



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



## **Monografia**

# **Impacto da eletroestimulação transcraniana por corrente contínua em indivíduos com ataxia cerebelar**

**Thiago Lima Barretto**

Salvador (Bahia)  
Novembro, 2015

**FICHA CATALOGRÁFICA**

SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Barretto, Thiago Lima

B274 Impacto da eletroestimulação transcraniana por corrente contínua em indivíduos com ataxia cerebelar / Thiago Lima Barretto. Salvador: TL Barretto, 2015.

viii, 49 fls.

Professor orientador: Rita de Cássia Saldanha de Lucena.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão de Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Ataxia cerebelar. 2. Eletroestimulação transcraniana. 3. Ensaio clínico. I. Lucena, Rita de Cássia Saldanha. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU – 616.832.4



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



## **Monografia**

# **Impacto da eletroestimulação transcraniana por corrente contínua em indivíduos com ataxia cerebelar**

**Thiago Lima Barretto**

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

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.1, 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)  
Novembro, 2015

**Monografia:** *Impacto da eletroestimulação transcraniana por corrente contínua em indivíduos com ataxia cerebelar*, de **Thiago Lima Barretto**

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

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Rita de Cássia Saldanha de Lucena** (Professora orientadora), Professora do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia (FMB/UFBA).
- **Jesângeli de Sousa Dias**, Professora do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia (FMB/UFBA).
- **Ana Caline Nóbrega da Costa**, Professora do Departamento de Fonoaudiologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia (ICS/UFBA).
- **Camila Farias Amorim**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia (FMB/UFBA).

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:**

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IX 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 2015.

*Não sei o que possa parecer aos olhos do mundo, mas aos meus pareço apenas ter sido como um menino brincando à beira mar, divertindo-me com o fato de encontrar de vez em quando um seixo mais liso ou uma concha mais bonita que o normal, enquanto o grande oceano da verdade permanece completamente por descobrir à minha frente. (Isaac Newton)*

À Minha família

## **EQUIPE**

- Thiago Lima Barretto, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: thiagobarretto@hotmail.com;
- Rita de Cássia Saldanha de Lucena, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: rcsLucena@yahoo.com.br;
- Igor Dórea Bandeira, Estudante de Medicina (FMB-UFBA); e
- João Gabriel Jagersbacher, Estudante de Medicina (FMB-UFBA).

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

### **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia
- Instituto Física
  - Núcleo de Inovação Tecnológica em Reabilitação (NITRE)
- Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos (Complexo HUPES)

### **FUNDAÇÃO DE NEUROLOGIA E NEUROCIRURGIA (INSTITUTO DO CÉREBRO)**

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

1. Recursos próprios.
-----------------------

## AGRADECIMENTOS

- À minha professora orientadora, **Rita de Cássia Saldanha de Lucena**, pelas orientações acadêmicas para este trabalho e conselhos em relação à minha vida profissional.
- Aos meus colegas **Igor Dórea Bandeira** e **João Gabriel Jagersbacher**, pelo apoio durante a coleta de dados e o suporte em todas as etapas do estudo.
- À médica-residente em Neurologia, **Milena Lopes de Miranda**, responsável pelas avaliações por meio das escalas empregadas neste estudo.
- Ao Prof. **José Garcia Vivas** e **toda a equipe do Núcleo de Inovação Tecnológica em Reabilitação (Nitre)**, pelos recursos fornecidos para a coleta de dados e por toda dedicação durante as análises estatísticas.
- Ao Senhor **Daniel de Carvalho Vaz**, pela disponibilidade e por parte da coleta de dados do estudo.
- Ao Prof. **Antonio de Souza Andrade Filho**, por disponibilizar os recursos do ambulatório de ataxias da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia – Instituto do Cérebro.
- Aos Profs. **José Tavares-Neto**, **Jesângeli de Sousa Dias** e **Ana Caline Nóbrega da Costa** por toda paciência e dedicação na correção deste trabalho.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE SIGLAS</b>	<b>2</b>
<b>ÍNDICE DE FLUXOGRAMA, QUADRO, TABELAS E GRÁFICOS</b>	<b>3</b>
<b>I. RESUMO</b>	<b>4</b>
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>5</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>6</b>
III.1 Ataxia cerebelar	6
III.2 Eletroestimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC)	9
III.3 Estudos de ETCC em indivíduos com ataxia cerebelar	10
III.4 Segurança no uso da técnica da ETCC	11
<b>IV. METODOLOGIA</b>	<b>13</b>
IV.1 Desenho de estudo	13
IV.2 Amostra	13
IV.3 Descrição da metodologia	13
IV.4 Descrição dos procedimentos	15
IV.4.1 Avaliação clínica com uso da escala para avaliação e graduação de ataxia (SARA)	15
IV.4.2 Análise da postura e equilíbrio através da plataforma Wiifit e do software Cvmob	15
IV.4.3 Eletroestimulação transcraniana por corrente contínua	16
IV.4.4 Aplicação da escala de efeitos adversos	16
IV.4.5 Aplicação da escala de impressão global de melhora do paciente (PGI-I)	17
IV.4.6 Análise de dados	17
IV.5 Possíveis vieses e estratégias para evitá-los	17
IV.6 Aspectos éticos	18
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>19</b>
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	<b>25</b>
<b>VII. CONCLUSÃO</b>	<b>27</b>
<b>VIII. SUMMARY</b>	<b>28</b>
<b>IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>29</b>
<b>X. APÊNDICES</b>	<b>33</b>
X.1 Escala para Avaliação e Graduação de Ataxia (SARA)	33
X.2 Termo de consentimento livre e esclarecido para o adulto	35
X.3 Termo de assentimento para o participante menor	38
X.4 Termo de consentimento livre e esclarecido para o responsável pelo menor	40
X.5 Termos de Compromisso de Utilização de Dados	43
<b>XI. ANEXO</b>	<b>45</b>
XI.1 Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa	45

