



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**Tolerabilidade da estimulação transcraniana por corrente
contínua em crianças de 5 a 12 anos**

Guilherme Moreira Magnavita

Salvador (Bahia)
Fevereiro, 2014

FICHA CATALOGRÁFICA**UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira**

Magnavita, Guilherme Moreira

M196 Tolerabilidade da estimulação transcraniana por corrente contínua em crianças de 5 a 12 anos /

Guilherme Moreira Magnavita. Salvador: GM, Magnavita, 2014.

VI; 29 fls.

Inclui anexos.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Rita de Cássia Saldanha Lucena.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da

Bahia, Salvador, 2013.

1. Estimulação elétrica. 2. Crianças – pré-escolar. 3. Linguagem infantil. I. Lucena, Rita de Cássia Saldanha. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU : 616.89-008.434.5



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Tolerabilidade da estimulação transcraniana por corrente contínua em crianças de 5 a 12 anos

Guilherme Moreira Magnavita

Professor orientador: **Rita de Cássia Saldanha Lucena**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Fevereiro, 2014

Monografia: *Tolerabilidade da Estimulação Elétrica por Corrente Contínua em crianças de 5 a 12 anos*, de **Guilherme Moreira Magnavita.**

Professor orientador: **Rita de Cássia Saldanha Lucena**

COMISSÃO REVISORA:

- **Rita de Cássia Saldanha Lucena** (Presidente), professora do Departamento de Neurociências da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia
- **Eduardo Pondé de Sena**, professor do Departamento de Biorregulação do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia
- **Selma Alves Valente do Amaral Lopes**, professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia
- **Caroline Brandi S. Sales**, doutorando do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

Membro suplente

- **André Gusmão Cunha**, professor do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

EQUIPE

- Guilherme Moreira Magnavita, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.

Endereço para contato: Travessa dos Barris, 87, Barris – 40070070. Salvador, Bahia, Brasil.

Correio-e: Guilherme.magnavita@gmail.com

- Rita de Cássia Saldanha Lucena, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA
- Agnes Carvalho Andrade, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA
- Carlos Eduardos Borges Passos Neto, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA
- Felipe Fregni, Harvard Medical School, Harvard University

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

HARVARD UNIVERSITY

- Harvard Medical School, Spaulding Rehabilitation Hospital, Laboratory of Neuromodulation

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios

AGRADECIMENTOS

- ◆ À minha Professora orientadora, **Rita de Cássia Saldanha Lucena**, pela presença constante e substantiva, orientações acadêmicas e relacionadas à minha vida profissional de futuro médico.

- ◆ À minha Colega **Agnes Carvalho Andrade**, pelo apoio constante, sobretudo na busca de pacientes e na revisão e formatação deste texto.

- ◆ Ao meu colega **Carlos Eduardo Borges Passos Neto**, pelo apoio na busca dos pacientes.

- ◆ Ao meu professor **André Gusmão Cunha** pelo apoio constante e estímulo ao desenvolvimento da curiosidade científica.

- ◆ Ao Professor **Felipe Fregni**, pelo auxílio no desenho do estudo, pela orientação acadêmica e pelo auxílio na escrita e revisão deste texto.

SUMÁRIO

I.ÍNDICE DE TABELAS	2
II.RESUMO	3
III.OBJETIVOS	4
IV.FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
V.METODOLOGIA	9
VI.RESULTADOS	11
VII.DISSCUSSÃO	13
VIII.CONCLUSÕES	16
IX.SUMMARY	17
X.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18
XI.ANEXO	
• ANEXO ÚNICO. Parecer do comitê de Ética em Pesquisa	22

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Características basais e PGI-I dos pacientes	10
Tabela 2. Incidência de efeitos adversos	11

