771$ vs. $1344,92 \pm 1113$; $p = 0,048$). No entanto após a correção para múltiplas análises (Bonferroni) esta diferença não foi mais significativa. Os dados descritivos estão expressos nas tabelas 4 e 5.

Tabela 4 - Dados dos parâmetros para o sexo masculino sem divisão por faixa etária

Dados de EC com dados de ambos os hemisférios agrupados para homens				
	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
LMR M1D (%)	30	71	49,05	9,03
LMR M1E (%)	31	77	48,57	9,08
PEM_120%_M1D (μ V)	37	7700	586,25	946,88
PEM_120%_M1E (μ V)	26	5400	495,27	771,35
PEM_140%_M1D (μ V)	95	11600	1513,28	1682,43
PEM_140%_M1E (μ V)	74	6100	1221,42	1156,01
PEM_140%/120%_M1D (μ V)	1,03	31,47	3,95	4,36
PEM_140%/120%_M1E (μ V)	0,30	44,58	4,85	7,16
IIC_2ms-M1D (μ V)	0,03	2,46	0,45	0,43
IIC_2ms-M1E (μ V)	0,04	11,60	0,60	1,37
IIC_4ms-M1D (μ V)	0,05	4,04	0,67	0,76
IIC_4ms-M1E (μ V)	0,05	6,68	0,85	1,22
IIC_M1D (μ V)	0,07	3,16	0,56	0,54
IIC_M1E (μ V)	0,16	13,45	1,46	1,99
FIC_15ms-M1D (μ V)	0,12	11,85	1,71	1,56
FIC_15ms-M1E (μ V)	0,01	13,11	1,85	2,04
FIC_10ms-M1D (μ V)	0,25	7,90	1,90	1,38
FIC_10ms-M1E (μ V)	0,01	13,50	2,16	2,17
FIC_M1D (μ V)	0,25	9,87	1,80	1,39
FIC_M1E (μ V)	0,01	9,93	1,99	1,89

Legenda: FIC = facilitação intracortical, IIC = inibição intracortical, LMR = Limiar motor em repouso, M1D = Córtex motor primário direito, MS = milissegundos, M1E = Córtex motor primário esquerdo, PEM= potencial evocado motor.

Tabela 5 - Dados para o sexo feminino sem divisão por faixa etária para os dois hemisférios

Dados de EC com dados de ambos os hemisférios agrupados para mulheres				
	Máximo	Mínimo	Média	Desvio padrão
LMR M1D (%)	30	78	48,66	9,83
LMR M1E (%)	30	78	49,38	9,70
PEM_120%_M1D (μ V)	40	4000	538,08	679,53
PEM_120%_M1E (μ V)	29	2600	545,22	523,99
PEM_140%_M1D (μ V)	49	5300	1186,16	1067,85
PEM_140%_M1E (μ V)	79	5200	1344,92	1113,25
PEM_140%/120%_M1D (μ V)	0,45	32,02	3,38	3,76
PEM_140%/120%_M1E (μ V)	0,38	42,28	3,64	4,59
IIC_2ms-M1D (μ V)	0,03	4,01	0,51	0,62
IIC_2ms-M1E (μ V)	0,02	7,77	0,51	0,83
IIC_4ms-M1D (μ V)	0,02	16,01	0,87	1,86
IIC_4ms-M1E (μ V)	0,01	3,51	0,68	0,61
IIC_M1D (μ V)	0,03	8,60	0,69	1,12
FIC_15ms-M1D (μ V)	0,06	30,62	2,25	3,42
FIC_15ms-M1E (μ V)	0,001	10,70	1,80	1,52
FIC_10ms-M1D (μ V)	0,05	38,28	2,36	4,19
FIC_10ms-M1E (μ V)	0,10	12,08	2,12	2,09
FIC_M1D (μ V)	0,11	34,45	2,31	3,67
FIC_M1E (μ V)	0,09	10,70	1,96	1,68

Legenda: FIC = facilitação intracortical, IIC = inibição intracortical, LMR = Limiar motor em repouso, M1D = Córtex motor primário direito, MS = milissegundos, M1E = Córtex motor primário esquerdo, PEM= potencial evocado motor.

Após a análise comparativa dos resultados entre homens e mulheres ter mostrado que as amostras são semelhantes, os dados de ambos os sexos foram agrupados para as análises subsequentes.

b. Lateralidade

Os córtices motores direito e esquerdo não apresentaram diferença quanto aos parâmetros de excitabilidade cortical. O teste de Wilcoxon mostrou $p > 0,25$ para todas as análises. Assim os valores para o hemisfério direito e esquerdo foram agrupados.

c. Dominância

Não houve diferença estatística significativa entre resultados de parâmetros de EC em destros e sinistros ($p > 0,20$).

d. Idade

A coleta de dados avaliou os parâmetros de EC de voluntários saudáveis agrupados em faixas de idade. Realizamos teste de correlação entre idade e cada um dos parâmetros de EC, para cada um dos hemisférios em ambos os gêneros. Não se encontrou correlações moderadas ou altas entre EC e idade. As correlações encontradas estatisticamente significativas foram todas de baixo coeficiente (rho de Spearman), abaixo de 0,25 em sua totalidade (Tabela 6).

Tabela 6 - Correlação entre idade e excitabilidade cortical

Parâmetros	Coefficiente de Correlação	Significância (bicaudal)	N
LMR_M1D (%)	-0,085	0,216	215
LMR_M1E (%)	0,005	0,948	196
PEM_120%_M1D (μ V)	-0,217	0,001*	215
PEM_120%_M1E (μ V)	-0,199	0,005*	196
PEM_140%_M1D (μ V)	-0,153	0,025*	215
PEM_140%_M1E (μ V)	-0,236	0,001*	196
PEM_140%/120%_M1D (μ V)	0,099	0,15	215
PEM_140%/120%_M1E (μ V)	-0,006	0,928	196
IIC_2ms-M1D (μ V)	0,206	0,004*	196
IIC_2ms-M1E (μ V)	0,207	0,006*	177
IIC_4ms-M1D (μ V)	0,237	0,001*	196
IIC_4ms-M1E (μ V)	0,245	0,001*	177
IIC_M1D (μ V)	0,241	0,001*	196
IIC_M1E (μ V)	0,238	0,001*	177
FIC_15ms-M1D (μ V)	-0,012	0,873	196
FIC_15ms-M1E (μ V)	0,028	0,71	177
FIC_10ms-M1D (μ V)	0,108	0,132	196
FIC_10ms-M1E (μ V)	-0,005	0,949	176
FIC_M1D (μ V)	0,05	0,484	196
FIC_M1E (μ V)	0,021	0,781	177

Legenda: FIC = facilitação intracortical, IIC = inibição intracortical, LMR = Limiar motor em repouso, M1D = Córtex motor primário direito, MS = milissegundos, M1E = Córtex motor primário esquerdo, PEM= potencial evocado motor.

O pareamento dos voluntários foi por faixas etárias. Avaliamos então se havia faixas etárias que se diferenciavam significativamente umas das outras, realizando uma análise entre todas as faixas etárias através do teste de Kruskal-Wallis (KW) (Tabela 7), seguido de testes dois a dois pelo teste de Mann-Whitney (Tabela 8). O teste de KW mostrou haver diferenças significativas entre os grupos para diversos parâmetros de EC (Tabela 7).

Tabela 7 - Comparação das médias dos parâmetros de EC entre todas faixas etárias

Parâmetros (médias)	Faixas Etárias
LMR	P=0,002*
PEM 120%	P=0,009*
PEM 140%	P=0,003*
PEM 140%/ PEM 120%	P=0,284
IIC 2ms	p=0,000*
IIC 4ms	p=0,000*
ICI	p=0,003*
FIC 15ms	p=0,112
FIC 10ms	p=0,126
FIC	P=0,070

Legenda: FIC = facilitação intracortical, IIC = inibição intracortical, LMR = Limiar motor em repouso, M1D = Córtex motor primário direito, MS = milissegundos, M1E = Córtex motor primário esquerdo, PEM= potencial evocado motor.