## LISTA DE SIGLAS

- ACD Atrofia cerebelar difusa
- A-T Ataxia-Telangiectasia
- AVE Acidente vascular encefálico
- CEP Comitê de Ética em Pesquisa
- EMT Estimulação Magnética Transcraniana
- ETCC Eletroestimulação transcraniana por corrente contínua
- FrdA *Friedreich Ataxia* (Ataxia de Friedreich)
- FSCr Fluxo sanguíneo cerebral regional
- gATM Gene Ataxia-Telangiectasia Mutado
- MRA Movimentos rápidos e alternados
- MSA Multiple System Atrophy (atrofia de múltiplos sistemas)
- NEMO Grupo de estudos em Neuromodulação
- NITRE Núcleo de Inovação Tecnológica em Reabilitação
- PGI-I *Patient Global Impression of Improvement* (Escala de impressão global de melhora do paciente)
- RM Ressonância Magnética
- SARA *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* (Escala para Avaliação e Graduação de Ataxia)
- SCA *Spinocerebellar ataxia* (Ataxia Espinocerebelar)
- TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- TCUD Termo de Compromisso de Utilização de Dados

## ÍNDICE DE FLUXOGRAMA, QUADRO, TABELAS E GRÁFICOS

### FLUXOGRAMA

Fluxograma 1. Procedimentos deste ensaio clínico	14
--	----

### QUADRO

Quadro 1. Dados clínicos e demográficos dos participantes deste estudo	19
--	----

### TABELAS

Tabela 1. Resultados obtidos mediante aplicação da SARA	20
---	----

Tabela 2. Análise dos resultados da SARA pelo <i>Wilcoxon signed-rank test</i>	20
--	----

Tabela 3. Análise dos resultados da plataforma Wiifit pelo <i>Wilcoxon signed-rank test</i>	21
---	----

Tabela 4. Análise dos resultados do CVMOB pelo <i>Wilcoxon signed-rank test</i>	22
---	----

Tabela 5. Resultados após a aplicação da PGI-I	23
--	----

Tabela 6. Incidência de efeitos adversos após ETCC	24
--	----

### GRÁFICOS

Gráfico 1. Ganho total obtido na plataforma Wiifit após ETCC e sham-ETCC	22
--	----

Gráfico 2. Mediana do ganho total obtido na CVMOB após ETCC <sup>(a)</sup> e sham-ETCC	23
--	----

## I. RESUMO

### **IMPACTO DA ELETROESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA EM INDIVÍDUOS COM ATAXIA CEREBELAR**

**Introdução:** apesar da baixa prevalência na população geral, as ataxias cerebelares costumam ser incapacitantes, culminando em um impacto negativo significativo na qualidade de vida, bem como em um custo social relevante. Atualmente, ainda são limitadas as opções para tratamento e reabilitação das ataxias cerebelares. Neste contexto, a eletroestimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) representa uma promissora opção terapêutica por ser comprovadamente uma técnica segura, não invasiva e não dolorosa em seres humanos e determinar resultados positivos comprovados em diversas condições neurológicas. **Objetivo:** avaliar o impacto da ETCC sobre a postura, a marcha e a coordenação de movimentos em indivíduos com ataxia cerebelar. **Metodologia:** trata-se de um ensaio clínico sham controlado, triplo cego, randomizado e cruzado. Foi aplicada ETCC e sham-ETCC em momentos diferentes em todos os participantes por cinco dias consecutivos de forma que estes foram cegos para qual das duas técnicas foi aplicada em cada momento. Os indivíduos foram avaliados antes e após as intervenções pela escala para avaliação e graduação de ataxia (SARA) e por testes específicos para graduação da postura e equilíbrio realizados através da plataforma Wiifit e do software Cvmob. **Resultados:** Sete pessoas foram selecionadas para participação no estudo. Houve predomínio de indivíduos do sexo feminino (4:3), e a idade variou de 14 a 57 anos. Os resultados indicam melhora estatisticamente significativa em relação aos parâmetros da marcha e no escore total da SARA após ETCC em comparação com os dados obtidos por sham-ETCC. Todos os participantes relataram melhora pela PGI-I após a estimulação ativa. Os principais eventos adversos relacionados à ETCC foram prurido, formigamento e sensação de queimação no local de posicionamento dos eletrodos, sendo todos autolimitados e de leve a moderada intensidade. **Discussão:** Os dados apresentados respaldam a segurança e a confiabilidade da ETCC. Apesar da casuística pequena, foi possível observar melhora objetiva da marcha e da pontuação global da SARA e no teste da plataforma Wiifit após ETCC. Subjetivamente, a ETCC se acompanhou de percepção de melhora mais significativa que o sham-ETCC. **Conclusão:** A ETCC deve ser considerada uma técnica promissora no tratamento das ataxias cerebelares não progressivas ou lentamente progressivas.

