IURI SANTANA NEVILLE RIBEIRO

Efeitos da estimulação magnética transcraniana repetitiva sobre funções cognitivas na lesão axonial difusa: ensaio clínico aleatorizado, duplamente encoberto

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

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Wellingson Silva Paiva

SÃO PAULO
2018

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana seja apenas outra alma humana”

Carl Gustav Jung

À Mariana, amor da minha vida e companheira nesta jornada e ao Henrique, que me fez enxergar o real sentido da vida.

Dedico essa tese a vocês, com carinho.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Wellingson Paiva, pela concepção deste trabalho e transmissão de conhecimento. Muito obrigado por confiar em mim e ser o meu orientador no Doutorado.

Ao Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira, pelas oportunidades que têm sido dadas a mim e por toda a confiança. Sou muito grato!

Ao Prof. Dr. Daniel Ciampi de Andrade, pelos conselhos que ajudaram na construção deste estudo.

Ao Prof. Dr. Jamary Oliveira Filho, grande mestre e amigo, que me apresentou a neurociência ainda no 1º ano da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia e fez despertar em mim o prazer pela pesquisa clínica.

Ao Dr. Ricardo Galhardoni, principal responsável pelo meu treinamento na técnica da Estimulação Magnética Transcraniana, além dos inúmeros conselhos e grande ajuda na execução deste trabalho.

À Cintya Hayashi e Priscila Rodrigues, pela parceria e gigantesca colaboração, fundamentais para que esse trabalho pudesse se concretizar.

À Ana Luiza Costa Zaninotto, que teve grande participação no planejamento deste estudo e com quem pude esclarecer muitas dúvidas.

Aos médicos e residentes da equipe de Neurocirurgia de Emergência do HCFMUSP, em especial o Prof. Dr. Almir Andrade, pelo apoio dado para a realização deste estudo.

Aos colegas do Serviço Interdisciplinar de Neuromodulação, que cederam a infraestrutura necessária para a realização desta tese, em especial a Rosa e Sandra, por todo o carinho comigo e com os pacientes.

À Mariana, minha esposa, a quem eu não só dedico esse trabalho como também agradeço pela compreensão e ajuda fundamentais para que esse trabalho pudesse existir.

Aos meus pais, por estarem sempre tão presentes e me guiarem ao longo de todo o caminho.

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

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (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. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas
Lista de figuras
Lista de quadros
Lista de tabelas
Lista de gráficos
Resumo
Abstract

1 INTRODUÇÃO 1

2 OBJETIVOS 9
2.1 Objetivo Primário 11
2.2 Objetivos Secundários 11

3 REVISÃO DA LITERATURA 13
3.1 O Traumatismo Cranioencefálico 15
3.1.1 Epidemiologia 15
3.1.2 Classificação do TCE 16
3.2 Lesão Axonial Difusa 21
3.2.1 Aspectos gerais e terminologia 21
3.2.2 Anatomia patológica 22
3.2.3 Patogênese da LAD 23
3.2.4 Aspectos clínicos 26
3.2.5 Aspectos radiológicos 27
3.2.6 Alterações cognitivas decorrentes do TCE e tratamento 29
3.2.7 Métodos de Neuromodulação no TCE 34
3.3 Estimulação Magnética Transcraniana 35
3.3.1 Introdução 35
3.3.2 Aspectos históricos 35
3.3.3 Aspectos técnicos 42
3.3.3.1 Indução eletromagnética 42
3.3.3.2 O aparelho de EMT 44
3.3.3.3 Protocolos de estimulação 46
3.3.3.4 Mecanismo de ação 47
3.3.4 Segurança e recomendações 50
3.3.4.1 Considerações gerais 50
3.3.4.2 Aspectos físicos 51
3.3.4.3 Efeitos adversos 52
3.3.4.4 Contraindicações 53
3.3.5 Aspectos éticos específicos relacionados ao uso da EMT 54
3.3.5.1 Considerações gerais 54
3.3.5.2 Regulamentação 54
3.3.6 A EMT no TCE 55
3.3.7 EMT em distúrbios cognitivos 58

4 MÉTODOS 61
4.1 Casuística 63
4.1.1 Pacientes 65
4.1.2 Estratégias de recrutamento e adesão 67
4.2 Locais da pesquisa 68
4.3 Desenho do estudo 68
4.4 Desfecho Primário 70
4.5 Aleatorização 70
4.6 Mascaramento dos Grupos 71
4.7 Ética 71
4.8 Financiamento 73
4.9 Segurança 73
4.9.1 Considerações gerais 73
4.9.2 Efeitos adversos 74
4.10 Procedimentos 74
4.10.1 Avaliação Neuropsicológica 74
4.10.2 Estimulação Magnética Transcraniana 78
4.10.2.1 Materiais 78
4.10.2.2 Protocolo de avaliação da excitabilidade cortical 80
4.10.2.3 Protocolo de EMTr 84
4.10.3 Tratamento dos dados ausentes 89
4.10.4 Análise estatística 90

5 RESULTADOS 93
5.1 Dados Clínicos e Demográficos da População do Estudo 95
5.2 Avaliação Neuropsicológica 97
5.3 Avaliação da Excitabilidade Cortical 114
5.4 Análise de Correlações 119
5.5 Controle de Cegamento 120
5.6 Segurança e Tolerabilidade da EMTr 121

6 DISCUSSÃO 123
6.1 Principais Achados - Os Efeitos Cognitivos da EMTr 125
6.2 Desempenho Cognitivo na Linha de Base do Estudo 130
6.3 Alterações da Excitabilidade Cortical na LAD Crônica 132
6.4 Análise de Correlação entre a Excitabilidade Cortical e o Desempenho Cognitivo 135
6.5 Segurança e Tolerabilidade 136
6.6 Porque Selecionar Pacientes na Fase Crônica do TCE? 138
6.7 A escolha do Protocolo de EMTr 139
6.8 Limitações do Estudo 140
6.9 Perspectivas Futuras 144

7 CONCLUSÕES 149

8 ANEXOS 153

9 REFERÊNCIAS 171

APÊNDICES 213

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AEC - Avaliação da excitabilidade cortical
AF - Anisotropia fracionada
ANOVA - *Analysis of variance*
ANP - Avaliação neuropsicológica
BDNF - *Brain-derived neurotrophic factor*
Beta-APP - Beta-*amyloid-precursor-protein*
BVMT - *Brief visuospatial memory test*
CC - Circunferência da cabeça
CFM - Conselho Federal de Medicina
CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CONSORT - *Consolidated standards of reporting trials*
CPFDL - Córtex pré-frontal dorsolateral
cTBS - *Continuous theta burst stimulation*
DA - Desempenho alterado
DN - Desempenho normal
DWI - *Diffusion weighted imaging*
E1 - Estudo 1
E2 - Estudo 2
E3 - Estudo 3
EAP - Exame anatomopatológico
EC - Excitabilidade cortical
ECR - Ensaio clínico randomizado
EEG - Eletroencefalograma
EENI - Estimulação encefálica não-invasiva
EMC - Estado mínimo de consciência
EMT - Estimulação magnética transcraniana
EMTr - Estimulação magnética transcraniana repetitiva
ETCC - Estimulação transcraniana por corrente contínua
EVP - Estado vegetativo persistente
FDA - *United States Food and Drug Administration*
FIC - Facilitação intracortical
GABA - *Gamma-aminobutyric-acid*
GFAP - *Glial fibrillary acidic protein*
GRE - *Gradient echo*

HCFMUSP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HVLT - *Hopkins verbal learning test*
IC - Intervalo de confiança
IICIC - Inibição intracortical de intervalo curto
IIE - Intervalo interestímulo
LAD - Lesão axonial difusa
LAT - Lesão axonial traumática
LATD - Lesão axonial traumática difusa
LED - *Light-emitting diode*
LLLT - *Low-level light/Laser therapy*
LM - Limiar motor de repouso
LTD - *Long-term depression*
LTP - *Long-term potentiation*
M1 - Área cortical motora primária
NI - Násion-ínion
NMDA - N-metil-d-aspartato
OD - Ordem direta
OI - Ordem inversa
OMS - Organização Mundial da Saúde
ONU - Organização das Nações Unidas
PEM - Potencial evocado motor
PET - *Positron emission tomography*
PS - Período silente
RM - Ressonância magnética
RMf - Ressonância magnética funcional
SPECT - *Single Photon Emission Computed Tomography*
TC - Tomografia computadorizada
TCE - Traumatismo cranioencefálico
TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido
TD - Tensor de difusão
TMT - *Trail making test*
TRC - Terapia de reabilitação cognitiva
TT - *Tragus-tragus*
WAIS - Escala Wechsler de Memória

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Cinética do TCE decorrente de lesão pelo mecanismo inercial (aceleração/desaceleração) 18

Figura 2- A LAD induz rapidamente axoniotomia secundária 25

Figura 3 - Registro no diário de Michael Faraday de 29 de agosto de 1831, descrevendo a descoberta da indução eletromagnética 36

Figura 4 - Anthony Barker demonstra o aparelho de EMT 40

Figura 5 - Ilustração dos principais componentes do aparelho de EMT 45

Figura 6 - Mapa do campo elétrico induzido pela bobina em figura de 8 45

Figura 7 - Diagrama de fluxo dos participantes, segundo recomendações do CONSORT *Group* 66

Figura 8 - Avaliações e intervenções realizadas nos participantes durante o estudo 69

Figura 9 - *Grooved Pegboard test* sendo realizado por um indivíduo 76

Figura 10 - Bobina circular, utilizada para avaliação da excitabilidade cortical 79

Figura 11 - Bobina ativa em forma de figura de 8 79

Figura 12 - Bobina *Sham* em forma de figura de 8 80

Figura 13 - Poltrona acolchoada utilizada para acomodação do paciente durante o protocolo 81

Figura 14 - Material utilizado para confecção da touca (individual) 81

Figura 15 - Eletródios de superfície utilizados para aferição do potencial evocado motor 82

Figura 16 - Aferição da menor distância entre o násion e o ínion 86

Figura 17 - Aferição da menor distância entre o *tragus* direito e o esquerdo 86

Figura 18 - Aferição da circunferência da cabeça 87

Figura 19 - Cálculo dos valores “x” e “y” utilizando o software Beam F3 87

Figura 20 - Marcação da distância “x” 88

Figura 21 - Em A é feita a marcação do ponto F3, que dista do vértex “y” centímetros. Em B é demonstrada a marcação do ponto F3 88

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Classificação de Adams (1989) segundo critérios anatomopatológicos 22

Quadro 2 - Estudos clínicos que avaliaram a aplicação terapêutica da EMT no TCE 56

Quadro 3 - Possíveis aplicações diagnósticas e terapêuticas da EMT no TCE 58

Quadro 4 - Critérios de inclusão 63

Quadro 5 - Critérios de exclusão 64

Quadro 6 - Etapas do estudo e os respectivos locais onde foram realizados 68

Quadro 7 - Os três momentos distintos da ANP e da AEC 69

Quadro 8 - Elementos da avaliação neuropsicológica 74

Quadro 9 - Protocolo de EMTr utilizado nos participantes 84

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos participantes do estudo segundo o grupo de intervenção 96

Tabela 2 - Resultados da bateria de testes neuropsicológicos aplicados na linha de base do estudo, segundo o grupo de intervenção 97

Tabela 3 - Medidas repetidas da bateria neuropsicológica dos escores brutos das variáveis de desfecho ao longo dos momentos de aferição 98

Tabela 4 - Frequência de indivíduos com desempenho limítrofe ou deficitário (Z escore igual ou abaixo de -1,4) na linha de base (E1) 100

Tabela 5 - Frequência de indivíduos com desempenho alterado (DA) antes da intervenção (E1), ou seja, com performance igual ou abaixo do -1,4 Z escore, segundo o grupo de intervenção 101

Tabela 6 - Frequência de sujeitos que apresentaram melhora ou que mantiveram performance nos testes neuropsicológicos *acima* do patamar -1,4 Z escore após a intervenção (comparação entre o basal e o pós-intervenção precoce), segundo os grupos de intervenção 103

Tabela 7 - Medidas repetidas dos escores brutos do TMT Parte A ao longo dos momentos de aferição, segundo os subgrupos 104

Tabela 8 - Medidas repetidas dos escores brutos do TMT Parte B ao longo dos momentos de aferição, segundo os subgrupos 105

Tabela 9 - Comparação intragrupo referente ao desempenho pré-intervenção (E1) e pós-intervenção precoce (E2) 109

Tabela 10 - Variação delta (Δ) obtida a partir da comparação dos valores aferidos E1 *vs*. E2 ou E3 no TMT Partes A e B 111

Tabela 11 - Resumo das principais comparações relacionadas à performance dos sujeitos no *Trail Making Test* parte B, segundo os grupos/subgrupos de intervenção 113

Tabela 12 - Dados da excitabilidade cortical aferidos na linha de base do estudo (E1), segundo o grupo de intervenção 114

Tabela 13 - Dados da excitabilidade cortical aferidos na linha de base do estudo (E1), segundo o hemisfério cerebral 115

Tabela 14 - Dados agrupados dos parâmetros da excitabilidade cortical de todos os hemisférios cerebrais aferidos na linha de base (E1), assim como segundo o grupo de intervenção 116

Tabela 15 - Comparação dos parâmetros da excitabilidade cortical do presente estudo com a curva de normalidade 117

Tabela 16 - Correlação entre os parâmetros da AEC e o desempenho nos testes neuropsicológicos na linha de base do estudo 119

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Performance no *Trail Making Test* Parte B nos grupos *Sham* e Ativo, nos 3 momentos de aferição do estudo.....106

Gráfico 2- Performance no *Trail Making Test* Parte A nos grupos *Sham* e Ativo, nos 3 momentos da avaliação 107

Gráfico 3- Representação gráfica do tipo *Boxplot* da variação delta (Δ) observada no TMT Parte B, segundo os grupos de intervenção 112

Gráfico 4 - Medidas agrupadas da avaliação da excitabilidade cortical com relação aos grupos *Sham* e Ativo na linha de base do estudo 116

Gráfico 5 - Medidas agrupadas repetidas da avaliação da excitabilidade cortical com relação aos grupos de intervenção nos 3 momentos distintos de aferição das variáveis.....118

Gráfico 6 - Frequência de eventos adversos leves, conforme os grupos de intervenção 121

RESUMO

Ribeiro ISN*. Efeitos da estimulação magnética transcraniana repetitiva sobre funções cognitivas de pacientes com lesão axonial difusa:* ensaio clínico aleatorizado, duplamente encoberto [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

INTRODUÇÃO: O comprometimento cognitivo observado na lesão axonial difusa (LAD) é considerado uma das mais debilitantes sequelas neurológicas nesta população. A estimulação magnética transcraniana (EMT), uma técnica de estimulação encefálica não-invasiva, tem sido utilizada com sucesso no tratamento de doenças neuropsiquiátricas. Os resultados pouco satisfatórios dos tratamentos convencionais dos distúrbios cognitivos vistos no traumatismo cranioencefálico (TCE) motivaram a investigação por novas estratégias terapêuticas, dentre elas a EMT. Entretanto, até o presente momento, não há estudos *Sham*-controlados investigando os efeitos cognitivos induzidos pela EMT nessa população. Assim, o presente estudo avaliou a segurança, tolerabilidade e eficácia da EMT na reabilitação cognitiva de pacientes com LAD crônica. **MÉTODOS**: Trata-se de um ensaio clínico prospectivo aleatorizado, duplamente encoberto, que incluiu 37 participantes com o diagnóstico de LAD crônica, em dois grupos de intervenção: Ativo e *Sham*. A EMT repetitiva (EMTr) de alta frequência (10 Hz) foi aplicada no córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) esquerdo em um total de 10 sessões, com intensidade de 110% do limiar motor de repouso. Todos os participantes realizaram avaliação neuropsicológica (ANP), composta por sete testes neuropsicológicos [1: TMT Partes A e B; 2: *Brief Visuospatial Memory Test* (BVMT); 3: *Hopkins Verbal Learning Test* (HVLT); 4: *Grooved Pegboard Test*; 5: teste de Fluência Verbal semântica e fonêmica; 6: teste dos Dígitos e 7: teste dos Cinco Pontos], e avaliação da excitabilidade cortical (AEC), por meio da EMT de pulsos simples e pareados, ambas realizadas em três momentos distintos: antes da intervenção (E1 - pré-intervenção), até uma semana (E2 - pós-intervenção precoce) e 90 dias (E3 - pós-intervenção tardio) após o término da EMTr. O participante desconhecia em qual grupo de intervenção havia sido alocado, assim como o avaliador que realizou as ANPs. A medida de desfecho primário foi o escore no *Trail Making Test* (TMT) Parte B, um teste robusto que avalia funções executivas e atenção. **RESULTADOS**: Trinta participantes foram submetidos à EMTr e concluíram o seguimento, sendo 17 deles presentes no grupo Ativo e 13 no grupo *Sham*. Os dados demográficos pesquisados na linha de base, bem como os escores da ANP e valores aferidos na AEC, não foram diferentes entre os grupos. Com relação à performance no TMT Parte B, os tempos medianos aferidos no grupo Ativo foram 141 (100 - 209,5), 85 (67 - 274) e 161 (73 - 223) segundos

nos momentos E1, E2 e E3, respectivamente, enquanto que no grupo *Sham* foram 97 (83 - 269), 70 (60 - 212) e 96 (59,5 - 171,5) segundos. Não houve interação tempo x grupo significativa entre as condições testadas (Ativo *vs*. *Sham*) durante os três momentos de avaliação (análise de variância ANOVA; P = 0,450), denotando não ter havido diferença no desempenho do TMT Parte B antes e após o tratamento. Consoante aos resultados do TMT Parte B, as pontuações obtidas nos outros testes incluídos na ANP não demonstraram diferenças em relação aos grupos de intervenção. Não foram observadas mudanças significativas, ou interação entre os grupos nos parâmetros avaliados na AEC. Em uma análise exploratória, observou-se alteração da inibição intracortical de intervalo curto, um dos parâmetros medidos na AEC, na linha de base do estudo em comparação com dados disponíveis na literatura em indivíduos saudáveis, sugerindo a existência de um comprometimento de circuitos corticais inibitórios nos pacientes com LAD crônica. **CONCLUSÃO**: Apesar de a EMT repetitiva de alta frequência no CPFDL esquerdo ter sido segura e relativamente bem tolerada, os achados deste estudo não forneceram evidências de efeito terapêutico cognitivo desta técnica em pacientes com LAD crônica. A AEC na linha de base demonstrou a presença de alteração da inibição cortical, o que amplia o conhecimento sobre os processos neurofisiológicos envolvidos neste tipo de lesão encefálica. **Registro do ensaio clínico no Clinicaltrials.gov** – NCT02167971.

Descritores: estimulação magnética transcraniana; lesões encefálicas; lesão axonal difusa; disfunção cognitiva; terapia cognitiva; ensaio clínico.

ABSTRACT

Ribeiro ISN. *Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on the cognitive functions of patients with diffuse axonal injury:* a randomized, double-blind clinical trial [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

INTRODUCTION: Cognitive impairment typically observed in diffuse axonal injury (DAI) is considered one of the main causes of disability in this population. Transcranial magnetic stimulation (TMS), a noninvasive brain stimulation technique, has been successfully used in the treatment of various neuropsychiatric disorders. The mixed results of the conventional treatments used for cognitive rehabilitation motivated the investigation of new therapeutic strategies, such as TMS. However, to the best of our knowledge, there are no *sham*-controlled studies addressing the cognitive effects induced by TMS in these victims. Thus, the present study aimed to evaluate the safety, tolerability and efficacy of TMS for cognitive rehabilitation in chronic DAI. **METHODS**: This is a prospective double-blind clinical trial that randomly included 37 participants with the diagnosis of chronic DAI in two intervention groups: Active and *Sham*. High frequency (10 Hz) repetitive TMS (rTMS) was applied over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) in a total of ten sessions, at 110% intensity of the resting motor threshold. All participants underwent neuropsychological evaluation (NPE) that included 7 different neuropsychological tests [1: TMT Parts A and B; 2: Brief Visuospatial Memory Test (BVMT); 3: Hopkins Verbal Learning Test (HVLT); 4: Grooved Pegboard Test, 5: Controlled Oral Word Association Test; 6: Digit Span Test e 7: Five-Point Test], and cortical excitability assessment (CEA) with single and paired-pulse TMS, both performed at three different times: before the intervention (E1 - preintervention) , up to one week (E2 - early post-intervention) and 90 days (E3 - late post-intervention) after rTMS completion. The participant was unaware of which intervention group had been allocated, as well as the evaluator who carried out the NPEs. The primary outcome measure was the Trail Making Test (TMT) Part B, a robust test that assesses executive functions and attention. **RESULTS**: Thirty participants underwent rTMS and completed follow-up, 17 of them in the Active group and 13 in the *Sham* group. The demographic data at the baseline (E1), as well as the NPE scores and CEA values were not different between the groups. Regarding the performance in TMT Part B, the median times measured in the Active group were 141 (100 - 209.5), 85 (67 - 274) and 161 (73 - 223) seconds at evaluations E1, E2 and E3 respectively, while in the *Sham* group the values were 97 (83 - 269), 70 (60 - 212) and 96 (59.5 - 171.5) seconds. There was no significant interaction between the conditions tested (Active *vs Sham*) during the three assessments (analysis of variance

ANOVA; P = 0.450), indicating that there was no difference in the performance of TMT Part B before and after treatment. As observed in the TMT Part B, no significant differences between the groups were seen in other tests included in NPE. Regarding the CEA, the parameters evaluated showed no time x group interaction. An exploratory analysis at the baseline of the study revealed alteration of short interval intracortical inhibition, one of the variables measured in CEA, when compared with data available in the literature in healthy individuals, suggesting impairment of cortical inhibitory circuits in patients with chronic LAD. **CONCLUSION**: rTMS was safe and well tolerated in this study. Findings did not provide evidence of therapeutic effect of 10 Hz rTMS over the left DLPFC for cognitive rehabilitation in chronic DAI. Alteration of short interval intracortical inhibition was demonstrated in this population, which expands knowledge about the neurophysiological processes involved in this type of brain injury.

Descriptors: transcranial magnetic stimulation; brain injuries; diffuse axonal injury; cognitive dysfunction; cognitive therapy; clinical trial.

1 INTRODUÇÃO

O traumatismo cranioencefálico (TCE) é uma das causas mais frequentes de morbidade e mortalidade em todo o mundo, com significativo impacto negativo na qualidade de vida das vítimas e de seus cuidadores[1-3]. Nos Estados Unidos, o TCE é a principal causa de morte na população de 1 a 45 anos de idade, além de ser o principal fator de risco de morte nas vítimas de politraumatismo[4]. Apesar de os dados epidemiológicos no Brasil serem escassos, os estudos também confirmam que o TCE é um grande problema de saúde pública afetando, principalmente, a população jovem e economicamente ativa do país[5,6].

Os acidentes automobilísticos e as quedas são os principais mecanismos de TCE e os picos de incidência se concentram em duas faixas etárias: adultos jovens (20 aos 29 anos) e idosos (acima de 80 anos)[4-6].

Reconhecendo o TCE como um grande problema de saúde pública mundial, a Organização das Nações Unidas (ONU), em sua assembleia geral, decretou a presente década (2011 a 2020) como a "*Década de Ações de Segurança nas Rodovias*" (tradução livre)[7].

O TCE é uma condição bastante heterogênea e existem diversas classificações que focam nos mais diferentes aspectos, desde o mecanismo básico de lesão, gravidade clínica, achados radiológicos e processos fisiopatológicos. As classificações são relevantes e procuram uniformizar o

registro das informações, identificar fatores prognósticos e ajudar na escolha das estratégias terapêuticas mais adequadas para cada caso.

Do ponto de vista fisiopatológico, os efeitos deletérios vistos no TCE resultam da combinação das lesões primárias, que são decorrentes da transferência de energia cinética às estruturas encefálicas no momento do traumatismo, com as secundárias, caracterizadas por eventos celulares e moleculares deflagrados após o traumatismo e com duração de horas, dias e até semanas[8,9].

A lesão axonial difusa (LAD), um dos tipos específicos de lesões no TCE, causa disfunção cerebral extensa e afeta cerca de 40% dos pacientes, sendo a principal causa de sequelas neurológicas nos sobreviventes[10-12]. É definida do ponto de vista clínico como um estado de coma após TCE com duração superior a 6 horas, com exceção dos casos relacionados a lesões encefálicas isquêmicas ou lesões expansivas intracranianas[11,13]. O trabalho seminal de Gennarelli *et al.*[10] em 1982 deu início ao estudo pormenorizado da LAD em primatas, que corresponde a um espectro de lesões caracterizadas por danos que afetam primariamente a substância branca encefálica. Em 1989, Adams *et al.*[11] definiram critérios objetivos para classificação da LAD do ponto de vista anatomopatológico em três graus: leve, moderado e grave. Em todos eles, o dano estrutural básico é a axoniotomia (lesão do axônio), que pode ocorrer no momento do traumatismo (primária) ou posteriormente (secundária), após uma cascata de eventos biomoleculares[14-16].

Outro aspecto relevante desta condição diz respeito à sua detecção nos exames de rotina realizados nos pacientes com TCE. Os achados anormais

decorrentes da LAD nem sempre são vistos nos métodos convencionais dos exames de imagem rotineiramente utilizados nos serviços de saúde, como a tomografia computadorizada (TC) de crânio e ressonância magnética (RM) do encéfalo, sendo necessário o emprego de técnicas mais refinadas para a detecção das alterações estruturais no sistema nervoso central[17-24].

As consequências oriundas do TCE do ponto de vista neurológico podem ser dramáticas e incluem um espectro amplo de alterações cognitivas (em seus diversos domínios), comportamentais e sensitivo-motoras, com o potencial de prejudicar significativamente a qualidade de vida do paciente. Entende-se por cognição todos os processos envolvidos na aquisição de conhecimento e que envolve fatores diversos como o pensamento, a linguagem, a memória, o raciocínio e a execução de tarefas, sendo todas essas funções fundamentais para o processo de desenvolvimento intelectual[25,26].

A disfunção cognitiva que ocorre após o TCE já é algo bem conhecido, porém o tratamento desta condição permanece sendo um grande desafio. Apesar de muitos estudos já terem demonstrado efeitos positivos das terapias de reabilitação cognitiva nestes pacientes, os resultados ainda são heterogêneos[27-30]. Por outro lado, as terapias medicamentosas para os transtornos cognitivos após o TCE se mostraram ineficazes[31]. Neste contexto, as técnicas de neuromodulação demonstraram grande potencial. Esses métodos agregam uma série de técnicas, invasivas e não-invasivas, capazes de alterar a atividade encefálica de uma ou várias regiões específicas e com perspectivas terapêuticas.

A estimulação magnética transcraniana (EMT), uma técnica de estimulação encefálica não-invasiva (EENI), foi descrita em 1985 por Barker *et al*.[32]. A EMT pode ser utilizada para fins diagnósticos e terapêuticos e exerce suas ações sobre as estruturas intracranianas pelo princípio da indução eletromagnética, criando uma corrente elétrica no encéfalo capaz de modificar a atividade de um determinado alvo no encéfalo bem como de regiões conectadas a esta, por meio dos complexos circuitos neuronais[33]. Outro fato relevante desta técnica é a sua capacidade de modular a atividade encefálica, alterando a excitabilidade dos neurônios corticais por um período superior à exposição aos estímulos magnéticos. Essa propriedade, conferida pelos protocolos de EMT com pulsos repetitivos, é capaz de induzir efeitos duradouros, além de promover plasticidade neuronal[26,34-38].

Atualmente, a EMT é uma técnica segura, bem consolidada e com benefício terapêutico comprovado para uma diversidade de transtornos neurológicos e psiquiátricos[39]. Assim, considerando a gravidade do dano encefálico frequentemente associado a incapacitantes sequelas neurológicas, além dos resultados pouco satisfatórios das estratégias terapêuticas convencionais (farmacológicas e as terapias de reabilitação cognitiva), a EMT surge como um promissor método diagnóstico e terapêutico para esses doentes.

Em termos de reabilitação cognitiva por meio da EMT, a maior parte dos estudos avaliando especificamente este tópico foi realizado em pacientes com demência, notadamente com doença de Alzheimer, e

depressão. A estimulação do córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) esteve associada à melhora do desempenho cognitivo avaliado pelos testes neuropsicológicos[40-44].

Desta forma, baseado nas evidências atuais que comprovam a segurança da EMT bem como o seu potencial efeito positivo na reabilitação cognitiva, desenhou-se o presente estudo com o objetivo de investigar os efeitos da EMT repetitiva de alta frequência no CPFDL sobre funções cognitivas de pacientes com LAD, além de avaliar a segurança e tolerabilidade do método nesta população, por meio de um ensaio clínico aleatorizado.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Avaliar os efeitos precoce e tardio da estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) sobre as funções executivas de pacientes com LAD crônica.

2.2 Objetivos Secundários

a) Avaliar os parâmetros de segurança e tolerabilidade da EMTr em pacientes com LAD crônica.

b) Avaliar os efeitos da EMTr nos demais aspectos das funções cognitivas, como memória, atenção, aprendizagem, habilidade psicomotora e linguagem.

c) Avaliação da excitabilidade cortical (AEC) das áreas corticais motoras primárias (M1) e possíveis alterações decorrentes da EMTr, notadamente: limiar motor de repouso (LM), potencial evocado motor (PEM) supralimiar, inibição intracortical de intervalo curto (IICIC) e facilitação intracortical (FIC).

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 O Traumatismo Cranioencefálico

3.1.1 Epidemiologia

O traumatismo cranioencefálico é um problema de saúde mundial e exerce grande impacto negativo do ponto de vista socioeconômico[1-3]. Nos Estados Unidos, o TCE é a principal causa de morte na população entre 1 e 45 anos de idade[4]. No Brasil, apesar da escassez de estudos epidemiológicos, Maset *et al*.[5] demonstraram que o TCE apresenta uma incidência de 360/100.000 habitantes. Além disso, cerca de 9.700 mortes em ambiente hospitalar a cada ano são decorrentes desse tipo de traumatismo[6]. O TCE ainda é o principal responsável pela mortalidade e sequela neurológica entre os indivíduos jovens, além apresentar aumento constante da sua incidência, possivelmente devido ao uso crescente de veículos automotivos[5]. Estudos sobre epidemiologia do TCE em outros países confirmam a magnitude do problema, com incidências de 538,2; 235 e 322 por 100.000 habitantes por ano nos Estados Unidos, Europa e Austrália, respectivamente[4,45,46].

A incidência do TCE apresenta dois picos: em adultos jovens (20 a 29 anos) e na população acima dos 80 anos, além do sexo masculino ser o majoritariamente acometido[6]. Outros fatores de risco bem estabelecidos são: baixa renda, transtornos psiquiátricos e déficit cognitivo preexistente[47,48].

Os acidentes automobilísticos e as quedas, principalmente em idosos, são as principais causas de TCE, apesar de outras causas receberem destaque para populações específicas, como acidentes relacionados aos esportes em adolescentes e TCE relacionado a combates em militares de guerra[4,6,49,50].

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que os acidentes automobilísticos são responsáveis por 1,25 milhão de mortes por ano, sendo a nona causa de óbito na população[7]. No sentido de catalisar ações preventivas neste âmbito, a ONU declarou a presente década (2011-2020) como a "*Década de Ações para Segurança nas Rodovias*" (tradução livre). Esse fato só ressalta a relevância que é dada para ações preventivas em TCE, uma vez que é o principal fator de risco de morbidade e mortalidade em vítimas de politraumatismo[51].

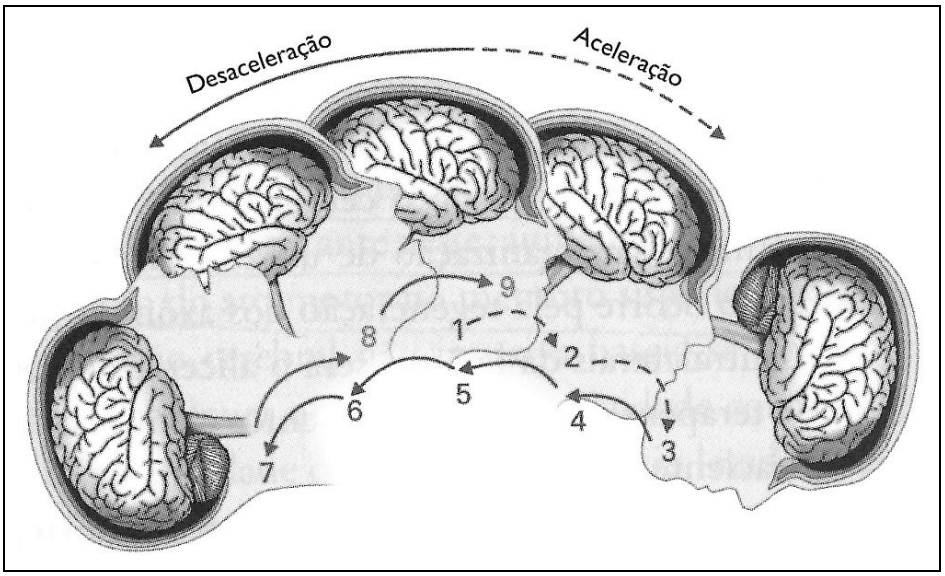
3.1.2 Classificação do TCE

O TCE é tipicamente uma condição heterogênea e pode ser classificado quanto: à gravidade clínica, ao mecanismo de lesão e à fisiopatologia, sendo todas elas relevantes para determinar adequadamente o tratamento e o prognóstico.

Do ponto de vista clínico, o TCE é classificado como leve, moderado e grave dependendo da duração da perda de consciência, nível de consciência na escala de Coma de Glasgow e a presença ou não de amnésia pós-traumática, bem como a sua duração. Entretanto, o conhecimento de outras informações como história de intoxicação exógena,

uso de sedativos e bloqueadores neuromusculares, bem como intubação orotraqueal, é fundamental para evitar a classificação equivocada do TCE[52,53].

Gennarelli *et al*.[13] classificaram as lesões causadas pelo TCE em cinco grandes grupos: fraturas do crânio, lesões focais, lesões difusas, lesões penetrantes e lesões por explosão. As lesões difusas diferem das focais pelo fato de geralmente não apresentarem dano estrutural macroscópico. Este tipo de lesão causa disfunção cerebral difusa e afeta cerca de 40% dos pacientes com TCE grave[10,54]. Basicamente, esse tipo de lesão é o resultado de dois mecanismos básicos: por contato e inercial (aceleração). As lesões por contato requerem a ocorrência de traumatismo direto do crânio contra um outro objeto. Já as lesões por inércia, comumente chamadas de lesões por aceleração, são decorrentes da movimentação brusca e intensa do crânio, independentemente da ocorrência de impacto do crânio contra estruturas externas (Figura 1). Vale ressaltar que, dos três tipos possíveis de aceleração (translacional, rotacional e angular), a do tipo angular é aquela que mais está associada à LAD pois neste mecanismo existe uma combinação de movimentos translacionais e, principalmente, rotacionais, acarretando lesão difusa cerebral[55,56].



Fonte: Fregni *et al.*[57]

Figura 1 - Cinética do TCE decorrente de lesão pelo mecanismo inercial (aceleração/desaceleração)

Do ponto de vista histopatológico, os três principais tecidos comprometidos no TCE (osso, vasos e parênquima cerebral) diferem consideravelmente no que diz respeito às suas tolerâncias à compressão, tensão e cisalhamento. Por conta destas diferentes propriedades de inércia dos tecidos acometidos, o encéfalo é suscetível a forças rotacionais abruptas. Desta forma, quando o crânio sofre uma rotação brusca, as camadas superficiais do encéfalo (mais próximas do crânio) são aceleradas (ou freadas) antes das profundas, produzindo uma tensão de cisalhamento. Como consequência, este mecanismo pode causar a ruptura de axônios e vasos em várias regiões do encéfalo, notadamente nas fibras brancas de projeção, transição córtico-subcortical, regiões dorsolaterais rostrais do tronco encefálico, corpo caloso, hipocampo e no cerebelo[58-60].

Referente à fisiopatologia, as lesões encefálicas observadas no TCE podem ser divididas em duas grandes categorias que são distintas, porém

intimamente relacionadas entre si: lesão primária e secundária. Esta classificação norteia grande parte dos tratamentos da prática clínica atual. Por exemplo, o tratamento cirúrgico de lesões encefálicas primárias, como a remoção de um hematoma intracraniano, é uma das principais medidas instituídas no tratamento desses pacientes na fase aguda. Da mesma forma, a identificação, tratamento e prevenção das lesões encefálicas secundárias são o principal foco da terapêutica instituída dentro dos centros de tratamento intensivo neurológico em doentes com TCE grave.

Os efeitos deletérios observados no TCE são o resultado da lesão primária, isto é, do traumatismo imediato no tecido cerebral e dependente de fenômenos físicos, somado às lesões secundárias, que são aquelas que sucedem a agressão ocorrida no primeiro momento, sendo dependentes de processos biomoleculares e fisiopatológicos[8].

Apesar dos mecanismos de lesão primária serem inúmeros e heterogêneos, todos eles são o resultado de forças mecânicas externas transferidas para as estruturas intracranianas. A gravidade da lesão primária depende da intensidade e da distribuição temporal e espacial do insulto. Agressões mais intensas, duradouras e de, portanto, maior gravidade geralmente, causam necrose neuronal enquanto que as lesões leves resultam em apoptose[9].

Por outro lado, as lesões secundárias envolvem processos biológicos complexos e incluem todos os mecanismos moleculares em cascata que sucedem o momento do traumatismo e que podem durar horas ou até dias. Esses mecanismos incluem: excitotoxicidade mediada por

neurotransmissores, distúrbios eletrolíticos, disfunção mitocondrial, resposta inflamatória e morte celular (necrose e apoptose).

No primeiro momento, o excesso de liberação de glutamato, o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central, leva ao fenômeno da excitotoxicidade glutamatérgica mediada pelo N-Metil-D-Aspartato (NMDA), culminando em processos de disfunção e morte neuronal[61-64]. Esse processo induz o acúmulo do íon cálcio no compartimento intracelular neuronal, promovendo inflamação, disfunção mitocondrial e apoptose, podendo inclusive deflagrar e potencializar o estresse oxidativo pelo fenômeno da depressão cortical alastrante[8,65-68].

Além dos eventos envolvendo o glutamato, existem evidências de que o *gamma-aminobutyric acid* (GABA), o principal neurotransmissor inibitório do córtex cerebral, esteja também envolvido no processo de lesão secundária relacionada ao TCE. Estudos em ratos demonstraram a recuperação de funções sensoriais e motoras, além de melhor desempenho cognitivo e aumento de sobrevida, em animais submetidos a transplante de neurônios gabaérgicos[69,70]. Demirtas-Tatlidede *et al.*[26] descreveram a ocorrência de excesso de inibição mediada por GABA na fase subaguda do TCE, o que poderia explicar alterações do despertar vistas nessa população.

3.2 Lesão Axonial Difusa

3.2.1 Aspectos gerais e terminologia

A lesão axonial traumática difusa (LATD), mais comumente conhecida pelo termo LAD, é responsável por quase um terço das mortes em decorrência do TCE. A LAD é considerada o principal fator de risco para a morbidade e mortalidade das vítimas de TCE, sendo a principal causa de coma, sequela neurológica e transtornos crônicos do nível de consciência (estado vegetativo e estado mínimo de consciência [EMC]) após o TCE[11-13].

O espectro da LATD contempla desde a sua forma mais leve (concussão), quando há apenas alterações da função neuronal, mas sem danos à estrutura celular, até os casos mais graves, quando ocorre dano axonial difuso no nível microscópico além de achados macroscópicos[13].

A terminologia da LATD foi esclarecida por Geddes *et al*.[71]. As definições sugeridas pelo autor são:

- Lesão Axonial Traumática (LAT): lesão dos axônios causado por traumatismo. A extensão pode variar bastante, podendo acometer apenas pequenos focos até lesões extensas do parênquima cerebral.
- Lesão Axonial Traumática Difusa: originalmente chamada de "LAD", esta representa a forma mais grave deste espectro.
- Lesão Axonial Difusa: inicialmente foi descrita como uma síndrome clinico-patológica de pacientes inconscientes desde o momento do TCE, sem lesões expansivas intracranianas e com lesão difusa dos axônios no encéfalo, incluindo o tronco encefálico[72]. Idealmente, a

etiologia traumática do dano axonial deve sempre ser citada quando o termo for usado para descrever um diagnóstico neuropatológico.

Para fins didáticos, e considerando a consagração do termo LAD na prática clínica, será utilizado este termo para descrever a extensa lesão axonial difusa cerebral decorrente do TCE.

Geralmente essas lesões resultam do envolvimento da substância branca quando submetidas a forças rotacionais, bem como por meio do efeito da aceleração e desaceleração sobre o parênquima encefálico, exercendo tensão de cisalhamento nas fibras e, consequentemente, lesão axonial[54,58,59,73].

3.2.2 Anatomia patológica

O diagnóstico de LAD só pode ser confirmado pelo exame anatomopatológico (EAP). Adams *et al*.[11] elaboraram uma classificação para avaliar a gravidade da LAD baseada nos achados macro e microscópicos do tecido cerebral impregnado pela prata (Quadro 1).

Quadro 1- Classificação de Adams (1989) segundo critérios anatomopatológicos

Classificação	Critérios anatomopatológicos
LAD grau I (leve)	Alterações microscópicas na substância branca dos hemisférios cerebrais, corpo caloso, tronco encefálico e, ocasionalmente, cerebelo.
LAD grau II (moderada)	Lesões grosseiramente evidentes no corpo caloso, geralmente como hemorragias puntiformes
LAD grau III (grave)	Além dos achados presentes no grau II, lesões focais adicionais nas regiões dorsolaterais da porção rostral do tronco encefálico, com envolvimento do pedúnculo cerebelar superior.

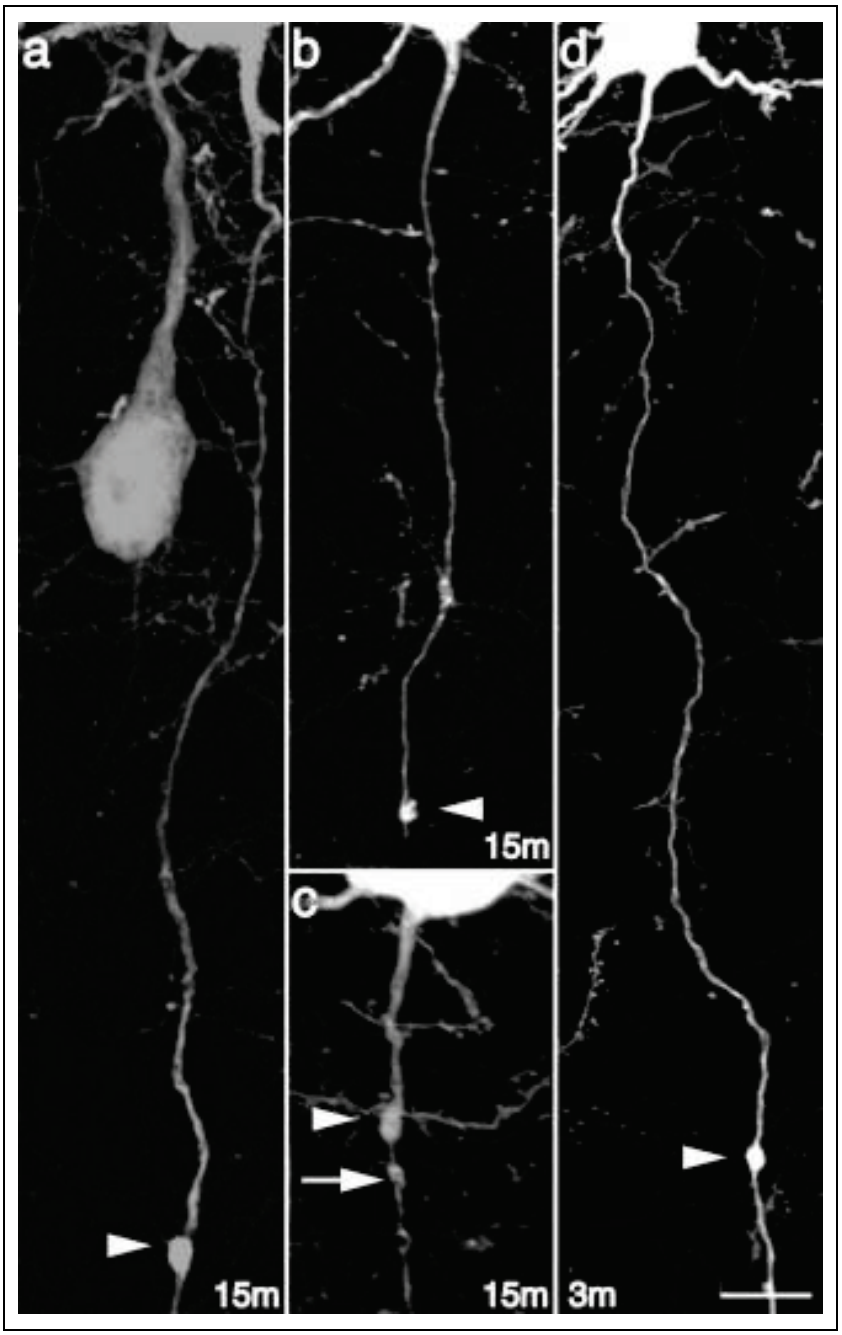
LAD: Lesão axonial difusa

Em um primeiro momento, as alterações microscópicas da LAD são imperceptíveis no EAP convencional. Em 1993, Gentleman *et al*.[74] descreveram um método de imunorreatividade robusto, capaz de identificar alterações presentes na lesão axonial em apenas poucas horas do traumatismo. Por meio de imuno-histoquímica, foi possível detectar acúmulos focais de proteína precursora de beta-amiloide [*beta-amyloid-precursor protein* (beta-APP)] duas horas após o TCE, enquanto que as varicosidades axoniais e inchaço axonial podiam ser vistas após 12 a 24 horas. Quando comparado às preparações impregnadas pela prata, a técnica de imuno-histoquímica se mostrou superior e capaz de identificar de forma mais exuberante as lesões nos axônios, passando a ser considerada a técnica padrão-ouro para detecção de LAD[12,74]. Posteriormente, alguns estudos demonstraram que a imunorreatividade à beta-APP não era exclusiva da LAD, sendo também descrita em outras formas de lesão encefálica, como as lesões hipóxico-isquêmicas[75,76].

3.2.3 Patogênese da LAD

Na LAD, o dano estrutural básico é a axoniotomia. Dois mecanismos básicos estão implicados neste processo: a axoniotomia primária e a secundária (Figura 2). A axoniotomia primária ocorre de forma imediata ao traumatismo tecidual e causa o influxo de cálcio para o interior dos neurônios e ativação de proteases. Estudos em humanos detectaram lesões histológicas entre 4 a 6 horas após o traumatismo[14]. Já a axoniotomia secundária se inicia horas após a lesão tecidual e pode se estender por

anos[15,16,58]. A falha dos mecanismos de reparo celular, ou a ocorrência subsequente de lesões isquêmicas, resultam na desconexão do segmento axonial distal. O transporte axoplásmico continua e este bloqueio decorrente da desconexão axonial resulta em acúmulo de material na extremidade proximal ao ponto de ruptura do axônio, causando edema axonial localizado, também referido como bulbo axonial[77]. Apesar de aparentemente a magnitude do traumatismo ter correlação direta com a gravidade do dano axonial, a axoniotomia secundária parece ter maior relevância na axoniopatia relacionada ao TCE[78].