Teste de Kruskal-Wallis entre amostras independentes, *p<0,05

O teste de MW entre as faixas etárias duas a duas mostrou que as diferenças eram significativas somente entre os voluntários de idade menor ou igual a 50 anos e maiores que 50 anos. A comparação entre os parâmetros de EC de voluntários menores ou igual a 50 anos e maiores que 50 anos mostrou haver diferenças em diversos parâmetros, em especial PEM a 120% e 140% do LMR e IIC a 2ms, IIC a 4 ms e média da IIC (Tabela 9). Os dados foram expressos na tabela 8.

A comparação entre a faixa etária de 51 a 60 anos apresentou todos os parâmetros não significativamente diferentes em relação à faixa etária dos maiores de 60 anos, com exceção da medida de IIC a 2ms (Tabela 10)

Tabela 8 - Dados das faixas etárias menores ou iguais a 50 anos e maiores que 50 anos

Parâmetros	Idade			
	≤ 50 anos		>50 anos	
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio Padrão
LMR (%)	49	9.39	49.10	9.58
PEM_120% (μV)	587.63	779.52	467.71	650.61
PEM_140% (μV)	1413.08	1343.18	1172.43	1158.47
PEM_140%/120% (μV)	3.83	5.39	4.04	4.27
IIC_2ms (μV)	0.40	0.44	0.73	1.26
IIC_4ms (μV)	0.61	0.84	1.04	1.67
ICI (μV)	0.56	0.63	0.81	1.03
FIC_15ms (μV)	1.80	1.73	2.12	3.05
FIC_10ms (μV)	1.95	1.82	2.46	3.85
FIC (μV)	1.87	1.64	2.28	3.32

Legenda: FIC = facilitação intracortical, IIC = inibição intracortical, LMR = Limiar motor em repouso, MID = Córtex motor primário direito, MS = milissegundos, M1E = Córtex motor primário esquerdo, PEM= potencial evocado motor.

Tabela 9 - Comparação das médias dos parâmetros de excitabilidade cortical entre faixa etária de menores ou igual a 50 anos e maiores que 50 anos

Médias dos parâmetros	Faixa Etária \leq 50 anos x Faixa Etária $>$ 50 anos
LMR	P=0,768
PEM 120%	P=0,002*
PEM140%	P=0,032*
PEM140% / PEM 120%	P=0,159
IIC_2ms	p=0,000*
IIC_4ms	p=0,000*
ICI	p=0,001*
FIC_15ms	p=0,457
FIC_10ms	p=0,230
FIC	P=0,282

Teste de Mann-Whitney entre amostras independentes, *p<0,05

Tabela 10 - Comparação das médias dos parâmetros de EC entre a faixa etária de 51 a 60 anos e maiores de 60 anos

Médias dos parâmetros	Faixa Etária de 51 a 60 anos vs. Faixa Etária $>$ 60 anos
LMR	P=0,557
PEM 120%	P=0,323
PEM140%	P=0,145
PEM140% / PEM 120%	P=0,407
IIC_2ms	p=0,011*
IIC_4ms	p=0,800
ICI	p=0,084
FIC_15ms	p=0,653
FIC_10ms	p=0,682
FIC	P=0,732

Legenda: FIC = facilitação intracortical, IIC = inibição intracortical, LMR = Limiar motor em repouso, M1D = Córtex motor primário direito, MS = milissegundos, M1E = Córtex motor primário esquerdo, PEM= potencial evocado motor.

Valores de normalidade para os grupos de mais de 50 anos e menos ou igual a 50 anos foram obtidos utilizando os valores das medidas dos diferentes parâmetros de EC (Tabela 8) desses. Para cada parâmetro foi utilizado o seu desvio padrão para obter o valor superior e valor inferior de normalidade. Para obter o valor superior foram somados dois desvios padrão e para obter o valor inferior, foram restados dois desvios padrão. Isso foi feito para cada um dos dois grupos etários (Tabela 11 a e b).

Tabela 11 - Valores de Normalidade para cada parâmetro de excitabilidade cortical divididos em idade de menos ou igual a 50 anos e maior que 50 anos

a. Valores de normalidade para cada parâmetro para o grupo etário de menos ou igual a 50 anos

Valores de normalidade dos parâmetros de excitabilidade cortical para menores ou igual a 50 anos			
Parâmetros	Média	Desvio padrão	± 2 desvio padrão
LMR (%)	49	9,39	(30,22- 67,78)
PEM_120% (µV)	587,63	779,56	(-971,49 - 2146,75)
PEM_140% (µV)	1413,08	1343,18	(-1273,28 - 4099,44)
PEM_140%/120% (µV)	3,83	5,39	(-6,95 - 14,61)
IIC 2ms (µV)	0,40	0,44	(-0,48 - 1,28)
IIC 4ms (µV)	0,61	0,84	(-1,07 - 2,29)
ICI (µV)	0,56	0,63	(-0,70 - 1,82)
FIC 15ms (µV)	1,80	1,73	(-1,66 - 5,26)
FIC 10ms (µV)	1,95	1,82	(-1,69 - 5,59)
FIC (µV)	1,87	1,64	(1,41 - 5,15)

Legenda: FIC = facilitação intracortical, IIC = inibição intracortical, LMR = Limiar motor em repouso, M1D = Córtex motor primário direito, MS = milissegundos, M1E = Córtex motor primário esquerdo, PEM= potencial evocado motor.

b. Valores de normalidade para cada parâmetro para o grupo etário de mais de 50 anos

Valores de normalidade dos parâmetros de excitabilidade cortical para maiores de 50 anos			
Parâmetros	Média	Desvio padrão	± 2 desvio padrão
LMR (%)	49,10	9,58	(29,94 - 68,26)
PEM_120% (µV)	467,71	650,61	(-833,51 - 1768,93)
PEM_140% (µV)	1172,43	1158,47	(-1144,51 - 3489,37)
PEM_140%/120% (µV)	4,04	4,27	(-4,50 - 12,58)
IIC 2ms (µV)	0,73	1,26	(-1,79 - 3,25)
IIC 4ms (µV)	1,04	1,67	(-2,30 - 4,38)
ICI (µV)	0,81	1,03	(-1,25 - 2,87)
FIC 15ms (µV)	2,12	3,05	(-3,98- 8,22)
FIC 10ms (µV)	2,46	3,85	(-5,24 - 10,16)
FIC (µV)	2,28	3,32	(-4,36 - 8,92)

Legenda: FIC = facilitação intracortical, IIC = inibição intracortical, LMR = Limiar motor em repouso, M1D = Córtex motor primário direito, MS = milissegundos, M1E = Córtex motor primário esquerdo, PEM= potencial evocado motor.

2. Variabilidade interexaminadores

A variabilidade interexaminadores foi aferida em um grupo de 20 voluntários submetidos à medida dos parâmetros de EC por dois examinadores em duas sessões repetidas no mesmo dia, com intervalo de meia hora entre elas (Tabela 12). A sequência das medidas por cada um dos examinadores foi aleatorizada. A confiabilidade interexaminador foi calculada com o coeficiente Kappa.

Tabela 12 - Confiabilidade interexaminador para cada um dos parâmetros de excitabilidade cortical

Parâmetros	Confiabilidade Interexaminador
	Coefficiente Kappa
LMR	0,852
PEM_120%	0,575
PEM_140%	0,851
IIC_2ms	0,059
IIC_4ms	0,609
IIC	0,479
FIC_15ms	0,002
FIC_10ms	0,228
FIC	0,129

Legenda: FIC = facilitação intracortical, IIC = inibição intracortical, LMR = Limiar motor em repouso, MID = Córtex motor primário direito, MS = milissegundos, M1E = Córtex motor primário esquerdo, PEM= potencial evocado motor.