Palavras chave: 1. Ataxia cerebelar; 2. Eletroestimulação transcraniana; 3. Ensaio clínico.

## **II. OBJETIVOS**

### GERAL

Avaliar o impacto da eletroestimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) sobre a postura, a marcha e a coordenação de movimentos em indivíduos com ataxia cerebelar.

### ESPECÍFICOS

1. Verificar a impressão global de melhora dos indivíduos através do questionário Patient Global Impression of Improvement (PGII); e
2. Verificar eventos adversos relacionados à ETCC.

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### III.1 Ataxia cerebelar

As ataxias cerebelares representam um grupo heterogêneo de doenças. Dentre estas destacam-se duas principais categorias: ataxias hereditárias e ataxias adquiridas. As ataxias hereditárias são doenças neurodegenerativas caracterizadas pela progressiva degeneração do cerebelo e frequentemente acompanhadas de sintomas neurológicos e sistêmicos. Estas ataxias têm caráter genético, podendo ser classificadas em: autossômicas dominantes, autossômicas recessivas, ligadas ao cromossomo X ou mitocondriais. Já as ataxias adquiridas podem ser classificadas em sintomáticas ou idiopáticas<sup>1</sup>.

As ataxias espinocerebelares (*Spinocerebellar ataxia*, SCA) constituem o principal grupo das ataxias cerebelares autossômicas dominantes e já foram listados 37 subtipos desta doença<sup>2</sup>. A prevalência das SCAs é estimada entre um e quatro para cada 10000 indivíduos. As manifestações das SCAs podem variar em três padrões: padrão de atrofia puramente cerebelar (SCA4, SCA5, SCA6, SCA8, SCA9, SCA10, SCA11, SCA14, SCA15, SCA16, SCA18, SCA21, SCA22), padrão de atrofia olivopontocerebelar (SCA1, SCA2, SCA3, SCA7, SCA13) e padrão de atrofia cerebral global (SCA12, SCA17, SCA19). Desta forma, as repercussões clínicas das SCAs variam de síndromes puramente cerebelares, que incluem ataxia de marcha e postural, dismetria, tremor intencional e déficits oculomotores (nistagmo, hipermetria/hipometria de sacadas), até a chamada síndrome da ataxia cerebelar plus, que pode incluir parkinsonismo, corea, distonia, mioclonia, distúrbios cognitivos e comportamentais, entre outros. A maioria das SCAs iniciam com atrofia puramente cerebelar e posteriormente progridem para estruturas extra-cerebelares<sup>3</sup>.

As formas mais comuns de ataxias cerebelares autossômicas recessivas são: ataxia de Friedreich (prevalência estimada entre dois e quatro para cada 10000 indivíduos), ataxia-telangiectasia (prevalência estimada entre 1-2,5 para cada 10000 indivíduos) e ataxia cerebelar de início precoce (prevalência estimada de um para cada 10000 indivíduos). As outras formas de ataxia cerebelar autossômica recessiva são muito menos comuns<sup>4</sup>.

A ataxia de Friedreich (*Friedreich Ataxia*, FrdA) é a mais prevalente de todas as ataxias cerebelares autossômicas recessivas. FrdA é uma doença neurodegenerativa progressiva causada por mutações no cromossomo 9q13 que codifica a proteína frataxina, essa proteína atua na membrana mitocondrial interna regulando os níveis de ferro, que é um importante componente de muitos complexos da cadeia respiratória fosforilativa. Desta forma, devido aos baixos níveis de frataxina, indivíduos com FrdA apresentam disfunção mitocondrial. A FrdA costuma estar associada a ataxia, disartria, perda sensorial, miocardiopatia e diabetes<sup>5</sup>.

Ataxia-telangiectasia (A-T) é a segunda mais prevalente das ataxias cerebelares autossômicas recessivas. A-T é uma doença genética causada por mutações no cromossomo 11q22-23. A mutação ocorre no gene ataxia-telangiectasia mutado (gATM) que está envolvido na resposta das células ao estresse causado por radiação ionizante. Polimorfismos do gATM podem causar defeitos na ativação dos checkpoints dos ciclos celulares, capacidade reduzida de reparo do DNA, e apoptose anormal. Tudo isso contribui para instabilidade genômica, risco aumentado de câncer e neurodegeneração<sup>6</sup>.