Fonte: Greer *et al.*[79]

Figura 2- A LAD induz rapidamente axoniotomia secundária. Em modelo de fluidopercussão em ratos, após o impacto no cérebro houve a formação de dilatações (bulbos) axoniais (cabeças de setas) a partir de 15 minutos após a lesão (a - c). Diversas fibras lesadas mostraram clara evidência de desconexão (b), embora muitas demonstrassem algum grau de continuidade axonial (a, c). Além disso, a formação dos bulbos pode ser vista em vários locais ao longo do axônio, tanto distal (a, b) quanto proximal (c) em relação ao corpo celular de origem. Escala: 10 µm

3.2.4 Aspectos clínicos

A LAD é definida do ponto de vista clínico como um estado de coma após o TCE que dura um período superior a 6 horas, excluindo os casos relacionados a lesões encefálicas isquêmicas ou lesões expansivas intracranianas[11,13]. Tipicamente, os pacientes com LAD apresentam-se inconscientes desde o momento do impacto, não apresentam intervalo lúcido e permanecem com grave acometimento do nível de consciência por um período variável de horas. Mesmo aqueles pacientes com lesão encefálica menos grave podem recuperar o nível de consciência com sequelas definitivas.

Gennarelli *et al.*[80] classificam as lesões cerebrais difusas em quatro grupos: concussão (leve, clássica ou grave) e LAD, sendo esta ainda classificada como leve, moderada ou grave. Neste tipo, o coma tem duração de 6 a 24 horas após o traumatismo e as vítimas podem evoluir com déficits psicológicos ou neurológicos. A evolução é variável: 78% dos casos evoluem de maneira favorável, 2% apresentam sequelas graves, 1% evolui com estado vegetativo persistente (EVP) e óbito ocorre em cerca de 15% dos pacientes. A LAD moderada, presente em 20% dos TCE graves, é caracterizada pelo estado de coma superior a 24 horas e a recuperação é frequentemente incompleta. A evolução é favorável em 59% das vítimas, com sequelas graves em 12%, estado vegetativo persistente em 5% e evolução fatal em até 24% dos casos. Por último, a LAD grave ocorre em 16% dos TCE graves e caracteriza-se por coma com duração de dias ou semanas. Estes pacientes têm sinais frequentes de disfunção do tronco cerebral e disautonomia (hipertensão arterial sistêmica, hiperidrose e hipertermia). A evolução é favorável em apenas 28% dos casos; 14% apresentam sequelas graves, 7% evoluem para EVP e 57% morrem.

3.2.5 Aspectos radiológicos

Apesar dos pacientes com LAD geralmente apresentarem alterações clínicas exuberantes, os achados anormais, em uma considerável parte dos casos, não são identificados pelas técnicas de imagem de TC ou RM convencional do encéfalo.

Em que pesem as limitações das técnicas convencionais de exames de imagem de rotina, algumas alterações macroscópicas podem sugerir a presença de LAD:

- Lesões focais do corpo caloso, vistas como focos hemorrágicos. Ocasionalmente estas hemorragias podem romper o septo interventricular, causando hemoventrículo.
- Lesões focais nos quadrantes dorsolaterais das porções rostrais do tronco encefálico. Pequenas lesões hemorrágicas também podem ser vistas próximas dos pedúnculos cerebelares superiores.
- *Gliding contusions*: lesões hemorrágicas puntiformes afetando a substância branca parassagital na porção superior dos hemisférios cerebrais, geralmente na zona de transição entre a substância branca e cinzenta. Com frequência, são bilaterais e assimétricas[81].

RMs do encéfalo ponderadas em T2/FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*), particularmente nos cortes coronal e sagital, são úteis na detecção de LAD envolvendo o corpo caloso e o fórnix, duas áreas difíceis de serem analisadas nos exames de rotina obtidos no plano axial[17].

As lesões focais do corpo caloso e das porções rostrais dorsolaterais do tronco encefálico presentes nas LADs de graus II e III podem ser visíveis

nos estudos convencionais de neuroimagem. Entretanto, nos pacientes com LAD grau I, essas técnicas podem não mostrar nenhuma anormalidade.

A RM ponderada na sequência de difusão [*diffusion weighted imaging* (DWI)] mede a movimentação aleatória, também conhecido como movimento browniano, das moléculas de água no tecido cerebral. Por conta da sua sensibilidade para detecção de lesões agudas por estiramento, a difusão tem sido particularmente útil na detecção de LAD[18,20-22]. A difusão é capaz de detectar mais lesões relacionadas à LAD do que imagens ponderadas em T2 *fast spin echo* e/ou T2 *gradient echo* (GRE) T2* dentro das primeiras 48 horas após a lesão.

A RM com tensor de difusão (TD) tem mostrado utilidade na avaliação da integridade da substância branca. Esta técnica permite a determinação da anisotropia fracionada (AF), que mede a movimentação preferencial das moléculas de água no interior dos axônios presentes na substância branca, com relação ao seu grau e direção (eixo) da difusão da molécula de água. Os valores da AF variam de 0 a 1, sendo o valor 0 referente a difusão completamente isotrópica (*e.g.* água) e o valor 1 relacionado a difusão somente em uma única direção, ou seja, a anisotropia máxima[23,24]. Além da AF, a integridade das fibras da substância branca pode ser aferida com o recurso da tractografia tridimensional das fibras brancas. Entretanto, os achados detectados por esta técnica em pacientes com LAD ainda não estão bem estabelecidos e mais pesquisas são necessárias para que esta possa ser incorporada na rotina clínica de investigação desta população[19,82-86].

3.2.6 Alterações cognitivas decorrentes do TCE e tratamento

O comprometimento cognitivo oriundo do TCE é considerado uma das mais graves e debilitantes sequelas neurológicas nesta população, podendo ocorrer mesmo em vítimas de TCE leve[25].

Entende-se como sequelas cognitivas aquelas em que há comprometimento da atenção, concentração, memória, fluência verbal, planejamento, tomada de decisões, raciocínio e resolução de problemas, podendo assumir caráter persistente e impedir que o indivíduo possa restabelecer a sua independência ou retornar às suas atividades habituais antes do TCE[87,88]. Apesar da LAD poder ocasionar déficits motores ou sensoriais, as sequelas cognitivas estão mais fortemente relacionadas à ocorrência de dependência do indivíduo, ocorrendo em até 65% das vítimas de TCE grave[89]. Destes, cerca de 43% apresentam disfunções cognitivas por período superior a 6 meses e, em casos mais graves, até mesmo atividades básicas da vida diária como preparar uma refeição e dirigir, são comprometidas[90].

Dentre as alterações cognitivas observadas em pacientes com TCE, o comprometimento das funções executivas chama bastante a atenção. Este termo se refere ao conjunto de habilidades cognitivas de ordem superior capaz de planejar, executar e monitorar uma série de ações visando atingir um objetivo. Este domínio cognitivo depende fundamentalmente do córtex pré-frontal e de sua circuitaria, sendo muito importante para a qualidade de vida do indivíduo, uma vez que influencia diretamente em atos da vida diária, como o desempenho no trabalho ou nos relacionamentos interpessoais[91].

Diante da alta prevalência de tais transtornos cognitivos, não surpreende o fato de o lobo frontal, ou as conexões a esta região encefálica, serem particularmente vulneráveis ao TCE[92]. Por exemplo: distúrbios da memória de trabalho ou de planejamento podem ser observados em pacientes com lesões focais no córtex pré-frontal dorsolateral ou em projeções (substância branca) entre a região frontal lateral e regiões posteriores[22].

Os transtornos de memória após a LAD também merecem destaque, uma vez que são altamente prevalentes nesta população, atingindo até 40% a 60% das vítimas de TCE grave. De fato, o TCE atinge de forma ampla os mais diversos aspectos da memória e apresenta uma característica marcante: o padrão de comprometimento da memória se assemelha muitos mais àquele encontrado em pacientes com lesão frontal do que indivíduos com amnésia[93]. Em 2005, Mathias e Mansfield[94] avaliaram 25 vítimas de TCE e compararam com indivíduos saudáveis pareados para idade e sexo e verificaram que os pacientes apresentaram pior desempenho em memória explícita. Esses mesmos achados também foram demonstrados em outros estudos, que também incluíram doentes especificamente com LAD[25,94,95].

Apesar do mecanismo fisiopatológico não ser bem compreendido, as alterações cognitivas encontradas nestes pacientes parecem ser relacionadas com o comprometimento dos circuitos envolvendo diversos neurotransmissores, como a serotonina, glutamato, dopamina, norepinefrina e acetilcolina[96]. Na fase aguda do TCE há uma produção e liberação maciça de acetilcolina em combinação com outros neurotransmissores, como o glutamato, catecolaminas e serotonina, o que contribui para os distúrbios

clínicos observados nesta fase (alterações do nível de consciência, disfunções executivas e comprometimento da memória)[97,98]. Entretanto, nos transtornos crônicos acometendo esses domínios cognitivos citados, a acetilcolina parece ser o mais relevante neurotransmissor envolvido[96,99]. Após estudos experimentais terem demonstrado o comprometimento das vias colinérgicas após TCE, na década de 1990, Dewar e Graham[100] e Murdoch *et al*.[101] conduziram estudos seminais *post mortem* em seres humanos e demonstraram a fisiopatologia das disfunções colinérgicas observadas nas vítimas de TCE. Apesar da normalização relativa da maioria dos neurotransmissores, a função colinérgica permaneceu cronicamente reduzida, o que aparentemente estava diretamente relacionado com os distúrbios cognitivos observados[99-101].

Durante a evolução após a lesão encefálica, existe um processo de recuperação espontânea das funções cognitivas. Este é um fenômeno bem conhecido e reportado na literatura médica. Zaninotto *et al*.[102] acompanharam 18 pacientes com LAD por 12 meses após o traumatismo e documentaram melhora significativa da fluência verbal no 12º mês, em comparação ao desempenho obtido no 6º mês. Três anos depois, o mesmo grupo de autores reportou os dados de 40 pacientes com LAD e observaram melhora espontânea da memória visuoespacial em função do tempo ao final do 1º ano após o TCE[103]. Além do ganho cognitivo espontâneo observado, muitos trabalhos demonstraram melhora do desempenho cognitivo adicional quanto submetidos a terapias de reabilitação cognitiva (TRC)[104-106]. Em 2009 Rohling *et al*.[104] publicaram uma revisão dos trabalhos previamente

reportados por Cicerone *et al.*[105,106] em 2000 e 2005, e demonstraram melhora da memória nos pacientes de TCE e de acidente vascular cerebral que foram submetidos à TRC, sendo este benefício mais marcante nos domínios de treinamento da atenção, memória visuoespacial e da linguagem. A TRC é um termo que descreve os tratamentos desenvolvidos para melhorar o desempenho cognitivo, seja pela restauração de funções cognitivas perdidas ou aprendizado de estratégias compensatórias. TRCs específicas têm sido desenvolvidas para resolução de transtornos da memória, atenção, comunicação e funções executivas. Inclusive, um comitê para avaliação das TRCs para pacientes com TCE foi criado pela *Institute of Medicine*, nos Estados Unidos[107]. Este mesmo comitê avaliou os estudos sobre TRC específica para funções executivas e descreveu uma ampla variedade de estratégias diferentes empregadas, predominantemente de caráter compensatório e aplicadas em vítimas de TCE moderado a grave, e concluiu que há evidências que o treinamento guiado por metas (tradução livre de *goal management training*), usando tarefas previamente planejadas como guias para o planejamento e execução de novas tarefas, promove efeitos positivos no desempenho deste domínio cognitivo. Com relação à TRC para memória, Rohling *et al.*[104] questionaram o benefício dessa estratégia terapêutica, uma vez que não encontrou mudanças significativas. Entretanto, poucos trabalhos que fizeram parte desta metanálise avaliaram especificamente o domínio da memória, dificultando alguma conclusão definitiva neste tópico. Em 2014, Elliott e Parente[108] publicaram uma metanálise avaliando a eficácia da TRC para o tratamento de déficit de

memória em paciente com TCE e acidente vascular cerebral, incluindo novos estudos, além de revisitarem os dados publicados por Rohling *et al*.[104] em 2009. Desta vez, os resultados indicaram melhora moderada e significativa da memória com as TRCs, especialmente no componente de memória operacional. No tocante às técnicas utilizadas, foi demonstrado que as estratégias mais recentemente descritas, utilizando recursos digitais como a internet, não foram superiores aos protocolos tradicionalmente utilizados[30].

Até o presente momento, os estudos que avaliaram tratamentos farmacológicos para as alterações cognitiva decorrentes do TCE falharam em demonstrar um claro benefício desta modalidade terapêutica[109]. Extrapolando os achados de estudos em pacientes com transtorno cognitivo leve, um conhecido fator de risco para doença de Alzheimer, que avaliaram possíveis tratamentos medicamentosos para as demências, foi visto que as estratégias estudadas falharam em demonstrar este benefício. Ainda, nenhuma medicação com esta finalidade foi aprovada para uso clínico pela *United States Food and Drug Administration* (FDA)[110-112]. Em contraste com a maioria dos estudos publicados, a donepezila (um inibidor da acetilcolinesterase) pode ser utilizada como uma tentativa de controle de sintomas nos pacientes com grave e debilitante quadro cognitivo, apesar de eficácia ainda questionável[113].

3.2.7 Métodos de Neuromodulação no TCE

A *International Neuromodulation Society* define neuromodulação terapêutica como: "*Alteration of nerve activity through targeted delivery of stimulus, such as electrical stimulation or chemical agents, to specific neurological sites of the body*"[114]. Os resultados limitados com as técnicas convencionais de reabilitação cognitiva motivaram a realização de estudos avaliando estratégias invasivas e não-invasivas de neuromodulação, a seguir: EMT, Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), terapia com laser de baixa intensidade e diodo emissor de luz [*Low-level light/Laser therapy* (LLLT) *e light-emitting diode* (LED)] transcranianos e estimulação encefálica profunda, a última delas uma técnica invasiva. Dentre estas, a ETCC é a intervenção atualmente com maior número de estudos clínicos publicados sobre o tema[115]. Entretanto, a maior parte das evidências atuais são relatos de caso ou séries de casos e os poucos ensaios clínicos randomizados e encobertos possuem casuística pequena, permitindo análises limitadas.

Diante das diversas técnicas de neuromodulação descritas, uma questão importante ainda a ser respondida é qual estratégia oferece os melhores resultados. De fato, não há dados disponíveis que respondam esse questionamento. Muitos tópicos ainda precisam ser explorados: a) eficácia dessas técnicas quando comparadas entre si; b) a peculiaridade de cada um dos métodos que pode ser vantajosa para o tratamento no TCE; c) segurança e tolerabilidade; d) considerar os diversos processos biológicos que ocorrem nas diferentes fases do TCE, identificando momentos favoráveis ("janelas terapêuticas") para a instituição de uma determinada técnica e e) combinar diferentes modalidades pode otimizar o produto final.

3.3 Estimulação Magnética Transcraniana

3.3.1 Introdução

A EMT é uma técnica que permite a estimulação terapêutica de forma não-invasiva do encéfalo bem como a avaliação de uma série de parâmetros neurofisiológicos[33]. O conhecimento sobre os efeitos do campo magnético em humanos com a finalidade de alterar a atividade encefálica evoluiu enormemente desde as suas primeiras aplicações no século XIX. Atualmente, a EMT é uma modalidade terapêutica bastante difundida e com crescentes evidências na literatura científica ampliando a cada dia as suas possíveis aplicações[33,39].

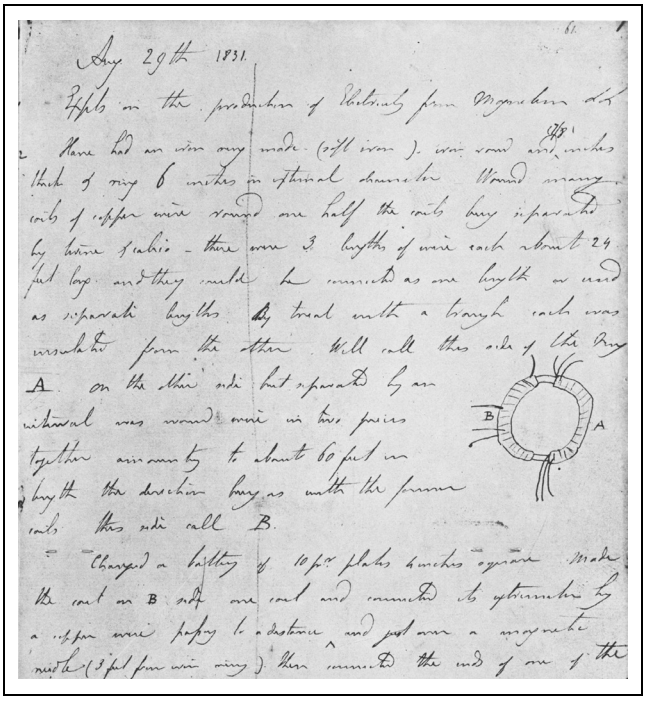
3.3.2 Aspectos históricos

A capacidade de uma corrente elétrica criar, ao redor de si, um campo magnético é um conhecimento científico difundido na atualidade. O campo magnético é uma região em volta de um ímã onde acontecem as interações magnéticas.

A descoberta do campo magnético ocorreu em 1820 e foi descrita pelo físico dinamarquês Hans Christian Orsted (Rudkobing, Dinamarca. 14 de agosto de 1777 - 9 de março de 1851), que provou os efeitos magnéticos da corrente elétrica ao notar a oscilação de uma agulha metálica de uma bússola ao ser aproximada de um condutor com corrente elétrica[116].

Em 1831, o físico e químico inglês Michael Faraday[117](Londres, Inglaterra. 22 de setembro de 1791 - 25 de agosto de 1867) descobriu o princípio da indução eletromagnética, fenômeno que demonstra a geração

de energia elétrica a partir de campos magnéticos variáveis aplicados sobre um meio ou corpo (Figura 3). A magnitude da tensão induzida é proporcional à variação do fluxo magnético (Lei de Faraday).



Fonte: Faraday[118].

Figura 3 - Registro no diário de Michael Faraday de 29 de agosto de 1831, descrevendo a descoberta da indução eletromagnética. Onde: Michael Faraday registrava os seus experimentos em um diário. Este é o do dia 29 de agosto de 1831. Ele descreveu o experimento do primeiro gerador elétrico prático (que ele construiu), conhecido como a descoberta da indução eletromagnética - o princípio do onipresente transformador elétrico

Mas foi a partir da descoberta da lâmpada elétrica por Thomas Alva Edison[1], em 1880, que a energia elétrica passou a revolucionar a vida nos grandes centros urbanos mundiais, trazendo grande satisfação e conforto. Apesar do grande entusiasmo das populações urbanas naquela época ao presenciarem a invenção, as primeiras preocupações quanto aos possíveis efeitos nocivos à saúde imediatamente também surgiram[7].

[1] T. A. EDISON. *Electric-lamp. US No. 223.898*. Patented Jan. 27,1880.

A primeira descrição dos efeitos do eletromagnetismo sobre o sistema nervoso central foi de D'Arsonval[2] (Jacques-Arsène D'Arsonval - La Porcherie, 8 de junho de 1851 - 13 de dezembro de 1940) um médico, físico e inventor francês. Em 1896, D'Arsonval descreveu a indução de fosfenos, vertigem e até mesmo síncope em alguns indivíduos, ao se introduzir a cabeça dentro de uma bobina. O trabalho de D'Arsonval foi escrito em francês, razão pela qual não foi lido por muitos[119].

Poucos anos depois, já no início do século XX, desconhecendo a publicação de D`Arsonval, Beer (1902)[3] descreveu a sensação de luz cintilante (fosfenos) produzida por um campo magnético aplicado à cabeça[119]. Em pouco tempo, o magnetofosfeno se tornou um tema de relevância pois a corrente elétrica alternada estava substituindo a corrente elétrica como fonte de energia elétrica[119].

Em 1910, Sylvanus P. Thompson[4], que também desconhecia a publicação de D'Arsonval, desenvolveu um estimulador magnético primitivo e descreveu a ocorrência de percepção de "iluminação tênue e inconstante, sem cor ou de coloração avermelhada", efeito este que poderia ser percebido com os olhos abertos e à luz do dia, além de estranha sensação de paladar. Não convencido que o experimento conduzido por Thompson era válido, Dunlap[120] estudou os efeitos induzidos pelo eletromagnetismo de forma controlada, avaliando os efeitos causados pela bobina na medida em

---

2 D'Arsonval A. Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes frequences. *CR Soc Biol (Paris).* 1896;May 2:450-1

3 Beer B. Ueber den Aufraten einer objektive Lichtempfindung in magnetischen felde. *Klin Wochenschr*. 1902;15:108-9.

4 Thompson SP. A physiological effect of an alternating magnetic field. *Proc R Soc Lond (Biol)*. 1910;B82:396-9.

que a mesma era aproximada da cabeça dos voluntários. Além disso, Dunlap modificou a intensidade e frequência da alternância da corrente elétrica durante o experimento[120]. A sensação de luminosidade foi descrita por todos os voluntários submetidos à estimulação real, porém em nenhum dos sujeitos submetidos à estimulação falsa[119].

Experimentos objetivando o refinamento do uso do princípio da estimulação magnética avançaram e, em 1946, Walsh [5] realizou experimento com bobina fabricada com cerne de ferro e posicionada próximo aos olhos. Ele observou que a sensação visual modificava de acordo com a variação da frequência da corrente alternada[119]. Um ano depois, Barlow *et al*.[121] demonstraram que a luminosidade ocupava áreas mais amplas do campo visual quando a intensidade da corrente era aumentada. Além disso, aplicar pressão sobre os globos oculares causava desaparecimento dos fosfenos, sugerindo que possivelmente a retina poderia ser o alvo dos estímulos magnéticos.

Neste momento da história, novos experimentos exploraram a aplicação de campos magnéticos para estimulação de nervos periféricos. Kolin *et al*.[122] demonstraram pela primeira vez que o campo magnético poderia estimular um nervo periférico. Ele conduziu um experimento com uma preparação contendo nervo ciático e músculo gastrocnêmio de rã e observou que houve intensa contração muscular ao aplicar corrente alternada na bobina. A pesquisa dos efeitos do campo magnético foi

[5] Walsh P. Magnetic stimulation of the human retina. *Fed Proc*. 1946;5; Part 2:109-10.

impulsionada em 1965, quando Bickford e Fremming [6] demonstraram que a aplicação de campo magnético em pulsos em rãs, coelhos e seis voluntários humanos foi capaz de produzir contrações musculares em músculos inervados pelos nervos ulnar, fibular e ciático[119].

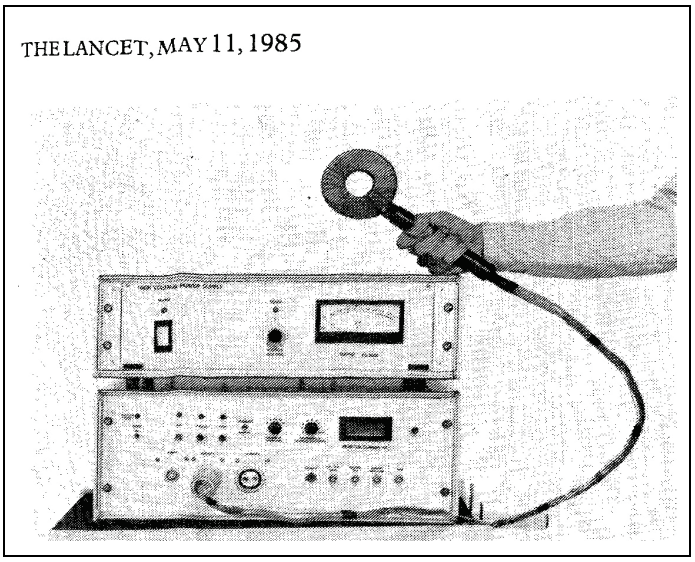
No final da década de 1970, uma grande quantidade de médicos passou a utilizar a estimulação elétrica direta transcraniana em pacientes com esclerose múltipla com o objetivo de aferir o tempo de condução motora[123]. Apesar da importante finalidade diagnóstica, essa técnica era bastante desconfortável para os pacientes, o que limitava a sua popularização. Neste contexto, o uso de técnicas que utilizassem o princípio da indução eletromagnética poderia oferecer uma alternativa a este problema. Em 1976, Barker [7] publicou trabalho sobre a avaliação da condução de nervos periféricos através do uso de campos magnéticos para finalidade diagnóstica[119].

Somente em 1985, o primeiro estimulador cerebral magnético transcraniano confiável foi desenvolvido. Neste ano, o termo EMT, da forma como é conhecido atualmente, foi introduzido ao mundo por Anthony Barker e seus colegas do *Royal Hallamshire Hospital,* em Sheffield, na Inglaterra, após a elaboração de aparelho capaz de modificar a atividade cerebral por meio da indução eletromagnética[32]. Nesse experimento foi utilizado um equipamento que induzia pulsos eletromagnéticos intensos e capazes de excitar o córtex cerebral, causando a movimentação involuntária de regiões

[6] Bickford RG and Fremming BD. Neural stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man. In: *Digest of the 6th International Conference on Medical Electronics and Biological Engineering*. 1965 (Tokyo), paper 7-6.

[7] Barker AT. *Determination of the distribution of conduction velocities in human nerve trunks* [thesis]. University of Sheffield, U.K., 1976.p. 53-8.

do corpo correspondentes à região cortical estimulada de forma não-invasiva e indolor (Figura 4). Desde então, a EMT, como ferramenta diagnóstica, tem sido utilizada: no estudo de interações intracorticais, cortico-corticais e cortico-subcorticais, na avaliação das relações entre a atividade encefálica e comportamentos humanos e investigação neurofisiológica de inúmeras condições neurológicas e psiquiátricas[123,124].



Fonte: Barker *et al.*[32]

Figura 4 - Anthony Barker demonstra o aparelho de EMT. O equipamento de EMT contendo a unidade principal e a bobina circular é demonstrado em publicação no THE LANCET, em 11 de maio de 1985

Além do uso desta técnica para fins diagnósticos e investigativos, a introdução da EMT com pulsos repetitivos na década de 1990 ampliou enormemente as aplicações da EMT como uma promissora estratégia terapêutica. A capacidade de modular a atividade encefálica por duração superior ao período de sua aplicação possibilitou o seu uso em diversos transtornos neurológicos e psiquiátricos, o que contribuiu para a popularização da técnica[39].

Neste contexto, os primeiros estudos clínicos de prova de conceito avaliando o uso terapêutico da EMTr foram publicados em meados da década de 1990. Kolbinger *et al*.[125] e Pascual-Leone *et al*.[126] reportaram os efeitos positivos da EMTr no tratamento de depressão.

A partir de 1998, após a publicação de recomendações internacionais de segurança da EMTr e também da publicação de inúmeros estudos clínicos fase II confirmando os potenciais benefícios, a EMTr se popularizou rapidamente[127]. Nos anos subsequentes, as agências reguladoras de muitos países, incluindo Brasil, Israel, Canadá e Austrália, regulamentaram o uso clínico da EMTr, consolidando o uso da técnica[123].

Em 2008, as diretrizes estabelecidas em 1998 para a aplicação da EMT em pesquisas e no contexto clínico foram revisadas em uma nova conferência mundial, atualizando a comunidade científica com uma avaliação detalhada dos registros de questões relacionadas à segurança e recomendações para o uso da EMT[128].

No mesmo ano, ocorreu a primeira aprovação nos Estados Unidos para o uso da EMTr e, nos últimos 10 anos, dois aparelhos de EMT receberam a aprovação da *United States Food and Drug Administration* para o tratamento de depressão refratária ao tratamento medicamentoso (*FDA approval* K061053; *FDA approval* K122288) e um aparelho para mapeamento pré-operatório do córtex motor e de linguagem também foi aprovado pelo mesmo órgão americano (*FDA approval* K112881). Na Europa, uma série de aparelhos recebeu a aprovação do *CE Mark* (*Conformité Européenne*) para a sua aplicação na prática clínica tanto para

uso diagnóstico quanto terapêutico. Já no Brasil, o uso clínico da EMTr foi reconhecido pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) em 2012 (Resolução CFM 1.986/2012).

Atualmente, o uso da EMTr se popularizou em todo mundo e muitos estudos clínicos avaliando o uso da EMTr se encontram na fase IV, contribuindo para a consolidação da técnica[39].

3.3.3 Aspectos técnicos

3.3.3.1 Indução eletromagnética

O princípio básico da EMT está intimamente relacionado ao fenômeno da indução eletromagnética. De forma simplificada, a bobina utilizada na EMT é posicionada sobre determinada região do couro cabeludo do indivíduo. Ao aplicar uma corrente elétrica alternada nesta bobina, uma corrente elétrica controlada e focalizada é criada no córtex cerebral pela indução eletromagnética. Esta corrente, por sua vez, despolariza os neurônios, podendo gerar efeitos fisiológicos e comportamentais variados, dependendo da área do cérebro atingida por esse campo magnético. A EMT pode produzir correntes elétricas relativamente grandes em áreas corticais específicas, uma vez que esse campo magnético penetra no crânio quase sem resistência.

A frequência de alternância deste campo magnético induz a corrente elétrica secundária próxima ao condutor. No contexto da EMT, um pulso elétrico, que varia até o pico máximo e retorna ao valor zero em um curto intervalo de tempo (inferior a 1 ms), é aplicado na rede de fios condutores no

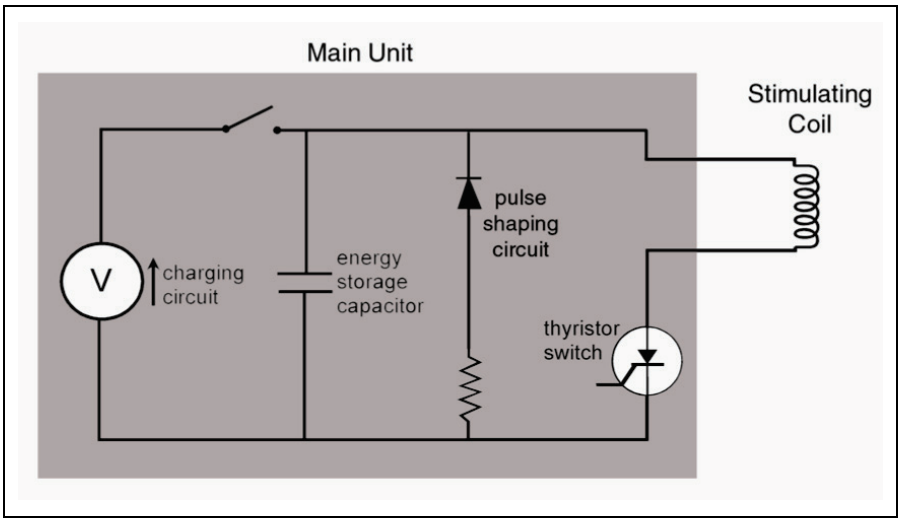
interior da bobina. A rápida flutuação desta corrente produz um campo elétrico perpendicular ao plano da bobina que, de forma similar, se eleva e cai rapidamente em função do tempo. O campo magnético criado atravessa o couro cabeludo e o crânio do indivíduo, atingindo regiões encefálicas e induzindo uma corrente elétrica que flui em um plano paralelo ao da bobina, porém na direção contrária ao sentido da corrente elétrica original[129,130]. Outro aspecto importante deste campo magnético é que o mesmo diminui exponencial e inversamente à distância entre a bobina e o alvo (encéfalo). Desta forma, a maior parte da estimulação advinda da técnica de EMT está restrita às camadas superficiais do encéfalo (entre 1,5 cm e 2,0 cm de profundidade do escalpo)[131]. Apesar de diferentes bobinas e técnicas permitirem o alcance do campo magnético em regiões mais profundas, as regiões mais superficiais do encéfalo e, portanto, mais próximas da bobina, sempre estarão expostas a correntes induzidas mais intensas do que as regiões profundas[132-134].

Apesar dos conhecimentos referentes ao campo magnético e das correntes elétricas induzidas, ainda é desconhecido quais são os elementos neuronais especificamente ativados durante a EMT[134,135]. Possivelmente, essa ativação é variável e depende de fatores como: região encefálica ativada, fatores intrínsecos do próprio indivíduo, alterações estruturais pré-existentes e estado da atividade neuronal na região estimulada[132].

3.3.3.2 O aparelho de EMT

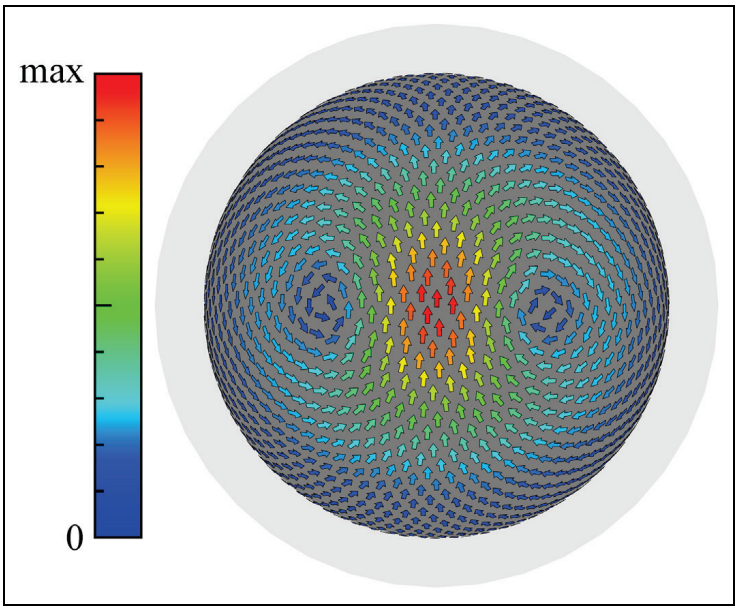
Os componentes dos aparelhos de EMT são relativamente simples e universais (Figura 5). Cada máquina possui uma unidade principal e uma bobina estimuladora. A unidade principal é composta por: sistema de carga (capaz de gerar as correntes alternadas), capacitor de energia (permite a geração, armazenamento e descarga de múltiplos pulsos de energia de forma rápida e sucessiva), circuito de recuperação de energia (envolvido no processo de recarga da unidade após o disparo), tiristor (dispositivo capaz de alternar correntes dentro de um curto espaço de tempo) e circuito da forma do pulso (circuito especificamente construído para gerar pulsos monofásicos e bifásicos). Já a bobina estimuladora é composta por fio de cobre encapado por plástico que, de acordo com a corrente elétrica aplicada, é capaz de gerar campos magnéticos de diferentes padrões. O tipo da bobina determina o formato, intensidade e focalidade do campo elétrico induzido e, portanto, o padrão de ativação do encéfalo (Figura 6). Os formatos mais utilizados atualmente são: circular, figura de 8, duplo cone e bobina-H.

Quando utilizada para EMTr, o material condutor das bobinas pode superaquecer, limitando a duração do uso do equipamento. Para resolução deste problema, muitos aparelhos possuem um sistema de arrefecimento que são geralmente compostos por sistemas contendo líquido ou ar.



Fonte: Rotenberg *et al.*[33]

Figura 5 - Ilustração dos principais componentes do aparelho de EMT. O aparelho de EMT e os seus principais componentes: unidade principal (composta por sistema de carga, capacitor de energia, circuito de recuperação de energia, tiristor e circuito da forma do pulso) e a bobina estimuladora



Fonte: Nieminen *et al.*[136]

Figura 6 - Mapa do campo elétrico induzido pela bobina em figura de 8. Em cada ponto deste mapa criado após estimulação com bobina em figura de 8, a intensidade e direção do campo elétrico estão demonstrados através da cor e orientação de cada seta, respectivamente. A maior intensidade do campo elétrico está concentrada no centro da projeção da bobina, onde os campos elétricos convergem e atingem os valores máximos

3.3.3.3 Protocolos de estimulação

Uma característica importante da EMT é a variabilidade dos seus parâmetros. Por meio de diferentes padrões e duração dos pulsos, é possível ampliar as possibilidades de uso da técnica. Os padrões de pulsos podem ser divididos em:

Pulso simples: pulsos únicos, isolados e aplicados em uma região encefálica específica. Este parâmetro é útil para fins diagnósticos e obtenção de mensurações exploratórias da resposta do cérebro a cada pulso aplicado. Por exemplo: quando aplicado ao córtex motor primário, o pulso simples pode induzir contração muscular involuntária contralateral[137-140].

Pulso pareado: dois pulsos isolados são aplicados de forma sucessiva e após curto intervalo de tempo (intervalo interestímulo). Neste paradigma, os efeitos corticais do primeiro pulso (ou estímulo condicionante) podem ser aferidos pelas variações no efeito do segundo pulso (ou estímulo teste). Os pulsos pareados são úteis para avaliar a excitabilidade cortical[141-145].

Pulsos repetitivos: os protocolos de EMTr utilizam sequências (*trains*) de pulsos para induzir alterações encefálicas duradouras, capazes de persistirem além do período da estimulação. Os principais parâmetros utilizados são: intensidade e frequência dos estímulos, padrão, duração, quantidade e intervalo entre as sequências de pulsos aplicados e duração da sessão de EMTr. Esses parâmetros, em conjunto, determinarão o efeito final da EMTr[33,146].

3.3.3.4 Mecanismo de ação

Plasticidade é o termo utilizado para demonstrar a capacidade de reorganização do encéfalo após um dano[147]. A neuroplasticidade que sucede o TCE inclui uma série de processos biológicos, como: exposição de sinapses previamente latentes, alteração da afinidade de receptores sinápticos, brotamento dendríticos e colaterais criando novas conexões neuronais e arborização de neurônios próximos intactos[148,149].

O racional para o uso da EMTr no TCE é baseado no fato de que essa técnica pode induzir modificações sustentadas da excitabilidade cortical (EC), potencializando o fenômeno da plasticidade neuronal[115]. Aparentemente, os efeitos imediatos da EMT na atividade cerebral são induzidos por modificações da EC por meio de alterações no equilíbrio iônico de neurônios presentes na região estimulada. Por outro lado, acredita-se que os efeitos duradouros são resultantes da modulação dos fenômenos de potenciação de longa duração [*long-term potentiation* (LTP)] e de depressão de longa duração [*long-term depression* (LTD)] induzidos pela EMTr, promovendo mudanças na plasticidade neuronal[34,150].

Os efeitos biológicos da EMTr são complexos e as modificações comportamentais induzidas nos pacientes refletem alterações da atividade do córtex, ou melhor, da EC. Das variáveis definidas nos protocolos de estimulação, a frequência dos pulsos é considerada um determinante crítico na modificação da resposta cortical. Baseado no resultado de diversos estudos feitos com PEM obtido em indivíduos saudáveis, um certo consenso foi criado no sentido de considerar EMTr de baixa frequência

(menor ou igual a 1 Hz) como inibitória e alta frequência (maior ou igual a 5 Hz) excitatória[35].

Essa diferenciação entre baixa e alta frequência, causando efeitos biológicos em direções opostas, sugere forte proximidade com aqueles observados em estudos experimentais realizados em hipocampo ou cerebelo demonstrando os mecanismos de transmissão sináptica de potenciação de longa duração e depressão de longa duração (LTP e LTD) ambos fenômenos importantes no mecanismo de plasticidade sináptica envolvidos em diversas funções cognitivas, como aprendizagem e memória[151,152].

Por outro lado, essa dicotomização dos efeitos da EMTr deve ser vista com cautela. Houdayer *et al*.[153] observaram a presença de efeitos mistos excitatórios e inibitórios tanto na aplicação de EMTr de alta como na baixa frequência. De forma similar, os possíveis mecanismos de ação também devem ser relativizados, uma vez que a EMTr de alta frequência pode exercer efeito excitatório (visto no aumento da amplitude do PEM) mas que pode ser decorrente de uma inibição intracortical secundária à queda de GABA, ou seja, um processo de inibição da inibição ao invés de um circuito direto de excitação do córtex motor[36,154,155].

Os efeitos inibitórios observados na EMTr de baixa frequência são dependentes de sistemas gabaérgicos e glutamatérgicos, enquanto que os efeitos excitatórios da EMTr de alta frequência também dependem desses mesmos neurotransmissores, porém com efeitos opostos[156,157]. No que diz respeito à durabilidade das modificações da atividade cortical pela EMTr, os processos biológicos observados na LTP e na LTD parecem explicar, pelo menos em parte, os eventos observados[37,38].

Ademais, os efeitos persistentes induzidos pela EMTr se devem principalmente às alterações da atividade encefálica em um determinado circuito contendo regiões corticais e subcorticais distintas do que a inibição ou excitação de uma área específica de forma isolada[158]. Desta forma, a indução de mudanças na excitabilidade cortical pode contribuir para recuperação ou reorganização de circuitos implicados em determinada função cognitiva comprometida, promovendo reorganização adaptativa ou interrompendo reorganização mal adaptativa, criando assim um novo balanço no sistema que possa favorecer a recuperação de funções comprometidas[157,159].

Após uma lesão encefálica, a redução da EC da área afetada causa a depressão de áreas encefálicas distantes, porém conectadas, levando ao comprometimento de determinada função cognitiva dependente deste circuito[26].

A EMTr pode ser utilizada como técnica terapêutica por diferentes mecanismos: a) alteração da EC de determinada região encefálica pode reativar circuitos deprimidos após a lesão encefálica; b) ativação de regiões encefálicas distintas mas que, por meio de processos envolvendo plasticidade neuronal, podem desempenhar funções compensatórias e c) intervenção precoce pode favorecer a restauração de neurônios lesados ou com conexões parcialmente comprometidas[157].

O tempo decorrido entre o evento que gerou a lesão encefálica e a intervenção terapêutica a fim de induzir plasticidade parece ser uma variável importante. Carmichael *et al*.[160] demonstraram que o potencial de

recuperação se torna menor quanto maior for o tempo decorrido entre os eventos. Em 2009, Clarkson e Carmichael[161] observaram que a plasticidade é mais robusta quando iniciada pouco tempo após a lesão encefálica, apresentando diminuição progressiva com o passar do tempo.

3.3.4 Segurança e recomendações

3.3.4.1 Considerações gerais

As primeiras publicações de ensaios clínicos com EMTr para o tratamento de depressão refratária foram recebidos com grande entusiasmo[125,126]. Entretanto, a publicação de uma carta por Brown[162] expressou o receio de muitos pesquisadores acerca de questões envolvendo a segurança da técnica: *"There is growing epidemiological evidence that low frequency, low intensity electromagnetic fields are associated with cancer*".

O primeiro protocolo de segurança da EMT foi publicado em 1998 após a realização de conferência internacional envolvendo pesquisadores, sendo revisado em 2008[127,128].

No contexto do TCE, os achados de aumento da excitabilidade neuronal e o risco aumentado de crises convulsivas nesta população eram tidos como uma contraindicação relativa para o uso da EMTr[128]. Esta questão motivou a publicação de recomendações para minimizar o risco de eventos adversos envolvendo esses pacientes[163]. Este mesmo autor recomendou que estudos envolvendo vítimas de TCE excluam pacientes com história de crises convulsivas ou aqueles com história familiar de epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso. Além disto, sugere a

realização, em todos os casos, de exame de imagem antes da aplicação da EMT pois, caso o paciente apresente lesão encefálica estrutural no alvo cortical da EMTr, deve-se considerar fortemente a exclusão deste paciente do estudo, uma vez que as correntes da EMT no córtex cerebral podem ter uma propagação imprevisível em tecidos lesados.

3.3.4.2 Aspectos físicos

Aquecimento: o aquecimento causado por um pulso único de EMT no tecido cerebral é inferior a 0,1 ºC[33]. O aumento da temperatura depende de fatores como o tipo da bobina, posicionamento e parâmetros da estimulação. Para prevenir o aquecimento em excesso é recomendado o uso de plásticos de baixa condutância, evitando assim lesões cutâneas. Além disso, a presença de materiais metálicos implantados, como clipes de aneurisma ou placas de titânio no crânio, podem causar aumento excessivo da temperatura[164,165].

Magnetização: como o campo magnético gerado pela EMT exerce forças de atração e repulsão, qualquer dispositivo médico implantado sensível a esse fenômeno, como clipes metálicos, eletrodos encefálicos e implantes cocleares, pode sofrer deslocamento durante a estimulação[33].

Voltagens induzidas: qualquer fio ou dispositivo eletrônico próximo ao aparelho de EMT pode sofrer danos decorrente de voltagens induzidas. Da mesma forma, dispositivos médicos com circuitos eletrônicos, como implantes cocleares e estimuladores encefálicos profundos, também podem ser danificados.

3.3.4.3 Efeitos adversos

Cefaleia/cervicalgia: esses efeitos têm sido observados em cerca de 20% a 40% dos indivíduos submetidos a EMT[166]. Acredita-se que esses sintomas sejam causados principalmente por tensão da musculatura gerada pela estimulação propriamente dita, ou pela postura do indivíduo durante as sessões de EMTr. Outro fato observado é que a dor localizada na região frontal durante a EMTr tende a diminuir após poucos dias do início das aplicações[167].

Traumatismo acústico: durante a aplicação, a bobina de EMT produz um ruído na ordem de 120 dB a 140 dB[168]. A exposição repetitiva a este ruído pode causar traumatismo acústico, com consequente alteração do limiar auditivo[169,170]. Desta forma, recomenda-se o uso de protetor auditivo pelos indivíduos que são submetidos, bem como pelos profissionais que aplicam a EMT.

Crises convulsivas: a indução de uma crise convulsiva pela EMT é um evento raro, porém causa preocupação relevante na utilização da técnica. A crise pode ocorrer em dois momentos distintos: (a) durante ou imediatamente após a aplicação da EMT ou (b) tardiamente após a estimulação, em virtude da modulação da EC[127]. Rossi *et al.*[128] reportaram um total de 16 crises convulsivas dentre os milhares de estudos publicados sobre EMT até a data de apresentação do seu trabalho. Com base nestes dados, o risco de crise convulsiva é estimado em um para cada mil aplicações.

Síncope e tontura: eventos raros que podem acontecer durante a EMT. Uma série de motivos têm sido implicados: ansiedade, desconforto físico e psicológico. Entretanto, a real incidência é desconhecida[33].

3.3.4.4 Contraindicações

Eletrodos encefálicos implantados e implantes cocleares: a EMTr pode causar aquecimento, magnetização ou voltagens induzidas nos componentes ferromagnéticos. Desta forma, estes materiais são uma contraindicação absoluta à técnica.

História de crises convulsivas e epilepsia: os indivíduos com esta condição possuem risco aumentado de sofrer crise convulsiva induzida pela EMTr. Entretanto, não se trata de contraindicação absoluta à técnica, uma vez que a EMTr também pode ser utilizada inclusive para o tratamento de epilepsia[171].

Interações medicamentosas: algumas medicações podem alterar o limiar do indivíduo para crise convulsiva. Desta forma, é recomendada a obtenção do histórico do uso de medicações.

Gravidez: apesar da possibilidade de o campo magnético exercer alguma ação sobre o feto ser pequena em virtude da distância entre a bobina e o útero, o uso da técnica em mulheres grávidas não é recomendado. Além disso, profissionais de saúde gestantes também devem evitar manipular os equipamentos de EMT durante o uso[128].

Crianças: Frye *et al*.[172] publicaram revisão sobre a aplicação de EMT em crianças e, apesar de não ter sido relatado nenhuma complicação grave nesta população, é fortemente recomendado considerações especiais quando se avalia a aplicação da EMT nesta população.

3.3.5 Aspectos éticos específicos relacionados ao uso da EMT

3.3.5.1 Considerações gerais

A EMT tem-se apresentado como técnica segura e sem riscos de lesões neurológicas, cognitivas ou cardiovasculares. Respeitando as recomendações atuais de segurança, a EMT confere uma intensidade de campo magnético na ordem de 1 a 2 Teslas (T), produzindo correntes que variam em torno de 170 uA/s e campos elétricos no córtex cerebral por volta de 150 V/m[173]. Desta forma, quando respeitadas as recomendações internacionais de segurança, a ocorrência de eventos adversos graves possui incidência bastante baixa.