Em uma segunda análise, os valores obtidos nas duas medições foram comparados com os valores de normalidade. Dessa maneira, foi obtida a porcentagem de voluntários com valores fora da normalidade. A porcentagem de valores fora da normalidade foi comparada entre as duas sessões para obter p utilizando o teste exato de Fisher. São exibidas as porcentagens de resultados anormais para cada parâmetro (Tabela13)

Tabela 13 - Porcentagem de valores anormais para cada parâmetro de EC para cada uma das medidas realizadas

Porcentagem de voluntários com valores anormais nas medidas interexaminador			
Parâmetro	Examinador 1	Examinador 2	p
LMR	(1) 3,33%	(1) 3,33%	0,975
Média 120	(2) 6,66%	(2) 6,66%	0,901
Média 140	(2) 6,66%	(2) 6,66%	0,099
2ms	(1) 3,33%	(1) 3,33%	0,975
4ms	(1) 3,33%	0%	-
10ms	0%	0%	-
15ms	0%	0%	-

Legenda: LMR: Limiar motor em repouso.

O número de medidas que tiveram resultado anormal encontra-se entre parênteses.

O valor ao lado desses está em porcentagem. Nos quadrados em branco não foi possível calcular o p, já que não houve valores anormais em uma das ou ambas as medições.

3. Variabilidade intraexaminador

A variabilidade intraexaminador foi aferida em um grupo de 20 voluntários submetidos à medida dos parâmetros de EC pelo mesmo examinador em duas sessões repetidas no mesmo dia, com intervalo de meia hora entre elas. Os resultados estão expressos na Tabela 14 através do coeficiente Alfa de Cronbach.

Tabela 14 - Confiabilidade intraexaminador para cada um dos parâmetros de excitabilidade cortical

Parâmetros	Confiabilidade Intraexaminador
	Coefficiente Alfa de Cronbach
LMR	0,918
PEM_120%	0,489
PEM_140%	0,803
IIC_2ms	0,134
IIC_4ms	0,815
IIC	0,657
FIC_15ms	0,232
FIC_10ms	0,431
FIC	0,382

Legenda: FIC = facilitação intracortical , IIC = inibição intracortical, LMR = Limiar motor em repouso, M1D = Córtex motor primário direito, MS = milissegundos, M1E = Córtex motor primário esquerdo, PEM= potencial evocado motor.

Em uma segunda análise, os valores obtidos nas duas medições foram comparados com os valores de normalidade. Dessa maneira, foi obtida a porcentagem de voluntários com valores fora da normalidade. A porcentagem de valores fora da normalidade foi comparada entre as duas sessões para obter p utilizando o teste exato de Fisher. São exibidas as porcentagens de resultados anormais para cada parâmetro (Tabela 15).

Tabela 15 - Porcentagem de valores anormais para cada parâmetro de EC para cada uma das medidas realizadas

Parâmetro	Porcentagem de voluntários com valores anormais		
	1ª medida	2ª medida	p
LMR	(7) 23%	(3) 10%	0,004
Média 120	(3) 10%	(3) 10%	0,214
Média 140	(1) 3,33%	(1) 3,33%	0,975
2ms	0%	0%	-
4ms	(1) 3,3%	(1) 3,3%	0,25
10ms	0%	0%	-
15ms	0%	0%	-

Legenda: LMR: limiar motor em repouso.

Entre parênteses está o número de medidas que tiveram resultado anormal, o outro valor está em porcentagem. Nos quadrados em branco não foi possível calcular o p já que não houve valores anormais em nenhuma das medições.

A diferença entre a primeira medida e a segunda quanto aos valores fora da normalidade foi pequena. Nos valores de FIC, IIC e PEM a 140 não houve diferença de porcentagem de valores anormais entre as duas medidas. Só houve diferença no LMR, no qual, na primeira medida, foram sete os voluntários com valores anormais e, na segunda, quatro.

4. Variabilidade com a fase hormonal

A variabilidade com a fase hormonal foi aferida em um grupo de 15 voluntárias submetidas à medida dos parâmetros de EC por o mesmo examinador em duas sessões diferentes. Uma medida foi feita dentro do período de utilização do anticoncepcional oral e a outra medida foi obtida no período de descanso (período menstrual). A ordem na qual foram feitas as medidas foi aleatória.

Uma vez obtidos os valores das duas sessões, esses foram comparados com os valores de normalidade estabelecidos para seu grupo etário, abaixo dos 50 anos de idade.

Tabela 16 - Porcentagens dos valores das medidas de EC anormais nas voluntárias em fase de uso de anticoncepcional oral e em fase de descanso

Teste de mulheres em uso de anticoncepcional oral e em período de descanso			
Parâmetro	Porcentagem de voluntárias com valores anormais		
	ACO	Descanso do ACO	p
LMR	(1) 3,33%	0%	1,0
Media 120	(2) 6,66%	0%	0,5
Media 140	0%	0%	1,0
2ms	(1) 3,33%	(1) 3,33%	1,0
4ms	0%	0%	1,0
10ms	0%	0%	1,0
15ms	0%	0%	1,0

Legenda: LMR: limiar motor em repouso.

Entre parênteses está o número de medidas que tiveram resultado anormal, o outro valor esta em porcentagem. Nos quadrados em branco não foi possível calcular o p já que não houve valores anormais em nenhuma das medições.

Para calcular o p foram utilizados os testes de McNemar e binomial (X^2).

Não houve diferença entre a quantidade de medidas anormais obtidas entre as diferentes fases do ciclo menstrual com e sem o uso do anticoncepcional oral. Para o LMR, houve apenas uma voluntária que obteve um valor anormal quando em uso de anticoncepcional oral. Para o valor do PEM a 120ms, houve duas que apresentaram esses valores. No caso de inibição intracortical a 2ms, tanto na fase de uso de ACO e sem, houve apenas uma voluntaria com valor fora da normalidade.

6 Discussão

O presente estudo visou construir a curva de normalidade de parâmetros de excitabilidade cortical para nossa população e a avaliar o papel de fatores como gênero, idade, dominância hemisférica e fase do ciclo menstrual na interferência desses valores. Também avaliamos o efeito da variabilidade inter e intraexaminador nessas medidas.

De uma forma geral, houve ausência de diferenças entre gêneros e entre os dois hemisférios estudados. Também demonstramos que os valores não se distribuem normalmente de acordo com a idade. Ao contrário, os valores se agruparam de acordo com grupos de faixas etárias, com a idade de 50 anos como marcador dessa diferença. Assim, produzimos como resultados principais duas tabelas normativas, uma para idade inferior ou a igual a 50 anos, e uma segunda para indivíduos com mais de 50 anos. A avaliação inter e intraexaminadores foi heterogênea, sendo maior para parâmetros como limiar motor, e menor para índices como FIC e IIC. Apesar dessas diferenças, a variabilidade não chegou a causar perda de confiabilidade entre as medidas.

CONFECÇÃO DE CURVA DE NORMALIDADE E VALORES DE REFERÊNCIA

Idade

Encontramos uma baixa correlação entre a idade e os parâmetros de excitabilidade cortical. Foram analisadas as faixas etárias comparando cada uma delas entre si em cada um dos parâmetros de excitabilidade cortical. Os nossos achados foram congruentes com o estudo de Wassermann (2002), onde também não houve correlação dos diferentes parâmetros com a idade devido à variabilidade dos valores. No entanto, analisando as faixas etárias em bloco, houve diferença entre as faixas de menor ou igual a 50 anos e a maior a 50 anos. Assim, criamos um banco com valores de normalidade por bloco e idade, e não uma curva de normalidade. (Tabela 11).

A comparação entre os parâmetros de EC de voluntários menores ou igual a 50 anos e aqueles com mais de 50 anos mostrou que existem diferenças significativas entre essas duas faixas etárias em diversos parâmetros (Tabela 9), em especial PEM a 120% e 140% do LMR e IIC a 2msIIC a 4 ms e média da IIC. Esses resultados poderiam ser levados em consideração como valores normativos da população, após a divisão da população geral em dois blocos de idade.