RESUMO

Introdução: A estimulação transcraniana por corrente contínua é uma técnica que demonstra exequibilidade, segurança e eficácia na população adulta. No entanto, devido às vulnerabilidades das crianças, sua pesquisa na população pediátrica tem sido limitada. **Objetivos:** Relatar a exequibilidade, a tolerabilidade e os efeitos adversos de curto prazo da estimulação transcraniana por corrente contínua em crianças com transtorno de linguagem, de 5 a 12 anos. **Métodos:** esse é um estudo naturalístico de 14 crianças submetidas a 10 sessões de ETCC como tratamento aberto, “off-label” e alternativo para diversos distúrbios de linguagem. Foram coletadas frequência, intensidade e relação dos efeitos adversos ao tratamento, conforme relatado pelos pais, bem como sua percepção sobre a melhora da criança. **Resultados:** os efeitos adversos mais incidentes foram: formigamento (28,6%), prurido (28,6%), majoritariamente leves; e mudanças abruptas de humor (42,9%) e irritabilidade (35,7%), considerados como não relacionados à intervenção de acordo com os pais das crianças. **Discussão:** a técnica apresentou dois grupos de eventos adversos: um de eventos leves e transitórios, similares aos da população adulta; e outro de eventos adversos atípicos, considerado pelos pais como não relacionado à técnica. No entanto, estudos acerca de mudanças cognitivas e plasticidade cerebral são necessários para atestar sua segurança, e ensaios clínicos, a sua eficácia. **Conclusão:** a estimulação transcraniana por corrente contínua foi considerada uma técnica exequível em crianças.

Palavras-chave: estimulação elétrica; crianças – pré-escolar; linguagem infantil

OBJETIVOS

Objetivo Primário

- Relatar a exequibilidade e a tolerabilidade de estimulação elétrica por corrente contínua (ETCC) em crianças com déficit de linguagem, de 5 a 12 anos

Objetivos secundários

- Avaliar a percepção de melhora de crianças com déficit de linguagem por parte de seus pais, através de questionário padronizado
- Relatar efeitos adversos ou deletérios de curto prazo

Fundamentação teórica

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma técnica de estimulação cerebral não-invasiva que foi extensivamente estudada para o tratamento de diversas doenças neuropsiquiátricas em adultos, como depressão maior, acidente vascular encefálico, distúrbios de movimento e dor crônica.(1-5) Ensaio clínicos iniciais em adultos têm mostrado eficácia e segurança. Tais resultados iniciais, associados ao seu baixo custo e à facilidade de seu uso tornam a ETCC uma técnica promissora para ser aplicada em crianças também.(6)

Os dados sobre ETCC em crianças são escassos na literatura, devido ao receio acerca da vulnerabilidade da população pediátrica e aos aspectos bioéticos de se oferecer uma nova técnica ainda não especificamente estudada em tal população. No entanto, os resultados obtidos em adultos justificam estudos em crianças. Devido à acelerada plasticidade neural durante os primeiros anos de vida, (7-10) a ETCC pode ser útil para guiar e promover a reorganização de circuitos neurais.(7) Por outro lado, existe a preocupação de que a ETCC possa ter um maior impacto em crianças, promovendo plasticidade indesejada,(10) ou, devido à menor espessura do neurocrânio dessa população, acarretar mais efeitos adversos, causada pela maior intensidade de correntes elétricas circulantes.(11)

O número anual de publicações acerca do uso de ETCC em adultos hoje é treze vezes maior do que há dez anos atrás, com a maioria dos estudos demonstrando benefício clínico e segurança.(12) Tais avanços, no entanto, ainda não chegaram à população pediátrica com a mesma magnitude. Existe uma necessidade de começar a traduzir os achados estabelecidos em adultos para as crianças,(13) levando em conta as diferenças próprias do neurodesenvolvimento.