Notadamente, os indivíduos devem receber todas as informações referentes ao uso da técnica, em especial no que tange os eventos adversos, por meio de consentimento informado. As informações devem ser oferecidas em linguagem clara e acessível ao indivíduo[123].

3.3.5.2 Regulamentação

No Brasil, o Conselho Federal de Medicina emitiu a resolução 1.986/2012[8], que considera a EMT um "ato médico reconhecido como válido e utilizável na prática médica nacional, com indicação para depressões, alucinações auditivas e planejamento de neurocirurgia", ressalvando que "a EMT superficial para outras indicações, bem como a EMT profunda, continuam sendo procedimentos experimentais"[7].

[8] Conselho Federal de Medicina (CFM): Resolução 1.986/2012, publicada no Diário Oficial da União (D.O.U.) de 2 de maio de 2012, Seção I, p. 88

3.3.6 A EMT no TCE

Os primeiros estudos em vítimas de TCE aplicaram protocolos de EMT com pulsos simples e pareados com finalidade exploratória e diagnóstica. Chistyakov *et al*.[174,175] estudaram vítimas de TCE leve e moderado e verificaram a ocorrência de alterações da EC durante a segunda semana após o traumatismo, com tendência a normalização por volta de 12 semanas de seguimento. Por outro lado, Jang *et al*.[149] e Fujiki *et al*.[176] não encontraram alterações no limiar motor de repouso nem na amplitude do PEM. Já em 2009, Bernabeu *et al*.[177] conduziram estudo com uma população de 17 pacientes vítimas de TCE grave aplicando protocolo de pulsos simples de EMT e observaram alterações da EC: aumento do LM e diminuição da amplitude do PEM, sendo estes achados ainda mais evidentes nos pacientes com LAD grave ou com déficit de força muscular.

A boa tolerabilidade e ausência de efeitos adversos graves encorajou a aplicação desta técnica com finalidade terapêutica[174,175]. Os primeiros estudos publicados avaliaram o uso da técnica em vítimas de TCE grave gravemente comprometidas. Efeitos adversos significativos não foram observados iniciando assim uma nova possibilidade terapêutica da EMTr: pacientes com transtornos crônicos da consciência, termo utilizado na literatura para indicar tanto o EVP ou EMC[178-180].O Quadro 2 sumariza os estudos que avaliaram o uso terapêutico da EMTr em vítimas de TCE.

Quadro 2 - Estudos clínicos que avaliaram a aplicação terapêutica da EMT no TCE

Ano	Autor	Tipo de estudo (n)	Classificação do TCE	Protocolo da EMT	Resultados	Efeitos adversos
2009	Louise-Bender *et al.*[178]	Relato de caso (1)	TCE grave e crônico	EMTr de alta frequência. Alvo: CPFDL direito.	Melhora comportamental transitória.	Sem efeitos adversos significativos.
2010	Cosentino *et al.*[181]	Relato de caso (1)	TCE associado a alucinações auditivas (música)	EMTr de baixa frequência Alvo: córtex temporal direito.	Redução significativa das alucinações auditivas.	Sem efeitos adversos significativos.
2011	Piccione *et al.*[179]	Relato de caso (1)	TCE grave e crônico, estado mínimo de consciência	Alta frequência (20Hz) Alvo: M1	Algum grau de despertar, melhora transitória de comportamentos e modificações no EEG.	Sem efeitos adversos significativos.
2011	Fitzgerald *et al.*[182]	Relato de caso (1)	TCE leve e crônico associado a depressão grave recorrente	EMTr de baixa frequência no CPFDL direito seguido de alta frequência no CPFDL esquerdo.	Melhora de sintomas relacionados à depressão. Melhora discreta em algumas tarefas cognitivas.	Sem efeitos adversos significativos.
2013	Bonnì *et al.*[183]	Relato de caso (1)	TCE grave e crônico com negligência visuoespacial	cTBS Alvo: córtex parietal posterior esquerdo	Melhora marcante da heminegligência espacial (aferido BIT).	Sem efeitos adversos significativos.
2013	Kreuzer *et al.*[184]	Relato de caso (1)	Zumbido intenso após TCE.	EMTr de baixa frequência Alvo: córtex auditivo primário esquerdo	Melhora do zumbido.	Sem efeitos adversos significativos.
2013	Manganotti *et al.*[180]	Série de casos com 6 pacientes (3 devido TCE)	TCE grave e crônico, estado vegetativo ou mínimo de consciência	EMTr de alta frequência Alvo: M1 direito / esquerdo.	Boa resposta clínica (despertar) em apenas 1 de 6 pacientes.	Sem efeitos adversos significativos.
2015	Koski *et al.*[185]	Série de casos (15)	TCE leve e crônico, com síndrome pós-concussional	EMTr de alta frequência Alvo: CPFDL esquerdo.	Redução da intensidade dos sintomas da síndrome pós-concussional.	12/15 completaram todas as sessões. Nenhuma crise descrita. Cefaleia (3/12), vertigem (1/12), distúrbio do sono (3/12).
2015	Nielson *et al.*[163]	Relato de caso (1)	TCE grave e crônico	EMTr de baixa frequência Alvo: CPFDL direito.	Melhora da depressão e anedonia e ganho de função global.	Sem efeitos adversos significativos.
2015	Cincotta *et al.*[186]	ECR com 11 pacientes (apenas 2 devido a TCE)	TCE grave e crônico, estado vegetativo	EMTr de alta frequência Alvo: M1 esquerda.	Não houve melhora significativa.	Sem efeitos adversos significativos.
2016	Leung *et al.*[187]	ECR (24)	TCE leve associado a cefaleia relacionada ao TCE	EMTr de alta frequência Alvo: M1 esquerda.	Redução da intensidade da cefaleia no grupo com bobina ativa	Sem efeitos adversos significativos.

BIT: Behavioural Inattention Test; CPFDL: córtex pré-frontal dorsolateral; cTBS: *Continuous Theta Burst Stimulation*; ECR: ensaio clínico randomizado; EEG: eletroencefalograma; EMTr: estimulação magnética transcraniana repetitiva; M1: área motora primária; TCE: traumatismo cranioencefálico.

A maior parte dos manuscritos são relatos de caso avaliando o uso da EMTr em condições clínicas ligadas ao TCE, porém bastante heterogêneas. Nenhum dos estudos avaliou o uso da EMTr na fase aguda. No TCE crônico, a EMTr tem sido utilizada com o objetivo de melhorar: funções cognitivas e linguísticas, transtornos de humor, alucinações auditivas, zumbido, cefaleia, negligência visuoespacial, síndrome pós-concussional e o despertar.

Dois relatos de caso descreveram que a EMTr de alta frequência esteve associada ao despertar em paciente com estado vegetativo, com melhora de parâmetros de condução auditiva ou da atividade elétrica avaliada pela eletroencefalografia[178,179].

Em contraste aos resultados obtidos em relatos de caso, duas pequenas séries de casos não demonstraram benefício da EMTr. Manganotti *et al*.[180] conduziram um estudo aberto com seis pacientes em EVC ou EMC (sendo três de etiologia traumática) e observou que a EMTr no córtex motor induziu efeitos duradouros comportamentais e neurofisiológicos em apenas um indivíduo. Em 2015, Cincotta *et al*.[186] avaliaram o uso da EMTr no córtex motor esquerdo de 11 pacientes em EVP, sendo apenas dois deles relacionados a lesão encefálica devido a TCE, e não observaram diferenças significativas entre o grupo com bobina ativa *versus* grupo *Sham* avaliados pelos escores de recuperação de coma revisado ou de impressão clínica global de melhora.

O Quadro 3 reúne as possíveis aplicações da EMT no TCE, sendo as perspectivas terapêuticas ainda em caráter exploratório e que possivelmente motivarão futuras investigações[115].

Quadro 3 - Possíveis aplicações diagnósticas e terapêuticas da EMT no TCE

Diagnóstica	Terapêutica
Protocolos de pulso simples	***Protocolos de pulsos repetitivos***
- Avaliação da excitabilidade cortical	Potencializar:
- Avaliação da integridade do trato corticoespinhal	- Recuperação motora - Reabilitação cognitiva (memória, linguagem, funções executivas)
Protocolos de pulso pareado	- Tratamento de síndrome pós-concussional
- Avaliação mais detalhada da excitabilidade cortical	- Redução de sintomas depressão, ansiedade e estresse pós-traumático
- Avaliação de circuitos intracorticais	- Tratamento de alucinações auditivas
- Estudo indireto de circuitos gabaérgicos e glutamatérgicos	- Tratamento de transtornos crônicos do nível de consciência (estado mínimo de consciência e vegetativo)
	- Redução de sintomas dolorosos

3.3.7 EMT em distúrbios cognitivos

Os primeiros estudos que avaliaram os efeitos da aplicação da EMTr na performance cognitiva foram realizados em pacientes com depressão, mas que também haviam sido submetidos a avaliação neuropsicológica (ANP) antes e após a EMTr. Uma série de ensaios clínicos randomizados avaliaram esses possíveis efeitos[170,188-198]. Destes, oito estudos não demonstraram diferenças significativas entre os grupos ativo e *Sham* no que diz respeito ao desempenho cognitivo. Em todos eles o alvo da estimulação foi o CPFDL, que ainda hoje é o principal alvo utilizado no tratamento da depressão[199].

Atualmente, a maior parte dos estudos que avaliam a aplicação da EMTr como estratégia terapêutica em distúrbios cognitivos é conduzido em pacientes com doença de Alzheimer. A aplicação de EMTr de alta frequência no CPFDL direito, esquerdo ou em ambos os lados e de forma sucessiva

demonstrou recuperação parcial da linguagem, especialmente na nomeação e compreensão de frases[40]. No mesmo ano, Solé-Padullés *et al*.[43] verificaram o benefício da aplicação de EMTr de alta frequência no CPFDL em uma tarefa de memória associativa baseada em rostos e nomes em uma casuística de 39 idosos com queixa de déficit de memória. Em 2011, Cotelli *et al*.[42] conduziram estudo com 10 pacientes com doença de Alzheimer moderada, divididos em dois grupos (grupo EMT real-real e o grupo EMT placebo-real) e aplicaram EMTr de alta frequência no CPFDL esquerdo durante 4 semanas. Diferença significativa foi observada entre os grupos, sendo que a EMTr real-real esteve associada a melhor performance dos pacientes em termos de percentual de respostas corretas em testes de linguagem (compreensão auditiva de frases). Este efeito positivo ainda pôde ser observado até 8 semanas após a intervenção. Um ano depois, Ahmed *et al*.[44] avaliaram 45 pacientes com doença de Alzheimer divididos em três grupos: a) EMTr de baixa frequência (1Hz) bilateralmente no CPFDL, b) EMTr de alta frequência (20Hz) bilateralmente no CPFDL e c) estimulação *Sham*. O grupo que recebeu EMTr de alta frequência uma vez ao dia durante 5 dias no CPFDL esquerdo seguido do direito (grupo 1) apresentou melhora significativa na performance em testes neuropsicológicos, sendo este achado ainda observado na avaliação 3 meses após a EMTr.

Apesar do mecanismo de ação exato responsável pelos benefícios observados na aplicação da EMTr sobre o CPFDL ser desconhecido, é possível que a melhora do desempenho em funções cognitivas se deva aos efeitos diretos da estimulação desta área cortical bem como dos circuitos a

ela conectados. Strafella *et al*.[200] demonstraram elevação da concentração de dopamina, um importante neurotransmissor modulador de circuitos na área pré-frontal e no núcleo caudado, após EMTr de alta frequência sobre o CPFDL por meio do *positron emission tomography* (PET). Estes achados motivaram a realização de estudos para explorar o uso da EMTr em doentes com demência[41].

Kleim *et al*.[201] estudaram os efeitos de fatores genéticos sobre a responsividade às intervenções com EMT. Aparentemente, o gene *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) parece ter relação com a resposta do paciente às técnicas de neuromodulação, uma vez que está envolvido na regulação de mecanismos ligados à plasticidade neuronal[202].

À luz dos conhecimentos atuais na literatura médica, a EMT, uma técnica de estimulação encefálica não-invasiva, pode ser reconhecida como promissora na recuperação de funções cognitivas. Entretanto, apesar da estimulação com EMTr de alta frequência no CPFDL ser o principal protocolo utilizado nos estudos que investigam esta condição, outros possíveis protocolos de estimulação certamente devem ser alvos de investigação[199].

4 MÉTODOS

4.1 Casuística

Foram incluídos prospectivamente participantes de ambos os gêneros entre 18 e 60 anos no período de julho de 2014 a fevereiro de 2017 e que preencheram os critérios de elegibilidade conforme descrito nos Quadros 4 e 5.

Quadro 4 - Critérios de inclusão

1.	Diagnóstico clínico-radiológico de lesão axonial difusa
2.	Traumatismo cranioencefálico sofrido há pelo menos 1 ano
3.	Estar realizando acompanhamento no Ambulatório de Neurotraumatologia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)
4.	Habilidade de compreender e seguir instruções em português

Quadro 5 - Critérios de exclusão

1.	Alteração do nível de consciência ou comprometimento motor grave (tetraplegia)
2.	Comportamento aditivo atual e/ou doenças psiquiátricas graves
3.	Presença de falhas ósseas na calota craniana nos locais a serem estimulados
4.	Epilepsia não controlada
5.	Portadores de dispositivos metálicos ou eletrônicos implantados: marca-passo cardíaco, *stents*, eletródios epidural ou encefálico profundo, implantes cocleares, sistemas de infusão de fármacos ou clipes intracranianos
6.	Recusa em participar de alguma das etapas do estudo, bem como de ser alocado aleatoriamente em um dos grupos de intervenção
7.	Recusa em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)
8.	Gestação
9.	Doença sistêmica grave e não controlada
10.	Ressonância Magnética do encéfalo com achados não compatíveis com LAD ou demonstrando a presença de lesão intracraniana expansiva.

O diagnóstico clínico de LAD foi definido como estado de coma após o TCE, com duração de no mínimo 6 horas, após exclusão em exames de imagem de lesões intracranianas com efeito de massa ou lesões encefálicas isquêmicas significativas. Na fase aguda do TCE, todos os pacientes foram submetidos a TC de crânio, como rotina padronizada do atendimento hospitalar aos pacientes com TCE moderado e grave. Além disso, todos os pacientes foram submetidos a ressonância magnética do encéfalo para identificação de lesões sugestivas de LAD, bem como para afastar outras causas de lesão encefálica que pudessem justificar o quadro clínico do doente, sendo este último exame realizado após a estabilização do quadro agudo ou durante o seguimento ambulatorial.

4.1.1 Pacientes

Foram avaliados 83 pacientes atendidos no Ambulatório de Neurotraumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) para a inclusão no estudo. A Figura 7 demonstra os pacientes avaliados para elegibilidade, excluídos, randomizados e analisados, segundo as recomendações do *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) *Group* para a publicação de ensaios clínicos[203]. Foi considerado perda de seguimento por abandono durante a EMTr aqueles pacientes que faltaram em mais 20% das sessões de estimulação propostas, ou seja, em 3 ou mais sessões.

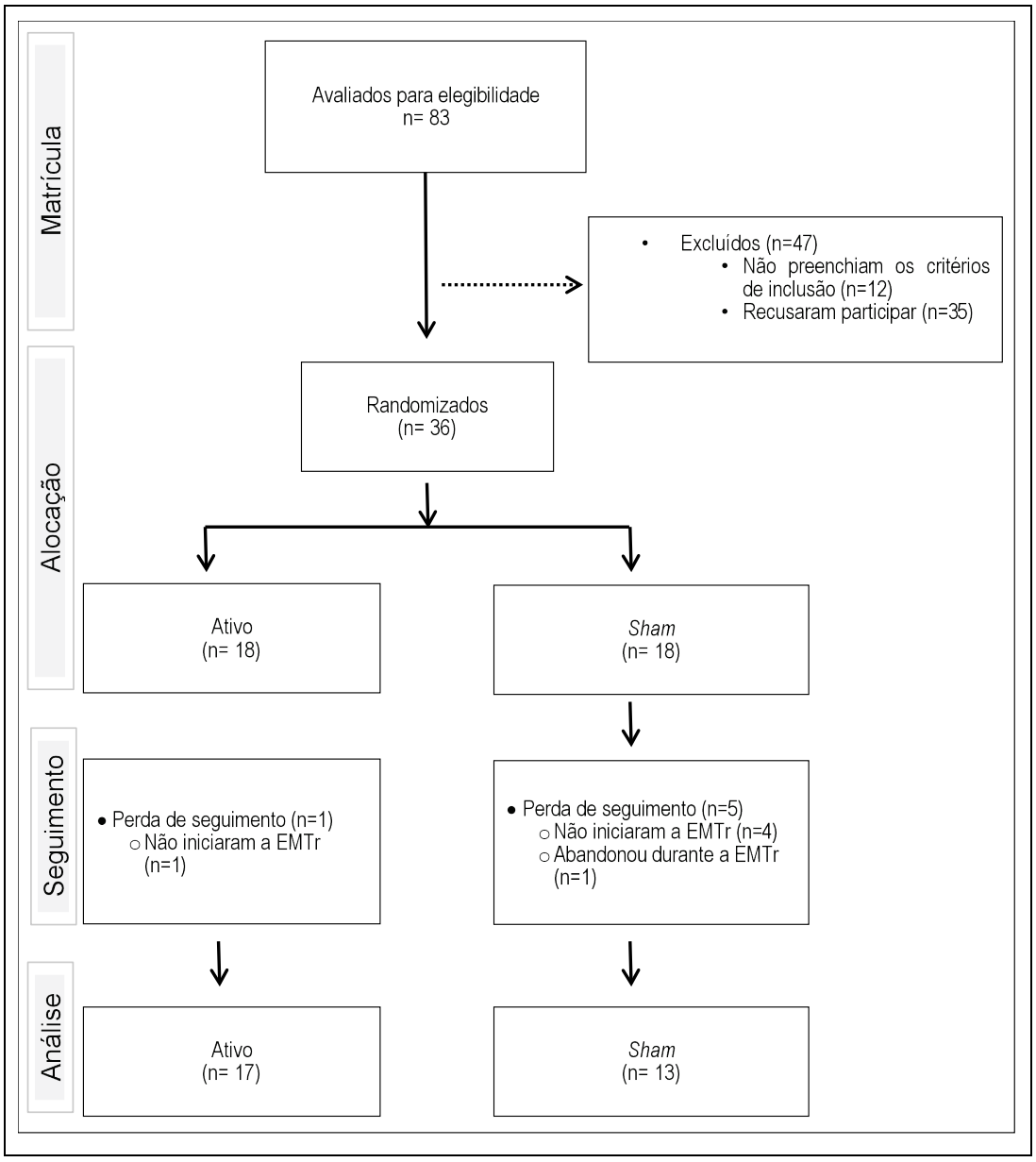


Figura 7 - Diagrama de fluxo dos participantes, segundo recomendações do CONSORT *Group*

4.1.2 Estratégias de recrutamento e adesão

Os participantes foram recrutados no Ambulatório de Neurotraumatologia do HCFMUSP. Foi feita uma lista com todos os pacientes atendidos em cada dia de atendimento deste ambulatório e identificado os pacientes que preenchiam os critérios de inclusão. Aqueles que porventura preenchessem esses critérios, porém ainda não haviam completado o período mínimo de 1 ano do TCE, eram separados em lista específica para que, posteriormente, fossem convocados.

Neste estudo, a EMTr foi realizada diariamente (excluindo finais de semana) por dez dias consecutivos nas primeiras duas semanas. Cada paciente recebeu um folheto com a data e horário das próximas sessões a fim de evitar equívoco por falha no entendimento dessas informações. Nos casos em que ocorreu atraso por mais de 10 minutos, foi realizado contato telefônico para verificar se o paciente iria faltar naquele dia ou se o horário da sessão seria reagendado dentro do mesmo turno em virtude de algum imprevisto menor. Foram concedidas até duas faltas às sessões de EMTr. Foi oferecida uma ampla possibilidade de horários das sessões, que puderam ocorrer desde as 06:00 horas até as 22:00 horas com o objetivo de ajustar o protocolo do estudo com a rotina diária dos participantes.

Na véspera do primeiro retorno pós-intervenção foi feito contato telefônico com todos os pacientes a fim de confirmar a data e hora da reavaliação. Para o retorno tardio, contato telefônico foi feito em dois momentos (uma semana e um dia antes).

4.2 Locais da pesquisa

O estudo foi realizado dentro do HCFMUSP, em São Paulo - SP, que conta com 2400 leitos distribuídos entre os seus oito institutos especializados e dois hospitais auxiliares (www.hc.fm.usp.br). Os locais da pesquisa nas diversas etapas do estudo estão descritos no Quadro 6.

Quadro 6 - Etapas do estudo e os respectivos locais onde foram realizados

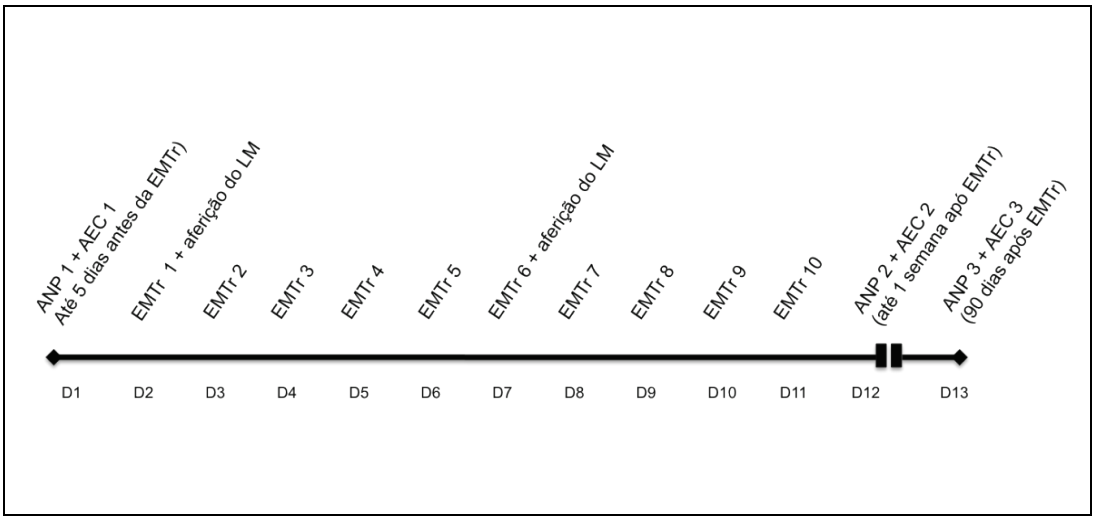
Etapa do estudo	Local da pesquisa
Seleção dos pacientes	Ambulatório de Neurotraumatologia - Prédio dos Ambulatórios
Avaliações neuropsicológicas	Divisão de Psicologia - Prédio dos Ambulatórios
RM do encéfalo	Instituto de Radiologia
Entrevista e aplicação do TCLE	Instituto de Psiquiatria
EMT	Serviço Interdisciplinar de Neuromodulação - Instituto de Psiquiatria

4.3 Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico prospectivo aleatorizado, duplamente encoberto e controlado com placebo. O delineamento do estudo foi previamente publicado por Neville *et al*.[204].

De acordo com as hipóteses do presente estudo, o cálculo amostral foi feito levando-se em consideração um erro do tipo I de 5% e com base em outros trabalhos com desenho de estudo semelhante[40-42,44,205,206]. Estimou-se que 30 pacientes deveriam completar o seguimento e serem incluídos nas análises estatísticas. Contudo, considerou-se que a falta de adesão poderia ser um problema. Desta forma, foram estimadas estas perdas em 20% e foi calculado um tamanho de amostra final de 36 participantes.

Após atender aos critérios de elegibilidade, os participantes seguiram as etapas do estudo conforme descrito na Figura 8. Os participantes foram submetidos a avaliação neuropsicológica e a avaliação da excitabilidade cortical em três momentos distintos, conforme o Quadro 7.



ANP: Avaliação neuropsicológica; AEC: Avaliação da excitabilidade cortical; EMTr: Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva; LM: aferição do limiar motor. D1 ao D13 corresponde aos dias de intervenção

Figura 8 - Avaliações e intervenções realizadas nos participantes durante o estudo

Quadro 7 - Os três momentos distintos da ANP e da AEC

Momento	ANP e AEC
Estudo 1 (E1) (Pré-intervenção)	ANP e AEC até 5 dias antes do início das sessões de EMTr
Estudo 2 (E2) (Pós-intervenção, precoce)	ANP e AEC realizada até 7 dias após o final da EMTr
Estudo 3 (E3) (Pós-intervenção, tardia)	ANP e AEC realizada 90 dias após o final da EMTr

AEC: avaliação da excitabilidade cortical; ANP: avaliação neuropsicológica; EMTr: estimulação magnética transcraniana repetitiva; E1: Estudo 1 (avaliação pré-intervenção"); E2: Estudo 2 (avaliação pós-intervenção precoce); E3: Estudo 3 (avaliação tardia)

4.4 Desfecho Primário

O desfecho clínico primário do presente estudo foi avaliado através do *Trail Making Test* (TMT) Parte B, um dos testes neuropsicológicos incluídos na ANP e já previamente validado para avaliação de funções executivas, memória operacional e atenção alternada.

4.5 Aleatorização

Os participantes foram divididos aleatoriamente em uma proporção de 1:1 em dois grupos:

a) Ativo

b) *Sham*

O processo de aleatorização foi feito de forma permutada em blocos, sendo o tamanho de cada bloco igual a quatro. Foi utilizado o sistema informatizado disponível em www.randomization.com. Para a persistência de ocultação de alocação, todas as avaliações foram realizadas utilizando uma base de dados contendo o grupo com um rótulo "A" e "B". Consequentemente, todas as análises foram feitas sem presunções possíveis quanto à alocação do grupo.

4.6 Mascaramento dos Grupos

A fim de manter o mascaramento no estudo, as bobinas possuíam formato, tamanho, cor, peso e emitiam sons muito semelhantes. Os participantes e seus familiares desconheciam sobre para qual grupo o paciente havia sido incluído até a conclusão do estudo. Todo o processo de seleção, entrevista, avaliação neuropsicológica e intervenção com EMT foram semelhantes nos grupos, diferindo apenas o tipo de bobina utilizada. A neuropsicóloga responsável pela aplicação dos testes neuropsicológicos desconhecia a alocação quanto ao grupo de intervenção.

Houve a composição de um comitê formado por três médicos não relacionados à avaliação dos indivíduos e análise de resultados que poderiam quebrar o mascaramento do estudo em caso de necessidade para o tratamento de condição clínica que poderia ser decorrente de efeito adverso da intervenção ou se o participante decidisse abandonar o estudo e exigir a informação sobre em que grupo foi alocado.

4.7 Ética

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: número do parecer 638.875 e CAAE: 24388614.0.0000.0068 (Anexo A).

Todos os pacientes tiveram pleno conhecimento dos objetivos e métodos do experimento e consentiram por meio de assinatura por escrito do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo B). Todos participantes foram informados sobre o caráter experimental da intervenção

proposta, riscos e benefícios esperados, bem como de sua inclusão aleatória em um dos grupos de tratamento (grupo com bobina ativa e grupo *Sham*). Todos os participantes estavam cientes de que poderiam solicitar sua exclusão da pesquisa a qualquer momento, sem que isso acarretasse em prejuízos aos atendimentos que esse paciente realiza na instituição.

O estudo foi conduzido de acordo com os requerimentos do comitê de ética da instituição e baseado nas recomendações estabelecidas na Declaração de Helsinki (1964), conforme emenda em Tóquio (1975), Veneza (1983) e Hong-Kong (1989).

A aplicação terapêutica da EMTr foi realizada conforme os princípios éticos estabelecidos nas declarações acima citadas e nas normas de ética do Ministério da Saúde (C.N.S. Resolução no. 466 12/12/2012). Os fundamentos éticos e diretrizes de aplicação clínica da EMT seguiram os preceitos básicos de tratamento com esta técnica de acordo com a Conferência Internacional de Consenso de Segurança da EMT, realizada em março de 2008, em Siena, Itália.

Este estudo foi registrado no ClinicalTrials.Gov (www.clinicaltrials.gov), órgão do governo americano responsável por centralizar e atualizar as informações sobre estudos que foram registrados nesta plataforma e que estão em andamento em todo o mundo. O número de registro do presente estudo é NCT02167971 (Anexo C).

4.8 Financiamento

O presente estudo recebeu auxílio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), com o número de processo 459077/2014-7 na chamada MCTI/CNPQ/Universal 14/2014 – Faixa A (Anexo D).

4.9 Segurança

4.9.1 Considerações gerais

Em cumprimento ao artigo 3º da Resolução do CFM 1986/2012, “o ambiente onde se realiza a EMT deve ser específico e dispor de condições para oferecer assistência às possíveis complicações, entre elas as convulsões”.

Desta forma, atendendo à resolução do CFM, no mesmo instituto onde as estimulações foram realizadas, havia um ambiente apropriado para o atendimento de possíveis efeitos adversos graves.

Antes do início da EMT, todos os participantes responderam a um questionário padronizado de rastreio com questões relacionadas à segurança para candidatos à EMT adaptado de Rossi *et al*.[128] presente no Apêndice A.

4.9.2 Efeitos adversos

Diariamente, todos os participantes foram questionados antes de cada sessão de EMTr pelo pesquisador responsável sobre a ocorrência de efeitos adversos. As eventuais queixas espontâneas relatadas pelos pacientes também foram registradas na ficha de registro das informações individuais.

4.10 Procedimentos

4.10.1 Avaliação Neuropsicológica

Os pacientes realizaram a ANP em 3 momentos conforme já descrito no Quadro 7 e foi composta pelos elementos descritos abaixo no Quadro 8. Foi utilizada a tabela de conversão de Z e T escores para percentil[207] (Apêndice B).

Quadro 8 - Elementos da avaliação neuropsicológica

Testes Neuropsicológicos
1. *Trail Making Test* (Partes A e B)
2. *Hopkins Verbal Learning Test* (HVLT)
3. *Brief Visuospatial Memory Test* (BVMT)
4. Grooved *(Grooved Pegboard Test)*
5. Dígitos (subescala da Escala Wechsler de Memória - WAIS)
6. Fluência Verbal - FAS e categoria animal
7. Teste dos 5 pontos - *Five Point Test*

Trail Making Test (Partes A e B)[207,208]:

Este teste envolve triagem visual e avalia principalmente os domínios cognitivos da atenção sustentada (Parte A) e alternada (Parte B), além das funções executivas e memória operacional (Parte B). Na parte A o participante deve traçar linhas conectando consecutivamente círculos numerados em sequência crescente. Já na Parte B do teste, o sujeito deve traçar linhas conectando alternadamente círculos com números e círculos com letras em uma sequência crescente e ordenada. Enquanto a primeira parte envolve busca visual simples e velocidade motora e de resposta, a segunda parte do teste demanda busca visual complexa em função da alternância de estímulos, exigindo, portanto, o desempenho de funções executivas (Apêndice C).

Hopkins Verbal Learning Test (HVLT)[209]:

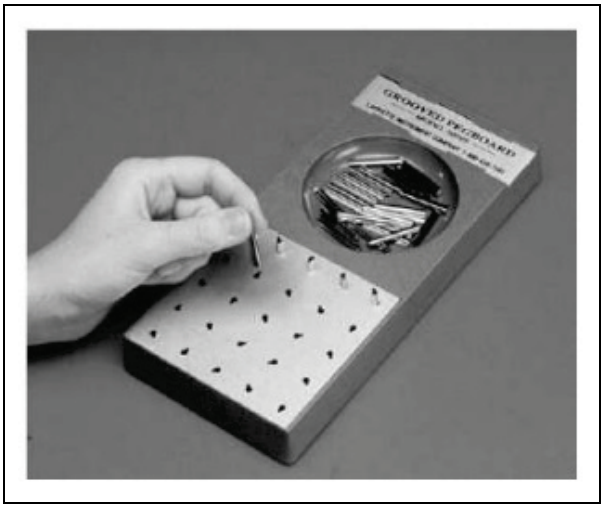
Este teste objetiva avaliar o aprendizado verbal e a memória de longo-prazo episódica, sendo composto de uma lista contendo 12 palavras. Após a leitura da lista pelo examinador é solicitado ao paciente que repita o maior número possível de palavras que conseguir, em qualquer ordem. Esse mesmo procedimento é repetido mais duas vezes e após 25 minutos (com atividades para distrair o paciente) é solicitada a evocação tardia das mesmas palavras. Uma lista de 24 palavras é lida para o indivíduo a fim de se verificar a capacidade de reconhecimento das palavras memorizadas (Apêndice D).

Brief Visuospatial Memory Test (BVMT)[210]

Este teste objetiva avaliar principalmente a memória episódica visuoespacial. Consiste de uma folha de tamanho A4 contendo seis figuras geométricas simples. A folha é apresentada por 10 segundos e retirada e o paciente deve reproduzir as imagens previamente vistas, levando-se em consideração a localização e forma. O procedimento é repetido por três vezes e após 25 a 30 minutos (tarefas para distrair são feitas durante esse período) realiza-se a evocação tardia. Em seguida é feito o reconhecimento, na qual são apresentadas 12 figuras individualmente e o paciente deve responder se a figura constava ou não na prancha inicial (Apêndice E).

Grooved (*Grooved Pegboard test)*[211]:

O teste avalia a velocidade da destreza motora a partir da colocação de pinos em um tabuleiro. O teste é realizado tanto com a mão dominante quanto a não dominante e a pontuação é com base no tempo (em segundos) utilizado para execução das tarefas (Figura 9).



Fonte: Spreen e Strauss[207]

Figura 9 - *Grooved Pegboard test* sendo realizado por um indivíduo

Dígitos [subescala da Escala Wechsler de Memória (WAIS)][212]:

Para a avaliação da memória operacional, este teste possui duas etapas: dígitos na ordem direta (OD) e ordem inversa (OI). Sequências crescentes de dígitos são apresentadas oralmente na velocidade de um por segundo. Ao final de cada sequência, os sujeitos devem repeti-las na OD. O teste termina quando ocorrem erros em duas sequências de mesmo número de dígitos. Após o término da OD, o participante deve repetir uma nova sequência de números na OI. A sequência de números varia de 2 a nove dígitos. Para cada *span* apresentam-se dois ensaios e quando ocorrem erros nas duas sequencias do mesmo *span*, encerra-se a prova. A pontuação máxima corresponde à soma do número de sequências corretamente evocadas na ordem direta somadas ao total obtido na ordem inversa (máximo de 32 pontos) (Apêndice F).

Fluência Verbal[208]:

Este teste é dividido em duas categorias: fonológica e semântica (ou categórica). Na avaliação da fluência verbal fonológica FAS é solicitado ao participante que o mesmo fale o maior número que puder, em um minuto, de palavras que se iniciam com as letras F, em seguida com a letra A e depois S. Não é permitido palavras como nomes próprios, nomes de cidade, país nem conjugação de verbos. O escore é dado pela soma do número de palavras ditas corretamente e sem repetição dentro do tempo estabelecido. Na avaliação da fluência verbal semântica (ou categórica) é solicitado ao paciente que fale o maior número de animais em um minuto, sendo o escore estabelecido pela somatória do nome de animais referidos corretamente e sem repetição dentro do tempo determinado (Apêndice F).

Teste dos 5 pontos (*Five Point Test*) ou Fluência para Desenhos[213,214]:

Avalia a flexibilidade cognitiva e planejamento de domínio não-verbal. A tarefa consiste em produzir o maior número possível de desenhos utilizando de dois a cinco pontos em uma matriz contendo 40 quadrados com cinco pontos cada, durante três minutos. Após a execução, o total de desenhos produzidos e o número de erros e de perseverações são quantificados (Apêndice G).

4.10.2 Estimulação Magnética Transcraniana

4.10.2.1 Materiais

A EMT foi utilizada para realizar a AEC bem como a EMTr, sendo esta última a intervenção terapêutica do presente estudo. Todas as etapas foram realizadas com o estimulador MagPro X100® (Magventure Tonika Elektronic, Farum, Dinamarca). Três diferentes tipos de bobina foram utilizados:

a) Bobina circular (110 mm diâmetro externo, C-100®, MagVenture Tonika Elektronic, Farum, Dinamarca) (Figura 10).
b) Bobina ativa em forma de figura de 8 (2x97 mm, MC-B70®, Magventure Tonika Elektronic, Farum, Dinamarca) (Figura 11).
c) Bobina *Sham* em forma de figura de 8 (MC-P-B70®, Magventure Tonika Elektronic, Farum, Dinamarca) (Figura 12).

A bobina circular foi utilizada para a AEC enquanto que as bobinas em forma de figura de 8 ativa e *Sham* foram utilizadas nos grupos EMTr ativo e EMTr *Sham*, respectivamente.

A bobina circular foi conectada a um módulo amplificador de eletromiografia (Magventure Tonika Elektronic, Farum, Dinamarca) com saída para três eletrodos de superfície de um canal (Alpine Biom, Skovlunde, Dinamarca) para registro do PEM.

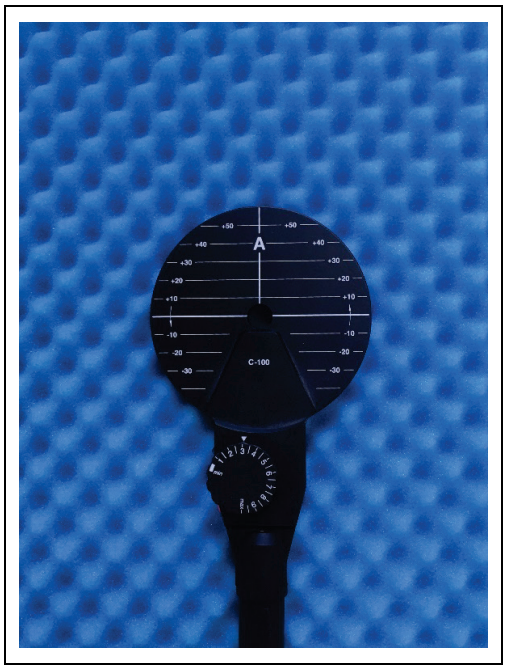


Figura 10 - Bobina circular, utilizada para avaliação da excitabilidade cortical

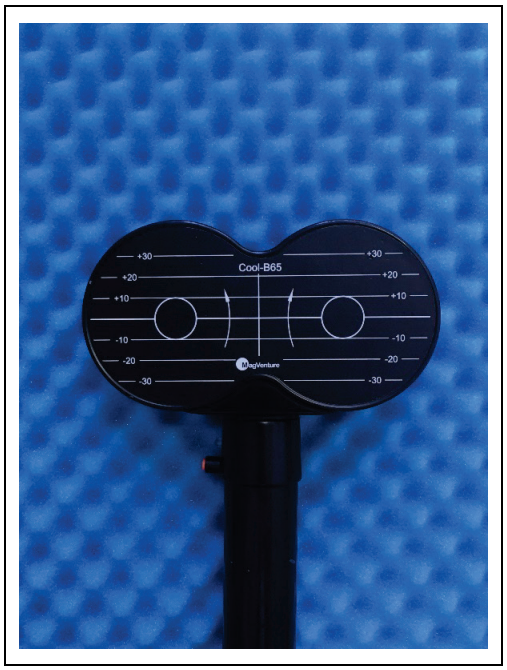


Figura 11 - Bobina ativa em forma de figura de 8

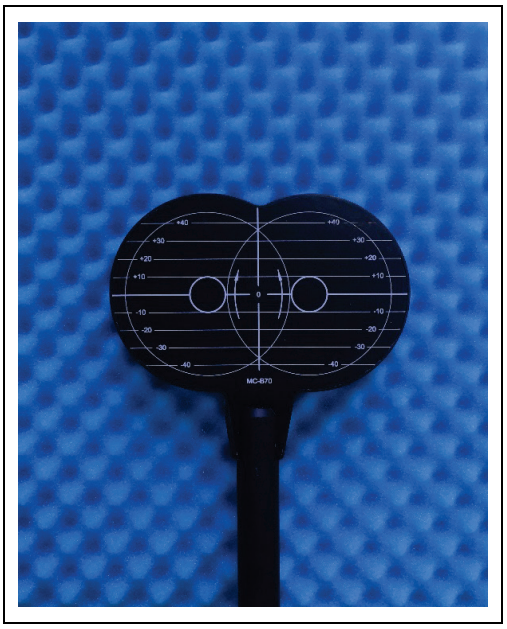


Figura 12 - Bobina *Sham* em forma de figura de 8

4.10.2.2 Protocolo de avaliação da excitabilidade cortical

A AEC foi feita em três momentos distintos (conforme já descrito no Quadro 7), da mesma forma que as três ANPs: E1- pré-intervenção, E2- pós-intervenção precoce e E3- pós-intervenção tardia.

Cada participante foi posicionado em uma poltrona acolchoada e confortável, com apoios para os braços e a cabeça, com diferentes níveis de reclinação (Figura 13). Todos os adornos dos pacientes foram removidos antes do início das aferições bem como objetos pessoais, como carteiras, bolsas e aparelho celular. Cada participante utilizou individualmente uma touca branca onde foram realizadas as marcações durante a AEC e cálculo do alvo da EMTr (Figura 14). A AEC foi realizada em ambos os hemisférios cerebrais, especificamente nos córtices motores direito e esquerdo. Três eletródios de superfície sobre o músculo interósseo dorsal I da mão contralateral ao hemisfério cerebral a ser estimulado, dispostos da seguinte

forma: um eletródio sobre o ventre do músculo interósseo dorsal I, o segundo eletródio sobre o tendão do mesmo músculo e o terceiro eletródio em um local distante dos outros dois eletródios, de modo que pudesse agir como terra (Figura 15).

Figura 13 - Poltrona acolchoada utilizada para acomodação do paciente durante o protocolo

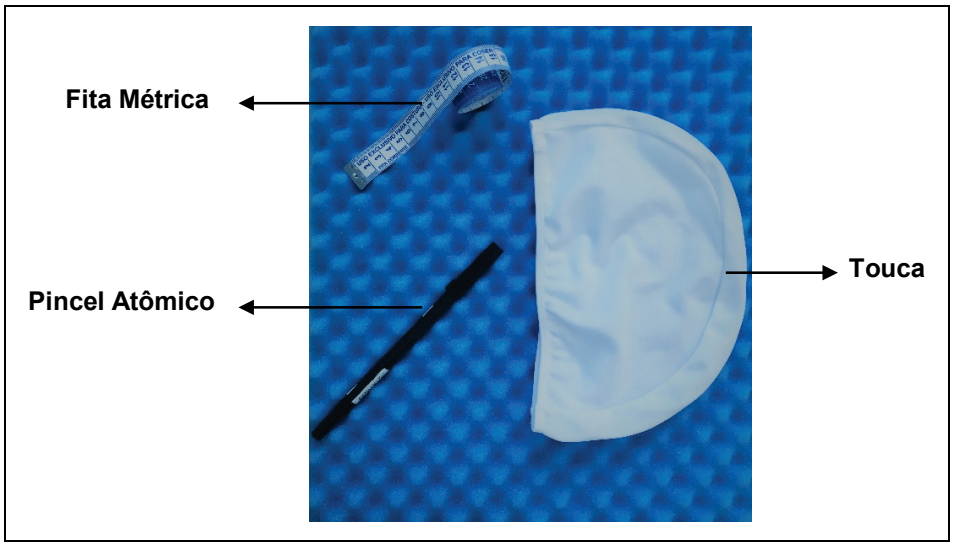


Figura 14 - Material utilizado para confecção da touca (individual): fita métrica, pincel atômico e touca branca feita de algodão com poliéster

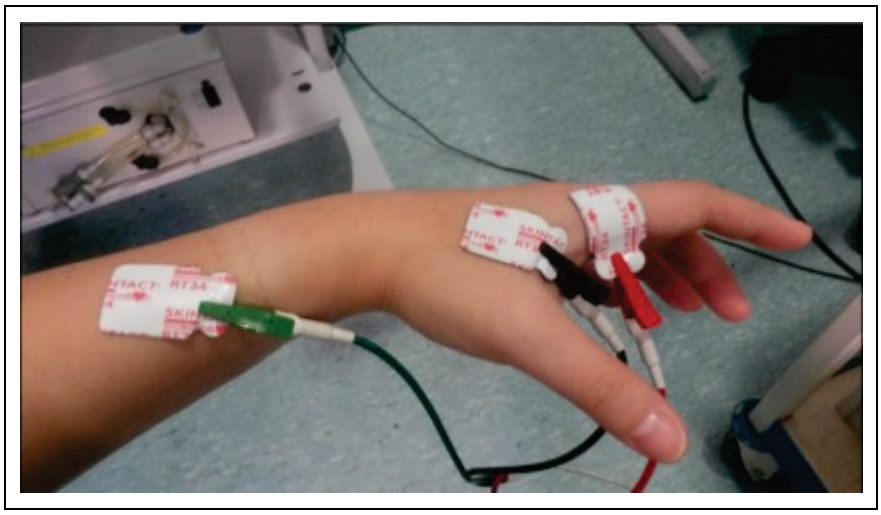


Figura 15 - Eletródios de superfície utilizados para aferição do potencial evocado motor

A bobina circular foi utilizada para a localização do córtex motor (alvo), que foi feita por meio da aplicação de pulsos simples de EMT com cerca de 2 a 3 segundos entre os estímulos, a fim de se evitar um padrão de estimulação de 1 Hz de forma inadvertida, o que poderia alterar a EC. Após identificar o ponto que provocava a maior resposta motora visível (*hotspot*), esse local era marcado na touca com pincel atômico.

Uma vez definido o *hotspot*, foi realizada a aferição do LM, definida como a menor potência da máquina (aferida em percentual de sua potência máxima) capaz de evocar um PEM de no mínimo 50 microvolts em um intervalo de 5 ms e em pelo menos cinco entre 10 tentativas[141].

Para a aferição dos demais valores da EC, definimos como intervalo interestímulo (IIE) o tempo (em ms) entre a aplicação do estímulo condicionante (infralimiar) e o estímulo teste (supralimiar). Além do LM, foram aferidos os valores de IICIC e de FICI[141-145]. Prosseguimos conforme as etapas a seguir:

1ª etapa - Aplicação de pulsos simples

- LM.
- PEM com pulso simples a 120% do LM (a média de quatro pulsos em sequência).
- PEM com pulso simples a 140% do LM (a média de quatro pulsos em sequência).

2ª etapa - Aplicação de pulsos pareados *(potência da máquina regulada para 80% do LM (estímulo condicionante) e 120% do LM (estímulo teste)*

- PEM com IIE de 2 ms (a média de quatro pulsos em sequência).
- PEM com IIE de 4 ms (a média de quatro pulsos em sequência).
- PEM com IIE de 10 ms (a média de quatro pulsos em sequência).
- PEM com IIE de 15 ms (a média de quatro pulsos em sequência).

3ª etapa - Clculo do valor do PEM supralimiar

- Calculado pela razão de PEM 140% / PEM 120% do LM.

4ª etapa - Cálculo dos valores de IICIC e de FIC

- Cálculo da IICIC: relação entre a média dos PEMs com IIE de 2 ms e 4 ms sobre a média dos PEMs a 120% do LM.
- Cálculo da FIC: relação entre a média dos PEMs com IIE de 10 ms e 15 ms sobre a média dos PEMs a 120% do LM.

As medidas foram realizadas em ambos os hemisférios cerebrais e de forma aleatorizada entre os participantes do estudo.

4.10.2.3 Protocolo de EMTr

A EMT foi realizada com a bobina em forma de figura 8 disposta tangencialmente à convexidade da cabeça, de forma a provocar um fluxo de corrente elétrica induzida anterior e perpendicular ao córtex cerebral.