No estudo de Wassermann (2002) foi descrita uma diferença nos parâmetros correlacionada à idade, ou blocos de idade. O número de sujeitos foi menor (n=150) e não foram pareados por sexo ou faixa etária. Eles tiveram uma representação menor de pessoas idosas. O estudo incluiu 151 pessoas, 93 mulheres e 58 homens, a

maior parte com menos de 50 anos. No estudo de Peinemann et al. (2001), no qual o objetivo foi comparar os parâmetros de excitabilidade cortical entre um grupo de 13 voluntários jovens e um grupo de 13 voluntários de idade avançada (20-38 anos comparado com 48-71 anos), houve diferença significativa para os valores de inibição intracortical, que foram menores na faixa etária inferior. O presente estudo teve uma representação maior das faixas etárias incluindo as de voluntários idosos com pareamento por sexo e idade, o que outros estudos conseguiram obter (Oliviero et al., 2006; McGinley et al., 2010).

Não foi possível montar uma curva de normalidade para os diferentes parâmetros de excitabilidade cortical conforme proposto, o que é diretamente ligado à ausência de mudança padronizada entre idade e os seus parâmetros. No entanto, conseguimos obter valores de normalidade para grupos de idade (≤ 50 e >50 anos), o que não havia sido descrito até então na literatura.

Sexo, Lateralidade e Dominância

Não houve diferença entre o córtex primário direito e o esquerdo, nem diferença entre o sexo feminino e masculino. Esses resultados são semelhantes a outros estudos prévios com menores efetivos (Cicinelli et al., 2000; Maeda et al., 2002; Cahn et al., 2003).

No estudo de Maeda et al. (2002) houve diferença entre os hemisférios direito e esquerdo. Porém, essa diferença só foi obtida em doentes com diagnóstico de depressão maior e não no grupo controle do estudo, o que deve ser um achado relacionado à doença.

Niewadosmka et al. (1998) estudaram os valores de normalidade de 30 voluntários e também reportou ausência de diferença entre os hemisférios direito e esquerda.

O estudo de Cahn et al. (2003) analisou as diferenças entre lateralidade hemisférica e gênero e teve resultados semelhantes aos nossos. O estudo avaliou parâmetros de EC em 18 homens e 12 mulheres, sem obter diferença significativa entre os pacientes de sexo feminino e masculino ou entre hemisférios direito e esquerdo. Também não houve correlação entre a dominância dos voluntários e os diferentes parâmetros. Diferente do presente estudo e outros estudos (Niewadosmka et al., 1998), Cahn et al. (2003), com 30 voluntários, e Cicinelli et al. (2000), com 10 voluntários, relataram aumento de valores de facilitação intracortical no córtex esquerdo em indivíduos destros. O presente estudo teve uma pequena quantidade de indivíduos sinistros (n=4), que quando foram comparados com o número de voluntários destros, não apresentaram diferença significativa nos valores. A dominância foi avaliada por um questionário semiestruturado, mas não contou com instrumentos específicos como o *Inventário de Dominância Lateral de Edinburgo* (Oldfield, 1971). Isso pode explicar a baixa quantidade de sinistros em nosso estudo e pode reduzir a generalização de nossos achados.

Variabilidade interexaminador

As avaliações interexaminador foram medidas em um grupo de 20 voluntários por dois examinadores experientes na área. Assim como para as análises intraexaminador, encontramos resultados com grande variabilidade, apesar de ter

vido igualmente maior a correlação entre o limiar motor de repouso e PEM 140% ($p < 0,8$), também sugerindo que aspectos técnicos maiores como a determinação do *hotspot* e dos PEM oscilou de forma pouco significativa nesse grupo. Os resultados da variabilidade são comparáveis a dados relatados em uma pequena série de voluntários saudáveis. Nesse estudo, Borojerdi (2000) avaliou a variabilidade interexaminador e intraexaminador em quatro sujeitos. Cada um dos três examinadores realizou bateria de EC por três ocasiões em cada indivíduo. A variabilidade interexaminador foi responsável por 17,3% da variabilidade total dos achados (IICIC). A variabilidade interindividual foi responsável por 67,3% e o aspecto temporal (diferença de uma sessão para outra) por 37,1% da variabilidade total encontrada. Não temos conhecimento de outro estudo que tenha avaliado especificamente a variabilidade interexaminador na obtenção de medidas de excitabilidade cortical.

Variabilidade intraexaminador

Na avaliação intraexaminador houve grande variabilidade de resultados entre os diferentes parâmetros de excitabilidade cortical quando avaliado pelo coeficiente de correlação. Os dados que mostraram alta confiabilidade intraexaminador foram o LMR e o PEM 140% ($p = > 0,8$). O restante dos valores teve um baixo coeficiente de correlação intraclasse.

A presença de alto grau de correlação entre as duas medidas para o LMR e PEM sugerem que a técnica de pesquisa e de definição do *hotspot*, assim como a orientação da bobina e a forma de se obter os PEMs foram similares entre ambas

visitas. A maior diferença foi encontrada nas medidas de excitabilidade cortical. Diversos estudos mostraram que esses parâmetros podem variar de acordo com diferentes estímulos, como grau de atenção às medidas, fase do dia e contexto em que as medidas são realizadas. Assim, não podemos excluir que a variabilidade encontrada seja resultado de variabilidade do próprio fenômeno biológico que se mediu. Apesar dessa alta variabilidade, um voluntário com resultados dentro dos limites da normalidade raramente teve parâmetros alterados em uma segunda medida e vice versa. Isso quer dizer que, assim como nas medidas seriadas de plaquetas, sódio, ou tempo de coagulação, há grande variabilidade entre duas medidas consecutivas, mas as medidas continuam indicando que o fenômeno avaliado está dentro do limite da normalidade, servindo assim ao seu papel clínico de indicar anormalidade ou não. Em um estudo recente (Sale et al., 2007), avaliou-se se parâmetros de EC variavam de acordo com o horário do dia em que eram mensurados. Cada sujeito foi avaliado no período da manhã e no período da tarde. Os autores concluíram que medidas realizadas no período da tarde apresentavam menor variabilidade que aquelas realizadas no período da manhã. Os motivos para esse comportamento ainda são desconhecidos. É possível que existam processos biológicos dinâmicos como acontece, por exemplo, com as ressonâncias magnéticas funcionais nas quais diferentes padrões de fluxo sanguíneo e atividade cortical variam de acordo com as tarefas e imagens mentais do doente. No presente estudo, assim como na maior parte dos estudos até hoje realizados, não se realizou controle para esses parâmetros. Isso poderia em parte explicar o porquê da variabilidade nos resultados da avaliação intraexaminador, quando os voluntários são os mesmos, o

protocolo é igual, o examinador não mudou, o *hotspot* e os PEMs são os mesmos, mas, no entanto, a facilitação e inibição intracorticais oscilam de maneira marcante.

Variabilidade com a fase menstrual

A maior parte das mulheres em idade fértil que são submetidas a EMT usa contraceptivos orais. Apesar de haver estudos de pequena casuística que sugerem que a fase lútea e folicular podem se associar a valores diferentes de excitabilidade cortical, essa informação possui pouca utilidade na prática clínica. Como a maior parte das mulheres está em idade fértil e usam contraceptivos orais, uma pergunta de maior relevância seria se a fase de uso da pílula e a fase de menstruação se associam a valores de excitabilidade significativamente diferentes. Apesar de haver diferença significativa entre os dois períodos, essa diferença não parece alterar o valor da medida de forma significativa. Ou seja, os valores de excitabilidade cortical continuam dentro das faixas de normalidade quando a mulher se encontra na fase menstrual.