A ETCC é uma técnica pouco estudada em crianças. Um estudo acerca do seu uso na esquizofrenia de início precoce demonstrou a tolerabilidade da técnica em uma população de 13 a 17 anos de idade.(14) Um estudo cruzado controlado por placebo em crianças de 6 a 11 anos mostrou a tolerabilidade da estimulação catódica com 1 mA por 20 minutos com diferentes montagens de eletrodos, apesar de nenhum questionário padronizado de efeitos adversos ter sido aplicado.(15)

Outras técnicas de estimulação cerebral não invasiva mais estudadas em crianças, como a Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMT-R) e a Estimulação por *Theta-Burst*, demonstraram resultados promissores e segurança. Em um estudo não controlado, Ho Jang Kwon e colegas aplicaram dez sessões de EMT-R a 1 Hz a 100% do limiar motor (1200 estímulos/sessão) à área motora suplementar de dez crianças com idades entre 9 e 14 anos com diagnóstico de síndrome de Tourette. A intervenção foi bem tolerada, com apenas um registro de dor no escalpo após uma sessão. Foi observada uma redução na escala de Tiques de Yale após a intervenção.(16) Kirton et al. randomizaram dez crianças com infarto isquêmico arterial para estimulação placebo ou para 1 EMT-R de 1 Hz sobre o córtex motor primário contralateral à lesão por 20 minutos. As crianças recebendo a estimulação ativa mostraram melhora da função manual e efeitos adversos mínimos. A técnica foi portanto considerada segura, exequível e uma opção promissora para essa população.(17)

A EMT-R também já foi investigada em pacientes pediátricos com Transtorno do Espectro do Autismo (TEA), devido à percepção de que a neuromodulação ajudaria a melhorar os desequilíbrios regionais entre os circuitos cerebrais nessa população. Sokhadze et al. (2009) administraram EMT-R a 0,5 Hz duas vezes na semana por 3 semanas em treze indivíduos com TEA, alguns deles crianças (média de idade $15,6 \pm 5,8$ anos), sem quaisquer efeitos adversos ou complicações relatadas.(18) Em um ensaio sobre os efeitos da EMT-R inibitória sobre os potenciais relacionados a movimento em pacientes com TEA, Enticott et al. aplicaram EMT-R a 1 Hz a onze pacientes (média de idade $17,55 \pm 4,06$ anos) em um estudo cruzado com três braços de intervenção separados por uma semana de latência. A estimulação ativa foi aplicada sobre as áreas motora primária e motora suplementar,

enquanto a estimulação placebo, córtex frontal esquerdo. Uma melhora subsequente do componente precoce do movimento foi observada, apesar de não ter havido mudanças no tempo de movimento.(19) Por fim, um estudo investigando os efeitos da EMT-R em indivíduos com epilepsia parcial contínua que incluiu três crianças (de 7, 8 e 11 anos) continua a sustentar a segurança e a eficácia do método, já que nenhum efeito adverso foi relatado.(20)

A EMT de pulso único e pulso pareado tem um perfil de baixo risco, como demonstrado por Gilbert et al. Nenhuma caso de crise epiléptica – a mais temida mas raramente observada complicação da estimulação cerebral – foi relatado em 850 crianças que foram submetidas a tais técnicas em 28 ensaios clínicos. A maioria dos estudos relata a absoluta ausência de efeitos adversos com essas técnicas, com dois estudos relatando cefaléia leve transitória em alguns indivíduos. Entre as 850 crianças ao longo desses estudos, apenas duas não conseguiram tolerar a técnica e concluir o protocolo de estimulação.(21)

Apesar da possibilidade sempre presente da Estimulação Cerebral Não Invasiva induzir crises epilépticas em pacientes mais jovens, D’Agati et al. demonstraram que não há relatos de crises epilépticas em ensaios clínicos com adolescentes expostos a EMT ou EMT-R, independentemente de fatores de risco predisponentes. Um estudo relatou dois episódios de síncope em dois adolescentes expostos a EMT de pulso único, mas estes foram atribuídos a fatores circunstanciais, como o jejum prolongado e o estresse. De acordo com os autores, o perfil de efeitos adversos é similar àquele dos adultos, com a cefaléia leve e a dor no escalpo sendo os efeitos mais comuns.(22)

Similarmente, um estudo acerca do uso de ETCC em adolescentes com esquizofrenia infantil demonstrou a tolerabilidade da técnica em pacientes de 13 a 17 anos.(23) Atualmente, existem sete ensaios clínicos com ETCC incluindo crianças registrados no clinicaltrials.org, sendo que apenas dois são especificamente voltados para a população pediátrica. A maior parte deles está na fase de recrutamento de pacientes.