Apesar de o LM já ter sido obtido na AEC, a aferição deste parâmetro foi refeita no hemisfério cerebral esquerdo com a bobina em figura de 8 no 1º e no 6º dia de EMTr para adequado cálculo da potência da máquina a ser aplicada durante a EMTr. O Quadro 9 descreve os parâmetros definidos para a EMTr.

Quadro 9 - Protocolo de EMTr utilizado nos participantes

Parâmetro	Ajuste
Frequência da EMTr	10Hz
Número de pulsos durante cada sessão	2000
Número de trens	40
Quantidade de pulsos por sequência	50
Intervalo entre as sequências	25 segundos
Duração das sequências	5 segundos
Duração de cada sessão	Aproximadamente 20 minutos
Número total de sessões de EMTr	10
Potência da máquina (expresso em % da potência máquina do gerador)	110% do LM aferido com a bobina em forma de figura 8
Tipo de onda (monofásica ou bifásica)	Bifásica
Alvo	CPFDL esquerdo

A localização do alvo foi feita no 1º dia do protocolo da EMTr e foi com base no Sistema Internacional 10-20 de referência para eletroencefalografia seguido do uso de ferramenta desenvolvida por Beam *et al*.[215] para identificação do ponto F3, que usualmente corresponde ao CPFDL esquerdo. Esta ferramenta está disponível em software obtido, de forma gratuita em www.clinicalresearcher.org. As etapas deste processo estão listadas abaixo:

a) Identificação de touca branca individual com as iniciais do seu nome acrescido do seu registro no estudo.
b) Aferição da menor distância entre o násion-ínion (NI) e marcação na touca do ponto médio (Figura 16).
c) Aferição da menor distância *tragus-tragus* (TT) e marcação na touca do ponto médio. O vértex é o ponto onde as duas linhas contendo os dois pontos médios se encontram (Figura 17).
d) Aferição da circunferência da cabeça (CC) (Figura 18).
e) Inclusão dos 3 valores (NI, TT e CC) no *software Beam F3* e cálculo dos valores “x” e “y” (Figura 19).
f) Ao longo da linha de CC, partindo-se da linha média em direção ao lado esquerdo, é marcado um ponto “x” utilizando o valor de “x” (Figura 20).
g) F3 é marcado como sendo o ponto distando “y” centímetros a partir do vértex, presente em uma linha que conecta o vértex até o ponto “x” (Figura 21).

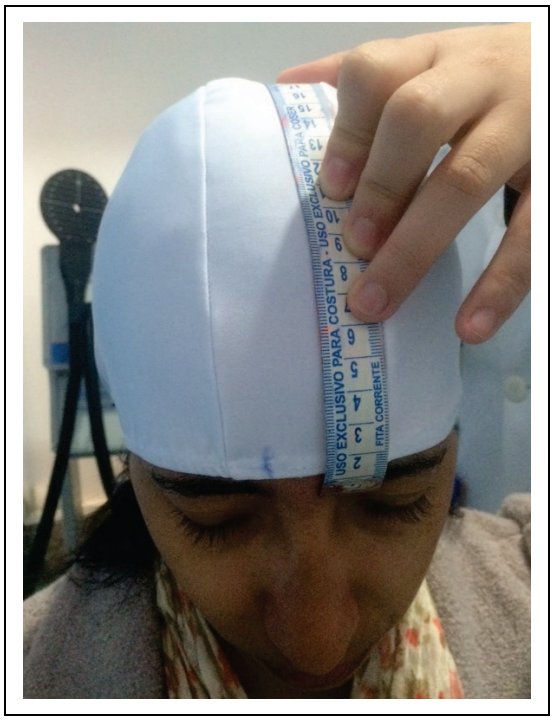


Figura 16 - Aferição da menor distância entre o násion e o ínion

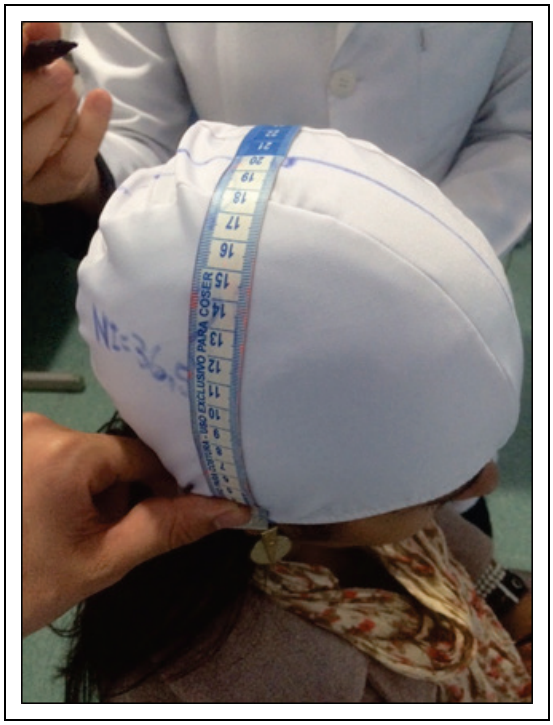


Figura 17 - Aferição da menor distância entre o *tragus* direito e o esquerdo

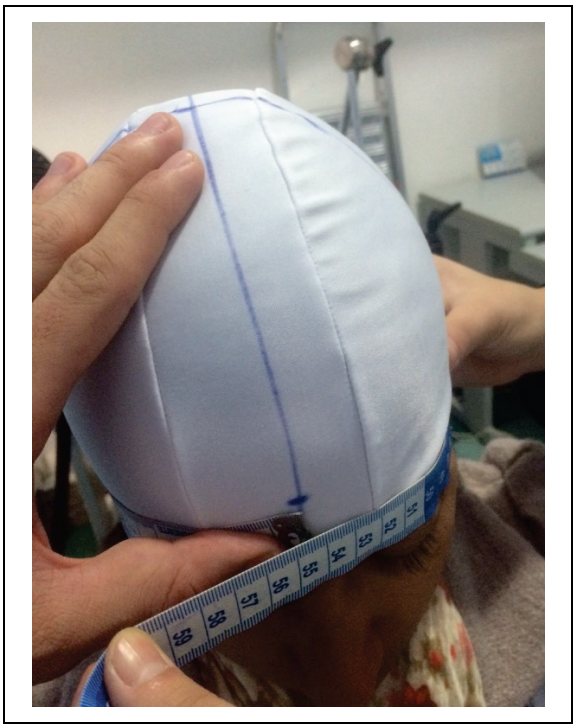


Figura 18 - Aferição da circunferência da cabeça

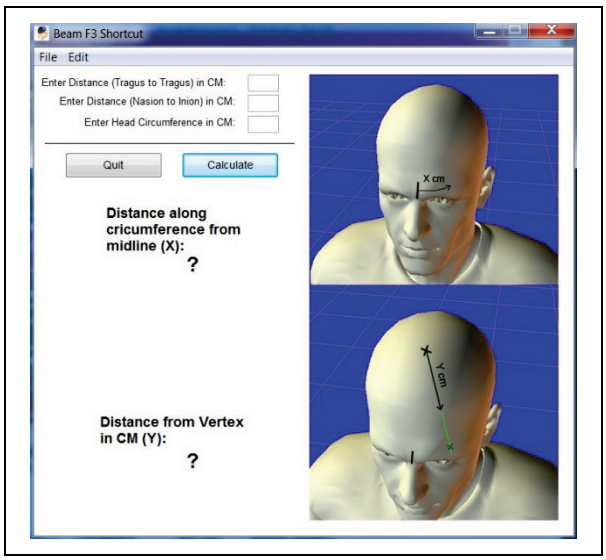


Figura 19 - Cálculo dos valores "x" e "y" utilizando o software Beam F3. Após introduzir os valores *tragus-tragus*, násion-ínion e circunferência da cabeça (todos em centímetros), a ferramenta calcula dois outros valores ("x" e "y"), que serão utilizados na etapa subsequente

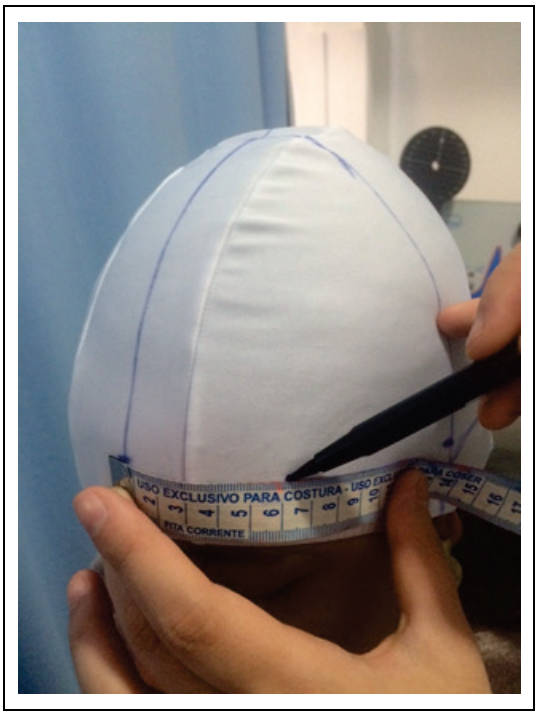


Figura 20 - Marcação da distância "x"

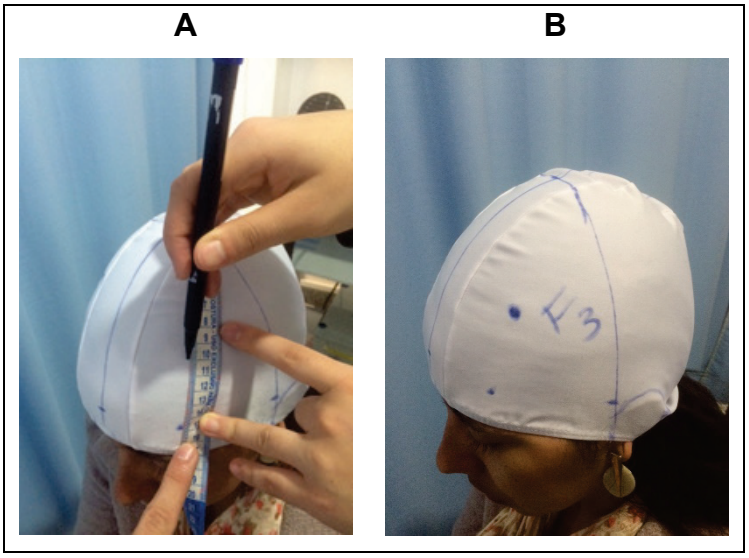


Figura 21 - Em A é feita a marcação do ponto F3, que dista do vértex "y" centímetros. Em B é demonstrada a marcação do ponto F3

4.10.3 Tratamento dos dados ausentes

Os dados ausentes para os desfechos do experimento foram tratados por meio de dois diferentes procedimentos, de acordo com o desfecho em questão e a etapa do estudo: os menores valores “possíveis”, ou seja, os piores desempenhos esperados, foram imputados para pacientes que tinham condições clínicas, porém não conseguiram executar as tarefas solicitadas em determinado teste neuropsicológico. Este procedimento foi adotado para os desfechos TMT, HVLT e BVMT, sendo denominado Procedimento 1. Neste caso, foram imputados os valores de 300 segundos para o TMT e zero ponto para HVLT e BVMT (evocação e reconhecimento), seguido dos respectivos percentis e Z scores para estes valores.

Para os dados ausentes durante as etapas do estudo após a intervenção (E2 e E3), seja na avaliação neuropsicológica ou da excitabilidade cortical, foi realizado o Procedimento 2, que consistiu em imputar o último valor válido após a intervenção, ou seja, quando o valor da etapa 2 estava ausente foi imputado o valor obtido na etapa 3 e vice-versa. Vale ressaltar que este procedimento foi realizado na ocorrência de alguns motivos específicos de não realização de uma das duas etapas pós-intervenção, a seguir: não comparecimento do paciente ou dificuldades operacionais dos pesquisadores no momento da realização do teste.

Adicionalmente, em casos de dados ausentes por dificuldades operacionais da equipe do estudo durante a etapa pré-intervenção (E1), não foi imputado nenhum valor e a observação foi excluída das análises pareadas para aquele desfecho. Um resumo dos procedimentos adotados e

quantidade de valores imputados em cada desfecho e etapa do estudo está descrito no Anexo E.

4.10.4 Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas em valores absolutos e frequências relativas enquanto as variáveis contínuas foram descritas em medidas de tendência central e dispersão. Todas as análises foram realizadas sob a intenção de tratar.

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar a natureza paramétrica dos valores quantitativos observados na bateria de testes neuropsicológicos. As medidas repetidas referente aos itens da avaliação neuropsicológica e da excitabilidade cortical foram comparadas pelas análises do tipo ANOVA (*analysis of variance*) de dois fatores para medidas repetidas e o teste de interação entre os grupos considerado para testar a hipótese de nulidade[216,217].

Para a comparação dos valores delta (Δ) entre os grupos de intervenção foi utilizado o teste estatístico de Mann-Whitney. Já a comparação da frequência de efeitos adversos segundo os grupos de intervenção foi realizada pelo teste qui-quadrado de Pearson. O teste de Wilcoxon Rank-Sum foi feito na comparação intragrupo referente ao desempenho pré-intervenção (E1) e pós-intervenção precoce (E2) na avaliação neuropsicológica.

Foram considerados achados estatisticamente significativos aqueles com valor P ou probabilidade de erro tipo I inferior a 5%.

O controle do cegamento foi feito com a análise de concordância com o kappa de Cohen.

As análises foram realizadas com auxílio dos *softwares Microsoft Excel* 2010 e *IBM SPSS* (*Statistical Package for Social Sciences*) v.21.0.

5 RESULTADOS

5.1 Dados Clínicos e Demográficos da População do Estudo

A amostra incluída nas análises contou com 30 participantes, sendo 13 destes presentes no grupo *Sham* e 17 no grupo Ativo. O gênero masculino predominou em ambos os grupos e a idade mediana foi de 27 (23 - 38) anos entre os pacientes do grupo *Sham* e 29 (22,5 - 45) anos no grupo Ativo. O nível de escolaridade e a frequência de pacientes casados foram semelhantes segundo os grupos de intervenção, assim como o tempo mediano entre o TCE e o início da EMTr, que foi de 19 (15 - 20,5) meses entre os pacientes do grupo *Sham* e 17 (16 - 18,7) meses no grupo Ativo. Os acidentes automobilísticos foram a causa do TCE mais frequente em ambos os grupos. A pontuação mediana na Escala de Coma de Glasgow no momento da admissão hospitalar na fase aguda do TCE foi de 3 (3 - 5,5) pontos no grupo *Sham* e 4 (3 - 6) pontos no grupo Ativo (P= 0,390). A frequência de traumatismos sistêmicos, como traumatismo abdominal ou torácico, na fase aguda e a pontuação na Escala de Recuperação de Glasgow ampliada (Apêndice H), aferida no momento da inclusão do participante neste estudo, também não mostraram diferenças entre os grupos de intervenção (Tabela 1).

Tabela 1 - Características dos participantes do estudo segundo o grupo de intervenção

	Grupo de Intervenção		P*
	Sham n=13	Ativo n=17	
Masculino	12 (92,3%)	15 (88,2%)	1,000[+]
Idade do início EMTr (anos)	27,0 (23,0-38,0)	29,0 (22,5-45,0)	0,680
Escolaridade (anos)	11,0 (9,5-12,0)	10,0 (7,5-12,0)	0,525
Casado/União estável	9 (69,2)	12 (75,0)	1,000[+]
Tempo TCE - EMTr (meses)	19,0 (15,0-20,5)	17,0 (16,0-18,7)	0,354
Mecanismo do TCE			
Carro	5 (38,5)	5 (29,4)	
Motocicleta	4 (30,8)	7 (41,2)	
Atropelamento	2 (15,4)	3 (17,6)	0,695[#]
Queda	0 (-)	1 (5,9)	
Agressão física	2 (15,4)	1 (5,9)	
ECG da entrada	3,0 (3,0-5,5)	4,0 (3,0-6,0)	0,390
Presença de traumatismos sistêmicos associados	2 (15,4)	4 (26,7)	0,655[+]
ERGa	6,0 (6,0-7,0)	6,0 (5,0-7,0)	0,65'9

* Teste estatístico utilizado: Qui-quadrado de Pearson; [+] Teste estatístico utilizado: Exato de Fisher; [#] Teste estatístico utilizado: Razão de verossimilhança; ECG: escala de coma de Glasgow; EMTr: estimulação magnética transcraniana repetitiva; ERGa: escala de recuperação de Glasgow ampliada; TCE: traumatismo cranioencefálico

O uso de medicações das classes terapêuticas a seguir foi questionado ativamente pelos avaliadores: antidepressivos, anticonvulsivantes, benzodiazepínicos e neurolépticos. Identificou-se que o uso destas foi muito pouco prevalente na amostra do estudo (6,6%; 3,3%; 3,3% e 6,6%, respectivamente) e semelhante entre os grupos de intervenção (P>0,05).

O número de sessões estabelecido no protocolo de EMTr foi atingido por 27 dos 30 participantes aleatorizados (90%). Apenas três pacientes (10%) não realizaram o número total de 10 sessões estabelecido no protocolo do estudo: dois indivíduos (ambos do grupo Ativo) realizaram oito sessões e um indivíduo (grupo *Sham*) realizou nove sessões.

5.2 Avaliação Neuropsicológica

A Tabela 2 apresenta as pontuações observadas na ANP na linha de base do experimento. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de intervenção, embora o grupo Ativo tenha apresentado tempo ligeiramente superior (pior desempenho) nos testes TMT partes A e B e no teste *Grooved*.

Tabela 2 - Resultados da bateria de testes neuropsicológicos aplicados na linha de base do estudo, segundo o grupo de intervenção

	Grupo de Intervenção		P*
	Sham n=13	Ativo n=17	
TMT (em segundos)			
TMT Parte A	38,0 (29,0-55,0)	52,0 (34,0 - 73,0)	0,111
TMT Parte B	97,0 (83,0-269,0)	141,0 (100,0 - 209,5)	0,660
HVLT (em pontos)			
Evocação Imediata	17,0 (15,0-19,0)	16,0 (14,0-20,5)	0,966
Evocação Tardia	4,0 (3,0-6,5)	5,0 (3,5-6,5)	0,554
Reconhecimento	10,0 (8,5-11,5)	10,0 (7,5-11,0)	0,732
BVMT (em pontos)			
Evocação Imediata	15,0 (12,5-19,5)	15,0 (2,5-19,5)	0,600
Evocação Tardia	6,0 (2,5-10,0)	6,0 (0,5-9,0)	0,950
Reconhecimento	5,0 (5,0-6,0)	5,0 (3,5-6,0)	0,401
Grooved (em segundos)			
Mão dominante	82,0 (75,0-97,0)	86,5 (73,0-129,0)	0,827
Mão não-dominante	90,0 (87,0-124,0)	96,0 (83,0-162,0)	0,736
Dígitos (em pontos)			
Direta	5,0 (4,0-6,0)	5,0 (4,0-5,5)	0,437
Inversa	4,0 (3,0-4,0)	3,0 (3,0-4,0)	0,464
Total	12,0 (9,0-14,5)	11,0 (9,0-13,5)	0,387
Fluência Verbal (em pontos)			
FAS	26,0 (17,5-31,0)	23,0 (16,5-28,5)	0,529
Categoria Animal	15,0 (9,5-16,0)	13,5 (9,2-17,5)	0,859
5 pontos			
	21,0 (13,0-28,0)	19,0 (12,0-23,5)	0,366

* Teste estatístico utilizado: Mann-Whitney; os valores expressam a mediana do escore bruto obtido no teste (Q1- Q3). TMT: *Trail Making Test*; HVLT: *Hopkins Verbal Learning Test*; BVMT: *Brief Visual Memory Test*.

Os resultados das análises de variância (ANOVA) para medidas repetidas dos escores brutos dos testes utilizados na avaliação neuropsicológica dos grupos de EMTr Ativo e *Sham* ao longo dos tempos de aferição estão sumarizados na Tabela 3. Não houve diferença significativa no componente de interação tempo x grupo em nenhum dos testes aplicados.

Tabela 3 - Medidas repetidas da bateria neuropsicológica dos escores brutos das variáveis de desfecho ao longo dos momentos de aferição

Teste	Mediana (Q1-Q3)				P*
	Grupo	E1	E2	E3	
TMT					
Parte A	*Sham*	38 (29-55)	32 (24,5-56)	33 (21,5-53)	0,498
	Ativo	52 (34-73)	46 (33,5-74)	40 (33,5-79,5)	
Parte B	*Sham*	97 (83-269)	70 (60-212)	96 (59,5-171,5)	0,450
	Ativo	141 (100-209,5)	85 (67-274)	161 (73-223)	
HVLT					
EI	*Sham*	17,0 (15,0-19,0)	13,0 (12,5-20,5)	15,0 (13,5-20,5)	0,312
	Ativo	16,0 (14,0-20,5)	17,0 (13,5-21,5)	20,0 (15,0-22,5)	
ET	*Sham*	4,0 (3,0-6,5)	4,0 (2,5-5,5)	4,0 (2,0-6,0)	0,761
	Ativo	5,0 (3,5-6,5)	5,0 (3,0-9,0)	6,0 (3,0-7,0)	
R	*Sham*	10,0 (8,5-11,5)	9,0 (7,0-11,0)	9,0 (5,0-11,0)	0,446
	Ativo	10,0 (7,5-11,0)	10,0 (9,0-11,0)	10,0 (7,5-11,0)	
BVMT					
EI	*Sham*	15,0 (12,5-19,5)	18,0 (7,0-24,5)	18,0 (7,5-21,5)	0,559
	Ativo	15,0 (2,5-19,5)	15,0 (9,5-24,5)	15,0 (7,5-26,5)	
ET	*Sham*	6,0 (2,5-10,0)	8,0 (4,5-9,0)	7,0 (2,5-9,5)	0,808
	Ativo	6,0 (0,5-9,0)	6,0 (4,0-10,5)	4,0 (2,5-10,5)	
R	*Sham*	5,0 (5,0-6,0)	6,0 (4,5-6,0)	6,0 (5,0-6,0)	0,946
	Ativo	5,0 (3,5-6,0)	6,0 (4,5-6,0)	6,0 (5,0-6,0)	
Grooved					

Continua

Conclusão

Teste	Grupo	Mediana (Q1-Q3) E1	E2	E3	P*
MD	*Sham*	82,0 (75,0-97,0)	74,0 (67,0-117,0)	79,0 (68,0-88,0)	0,381
	Ativo	86,5 (73,0-129,0)	84,5 (73,0-115,0)	81,5 (72,0-147,5)	
MND	*Sham*	90,0 (87,0-124,0)	85,0 (71,0-131,0)	88,0 (73,0-122,0)	0,723
	Ativo	96,0 (83,0-162,0)	91,0 (78,0-131,0)	89,0 (76,0-181,0)	
Dígitos					
Ordem direta	*Sham*	5,0 (4,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)	0,682
	Ativo	5,0 (4,0-5,0)	5,0 (4,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)	
Ordem inversa	*Sham*	4,0 (3,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (3,0-4,0)	0,340
	Ativo	3,0 (3,0-4,0)	3,0 (3,0-4,0)	3,0 (2,5-4,0)	
FV					
FAS	*Sham*	26,0 (17,5-31,0)	29,0 (24,0-38,0)	31,0 (18,0-37,0)	0,156
	Ativo	23,0 (16,5-28,5)	23,0 (16,5-31,0)	25,0 (17,0-34,0)	
Categoria animal	*Sham*	15,0 (9,5-16,0)	13,0 (10,0-16,5)	14,0 (10,5-15,5)	0,696
	Ativo	13,5 (9,2-17,5)	12,0 (8,5-19,0)	13,0 (10,0-16,5)	
5 Pontos					
Acertos	*Sham*	21,0 (13,0-28,0)	25,0 (19,0-30,0)	28,0 (24,0-32,0)	0,698
	Ativo	19,0 (12,0-23,5)	23,0 (18,5-25,5)	22,0 (18,0-35,0)	

*ANOVA para medidas repetidas (teste de interação entre fatores), componente de interação tempo x grupo; os valores de todos os testes estão expressos em mediana (Q1-Q3), sendo que nos testes TMT e *Grooved* esses valores representam os segundos, enquanto que os demais testes estão expressos em pontuação. BVMT: *Brief Visual Memory Test*; EI: evocação imediata; ET: evocação tardia; E1: Estudo 1 (pré-intervenção); E2: Estudo 2 (pós-intervenção precoce); E3: Estudo 3 (pós-intervenção tardio); FV: Fluência Verbal; HVLT: *Hopkins Verbal Learning Test*; MD: mão dominante; MND: mão não-dominante; TMT: *Trail Making Test*.

Com o objetivo de calcular a frequência de indivíduos com desempenho limítrofe ou deficitário (conforme a tabela de conversão de Z e T escores para percentil, Apêndice B) antes da intervenção (E1), verificou-se a quantidade de indivíduos com Z escore < -1,4 (Tabela 4).

Tabela 4 - Frequência de indivíduos com desempenho limítrofe ou deficitário (Z escore igual ou abaixo de -1,4) na linha de base (E1)

Teste neuropsicológico	N = 30
TMT	
Parte A	11 (36,6%)
Parte B	18 (60,0%)
HVLT	
Evocação Imediata	20 (66,6%)
Evocação Tardia	16 (53,3%)
Reconhecimento	11 (36,6%)
BVMT	
Evocação Imediata	12 (40,0%)
Evocação Tardia	13 (43,3%)
Reconhecimento	09 (30,0%)
Grooved	
Mão dominante	14 (46,6%)
Mão não-dominante	16 (53,3%)
Dígitos	
Direta	3 (10,0%)
Inversa	3 (10,0%)
Fluência Verbal	
FAS	17 (56,6%)
Categoria Animal	14 (46,6%)
5 pontos	
	15 (50,0%)

BVMT: *Brief Visual Memory Test*; HVLT: *Hopkins Verbal Learning Test*; TMT: *Trail Making Test*.

Em seguida, foram classificados os indivíduos segundo o Z escore na linha de base: aqueles indivíduos com Z escore igual ou abaixo de -1,4, ou seja, que corresponde às categorias limítrofe (Z escore entre -1,4 e -1,9) ou deficitária (Z escore igual ou abaixo de -2,0) segundo o Apêndice B, foram classificados como desempenho alterado (DA), enquanto que aqueles com Z escore acima de -1,4 foram classificados como desempenho normal (DN). Não foi observada diferenças significativas entre os grupos no que diz respeito ao percentual de indivíduos com desempenho alterado (Tabela 5).

Tabela 5 - Frequência de indivíduos com desempenho alterado (DA) antes da intervenção (E1), ou seja, com performance igual ou abaixo do -1,4 Z escore, segundo o grupo de intervenção

Teste neuropsicológico	Grupo de Intervenção		P*
	Sham n=13	Ativo n=17	
TMT			
TMT Parte A	6 (38,5%)	5 (35,3%)	0,858
TMT Parte B	7 (53,8%)	11 (64,7%)	0,547
HVLT			
Evocação Imediata	10 (76,9%)	10 (58,8%)	0,297
Evocação Tardia	7 (53,8%)	9 (52,9%)	0,961
Reconhecimento	6 (46,2%)	5 (29,4%)	0,346
BVMT			
Evocação Imediata	3 (23,1%)	9 (52,9%)	0,098
Evocação Tardia	4 (30,8%)	9 (52,9%)	0,225
Reconhecimento	2 (15,4%)	7 (41,2%)	0,127
Grooved			
Mão dominante	7 (63,6%)	7 (50,0%)	0,495
Mão não-dominante	6 (54,5%)	10 (66,7%)	0,530
Dígitos			
Direta	1 (7,7%)	2 (11,8%)	1,000+
Inversa	2 (15,4%)	1 (5,9%)	0,565
Fluência Verbal			
FAS	8 (61,5%)	9 (52,9%)	0,638
Categoria Animal	6 (46,2%)	8 (50,0%)	0,837
5 pontos			
	6 (46,2%)	9 (52,9%)	0,713

* Teste estatístico utilizado: Qui-quadrado de Pearson; + Teste estatístico utilizado: Exato de Fisher; Valores expressos em n (%). BVMT: *Brief Visual Memory Test*; HVLT: *Hopkins Verbal Learning Test*; TMT: *Trail Making Test*.

Com o objetivo de verificar se houve diferença na frequência de indivíduos que apresentavam DA na linha de base no estudo (Z escore igual ou abaixo a -1,4 no E1) e que passaram a desempenhar acima do Z escore -1,4, ou que mantiveram a performance acima deste limiar (desempenho normal) no momento pós-intervenção precoce (E2), verificou-se a frequência de indivíduos segundo o grupo de intervenção.

Não foi observada diferença na frequência de sujeitos que apresentaram melhora (mudança de desempenho alterado no E1 para desempenho normal no E2) ou que mantiveram performance acima do patamar de -1,4 Z escore, segundo os grupos de intervenção (Tabela 6).

Tabela 6 - Frequência de sujeitos que apresentaram melhora ou que mantiveram performance nos testes neuropsicológicos *acima* do patamar -1,4 Z escore após a intervenção (comparação entre o basal e o pós-intervenção precoce), segundo os grupos de intervenção

Teste neuropsicológico	Grupo	N	%	P*
TMT				
Parte A	*Sham*	9	69,2	1,000+
	Ativo	11	64,7	
Parte B	*Sham*	7	53,8	1,000+
	Ativo	10	58,8	
HVLT				
Evocação imediata	*Sham*	4	30,8	1,000+
	Ativo	6	35,3	
Evocação tardia	*Sham*	4	30,8	0,225
	Ativo	9	52,9	
Reconhecimento	*Sham*	7	53,8	0,454+
	Ativo	12	70,6	
BVMT				
Evocação imediata	*Sham*	9	69,2	1,000+
	Ativo	12	70,6	
Evocação tardia	*Sham*	9	69,2	0,367
	Ativo	9	52,9	
Reconhecimento	*Sham*	10	76,9	1,000+
	Ativo	12	70,6	
Grooved				
Mão dominante	*Sham*	6	54,5	0,697+
	Ativo	9	64,3	
Mão não-dominante	*Sham*	6	54,5	0,951
	Ativo	8	53,3	
Dígitos				
Ordem direta	*Sham*	12	92,3	1,000+
	Ativo	15	88,2	
Ordem inversa	*Sham*	11	84,6	0,565+
	Ativo	16	94,1	
Fluência Verbal				
FAS	*Sham*	9	69,2	0,225
	Ativo	8	47,1	
Categoria animal	*Sham*	4	30,8	0,702+
	Ativo	7	43,8	
5 pontos				
	Sham	9	69,2	1,000+
	Ativo	12	70,6	

* Teste estatístico utilizado: Qui-quadrado de Pearson; + Teste estatístico utilizado: Exato de Fisher; Valores expressos em n (%); BVMT: *Brief Visual Memory Test*; HVLT: *Hopkins Verbal Learning Test*; TMT: *Trail Making Test*.

Após a categorização feita segundo o grupo de intervenção a partir do desempenho na linha de base, foram criados quatro subgrupos para realizar uma análise exploratória: DA-*Sham*, DA-Ativo, DN-*Sham* e DN-Ativo. Não foram observadas diferenças ao longo dos três momentos de aferição dos escores obtidos no TMT Parte A nos subgrupos com DA-*Sham vs* DA-Ativo e DN-*Sham vs* DN-ativo, com valores de P=0,854 e P=0,625, respectivamente. Também não foi detectada diferença significativa quando foi avaliado o valor de delta (∆) obtido após a subtração do escore (em segundos) de E2 pelo de E1 nos indivíduos com DA e com DN, com valores de P=0,465 e P=0,772, respectivamente (Tabela 7).

Tabela 7 - Medidas repetidas dos escores brutos do TMT Parte A ao longo dos momentos de aferição, segundo os subgrupos

Subgrupos	Mediana (Q1-Q3)			ANOVA	P*
	E1	E2	E3		
DA (N)					
DA-*Sham* (5)	57,0 (50,5-122,5)	54,0 (40,5-104,5)	56,0 (35,0-99,5)	0,854	0,465
DA-Ativo (6)	73,0 (59,7-154,5)	74,0 (49,2-155,2)	67,0 (55,0-117,7)		
DN (N)					
DN-*Sham* (8)	29,5 (26,7-36,2)	26,0 (21,0-35,0)	23,0 (18,7-32,5)	0,625	0,772
DN-Ativo (11)	36,0 (31,0-52,0)	35,0 (33,0-48,0)	36,0 (30,0-40,0)		

* Referente à comparação do valor delta (∆) obtido após subtração do escore em E2 pelo E1 em cada subgrupo, analisado com o teste estatístico Mann-Whitney; os valores estão expressos em medianas (Q1-Q3) do tempo (em segundos) aferidos nos respectivos tempos; ANOVA: se refere à interação tempo x subgrupo; DA: desempenho igual ou abaixo de -1,4 Z escore na linha de base (E1); DN: desempenho superior a -1,4 Z escore na linha de base do estudo (E1).

Assim como observado no TMT parte A, não houve diferença no desempenho dos subgrupos DA-*Sham*, DA-*Sham*, DN-*Sham*, DN-Ativo no TMT Parte B. A interação tempo x subgrupo entre DA-*Sham vs* DA-Ativo resultou em um valor de P=0,508. A comparação do valor de delta (∆) entre E2 e E1 nos subgrupos DA-*Sham* e DA-Ativo, apresentou um valor de P=0,784. Já a interação entre o tempo x subgrupo nos indivíduos com DN resultou em um valor de P=0,664, enquanto que a comparação do valor de delta (∆) entre E2 e E1 nos indivíduos do subgrupo DN-*Sham* e DN-Ativo teve um valor de P=0,804 (Tabela 8).

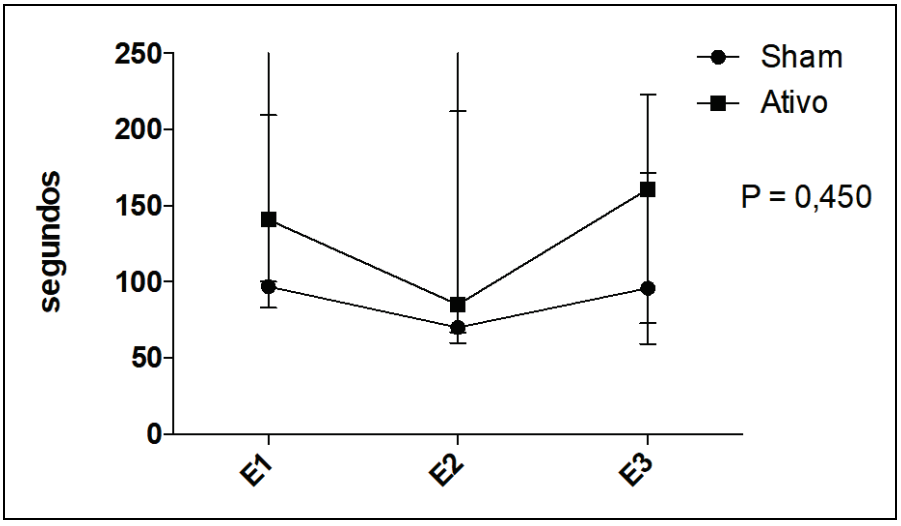
Tabela 8 - Medidas repetidas dos escores brutos do TMT Parte B ao longo dos momentos de aferição, segundo os subgrupos

Subgrupos	Mediana (Q1-Q3)			ANOVA	P*
	E1	E2	E3		
DA (N)					
DA-*Sham* (7)	238,0 (95,5-300,0)	210,0 (63,5-257,0)	171,0 (61,5-255,0)	0,508	0,784
DA-Ativo (11)	225,0 (170,5-300,0)	195,0 (114,2-300,0)	218,0 (140,2-300,0)		
DN (N)					
DN-*Sham* (6)	86,0 (70,5-160,5)	67,5 (55,7-134,5)	87,5 (58,7-122,2)	0,664	0,804
DN-Ativo (6)	112,0 (76,0-160,0)	73,0 (61,0-150,0)	75,0 (69,0-193,0)		

* Referente à comparação do valor delta (∆) obtido após subtração do escore em E2 pelo E1 em cada subgrupo, analisado com o teste estatístico Mann-Whitney; os valores estão expressos em medianas (Q1-Q3) do tempo (em segundos) aferidos nos respectivos tempos; ANOVA: se refere à interação tempo x subgrupo; DA: desempenho igual ou abaixo de -1,4 Z escore na linha de base (E1); DN: desempenho superior a -1,4 Z escore na linha de base do estudo (E1).

O desfecho principal do experimento (medidas repetidas do escore bruto no teste *Trail Making test* Parte B) está ilustrado no Gráfico 1. De maneira geral, foi possível observar uma variação significativa no resultado do teste por meio dos três diferentes momentos de estudo (nível de comparação intragrupo, ou seja, o efeito tempo; P = 0,029). O tempo mediano aferido no grupo *Sham* foi de 97 (83 - 269), 70 (60 - 212) e 96 (59,5 - 171,5) segundos nos momentos E1, E2 e E3, respectivamente, enquanto que no grupo Ativo foi de 141 (100 - 209,5), 85 (67 - 274) e 161 (73 - 223) segundos. Não houve diferença significativa entre os grupos *Sham vs* Ativo durante os três momentos de avaliação (interação tempo x grupo, P = 0,450), denotando não ter havido diferença no desempenho no TMT Parte B antes e após o tratamento entre os grupos de intervenção.

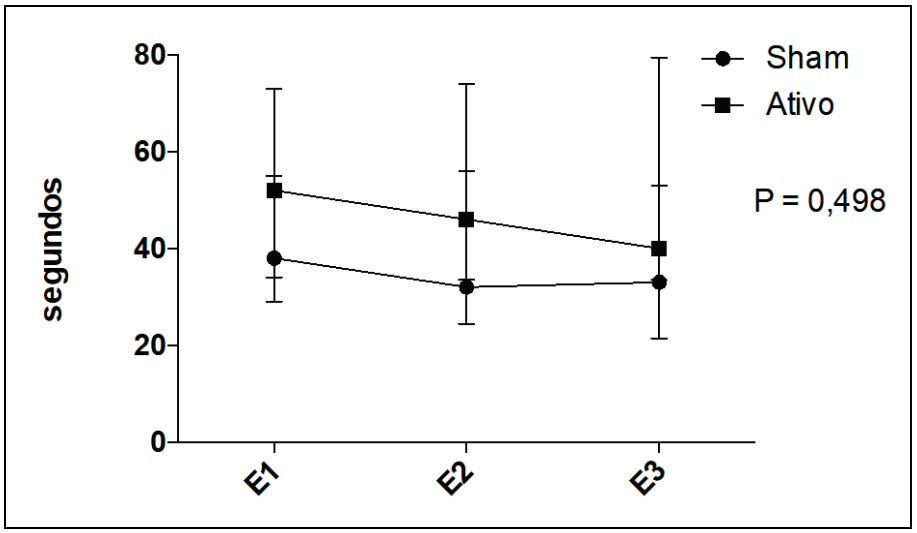
Gráfico 1 - Performance no *Trail Making Test* Parte B nos grupos *Sham* e Ativo, nos 3 momentos de aferição do estudo



E1: Estudo pré-intervenção; E2: Estudo precoce pós-EMTr; E3: Estudo tardio pós-EMTr. O valor de P se refere à interação grupo *vs* tempo e foi calculado através da ANOVA.

Consoante aos resultados do TMT Parte B, o comportamento das medidas do TMT Parte A durante o estudo também não diferiu significativamente no que se refere a interação tempo x grupo. O Gráfico 2 ilustra a performance observada no TMT Parte A durante o estudo nos dois grupos.

Gráfico 2- Performance no *Trail Making Test* Parte A nos grupos *Sham* e Ativo, nos 3 momentos da avaliação



Onde: E1: Estudo pré-intervenção; E2: Estudo precoce pós-EMTr; E3: Estudo tardio pós-EMTr. O valor de P se refere à interação grupo *vs* tempo e foi calculado através da ANOVA.

Investigou-se também eventuais diferenças entre os valores brutos dos escores obtidos nos momentos E1 (pré-intervenção) e E2 (pós-intervenção precoce) em cada um dos testes neuropsicológicos aplicados (Tabela 9). As diferenças estatisticamente significativas estão destacadas abaixo, sendo todas elas associadas a uma melhora do desempenho após a intervenção:

Grupo *Sham*:

- TMT Parte B - redução do escore (em segundos) após a intervenção.
- FV categoria FAS - aumento da pontuação bruta após a intervenção.

Grupo Ativo:

- BVMT - Evocação imediata - aumento da pontuação bruta após a intervenção.
- 5-pontos - aumento no número de acertos após a intervenção.

Tabela 9 - Comparação intragrupo referente ao desempenho pré-intervenção (E1) e pós-intervenção precoce (E2)

	Grupo	Mediana (Q1-Q3)		P*
		E1	E2	
TMT				
Parte A	*Sham*	38 (29-55)	32 (24,5-56)	0,184
	Ativo	52 (34-73)	46 (33,5-74)	0,279
Parte B	*Sham*	97 (83-269)	70 (60-212)	**0,023**
	Ativo	141 (100-209,5)	85 (67-274)	0,352
HVLT				
EI	*Sham*	17,0 (15,0-19,0)	13,0 (12,5-20,5)	0,454
	Ativo	16,0 (14,0-20,5)	17,0 (13,5-21,5)	0,979
ET	*Sham*	4,0 (3,0-6,5)	4,0 (2,5-5,5)	0,690
	Ativo	5,0 (3,5-6,5)	5,0 (3,0-9,0)	0,627
R	*Sham*	10,0 (8,5-11,5)	9,0 (7,0-11,0)	0,210
	Ativo	10,0 (7,5-11,0)	10,0 (9,0-11,0)	0,904
BVMT				
EI	*Sham*	15,0 (12,5-19,5)	18,0 (7,0-24,5)	0,637
	Ativo	15,0 (2,5-19,5)	15,0 (9,5-24,5)	**0,009**
ET	*Sham*	6,0 (2,5-10,0)	8,0 (4,5-9,0)	0,358
	Ativo	6,0 (0,5-9,0)	6,0 (4,0-10,5)	0,060
R	*Sham*	5,0 (5,0-6,0)	6,0 (4,5-6,0)	0,668
	Ativo	5,0 (3,5-6,0)	6,0 (4,5-6,0)	0,140
Grooved				
MD	*Sham*	82,0 (75,0-97,0)	74,0 (67,0-117,0)	0,286
	Ativo	86,5 (73,0-129,0)	84,5 (73,0-115,0)	1,000
MND	*Sham*	90,0 (87,0-124,0)	85,0 (71,0-131,0)	0,722
	Ativo	96,0 (83,0-162,0)	91,0 (78,0-131,0)	0,233
Dígitos				
Ordem direta	*Sham*	5,0 (4,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)	0,366
	Ativo	5,0 (4,0-5,0)	5,0 (4,0-6,0)	0,414
Ordem inversa	*Sham*	4,0 (3,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	0,366
	Ativo	3,0 (3,0-4,0)	3,0 (3,0-4,0)	0,739
FV				
FAS	*Sham*	26,0 (17,5-31,0)	29,0 (24,0-38,0)	**0,032**
	Ativo	23,0 (16,5-28,5)	23,0 (16,5-31,0)	0,309
Categoria animal	*Sham*	15,0 (9,5-16,0)	13,0 (10,0-16,5)	0,623
	Ativo	13,5 (9,2-17,5)	12,0 (8,5-19,0)	0,944
5 Pontos				
Acertos	*Sham*	21,0 (13,0-28,0)	25,0 (19,0-30,0)	0,289
	Ativo	19,0 (12,0-23,5)	23,0 (18,5-25,5)	**0,039**

* Teste estatístico utilizado: Wilcoxon Rank-Sum; os valores de todos os testes estão expressos em mediana (Q1-Q3), sendo que nos testes TMT e *Grooved* esses valores representam os segundos, enquanto que os demais testes estão expressos em pontuação; BVMT: *Brief Visual Memory Test*; EI: Evocação Imediata; ET: Evocação Tardia; HVLT: *Hopkins Verbal Learning Test;* R: Reconhecimento; TMT: *Trail Making Test.*

Em seguida foi investigada a mudança (delta) no tempo de execução do TMT Partes A e B entre as aferições pós-intervenção (E2 e E3) e a medida basal (E1). Essa mudança foi analisada pela criação de uma nova variável que expressou a variação delta (Δ) obtida pela subtração do valor pós-intervenção (E2 ou E3) sobre o valor basal (E1). Valores negativos indicam redução no tempo de execução do teste após a intervenção. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de intervenção (Tabela 10).

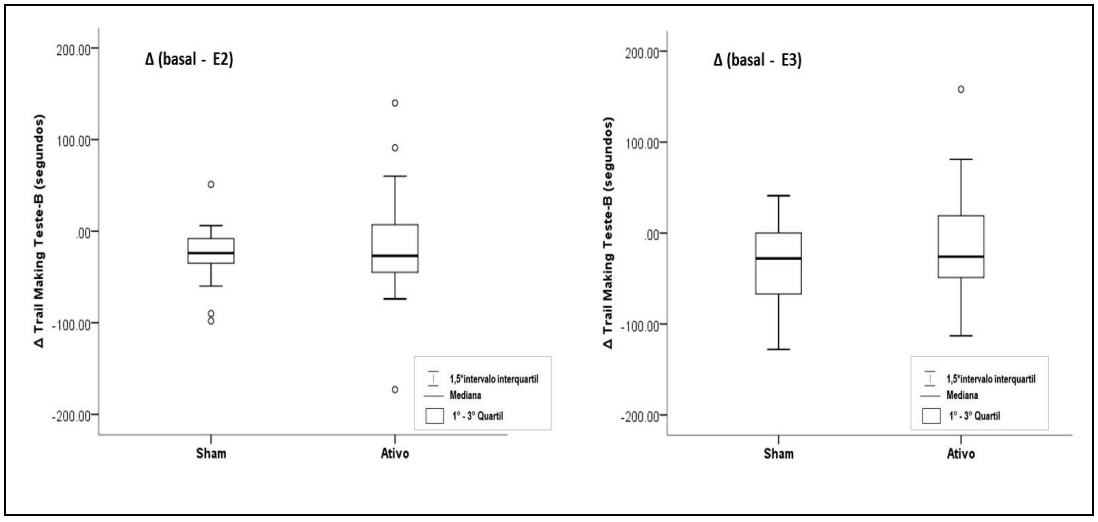
Tabela 10- - Variação delta (Δ) obtida a partir da comparação dos valores aferidos E1 *vs*. E2 ou E3 no TMT Partes A e B

	E1	E2	E3	Δ E2-E1	P*	Δ E3-E1	P#
TMT Parte A							
Sham	38 (29; 55)	32 (24,5; 56)	33 (21,5; 53)	-3 (-11,5; 6,5)	0,536	-11 (-15; 1)	0,457
Ativo	52 (34; 73)	46 (33,5; 74)	40 (33,5; 79,5)	-1 (-5,5; 1)		-4 (-13,5; 3)	
TMT Parte B							
Sham	97 (83; 269)	70 (60; 212)	96 (59,5; 171,5)	-24 (-47,5; -4,0)	0,650	-28 (-78,5; 3,0)	0,451
Ativo	141 (100; 209,5)	85 (67; 274)	161 (73; 223)	-27 (-47,5; 22,5)		-26 (-50,5; 39,5)	

* Teste estatístico utilizado: Mann-Whitney, comparando o Δ E2-E1; # Teste estatístico utilizado: Mann-Whitney, comparando o Δ E3-E1; os valores estão expressos em mediana (Q1; Q3); TMT: T*rail Making Test.*

A variação entre o TMT Parte B basal (E1) e o E2 (pós-intervenção precoce) foi, em mediana, -24,0 (-47,5; -4,0) segundos para o grupo *Sham* e -27,0 (-47,5; 22,5) segundos para o grupo Ativo (P = 0,630). Já a variação do TMT Parte B entre o período basal (E1) e o E3 (pós-intervenção tardio), foi de -28,0 (-78,5; 3,0) segundos e -26,0 (-50,5; 39,5) segundos para os pacientes do grupo *Sham* e Ativo (P = 0,451), respectivamente (Gráfico 3).