Existem dois trabalhos na literatura que estudaram a variabilidade dos parâmetros de EC de acordo com a fase do ciclo menstrual. Smith et al. (1999) estudaram 13 mulheres em duas fases diferentes do ciclo menstrual: a fase lútea, em que há altos níveis de progesterona e a fase folicular, em que há níveis baixos desse hormônio. Os resultados mostraram aumento da inibição intracortical na fase lútea. Posteriormente, outro estudo de Smith et al. (2002) avaliou 14 mulheres em três fases diferentes do ciclo menstrual, fase lútea (progesterona e estradiol em altos níveis), a fase folicular inicial (progesterona e estradiol em baixos níveis) e fase

folicular tardia (progesterona e estradiol em baixos e altos níveis respectivamente). Os autores encontraram maiores valores de excitabilidade em situações de alto nível de estradiol e maior inibição quando os níveis de progesterona eram mais elevados. Em nenhum dos estudos foi avaliada a variabilidade intra ou interexaminador, ou o efeito do uso de pílulas anticoncepcionais sobre os parâmetros de EC. Este fato é de grande importância, pois se a EMT não deve ser realizada em mulheres grávidas de forma rotineira, para que doentes possam ser incluídos nos estudos ou ser submetidos a medidas da EC no contexto clínico-assistencial, é preciso que estejam utilizando métodos anticoncepcionais. A maior parte das mulheres em idade reprodutiva usa pílula anticoncepcional, dispositivos intrauterinos (DIU) ou preservativos (Costa et al., 1996). Assim, ao se mostrar que as medidas não variam de forma significativa entre a fase de uso de pílula e a de menstruação, abrimos a possibilidade de realizar medias de EC em mulheres em pré-menopausa que utilizam anticoncepcionais orais em qualquer época do ciclo, e em mulheres que têm o ciclo normal por utilizarem DIU ou preservativos, faz-se possível realizar sem riscos o exame durante a fase de menstruação.

No presente estudo, encontrou-se, como esperado, grande variabilidade entre duas medidas consecutivas de EC, como era de se esperar, visto os resultados da variabilidade intra e interexaminador. No entanto, quando comparamos a quantidade de voluntários que estavam dentro dos limites da normalidade na situação menstruada e sob efeito de anticoncepcional oral, não houve diferença significativa entre a porcentagem de valores dentro dos limites da normalidade e os que estavam alterados. Em nosso estudo encontramos somente uma medida de EC em uma voluntária (3,3%) (Tabela 16) em que um valor de EC esteve fora dos limites da

normalidade. Isto foi semelhante ao encontrado por Niewadosmka et al. (1998), no qual, dentro de um grupo de 24 mulheres, encontrou-se apenas uma voluntária com um dos valores fora da normalidade (3%). No estudo citado não houve medidas em diferentes fases do ciclo. Tratava-se somente de um estudo para estabelecimento de valores de normalidade. No estudo de Maeda et al. (2002), cinco mulheres foram incluídas para avaliação de variabilidade inter e intraindividual com medições feitas em dois dias separados por um período de duas semanas. O alvo do estudo não foi avaliar o ciclo menstrual. Porém, nos resultados eles colocaram o fato de não haver diferença significativa nas duas medições dessas mulheres mesmo tendo o período de duas semanas entre elas. Essa separação de duas semanas faria com que as duas medidas fossem obtidas obrigatoriamente em períodos opostos do ciclo menstrual e se houvesse uma correlação importante entre as medidas de EC e as fases do ciclo, as variações deviam ter sido relevantes. Esse achado foi comparado com o trabalho de Smith et al. (1999), com resultados semelhantes.

Assim, esse é o primeiro estudo em que uma postura pragmática e voltada para aplicabilidade clínica levou a mensuração dos valores de EC dentro do período menstrual e sob o uso de anticoncepcionais orais com a finalidade de aumentar a validade externa do estudo e permitir a mensuração de um número maior de mulheres pela EMT, utilizando-se os valores normativos aqui descritos.

Apesar da existência de um grande número de estudos sobre o uso da EMT para o tratamento de doenças neuropsiquiátricas, o uso da EMT para medida de parâmetros de EC permanece ainda pouco explorado.

No quadro 2 selecionamos os estudos disponíveis atualmente e suas principais características.

Quadro 2 - Trabalhos na literatura com valores de normalidade de excitabilidade cortical e as respectivas avaliações comparadas com este estudo

Autor (ano)	Título	n	Cálculo amostral	Avaliação interexaminador	Avaliação intraexaminador	Pareamento Idade	Pareamento Sexo	Avaliação ciclo menstrual
Niewiadomska et al. (1998)	<i>Cortical excitability threshold for distal limbs</i>	30	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
Smith et al. (1999)	<i>Menstrual cycle effects on cortical excitability</i>	13	Não	Não	Não	Não	Só feminino	Sim
Boroorjerdi et al. (2000)	<i>Reproducibility of intracortical inhibition and facilitation using the paired-pulse paradigm</i>	4	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
Peinemann et al. (2001)	<i>Age related decrease in paired-pulse intracortical inhibition in the human primary motor cortex</i>	26	Não	Não	Não	Sim	Não	Não
Maeda et al. (2002)	<i>Inter – and intra- individual variability of paired-pulse curves with transcranial magnetic stimulation (TMS)</i>	10	Não	Não	não	Não	Sim	Não
Smith et al. (2002)	<i>Effects of ovarian hormones on human cortical excitability</i>	14	Não	Não	Não	Não	Só feminino	Sim
Wassermann (2002)	<i>Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population</i>	151	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Orth et al., (2003)	<i>The variability of intracortical inhibition and facilitation</i>	16	Não	Não	Não	Não	Não	Não

continua

Quadro 2 - Trabalhos na literatura com valores de normalidade de excitabilidade cortical e as respectivas avaliações comparadas com este estudo (conclusão)

Autor (ano)	Título	n	Cálculo amostral	Avaliação interexaminador	Avaliação intraexaminador	Pareamento Idade	Pareamento Sexo	Avaliação ciclo menstrual
Cahn et al. (2003)	<i>Paired-pulse transcranial magnetic stimulation: effects of hemispheric laterality, gender and handedness in normal controls</i>	30	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Koski et al. (2005)	<i>Normative data on changes in transcranial magnetic stimulation measures over a ten hour period</i>	17	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Silbert et al. (2006)	<i>Cortical excitability and age-related volumetric MRI changes</i>	24	Não	Não	Não	Somente acima dos 65 anos	Não	Não
Sale et al. (2007)	<i>Factors influencing the magnitude and reproductibility of corticomotor excitability changes induced by paired associative stimulation</i>	20	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Presente estudo (2012)	<i>Elaboração de curva brasileira de normalidade de excitabilidade cortical</i>	216	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

Há 13 trabalhos que tiveram como objetivo estudar valores de normalidade de excitabilidade cortical. Dentre esses trabalhos, a maioria visou estudar a influência de outros fatores sobre os valores de excitabilidade cortical, como os dois estudos de Smith et al. (1999, 2002), que buscaram correlação entre o ciclo menstrual e os valores de excitabilidade cortical. Esses trabalhos tiveram um número de 13 e 14 voluntárias. O presente estudo, mesmo não tendo como objetivo principal estudar a relação entre o período menstrual e a EC, tem 15 voluntárias com esse fim, sendo o estudo com maior casuística para esse tema. Optamos por estudar a diferença entre as medidas de EC em uso de anticoncepcional e fora dele, devido à grande porcentagem de mulheres na nossa amostra que fazem uso desse método (60%) semelhante a porcentagem no estudo de Costa et al. (1996).

Outros estudos optaram por mostrar os valores de excitabilidade cortical e as suas mudanças relacionadas a outros fatores, como o ciclo circadiano, como no trabalho de Sale et al. (2007), que estudou 20 sujeitos e as diferenças dos resultados quando avaliados no período da manhã ou a tarde. Porém, nesse estudo não foi avaliado o efeito da variabilidade inter ou intraexaminador, o que poderia ser responsável pela variabilidade dos dados obtidos. Os voluntários também não foram pareados por idade, o que também poderia ter levado a diferenças nos resultados.