Devido à escassez de dados na literatura, este estudo pretende reportar o uso de ETCC em crianças de 5 a 12 anos, como tratamento “off-label”, para avaliar a tolerabilidade da técnica de 2mA, em preparação para um ensaio clínico randomizado.

METODOLOGIA

Desenho:

O estudo é um relato observacional de 14 crianças submetidas a ETCC.

Participantes:

Foram incluídas 14 crianças, com idades entre 5 e 12 anos, portadoras de distúrbios variados de linguagem. Todos os casos selecionados são acompanhados regularmente em um centro de reabilitação terciário. Dada a característica experimental desta intervenção, os pais das crianças receberam um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para a pesquisa, explicando os potenciais riscos da técnica.

Intervenção:

A estimulação foi realizada com eletrodos de 7x5cm (35cm²) banhados em solução salina, segurados em posição por fitas elásticas. O aparelho usado foi o Striat, Ibramed, Amparo-SP, aprovado pela ANVISA. O anodo foi posicionado na área de Broca (área 4 de Brodmann do hemisfério esquerdo), de acordo com referências topográficas no crânio. O cátodo foi posicionado na região supraorbital contralateral. No paciente número 3, no qual o objetivo era melhorar o conteúdo pragmático da linguagem, os eletrodos foram colocados na mesma região, no lado direito. Os pacientes receberam uma corrente de 1mA por um minuto, seguida por uma corrente de 2mA por 30 minutos. Durante a ETCC, os pacientes fizeram atividades para estimular a linguagem e a interação social.

A estimulação foi realizada em 10 sessões, com dois grupos de 5 dias consecutivos, separados por um intervalo de dois dias.

Medidas de desfechos:

- Efeitos adversos – foram avaliados através de um questionário padronizado proposto por Brunoni et. al 2011. (6) O questionário elenca maior parte dos efeitos adversos relatados em estudos com ETCC, e também avalia sua intensidade (referida pelos pais como leve, moderada ou grave, de acordo com sua percepção de importância) e a percepção dos pais da criança acerca da associação entre o efeito adverso e a ETCC. Estes dados foram coletados através de entrevistas por telefone com os pais ou responsáveis das crianças, presentes durante a ETCC.

- Impressão global de melhora (Patients' Global Impression of Improvement, PGI-I) – a escala PGI-I é uma escala subjetiva de avaliação global do paciente. Ela traduz a impressão de mudança do paciente após determinado evento em um número, ordenado dentro de uma série. Seus valores são 1 (muito melhor); 2 (moderadamente melhor); 3 (levemente melhor); 4 (sem alterações); 5 (levemente pior); 6 (moderadamente pior); e 7 (muito pior). A PGI-I é limitada para avaliar a eficácia da ETCC, mas fornece informação adicional acerca da tolerabilidade da técnica e seus efeitos adversos. Ela também foi aplicada por telefone, através de pergunta aos pais ou responsáveis das crianças.

- Dados relevantes de prontuário – todos os pacientes foram avaliados por um neuropediatra, antes e depois da ETCC. Dados relevantes da anamnese e exame físico foram coletados retrospectivamente, a partir de prontuários.

Análise estatística

Dados de pacientes foram apresentados integralmente, através de listas ou tabelas, ou através de estatística descritiva. Nenhum teste de hipótese foi realizado no presente estudo.

Aspectos Éticos

O projeto é estudo piloto de um ensaio clínico randomizado a ser realizado com a mesma técnica, na mesma população. Segue em anexo o parecer do comitê de ética.