Gráfico 3- Representação gráfica do tipo *Boxplot* da variação delta (Δ) observada no TMT Parte B, segundo os grupos de intervenção



Delta (Δ) representa a diferença do tempo aferido em momentos diferentes. Basal - valor obtido no Estudo pré-intervenção (E1); E2 e E3 foram os tempos obtidos nas avaliações pós-intervenção precoce e tardia, respectivamente.

A Tabela 11 reúne os dados de todas as estratégias de comparação utilizadas para comparar o desempenho dos sujeitos no TMT Parte B de ambos os grupos, uma vez que este foi o desfecho primário do presente estudo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos *Sham* e Ativo independentemente do tipo de análise comparativa realizada.

Tabela 11 - Resumo das principais comparações relacionadas à performance dos sujeitos no *Trail Making Test* parte B, segundo os grupos/subgrupos de intervenção

Estratégia de comparação	Grupo/ Subgrupo	Momentos de avaliação			P
Linha de Base *(escore bruto em segundos)*			**E1** ***Mediana (Q1-Q3)***		
	Sham		97 (83-269)		0,660[a]
	Ativo		141 (100-209,5)		
Variação (Δ) em segundos entre: E1 *vs* E2 e E1 *vs* E3			**Δ (E1-E2)** ***Mediana (Q1-Q3)***		
	Sham		-24,0 (-47,5; -4,0)		0,630[a]
	Ativo		-27,0 (-47,5; 22,5)		
			Δ (E1-E3) ***Mediana (Q1-Q3)***		
	Sham		-28,0 (-78,5; -3,0)		0,451[a]
	Ativo		-26,0 (-50,5; -39,5)		
Medidas Repetidas *(escore bruto em segundos)*		**E1**	**E2** ***Mediana (Q1-Q3)***	**E3**	
	Sham	97 (83-269)	70 (60-212)	96 (59,5-171,5)	0,450[b]
	Ativo	141 (100-209,5)	85 (67-274)	161 (73-223)	
Frequência de indivíduos abaixo -1,4 Z escore na linha de base (E1)			**E1** ***N (%)***		
	Sham		7 (53,8)		0,547[c]
	Ativo		11 (64,7)		
Frequência de indivíduos que se mantiveram ou passaram a pontuar acima de -1,4 Z escore após a intervenção (E1 vs E2)			**E1 *versus* E2** ***N (%)***		
	Sham		7 (53,8)		0,785[c]
	Ativo		10 (58,8)		
Medidas repetidas (*escore bruto em segundos*) de acordo com os subgrupos criados a partir do desempenho na linha de base		**E1**	**E2** ***Mediana (Q1-Q3)***	**E3**	
	DA-*Sham*	238,0 (95,5-300,0)	210,0 (63,5-257,0)	171,0 (61,5-255,0)	0,508[b]
	DA-Ativo	225,0 (170,5-300,0)	195,0 (114,2-300,0)	218,0 (140,2-300,0)	
	DN-*Sham*	86.0 (70,5-160,5)	67,5 (55,7-134,5)	87,5 (58,7-122,2)	0,664[b]
	DN-Ativo	112,0 (76,0-160,0)	73,0 (61,0-150,0)	75.0 (69,0-193,0)	

a Teste estatístico utilizado: Mann-Whitney
b Teste estatístico utilizado: ANOVA (interação entre os grupos)
c Teste estatístico utilizado: Qui-quadrado de Pearson
DA: desempenho alterado: escore Z menor ou igual a -1,4 antes da intervenção; DN: desempenho normal: escore Z acima de -1,4 antes da intervenção; E1: pré-intervenção; E2: pós-intervenção precoce; E3: pós-intervenção tardio.

5.3 Avaliação da Excitabilidade Cortical

A AEC incluiu a análise de 4 parâmetros aferidos em ambos os hemisférios cerebrais: LM, PEM supralimiar, IICIC e FIC.

Com relação ao grupo de intervenção, não foram encontradas diferenças significativas nos parâmetros da AEC na linha de base (Tabela 12).

Tabela 12 - Dados da excitabilidade cortical aferidos na linha de base do estudo (E1), segundo o grupo de intervenção

Parâmetro	Grupo de intervenção		P*
	Sham	Ativo	
LM			
Esquerdo	51,25±12,56	49,70±8,24	0,692
Direito	51±14,42	45,87±5,67	0,205
Razão 140/120%			
Esquerdo	2,54±0,89	4,47±4,67	0,171
Direito	3,01±1,90	4,39±7,39	0,537
IICIC			
Esquerdo	1,42±0,98	1,28±0,90	0,695
Direito	1,75±1,78	1,08±0,64	0,177
FIC			
Esquerdo	1,46±0,68	2,42±1,84	0,097
Direito	2,02±1,42	1,92±1,51	0,864

* Teste estatístico utilizado: Teste T de Student para amostras independentes; os valores estão expressos em média ± desvio-padrão; FIC: facilitação intracortical; IICIC: inibição intracortical de intervalo curto; LM: limiar motor de repouso; Razão 140/120% representa a proporção obtida após aferição do potencial evocado motor (PEM) a 120% e 140% do LM.

A comparação entre o hemisfério cerebral direito e esquerdo foi feita na linha de base do estudo (E1). Não foram observadas diferenças significativas nos valores aferidos, segundo os hemisférios cerebrais (Tabela 13).

Tabela 13 - Dados da excitabilidade cortical aferidos na linha de base do estudo (E1), segundo o hemisfério cerebral

Parâmetro	Hemisfério cerebral		P*
	Esquerdo	Direito	
LM	49,44±9,56	47,74±10,5	0,164
Razão 140/120%	3,73±3,83	3,75±5,78	0,990
IICIC	1,37±0,93	1,28±1,20	0,722
FIC	1,97±1,50	1,89±1,41	0,834

* Teste estatístico utilizado: Teste T de Student para amostras pareadas; os valores estão expressos em média ± desvio-padrão; FIC: facilitação intracortical; IICIC: inibição intracortical de intervalo curto; LM: limiar motor de repouso; Razão 140/120% representa a proporção obtida após aferição do potencial evocado motor (PEM) a 120% e 140% do LM.

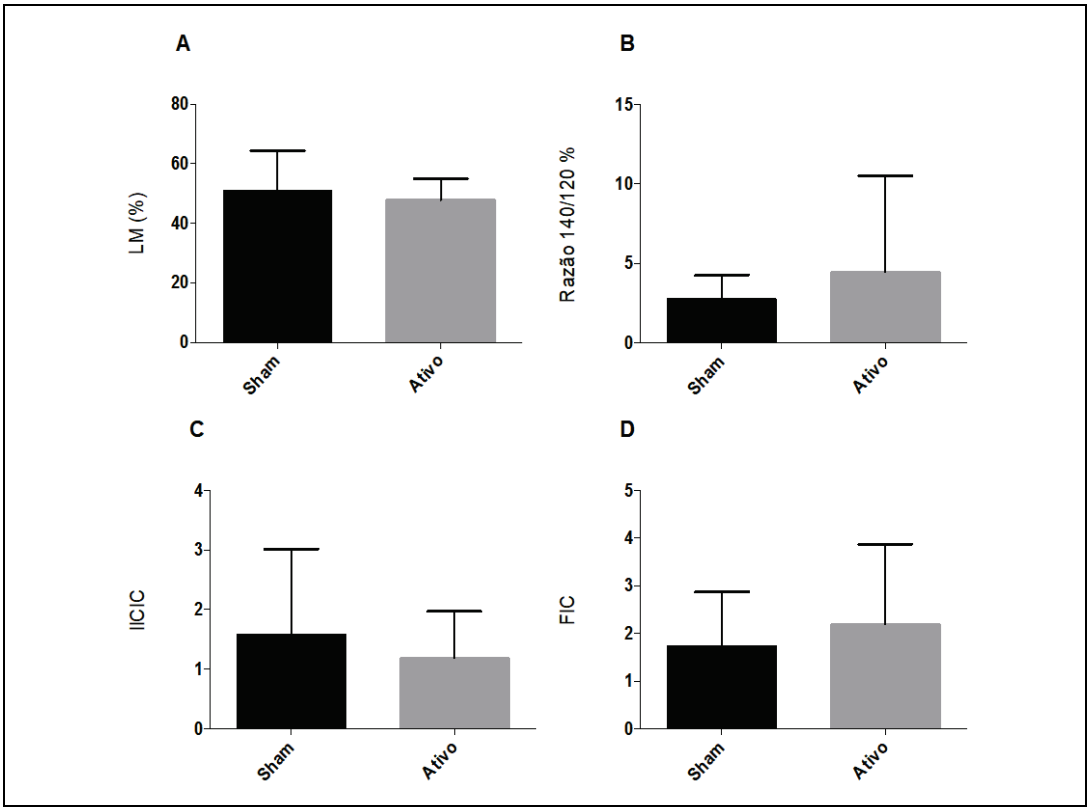
Assim, uma análise de dados agregados (agrupados) foi realizada, na qual as informações aferidas de ambos os hemisférios cerebrais (esquerdo e direito) foram incluídas (30 indivíduos, 60 hemisférios). Três hemisférios cerebrais não puderam ser avaliados pelos seguintes motivos: um indivíduo havia sofrido amputação traumática do membro superior direito, não sendo possível realizar a AEC do hemisfério esquerdo, enquanto que outros dois participantes não puderam realizar a AEC do hemisfério direito por motivos diferentes (plexopatia traumática do membro superior esquerdo e fratura de úmero esquerdo com lesão de nervo periférico ipsilateral). Desta forma, os dados de 57 hemisférios cerebrais foram analisados (Tabela 14). Não foi observada nenhuma diferença significativa entre os 24 hemisférios do grupo *Sham* e os 33 hemisférios alocados no grupo Ativo na linha de base do estudo (Gráfico 4).

Tabela 14 - Dados agrupados dos parâmetros da excitabilidade cortical de todos os hemisférios cerebrais aferidos na linha de base (E1), assim como segundo o grupo de intervenção

Parâmetro	Média (± desvio padrão)			P*
	N=57	*Sham* (N=24)	Ativo (N=33)	
LM	49,22±10,23	51,12±13,22	47,84±7,27	0,236
Razão 140/120%	3,73±4,74	2,77±1,47	4,43±6,04	0,196
IICIC	1,35±1,10	1,58±1,42	1,18±0,78	0,177
FIC	2,00±1,48	1,74±1,12	2,18±1,68	0,271

* Teste estatístico utilizado: Teste T de Student para amostras independentes; os valores estão expressos em média ± desvio-padrão; FIC: facilitação intracortical; IICIC: inibição intracortical de intervalo curto; LM: limiar motor de repouso; Razão 140/120% representa a proporção obtida após aferição do potencial evocado motor (PEM) a 120% e 140% do LM.

Gráfico 4 - Medidas agrupadas da avaliação da excitabilidade cortical com relação aos grupos *Sham* e Ativo na linha de base do estudo



Os valores estão expressos em mediana e erro padrão. FIC: facilitação intracortical; IICIC: inibição intracortical de intervalo curto; LM: Limiar motor de repouso. A avaliação da excitabilidade cortical na linha de base (E1) com dados agrupados (total de 57 hemisférios cerebrais analisados) não revelou diferença significativa entre o grupo *Sham* (coluna preta) e o grupo Ativo (coluna cinza) com relação ao: A - LM (P=0,236), B - Razão 140/120% (P=0,196), C - IICIC (P=0,177) e D - FIC (P=0,271). O LM está expresso em percentual (%) da potência máxima da máquina de EMT.

Foi realizada uma análise comparativa dos valores agrupados obtidos na amostra do presente estudo com a curva de normalidade publicada por Cueva *et al*.[145]. Pode-se observar que os parâmetros analisados revelaram valores médios muito próximos (LM e FIC) ou acima (Razão 140/120% e IICIC) do limite superior dos intervalos de confiança de 95% aferidos em indivíduos saudáveis. Após categorização dos valores aferidos nos 57 hemisférios cerebrais da presente amostra em baixo, normal e alto, verificou-se que a frequência de valores dentro da categoria normal foi baixa: apenas 7% para LM, 26% para Razão 140/120%, 11% para IICIC e 12% para FIC (Tabela 15).

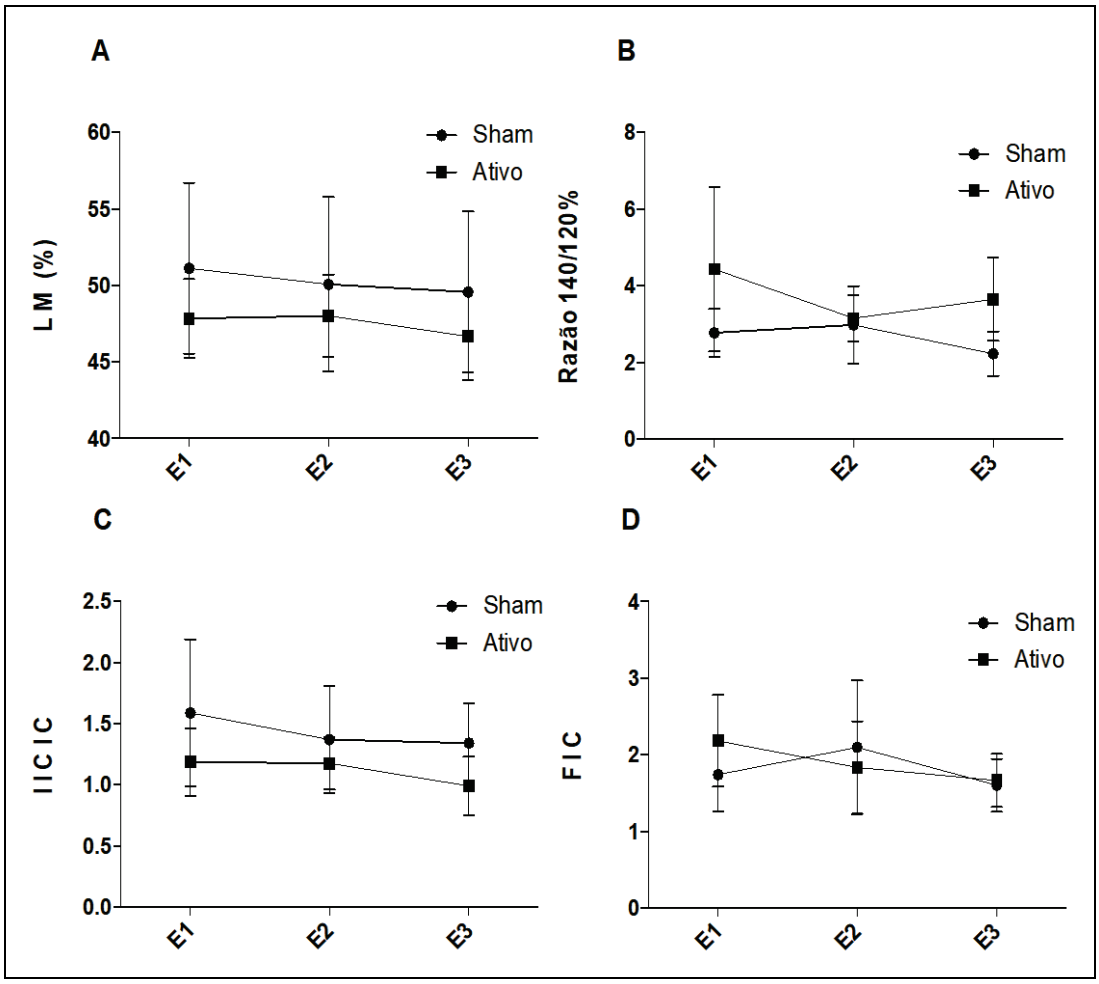
Tabela 15 - Comparação dos parâmetros da excitabilidade cortical do presente estudo com a curva de normalidade

Parâmetro	Presente estudo N=57	Curva de normalidade (IC 95%)#	Classificação dos hemisférios cerebrais na linha de base N (%)		
			Baixo	Normal	Alto
LM	49,22±10,23	46,3-49,8	25 (44%)	4 (7%)	28 (49%)
Razão 140/120%	3,73±4,74	2,4-3,3	28 (49%)	15 (26%)	14 (25%)
IICIC	1,35±1,10	0,4-0,6	8 (14%)	6 (11%)	43 (75%)
FIC	2,00±1,48	1,5-2,0	19 (33%)	7 (12%)	31 (55%)

A curva de normalidade se refere a Cueva *et al*.[145]; a categorização em Baixo, Normal e Alto foi feita com base no intervalo de confiança (IC) a 95%; FIC: facilitação intracortical; IICIC: inibição intracortical de intervalo curto; LM: limiar motor de repouso.

Na análise de medidas repetidas, não foi possível observar diferenças significativas nas medidas agrupadas dos parâmetros da AEC (interação entre tempo x grupo) ao longo dos três momentos de medição das variáveis (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Medidas agrupadas repetidas da avaliação da excitabilidade cortical com relação aos grupos de intervenção nos 3 momentos distintos de aferição das variáveis



E1: Aferição pré-intervenção; E2: Aferição precoce pós-EMTr; E3: Aferição tardia pós-EMTr; FIC: facilitação intracortical; IICIC: inibição intracortical de intervalo curto; LM: Limiar motor de repouso. O LM está expresso em percentual (%) da potência máxima da máquina de EMT. Não houve interação significativa tempo x grupos em nenhum dos parâmetros de excitabilidade cortical aferido segundo os grupos de intervenção: A - LM (P=0,476); B - Razão 140/120% (P=0,549); C - IICIC (P=0,264) e D - FIC (P=0,452).

5.4 Análise de Correlações

Para testar a hipótese de que o desempenho neuropsicológico na linha de base do estudo poderia estar correlacionado a algum processo facilitatório ou inibitório do córtex cerebral avaliado antes da intervenção, foi realizada uma análise de correlação entre as pontuações brutas dos testes neuropsicológicos e os parâmetros de excitabilidade cortical mensurados no momento E1 do experimento (Tabela 16).

Tabela 16 - Correlação entre os parâmetros da AEC e o desempenho nos testes neuropsicológicos na linha de base do estudo

Teste Neuropsicológico	LM		Razão 140/120%		IICIC		FIC	
	rho	P*	rho	P*	rho	P*	rho	P*
TMT								
Parte A	-0,042	0,757	+0,273	**0,040**	+0,247	0,064	+0,157	0,244
Parte B	-0,125	0,354	+0,110	0,415	+0,074	0,585	+0,149	0,267
HVLT								
Evocação imediata	-0,155	0,251	-0,074	0,583	+0,086	0,524	-0,021	0,875
Evocação tardia	-0,107	0,430	+0,031	0,821	+0,154	0,253	+0,033	0,809
Reconhecimento	-0,230	0,086	-0,283	**0,033**	-0,089	0,511	-0,221	0,098
BVMT								
Evocação imediata	-0,293	**0,027**	-0,152	0,259	-0,002	0,987	-0,036	0,789
Evocação tardia	-0,192	0,153	-0,138	0,305	-0,017	0,897	-0,077	0,570
Reconhecimento	+0,020	0,883	-0,395	**0,002**	-0,002	0,990	-0,105	0,436
Grooved								
Mão dominante	-0,065	0,661	+0,207	0,158	+0,105	0,478	+0,373	**0,009**
Mão não-dominante	-0,105	0,463	+0,043	0,766	-0,027	0,853	+0,057	0,689
Dígitos								
Ordem Direta	-0,146	0,279	-0,192	0,153	-0,250	0,061	-0,185	0,168
Ordem Inversa	-0,242	0,070	-0,125	0,356	-0,309	**0,020**	-0,104	0,441
FV								
Animais	-0,246	0,070	-0,122	0,375	-0,264	0,051	-0,071	0,607
FAS	-0,261	0,050	-0,255	0,055	-0,340	**0,010**	-0,289	**0,029**
5-Pontos	-0,020	0,882	-0,090	0,506	-0,153	0,257	-0,372	**0,004**

* Coeficiente de correlação de Spearman; BVMT: *Brief Visual Memory Test;* FIC: facilitação intracortical; FV: fluência verbal; FAS: categoria letras*;* HVLT: *Hopkins Verbal Learning Test;* IICIC: inibição intracortical de intervalo curto; LM: limiar motor de repouso; TMT: *Trail Making Test.*

Apenas correlações fracas foram detectadas, sendo muitas delas não significativas. Destacam-se as seguintes correlações significativas (P<0,05):

a) LM esteve correlacionado com BVMT - Evocação imediata (rho=-0,293).
b) PEM supralimiar (Razão 140/120%) se correlacionou com TMT Parte A, HVLT - Reconhecimento e BVMT - Reconhecimento, com valores de rho de +0,273; -0,283 e -0,395, respectivamente.
c) IICIC se correlacionou com Dígitos - ordem inversa (rho=-0,309) e Fluência Verbal fonêmica- FAS (rho=-0,340).
d) FIC se correlacionou com *Grooved* - mão dominante (rho=+0,373), Fluência Verbal fonêmica - FAS (rho=-0,289) e 5-Pontos (rho=-0,372).

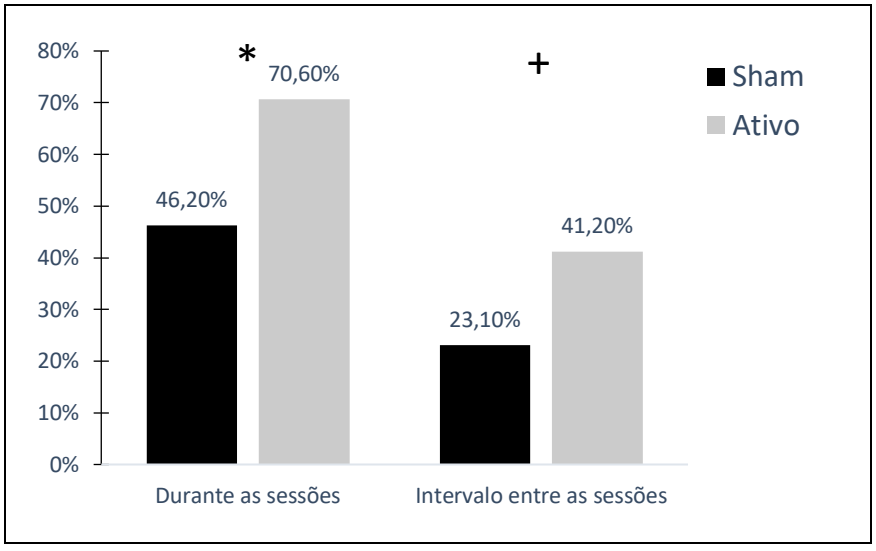
5.5 Controle de Cegamento

A análise de concordância com o kappa de Cohen foi feita para avaliar a efetividade do cegamento. Ao término da 10ª sessão de EMTr, dos 30 pacientes que completaram o protocolo, apenas 5 declararam que haviam sido incluídos no grupo *Sham*, o que representa 16,7% do total de participantes. A opinião do paciente quanto ao seu grupo de alocação esteve correta em 20 casos (66,6%). O coeficiente kappa de Cohen apresentou um valor de 0,268, o que indica baixa concordância e, portanto, um indicador positivo de integridade do cegamento.

5.6 Segurança e Tolerabilidade da EMTr

A EMTr a 10Hz com 110% do LM foi segura e bem tolerada. Os participantes foram questionados em todas as sessões sobre a ocorrência de eventos adversos. Estes foram categorizados quanto a sua gravidade (leves ou graves) e momento em que ocorreu (se durante as sessões ou no intervalo entre elas). Não houve nenhum evento adverso grave. Com relação à ocorrência de eventos adversos leves, observou-se que os mesmos foram mais frequentes no grupo Ativo, tanto durante (70,6 *vs* 46,2%; P=0,176) quanto no intervalo entre as sessões de EMTr (41,2 *vs* 23,1%; P=0,297), embora nenhuma das diferenças observadas tenha sido estatisticamente significativa (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Frequência de eventos adversos leves, conforme os grupos de intervenção



Teste Qui-quadrado de Pearson para comparação de proporções dos eventos adversos durante as sessões (*P=0,176) ou no intervalo das sessões de EMTr (+P= 0,297).

6 DISCUSSÃO

6.1 Principais Achados - Os Efeitos Cognitivos da EMTr

Este ensaio clínico avaliou a eficácia e segurança da EMTr de alta frequência (10Hz) aplicada durante 10 sessões sobre o CPFDL esquerdo para reabilitação cognitiva de 30 vítimas de TCE grave com LAD e que foram randomizados em dois grupos: *Sham* e Ativo. Não houve melhora de funções executivas e atenção dos pacientes do grupo Ativo em comparação ao grupo *Sham*, o que não confirmou as nossas hipóteses principais. Não foi observado declínio cognitivo ao longo do estudo em nenhum dos testes avaliados, independente do grupo. O presente estudo é o primeiro ensaio clínico randomizado (ECR) controlado que avaliou os efeitos cognitivos da EMTr em pacientes com LAD crônica pura, além de detalhado estudo da excitabilidade cortical antes e após a intervenção.

Não há dúvidas sobre o profundo impacto negativo que a LAD causa em suas vítimas. Os transtornos cognitivos causados pelo TCE afetam a capacidade laborativa, relacionamento interpessoal e, portanto, as atividades da vida diária, resultando em um marcante custo pessoal e econômico difícil de ser adequadamente mensurado. A reabilitação dos transtornos neuropsicológicos das funções cognitivas, incluindo afasia, heminegligência, amnesia, apraxia, disfunções executivas e transtornos da atenção, acalculia, são definidos como “reabilitação cognitiva” e representa uma área do

conhecimento em franca expansão e muitos são os fatores que determinam o sucesso dessas terapias[218]. A magnitude da recuperação cognitiva espontânea, que ocorre principalmente nos primeiros 12 meses após a lesão encefálica, apresenta grande heterogeneidade nas vítimas de TCE. Tratar um transtorno altamente incapacitante, como os distúrbios cognitivos, de forma passiva certamente não deve ser o padrão de tratamento adotado, o que implica na busca ativa de métodos terapêuticos capazes de promover a efetiva reabilitação cognitiva. A TRC já está bem estabelecida como um tratamento importante e que deve ser empregado nas vítimas de LAD com transtorno cognitivo. Em 2005, Cicerone *et al.*[106] revisaram as publicações disponíveis a respeito de reabilitação cognitiva em TCE e doença cerebrovascular e demonstraram que a TRC produziu melhores resultados do que o pseudotratamento, tratamento psicossocial ou estratégias alternativas de intervenção cognitiva em 64% das comparações feitas nos estudos analisados. Anos depois, o respeitado *Institute of Medicine* publicou um relatório contendo uma extensa análise das evidências científicas a respeito das TRCs no TCE, corroborando a importância destas como uma parte importante da reabilitação multidisciplinar das vítimas[107]. Recentemente, um conjunto de terapias inovadoras vem ganhando espaço na comunidade científica no tratamento dos transtornos cognitivos no TCE: as técnicas de EENI, dentre elas, a EMTr[26,115,157,204,219]. Além de confirmar o princípio de que uma região cerebral estimulada faz parte de um complexo circuito neuronal envolvido no desempenho de uma determinada tarefa avaliada, a EMTr ainda oferece a perspectiva de ser um valioso método no

arsenal terapêutico da reabilitação cognitiva, apesar da escassez de estudos prospectivos randomizados de boa qualidade avaliando a segurança e eficácia destas técnicas especificamente no contexto do TCE.

No presente estudo, o desfecho principal foi o desempenho dos pacientes no TMT Parte B. Não foi encontrado efeito significativo (interação tempo x grupo) da EMTr tanto na avaliação pós-intervenção precoce (E2) quanto na tardia (E3). Na análise de medidas repetidas, observou-se um efeito precoce de melhora do desempenho em ambos os grupos, com uma redução de aproximadamente 40% (de 141 no E1 para 85 segundos no E2) no tempo mediano de execução do teste nos pacientes do grupo Ativo e de 28% no grupo *Sham* (de 97 para 70 segundos), sendo essa diferença apenas significativa na avaliação intra-indivíduo do grupo *Sham*, embora não tenha havido interação significativa entre os grupos. Na comparação entre as avaliações precoce (E2) e tardia (E3) após a intervenção, pode-se observar uma piora no desempenho em ambos os grupos: aumento no tempo mediano de 85 para 161 e de 70 para 96 segundos nos grupos Ativo e *Sham*, respectivamente. A análise da variável delta (Δ), criada pela subtração do tempo aferido em E2 pelo de E1 assim como de E3 pelo de E1, também não revelou diferença entre os grupos em ambas as comparações. Com o objetivo de explorar um possível comportamento distinto da performance no TMT Parte B entre pacientes com DN ou DA na linha de base do estudo, foram criados quatro subgrupos para esta finalidade: 1- DA-*Sham*, 2- DA-Ativo, 3- DN-*Sham* e 4- DN-Ativo. Demonstrou-se um comportamento semelhante de redução no tempo de execução no teste no momento E2 (em relação ao E1) seguido de

piora do desempenho no momento E3 (em relação a E2), sendo este achado comparável entre os subgrupos.

Em consonância com os resultados obtidos no TMT Parte B, a avaliação do desempenho no TMT Parte A, que avalia principalmente a atenção sustentada, observou-se também a ausência de interação tempo x grupo. Pode-se demonstrar uma redução no tempo de execução do teste na avaliação precoce após a intervenção (E2) em ambos os grupos, mas sem diferença significativa. Os indivíduos do grupo Ativo reduziram o tempo mediano de execução da tarefa em 12% (de 52 para 46 segundos) enquanto que no grupo *Sham* foi observada uma performance 16% mais rápida, partindo de 38 para 32 segundos, apesar dessas variações não terem sido significativas. Quando foram comparadas as performances obtidas em E2 e E3, pode-se observar uma discreta diferença no comportamento entre os grupos: o grupo Ativo apresentou uma redução adicional na avaliação tardia de 9% (de 46 para 40 segundos) enquanto que o grupo *Sham* permaneceu estável (32 *vs* 33 segundos no E3), sendo ambas as oscilações também não significativas.

Da mesma forma que se observou ausência de interação entre os grupos Ativo e *Sham* nas funções executivas e atenção, verificou-se um padrão semelhante nos outros domínios cognitivos avaliados. Na análise de variância (ANOVA) dos escores brutos nos testes neuropsicológicos aplicados, não foi observada interação tempo x grupo em nenhum dos instrumentos aplicados. De maneira geral, quando foram realizadas comparações intragrupo (fator tempo) com os escores obtidos em E1 e E2, boa parte das análises não demonstrou diferença significativa. Foi possível

observar algumas exceções, estando todas essas associadas com melhora do desempenho após a intervenção: no grupo *Sham* detectou-se diferenças nos testes TMT Parte B e Fluência Verbal fonêmica (FAS) enquanto que no grupo Ativo foi observada uma mudança significativa nos testes BVMT (evocação imediata) e 5-Pontos. Assim, não foi detectado um padrão de domínio cognitivo especificamente beneficiado pela intervenção do estudo. Os resultados principais do presente trabalho não fogem do *status quo*, como pode ser constatado com as evidências científicas atuais. Uma extensa revisão sistemática da literatura em 2010 sobre os efeitos cognitivos da EMTr demonstrou que, dos 30 trabalhos revisados (sendo 18 estudos *Sham* controlados), apenas sete demonstraram melhora seletiva a favor do grupo Ativo, em comparação à estimulação *Sham*. Quando analisados especificamente as funções executivas e memória operacional, 10 artigos demonstraram ausência de efeito significativo, contra apenas dois estudos com resultados positivos[220]. Em recente revisão feita por Birba *et al*.[221], em 2017, os estudos que investigaram o uso de técnicas de EENI para pacientes com transtornos cognitivos leves reportaram resultados mistos e até mesmo nulos, possivelmente relacionados aos diferentes protocolos neuropsicológicos aplicados, desenho do estudo e pequeno tamanho das amostras, o que levanta dúvidas sobre a robustez da EMTr como técnica capaz de promover reabilitação cognitiva no TCE. Em 2014, Lefaucher *et al*.[39] publicaram diretrizes baseadas nas evidências atuais a respeito do uso da EMTr para uma infinidade de doenças neuropsiquiátricas e constataram que, à luz dos estudos realizados em pacientes com doença de Alzheimer

objetivando reabilitação cognitiva, não havia dados suficientes para definir uma recomendação, além de reforçar a necessidade de estudos adicionais neste tema. Vale ressaltar que essa mesma revisão não incluiu o TCE, uma condição sabidamente relacionada a graves transtornos cognitivos e de elevado impacto socioeconômico mundial, o que só reforça a importância de estudos prospectivos nesta população.

Algumas peculiaridades observadas no presente estudo merecem destaque, uma vez que podem ajudar a entender a ausência de efeito terapêutico cognitivo demonstrado. Todos os participantes foram vítimas de TCE grave (escala de coma de Glasgow da admissão hospitalar na fase aguda com medianas de 3 e 4 nos grupos *Sham* e Ativo, respectivamente) e com alta prevalência de transtornos cognitivos na linha de base do estudo, com mais de 60% de indivíduos com comprometimento moderado ou grave antes da intervenção. A magnitude da lesão encefálica pode ter limitado o efeito terapêutico da EMTr, e estudos adicionais em vítimas de TCE de menor gravidade poderão evidenciar efeitos benéficos significativos.

6.2 Desempenho Cognitivo na Linha de Base do Estudo

Os déficits cognitivos são capazes de causar perda de funcionalidade e dependência do indivíduo, uma vez que afetam as habilidades necessárias para realizar as atividades básicas em casa ou no trabalho. Estudos epidemiológicos em vítimas de TCE moderado ou grave apontam que os transtornos cognitivos são a principal causa de sequela neurológica, acometendo até 43% dessas vítimas na fase crônica[90].

No presente estudo, a comparação do desempenho dos pacientes na avaliação neuropsicológica pré-intervenção (E1) com indivíduos saudáveis da população brasileira (levando-se em consideração a idade, gênero e o nível de escolaridade) mostrou uma marcante frequência de indivíduos com DA, variando de 10% a 66,6% dos pacientes a depender do teste aplicado. Os domínios cognitivos mais afetados na população deste estudo foram as funções executivas, atenção e a memória episódica verbal, com mais de 60% dos pacientes apresentando DA nos testes TMT Parte B e HVLT (evocação imediata). Estes achados estão em consonância com os descritos por outros autores que estudaram as vítimas de TCE[89,177]. Zaninotto *et al*.[102] publicaram casuística com 18 pacientes com LAD crônica e reportaram resultados comparáveis a este estudo na avaliação da fluência verbal. Em 2017, o mesmo grupo publicou os dados de 40 pacientes e reportaram desempenho ligeiramente superior nos testes de Dígitos e *Grooved*[103]. Outra série de casos com 18 pacientes com LAD crônica revelou a presença de 50% de déficits moderados a graves no aprendizado e retenção de novas informações, o que é comparável aos dados descritos neste trabalho. Em contrapartida, a disfunção executiva esteve presente em pouco menos de 40% dos pacientes, ou seja, em uma frequência inferior à observada na presente casuística[222].

Apesar de ser um estudo randomizado, o tamanho amostral pequeno pode resultar em grupos desbalanceados. Neste trabalho, o tempo mediano aferido no TMT Parte B do grupo *Sham* foi 31% menor do que no grupo Ativo (97 *vs* 141 segundos, P=0,660) e no TMT Parte A, os participantes do

grupo *Sham* tiveram o tempo mediano 27% menor do que o grupo Ativo (38 *vs.* 52 segundos, P=0,111), o que denota melhor desempenho cognitivo para este teste no grupo *Sham*. Além disso, quando se verificou todas as 16 comparações dos escores medianos da avaliação neuropsicológica na linha de base, constatou-se que em 10 delas o grupo *Sham* obteve melhor desempenho do que o grupo Ativo, em cinco o desempenho foi igual e em apenas uma delas (HVLT - evocação tardia) o grupo Ativo foi superior ao grupo *Sham*. Assim, apesar de nenhuma dessas comparações ter sido estatisticamente significativa, é possível que os pacientes incluídos no grupo Ativo tenham tido um comprometimento cognitivo mais grave, fato esse que merece destaque e deve ser levado em consideração na interpretação dos resultados aqui apresentados.

6.3 Alterações da Excitabilidade Cortical na LAD Crônica

A avaliação da excitabilidade cortical por meio de pulsos simples e pareados foi um diferencial deste trabalho, uma vez que não há dados na literatura a respeito do comportamento neurofisiológico a nível do córtex motor em vítimas de LAD crônica associada a uma detalhada análise de desempenho do ponto de vista cognitivo. Quando comparados à curva de normalidade publicado por Cueva *et al.*[145], pode-se observar uma elevada frequência de hemisférios cerebrais alterados em relação a controles saudáveis, tanto para valores superiores quanto inferiores ao intervalo de confiança (IC) de 95%. Em outras palavras, valores normais para o LM foram observados em apenas 7% dos hemisférios estudados, assim como

em 26% para o PEM supralimiar (razão 140/120% do PEM), em 12% para FIC e em 11% para IICIC. Nesta última variável, 75% dos valores foram classificados como “alto”, o que sugere que essa evidente predominância de valores acima do IC 95% esteja relacionado a alterações de processos inibitórios mediados pelos circuitos gabaérgicos, possivelmente predominantes na fase crônica da LAD[26]. De forma semelhante, alterações da IICIC já foram descritas em outras condições neuropsiquiátricas[144,223-225].

Especificamente em TCE, há uma escassez de dados disponíveis a respeito das alterações intracorticais encontradas nesta população. Além disso, a grande heterogeneidade dos protocolos de avaliação da excitabilidade cortical dificulta a comparação com o presente estudo. Nos poucos estudos encontrados a respeito do tópico, alterações neurofisiológicas nos processos de inibição e facilitação do córtex motor de vítimas de TCE leve têm sido demonstradas. O período silente (PS), um parâmetro que reflete mecanismos intracorticais inibitórios, esteve prolongado em atletas com histórico de múltiplas concussões[226,227]. Chistyakov *et al*.[228] reportaram em 2001 achado semelhante referente ao PS, além de elevação do PEM em vítimas de TCE leve e moderado após 2 semanas do traumatismo. Estes mesmos autores já haviam descrito em 1998 que as vítimas de TCE leve, também avaliadas após 2 semanas da lesão, apresentaram LM e variabilidade do PEM significativamente maior do que controles normais[174]. Mais recentemente, Miller *et al*.[229] reportaram uma série de casos com 15 adultos que haviam sofrido TCE leve, tendo detectado como única alteração da excitabilidade cortical, o prolongamento do PS nas vítimas de traumatismo. Já em TCE grave, foram

identificadas quatro séries de caso, todas elas com menos de 20 pacientes com LAD, que reportaram dados heterogêneos a respeito das alterações reveladas pelo estudo neurofisiológico[149,176,177,230]. O LM foi descrito em todos os estudos e esteve significativamente aumentado nas vítimas em apenas um deles[177]. A amplitude do PEM, também descrita nos quatro trabalhos, foi semelhante entre os pacientes com LAD e controles saudáveis, sendo apenas descrita como única diferença significativa o componente calculado pela área abaixo da curva do PEM no estudo publicado por Bernabeu *et al.*[177]. Já a IICIC, identificada como alterada nos pacientes de LAD no presente trabalho, foi descrita apenas na casuística de Fujiki *et al*.[176], que não identificou diferença entre os grupos LAD e controles saudáveis. Outros parâmetros alterados na população de LAD foram reportados: inibição transcalosa, uma medida indireta de integridade das vias de associação que cruzam o corpo caloso, e a inibição aferente de curta latência foram descritas uma única vez pelos respectivos estudos publicados por Takeuchi *et al*.[230] e Fujiki *et al.*[176]. De uma forma geral, o processo fisiopatológico predominante na fase crônica da LAD é a inibição mediada pelo excesso de GABA[26], sendo este achado confirmado no presente estudo, que detectou elevação da IICIC, um reconhecido marcador das vias gabaérgicas, em 75% dos participantes. Diante das crescentes evidências, as alterações da inibição intracortical têm sido apontadas como um dos principais alvos terapêuticos das diferentes técnicas de neuromodulação aplicadas nas vítimas de TCE, no sentido de promover plasticidade compensatória e de inibir os processos mal-adaptativos[115].

6.4 Análise de Correlação entre a Excitabilidade Cortical e o Desempenho Cognitivo

Com o intuito de investigar possíveis associações entre o desempenho cognitivo e parâmetros da excitabilidade cortical na linha de base do estudo, foi realizada uma análise exploratória para verificar se a performance nos testes neuropsicológicos poderia estar de alguma forma relacionada aos quatro parâmetros da excitabilidade cortical aferidos neste trabalho. De modo geral, foram encontradas poucas correlações significativas, sendo todas elas fracas, variando entre -0,395 a +0,373. Assim, não foi possível estabelecer uma nítida correlação entre o desempenho em um teste cognitivo específico e o estudo neurofisiológico. Vale ressaltar que os parâmetros da excitabilidade cortical aferidos analisam especificamente o córtex motor primário e suas vias de projeção, enquanto que sabidamente os processos cognitivos dependem de uma complexa circuitaria, conectando regiões encefálicas anatômica e funcionalmente distintas. Uma outra forma de correlacionar alterações da excitabilidade cortical e cognitivas seria a partir da combinação da EMT com o eletroencefalograma (EEG), permitindo uma forma direta e não-invasiva de estudar a reatividade cortical e conectividade em condições fisiológicas e patológicas, não obrigatoriamente relacionadas ao córtex motor. Dentro deste contexto, foi demonstrado que pacientes com alterações cognitivas decorrentes da doença de Alzheimer ou de transtorno cognitivo leve apresentavam redução da amplitude do pico P30 no EEG após estímulo com EMT[231]. Por fim, não foram encontrados dados na literatura médica comparando os clássicos parâmetros da excitabilidade cortical com

alterações cognitivas, o que não permitiu a comparação com os resultados do presente estudo. Certamente, estudos desenhados para esta finalidade, com uma amostra maior e uma avaliação mais pormenorizada de parâmetros de excitabilidade cortical, poderão ajudar a compreender os processos neurofisiológicos envolvidos.

6.5 Segurança e Tolerabilidade

Desde o início do uso clínico da EMTr no final do século XX, questões relacionadas à segurança do método sempre ganharam destaque durante o processo de ampliação das indicações da EMTr. Pelo potencial risco de indução de crises convulsivas da EMT, e considerando que o TCE pode induzir cronicamente elevação da excitabilidade neuronal e, consequentemente, o risco de crises[232], a EMTr para reabilitação neurológica de vítimas de lesão encefálica traumática foi considerada uma contraindicação relativa[127]. Somente a partir do último consenso de segurança e aplicação da EMTr (em 2009) algumas experiências envolvendo vítimas de TCE têm sido publicadas com maior frequência, sendo em sua grande maioria, relatos de caso ou pequenas séries de caso geralmente agrupando condições bastante heterogêneas do TCE, desde a aplicação em casos leves com síndrome pós-concussional, heminegligência, zumbido, depressão, alucinações auditivas e cefaleia, até em vítimas graves, com estado vegetativo ou mínimo de consciência[163,178-187].

A EMTr de alta frequência se mostrou um método de neuromodulação não-invasiva seguro e bem tolerado pelos pacientes do presente estudo. Não foi observado evento adverso grave. Com relação aos eventos adversos leves,

estes foram mais comuns no grupo Ativo e durante as sessões de EMTr, sendo reportado a ocorrência em pouco mais de 70% dos participantes. A maior parte destes eventos foi cefaleia, desconforto e dor no local do posicionamento da bobina (região frontal esquerda). Apesar da alta frequência, nenhum dos participantes referiu persistência da queixa por mais de 24 horas ou necessidade do uso de analgésicos. De fato, a incidência de eventos adversos leves nesta casuística (70,6%) foi maior do que a descrita na maioria dos estudos revisados por Machii *et al*.[166], que verificaram ampla variação na incidência de cefaleia (3,6% a 66,7% dos casos). A incidência de cefaleia no tratamento *Sham* do presente estudo (46%) também foi maior do que aquela reportada na mesma revisão, que verificou uma incidência de 15%[166]. Essa diferença pode se dever aos diferentes métodos adotados por cada autor para aferir a incidência desses eventos, além da frequente subnotificação das queixas discretas e aparentemente sem relevância clínica. No presente estudo, os pacientes eram questionados diariamente a respeito da ocorrência de sintomas, o que pode explicar, em parte, essa diferença. Além disso, apenas os efeitos adversos graves parecem ser notificados regularmente pelos diversos estudos reportados.

Assim, considerando que a frequência de eventos adversos leves no presente estudo foi similar ou apenas discretamente maior do que a relatada na literatura médica, a ausência de eventos adversos graves ou deterioração significativa em nenhum dos testes neuropsicológicos aplicados, acredita-se que a EMTr de alta frequência no CPFDL é segura e bem tolerada em pacientes com LAD crônica, corroborando a segurança da técnica[128,166].

6.6 Porque Selecionar Pacientes na Fase Crônica do TCE?

Dois aspectos importantes foram considerados no estabelecimento deste critério: os processos fisiopatológicos observados no TCE em função do tempo e a evolução cognitiva destes doentes observada em estudos clínicos longitudinais.

Primeiramente, os primeiros 12 meses após o TCE são marcados por grandes e heterogêneos eventos a nível celular e molecular no sistema nervoso central. Os processos de resolução do edema cerebral, inflamação, neuroplasticidade e remielinização são bastante evidentes nos primeiros 3 meses e, apesar da duração destes mecanismos restaurativos ser desconhecida, acredita-se que estabilizem na fase crônica do TCE[233].

Sob uma perspectiva neuropsicológica, os primeiros meses que sucedem o TCE grave são caracterizados por significativas mudanças no desempenho cognitivo. De maneira geral, há uma progressiva melhora da performance nos mais variados testes neuropsicológicos aplicados, que ocorre espontaneamente ou de forma mais exuberante quando associada às TRCs[102-105]. No que diz respeito ao tempo, esta recuperação é marcante nos primeiros meses e atinge um platô ao término do 1º ano após o TCE[91,234].

Assim, com o objetivo de minimizar a influência dos intensos processos neurorregenerativos e de restauração típicos das fases aguda e subaguda do TCE, bem como das frequentes melhorias em termos cognitivos, optou-se em selecionar pacientes com mais de 1 ano de TCE. Além disso, acredita-se que os ganhos de performance cognitiva observados após o 1º ano do TCE sejam muito mais dependentes de novos

aprendizados e desenvolvimentos de estratégias compensatórias[235], o que ia ao encontro da concepção do presente estudo.

6.7 A escolha do Protocolo de EMTr

As funções executivas envolvem habilidades e processos que são fundamentais no dia a dia das pessoas. Os distúrbios deste importante domínio cognitivo determinam um gigantesco impacto negativo na funcionalidade dos pacientes, sendo considerado um dos mais graves e incapacitantes transtornos cognitivos. Em pacientes com LAD, o comprometimento das funções executivas parece interferir no desempenho de todas as capacidades cognitivas: velocidade, eficiência e integração dos processos mentais[236]. Assim, foi eleita esta função cognitiva como o principal alvo da nossa intervenção. Posto isso, o protocolo da EMTr foi desenhado para esta finalidade e levou em consideração tanto os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na disfunção executiva quanto as experiências positivas descritas na literatura a respeito da reabilitação dos transtornos executivos em outras doenças, como a depressão, doença cerebrovascular e doença de Alzheimer, uma vez que, até onde se sabe, não há trabalhos avaliando especificamente as vítimas de LAD.