As ataxias cerebelares adquiridas podem ter como causas: tumores, má formações congênitas, doenças imunes, acidentes vasculares, traumas, infecções, atrofia de múltiplos sistemas (*Multiple System Atrophy*, MSA), distúrbios endócrinos (hipotireoidismo, diabetes), déficit vitamínicos (déficit de vitamina E e B12), ou efeito de toxinas (álcool, metais pesados [mercúrio], drogas [carbamazepina, drogas anti-epilépticas, antidepressivos, amiodarona, ciclosporina, metronidazol, agentes quimioterápicos, drogas sedativas, entre outras<sup>1</sup>.

Indivíduos com ataxia cerebelar apresentam déficits na realização de movimentos de múltiplas articulações, isso é chamado dissinergia. Desta forma, eles tendem a decompor os movimentos de múltiplas articulações em vários movimentos mais simples envolvendo articulações únicas. Além disso, há um déficit na regulação de movimentos entre agonistas e antagonistas de uma mesma articulação. Em um indivíduo normal a contração rápida de um agonista é desacelerada por um antagonista pela regulação exercida pelo cerebelo. Em indivíduos com disfunção cerebelar há uma duração prolongada da contração do agonista e um início retardado da ação do antagonista, isso faz com que o indivíduo

geralmente ultrapasse o seu alvo, uma forma de dismetria. Além disso, a contração retardada do antagonista passa a distender o músculo agonista, desencadeando um reflexo de estiramento neste músculo. A contração alternada entre agonista e antagonista resulta em um tremor. O tremor cerebelar é chamado de tremor intencional, quando se aproxima de um alvo tende a aumentar sua amplitude<sup>7</sup>.

Indivíduos com lesões no lobo anterior do cerebelo, no vermis e no núcleo fastigial apresentam balanço postural com tremor da cabeça e tronco entre 2 e 5Hz. Também é observado nestes indivíduos retardo nos ajustes posturais antecipatórios, como, por exemplo, contrabalançar o peso do corpo quando na ponta dos pés, resultando em respostas posturais hipermétricas diante de perturbações não esperadas de sua superfície de suporte<sup>7</sup>.

A marcha de indivíduos com disfunção cerebelar costuma apresentar um tempo prolongado com ambos pés no chão, pobre coordenação entre os membros e uma variabilidade aumentada no comprimento dos seus passos e na cinemática de cada articulação individual. No momento da marcha, quando apenas um pé está no chão o corpo tende a entrar em uma situação de desequilíbrio, onde cai para frente, sua trajetória é calculada e a colocação do pé em suspensão é pré-programada para amparar o corpo em queda. Quando há uma colocação incorreta do pé devido à incoordenação dos membros o indivíduo tende a cair<sup>7</sup>.

A disfunção cerebelar pode resultar em significativa dificuldade funcional dos membros superiores e inferiores, do controle óculo-motor, do equilíbrio e da marcha. Essas dificuldades reduzem consideravelmente a qualidade de vida dos indivíduos, além de reduzirem a sua empregabilidade, o que, por sua vez, acarreta um maior ônus econômico. Na Espanha, o custo anual médio por paciente com ataxia espinocerebelar é de 18.776 euros, com gastos que variam de aposentadoria precoce, medicações e dispositivos ortopédicos<sup>8,9</sup>.

As ataxias adquiridas em sua maioria podem ser tratadas revertendo-se os distúrbios causadores, como, por exemplo, intoxicações, deficiências de vitaminas e distúrbios endócrinos. Já as ataxias hereditárias, apesar de serem amplamente estudadas em seus aspectos genéticos atualmente, ainda apresentam opções terapêuticas muito limitadas para o controle da neurodegeneração<sup>1</sup>.

Uma abordagem promissora no tratamento de ataxias cerebelares hereditárias é a estimulação magnética transcraniana (EMT). Shimizu *et al.* (1999) estimularam quatro indivíduos com ataxia espinocerebelar utilizando EMT. Foram realizadas 21 sessões diárias onde foram emitidos 10 pulsos magnéticos na região da cabeça correspondente ao hemisfério cerebelar esquerdo, ao vermis cerebelar e ao hemisfério cerebelar direito. Todos os indivíduos apresentaram melhora significativa na marcha, mas o nistagmo, a disartria e a incoordenação dos membros superiores mantiveram-se inalteradas. Farzan *et al.* (2013) estudaram o efeito da EMT em um paciente com ataxia cerebelar idiopática de início tardio. A estimulação foi feita na região correspondente ao cerebelo em 21 sessões diárias. Houve melhora na cinemática da marcha, na força de contração muscular, na fala, e na coordenação dos membros<sup>10</sup>.

### III.2 Eletroestimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC)

Em 1902 teve início a utilização de Estimulação Elétrica Craniana em humanos para fins terapêuticos de transtornos do sono e depressão<sup>11</sup>. A técnica caiu em desuso, havendo poucos relatos de seu emprego nas décadas seguintes.

Estudos em ratos, em 1995, provaram que a estimulação anódica com corrente direta proporcionava aumento cortical do acúmulo de íons de cálcio<sup>12</sup>.

Priori *et al.*, em 1998, aplicaram a corrente direta de forma não invasiva em humanos saudáveis. Para isto, utilizaram uma corrente elétrica de intensidade baixa (<0,5mA por 7 segundos), mostrando que mesmo um campo elétrico pequeno era capaz de penetrar o crânio e influenciar a ativação do córtex motor<sup>13</sup>.