RESULTADOS

As características dos pacientes estão expostas na tabela 1. A média de idade foi 7,57 (+/- 2,31 (SD)). A maioria dos pacientes era do sexo masculino (81,2%), com transtorno da linguagem expressiva (78,5%), dispraxia global (25%), autismo atípico (25%), e síndrome de Asperger (25%), isolados ou em conjunção. 37,5% dos pacientes apresentava TDAH e déficit intelectual leve como comorbidades. A maioria deles realizou ressonância magnética antes da ETCC.

Tabela.1 Características gerais e PGI-I dos pacientes

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Distúrbio de linguagem	Comorbidades	RM de encéfalo	PGI-I
1	M	5	TLE	TDAH	Lesão em lobo frontal esquerdo	1
2	M	7	Autismo atípico + TLE			1
3	F	7	Autismo atípico + transtorno de linguagem pragmática		RM normal	1
4	M	7	TLE + dispraxia global		RM normal	2
5	M	12	TLE + dispraxia global	Déficit cognitivo leve	Atrofia de lobo frontal	4
6	F	7	Transtorno de linguagem expressiva/receptiva + Autismo atípico		RM normal	1
7	M	9	Síndrome de Asperger + TLE			3
8	M	9	TLE	Déficit cognitivo leve	RM normal	2
9	M	5	TLE + dispraxia global	Déficit cognitivo leve	Atrofia perissilviana à esquerda	3
10	M	10	TLE + dipraxia global	Déficit cognitivo leve	Disgenesia do corpo caloso	1
11	M	5	Síndrome de Asperger+ TLE			3
12	M	5	Síndrome de Asperger + TLE			1
13	F	11	Autismo atípico		RM normal	4
14	F	7	Transtorno de linguagem expressiva/receptiva			1

TLE: Transtorno de linguagem expressiva; TDAH: Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade

Os efeitos adversos mais incidentes foram: mudanças abruptas de humor (42,9%) e irritabilidade (35,7%). Formigamento e prurido tiveram uma incidência de 28,6%, majoritariamente de intensidade leve. Cefaléia, queimação, sonolência e dificuldades de concentração foram relatados por 14,3% dos pacientes, a maioria de intensidade leve. Não houve relatos de crises epiléticas no acompanhamento dos pacientes.

Tabela 2. Frequência de efeitos adversos

Efeito adverso (%)	Total	Leve	Moderada	Grave
Cefaléia	14,3	14,3	0,0	0,0
Dor cervical	0,0	0,0	0,0	0,0
Dor no escalpo	7,1	7,1	0,0	0,0
Formigamento	28,6	21,4	7,1	0,0
Prurido	28,6	21,4	7,1	0,0
Sensação de queimação	14,3	14,3	0,0	0,0
Rubor local	7,1	7,1	0,0	0,0
Sonolência	14,3	0,0	14,3	0,0
Dificuldades de concentração	14,3	7,1	7,1	0,0
Mudanças abruptas de humor	42,9	21,4	14,3	7,1
Irritabilidade	35,7	7,1	14,3	14,3

Acerca da potencial relação entre a ETCC e os efeitos adversos encontrados, foi verificado que queimação, dor no escalpo e rubor local foram considerados pelos pais como relacionados à intervenção em todas as situações. Cefaléia, sonolência e dificuldade de concentração também foram relatados como provavelmente ou possivelmente relacionados à intervenção em 50% dos casos. Outros sintomas comportamentais, como mudanças abruptas de humor e irritabilidade foram consideradas como não relacionadas à intervenção em 66,7% e 40% dos casos, respectivamente.