Os pacientes com acometimento difuso dos lobos frontais, frequentemente vistos na LAD, comumente apresentam prejuízos em funções executivas e, como já mencionado, o CPFDL, juntamente com outras estruturas encefálicas subcorticais, possuem papel fundamental na intermediação desses processos. Do ponto de vista terapêutico, o uso de técnicas de EENI para esta

finalidade tem sido reportado com sucesso por alguns autores[221]. De acordo com uma interessante revisão sistemática feita por Guse *et al.*[220], a melhora do desempenho cognitivo foi observada principalmente na EMTr aplicada com frequências e intensidades mais altas (de 10 Hz a 20 Hz, com intensidades entre 80% e 110% do LM) em um total de 10 a 15 sessões. Já com relação ao alvo, alguns estudos demostraram melhora da performance do TMT Parte B, que avalia fundamentalmente as funções executivas, com a estimulação do CPFDL. Moser *et al.*[190] reportaram que o uso de EMTr de alta frequência (20Hz) na porção anterior do giro frontal médio esquerdo de pacientes com depressão refratária e disfunção executiva foi capaz de melhorar o desempenho no TMT Parte B, apesar de este benefício não ter sido detectado em outros domínios cognitivos avaliados. Efeitos positivos especificamente em funções executivas após EMTr no CPFDL foram reportados, com melhora no desempenho na fluência verbal e no teste de dígitos após 10 sessões de estimulação[237]. Além deste domínio cognitivo, há evidência de que a estimulação do córtex pré-frontal tem efeitos positivos em diversos aspectos da memória[43,238].

6.8 Limitações do Estudo

O presente estudo foi o primeiro ensaio clínico aleatorizado e controlado que utilizou EMTr em pacientes com TCE grave. Assim sendo, apresenta algumas limitações que são dignas de nota. O método de localização do alvo que foi utilizado é passível de críticas, uma vez que não foi feito o sistema de neuronavegação. O método adotado foi o sistema 10-20 de

eletroencefalografia para detecção do alvo F3, que se acredita corresponder ao CPFDL esquerdo[239,240]. Além disso, foi utilizado o já validado Beam F3 para simplificar este processo[215]. O CPFDL não é uma estrutura anatômica, mas sim uma unidade funcional, ampla, envolvida em processos cognitivos como as funções executivas e memória operacional, e corresponde à superfície lateral das áreas de Brodmann 9 e 46, presentes em sua grande parte no giro frontal médio esquerdo e uma pequena extensão para o giro frontal superior ipsilateral[241]. É parte de um complexo circuito neuronal e está conectado ao córtex orbitofrontal, tálamo, núcleos da base, córtex do giro do cíngulo e hipocampo (sistema límbico) e áreas de associação primárias e secundárias neocorticais[242]. Apesar da EMTr neuronavegada ser considerada atualmente a melhor técnica para posicionamento da bobina no alvo[243], é preciso ressaltar que também está sujeita a limitações: a) depende de aparelhagem dedicada para neuronavegação, o que nem sempre é factível em muitos centros de neuromodulação; b) exige maior tempo de procedimento, uma vez que necessita de processamento da imagem e calibragem do sistema; c) está sujeita a erros decorrentes da manipulação humana das imagens e de forma individualizada, não-automatizada; d) a utilização de alvos definidos por espaços padronizados, como o espaço de Talairach (construído a partir de achados citoarquitetônicos da dissecção *post-mortem* de um único espécime) e o *Montreal Neurological Institute – MNI* (desenhado com base em exames de neuroimagem estrutural e funcional), também podem resultar em erros na definição adequada do alvo e e) a utilização de alvos baseados em exames estruturais e funcionais do

próprio paciente, teoricamente o melhor método, implica em tempo adicional de exame e de manipulação e processamento das imagens, o que pode inviabilizar a ampla utilização deste método no âmbito clínico. Vale ressaltar que, apesar do uso da neuronavegação resultar em maior reprodutibilidade na localização do alvo, apenas um estudo em depressão demonstrou que o grupo de pacientes que utilizou neuronavegação para localização do CPFDL apresentou efeitos terapêuticos discretamente superiores ao grupo que utilizou o método tradicional[240]. Por outro lado, não há na literatura evidências se os efeitos terapêuticos da EMTr se devem a estimulação de um único ponto no CPFDL ou de uma nuvem (área) de pontos adjacentes estimulados ao longo das sessões. Inclusive, o último *guidelines* publicado em 2014, não recomendou a instituição da neuronavegação como método de escolha no uso da EMTr para tratar depressão e ressaltou que novos estudos ainda são necessários para avançar o conhecimento neste tópico, além de ressaltar que, ainda dentro deste contexto, há ainda a necessidade de se definir qual seria o ponto exato dentro do CPFDL que deverá ser utilizado como o alvo padrão, já que se trata de uma região cortical relativamente ampla[39]. Assim, frente a essas considerações, acredita-se que o método de localização de F3 através da técnica descrita por Beam *et al.*[215] seja satisfatória e não tenha influenciado os resultados encontrados, apesar de ser passível de críticas.

O pesquisador executante do presente estudo, que também realizou a aplicação da EMTr em todos os pacientes, não estava encoberto quanto ao grupo de alocação dos doentes. Apesar de ser uma limitação presente na

grande maioria dos ensaios clínicos controlados que utilizam a EMTr, essa característica parece não ter influenciado negativamente na qualidade do cegamento, fato este corroborado pela análise de concordância para controle do cegamento, que indicou baixa concordância entre a opinião do paciente e o grupo em que o mesmo havia sido alocado (coeficiente kappa de Cohen de 0,268), sugerindo manutenção da integridade do acobertamento.

Apesar de todos os pacientes terem realizado ressonância magnética do encéfalo, o que permitiu a inclusão no estudo de pacientes com diagnóstico mais preciso de LAD, este exame foi utilizado apenas como critério de elegibilidade. Não foi realizada uma análise minuciosa dos achados detectados, o que estava além do escopo do presente trabalho. Esta avaliação poderia ser ampliada sob duas perspectivas: estrutural e funcional. A avaliação pormenorizada do ponto de vista estrutural do encéfalo, por meio de estudos de volumetria e das fibras brancas, usando técnicas do tensor de difusão, poderiam estimar de forma mais apropriada a magnitude da lesão axonial difusa[84,85,244,245]. Além disso, a utilização de técnicas de neuroimagem funcional([84], como a ressonância magnética funcional (RMf)[246], o PET[247] ou o *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT)[33], certamente ampliariam o estudo neurofuncional, identificando na linha de base do estudo áreas de disfunção cerebral mas que se encontravam aparentemente preservadas na ressonância magnética convencional[244], além de permitir uma avaliação dos efeitos diretos da EMTr nas estruturas córtico-subcorticais após a intervenção[248].Outra forma de estabelecer o elo entre a aplicação da EMT e os efeitos terapêuticos induzidos nas estruturas encefálicas poderia ser pelo

registro simultâneo da estimulação cerebral com a eletroencefalografia, que inclusive possui resolução temporal superior à da RMf. Infelizmente, a aquisição e interpretação do EEG durante a EMT é bastante difícil, uma vez que os impulsos magnéticos geram grandes artefatos, demandando o uso de equipamento de EEG dedicado e compatível com EMT[33]. A aferição de marcadores biológicos, como a proteína glial fibrilar ácida [*glial fibrillary acidic protein* (GFAP)], proteínas tau, ubiquitina, *Brain Derived Neutrophic Factor* (BDNF) e proteína S100, também poderiam ter sido incorporadas no presente estudo, o que ampliaria o entendimento sobre a extensão do dano neuronal.

6.9 Perspectivas Futuras

O presente trabalho responde a apenas algumas questões, mas com certeza suscita muitas outras. Os motivos que podem explicar a ausência de resposta no que diz respeito aos grupos de intervenção do presente trabalho certamente necessitarão de estudos adicionais para serem melhor compreendidos.

No que tange especificamente o protocolo de EMTr adotado, estimulações a 20Hz seriam uma alternativa, apesar de não haver estudos comparativos entre 10Hz e 20Hz. Além da frequência, a intervenção bilateral das regiões pré-frontais poderia ser testada, uma vez que alguns autores relataram efeitos positivos na cognição com essa estratégia[40,44,193].

Quanto ao tempo decorrido entre o TCE e a EMTr, este tópico parece ser de extrema relevância. No presente estudo, foram selecionados exclusivamente pacientes com pelo menos 1 ano do TCE (tempo mediano

de 19 meses no grupo *Sham* e 17 meses no grupo Ativo) pelos motivos já descritos no presente estudo. Porém, será que os desfechos seriam diferentes se houvesse estudado pacientes na fase subaguda do traumatismo? Este é um questionamento inevitável e certamente deve motivar a realização de novos estudos. Acredita-se que as fases aguda e subaguda do TCE sejam os momentos com maior potencial de modificação dos circuitos neuronais e de neuroplasticidade, uma vez que os processos regenerativos do SNC (remielinização, brotamento neuronal, formação de novas sinapses, dentre outros) ocorrem plenamente nos primeiros 3 meses que sucedem o traumatismo[233,249]. Questões referentes à segurança do protocolo são fundamentais em eventuais estudos futuros com pacientes nas fases aguda e subaguda do TCE, quando os fenômenos de hiperexcitabilidade cortical e risco de crises convulsivas são maiores.

Apesar de não ter havido diferença da frequência de indivíduos com desempenho alterado segundo os grupos de intervenção, a elevada proporção de pacientes comprometidos do ponto de vista cognitivo merece destaque e pode, pelo menos em parte, explicar a ausência de melhoria no desempenho cognitivo aqui reportada. É possível que estudos com maior tamanho amostral tenham poder suficiente para detectar eventuais padrões diferentes de resposta entre indivíduos com diferentes magnitudes de comprometimento cognitivo dentro do espectro da LAD.

A combinação das TRCs com EMTr ainda não foi analisada criteriosamente e deve ser investigada por estudos futuros. Tipicamente, as técnicas de reabilitação cognitiva visam estimular, direta ou indiretamente,

todo o circuito neuronal envolvido no desempenho de uma determinada função cognitiva. Uma das formas de garantir que os mecanismos corretos estão sendo de fato estimulados é pela combinação da técnica de neuromodulação com o treinamento de um elemento chave dentro deste processo cognitivo[221]. Acredita-se que a combinação de EENI durante o treinamento cognitivo seja capaz de induzir resultados superiores do que simplesmente a estimulação isolada em um indivíduo sem qualquer treino cognitivo[250]. Neste contexto, as evidências são incipientes e poucos trabalhos combinaram o uso da estimulação transcraniana por corrente contínua com treino cognitivo para vítimas de TCE[251,252]. Em pacientes com doença de Alzheimer, os estudos realizados até o presente momento têm chamado a atenção para a grande importância da associação da neuromodulação às TRCs[39]. Em pacientes com doença cerebrovascular, a combinação de EMTr com técnicas convencionais de reabilitação, como fisioterapia motora para acidente vascular cerebral motor ou fonoterapia para afasia, são considerados fundamentais para o bom resultado, reforçando a linha de raciocínio que possivelmente as técnicas de estimulação encefálica não-invasivas necessitam estar sempre atreladas às terapias convencionais para o tratamento das doenças neurológicas. Por fim, novos ensaios clínicos deverão comparar se há diferença entre EMTr + TRC *vs* EMTr isolada *vs* TRC isolada na reabilitação cognitiva.

Estudos desenhados especificamente para estudar os achados de alteração de circuitos inibitórios na fase crônica da LAD são fundamentais para o avanço do conhecimento neste tópico. Talvez, a falha em comprovar

benefício de tratamentos medicamentosos para os transtornos cognitivos presentes na LAD se deva a uma inadequada seleção de pacientes respondedores a essa estratégia terapêutica. Em 2006, Fujiki *et al*.[176] avaliaram a excitabilidade cortical em 16 pacientes com LAD crônica antes e após o uso de uma dose única de 3 mg de Donepezila, um inibidor da acetilcolinesterase comumente utilizado no tratamento da doença de Alzheimer. Os autores reportaram que a Donepezila não produziu mudanças no LM, IICIC e FIC. Por outro lado, a inibição aferente de curta latência, outro parâmetro da excitabilidade cortical, induziu respostas maiores nos pacientes com LAD em comparação a controles saudáveis. Os autores concluíram que, em pacientes com extensa lesão encefálica (*e.g.* LAD), a excitabilidade cortical poderá ser útil no sentido de identificar a integridade de determinados circuitos corticais e predizer os indivíduos com maior chance de resposta a uma modalidade de tratamento.

7 CONCLUSÕES

a) A EMTr de alta frequência no CPFDL esquerdo de pacientes com LAD crônica não induziu efeitos significativos precoces ou tardios nas funções executivas e atenção na comparação entre o grupo Ativo e o *Sham*.

b) A EMTr foi segura e relativamente bem tolerada em pacientes com LAD crônica. Nenhum evento adverso grave ou deterioração cognitiva foram observados.

c) Não foram detectadas mudanças significativas após a EMTr em outros domínios cognitivos, como memória, atenção sustentada, aprendizagem, habilidade psicomotora e linguagem, na comparação entre o grupo Ativo e o *Sham*.

d) A avaliação da excitabilidade cortical permaneceu estável e não apresentou mudanças significativas em ambos os grupos ao longo do presente estudo.

e) Em uma análise exploratória, foi detectada alteração da IICIC na linha de base do estudo em comparação com dados na literatura em indivíduos saudáveis, sugerindo comprometimento de circuitos corticais inibitórios nos pacientes com LAD crônica.

8 ANEXOS

Anexo A - Carta de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP - HCFMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação sobre o uso da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na cognição dos pacientes com lesão axonial difusa.

Pesquisador: Wellingson Silva Paiva

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 24388614.0.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 638.875

Data da Relatoria: 07/05/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo com pacientes acompanhados no ambulatório da Neurocirurgia com história de TCE há 6 meses, que atendam os critérios de inclusão.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os efeitos precoces e tardios da estimulação magnética transcraniana repetitiva(EMTr) em pacientes com LAD após um ano do TCE acompanhados no Ambulatório de Neurotraumatismo da Divisão de Neurocirurgia do HCFMUSP; Avaliar a aplicação da EMTr em pacientes com LAD como ferramenta para reabilitação neurológica; Verificar de forma prospectiva as possíveis modificações neurocognitivas em decorrência do uso da EMTr, levando-se em consideração as seguintes variáveis: aspectos neuropsicológicos: memória, funções executivas, atenção, aprendizagem, velocidade de processamento e QI estimado,qualidade de vida do paciente,qualidade de vida do cuidador,intensidade dos sintomas depressivos,intensidade dos sintomas ansiosos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador considera como sendo risco mínimo,e relata que a presença de dor de cabeça é uma condição rara, mas possível durante a estimulação magnética; e também a possibilidade de risco para convulsão (1/1000) pela estimulação magnética durante o estudo.Benefícios: Espera-se que a estimulação cerebral possa melhorar as funções cognitivas das vítimas de traumatismo

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 638.875

cerebral, sendo uma alterantiva para o tratamento dos pacientes com TCE.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Serão estudados 30 pacientes entre 18 e 60 anos, de ambos os sexos, e distribuídos em dois grupos por sorteio aleatorizado. Será aplicado questionário de Qualidade de Vida SF-36,Escala de Depressão de Beck ou Inventário de Depressão de Beck além de outros testes neuropsicológicos e a aplicação de estimulação magnética.

-

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE foi adequado de acordo com o sugerido.

Recomendações:

nada a declarar

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

nada a declarar

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c)apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 638.875

SAO PAULO, 07 de Maio de 2014

Assinador por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

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 RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO: .M □ F □
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO:.....CIDADE .....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2. RESPONSÁVEL LEGAL .....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE:..... SEXO: M □ F □
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO:.....CIDADE .....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA **AVALIAÇÃO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA NA REABILITAÇÃO COGNITIVA TARDIA EM PACIENTES COM LESÃO AXONIAL DIFUSA.**

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: WELLINGSON SILVA PAIVA

CARGO/FUNÇÃO: Médico supervisor INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 114471 CRM SP

UNIDADE DO HCFMUSP: DIVISÃO DE NEUROCIRURGIA

PESQUISADOR EXECUTANTE: IURI SANTANA NEVILLE RIBEIRO

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA SAO PAULO Nº 142.464

CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO-RESIDENTE DE NEUROCIRURGIA DO HCFMUSP

UNIDADE DO HCFMUSP: DIVISÃO DE NEUROCIRURGIA

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO x	RISCO MÉDIO □
RISCO BAIXO □	RISCO MAIOR □

4. DURAÇÃO DA PESQUISA:

Este estudo prevê a realização de 10 sessões de estimulação não invasiva cerebral, ou seja, sem a necessidade de cortes na pele, com duração de cerca de 60 minutos. Os pacientes que concordarem em participar desta pesquisa devem necessariamente comparecer às consultas de acompanhamento clínico para ajuste de medicações e avaliações periódicas, além de avaliação neuropsicológica antes e ao término das estimulações cerebrais.

Descrição do Estudo:

A estimulação magnética transcraniana é uma nova ferramenta na reabilitação neurológica de pacientes vítimas de traumatismo craniano. Por meio de um equipamento(bobina), nós aplicamos estímulos no cérebro sem a necessidade de cortes na pele, pelo magnetismo (semelhante a um ímã), com o objetivo de melhorar as funções neurológicas e ajudar na recuperação do paciente que sofreu traumatismo craniano. Acreditamos que esses estímulos podem ajudá-lo a melhorar sua memória, raciocínio e concentração. Trinta pacientes entre 18 e 60 anos participarão do estudo, tanto homens quanto mulheres, que serão divididos em dois grupos: um grupo receberá a estimulação magnética ativa e o outro grupo receberá sessões similares, porém sem estimulo magnético. Nem o paciente nem a equipe de avaliação saberá em que grupo você está pois precisamos comparar os resultados entre os dois grupos para melhor compreendermos o efeito deste tratamento.

Procedimento do Estudo:

Após entender e concordar em participar, serão realizados procedimentos rotineiros para verificar se você pode participar deste estudo. Você terá consultas especiais relacionadas a este estudo.

As avaliações específicas para esse estudo são:

- Consulta com neurocirurgião que anotará o histórico de sua doença e realizará um exame clínico e neurológico detalhado.
- Avaliações neuropsicológicas com profissionais especializadas (psicólogas especialistas em neuropsicologia).
- Exames de sangue de rotina (preparatório para qualquer procedimento cirúrgico)
- Ressonância magnética do cérebro
- Estimulação magnética transcraniana repetitiva

PROTOCOLO DE TRATAMENTO

Você será solicitado a comparecer ao hospital no dia indicado pelo médico para realização das sessões.

Durante 10(dez) dias seguidos você deverá comparecer ao hospital para realização das sessões de estimulação magnética.

Faremos consultas médicas e psicológicas durante o período do estudo. Durante estas sessões, poderemos conversar mais sobre o estudo e como você se sente durante as estimulações.

PROCEDIMENTOS ADOTADOS EXCLUSIVAMENTE PARA O ESTUDO

Caso você queira e concorde em participar do estudo, você virá ao Hospital das Clínicas para as consultas e sessões de estimulação. Você realizará 10 sessões de estimulação durante 10 dias com duração de 1 hora cada uma. Você realizará uma avaliação psicológica antes das estimulações começarem, que consiste em uma conversa com as psicólogas do estudo que irão explicar todos os exames a serem feitos e verificarão como está a sua memória, raciocínio e concentração. Esta mesma avaliação será feita uma semana e 3 meses depois das estimulações. O seu acompanhamento e cuidados durante e após as sessões ocorrerá de forma similar ao atendimento dos pacientes que realizam o acompanhamento convencional no ambulatório de neurotrauma.

Visitas de acompanhamento do tratamento

Você será solicitado a retornar para consultas de acompanhamento no período pós-estimulação mensalmente ou conforme a necessidade, segundo a orientação dos médicos que lhe atendem. Poderemos agendar consultas extras caso seja necessário.

Riscos Potenciais, Efeitos Colaterais e Desconforto:

Desconfortos e riscos especificamente relacionados a este estudo:

Colocação de touca elástica na cabeça para mapeamento magnético, que não causa nenhuma dor, mas pode haver um mínimo desconforto.

Dor de cabeça é rara, mas pode ocorrer durante as sessões de estimulação.

Risco de convulsão (1/1000 – ou seja, ocorre em 1(uma) pessoa para cada mil(1000) que realizam a estimulação) pela estimulação magnética durante o estudo.

Riscos desconhecidos que possivelmente podem estar associados a este procedimento, mas que até agora não foram ainda observados. Já foram feitos outros estudos semelhantes em animais e em pessoas, mas não mostraram riscos até agora.

Benefícios

As estimulações podem ajudá-lo a recuperar algumas funções neurológicas comprometidas pelo traumatismo craniano que você sofreu, especialmente aquelas relacionadas à memória, concentração, rapidez do raciocínio, dentre outras. Além do benefício pessoal, as informações obtidas neste estudo poderão beneficiar, no futuro, outros pacientes vítimas de traumatismo craniano. Acredita-se que a estimulação cerebral possa melhorar as funções cognitivas das vítimas de traumatismo cerebral sendo este o motivo de realização deste estudo.

Novas informações:

Quaisquer novas informações que possam afetar a sua segurança ou influenciar na sua decisão de continuar a participação no estudo serão fornecidas a você por escrito. Se houver alguma mudança no estudo e ainda assim você decidir continuar neste estudo, terá que assinar um novo (revisado) Termo de Consentimento informado para documentar seu conhecimento sobre novas informações.

Compensação:

Não está previsto qualquer compensação financeira por sua participação neste estudo. Demais benefícios estão descritos acima.

Custos

Os custos referentes ao deslocamento serão cobertos por uma ajuda de custo para esta finalidade, que serão entregues pelos pesquisadores diretamente a você ou seu responsável.

Garantia de acesso:

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr ***Wellingson Silva Paiva*** que pode ser encontrado no endereço ***Rua Dr Enéas Aguiar 255 4º andar***. Telefone(s) 2661 7226 ou 2661 7152. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPesq) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

Direito de confidencialidade

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação Haverá apenas uma ajuda de custo para deslocamento. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de danos ou complicações decorrentes, direta ou indiretamente da pesquisa, ofereceremos assistência integral ao participante além de indenização (cobertura material) para eventual necessidade de reparação a dano, causado pela pesquisa ao participante da pesquisa, conforme previsto na resolução 466/2012 da CONEP que regulamente sobre pesquisas científicas envolvendo seres humanos.

Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "**Avaliação da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na reabilitação cognitiva tardia em pacientes com lesão axonial difusa.**"
Eu discuti com o Dr. Wellingson Silva Paiva ou Dr. Iuri Santana Neville sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são 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 e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ___/___/___

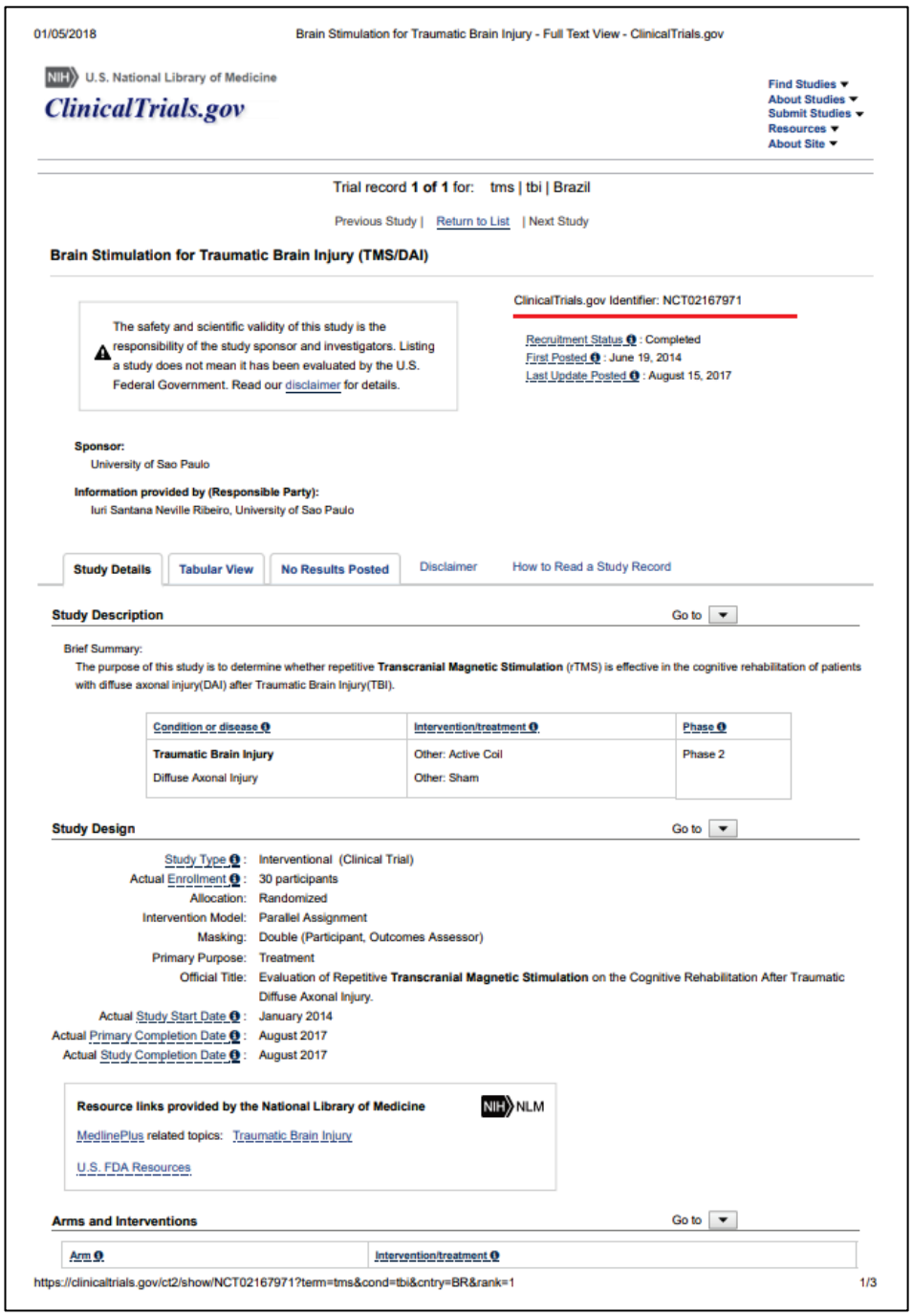
Assinatura da testemunha Data ___/___/___

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos 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 - Registro no *Clinical Trials*



01/05/2018 Brain Stimulation for Traumatic Brain Injury - Full Text View - ClinicalTrials.gov

U.S. National Library of Medicine
ClinicalTrials.gov

Find Studies
About Studies
Submit Studies
Resources
About Site

Trial record 1 of 1 for: tms | tbi | Brazil

Previous Study | Return to List | Next Study

Brain Stimulation for Traumatic Brain Injury (TMS/DAI)

The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our disclaimer for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02167971

Recruitment Status : Completed
First Posted : June 19, 2014
Last Update Posted : August 15, 2017

Sponsor:
University of Sao Paulo

Information provided by (Responsible Party):
Iuri Santana Neville Ribeiro, University of Sao Paulo

Study Details | Tabular View | No Results Posted | Disclaimer | How to Read a Study Record

Study Description Go to

Brief Summary:
The purpose of this study is to determine whether repetitive **Transcranial Magnetic Stimulation** (rTMS) is effective in the cognitive rehabilitation of patients with diffuse axonal injury(DAI) after Traumatic Brain Injury(TBI).

Condition or disease	Intervention/treatment	Phase
Traumatic Brain Injury Diffuse Axonal Injury	Other: Active Coil Other: Sham	Phase 2

Study Design Go to

Study Type : Interventional (Clinical Trial)
Actual Enrollment : 30 participants
Allocation: Randomized
Intervention Model: Parallel Assignment
Masking: Double (Participant, Outcomes Assessor)
Primary Purpose: Treatment
Official Title: Evaluation of Repetitive **Transcranial Magnetic Stimulation** on the Cognitive Rehabilitation After Traumatic Diffuse Axonal Injury.
Actual Study Start Date : January 2014
Actual Primary Completion Date : August 2017
Actual Study Completion Date : August 2017

Resource links provided by the National Library of Medicine NLM

MedlinePlus related topics: Traumatic Brain Injury

U.S. FDA Resources

Arms and Interventions Go to

Arm	Intervention/treatment

https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02167971?term=tms&cond=tbi&cntry=BR&rank=1 1/3

Experimental: Active Coil The patients assigned to this group will undergo repetitive **Transcranial Magnetic Stimulation** over 10 sessions (each one with 2,000 pulses) on left dorsolateral prefrontal cortex.	Other: Active Coil The patients will undergo 10 sessions (2,000 pulses each, lasting 20 minutes) of repetitive **transcranial magnetic stimulation** over the left dorsolateral prefrontal cortex with the following parameters: 10Hz, 50 trains (40 pulses on each train), biphasic wave, 25 seconds between the trains.
Sham Comparator: Sham The patients assigned to this group will undergo 10 sessions of rTMS but with an inactive coil, which will not generate electromagnetic pulses.	Other: Sham The patients assigned to this group will undergo 10 sessions of rTMS but with an inactive coil, which will not generate electromagnetic pulses.

Outcome Measures

Go to

Primary Outcome Measures :

1. Evidence of improvement on Attentional processes measured by cognitive evaluation (Trail Making Test parts A and B; Stroop Test - Victoria Version; Symbol Digit Test) [Time Frame: One week and three months after rTMS.]

Secondary Outcome Measures :

1. Evidence of improvement on Executive Function processes measured by cognitive evaluation. [Time Frame: one week and 3 months.]
2. Evidence of improvement on Motor Coordination measured by cognitive evaluation. [Time Frame: one week and three months.]
3. Changes in cortical excitability measured by single and paired-pulse **TMS** [Time Frame: one week and three months.]

Eligibility Criteria

Go to

Information from the National Library of Medicine NIH NLM

Choosing to participate in a study is an important personal decision. Talk with your doctor and family members or friends about deciding to join a study. To learn more about this study, you or your doctor may contact the study research staff using the contacts provided below. For general information, Learn About Clinical Studies.

Ages Eligible for Study: 18 Years to 60 Years (Adult)
Sexes Eligible for Study: All
Accepts Healthy Volunteers: No

Criteria

Inclusion Criteria:

- Clinical and radiological diagnosis of traumatic brain injury.
- Between one to two years after traumatic brain injuri
- Must be able to sign the Informed Consent Form

Exclusion Criteria:

- Drug addiction
- Uncontrolled epilepsy
- Extensive Cranial vault defects

Contacts and Locations

Go to

Information from the National Library of Medicine NIH NLM

To learn more about this study, you or your doctor may contact the study research staff using the contact information provided by the sponsor.

*Please refer to this study by its ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): **NCT02167971***

Locations

Brazil

Clinics Hospital - University of Sao Paulo Medical School
Sao Paulo, SP, **Brazil**, 054010-000

Sponsors and Collaborators

University of Sao Paulo

Investigators

Study Chair:	Wellingson S Paiva, MD	University of Sao Paulo
Principal Investigator:	Iuri N Ribeiro, MD	University of Sao Paulo

More Information Go to

Publications automatically indexed to this study by ClinicalTrials.gov Identifier (NCT Number):

Neville IS, Hayashi CY, El Hajj SA, Zaninotto AL, Sabino JP, Sousa LM Jr, Nagumo MM, Brunoni AR, Shieh BD, Amorim RL, Teixeira MJ, Paiva WS. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the cognitive rehabilitation of traumatic brain injury (TBI) victims: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2015 Oct 5;16:440. doi: 10.1186/s13063-015-0944-2.

Responsible Party:	Iuri Santana Neville Ribeiro, iurineville, University of Sao Paulo
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT02167971 History of Changes
Other Study ID Numbers:	USP-01
First Posted:	June 19, 2014 Key Record Dates
Last Update Posted:	August 15, 2017
Last Verified:	August 2017

Keywords provided by Iuri Santana Neville Ribeiro, University of Sao Paulo:
traumatic brain injury
diffuse axonal injury
repetitive **transcranial magnetic stimulation**
neuromodulation
cognitive rehabilitation

Additional relevant MeSH terms:

Wounds and Injuries	Central Nervous System Diseases
Brain Injuries	Nervous System Diseases
Brain Injuries, Traumatic	Craniocerebral Trauma
Diffuse Axonal Injury	Trauma, Nervous System
Brain Diseases	Brain Injuries, Diffuse

Anexo D - Auxílio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

9046214532552585

TERMO DE ACEITAÇÃO DE APOIO FINANCEIRO
A PROPOSTA DE NATUREZA CIENTÍFICA, TECNOLÓGICA E/OU DE INOVAÇÃO

Processo: 459077/2014-7
Título do Projeto: Avaliação sobre o uso da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na reabilitação cognitiva tardia dos pacientes com lesão axonial difusa.
Instituição de Vínculo: ********
CNPJ: ********
Instituição de Execução: Universidade de São Paulo
CNPJ: 63025530000104
Chamada: MCTI/CNPQ/Universal 14/2014 - Faixa A - até R$ 30.000,00
Eu, Wellingson Silva Paiva , 623.241.523-04, declaro conhecer, concordar e atender integralmente às exigências Nº CPF (ou PASSAPORTE, se estrangeiro) da Chamada acima especificada e às Condições Gerais para Apoio Financeiro que regem a concessão dos recursos especificados abaixo:

AUXÍLIO FINANCEIRO

Custeio: R$ 15.000,00

Valor Global: R$ 15.000,00

Tenho ciência:

a) de que o prazo para utilização dos recursos financeiros começa a vigorar a partir da data da assinatura deste Termo de Aceitação, pelo período constante na Chamada correspondente; e

b) das disposições legais e procedimentos para a adequada utilização de recursos financeiros e a correta prestação de contas (Manual de Utilização de Recursos Financeiros e Prestação de Contas).

1. DA CONCESSÃO:

1.1. Ao aceitar o apoio financeiro, o BENEFICIÁRIO declara formalmente:

a) dedicar-se às atividades pertinentes à proposta aprovada;

b) observar o disposto nas Leis nº 8.666/93 e nº 10.973/04, nos Decretos nº 93.872/86 e nº 5.563/05 e na Lei nº 8.112/90, no que couber, bem como os demais instrumentos legais pertinentes;

c) conhecer o Protocolo de Cooperação Técnica firmado entre a instituição de execução do projeto/plano de trabalho e o CNPq, publicado no Diário Oficial da União;

d) conhecer e cumprir as exigências da Chamada à qual a proposta está relacionada, como também as normas do CNPq, ora em validade, relativas à modalidade de apoio financeiro aprovado, ciente que a eventual mudança dessas normas não afeta, altera ou incide sobre o presente documento, exceto quando proposta pelo CNPq e formalmente aceita pelo BENEFICIÁRIO;

e) possuir anuência formal da instituição de execução do projeto/plano de trabalho, seja sob a forma de vínculo empregatício ou funcional ou, na ausência deste, sob a forma de declaração de autoridade institucional competente, segundo modelo disponível na página do CNPq na Internet;

f) dispor das autorizações legais cabíveis de instituições como Instituto Brasileiro de Meio Ambiente - IBAMA, Fundação do

Nacional do Índio - FUNAI, Comitê de Ética na Pesquisa - CEP, Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, das Comissões de Ética em pesquisa com animais, Comissão Nacional de Energia Nuclear - CNEN e outras, no caso em que a natureza do projeto, as exigir;

g) manter os documentos referidos nas alíneas "e" e "f" em seu poder até cinco anos após a aprovação final das contas do CNPq pelo Tribunal de Contas da União, não sendo necessária sua remessa ao CNPq;

h) ter ciência de que esta declaração é feita sob pena da incidência nos artigos 297-299 do Código Penal Brasileiro sobre a falsificação de documento público e falsidade ideológica, respectivamente; e

i) estar ciente que o prazo para utilização dos recursos financeiros começa a vigorar a partir da data da assinatura do Termo de Aceitação, pelo período constante na Chamada correspondente, devendo ser aplicados exclusivamente para a proposta aprovada.

1.2. O BENEFICIÁRIO compromete-se, ainda, a:

a) responsabilizar-se pela adequada implementação e aplicação dos recursos financeiros aprovados, atendendo aos aspectos normativos definidos para a(s) modalidade(s) concedida(s), podendo estar previsto apenas recursos de capital e custeio, como também recursos para bolsas;

b) utilizar os recursos financeiros em acordo com os critérios e procedimentos estabelecidos no Manual de Utilização de Recursos Financeiros e Prestação de Contas ;

c) assumir todas as obrigações legais decorrentes de contratações eventuais necessárias à consecução do objeto, não tendo tais contratações qualquer vínculo com o CNPq;

d) apresentar, nos prazos que lhe forem determinados, informações ou documentos referentes tanto ao desenvolvimento quanto à conclusão do projeto ou plano de trabalho aprovado;

e) se necessárias, propor alterações ao projeto/plano de trabalho, sujeitas à prévia análise e autorização do CNPq, e de entidade co-financiadora quando for o caso, desde que não se altere o objeto do projeto/plano de trabalho, e não implique remanejamento de despesas entre rubricas (capital para custeio e vice-versa);

f) permitir e facilitar ao CNPq o acesso aos locais de execução do projeto/plano de trabalho, o exame da documentação produzida e a vistoria dos bens adquiridos;

g) apresentar o relatório técnico final das atividades desenvolvidas em até 60 (sessenta) dias após o término da vigência do projeto/plano de trabalho, via Plataforma Carlos Chagas;

h) apresentar a prestação de contas financeira em até 60 (sessenta) dias após o término da vigência do projeto/plano de trabalho, em conformidade com o disposto no Manual de Utilização de Recursos Financeiros e Prestação de Contas, via Plataforma Carlos Chagas; e

i) se necessário, solicitar prorrogação de prazo de execução do projeto/plano de trabalho, via Plataforma Carlos Chagas, no prazo mínimo de 30 (trinta) dias antes do término da vigência.

1.3. É vedado

a) utilizar o recurso financeiro para fins distintos dos aprovados originalmente na proposta, sendo permitidas despesas exclusivamente com itens financiáveis estabelecidos nas normas de bolsas e auxílios individuais do CNPq, convênios e/ou Chamadas;

b) transferir a terceiros as obrigações assumidas sem prévia autorização do CNPq;

c) executar despesas em data anterior à vigência do benefício; e

d) efetuar pagamento em data posterior à vigência do benefício, salvo se expressamente autorizado pela autoridade competente do CNPq e desde que o fato gerador da despesa tenha ocorrido durante a vigência do Termo de Aceitação. Despesas realizadas fora do prazo de aplicação dos recursos serão glosadas.

2. DA GUARDA E DOAÇÃO DOS BENS

2.1. O BENEFICIÁRIO e a instituição de execução do projeto responderão pela manutenção do bem em perfeito estado de conservação e funcionamento.

2.2. Em caso de roubo, furto ou outro sinistro envolvendo o bem, o BENEFICIÁRIO ou a instituição de execução do projeto, após a adoção das medidas cabíveis, deverá comunicar imediatamente o fato ao CNPq, por escrito, juntamente com a justificativa e a prova de suas causas, anexando cópia autenticada da Ocorrência Policial, se for o caso.

2.3. É vedada a transferência dos bens para outro local ou estabelecimento, sem prévia e expressa autorização do CNPq.

Todas as despesas decorrentes da transferência dos bens e os eventuais danos causados correrão por conta e risco do BENEFICIÁRIO e da instituição de execução do projeto.

2.4. A doação dos bens patrimoniais adquiridos com apoio financeiro do CNPq deverá ser efetuada conforme estabelecido em norma específica e com o disposto no Protocolo de Cooperação Técnica.

3. DA PROPRIEDADE INTELECTUAL / CRIAÇÃO PROTEGIDA

Caso os resultados do projeto ou o relatório em si venham a ter valor comercial ou possam levar ao desenvolvimento de um produto ou método envolvendo o estabelecimento de uma patente, a troca de informações e a reserva dos direitos, em cada caso, dar-se-ão de acordo com o estabelecido na Lei de Inovação, nº 10.973, de 2 de dezembro de 2004, regulamentada pelo Decreto nº 5.563, de 11 de outubro de 2005 e pela RN-013/2008.

4. DAS PUBLICAÇÕES E DIVULGAÇÃO

4.1. Trabalhos publicados e sua divulgação, sob qualquer forma de comunicação ou por qualquer veículo, de resultados obtidos com recursos do projeto, deverão, obrigatoriamente, no idioma da divulgação, fazer menção expressa ao apoio recebido do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq - Brasil, bem como mencionar quaisquer outras entidades/órgãos financiadores, especialmente aqueles que participaram no apoio do projeto em conjunto com o CNPq.

4.2. Material de divulgação de eventos, impressos em geral, publicações e a publicidade relativa a eles, de trabalhos e atividades apoiadas ou financiadas pelo CNPq, deverão trazer a logomarca deste em lugar visível, de fácil identificação em escala e tamanho proporcionais à área de leitura. Esclarecimentos a respeito e os padrões a observar devem ser objeto de consulta prévia junto à área de comunicação social do CNPq (comunicacao@cnpq.br).

4.2.1. Os mesmos materiais de divulgação de eventos, impressos em geral, publicações e a publicidade relativa a eles deverão trazer a logomarca de outras entidades/órgãos financiadores, em lugar visível, de fácil identificação, e em escala e tamanho proporcionais à área de leitura. (NR)

4.3. As ações publicitárias atinentes a propostas financiadas com recursos da União deverão observar rigorosamente as disposições contidas no § 1º do art. 37 da Constituição Federal, como também aquelas consignadas em Instrução Normativa da Secretaria de Comunicação de Governo e Gestão Estratégica da Presidência da República.

5. DA DESISTÊNCIA E SUSPENSÃO

5.1. Quando o BENEFICIÁRIO desistir da execução do projeto/plano de trabalho, antes do seu início, os recursos serão devolvidos ao CNPq, com justificativa plausível da desistência, no prazo de 30 (trinta) dias de seu recebimento. A não observância desse prazo implicará a correção do valor originalmente concedido, na forma da legislação aplicável aos débitos da Fazenda Nacional.

5.2. O BENEFICIÁRIO deverá comunicar formalmente ao CNPq qualquer descontinuidade do plano de trabalho ou do projeto de pesquisa, acompanhada da devida justificativa. No prazo de 30 (trinta) dias da comunicação da descontinuidade, deverão ser apresentados o relatório técnico e a prestação de contas, como também deverá ser devolvido ao CNPq eventual saldo financeiro. A não observância desse prazo implicará a correção do valor originalmente concedido, na forma da legislação aplicável aos débitos da Fazenda Nacional.

5.3. A liberação dos recursos do apoio financeiro ao projeto/plano de trabalho, bem como de quaisquer outros benefícios aprovados pelo CNPq, será suspensa quando ocorrer uma das seguintes impropriedades, constatada, inclusive, por procedimentos de fiscalização realizados pelo CNPq, Ministério da Ciência e Tecnologia - MCT, Secretaria Federal de Controle Interno - SFCI ou Tribunal de Contas da União - TCU:

a) não comprovação da utilização adequada da parcela anteriormente recebida, na forma da legislação pertinente, quando solicitada;

b) verificação de desvio de finalidade na utilização dos recursos ou dos bens patrimoniais adquiridos no projeto;

c) atrasos não justificados no cumprimento das etapas ou fases programadas no projeto/plano de trabalho; e

d) quando for descumprida qualquer condição deste instrumento.

5.3.1. A suspensão dos benefícios persistirá até a correção da causa verificada.

5.4. O BENEFICIÁRIO, cuja prestação de contas e relatório técnico final do projeto/plano de trabalho, com vigência expirada não forem aprovados, será considerado inadimplente e terá suspenso o pagamento de projetos/planos de trabalho, vigentes, bem como a concessão de novas modalidades de apoio, sem prejuízo de outras medidas julgadas necessárias pelo CNPq e previstas na lei.

6. DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

6.1. As presentes condições gerais referem-se a proposta a ser financiada com recursos do CNPq. Se financiada com recursos de outras fontes, poderão prevalecer disposições específicas constantes em Chamadas, Convênios e outros regulamentos pertinentes.

6.2. O Termo de Aceitação só será válido na vigência do Protocolo de Cooperação Técnica firmado entre o CNPq e a instituição de execução do projeto/plano de trabalho, indicada pelo proponente na solicitação.

6.3. O apoio financeiro aprovado pelo CNPq não gera vínculo de qualquer natureza ou relação de trabalho, constituindo doação com encargos feita ao BENEFICIÁRIO.

6.4. O pessoal envolvido na execução do projeto/plano de trabalho, não possuirá vínculo de qualquer natureza com o CNPq e deste não poderá demandar quaisquer pagamentos, sendo estes de inteira responsabilidade do BENEFICIÁRIO/Instituição de execução do projeto/plano de trabalho, que o tiver empregado na sua execução.

6.4.1. Se eventualmente o CNPq for demandado pelo pessoal utilizado nos trabalhos, o BENEFICIÁRIO e a instituição de execução do projeto/plano de trabalho, o ressarcirão das despesas que em decorrência realizar, atualizadas monetariamente.

6.5. O processo somente será encerrado após as aprovações do relatório técnico final e da prestação de contas e desde que cumpridas todas as condições previstas neste instrumento e nas normas aplicáveis.

6.6. O descumprimento de qualquer condição constante deste instrumento e a inobservância de dispositivos legais aplicáveis implicará o encerramento imediato do apoio financeiro aprovado e obrigará o BENEFICIÁRIO a ressarcir integralmente o CNPq de todas as despesas realizadas, atualizadas nos termos da legislação, sem prejuízo da aplicação de penalidades cabíveis.

6.6.1. A recusa ou omissão do BENEFICIÁRIO, quanto ao ressarcimento de que trata este item, ensejará a consequente abertura de tomada de contas especial e a decorrente inscrição do BENEFICIÁRIO e do débito no Cadastro de Inadimplência Institucional - CADIN e do Tesouro Nacional.

6.7. O BENEFICIÁRIO reconhece que ao CNPq compete exercer a autoridade normativa de controle e fiscalização sobre a execução do projeto/plano de trabalho, bem como assumir ou transferir a responsabilidade pela mesma, no caso da paralisação ou de fato relevante que venha a ocorrer, de modo a evitar a descontinuidade das atividades.

7. ACEITE

Declaro ainda que li e aceitei integralmente os termos deste documento, comprometendo-me a cumpri-los fielmente, não podendo, em nenhuma hipótese, deles alegar desconhecimento.

Termo de aceitação registrado eletronicamente por meio da internet junto ao CNPq, pelo agente receptor 10.0.2.22(srv258.cnpq.br) , mediante uso de senha pessoal do Beneficiário em 27/11/2014, originário do número IP 200.130.33.73(200.130.33.73) e número de controle 2837182628371826:2351283452-481830234.

Para visualizar este documento novamente ou o PDF assinado digitalmente, acesse: http://efomento.cnpq.br/efomento/termo?numeroAcesso=9046214532552585.