Outros estudos publicados visaram mostrar a variabilidade intersujeito e intrasujeito, ou o fator interexaminador. Porém, em cada um desses estudos, a casuística foi baixa e os voluntários não foram pareados por sexo ou idade. Cahn et al. (2003) estudaram o efeito da dominância de lateralidade e o sexo sobre os valores de excitabilidade cortical. Embora este estudo tenha apresentado resultados

interessantes e relevantes, não houve pareamento por idade ou sexo (mesmo o sexo sendo objeto do estudo) e a casuística foi de 30 voluntários.

O estudo de Niewadosmka et al. (1998) teve como objetivo montar uma tabela de valores de normalidade de EC tanto para a área da mão como para a do pé. Teve uma casuística de 30 voluntários que, apesar de não terem sido pareados por sexo (24 mulheres, 6 homens), tiveram pareamento por idade com intervalos de cinco anos para cada faixa etária. Porém, mesmo tendo pareamento por idade, as faixas etárias incluídas no estudo foram limitadas, os voluntários tendo entre 22 e 55 anos de idade. Não houve presença de faixas etárias com idade mais avançada, o que é um limite do estudo. Nos seus resultados eles também não obtiveram diferença entre os valores dos dois hemisférios para mãos ou pés pelo qual também analisaram os dados dos dois hemisférios em conjunto, como no presente estudo, obtendo um número total de 60 dados para análise. Nesse estudo não houve correlação entre os diferentes parâmetros de EC e a idade dos voluntários. Porém, os autores não realizaram análises por faixas etárias como no presente estudo. Neste avaliamos exclusivamente os dados de EC obtidos sobre a representação cortical da mão (músculo primeiro interósseo dorsal). Isso se deve a estudos, em especial, os voltados para doentes com dor. É interessante mostrar que, mesmo em síndromes clínicas com dores difusas como síndrome fibromiálgica, as medidas de EC realizadas sobre a área da mão apresentam resultados que são letrados e se correlacionam ao quadro clínico dos doentes, sugerindo que talvez as mudanças de excitabilidade cortical sobre a área motora primária se correlacione a fenômenos biológicos que ocorrem à distância ou são preferencialmente integrados em outras áreas corticais mais “impregnam” o giro pré-central com alterações de EC que são

marcadores do que ocorre com o indivíduo de forma global (Mhalla et al., 2010, Mhalla et al., 2011).

Peinemann et al. (2001) estudaram a relação entre a idade e a diminuição da inibição intracortical. A mostra foi de 26 voluntários de ambos os sexos (sem pareamento), e com dois grupos de idade. O primeiro grupo incluiu 13 voluntários com idades entre 20 e 38 anos, o segundo grupo incluiu voluntários entre 48 e 71 anos. Não foram levados em consideração outros fatores como sexo, e variabilidade intra ou interexaminador ou a fase do ciclo menstrual das voluntárias femininas. O alvo do estudo não foi montar uma tabela de valores de normalidade e sim avaliar a relação entre parâmetros de excitabilidade cortical e a idade avançada.

Wassermann (2002) avaliou 150 voluntários utilizando a bobina circular, assim como no presente estudo. Os voluntários foram agrupados a partir de grupos controle de outros estudos que ocorreram em seu laboratório. Por esse motivo, não houve pareamento por sexo ou idade na amostra, sendo que as diferentes faixas etárias foram incluídas de forma desequilibrada. Como os voluntários faziam parte de grupos controle de outros estudos, os parâmetros de excitabilidade cortical medidos não foram os mesmos em toda a sua amostra. Por exemplo, os dados de pulso pareados foram somente coletados em 53 pessoas (24 mulheres e 30 homens) com idade variada (18 a 76 anos). Como em estudos anteriores feitos por Smith et al. (1999, 2002) não houve diferença entre LMR e a fase do ciclo menstrual, os dados sobre a fase do ciclo não foram obtidos das pacientes femininas. Não foram avaliadas as variabilidades intra e interexaminador. No estudo não foi encontrada uma relação entre a idade ou o sexo e a excitabilidade cortical. Os resultados foram diferentes aos do Peinemann et al. (2001), que relatou correlação entre alterações da inibição

intracortical e a idade avançada. Uma crítica do próprio autor ao seu estudo foi o fato de ter pouca representação de indivíduos com mais de 65 anos na amostra total, o que poderia constituir um viés em sua análise. Naqueles estudos, assim como no nosso, houve uma variabilidade alta entre os voluntários.

Nosso trabalho é o primeiro com cálculo amostral prévio e pareamento por idade e gênero, além de possuir sub-análise focada em variabilidade inter e intraexaminador e por fase do ciclo menstrual voltado para aspecto prático como a medida na fase menstrual e sob uso de pílula anticoncepcional. Ele abre perspectivas para o uso mais dinâmico de medidas de EC na prática clínica, em que será possível logo após o exame (o qual dura cerca de quinze minutos) classificar os doentes como tendo os parâmetros de EC como normais, aumentados ou reduzidos. Isso permitirá, por exemplo, o seguimento de doentes durante o tratamento habitual ou intervenções experimentais, ou mesmo sua estratificação baseada em padrões de EC, o que poderá permitir análise de subgrupos de padrões de EC e sua correlação com melhor ou pior resposta a tratamento ou a prognóstico geral.

7 Conclusões

-
1. Os valores de excitabilidade cortical apresentam uma correlação não linear com a idade, não sendo possível realizar uma curva desses valores tendo a idade como parâmetro.
 2. Os valores de excitabilidade cortical são diferentes em grupos de indivíduos de idade menor ou igual a 50 anos e maior a 50 anos.
 3. Não há diferenças significativas entre sexo ou lateralidade de hemisfério nas medidas de excitabilidade cortical avaliadas.
 4. A variabilidade inter e intraexaminador é alta para os parâmetros de pulsos pareados e baixa para o limiar motor de repouso. Apesar dessa variabilidade, a confiabilidade das medidas não é afetada de forma significativa entre as duas medidas.
 5. As medidas de excitabilidade cortical realizadas na fase de uso de anticoncepcional oral e na fase de descanso (período menstrual) são diferentes, mas não afetam a confiabilidade das medidas.

8 Anexos

Anexo A - Parecer da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq do Hospital das Clínicas da FMUSP



Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0630/11

Título: ELABORAÇÃO DE UMA CURVA DE NORMALIDADE DE EXCITABILIDADE CORTICAL DA POPULAÇÃO BRASILEIRA

Pesquisador Responsável: Dr. Daniel Ciampi Araújo de Andrade

Pesquisador Executante: Ana Sofia Cueva Moscoso

Co-autores: Guilherme Sacchi de Camargo Correia

Finalidade Acadêmica: Mestrado

Departamento: NEUROLOGIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA ad-referendum** na data de 03/11/2011, o protocolo acima.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 03 de Novembro de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador

Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU DO RESPONSÁVEL LEGAL

- a. Nome.....
Documento de Identidade nº.....Sexo: M..... F.....
Data de nascimento...../...../.....
Endereço.....Nº.....Apto.....
Bairro:.....Cidade:.....
CEP:.....Telefone: DDD (.....).....
- b. Responsável
Legal.....
Natureza (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....
Documento de Identidade:.....Sexo: M..... F.....
Data de Nascimento...../...../.....
Endereço:.....Nº.....Apto.....
Bairro.....Cidade.....
CEP:.....Telefone: DDD (.....).....
-

DADOS SOBRE A PESQUISA

- a. Título do Protocolo de Pesquisa: **Elaboração de uma curva de normalidade de excitabilidade cortical da população brasileira**
- b. Pesquisador Responsável
Cargo/Função: **Dr. Daniel Ciampi Araujo de Andrade** Inscrição CRM: 108.232
Pesquisador Executante: **Dra. Ana Sofia Cueva**
Cargo/Função: Médica pesquisadora
Unidade do HCFMUSP: Divisão de Clínica Neurológica
- c. Avaliação do Risco da Pesquisa:
Risco Mínimo X Risco Médio
Risco Baixo Risco Maior
- d. Duração da Pesquisa: dois anos