DISCUSSÃO

No presente estudo, a ETCC foi considerada uma técnica exequível e tolerável em pacientes pediátricos, os quais demonstraram efeitos adversos leves e de curta duração. Em consonância com achados prévios em adultos,(6) efeitos colaterais comumente observados foram formigamento, prurido e sensação de queimação, a maioria dos quais considerados leves ou moderados (em 28,6%, 28,6% e 14,3% dos pacientes, respectivamente). Surpreendentemente, efeitos adversos significativos não usualmente relatados, como mudanças abruptas de humor, irritabilidade e dificuldade de concentração foram observados. No entanto, como a população do estudo consistiu majoritariamente em crianças com doenças do espectro autista e TDAH, tais observações podem ser parte do curso natural da doença, bem como os pais podem ter estado mais atento para estes sintomas após as visitas de estimulação. A correlação percebida pelos pais entre essas alterações e a ETCC foi inferior àquela que se observa com os efeitos de prurido e formigamento. O único estudo com ETCC placebo controlado publicado com população pediátrica também relatou fadiga e formigamento em 40% dos pacientes, enquanto cefaléia, irritabilidade e mudanças abruptas de humor não foram questionadas ou espontaneamente referidas.(14)

Outras técnicas de estimulação cerebral testadas em crianças, como a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) e a Estimulação por *Theta-Burst* também foram associadas com efeitos colaterais mínimos e de curta duração, como cefaléia leve.(14, 23, 24) Por outro lado, estudos farmacológicos em crianças autistas demonstraram múltiplos efeitos colaterais, como irritabilidade (12%) e explosões sociais (13,8%) com doses médias de Metilfenidato.(15) Por ser uma ferramenta não farmacológica, a ETCC pode ser uma técnica especialmente atrativa em doenças crônicas e casos refratários, nas quais altas doses de drogas podem ser tóxicas para pacientes jovens após uso prolongado.

Mudanças plásticas nos neurônios são sabidamente relacionadas à idade: no início do desenvolvimento ocorre uma superprodução de espinhas sinápticas (arborização dendrítica), seguida de uma intensa “poda neural”.(10) Neste período, o tecido nervoso pode ser reorganizado mais facilmente, o que possivelmente explica os efeitos benéficos da estimulação cerebral não invasiva em crianças. Porém, ao mesmo tempo em que essa plasticidade aumentada pode ajudar a manter um benefício terapêutico maior em crianças, ela também pode aumentar os riscos. A responsividade à estimulação pode atuar como um fator maléfico se a ETCC induzir plasticidade maladaptativa, e esses riscos potenciais podem ser maiores em doenças cujo substrato anatômico seja desconhecido. Por essa razão, é importante que os estudos realizem uma cuidadosa avaliação dos indivíduos, com um tempo de seguimento.(7)

Protocolos de estimulação em crianças devem levar em conta dificuldades relacionadas à idade. Por exemplo, características específicas do crânio infantil, como o reduzido diâmetro e a menor espessura óssea, devem ser considerados. Devido ao menor desvio de corrente e menor tamanho geral, é possível que os cérebros das crianças recebam correntes elétricas mais poderosas que os cérebros de adultos, se os mesmos parâmetros de estimulação forem adotados.(16) Sabe-se também que o emprego de atividades específicas durante as sessões de ETCC podem ajudar a modular a área alvo e consolidar as alterações plásticas. No entanto, recrutar a atenção de uma criança em uma tarefa repetitiva também é mais desafiador do que fazê-lo em um adulto.

Falta pesquisa específica para a população pediátrica, e, por esta razão, as crianças tendem a ser as últimas a receber os benefícios de uma terapia qualquer, dependendo sobretudo de prescrições *off-label* de terapias aprovadas para adultos.(26, 27) A ausência de ensaios clínicos de fase I,(28) o requerimento de salvaguardas éticas mais rígidas,(13) e a maior diversidade fisiológica entre as várias faixas de idade criam um mercado de alta complexidade e baixo retorno financeiro,(29) o que reduz ainda mais o desenvolvimento de evidência específica de alta qualidade para essa população.