Anexo E - Tratamento dos dados ausentes

Procedimento 1

Frequência de pacientes submetidos ao procedimento 1 de tratamento de dados ausentes

	Basal	Etapa 2	Etapa 3
TMT Parte A	---	---	---
TMT Parte B	1 (*Sham*) 2 (ativo)	1 (*Sham*)	1 (*Sham*)
HVLT			
Evocação imediata	---	---	---
Evocação tardia	---	---	---
Reconhecimento	---	---	---
BVMT			
Evocação imediata	1 (ativo)	---	---
Evocação tardia	1 (ativo)	---	---
Reconhecimento	1 (ativo)	---	---
Grooved			
Mão dominante	---	---	---
Mão não dominante	---	---	---
Dígitos			
Direta	---	---	---
Inversa	---	---	---
Fluência Verbal			
Pontos	---	---	---
Animais	---	---	---
5 Pontos	---	---	---
LM	---	---	---
Direito	---	---	---
Esquerdo	---	---	---
IICIC			
Direito	---	---	---
Esquerdo	---	---	---
FIC			
Direito	---	---	---
Esquerdo	---	---	---
PEM supralimiar			
Direito	---	---	---
Esquerdo	---	---	---

Procedimento 2

Frequência de pacientes submetidos ao procedimento 2 de tratamento de dados ausentes

	E1	E2	E3
TMT Parte A	---	1 (*Sham*)	---
TMT Parte B	---	2 (*Sham*)	1 (ativo)
HVLT			
Evocação imediata	---	1 (*Sham*)	---
Evocação tardia	---	1 (*Sham*)	---
Reconhecimento	---	1 (*Sham*)	---
BVMT			
Evocação imediata	---	1 (*Sham*)	---
Evocação tardia	---	1 (*Sham*)	---
Reconhecimento	---	1 (*Sham*)	---
Grooved			
Mão dominante	---	1 (*Sham*)	---
Mão não dominante	---	1 (*Sham*)	---
Dígitos			
Direta	---	1 (*Sham*)	---
Inversa	---	1 (*Sham*)	---
Fluência Verbal			
Pontos	---	1 (*Sham*)	---
Animais	---	1 (*Sham*)	---
5 Pontos	---	1 (*Sham*)	---
LM			
Direito	---	1 (*Sham*)	1 (ativo)
Esquerdo	---	1 (*Sham*)	---
IICIC			
Direito	---	1 (*Sham*)	1 (ativo)
Esquerdo	---	1 (*Sham*)	---
FIC			
Direito	---	1 (*Sham*)	1 (ativo)
Esquerdo	---	1 (*Sham*)	---
PEM supralimiar			
Direito	---	1 (*Sham*)	1 (ativo)
Esquerdo	---	1 (*Sham*)	---

9 REFERÊNCIAS

1. Ghajar J. Traumatic brain injury. *Lancet*. 2000;356(9233):923-9.

2. Cole TB. Global road safety crisis remedy sought: 1.2 million killed, 50 million injured annually. *JAMA*. 2004;291(21):2531-2.

3. Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *NeuroRehabilitation*. 2007;22(5):341-53.

4. Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE, Xi YL. Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. *J Head Trauma Rehabil*. 2006;21(6):544-8.

5. Maset A, Andrade A, Martucci S, Frederico L. Epidemiologic features of head injury in Brazil. *Arq Bras Neurocirurg*. 1993;12(4):293-302.

6. de Almeida CE, de Sousa Filho JL, Dourado JC, Gontijo PA, Dellaretti MA, Costa BS. Traumatic Brain Injury Epidemiology in Brazil. *World Neurosurg*. 2016;87:540-7.

7. Edson TA, inventor; Menlo Park. *Eletric lamp*. United States Patent Office. US 223298, 1880 Jan 27 [cited 2018 Mar 29]. Available from: https://patents.google.com/patent/US223898A/en.

8. Bramlett HM, Dietrich WD. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24(2):133-50.

9. Syntichaki P, Tavernarakis N. The biochemistry of neuronal necrosis: rogue biology? *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(8):672-84.

10. Gennarelli TA, Thibault LE, Adams JH, Graham DI, Thompson CJ, Marcincin RP. Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. *Ann Neurol*. 1982;12(6):564-74.

11. Adams JH, Doyle D, Ford I, Gennarelli TA, Graham DI, McLellan DR. Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. *Histopathology*. 1989;15(1):49-59.

12. Gentleman SM, Roberts GW, Gennarelli TA, Maxwell WL, Adams JH, Kerr S, Graham DI. Axonal injury: a universal consequence of fatal closed head injury? *Acta Neuropathol*. 1995;89(6):537-43.

13. Gennarelli TA, Spielman GM, Langfitt TW, Gildenberg PL, Harrington T, Jane JA, Jane JA, Marshall LF, Miller JD, Pitts LH. Influence of the type of intracranial lesion on outcome from severe head injury. *J Neurosurg*. 1982;56(1):26-32.

14. Wang JY, Bakhadirov K, Devous MD, Abdi H, McColl R, Moore C, Marquez de la Plata CD, Ding K, Whittemore A, Babcock E, Rickbeil T, Dobervich J, Kroll D, Dao B, Mohindra N, Madden CJ, Diaz-Arrastia R. Diffusion tensor tractography of traumatic diffuse axonal injury. *Arch Neurol*. 2008;65(5):619-26.

15. Maxwell WL, Bullock R, Landholt H, Fujisawa H. Massive astrocytic swelling in response to extracellular glutamate--a possible mechanism for post-traumatic brain swelling? *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1994;60:465-7.

16. Reilly PL. Brain injury: the pathophysiology of the first hours.'Talk and Die revisited'. *J Clin Neurosci*. 2001;8(5):398-403.

17. Ashikaga R, Araki Y, Ishida O. MRI of head injury using FLAIR. *Neuroradiology*. 1997;39(4):239-42.

18. Huisman TA, Sorensen AG, Hergan K, Gonzalez RG, Schaefer PW. Diffusion-weighted imaging for the evaluation of diffuse axonal injury in closed head injury. *J Comput Assist Tomogr*. 2003;27(1):5-11.

19. Huisman TA, Schwamm LH, Schaefer PW, Koroshetz WJ, Shetty-Alva N, Ozsunar Y, Wu O, Sorensen AG. Diffusion tensor imaging as potential biomarker of white matter injury in diffuse axonal injury. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(3):370-6.

20. Le TH, Mukherjee P, Henry RG, Berman JI, Ware M, Manley GT. Diffusion tensor imaging with three-dimensional fiber tractography of traumatic axonal shearing injury: an imaging correlate for the posterior callosal "disconnection" syndrome: case report. *Neurosurgery*. 2005;56(1):E195-201.

21. Liu AY, Maldjian JA, Bagley LJ, Sinson GP, Grossman RI. Traumatic brain injury: diffusion-weighted MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20(9):1636-41.

22. Niogi SN, Mukherjee P, Ghajar J, Johnson C, Kolster RA, Sarkar R, Lee H, Meeker M, Zimmerman RD, Manley GT, McCandliss BD. Extent of microstructural white matter injury in postconcussive syndrome correlates with impaired cognitive reaction time: a 3T diffusion tensor imaging study of mild traumatic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(5):967-73.

23. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology*. 1996;201(3):637-48.

24. Masutani Y, Aoki S, Abe O, Hayashi N, Otomo K. MR diffusion tensor imaging: recent advance and new techniques for diffusion tensor visualization. *Eur J Radiol*. 2003;46(1):53-66.

25. Kraus MF, Susmaras T, Caughlin BP, Walker CJ, Sweeney JA, Little DM. White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Brain*. 2007;130(Pt 10):2508-19.

26. Demirtas-Tatlidede A, Vahabzadeh-Hagh AM, Bernabeu M, Tormos JM, Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation in traumatic brain injury. J Head Trauma *Rehabil*. 2012;27(4):274-92.

27. Bergquist T, Gehl C, Mandrekar J, Lepore S, Hanna S, Osten A, Beaulieu W. The effect of internet-based cognitive rehabilitation in persons with memory impairments after severe traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2009;23(10):790-9.

28. Lundqvist A, Grundström K, Samuelsson K, Rönnberg J. Computerized training of working memory in a group of patients suffering from acquired brain injury. *Brain Inj*. 2010;24(10):1173-83.

29. Livengood M, Anderson JW, Schmitter-Edgecombe M. Assessment of memory self-awareness following traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2010;24(4):598-608.

30. McCauley SR, Wilde EA, Merkley TL, Schnelle KP, Bigler ED, Hunter JV, Chu Z, Vásquez AC, Levin HS. Patterns of cortical thinning in relation to event-based prospective memory performance three months after moderate to severe traumatic brain injury in children. *Dev Neuropsychol*. 2010;35(3):318-32.

31. Kim DH, Hung TM, Bae KH, Jung JW, Lee S, Yoon BH, Cheong JH, Ko KH, Ryu JH. Gomisin A improves scopolamine-induced memory impairment in mice. *Eur J Pharmacol*. 2006;542(1-3):129-35.

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

33. Rotenberg A, Horvath JC, Pascual-Leone A. *Transcranial Magnetic Stimulation*. New York: Springer New York Heidelberg Dordrecht London; 2014.

34. Ziemann U, Muellbacher W, Hallett M, Cohen LG. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain*. 2001;124(Pt 6):1171-81.

35. Siebner HR, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res*. 2003;148(1):1-16.

36. Ziemann U. TMS induced plasticity in human cortex. *Rev Neurosci*. 2004;15(4):253-66.

37. Cooke SF, Bliss TV. Plasticity in the human central nervous system. *Brain*. 2006;129(Pt 7):1659-73.

38. Thickbroom GW. Transcranial magnetic stimulation and synaptic plasticity: experimental framework and human models. *Exp Brain Res*. 2007;180(4):583-93.

39. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, Cantello RM, Cincotta M, de Carvalho M, De Ridder D, Devanne H, Di Lazzaro V, Filipović SR, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Kimiskidis VK, Koch G, Langguth B, Nyffeler T, Oliviero A, Padberg F, Poulet E, Rossi S, Rossini PM, Rothwell JC, Schönfeldt-Lecuona C, Siebner HR, Slotema CW, Stagg CJ, Valls-Sole J, Ziemann U, Paulus W, Garcia-Larrea L. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*. 2014;125(11):2150-206.

40. Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, Geroldi C, Zanetti O, Rossini PM, Miniussi C. Effect of transcranial magnetic stimulation on action naming in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2006;63(11):1602-4.

41. Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, Zanetti O, Miniussi C. Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline. *Eur J Neurol*. 2008;15(12):1286-92.

42. Cotelli M, Calabria M, Manenti R, Rosini S, Zanetti O, Cappa SF, Minissi C. Improved language performance in Alzheimer disease following brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(7):794-7.

43. Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Junqué C, Clemente IC, Molinuevo JL, Bargalló N, Sánchez-Aldeguer J, Bosch B, Falcón C, Valls-Solé J. Repetitive transcranial magnetic stimulation effects on brain function and cognition among elders with memory dysfunction. A randomized sham-controlled study. *Cereb Cortex*. 2006;16(10):1487-93.

44. Ahmed MA, Darwish ES, Khedr EM, El Serogy YM, Ali AM. Effects of low versus high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer's dementia. *J Neurol*. 2012;259(1):83-92.

45. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148(3):255-68; discussion 68.

46. Hillier SL, Hiller JE, Metzer J. Epidemiology of traumatic brain injury in South Australia. *Brain Inj*. 1997;11(9):649-59.

47. Liao CC, Chiu WT, Yeh CC, Chang HC, Chen TL. Risk and outcomes for traumatic brain injury in patients with mental disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(12):1186-92.

48. Ilie G, Boak A, Adlaf EM, Asbridge M, Cusimano MD. Prevalence and correlates of traumatic brain injuries among adolescents. *JAMA*. 2013;309(24):2550-2.

49. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil*. 2006;21(5):375-8.

50. Summers CR, Ivins B, Schwab KA. Traumatic brain injury in the United States: an epidemiologic overview. *Mt Sinai J Med*. 2009;76(2):105-10.

51. Taylor CA, Bell JM, Breiding MJ, Xu L. Traumatic Brain Injury-Related Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths - United States, 2007 and 2013. *MMWR Surveill Summ*. 2017;66(9):1-16.

52. Stocchetti N, Pagan F, Calappi E, Canavesi K, Beretta L, Citerio G, Cormio M, Colombo A. Inaccurate early assessment of neurological severity in head injury. *J Neurotrauma*. 2004;21(9):1131-40.

53. Balestreri M, Czosnyka M, Chatfield DA, Steiner LA, Schmidt EA, Smielewski P, Matta B, Pickard JD. Predictive value of Glasgow Coma Scale after brain trauma: change in trend over the past ten years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(1):161-2.

54. Adams JH, Graham DI, Murray LS, Scott G. Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases. *Ann Neurol.* 1982;12(6):557-63.

55. Bayly PV, Cohen TS, Leister EP, Ajo D, Leuthardt EC, Genin GM. Deformation of the human brain induced by mild acceleration. *J Neurotrauma*. 2005;22(8):845-56.

56. Bayly PV, Black EE, Pedersen RC, Leister EP, Genin GM. In vivo imaging of rapid deformation and strain in an animal model of traumatic brain injury. *J Biomech*. 2006;39(6):1086-95.

57. Fregni F, Boggio PS, Brunoni AR. *Neuromodulação terapêutica: princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia*. São Paulo: Sarvier; 2012.

58. Meythaler JM, Peduzzi JD, Eleftheriou E, Novack TA. Current concepts: diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001;82(10):1461-71.

59. Parizel PM, Ozsarlak, Van Goethem JW, van den Hauwe L, Dillen C, Verlooy J, Cosyns P, De Schepper AM. Imaging findings in diffuse axonal injury after closed head trauma. *Eur Radiol*. 1998;8(6):960-5.

60. Gentry LR. Imaging of closed head injury. *Radiology*. 1994;191(1):1-17.

61. Faden AI, Demediuk P, Panter SS, Vink R. The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic brain injury. *Science*. 1989;244(4906):798-800.

62. Baker AJ, Moulton RJ, MacMillan VH, Shedden PM. Excitatory amino acids in cerebrospinal fluid following traumatic brain injury in humans. *J Neurosurg*. 1993;79(3):369-72.

63. Rothman SM, Olney JW. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic--ischemic brain damage. *Ann Neurol*. 1986;19(2):105-11.

64. Yurkewicz L, Weaver J, Bullock MR, Marshall LF. The effect of the selective NMDA receptor antagonist traxoprodil in the treatment of traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2005;22(12):1428-43.

65. Calabresi P, Centonze D, Pisani A, Cupini L, Bernardi G. Synaptic plasticity in the ischaemic brain. *Lancet Neurol*. 2003;2(10):622-9.

66. Katsura K, Kristián T, Siesjö BK. Energy metabolism, ion homeostasis, and cell damage in the brain. *Biochem Soc Trans*. 1994;22(4):991-6.

67. Kristián T, Siesjö BK. Calcium in ischemic cell death. *Stroke*. 1998;29(3):705-18.

68. Park CK, Nehls DG, Teasdale GM, McCulloch J. Effect of the NMDA antagonist MK-801 on local cerebral blood flow in focal cerebral ischaemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1989;9(5):617-22.

69. Becerra GD, Tatko LM, Pak ES, Murashov AK, Hoane MR. Transplantation of GABAergic neurons but not astrocytes induces recovery of sensorimotor function in the traumatically injured brain. *Behav Brain Res*. 2007;179(1):118-25.

70. O'Dell DM, Gibson CJ, Wilson MS, DeFord SM, Hamm RJ. Positive and negative modulation of the GABA(A) receptor and outcome after traumatic brain injury in rats. *Brain Res*. 2000;861(2):325-32.

71. Geddes JF, Whitwell HL, Graham DI. Traumatic axonal injury: practical issues for diagnosis in medicolegal cases. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2000;26(2):105-16.

72. Gennarelli TA, Graham DI. Neuropathology of the Head Injuries. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 1998;3(3):160-75.

73. Adams H, Mitchell DE, Graham DI, Doyle D. Diffuse brain damage of immediate impact type. Its relationship to 'primary brain-stem damage' in head injury. *Brain*. 1977;100(3):489-502.

74. Gentleman SM, Nash MJ, Sweeting CJ, Graham DI, Roberts GW. Beta-amyloid precursor protein (beta APP) as a marker for axonal injury after head injury. *Neurosci Lett*. 1993;160(2):139-44.

75. Graham DI, Smith C, Reichard R, Leclercq PD, Gentleman SM. Trials and tribulations of using beta-amyloid precursor protein immunohistochemistry to evaluate traumatic brain injury in adults. *Forensic Sci Int*. 2004;146(2-3):89-96.

76. Reichard RR, Smith C, Graham DI. The significance of beta-APP immunoreactivity in forensic practice. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2005;31(3):304-13.

77. Chen XH, Johnson VE, Uryu K, Trojanowski JQ, Smith DH. A lack of amyloid beta plaques despite persistent accumulation of amyloid beta in axons of long-term survivors of traumatic brain injury. *Brain Pathol.* 2009;19(2):214-23.

78. Li J, Li XY, Feng DF, Pan DC. Biomarkers associated with diffuse traumatic axonal injury: exploring pathogenesis, early diagnosis, and prognosis. *J Trauma*. 2010;69(6):1610-8.

79. Greer JE, Hånell A, McGinn MJ, Povlishock JT. Mild traumatic brain injury in the mouse induces axotomy primarily within the axon initial segment. *Acta Neuropathol.* 2013;126(1):59-74.

80. Gennarelli TA. *Cerebral concussion and diffuse brain injuries. In: PR C, editor. Head Injury*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p. 137-58.

81. Adams JH, Doyle D, Graham DI, Lawrence AE, McLellan DR. Gliding contusions in nonmissile head injury in humans. *Arch Pathol Lab Med*. 1986;110(6):485-8.

82. Arfanakis K, Haughton VM, Carew JD, Rogers BP, Dempsey RJ, Meyerand ME. Diffusion tensor MR imaging in diffuse axonal injury. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(5):794-802.

83. Hashimoto K, Okumura A, Shinoda J, Abo M, Nakamura T. Tensor magnetic resonance imaging in a case of mild traumatic brain injury with lowered verbal intelligence quotient. *J Rehabil Med*. 2007;39(5):418-20.

84. Sugiyama K, Kondo T, Higano S, Endo M, Watanabe H, Shindo K, Izumi S. Diffusion tensor imaging fiber tractography for evaluating diffuse axonal injury. *Brain Inj*. 2007;21(4):413-9.

85. Xu J, Rasmussen IA, Lagopoulos J, Håberg A. Diffuse axonal injury in severe traumatic brain injury visualized using high-resolution diffusion tensor imaging. *J Neurotrauma*. 2007;24(5):753-65.

86. Levin HS, Wilde EA, Chu Z, Yallampalli R, Hanten GR, Li X, Chia J, Vasquez AC, Hunter JV. Diffusion tensor imaging in relation to cognitive and functional outcome of traumatic brain injury in children. *J Head Trauma Rehabil*. 2008;23(4):197-208.

87. Godefroy O. Frontal syndrome and disorders of executive functions. *J Neurol*. 2003;250(1):1-6.

88. Sashika H, Takada K, Kikuchi N. Rehabilitation needs and participation restriction in patients with cognitive disorder in the chronic phase of traumatic brain injury. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(4):e5968.

89. Whiteneck GG, Gerhart KA, Cusick CP. Identifying environmental factors that influence the outcomes of people with traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2004;19(3):191-204.

90. Selassie AW, Zaloshnja E, Langlois JA, Miller T, Jones P, Steiner C. Incidence of long-term disability following traumatic brain injury hospitalization, United States, 2003. *J Head Trauma Rehabil*. 2008;23(2):123-31.

91. Rabinowitz AR, Levin HS. Cognitive sequelae of traumatic brain injury. *Psychiatr Clin North Am*. 2014;37(1):1-11.

92. Stuss DT. Traumatic brain injury: relation to executive dysfunction and the frontal lobes. *Curr Opin Neurol*. 2011;24(6):584-9.

93. Vakil E. The effect of moderate to severe traumatic brain injury (TBI) on different aspects of memory: a selective review. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2005;27(8):977-1021.

94. Mathias JL, Mansfield KM. Prospective and declarative memory problems following moderate and severe traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2005;19(4):271-82.

95. Salmond CH, Menon DK, Chatfield DA, Pickard JD, Sahakian BJ. Changes over time in cognitive and structural profiles of head injury survivors. *Neuropsychologia*. 2006;44(10):1995-8.

96. Arciniegas D, Adler L, Topkoff J, Cawthra E, Filley CM, Reite M. Attention and memory dysfunction after traumatic brain injury: cholinergic mechanisms, sensory gating, and a hypothesis for further investigation. *Brain Inj*. 1999;13(1):1-13.

97. Donnemiller E, Brenneis C, Wissel J, Scherfler C, Poewe W, Riccabona G, Wenning GK. Impaired dopaminergic neurotransmission in patients with traumatic brain injury: a SPECT study using 123I-beta-CIT and 123I-IBZM. *Eur J Nucl Med*. 2000;27(9):1410-4.

98. van Woerkom TC, Teelken AW, Minderhous JM. Difference in neurotransmitter metabolism in frontotemporal-lobe contusion and diffuse cerebral contusion. *Lancet*. 1977;1(8015):812-3.

99. Whitlock JA. Brain injury, cognitive impairment, and donepezil. *J Head Trauma Rehabil*. 1999;14(4):424-7.

100. Dewar D, Graham DI. Depletion of choline acetyltransferase activity but preservation of M1 and M2 muscarinic receptor binding sites in temporal cortex following head injury: a preliminary human postmortem study. *J Neurotrauma*. 1996;13(4):181-7.

101. Murdoch I, Perry EK, Court JA, Graham DI, Dewar D. Cortical cholinergic dysfunction after human head injury. *J Neurotrauma*. 1998;15(5):295-305.

102. Zaninotto AL, de Paula Guirado VM, Baldivia B, Núñes MD, Amorim RL, Teixeira MJ, de Lucia MC, de Andrade AF, Paiva WS. Improvement of verbal fluency in patients with diffuse brain injury over time. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1155-60.

103. Zaninotto AL, Vicentini JE, Solla DJ, Silva TT, Guirado VM, Feltrin F, de Lucia MC, Teixeira MJ, Paiva WS. Visuospatial memory improvement in patients with diffuse axonal injury (DAI): a 1-year follow-up study. *Acta Neuropsychiatr*. 2017;29(1):35-42.

104. Rohling ML, Faust ME, Beverly B, Demakis G. Effectiveness of cognitive rehabilitation following acquired brain injury: a meta-analytic re-examination of Cicerone et al.'s (2000, 2005) systematic reviews. *Neuropsychology*. 2009;23(1):20-39.

105. Cicerone KD, Dahlberg C, Kalmar K, Langenbahn DM, Malec JF, Bergquist TF, Felicetti T, Giacino JT, Harley JP, Harrington DE, Herzog J, Kneipp S, Laatsch L, Morse PA. Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000;81(12):1596-615.

106. Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, Langenbahn DM, Felicetti T, Kneipp S, Ellmo W, Kalmar K, Giacino JT, Harley JP, Laatsch L, Morse PA, Catanese J. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86(8):1681-92.

107. Committee on Cognitive Rehabilitation Therapy for Traumatic Brain Injury, Koehler R, Erin E, Wilhelm IS, editores. *Cognitive rehabilitation therapy for traumatic brain injury: evaluating the evidence*. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.

108. Elliott M, Parente F. Efficacy of memory rehabilitation therapy: a meta-analysis of TBI and stroke cognitive rehabilitation literature. *Brain Inj*. 2014;28(12):1610-6.

109. Carpenter KL, Czosnyka M, Jalloh I, Newcombe VF, Helmy A, Shannon RJ, Budohoski KP, Kolias AG, Kirkpatrick PJ, Carpenter TA, Menon DK, Hutchinson PJ. Systemic, local, and imaging biomarkers of brain injury: more needed, and better use of those already established? *Front Neurol*. 2015;6:26.

110. Tricco AC, Soobiah C, Berliner S, Ho JM, Ng CH, Ashoor HM, Chen MH, Hemmelgarn B, Straus SE. Efficacy and safety of cognitive enhancers for patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2013;185(16):1393-401.

111. Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(9):CD009132.

112. Cooper C, Li R, Lyketsos C, Livingston G. Treatment for mild cognitive impairment: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2013;203(3):255-64.

113. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, Galasko D, Jin S, Kaye J, Levey A, Pfeiffer E, Sano M, van Dyck CH, Thal LJ; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2005;352(23):2379-88.

114. Thomson S. *Neuromodulation, or neuromodulatory effect: International Neuromodulation Society*; 2013 [cited 2017 Dez 13]. Available from: http://www.neuromodulation.com/neuromodulation-defined.

115. Li S, Zaninotto AL, Neville IS, Paiva WS, Nunn D, Fregni F. Clinical utility of brain stimulation modalities following traumatic brain injury: current evidence. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:1573-86.

116. Diebner B. *Oersted and the discovery of eletromagnetism*. 2nd ed. New York: Blaisdell Pub. Co; 1963.

117. Faraday M. *Effects on the production of electricity from magnetism (1831)*. Williams LP ed. New York: Basic Books (Chapman Hall); 1965. p. 531.

118. Faraday M. Experimental reasearches in electricity. *Philos Trans R Soc Lond*. 1831;122:125-62.

119. Geddes LA. History of magnetic stimulation of the nervous system. *J Clin Neurophysiol*. 1991;8(1):3-9.

120. Dunlap K. Visual sensations from the alternating magnetic field. *Science*. 1911;33(837):68-71.

121. BARLOW HB, KOHN HI, WALSH EG. Visual sensations aroused by magnetic fields. *Am J Physiol.* 1947;148(2):372-5.

122. KOLIN A, BRILL NQ, BROBERG PJ. Stimulation of irritable tissues by means of an alternating magnetic field. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1959;102:251-3.

123. Horvath JC, Perez JM, Forrow L, Fregni F, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: a historical evaluation and future prognosis of therapeutically relevant ethical concerns. *J Med Ethics*. 2011;37(3):137-43.

124. Rotenberg A. Prospects for clinical applications of transcranial magnetic stimulation and real-time EEG in epilepsy. *Brain Topogr*. 2010;22(4):257-66.

125. Kolbinger H, Hoflich H, Hufnagel A, Muller H, Kasper S. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of major depression — a pilot study. *Human Psychopharmacology*. 1995;10(4):305-10.

126. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*. 1996;348(9022):233-7.

127. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;108(1):1-16.

128. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Group SoTC. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(12):2008-39.

129. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol*. 2003;2(3):145-56.

130. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*. 2000;406(6792):147-50.

131. Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimul.* 2013;6(1):1-13.

132. Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng*. 2007;9:527-65.

133. Roth Y, Amir A, Levkovitz Y, Zangen A. Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. *J Clin Neurophysiol*. 2007;24(1):31-8.

134. Amassian VE, Eberle L, Maccabee PJ, Cracco RQ. Modelling magnetic coil excitation of human cerebral cortex with a peripheral nerve immersed in a brain-shaped volume conductor: the significance of fiber bending in excitation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1992;85(5):291-301.

135. Maccabee PJ, Amassian VE, Eberle LP, Cracco RQ. Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro: locus of excitation. *J Physiol*. 1993;460:201-19.

136. Nieminen JO, Koponen LM, Ilmoniemi RJ. Experimental Characterization of the Electric Field Distribution Induced by TMS *Devices. Brain Stimul*. 2015;8(3):582-9.

137. 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.

138. Müri RM, Vermersch AI, Rivaud S, Gaymard B, Pierrot-Deseilligny C. Effects of single-pulse transcranial magnetic stimulation over the prefrontal and posterior parietal cortices during memory-guided saccades in humans. *J Neurophysiol*. 1996;76(3):2102-6.

139. Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell AP, Eberle L. Transcranial magnetic stimulation in study of the visual pathway. *J Clin Neurophysiol.* 1998;15(4):288-304.

140. Thut G, Northoff G, Ives JR, Kamitani Y, Pfennig A, Kampmann F, Schomer DL, Pascual-Leone A. Effects of single-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) on functional brain activity: a combined event-related TMS and evoked potential study. *Clin Neurophysiol*. 2003;114(11):2071-80.

141. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijević MR, Hallett M, Katayama Y, Lücking CH, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;91(2):79-92.

142. 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.

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

144. 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.

145. Cueva AS, Galhardoni R, Cury RG, Parravano DC, Correa G, Araujo H, Cecilio SB, Raicher I, Toledo D, Silva V, Marcolin MA, Teixeira MJ, Ciampi de Andrade D. Normative data of cortical excitability measurements obtained by transcranial magnetic stimulation in healthy subjects. *Neurophysiol Clin*. 2016;46(1):43-51.

146. Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(12):2584-96.

147. Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci*. 2005;28:377-401.

148. Blumbergs PC, Jones NR, North JB. Diffuse axonal injury in head trauma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52(7):838-41.

149. Jang SH, Cho SH, Kim YH, You SH, Kim SH, Kim O, Yang DS, Son SM. Motor recovery mechanism of diffuse axonal injury: a combined study of transcranial magnetic stimulation and functional MRI. *Restor Neurol Neurosci*. 2005;23(1):51-6.

150. Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(7):559-67.

151. Bliss TV, Gardner-Medwin AR. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaestetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*. 1973;232(2):357-74.

152. Malenka RC. Postsynaptic factors control the duration of synaptic enhancement in area CA1 of the hippocampus. *Neuron*. 1991;6(1):53-60.

153. Houdayer E, Degardin A, Cassim F, Bocquillon P, Derambure P, Devanne H. The effects of low- and high-frequency repetitive TMS on the input/output properties of the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res*. 2008;187(2):207-17.

154. Wu AD, Fregni F, Simon DK, Deblieck C, Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation for Parkinson's disease and dystonia. *Neurotherapeutics*. 2008;5(2):345-61.

155. Di Lazzaro V, Oliviero A, Saturno E, Pilato F, Insola A, Mazzone P, Profice P, Tonali P, Rothwell JC. The effect on corticospinal volleys of reversing the direction of current induced in the motor cortex by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*. 2001;138(2):268-73.

156. Fitzgerald PB, Benitez J, Oxley T, Daskalakis JZ, de Castella AR, Kulkarni J. A study of the effects of lorazepam and dextromethorphan on the response to cortical 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport*. 2005;16(13):1525-8.

157. Miniussi C, Rossini PM. Transcranial magnetic stimulation in cognitive rehabilitation. *Neuropsychol Rehabil*. 2011;21(5):579-601.

158. Selimbeyoglu A, Parvizi J. Electrical stimulation of the human brain: perceptual and behavioral phenomena reported in the old and new literature. *Front Hum Neurosci*. 2010;4:46.

159. Miniussi C, Cappa SF, Cohen LG, Floel A, Fregni F, Nitsche MA, Oliveri M, Pascual-Leone A, Paulus W, Priori A, Walsh V. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation in cognitive neurorehabilitation. *Brain Stimul*. 2008;1(4):326-36.

160. Carmichael ST. Cellular and molecular mechanisms of neural repair after stroke: making waves. Ann Neurol. 2006;59(5):735-42.

161. Clarkson AN, Carmichael ST. Cortical excitability and post-stroke recovery. *Biochem Soc Trans.* 2009;37(Pt 6):1412-4.

162. Brown P. Shocking safety concerns. *Lancet*. 1996;348(9032):959.

163. Nielson DM, McKnight CA, Patel RN, Kalnin AJ, Mysiw WJ. Preliminary guidelines for safe and effective use of repetitive transcranial magnetic stimulation in moderate to severe traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(4 Suppl):S138-44.

164. Rotenberg A, Harrington MG, Birnbaum DS, Madsen JR, Glass IE, Jensen FE, Pascual-Leone A. Minimal heating of titanium skull plates during 1Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(11):2536-8.

165. Hsieh TH, Dhamne SC, Chen JJ, Carpenter LL, Anastasio EM, Pascual-Leone A, Rotenberg A. Minimal heating of aneurysm clips during repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2012;123(7):1471-3.

166. Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(2):455-71.

167. Anderson BS, Kavanagh K, Borckardt JJ, Nahas ZH, Kose S, Lisanby SH, McDonald WM, Avery D, Sackeim HA, George MS. Decreasing procedural pain over time of left prefrontal rTMS for depression: initial results from the open-label phase of a multi-site trial (OPT-TMS). *Brain Stimul*. 2009;2(2):88-92.

168. Counter SA, Borg E. Analysis of the coil generated impulse noise in extracranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992;85(4):280-8.

169. Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Wassermann EM, Cohen LG, et al. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993;89(2):120-30.

170. Loo C, Sachdev P, Elsayed H, McDarmont B, Mitchell P, Wilkinson M, Parker G, Gandevia S. Effects of a 2- to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2001;49(7):615-23.

171. Hsu WY, Cheng CH, Lin MW, Shih YH, Liao KK, Lin YY. Antiepileptic effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: A meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2011;96(3):231-40.

172. Frye RE, Rotenberg A, Ousley M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in child neurology: current and future directions. *J Child Neurol*. 2008;23(1):79-96.

173. Ilić TV, Ziemann U. Exploring motor cortical plasticity using transcranial magnetic stimulation in humans. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1048:175-84.

174. Chistyakov AV, Soustiel JF, Hafner H, Elron M, Feinsod M. Altered excitability of the motor cortex after minor head injury revealed by transcranial magnetic stimulation. *Acta Neurochir (Wien)*. 1998;140(5):467-72.

175. Chistyakov AV, Hafner H, Soustiel JF, Trubnik M, Levy G, Feinsod M. Dissociation of somatosensory and motor evoked potentials in non-comatose patients after head injury. *Clin Neurophysiol.* 1999;110(6):1080-9.

176. Fujiki M, Hikawa T, Abe T, Ishii K, Kobayashi H. Reduced short latency afferent inhibition in diffuse axonal injury patients with memory impairment. *Neurosci Lett*. 2006;405(3):226-30.

177. Bernabeu M, Demirtas-Tatlidede A, Opisso E, Lopez R, Tormos JM, Pascual-Leone A. Abnormal corticospinal excitability in traumatic diffuse axonal brain injury. *J Neurotrauma*. 2009;26(12):2185-93.

178. Louise-Bender Pape T, Rosenow J, Lewis G, Ahmed G, Walker M, Guernon A, Roth H, Patil V. Repetitive transcranial magnetic stimulation-associated neurobehavioral gains during coma recovery. *Brain Stimul*. 2009;2(1):22-35.

179. Piccione F, Cavinato M, Manganotti P, Formaggio E, Storti SF, Battistin L, Cagnin A, Tonin P, Dam M. Behavioral and neurophysiological effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on the minimally conscious state: a case study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011;25(1):98-102.

180. Manganotti P, Formaggio E, Storti SF, Fiaschi A, Battistin L, Tonin P, Piccione F, Cavinato M. Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on brain excitability in severely brain-injured patients in minimally conscious or vegetative state. *Brain Stimul*. 2013;6(6):913-21.

181. Cosentino G, Giglia G, Palermo A, Panetta ML, Lo Baido R, Brighina F, Fierro B. A case of post-traumatic complex auditory hallucinosis treated with rTMS. *Neurocase*. 2010;16(3):267-72.

182. Fitzgerald PB, Hoy KE, Maller JJ, Herring S, Segrave R, McQueen S, Peachey A, Hollander Y, Anderson JF, Daskalakis ZJ. Transcranial magnetic stimulation for depression after a traumatic brain injury: a case study. *J ECT*. 2011;27(1):38-40.

183. Bonnì S, Mastropasqua C, Bozzali M, Caltagirone C, Koch G. Theta burst stimulation improves visuo-spatial attention in a patient with traumatic brain injury. *Neurol Sci*. 2013;34(11):2053-6.

184. Kreuzer PM, Landgrebe M, Frank E, Langguth B. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of chronic tinnitus after traumatic brain injury: a case study. *J Head Trauma Rehabil.* 2013;28(5):386-9.

185. Koski L, Kolivakis T, Yu C, Chen JK, Delaney S, Ptito A. Noninvasive brain stimulation for persistent postconcussion symptoms in mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2015;32(1):38-44.

186. Cincotta M, Giovannelli F, Chiaramonti R, Bianco G, Godone M, Battista D, Cardinali C, Borgheresi A, Sighinolfi A, D'Avanzo AM, Breschi M, Dine Y, Lino M, Zaccara G, Viggiano MP, Rossi S. No effects of 20 Hz-rTMS of the primary motor cortex in vegetative state: A randomised, sham-controlled study. *Cortex*. 2015;71:368-76.

187. Leung A, Shukla S, Fallah A, Song D, Lin L, Golshan S, Golshan S, Tsai A, Jak A, Polston G, Lee R. Repetitive transcranial magnetic stimulation in managing mild traumatic brain injury-related headaches. *Neuromodulation*. 2016;19(2):133-41.

188. Avery DH, Claypoole K, Robinson L, Neumaier JF, Dunner DL, Scheele L, Wilson L, Roy-Byrne P. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of medication-resistant depression: preliminary data. *J Nerv Ment Dis*. 1999;187(2):114-7.

189. Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Haag C, Greenberg BD, Hampel H, Möller HJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res*. 1999;88(3):163-71.

190. Moser DJ, Jorge RE, Manes F, Paradiso S, Benjamin ML, Robinson RG. Improved executive functioning following repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 2002;58(8):1288-90.

191. Höppner J, Schulz M, Irmisch G, Mau R, Schläfke D, Richter J. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2003;253(2):103-9.

192. Loo CK, Mitchell PB, Croker VM, Malhi GS, Wen W, Gandevia SC, Sachdev PS. Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychol Med*. 2003;33(1):33-40.

193. Hausmann A, Kemmler G, Walpoth M, Mechtcheriakov S, Kramer-Reinstadler K, Lechner T, Walch T, Deisenhammer EA, Kofler M, Rupp CI, Hinterhuber H, Conca A. No benefit derived from repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a prospective, single centre, randomised, double blind, sham controlled "add on" trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(2):320-2.

194. Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg BD, Kosel M, Müri RM, Berkhoff M, Hess CW, Fisch HU, Schlaepfer TE. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Res*. 2004;126(2):123-33.

195. Januel D, Dumortier G, Verdon CM, Stamatiadis L, Saba G, Cabaret W, Benadhira R, Rocamora JF, Braha S, Kalalou K, Vicaut PE, Fermanian J. A double-blind sham controlled study of right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): therapeutic and cognitive effect in medication free unipolar depression during 4 weeks. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(1):126-30.

196. Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, Husain MM, Lisanby SH, Rado JT, Heart KL, Demitrack MA. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(2):222-32.

197. Mogg A, Pluck G, Eranti SV, Landau S, Purvis R, Brown RG, Curtis V, Howard R, Philpot M, McLoughlin DM. A randomized controlled trial with 4-month follow-up of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex for depression. *Psychol Med*. 2008;38(3):323-33.

198. Schutter DJ, van Honk J, Laman M, Vergouwen AC, Koerselman F. Increased sensitivity for angry faces in depressive disorder following 2 weeks of 2-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation to the right parietal cortex. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13(9):1155-61.

199. Demirtas-Tatlidede A, Vahabzadeh-Hagh AM, Pascual-Leone A. Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders? *Neuropharmacology*. 2013;64:566-78.

200. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci.* 2001;21(15):RC157.

201. Kleim JA, Chan S, Pringle E, Schallert K, Procaccio V, Jimenez R, Cramer SC. BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex. *Nat Neurosci*. 2006;9(6):735-7.

202. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003;112(2):257-69.

203. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(8):834-40.

204. Neville IS, Hayashi CY, El Hajj SA, Zaninotto AL, Sabino JP, Sousa LM Jr, Nagumo MM, Brunoni AR, Shieh BD, Amorim RL, Teixeira MJ, Paiva WS. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the cognitive rehabilitation of traumatic brain injury (TBI) victims: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:440.

205. Devi G, Voss HU, Levine D, Abrassart D, Heier L, Halper J, Martin L, Lowe S. Open-label, short-term, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with Alzheimer's disease with functional imaging correlates and literature review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2014;29(3):248-55.

206. Bentwich J, Dobronevsky E, Aichenbaum S, Shorer R, Peretz R, Khaigrekht M, Marton RG, Rabey JM. Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study. *J Neural Transm (Vienna)*. 2011;118(3):463-71.

207. Spreen O, Strauss E. *A compendium of neuropsychological tests*. 2nd ed. New York: Oxford Unversity Press; 1998.

208. Lezak M. Neuropsychological assessment: Oxford: Oxford University Press; 2004.

209. Benedict R, Schretlen D, Groninger L, Brandt J. Hopkins verbal learning test - Revised: Normative data and analysis of inter-form and test-retest reliability. *Clinical Neuropsychologist.* 1998;12(1):43-55.

210. Benedict R. *Brief visuospatial memory test-revised: professional manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1997.

211. Tiffin J. *Purdue pegboard examiner´s manual*. Rosemont, IL: London House; 1968.

212. Wechsler D. *Manual for the Wechsler adult intelligence scale*. London, UK: National Foundation for Educational Research; 1998.

213. Regard M, Strauss E, Knapp P. Children's production on verbal and non-verbal fluency tasks. *Percept Mot Skills*. 1982;55(3 Pt 1):839-44.

214. Fernandez AL, Moroni MA, Carranza JM, Fabbro N, Lebowitz BK. Reliability of the Five-Point Test. *Clin Neuropsychol*. 2009;23(3):501-9.

215. Beam W, Borckardt JJ, Reeves ST, George MS. An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. *Brain Stimul*. 2009;2(1):50-4.

216. Brunner E, Langer F. Nonparametric Analysis of Ordered Categorical Data in Designs with Longitudinal Observations and Small Sample Sizes. *Biom J.* 2000;42(6):663-75.

217. Rosa P. *Análise não-paramétrica de dados ordinais com medidas repetidas*. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2001.

218. Stuss DT, Winocur G, Robertson IH. Cognitive neurorehabilitation. 2nd ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2008.

219. Paiva WS, Neville IS, Fregni F, Teixeira MJ. Is transcranial magnetic stimulation useful in posttraumatic disorders? *Neural Regen Res*. 2015;10(9):1528.

220. Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. J *Neural Transm (Vienna)*. 2010;117(1):105-22.

221. Birba A, Ibáñez A, Sedeño L, Ferrari J, García AM, Zimerman M. Non-Invasive brain stimulation: a new strategy in mild cognitive impairment? *Front Aging Neurosci*. 2017;9:16.

222. Scheid R, Walther K, Guthke T, Preul C, von Cramon DY. Cognitive sequelae of diffuse axonal injury. *Arch Neurol*. 2006;63(3):418-24.

223. Bajbouj M, Lisanby SH, Lang UE, Danker-Hopfe H, Heuser I, Neu P. Evidence for impaired cortical inhibition in patients with unipolar major depression. *Biol Psychiatry*. 2006;59(5):395-400.

224. Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB, Christensen BK. The role of cortical inhibition in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Brain Res Rev*. 2007;56(2):427-42.

225. Lefaucheur JP, Lucas B, Andraud F, Hogrel JY, Bellivier F, Del Cul A, Rousseva A, Leboyer M, Paillère-Martinot ML. Inter-hemispheric asymmetry of motor corticospinal excitability in major depression studied by transcranial magnetic stimulation. *J Psychiatr Res*. 2008;42(5):389-98.

226. De Beaumont L, Brisson B, Lassonde M, Jolicoeur P. Long-term electrophysiological changes in athletes with a history of multiple concussions. *Brain Inj*. 2007;21(6):631-44.

227. De Beaumont L, Lassonde M, Leclerc S, Théoret H. Long-term and cumulative effects of sports concussion on motor cortex inhibition. *Neurosurgery*. 2007;61(2):329-36; discussion 36-7.

228. Chistyakov AV, Soustiel JF, Hafner H, Trubnik M, Levy G, Feinsod M. Excitatory and inhibitory corticospinal responses to transcranial magnetic stimulation in patients with minor to moderate head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(5):580-7.

229. Miller NR, Yasen AL, Maynard LF, Chou LS, Howell DR, Christie AD. Acute and longitudinal changes in motor cortex function following mild traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2014;28(10):1270-6.

230. Takeuchi N, Ikoma K, Chuma T, Matsuo Y. Measurement of transcallosal inhibition in traumatic brain injury by transcranial magnetic stimulation. *Brain Inj*. 2006;20(9):991-6.

231. Julkunen P, Jauhiainen AM, Könönen M, Pääkkönen A, Karhu J, Soininen H. Combining transcranial magnetic stimulation and electroencephalography may contribute to assess the severity of Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis*. 2011;2011:654794.

232. Herman ST. Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis. *Neurology*. 2002;59(9 Suppl 5):S21-6.

233. Wieloch T, Nikolich K. Mechanisms of neural plasticity following brain injury. *Curr Opin Neurobiol*. 2006;16(3):258-64.

234. Bercaw EL, Hanks RA, Millis SR, Gola TJ. Changes in neuropsychological performance after traumatic brain injury from inpatient rehabilitation to 1-year follow-up in predicting 2-year functional outcomes. *Clin Neuropsychol*. 2011;25(1):72-89.

235. Corrigan JD, Smith-Knapp K, Granger CV. Outcomes in the first 5 years after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79(3):298-305.

236. Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency performance in patients with traumatic brain injury. *Neuropsychology*. 2004;18(4):621-8.

237. Triggs WJ, McCoy KJ, Greer R, Rossi F, Bowers D, Kortenkamp S, Nadeau SE, Heilman KM, Goodman WK. Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biol Psychiatry*. 1999;45(11):1440-6.

238. Drumond Marra HL, Myczkowski ML, Maia Memória C, Arnaut D, Leite Ribeiro P, Sardinha Mansur CG, Lancelote Alberto R, Boura Bellini B, Alves Fernandes da Silva A, Tortella G, Ciampi de Andrade D, Teixeira MJ, Forlenza OV, Marcolin MA. Transcranial magnetic stimulation to address mild cognitive impairment in the elderly: a randomized controlled study. *Behav Neurol*. 2015;2015:287843.

239. Herwig U, Satrapi P, Schönfeldt-Lecuona C. Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr*. 2003;16(2):95-9.

240. Fitzgerald PB, Maller JJ, Hoy KE, Thomson R, Daskalakis ZJ. Exploring the optimal site for the localization of dorsolateral prefrontal cortex in brain stimulation experiments. *Brain Stimul*. 2009;2(4):234-7.

241. Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Cytoarchitectonic definition of prefrontal areas in the normal human cortex: II. Variability in locations of areas 9 and 46 and relationship to the Talairach Coordinate System. *Cereb Cortex.* 1995;5(4):323-37.

242. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. *Principles of neural science.* New York, NY: McGraw Hill Professional; 2012.

243. Schönfeldt-Lecuona C, Connemann BJ, Spitzer M, Herwig U. Transcranial magnetic stimulation in the reversal of motor conversion disorder. *Psychother Psychosom*. 2003;72(5):286-8.

244. Azouvi P. Neuroimaging correlates of cognitive and functional outcome after traumatic brain injury. *Curr Opin Neurol*. 2000;13(6):665-9.

245. Ross DE. Review of longitudinal studies of MRI brain volumetry in patients with traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2011;25(13-14):1271-8.

246. Bohning DE, Shastri A, Wassermann EM, Ziemann U, Lorberbaum JP, Nahas Z, Nahas Z, Lomarev MP, George MS. BOLD-f MRI response to single-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS). *J Magn Reson Imaging*. 2000;11(6):569-74.

247. Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci*. 1997;17(9):3178-84.

248. Siebner HR, Bergmann TO, Bestmann S, Massimini M, Johansen-Berg H, Mochizuki H, Bohning DE, Boorman ED, Groppa S, Miniussi C, Pascual-Leone A, Huber R, Taylor PC, Ilmoniemi RJ, De Gennaro L, Strafella AP, Kähkönen S, Klöppel S, Frisoni GB, George MS, Hallett M, Brandt SA, Rushworth MF, Ziemann U, Rothwell JC, Ward N, Cohen LG, Baudewig J, Paus T, Ugawa Y, Rossini PM. Consensus paper: combining transcranial stimulation with neuroimaging. *Brain Stimul*. 2009;2(2):58-80.