1. O objetivo deste estudo é elaborar uma curva de normalidade de excitabilidade cortical da população brasileira.
2. O Sr./Sra. está sendo convidado/a a participar de um estudo, como voluntário/a, por não apresentar quadro de dor, para fazer uma medida do cérebro com resposta do músculo da mão.
O aparelho de Estimulação Magnética Transcraniana (EMT), foi desenvolvido há mais de 25 anos e estimula o cérebro através de ondas magnéticas e é usado para medir a velocidade com que o cérebro faz a mão mexer .
3. As medidas serão realizadas no músculo da mão, em uma única sessão de 30 minutos.
4. O aparelho ficará encostado na sua cabeça para produzir um estímulo não doloroso que fará a mão mexer.
5. Enquanto é feita a medida podem aparecer sensações fracas, não dolorosas, no braço.
6. O Sr. / Sra. pode apresentar uma dor fraca nos músculos do pescoço ou de cabeça, apos a medida.
7. O Sr. / Sra. estará colaborando para gerar uma curva de normalidade na população brasileira das medidas da resposta do músculo da mão para poder comparar com resultados em pacientes doentes, para posterior tratamento de diferentes doenças.
8. Em qualquer momento, o Sr./Sra. terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Daniel Ciampi que pode ser encontrado no endereço da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Telefones 3069-6401 e 30696304. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – Tel.: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnnet.usp.br.
9. É garantida a liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo.
10. Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros voluntários, não sendo divulgada a identidade de nenhum voluntário.
11. Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.
12. Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante voluntário do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.
13. Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado/a a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Elaboração de uma curva de normalidade de excitabilidade cortical da população brasileira”.

Discuti sobre minha decisão em participar nesse estudo e ficaram claros os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ___/___/_____

Assinatura da testemunha

Data ___/___/_____

Para casos de analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ___/___/_____

Anexo C - Ficha de informações

CURVA DE NORMALIDADE DE EXCITABILIDADE CORTICAL INFORMAÇÕES ADICIONAIS –

NOME:

SEXO: M() F() Estado civil:

RAÇA: BRANCO(.....)NEGRO(.....)PARDO(.....)AMARELO(.....)

OUTROS:

IDADE:

NATURALIDADE:

PROFISSÃO:

GRAU DE ESCOLARIDADE:

LATERALIDADE: CANHOTO: () DIREITO()

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

FASE CICLO:.....

Paridade:

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS:

.....
.....
.....
.....
.....

MEDICAÇÕES EM USO:

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

9 Referências

Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB. Cerebello-frontal cortical projections in humans studied with the magnetic coil. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1992;85(4):265-72.

Bares M, Kanovský P, Klajblová H, Rektor I. Intracortical inhibition and facilitation are impaired in patients with early Parkinson's disease: a paired TMS study. *Eur J Neurol.* 2003;10(4):385-9.

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet.* 1985; 1(8437):1106-7.

Bernardes LS. Biometria ultra-sonográfica da tireóide fetal: curvas de normalidade [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2006. [acesso Jun 2012]. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5139/tde-23112006-104733/pt-br.php>>.

Borojerd B, Kopylev L, Battaglia F, Facchini S, Ziemann U, Muellbacher W, Cohen LG. Reproducibility of intracortical inhibition and facilitation using the paired-pulse paradigm. *Muscle Nerve.* 2000; 23(10):1594-7.

Brill S, Ablin JN, Goor-Aryeh I, Hyat K, Slefer A, Buskila D; Tel Aviv-Sourasky Medical Center. Prevalence of fibromyalgia syndrome in patients referred to a tertiary pain clinic. *J Investig Med.* 2012; 60(4):685-8.

Cahn SD, Herzog AG, Pascual-Leone A. Paired-pulse transcranial magnetic stimulation: effects of hemispheric laterality, gender, and handedness in normal controls. *J Clin Neurophysiol.* 2003;20(5):371-4.

Cantello R, Gianelli M, Civardi C, Mutani R. Magnetic brain stimulation: the silent period after the motor evoked potential. *Neurology.* 1992; 42(10):1951-9.

Cassidy JD, Carroll LJ, Côté P. The Saskatchewan health and back pain survey. The prevalence of low back pain and related disability in Saskatchewan adults. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998; 23(17):1860-6; discussion 1867.

Chen R, Cros D, Curra A, Di Lazzaro V, Lefaucheur JP, Magistris MR, Mills K, Rösler KM, Triggs WJ, Ugawa Y, Ziemann U. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*. 2008 ;119(3):504-32.

Cicinelli P, Traversa R, Oliveri M, Palmieri MG, Filippi MM, Pasqualetti P, Rossini PM. Intracortical excitatory and inhibitory phenomena to paired transcranial magnetic stimulation in healthy human subjects: differences between the right and left hemisphere. *Neurosci Lett*. 2000; 288(3), 171.

Costa DCCM. Dor neuropática. In: Alves Neto O, Costa DCCM, Siqueira DTJT, Teixeira MJ, editores. *Dor: princípios e prática*. São Paulo: Artmed; 2009. p 495-509

Costa JSDD, D'Elia PB, Moreira MR. Prevalência de uso de métodos contraceptivos e adequação do uso de anticoncepcionais orais na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública*, 1996; 12(3):339-44.

Creative Research Systems. The Survey System: sample size calculator. [online]. Petaluma, CA: AAPOR; American Marketing Association; 2012. [citado 30 Oct. 2012]. Disponível em: <<http://www.surveysystem.com/sscalc.htm#one>>.

Dawson B, Trapp RG. Bioestatística básica e clínica. 3ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2003.

de Andrade DC. *Contribuição ao uso da estimulação magnética transcraniana na dor* [Tese livre-docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo; 2012.

de Andrade DC, Mhalla A, Adam F, Texeira MJ, Bouhassira D. Repetitive transcranial magnetic stimulation induced analgesia to experimental pain is dependent on n-methyl-d-aspartate glutamate receptors. *Pain*. 2012. (no prelo)

Eccher M. Intraoperative neurophysiologic monitoring: are we really that bad? *J Clin Neurophysiol*. 2012; 29(2):157-9.

Eisenberg E, Chistyakov AV, Yudashkin M, Kaplan B, Hafner H, Feinsod M. Evidence for cortical hyperexcitability of the affected limb representation area in CRPS: a psychophysical and transcranial magnetic stimulation study. *Pain*. 2005;113(1-2):99-105.

Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol*. 1992;453:525-46.

Ferreira KASL, Dias TRP, Latorre MDRDO, Teixeira MJ, Silva AM, Appolinario JC. Predictors of perceived pain-related interference with emotional and physical functioning in persons with chronic pain: a population-based study. *Eur J Pain Suppl*. 2011; 5(1):75. (Apresentado no 7th EFIC Congress - Pain in Europe VII; September 21-24, 2011; Hamburg, Germany. Abstracts).

Haghighi SS, Mundis G, Zhang R, Ramirez B. Correlation between transcranial motor and somatosensory-evoked potential findings in cervical myelopathy or radiculopathy during cervical spine surgery. *Neurol Res*. 2011; 33(9):893-8.

Hallett M, Chen R, Ziemann U, Cohen LG. Reorganization in motor cortex in amputees and in normal volunteers after ischemic limb deafferentation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999;51:183-7.

Hansson PT, Attal N, Baron R, Cruccu G. Toward a definition of pharmacoresistant neuropathic pain. *Eur J Pain*. 2009; 13(5):439-40.

Kaziyama SHH, Teixeira MJ, Yeng TL, Okada M. Síndrome fibromiálgica. In: Alves Neto O, Costa DCCM, Siqueira DTJT, Teixeira MJ, editores. *Dor: princípios e prática*. São Paulo: Artmed; 2009. p 464-85.