Existem atualmente sete estudos com ETCC incluindo pacientes com menos de 18 anos registrados em plataformas internacionais, mas apenas dois específicos para a população pediátrica. Nossos resultados servem para reafirmar a ETCC como uma ferramenta tolerável e crianças, aumentando a faixa de idade desses achados. No presente momento, os estudos devem incluir apenas crianças nas quais exista a possibilidade de benefício pela técnica. No futuro, devem ser conduzidos estudos randomizados e controlados de forma a estabelecer níveis mais sólidos de evidência. Tais estudos também devem apresentar um período de seguimento mais longo e ferramentas mais poderosas para avaliar mudanças neuropsicológicas e neurofisiológicas, como questionários padronizados intencionados a detectar declínio cognitivo e a Ressonância Magnética Funcional, respectivamente.

CONCLUSÕES

1. A Estimulação Transcranial por Corrente Contínua foi considerada tolerável e exequível na faixa de 5 a 12 anos de idade
2. Houve percepção de melhora em relação ao basal, de acordo com os pais das crianças.
3. Os efeitos adversos foram leves, transitórios e similares ao da população adulta, à exceção de um subgrupo de efeitos adversos (mudanças abruptas de humor e irritabilidade) que foram considerados pelos pais como relacionados ao curso da doença.

SUMMARY

Background: Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive brain stimulation technique that has been studied for the treatment of neuropsychiatric disorders in adults, with minimal side effects. **Objectives:** To report the feasibility, tolerability and the short-term adverse effects of tDCS in from 5 to 12 years of age. **Method:** This is a naturalistic study of 14 children who underwent 10 sessions of tDCS as an alternative, off-label and open label treatment for various languages disorders. Frequency, intensity, adverse effects and perception of improvement reported by parents were collected. **Results:** The main side effects detected were tingling (28.6%) and itching (28.6%), acute mood changes (42.9%) and irritability (35.7%). **Discussion:** tDCS is a feasible and tolerable technique in children, although studies regarding plastic and cognitive changes in children are needed to confirm its safety. **Conclusion:** This is a naturalistic report in which we considered tDCS as feasible and tolerable in children.

Key-words: electric stimulation, child, child language

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schulz R, Gerloff C, Hummel FC. Non-invasive brain stimulation in neurological diseases. *Neuropharmacology*. Jan 2013;64(1):579-587.
2. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Clinical utility of transcranial direct current stimulation (tDCS) for treating major depression: A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res*. Oct 18 2012.
3. Jacobson L, Koslowsky M, Lavidor M. tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review. *Exp Brain Res*. Jan 2012;216(1):1-10.
4. O'Connell NE, Wand BM, Marston L, et al. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. A report of a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med*. Jun 2011;47(2):309-326.
5. Benninger DH, Lomarev M, Lopez G, et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Oct 2010;81(10):1105-1111.
6. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, et al. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*. Sep 2011;14(8):1133-1145.
7. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul*. Jul 2012;5(3):175-195.
8. Kolb B, Teskey GC. Age, experience, injury, and the changing brain. *Dev Psychobiol*. Nov 24 2010.