249. Fawcett J. Molecular control of brain plasticity and repair. *Prog Brain Res*. 2009;175:501-9.

250. Miniussi C, Ruzzoli M. Transcranial stimulation and cognition. *Handb Clin Neurol*. 2013;116:739-50.

251. Andrews SC, Hoy KE, Enticott PG, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Improving working memory: the effect of combining cognitive activity and anodal transcranial direct current stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimul*. 2011;4(2):84-9.

252. Park SH, Seo JH, Kim YH, Ko MH. Long-term effects of transcranial direct current stimulation combined with computer-assisted cognitive training in healthy older adults. *Neuroreport*. 2014;25(2):122-6.

APÊNDICES

Apêndice A - Questionário padronizado de rastreio de questões relacionadas à segurança para candidatos à EMT (adaptado de Rossi *et al*.[128])

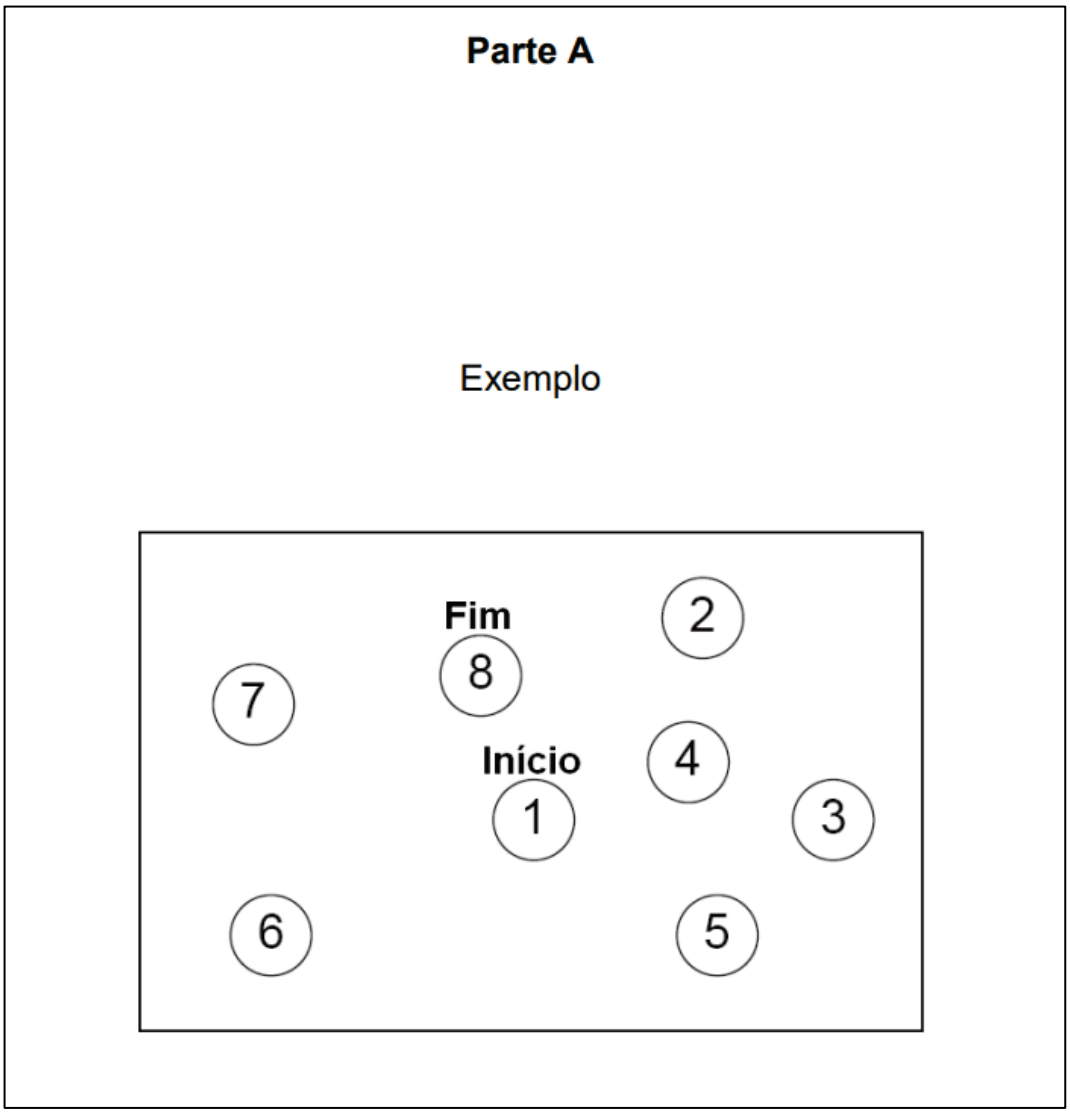
1. Você tem epilepsia ou já teve alguma vez na vida uma crise convulsiva?
2. Você já teve síncope? Se sim, descreva o episódio.
3. Você tem problema de audição? Faz uso de algum dispositivo externo ou implantado para problemas auditivos, como implante coclear?
4. Você está grávida ou há alguma chance de que você esteja?
5. Você já foi submetido a alguma cirurgia neurológica? Possui algum tipo de material metálico no crânio (exceto titânio)?
6. Você possui algum neuroestimulador implantado (exemplo: estimulador encefálico profundo, estimulador do nervo vago, estimulador cerebral epidural, estimulador medular)?
7. Você possui marcapasso implantado?
8. Você possui implantado algum dispositivo para infusão de fármacos?
9. Você faz uso de alguma medicação? Se sim, liste-as.
10. Você possui dispositivo para derivação ventriculoperitoneal?
11. Você já foi submetido a EMT antes?

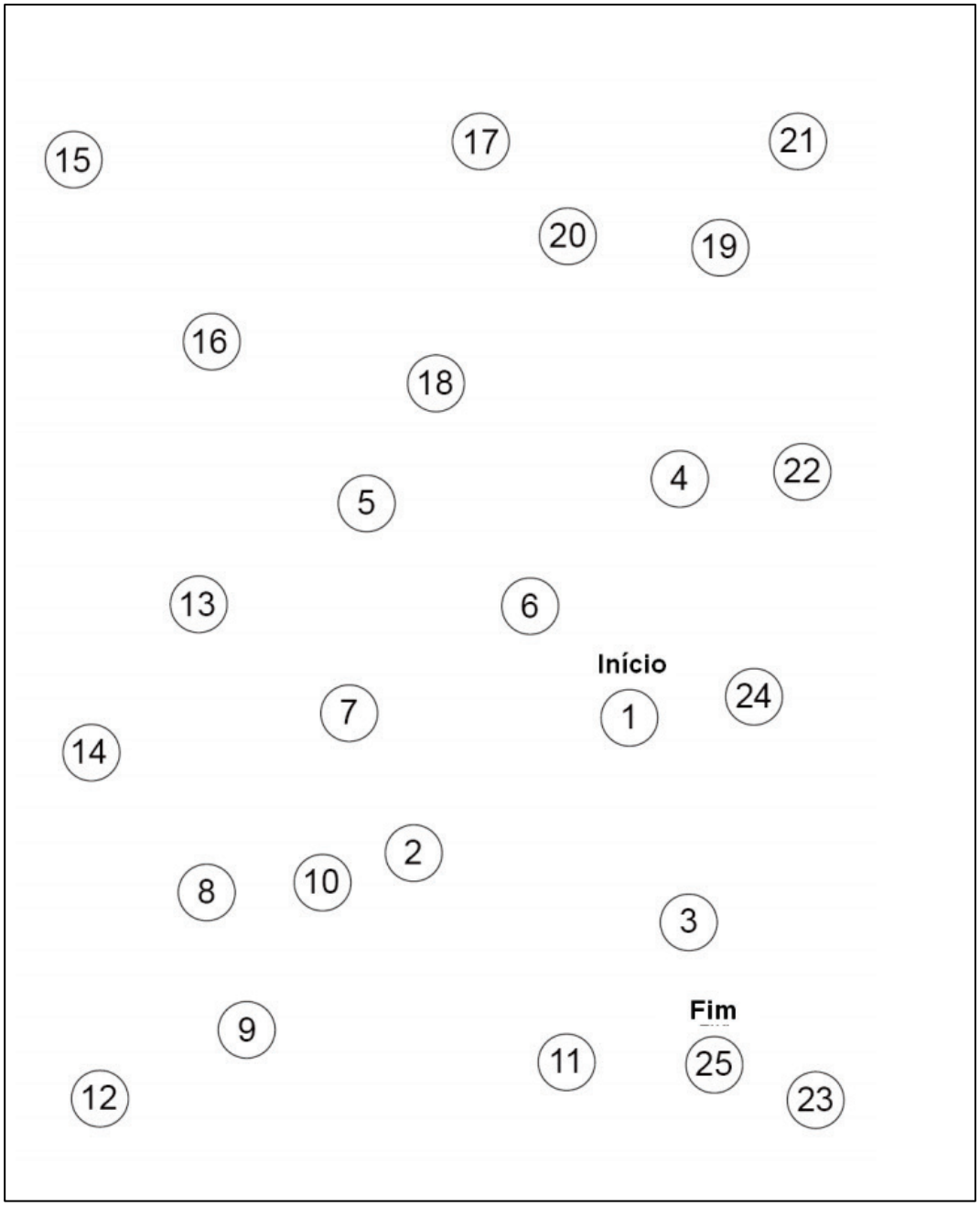
Apêndice B - Tabela de conversão de Z e T escores para percentil

Percentil	SD (z-score)	T-score	Classificação
>99.9	4.0	90	Very Superior
99.9	3.0	80	*Mt. Superior*
99	2.5	75	
98	2.0	70	
97	1.9	69	Superior
96	1.7	67	*Superior*
95	1.6	66	
93	1.5	65	
92	1.4	64	
90	1.3	63	
88	1.2	62	
86	1.1	61	Above Average
84	1.0	60	*Média-superior*
82	0.9	59	
79	0.8	58	
76	0.7	57	
73	0.6	56	
69	0.5	55	
66	0.4	54	
62	0.3	53	
58	0.2	52	
54	0.1	51	Média
50	0.0	50	*Média*
46	-0.1	49	
42	-0.2	48	
38	-0.3	47	
34	-0.4	46	
31	-0.5	45	
27	-0.6	44	
24	-0.7	43	
21	-0.8	42	
18	-0.9	41	Low Average
16	-1.0	40	*Média-inferior*
14	-1.1	39	
12	-1.2	38	
10	-1.3	37	
8	-1.4	36	
7	-1.5	35	
5	-1.6	34	Boderline
4	-1.7	33	*Limítrofe*
4	-1.8	32	
3	-1.9	31	
2	-2.0	30	
2	-2.1	29	
1	-2.2	27	
0.8	-2.3	26	Very Poor
0.6	-2.5	25	*Deficitário*
0.5	-2.6	24	
0.4	-2.7	23	
0.3	-2.8	22	
0.2	-2.9	21	
0.1	-3.0	20	

Apêndice C - *Trail Making Test*

Parte A

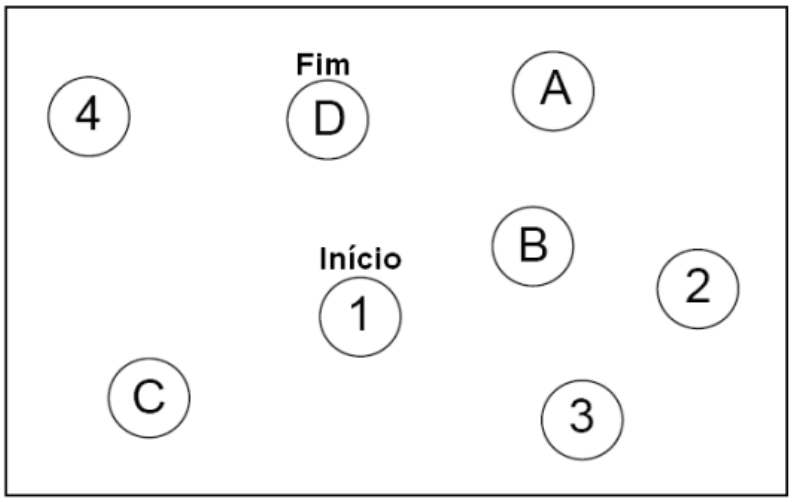


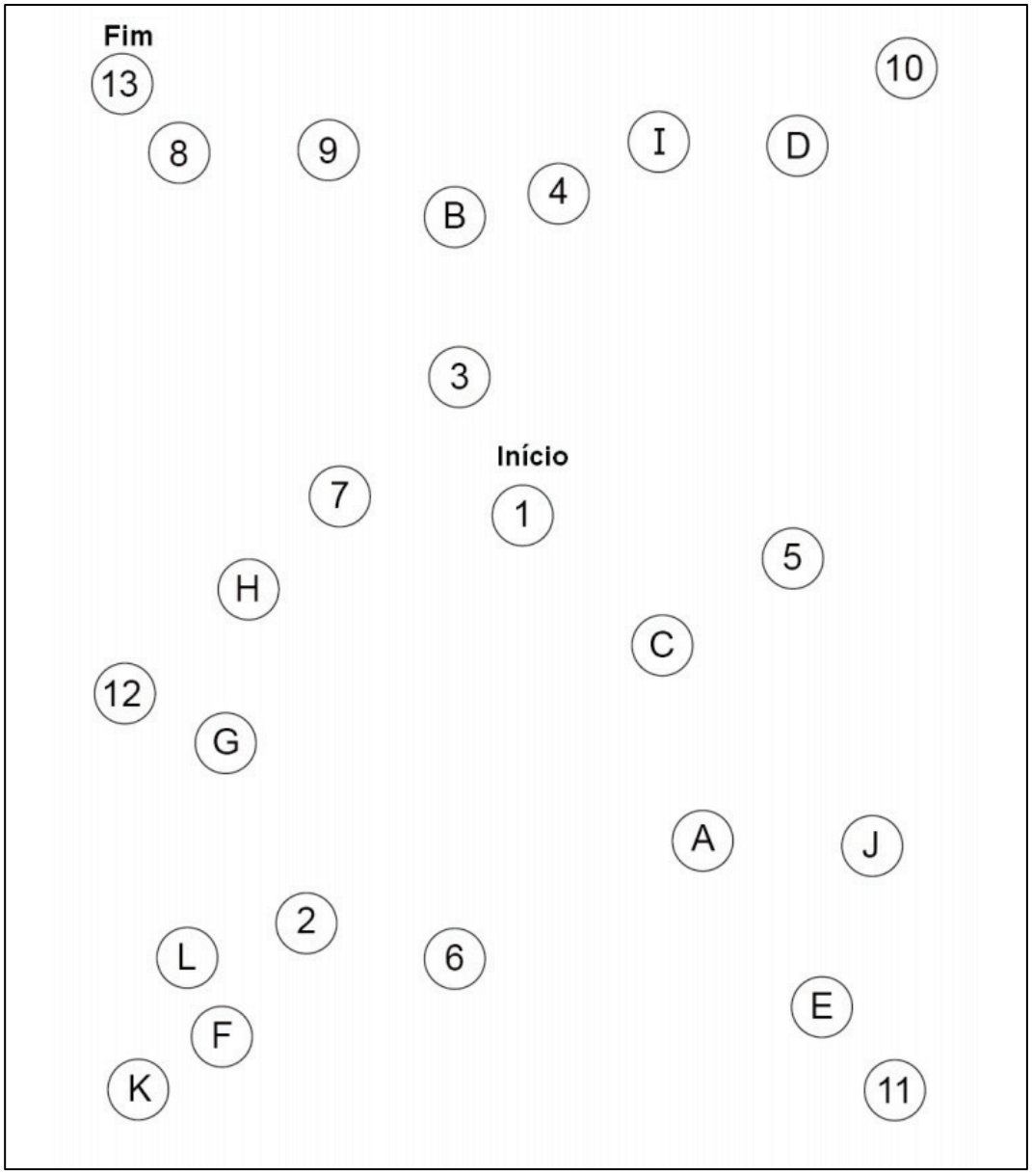

15
17
21
20
19
16
18
4
22
5
13
6
Início
24
7
1
14
2
8
10
3
Fim
9
11
25
12
23

Parte B

Parte B

Exemplo




Fim
13
10
8
9
I
D
4
B
3
Início
7
1
5
H
C
12
G
A
J
2
L
6
E
F
K
11

Apêndice D - *Hopkins Verbal Learning Test* (HVLT)

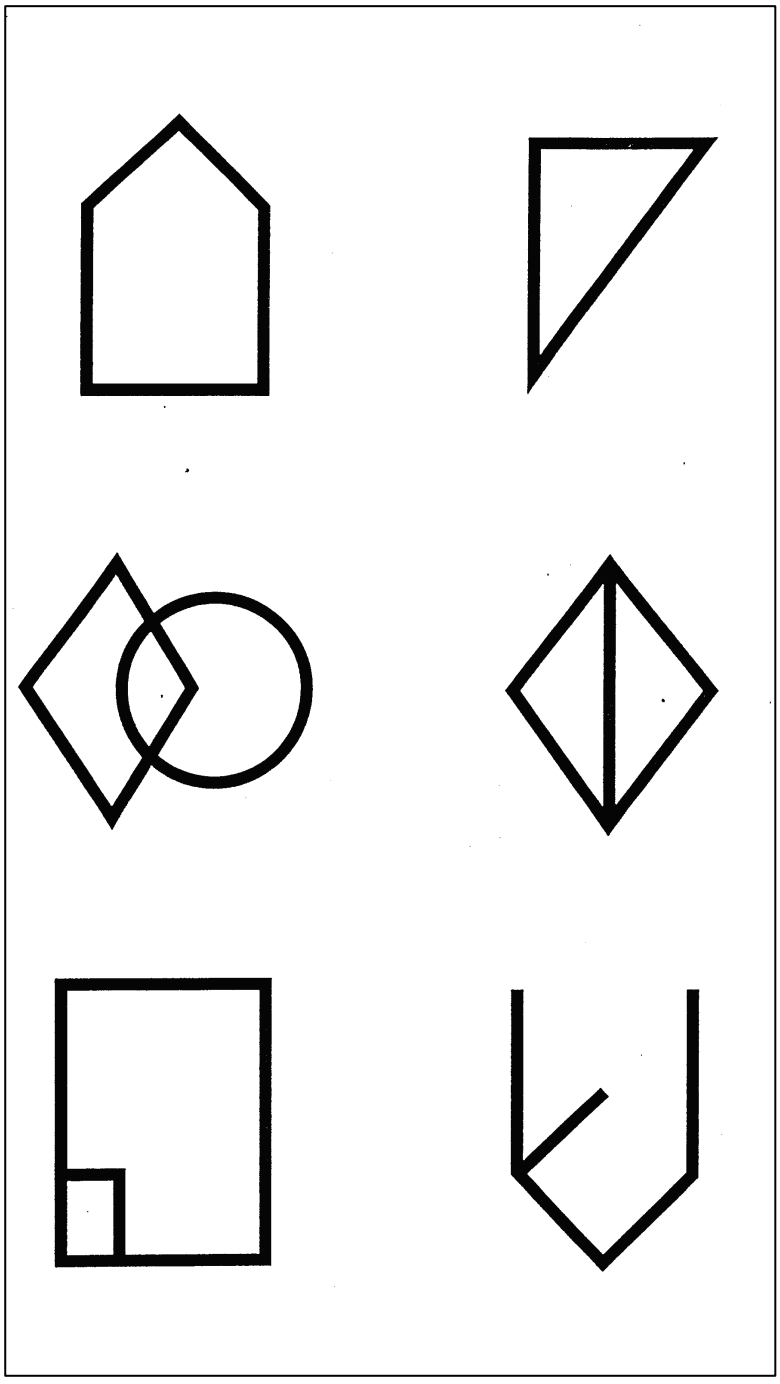
Anexo J – Teste Hopkings Verbal Learn test, evocação imediata, tardia e reconhecimento

HVLT	1	2	3	Evc. tardia
LEÃO				
ESMERALDA				
CAVALO				
CABANA				
SAFIRA				
HOTEL				
CAVERNA				
RUBI				
TIGRE				
PÉROLA				
VACA				
CHALÉ				
TOTAL				

RECONHECIMENTO

1. CAVALO	S	12. PEROLA	S	23. VACA	S
2. TOPÁZIO	N	13. CHALÉ	S	24. DIAMANTE	N
3. CAVERNA	S	14. ESMERALDA	S		
4. BALÃO	N	15. SAFIRA	S	Rec.:.....PERC:.....CLASS:	
5. CAFE	N	16. CACHORRO	N		
6. LEÃO	S	17. APARTAMENTO	N	Evc. Imetiata...../...../.....=.....	
7. CASA	N	18. CENTAVO	N		
8. RUBI	S	19. CABANA	S	PERC:..... CLASS:	
9. TIGRE	S	20. MONTANHA	N		
10. BARCO	N	21. GATO	N	Evc. Tardia.....	
11. LENÇO	N	22. HOTEL	S	PERC:.....CLASS:	

Apêndice E - *Brief Visuospatial Memory Test* (BVMT)



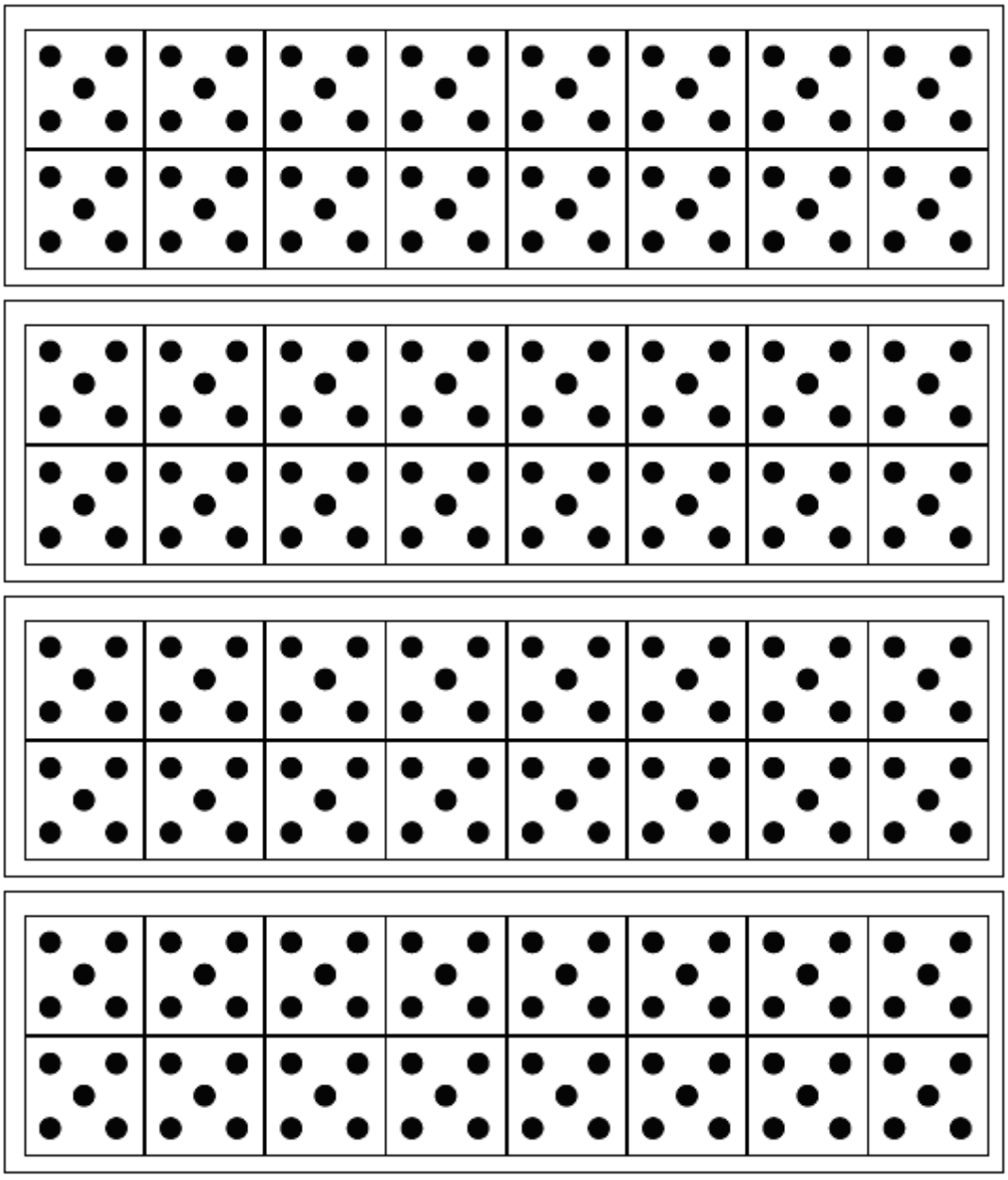
Apêndice F - Dígitos - Ordem direta e inversa

Ordem Direta		Ordem Indireta	
1 – 7		2 – 4	
6 – 3		5 – 7	
5 – 8 – 2		4 – 1 – 5	
6 – 9 – 4		6 – 2 – 9	
6 – 4 – 3 – 9		3 – 2 – 7 – 9	
7 – 2 – 8 – 6		4 – 9 – 6 – 8	
4 – 2 – 7 – 3 – 1		1 – 5 – 2 – 8 – 6	
7 – 5 – 8 – 3 – 6		6 – 1 – 8 – 4 – 3	
6 – 1 – 9 – 4 – 7 – 3		5 – 3 – 9 – 4 – 1 – 8	

Apêndice F - Fluência Verbal - Folha para registro das palavras

F	A	S	Animais

Apêndice G - Teste dos 5 pontos (*Five Point Test)*



Apêndice H - Escala de Recuperação de Glasgow ampliada (ERGa)

A Escala de Recuperação de Glasgow (GOS) é uma escala global para a evolução funcional dos pacientes com TCE.

O ERG Ampliada fornece categorização mais detalhada em oito categorias:

Utilização da entrevista estruturada é recomendado para facilitar a coerência na classificação.

(8) Recuperação total: esta categoria incluí indivíduos que reassumiram vida normal sem nenhuma alteração ou queixa consequente ao trauma. Retorno à produtividade não é um parâmetro básico para inclusão nesta categoria.

(7) Boa recuperação: refere-se a indivíduos que reassumiram vida normal com presença de leves deficiências físicas ou mentais. Da mesma forma que na categoria anterior o retorno à produtividade não é parâmetro básico para inclusão na categoria.

(6) Incapacidade moderada: "independente mas incapaz". Podem realizar as atividades básicas do autocuidado(a) e as outras atividades essenciais para manutenção da independência sem ajuda, por si próprio, com ou sem dificuldades na execução. O ponto básico de diferenciação para boa recuperação é que os indivíduos que são incluídos nessas categorias não conseguem retomar todas as atividades realizadas anteriormente ao trauma.

(5) Incapacidade moderada acentuada: "independente mas incapaz". Pode realizar as atividades básicas do autocuidado e as atividades essenciais para manutenção da independência, com ajuda de dispositivos ou em meio ambiente em que há modificações para possibilitar sua realização.

(4) Incapacidade grave: "consciente mas dependente". É capaz de manter as atividades básicas do autocuidado, porém para realizar uma ou mais, atividades essenciais para manutenção da independência, precisa da ajuda de outra pessoa.

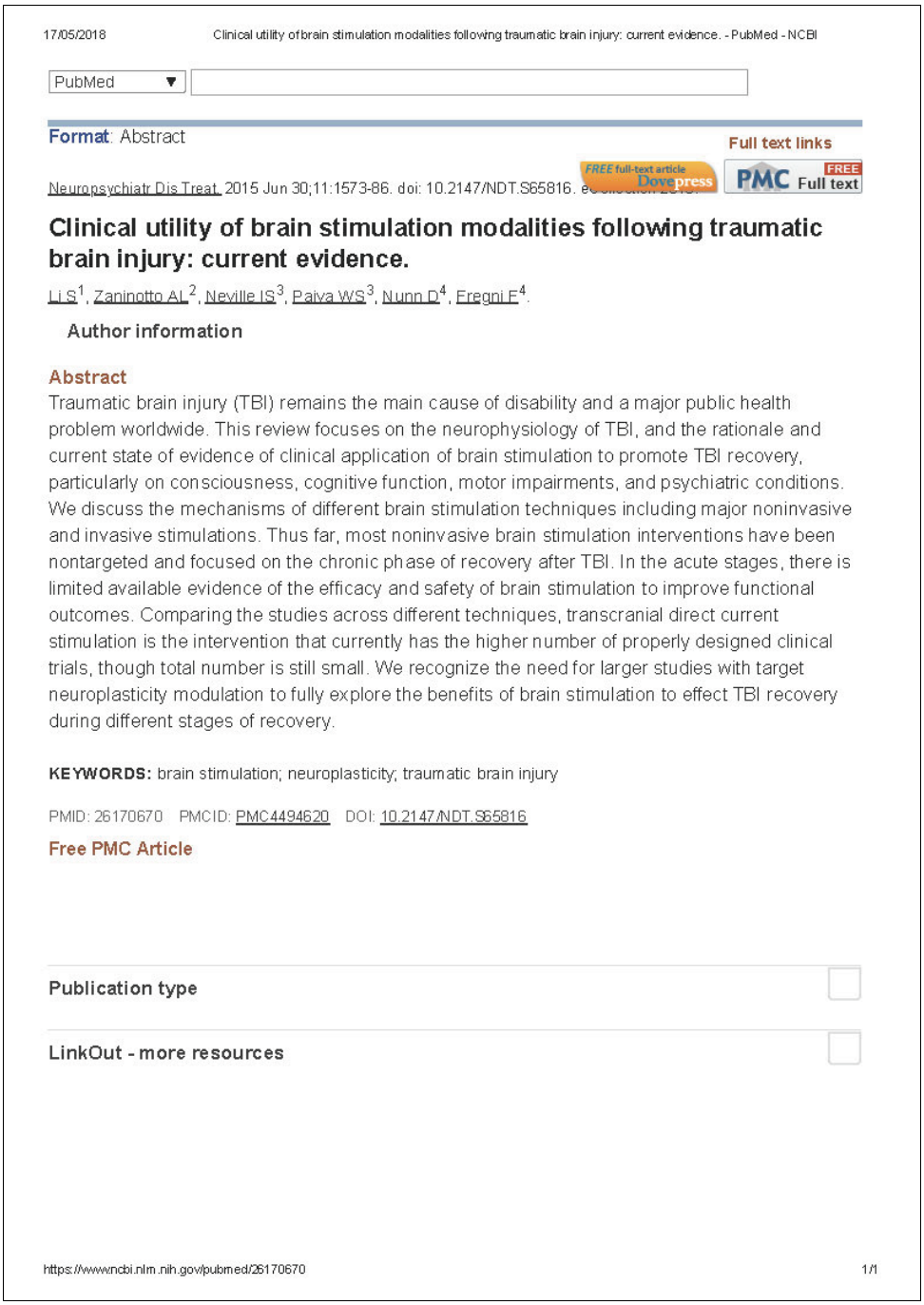
(3) Incapacidade grave acentuada: "Consciente mas dependente". Não consegue manter as atividades básicas do autocuidado sem auxílio de outra pessoa. Necessita de ajuda em pelo menos uma dessas atividades.

(2) Estado vegetativo persistente (EVP): não demonstra evidência de capacidade de elaboração de resposta significativa. Não obedece aos comandos simples e nem pronuncia qualquer palavra. Diferenciar de outras condições em que se tem extrema redução da capacidade de resposta.

(1) Morte: morte em consequência ao trauma.

(a) Atividades básicas do autocuidado: banhar-se, alimentar-se, deslocar-se dentro do cômodo/local onde se encontra, manter cuidados referentes a sua função excretora, vestir-se, barbear-se, escovar dentes, pentear-se.

Apêndice I - Publicações



17/05/2018 Clinical utility of brain stimulation modalities following traumatic brain injury: current evidence. - PubMed - NCBI

PubMed

Format: Abstract

Full text links

FREE full-text article Dovepress PMC FREE Full text

Neuropsychiatr Dis Treat. 2015 Jun 30;11:1573-86. doi: 10.2147/NDT.S65816. eCollection 2015.

Clinical utility of brain stimulation modalities following traumatic brain injury: current evidence.

Li S[1], Zaninotto AL[2], Neville IS[3], Paiva WS[3], Nunn D[4], Fregni F[4].

Author information

Abstract

Traumatic brain injury (TBI) remains the main cause of disability and a major public health problem worldwide. This review focuses on the neurophysiology of TBI, and the rationale and current state of evidence of clinical application of brain stimulation to promote TBI recovery, particularly on consciousness, cognitive function, motor impairments, and psychiatric conditions. We discuss the mechanisms of different brain stimulation techniques including major noninvasive and invasive stimulations. Thus far, most noninvasive brain stimulation interventions have been nontargeted and focused on the chronic phase of recovery after TBI. In the acute stages, there is limited available evidence of the efficacy and safety of brain stimulation to improve functional outcomes. Comparing the studies across different techniques, transcranial direct current stimulation is the intervention that currently has the higher number of properly designed clinical trials, though total number is still small. We recognize the need for larger studies with target neuroplasticity modulation to fully explore the benefits of brain stimulation to effect TBI recovery during different stages of recovery.

KEYWORDS: brain stimulation; neuroplasticity; traumatic brain injury

PMID: 26170670 PMCID: PMC4494620 DOI: 10.2147/NDT.S65816

Free PMC Article

Publication type

LinkOut - more resources

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26170670 1/1

PubMed ▼ Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the cognitive

Format: Abstract

Full text links

Read free full text at BMC | PMC FREE Full text

See 1 citation found by title matching your search:

Trials. 2015 Oct 5;16:440. doi: 10.1186/s13063-015-0944-2.

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the cognitive rehabilitation of traumatic brain injury (TBI) victims: study protocol for a randomized controlled trial.

Neville IS[1,2,3], Hayashi CY[4,5], El Hajj SA[6], Zaninotto AL[7,8], Sabino JP[9], Sousa LM Jr[10,11,12], Nagumo MM[13], Brunoni AR[14,15], Shieh BD[16], Amorim RL[17,18,19], Teixeira MJ[20,21,22], Paiva WS[23,24,25].

Author information

Abstract

BACKGROUND: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (**rTMS**) has been proposed as a new tool in neurological **rehabilitation** of **victims** of **traumatic brain injury** (**TBI**). However, its usefulness to treat this condition has never been tested rigorously. The primary goal is to conduct a **study protocol** to determine whether **rTMS** used to **cognitive rehabilitation** of **victims** of **TBI** with diffuse axonal **injury** (DAI) is a safe instrument and if it enhances **cognitive** function recovery.

METHODS: Double-blind **randomized controlled trial** of patients with diffuse axonal **injury**. Thirty-six patients will be **randomized** to either an active coil group or sham group in a 1:1 ratio. **rTMS protocol**: 10 sessions of high-frequency **rTMS** (10 Hz) over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). Cortical Excitability measures will be obtained. Neuropsychological evaluations will be performed 1 week before, 1 week and 3 months after **rTMS**. There are 2 **study** hypotheses: (1) **rTMS** over the left DLPFC in patients with DAI will improve **cognitive** function and (2) whether **rTMS** is safe in **TBI** patients.

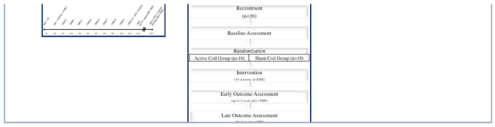
DISCUSSION: This **study** evaluates the immediate and delayed effects of **rTMS** over the DLPFC on the **cognitive** domain of patients with DAI following **TBI**. **rTMS** has shown good results in treating major depression and may be promising for patients with **TBI**. As such, the results of this **study** can greatly modify the **cognitive rehabilitation** strategies.

TRIAL REGISTRATION: This **trial** was registered in clinicaltrials.gov (NCT02167971) on 17 June 2014.

PMID: 26438108 PMCID: PMC4594992 DOI: 10.1186/s13063-015-0944-2

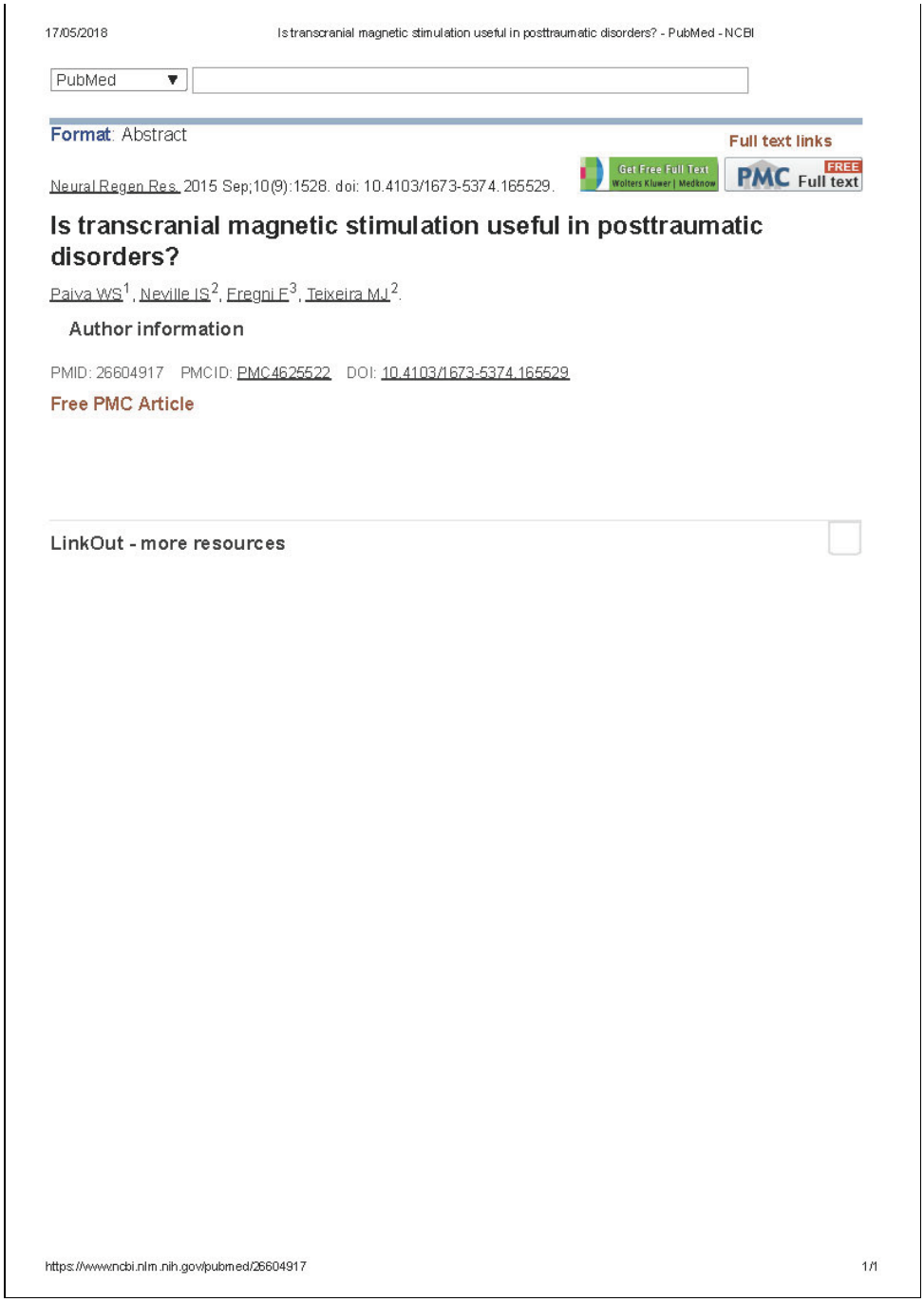
[Indexed for MEDLINE] Free PMC Article

Images from this publication. See all images (2). Free text



Publication types, MeSH terms, Secondary source ID

LinkOut - more resources



17/05/2018 Is transcranial magnetic stimulation useful in posttraumatic disorders? - PubMed - NCBI

PubMed ▼

Format: Abstract

Full text links

Get Free Full Text Wolters Kluwer | Medknow

PMC FREE Full text

Neural Regen Res. 2015 Sep;10(9):1528. doi: 10.4103/1673-5374.165529.

Is transcranial magnetic stimulation useful in posttraumatic disorders?

Paiva WS[1], Neville IS[2], Fregni F[3], Teixeira MJ[2].

Author information

PMID: 26604917 PMCID: PMC4625522 DOI: 10.4103/1673-5374.165529

Free PMC Article

LinkOut - more resources

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26604917 1/1

PubMed ▼ altered intracortical inhibition in chronic traumatic diffuse axonal injuty

Format: Abstract

Full text links

OPEN ACCESS frontiers PMC FREE Full text

Showing results for ***altered intracortical inhibition in chronic*** [illegible]
Your search for *altered intracortical inhibition in chronic traumatic diffuse axonal injuty* retrieved no results.

Front Neurol. 2018 Mar 28;9:189. doi: 10.3389/fneur.2018.00189. eCollection 2018.

Altered Intracortical Inhibition in Chronic Traumatic Diffuse Axonal Injury.

Hayashi CY[1], Neville IS[1], Rodrigues PA[1], Galhardoni R[1,2], Brunoni AR[3], Zaninotto AL[1,4], Guirado VMP[1], Cueva AS[1], de Andrade DC[1], Teixeira MJ[1], Paiva WS[1].

Author information

Abstract

BACKGROUND: Overactivation of NMDA-mediated excitatory processes and excess of GABA-mediated **inhibition** are attributed to the acute and subacute phases, respectively, after a **traumatic** brain **injury** (TBI). However, there are few studies regarding the circuitry during the **chronic** phase of brain **injury**.

OBJECTIVE: To evaluate the cortical excitability (CE) during the **chronic** phase of TBI in victims diagnosed with **diffuse axonal injury** (DAI).

METHODS: The 22 adult subjects were evaluated after a minimum of 1 year from the onset of moderate or severe TBI. Each of the subjects first had a comprehensive neuropsychological assessment to evaluate executive functions-attention, memory, verbal fluency, and information processing speed. Then, CE assessment was performed with a circular coil applying single-pulse and paired-pulse transcranial magnetic stimulation over the cortical representation of the abductor pollicis brevis muscle on M1 of both hemispheres. The CE parameters measured were resting motor threshold (RMT), motor-evoked potentials (MEPs), short-interval **intracortical inhibition** (SIICI), and **intracortical** facilitation (ICF). All data were compared with that of a control group that consisted of the healthy age-matched individuals.

RESULTS: No significant differences between the left and right hemispheres were detected in the DAI subjects. Therefore, parameters were analyzed as pooled data. Values of RMT, MEPs, and ICF from DAI patients were within normal limits. However, SIICI values were higher in the DAI group-DAI SIICI = 1.28 (1.01; 1.87) versus the control value = 0.56 (0.33; 0.69)-suggesting that they had a disarranged inhibitory system ($p < 0.001$). By contrast, the neuropsychological findings had weak correlation with the CE data.

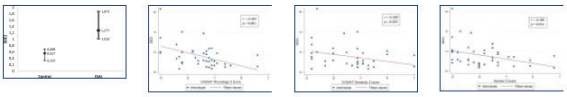
CONCLUSION: As **inhibition** processes involve GABA-mediated circuitry, it is likely that the DAI pathophysiology itself (disruption of axons) may deplete GABA and contribute to ongoing disinhibition of these neural circuits of the cerebrum during the **chronic** phase of DAI.

KEYWORDS: brain injuries; craniocerebral trauma; **diffuse axonal injury**; neurophysiology; transcranial magnetic stimulation

PMID: 29643831 PMCID: PMC5882787 DOI: 10.3389/fneur.2018.00189

Free PMC Article

Images from this publication. See all images (4) Free text



LinkOut - more resources

Apêndice J - Trabalho apresentado em congresso

VI SIMPÓSIO INTERNACIONAL EM NEUROMODULAÇÃO

Certificamos que

O trabalho intitulado **"Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr) na reabilitação cognitiva de vítimas de Trauma Crânio Encefálico (TCE): um protocolo de ensaio clínico randomizado"**, dos autores IURI SANTANA NEVILLE, LEONARDO MOURA SOUSA JUNIOR, SIMONE ALVES EL HAJJ, CINTYA YUKIE HAYASHI, ROBSON LUIS OLIVEIRA AMORIM, RICARDO GALHARDONI, JULIANA PEREZ SABINO, BARBARA DAL FORNO SILVA SHIEH, ANA LUIZA COSTA ZANINOTTO, ANDRÉ R. BRUNONI, WELLINGSON SILVA PAIVA, MANOEL JACOBSEN TEIXEIRA, foi apresentado em formato de pôster no dia 26 de agosto de 2014 por Ana Luiza Costa Zaninotto, no VI Simpósio Internacional em Neuromodulação, realizado em São Paulo/SP.

Felipe Fregni, MD, PhD, MP
Diretor do Laboratório em Neuromodulação, HMS-Boston
Professor Associado de Neurologia, Harvard Medical School

Paulo Sérgio Boggio
Diretor do Laboratório de Neurociência Cognitiva e Social
Coordenador de Pesquisa do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Presbiteriana Mackenzie

Apêndice K - Cursos para Treinamento em EMT

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

Instituto de Psiquiatria - IPq-HCFMUSP

Serviço Interdisciplinar de Neuromodulação - SIN / Estimulação Magnética Transcraniana - EMT

IPq HCFMUSP
SERVIÇO INTERDISCIPLINAR DE NEUROMODULAÇÃO

Certificamos que, **Iuri Santana Neville Ribeiro** participou e foi aprovado no Módulo I: Princípio da EMT do Curso teórico-prático: "A Estimulação Magnética Transcraniana na prática psiquiátrica" , com carga horária de 20 horas.

São Paulo, 09 e 10 de agosto de 2014.

André R. Brunoni
Coordenador do Serviço de EMT
IPQ - HC - FMUSP
CRM 115986

Dr. André Russowsky Brunoni

Coordenador do SIN / EMT - IPq-HCFMUSP

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

THE HARVARD MEDICAL SCHOOL

certifies that

Iuri Santana Neville

has participated in the live activity titled

Clinical Assessments and Intervention Updates in Neurorehabilitation

December 4 - 6, 2014

and is awarded 20.5 AMA PRA Category 1 Credits™.

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

Boston, Massachusetts

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

THE HARVARD MEDICAL SCHOOL

certifies that

IURI SANTANA NEVILLE RIBEIRO

has participated in the live activity titled

Intensive Course in Transcranial Magnetic Stimulation

October 27 - 31, 2014

and is awarded 35.25 AMA PRA Category 1 Credits™.

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

Boston, Massachusetts

HARVARD MEDICAL SCHOOL

SPAULDING
REHABILITATION HOSPITAL

MASSACHUSETTS
GENERAL HOSPITAL

Felipe Fregni, M.D., Ph.D., M.P.H.

Associate Professor of Physical Medicine & Rehabilitation
Associate Professor of Neurology
Harvard Medical School

Director, Neuromodulation Center
Department of Physical Medicine & Rehabilitation,
Spaulding Rehabilitation Hospital &
Massachusetts General Hospital

Director, CME Principles and Practice of Clinical Research,
International Clinical Research Training Program

December 19, 2014

To Whom It May Concern:

This letter is to confirm that Iuri Santana Neville has successfully completed his observership at the Neuromodulation Center at Spaulding Rehabilitation Hospital, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Harvard Medical School in Boston, Massachusetts from Novemeber 3, 2014 through December 19, 2014. Iuri attended our weekly lab meetings where we discuss the status of ongoing projects, data, and scientific papers. It was a pleasure to host him this last month. Please do not hesitate to contact me with any questions or concerns.

Sincerely,

Felipe Fregni, MD PhD MPH

Neuromodulation Center
79/96 13th St.
Charlestown, MA 02129

Tel: 617.952.6153
www.neuromodulationlab.org
http://pmr.hms.harvard.edu/pages/57/100/