Em 2000, Nitsche *et al.* estudaram os efeitos da ETCC sobre a função cortical em humanos. Foi observado que a estimulação anódica aumenta a excitabilidade cortical, enquanto a estimulação catódica a diminui. Os estudos iniciais mostravam que o efeito da ETCC durava além do tempo de estimulação<sup>14</sup>.

Em 2005, estudos acerca dos mecanismos de ação da ETCC evidenciaram mudanças na função da membrana neuronal relacionadas com os efeitos corticais da estimulação. A exposição do córtex ao campo elétrico gerado pela corrente,

assim como a eletrólise, leva a uma possível alteração na concentração de hidrogênio e proteínas na membrana neuronal<sup>15</sup>.

A estimulação com ETCC pode provocar mudanças generalizadas e sustentadas na atividade neural regional, por aumentar (estímulos anódicos) ou diminuir (estímulos catódicos) o fluxo sanguíneo cerebral, em áreas corticais e subcorticais<sup>16</sup>.

Em 2011, Zheng *et al.* estudaram as alterações do fluxo sanguíneo cerebral regional durante e após a ETCC. O fluxo sanguíneo cerebral regional (FSCr) é uma medida da atividade cerebral. Voluntários saudáveis foram submetidos à ETCC tanto com estimulação anódica, como catódica, e com intensidade da corrente variada. Durante a estimulação, os voluntários foram submetidos à Ressonância Nuclear Magnética. Os resultados evidenciaram que durante a estimulação anódica houve aumento de 17,1% do FSCr, que retornou ao normal após a interrupção da corrente, mas que, terminado o período da estimulação, houve novamente o seu aumento. Durante a estimulação catódica, por sua vez, houve um menor aumento do FSCr (5,6%), e quando a estimulação foi interrompida ocorreu decréscimo do mesmo (-6,5%) comparado ao valor basal de antes da ETCC. Essa redução se manteve mesmo no período pós-estimulação<sup>17</sup>.

### III.3 Estudos de ETCC em indivíduos com ataxia cerebelar

Os resultados promissores da ETCC na modulação da função cortical em humanos saudáveis abriram a possibilidade da utilização deste como instrumento de neuroreabilitação<sup>18</sup>.

Após uma lesão cerebral, há um desequilíbrio da inibição entre os hemisférios, o qual respalda a terapia experimental com ETCC. Para se restabelecer a simetria funcional entre os hemisférios, a ETCC pode ser usada das seguintes formas: aplicando-se o ânodo no hemisfério lesado, de forma a estimulá-lo; aplicando-se o cátodo no hemisfério não acometido, de forma a inibi-lo; ou com a estimulação de ambos os hemisférios simultaneamente<sup>19</sup>.

Estudos demonstraram que, em doenças cerebelares agudas e degenerativas, a excitabilidade das áreas motoras corticais encontra-se gravemente deprimida funcionalmente<sup>20 21</sup>.

Em 2009, Manto *et al.* mostraram que a ETCC tem o potencial de modular a excitabilidade do córtex motor hipoe excitável após uma disfunção cerebelar aguda, colocando-o em um nível apropriado de excitabilidade<sup>22</sup>.

Pozzi *et al.*, em 2013, estudaram os efeitos da ETCC em três indivíduos com ataxia cerebelar. A estimulação foi dada com polaridades opostas para as duas áreas motoras, de forma que no córtex motor contralateral ao lado mais afetado foi posicionado o ânodo, e no córtex motor contralateral ao lado menos afetado foi posicionado o cátodo. A polaridade oposta nas regiões motoras corticais tem como objetivo melhorar a simetria entre o lado mais afetado e o menos afetado pela disfunção cerebelar. Foi observada melhora na marcha, postura e coordenação dos movimentos de todos os pacientes estimulados, o que sugere que o ETCC pode ser responsável pela restauração da via cerebelo-tálamo-cortical<sup>23</sup>.

#### III.4 Segurança no uso da técnica da ETCC

Para utilização com fins terapêuticos, foi necessária a confirmação da segurança no uso da técnica da ETCC em seres humanos. Dessa forma, em 2004, Nitsche *et al.* pesquisaram a possibilidade da ETCC gerar edema cerebral, alterações da barreira hemato-encefálica ou alterações estruturais no encéfalo. Para isto, foi utilizado um grupo de 10 indivíduos saudáveis, que foram estimulados com ETCC no córtex motor e o pré-frontal. Em seguida, foi feita uma ressonância magnética (entre 30 e 60 minutos após a ETCC). Em nenhum indivíduo foram encontrados sinais de alterações patológicas pela ressonância magnética, evidenciando que, com os protocolos até então utilizados, a ETCC não causa lesões estruturais, sendo, portanto, uma técnica segura<sup>24</sup>.