9. Stortelder F, Ploegmakers-Burg M. Adolescence and the reorganization of infant development: a neuro-psychoanalytic model. *J Am Acad Psychanal Dyn Psychiatry*. Fall 2010;38(3):503-531.
10. Kolb B, Teskey GC. Age, experience, injury, and the changing brain. *Dev Psychobiol*. Apr 2012;54(3):311-325.
11. Bikson M, Rahman A, Datta A, et al. High-resolution modeling assisted design of customized and individualized transcranial direct current stimulation protocols. *Neuromodulation*. Jul 2012;15(4):306-315
12. Brunoni ARP, F. S.; Boggio, P. S. . Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua. *Neuromodulação Terapêutica Princípios e Avanços da Estimulação Cerebral não invasiva em Neurologia, Reabilitação, Psiquiatria e Neuropsicologia*. 1st ed. São Paulo, Brazil: Savier Editora de Livros Médicos Ltda.; 2012:65-75.
13. Cohen Kadosh R, Levy N, O'Shea J, et al. The neuroethics of non-invasive brain stimulation. *Curr Biol : CB*. Feb 21 2012;22(4):108-111.
14. Mattai A, Miller R, Weisinger B, et al. Tolerability of transcranial direct current stimulation in childhood-onset schizophrenia. *Brain Stimul*. Oct 2011;4(4):275-280.
15. Varga ET, Terney D, Atkins MD, et al. Transcranial direct current stimulation in refractory continuous spikes and waves during slow sleep: a controlled study. *Epilepsy Res*. Nov 2011;97(1-2):142-145
16. Kwon HJ, Lim WS, Lim MH, et al. 1-Hz low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with Tourette's syndrome. *Neurosci Lett*. Mar 29 2011;492(1):1-4.
17. Kirton A, Chen R, Friefeld S, et al. Contralesional repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic hemiparesis in subcortical paediatric stroke: a randomised trial. *Lancet Neurol*. Jun 2008;7(6):507-513.

18. Sokhadze E, Baruth J, Tasman A, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) affects event-related potential measures of novelty processing in autism. *App Psychophysiol Biofeedback*. Jun 2010;35(2):147-161.
19. Enticott PG, Rinehart NJ, Tonge BJ, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves movement-related cortical potentials in autism spectrum disorders. *Brain stimul*. Jan 2012;5(1):30-37.
20. Rotenberg A, Bae EH, Takeoka M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of epilepsia partialis continua. *Epilepsy Behav*. Jan 2009;14(1):253-257.
21. Gilbert DL, Garvey MA, Bansal AS, et al. Should transcranial magnetic stimulation research in children be considered minimal risk? *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. Aug 2004;115(8):1730-1739.
22. D'Agati D, Bloch Y, Levkovitz Y, et al. rTMS for adolescents: Safety and efficacy considerations. *Psychiatry Res*. May 30 2010;177(3):280-285.
23. Frye RE, Rotenberg A, Ousley M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in child neurology: current and future directions. *J Child Neurol*. Jan 2008;23(1):79-96.
24. Walter G, Tormos JM, Israel JA, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in young persons: a review of known cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Spring 2001;11(1):69-75.
25. Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry*. Nov 2005;62(11):1266-1274..
26. United States Government Accountability Office. Pediatric Drug Research: Studies Conducted under Best Pharmaceuticals for Children Act. In: United States Government Accountability Office, ed. Vol GAO-07-557.2007.

27. Shah SS, Hall M, Goodman DM, et al. Off-label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* Mar 2007;161(3):282-290.
28. Shamliyan T, Kane RL. Clinical research involving children: registration, completeness, and publication. *Pediatrics.* May 2012;129(5):1291-1300.
29. Bleicher EW. Encouraging research and development of pediatric medical devices through legislative and regulatory action: the Pediatric Medical Device Safety and Improvement Act of 2007 in context. *Food Drug Law J.* 2009;64(3):531-564.



OBRAS SOCIAIS
IRMÃ DULCE

HOSPITAL SANTO ANTÔNIO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

CEP – 078

Salvador, 11 de julho de 2007.

Fga. Camila Vila Nova Guimarães
Pesquisadora Responsável

Prezada Senhora,

Informamos a V.S^a que o Comitê de Ética considerou satisfatória sua resposta às pendências levantadas na reunião anterior, aprovando na reunião ordinária de 09 de julho de 2007, o projeto de pesquisa nº 22/07, intitulado **“Impacto da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre a expressão verbal em indivíduos com desordens motoras de linguagem”**.

Podendo iniciar as atividades do estudo. Reiteramos a necessidade de ser encaminhado relatório periódico até 09/01/08 (6 meses após a aprovação) ou relatório final (vide modelo anexo), se o término ocorrer antes dessa data.

Atenciosamente,

Dra. Círia Santana
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Santo Antônio