Khedr EM, Ahmed MA, Hamdy A, Shawky OA. Cortical excitability of amyotrophic lateral sclerosis: transcranial magnetic stimulation study. *Neurophysiol Clin*. 2011;41(2):73-9.

Koski L, Schrader LM, Wu AD, Stern JM. Normative data on changes in transcranial magnetic stimulation measures over a ten hour period. *Clin Neurophysiol*. 2005;116(9):2099-109.

Krnjević K, Randić M, Straughan DW. An inhibitory process in the cerebral cortex. *J Physiol*. 1966a; 184(1):16-48.

Krnjević K, Randić M, Straughan DW. Nature of a cortical inhibitory process. *J Physiol*. 1966b; 184(1):49-77.

Krnjević K, Randić M, Straughan DW. Pharmacology of cortical inhibition. *J Physiol*. 1966c; 184(1):78-105.

Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*. 1993;471:501-19.

Lefaucheur JP, Ayache SS, Sorel M, Farhat WH, Zouari HG, Ciampi de Andrade D, Ahdab R, Ménard-Lefaucheur I, Brugières P, Goujon C. Analgesic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in neuropathic pain: Influence of theta burst stimulation priming. *Eur J Pain*. 2012 Apr 16. doi: 10.1002/j.1532-2149.2012.00150.x.

Lefaucheur JP, Drouot X, Ménard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology*. 2006; 67(9):1568-74.

Lefaucheur JP, Drouot X, Ménard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS in chronic neuropathic pain: pain relief is associated with thermal sensory perception improvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79(9):1044-9.

Maeda F, Gangitano M, Thall M, Pascual-Leone A. Inter- and intra-individual variability of paired-pulse curves with transcranial magnetic stimulation (TMS). *Clin Neurophysiol*. 2002;113(3):376-82.

Magistris MR, Rösler KM, Truffert A, Landis T, Hess CW. A clinical study of motor evoked potentials using a triple stimulation technique. *Brain*. 1999;122(Pt 2):265-79.

Manganotti P, Del Felice A. New perspectives in transcranial magnetic stimulation: Epilepsy, consciousness and the perturbational approach. *Behav Neurol*. 2012 Sep 21. Doi: 10.3233/BEN-2012-120263.

Marioenzi R, Zarola F, Caramia MD, Paradiso C, Rossini PM. Non-invasive evaluation of central motor tract excitability changes following peripheral nerve stimulation in healthy humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991; 81(2):90-101.

McGinley M. Older adults exhibit more intracortical inhibition and less intracortical facilitation than young adults *Exp Gerontol*. 2010 September; 45(9): 671–678.

Mhalla A, Baudic S, Ciampi de Andrade D, Gautron M, Perrot S, Teixeira MJ, Attal N, Bouhassira D. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain*. 2011; 152(7):1478-85.

Mhalla A, de Andrade DC, Baudic S, Perrot S, Bouhassira D. Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain*. 2010; 149(3):495-500.

Niewiadomska M, Wochnik-Dyjas D, Głazowski C. Cortical excitability threshold for distal limb muscles in transcranial magnetic stimulation. Method--normative values. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 1998;58(1):69-77.

Neuropathic pain. In: International Association for the Study of Pain. Taxonomy Working Group. Classification of chronic pain. 2nd ed. rev. Seattle, WA; 2011. [citado 15 Nov 2012]. Disponível em: <<http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/GeneralResourceLinks/PainDefinitions/default.htm#Neuropathicpain>>

Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971; 9(1):97-113.

Oliviero A, Profice P, Tonali PA, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Ranieri F, Di Lazzaro V. Effects of aging on motor cortex excitability. *Neurosci Res*. 2006;55(1):74-7.

Orth M, Snijders AH, Rothwell JC. The variability of intracortical inhibition and facilitation. *Clin Neurophysiol*. 2003;114(12):2362-9.

Peinemann A, Lehner C, Conrad B, Siebner HR. Age-related decrease in paired-pulse intracortical inhibition in the human primary motor cortex. *Neurosci Lett*. 2001;313(1-2):33-6.

Perrot S, Vicaut E, Servant D, Ravaud P. Prevalence of fibromyalgia in France: a multi-step study research combining national screening and clinical confirmation: The DEFI study (Determination of Epidemiology of Fibromyalgia). *BMC Musculoskelet Disord*. 2011; 12:224.

Picarelli H, Teixeira MJ, de Andrade DC, Myczkowski ML, Luvisotto TB, Yeng LT, Fonoff ET, Pridmore S, Marcolin MA. Repetitive transcranial magnetic stimulation is efficacious as an add-on to pharmacological therapy in complex regional pain syndrome (CRPS) type I. *J Pain*. 2010; 11(11):1203-10.

Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevic MR, Hallett M, Katayama Y, Lucking CH, Maertens De Noordhout AL, Marsden CD, Murray NMF, Rothwell JC, Swash M, Tomberg C. 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*. 1994;91(2):79-92.

Roth G, Magistris MR. Identification of motor conduction block despite desynchronisation: a method. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1989; 29(5):305-13.

Sá KN, Baptista AF, Matos MA, Lessa I. Chronic pain and gender in Salvador population, Brazil. *Pain*. 2008; 139(3):498-506.

Sale MV, Ridding MC, Nordstrom MA. Factors influencing the magnitude and reproducibility of corticomotor excitability changes induced by paired associative stimulation. *Exp Brain Res*. 2007; 181:615-26.

Salerno A, Thomas E, Olive P, Blotman F, Picot MC, Georgesco M. Motor cortical dysfunction disclosed by single and double magnetic stimulation in patients with fibromyalgia. *Clin Neurophysiol*. 2000; 111(6):994-1001.

Schwenkreis P, Janssen F, Rommel O, Pleger B, Völker B, Hosbach I, Dertwinkel R, Maier C, Tegenthoff M. Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand. *Neurology*. 2003; 61(4):515-9.

Silbert (2006) Silbert LC, Nelson C, Holman S, Eaton R, Oken BS, Lou JS, Kaye JA. Cortical excitability and age-related volumetric MRI changes. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(5):1029-36.

Skovron ML, Szpalski M, Nordin M, Melot C, Cukier D. Sociocultural factors and back pain. A population-based study in Belgian adults. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1994;19(2):129-37.

Smith MJ, Keel JC, Greenberg BD, Adams LF, Schmidt PJ, Rubinow DA, Wassermann EM. Menstrual effects on cortical excitability. *Neurology*. 1999; 53(9):2069-72.

Smith MJ, Adams LF, Schmidt PJ, Rubinow DR, Wassermann EM. Effects of ovarian hormones on human cortical excitability. *Ann Neurol*. 2002;51(5):599-603.

Teixeira MJ. Fisiopatologia da dor. In: Alves Neto O, Costa DCCM, Siqueira DTJT, Teixeira MJ, editores. *Dor: princípios e prática*. São Paulo: Artmed; 2009. p.145-75.

Teixeira MJ, de Andrade DC, Yeng L, Marcolin M, Ballester G, Fonoff ET. Transcranial magnetic stimulation may predict the long term analgesic response to implanted motor cortex stimulation in painful brachial plexus avulsion. In: *Abstracts of the 13th World Congress on Pain, August 29 – September 2, 2010, Montréal, Québec, Canada*.

Tokimura H, Ridding MC, Tokimura Y, Amassian VE, Rothwell JC. Short latency facilitation between pairs of threshold magnetic stimuli applied to human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996; 101(4):263-72.

Valls-Solé J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallett M. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992; 85(6):355-64.

Wassermann E, Epstein C, Ziemann U, Walsh V, Paus T, Lisanby S, editors. *Oxford handbook of transcranial stimulation*. Oxford: Oxford University Press; 2008.

Wassermann EM. Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. *Clin Neurophysiol*. 2002;113(7):1165-71.

Wassermann EM, Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Toro C, Cohen LG, Hallett M. Topography of the inhibitory and excitatory responses to transcranial magnetic stimulation in a hand muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1993;89(6):424-33.

Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol.* 1996; 496(Pt 3):873-81.