Gandiga *et al.*, em 2006, avaliaram os efeitos da ETCC e do sham-ETCC (procedimento placebo que consiste em uma estimulação simulada) em indivíduos saudáveis e outros com seqüela de AVE. Foi investigado se a aplicação da técnica de ETCC, comparado ao placebo, provocaria efeitos diferentes na atenção, fadiga ou sensação de desconforto. Observou-se que tanto a ETCC quanto o sham provocaram mínimo desconforto. Além disso, os participantes da pesquisa não souberam diferenciar o placebo da estimulação<sup>25</sup>. Desde então, a validade do sham tem sido amplamente defendida.

Em 2007, Poreisz *et al.* avaliaram os efeitos adversos após a utilização de ETCC através de um questionário aplicado a 102 indivíduos. O instrumento continha escalas sobre a presença e intensidade de sintomas como cefaléia, dificuldade de concentração, mudanças agudas de humor, mudanças de percepção visual, e outras condições desconfortáveis como dor, formigamento, prurido na região de posicionamento dos eletrodos, durante e após a ETCC. Os resultados mostraram que formigamento leve foi o efeito adverso mais comum durante o período de estimulação, seguido de fadiga moderada em 35,3% dos sujeitos, e discreto prurido na área sob os eletrodos. Com relação ao período pós-estimulação, foram reportados dor de cabeça em 11,8%, náusea em 2,9% e insônia em 0,98%, mas de forma infrequente, sugerindo efeitos adversos mínimos em sujeitos saudáveis e pacientes<sup>26</sup>.

Em 2010, Vandermeeren *et al.* investigaram os efeitos da ETCC com um eletrodo de referência extracefálico nas funções autonômicas e cárdio-respiratórias. Foram monitorados parâmetros vitais como variabilidade de frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial e equilíbrio simpático-vagal. Observou-se que, comparando-se ao placebo, não houve diferença marcante na variação dos parâmetros monitorados durante o período de aferição, indicando não haver modulação significativa dos centros autonômicos, confirmando, mais uma vez que a ETCC é uma técnica segura em voluntários saudáveis<sup>27</sup>.

Em revisão sistemática da literatura, Brunoni *et al.* evidenciaram que o grupo submetido à ETCC, comparado ao grupo sham-ETCC, referia mais prurido e formigamento, porém em número não significativo estatisticamente, classificando-os em efeitos adversos leves<sup>28</sup>.

Assim, os dados apresentados por diversos estudos apontam a ETCC como uma técnica segura, de baixo custo e promissora no tratamento de condições neurológicas.

## IV. METODOLOGIA

### IV.1 Desenho de estudo

Ensaio clínico sham controlado, triplo cego, randomizado e cruzado.

### IV.2 Casuística

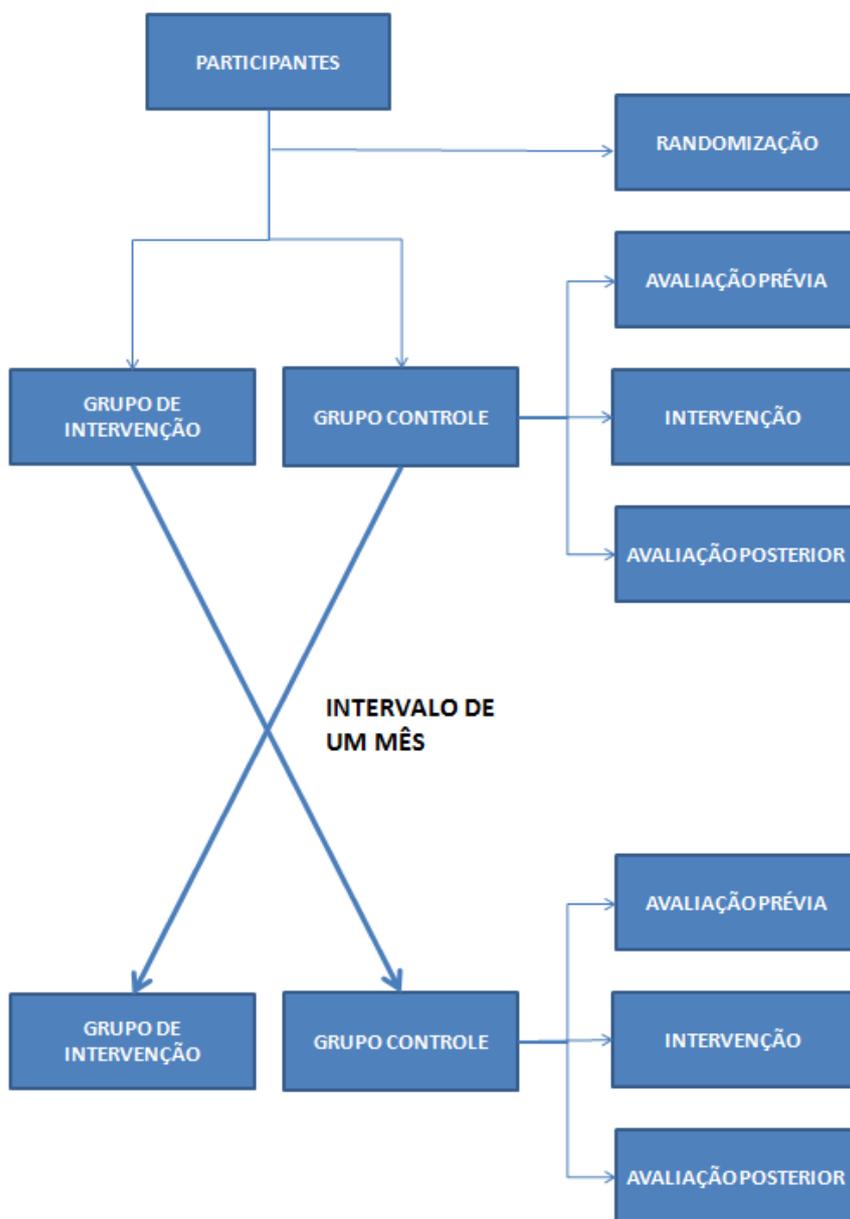
A amostra do estudo consta de sete indivíduos, de ambos os sexos, com diagnóstico de ataxia cerebelar atendidas no setor de Neurociências do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos (UFBA) ou cadastradas no grupo NEMO (Grupo de Estudos de Neuromodulação).

Foram incluídos indivíduos com ataxia cerebelar não progressiva ou lentamente progressiva, alfabetizados, com marcha independente e ressonância magnética de encéfalo mostrando atrofia cerebelar difusa.

Foram excluídos indivíduos com ataxia cerebelar tratável ou outras doenças associadas, déficit intelectual, má formações encefálicas ou déficit visual ou auditivo grave. Por se tratar de um ensaio clínico avaliando o impacto da intervenção da eletroestimulação transcraniana por corrente contínua, os participantes não passaram por qualquer outra intervenção terapêutica no período do estudo.

### IV.3 Descrição da metodologia

Os participantes foram alocados randomicamente no grupo de intervenção ou no grupo controle (sham-ETCC). Para os participantes do grupo de intervenção foi aplicada a eletroestimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) enquanto que para os do grupo controle foi aplicado a sham-ETCC. Os procedimentos foram realizados durante cinco dias consecutivos, sendo feitas avaliações clínicas e análise da postura e equilíbrio antes e após a intervenção. Após o intervalo de um mês (período de washout) os integrantes do grupo de intervenção foram alocados no grupo controle e vice-versa, e todos os procedimentos foram repetidos de forma que ao final do estudo todos os participantes em algum momento receberam a ETCC e a sham-ETCC. Os pesquisadores, exceto os envolvidos na randomização e alocação foram cegos em relação aos procedimentos realizados.

**FLUXOGRAMA 1.** Procedimentos deste ensaio clínico.

#### IV.4 Descrição dos procedimentos

##### IV.4.1 Avaliação clínica com uso da Escala para Avaliação e Graduação de Ataxia (SARA)

Antes de se iniciarem e após o último dia dos períodos de estimulação todos os participantes foram filmados enquanto realizavam os comandos da Escala para Avaliação e Graduação de Ataxia (SARA). Para evitar o viés do avaliador os vídeos pré e pós-intervenção foram randomicamente classificados em vídeos A e vídeos B e avaliados por neurologistas cegos.

A Escala para Avaliação e Graduação de Ataxia (*Scale for the Assessment and Rating of Ataxia*, SARA) é uma escala recentemente validada para a língua portuguesa e que se mostrou confiável em diversos estudos para mensuração de ataxia em indivíduos com disfunção cerebelar<sup>29 30</sup>. A SARA inclui oito critérios que juntos pontuam um total de 0 (nenhuma ataxia) até 40 (ataxia mais grave), sendo eles: marcha (pontua de 0 a 8), postura (0 a 6), avaliação do indivíduo sentado (0 a 4), distúrbios na fala (0 a 6), teste índice-nariz-índice (0 a 4), teste índice-nariz (0 a 4), teste de movimentos rápidos e alternados das mãos (0 a 4), e teste calcanhar-jelho (0 a 4). Para os testes que avaliam os membros separadamente, como o índice-nariz e o calcanhar-jelho é feita uma média somando-se os valores dos membros direito e esquerdo e dividindo-se por dois. O questionário completo encontra-se no tópico apêndices.

##### IV.4.2 Análise da postura e equilíbrio através da plataforma WiiFit e do software Cvmob

Todos participantes foram avaliados antes e após cada semana de intervenção no Instituto de Física Nuclear Aplicada da Universidade Federal da Bahia por equipe especializada. Foram empregados a plataforma WiiFit e o software Cvmob<sup>31</sup>.

A plataforma WiiFit desenvolvida pela Nintendo<sup>®</sup> para o console de videogame Nintendo Wii<sup>®</sup> é uma plataforma que gradua a distribuição do peso em sua superfície em quatro quadrantes e projeta a localização e trajetória do centro de massa dos indivíduos. Com este recurso e por meio de software específico desenvolvido pelos pesquisadores do Núcleo de Inovação Tecnológica em Reabilitação (NITRE) foi possível projetar os dados da plataforma WiiFit em um computador para avaliar o desvio-padrão da oscilação do centro de massa dos

indivíduos no eixo ântero-posterior e látero-lateral e a média e o desvio padrão da carga de cada membro.

O software CvMob foi utilizado para descrever as características físicas (velocidade, tempo, aceleração, trajetória) a partir de pontos (glabela, patelas, ptério e cabeça da fíbula) previamente marcados nas filmagens frontal e sagital. Foi feita a aferição da oscilação dos membros inferiores e da cabeça nos eixos ântero-posterior e látero-lateral, além da velocidade máxima durante o levantamento de uma cadeira sem auxílio das mãos.

#### IV.4.3 Eletroestimulação transcraniana por corrente contínua

O procedimento (ETCC) consistiu na aplicação de corrente direta a partir de dois eletrodos (5cm x 7cm) embebidos em solução salina, durante 20 minutos de cada lado. Foram realizadas cinco sessões em dias consecutivos. A intensidade da corrente foi de 2mA, exceto no primeiro e último minutos de cada sessão que foi de 1mA. Para manter o cegamento no grupo sham-ETCC, o aparelho foi ligado durante um minuto na amplitude de 1mA para garantir a sensação de passagem de corrente semelhante ao ocorrido durante a ETCC e em seguida foi desligado. Desta forma, os participantes foram incapazes de distinguir no momento da estimulação se receberam a sham-ETCC ou a ETCC. O posicionamento dos eletrodos foi semelhante ao do grupo de intervenção. O ânodo foi posicionado na área motora (C3 ou C4) de acordo com o sistema 10-20. O cátodo foi posicionado na região supra-orbitária do lado oposto. O aparelho utilizado foi o Striat (Ibramed, Amparo-SP, Brasil), aprovado pela Agência Nacional de Saúde (ANVISA).

#### IV.4.4 Aplicação da escala de efeitos adversos

Ao final de cada dia de ETCC foi perguntado se ocorreram efeitos adversos durante o procedimento ou no período posterior à intervenção, assim como o proposto por Brunoni *et al.*<sup>28</sup>. Os efeitos adversos pesquisados foram: dor de cabeça, dor na nuca, dor em couro cabeludo, formigamento, coceira, sensação de queimação, vermelhidão local, sonolência, dificuldade de concentração, alterações agudas de humor e irritabilidade, sendo todos classificados como leve, moderado ou grave.

#### IV.4.5 Aplicação da escala de impressão global de melhora do paciente (PGI-I)

Após o término de cada período de intervenção foi aplicada a escala de impressão global de melhora (*Patients' Global Impression of Improvement*, PGI-I). A 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.

#### IV.4.6 Análise de dados

As informações coletadas através do preenchimento da escala de impressão clínica global pelos avaliadores, por se tratar de uma avaliação subjetiva, foi analisada por meio de recursos de estatística descritiva.

Os dados fornecidos pela escala para avaliação e graduação de ataxia (SARA) e pelos outros instrumentos foram inseridos em software de análise estatística (Origin, versão 9.0). Foi utilizado para análise dos dados o *Wilcoxon Signed-Rank Teste* para dados pareados, sendo consideradas significantes associações com  $p \leq 0,05$ .

#### IV.5 Possíveis vieses e estratégias para evitá-los

Viés de seleção: foram selecionados apenas indivíduos atendidos no serviço de Neurociências do Ambulatório Magalhães Neto, no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (UFBA), cadastradas no grupo NEMO (Núcleo de Estudos em Neuromodulação) ou atendidos no ambulatório de ataxia da Fundação de Neurologia – Instituto do Cérebro. O diagnóstico de ataxia cerebelar é clínico e facilmente efetivado, não havendo possibilidade de inclusão de outras condições neurológicas.

Viés de perda de seguimento: para evitar perda de seguimento, foram incluídos apenas indivíduos residentes em Salvador e região metropolitana e que estavam em acompanhamento nos serviços há pelo menos um ano. Foram excluídos os indivíduos que não participaram de duas ou mais sessões de ETCC.

Viés do avaliador: Todos os avaliadores foram cegos. Somente os pesquisadores responsáveis pela randomização e pela aplicação da intervenção conheciam a alocação dos grupos de intervenção e controle.

#### IV.6 Aspectos éticos

Participaram do estudo indivíduos atendidos no Setor de Neurologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos (UFBA), portadoras de ataxia cerebelar não progressiva ou lentamente progressiva.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia, sediado no Largo do Terreiro de Jesus, s/n, de acordo com Parecer nº 661.955 de 15 de maio de 2014 (**Anexo I**).

Todos os pesquisadores envolvidos com a coleta de dados assinaram o Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD, **Anexo II**). Os participantes foram contatados e orientados sobre os objetivos, etapas e segurança do estudo, e foram incluídos apenas aqueles que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE, **Anexo III**), bem como o termo de assentimento do menor (**Anexo IV**), para os participantes que tinham entre 12 e 18 anos incompletos e que eram cognitivamente capazes. Os participantes receberam uma cópia do TCLE. Os menores foram questionados sobre o desejo de participação no estudo, e participaram apenas aqueles que demonstraram intenção em participar.

A eletroestimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) utiliza equipamento gerador de corrente galvânica de baixa frequência, corrente esta utilizada e estudada na eletroterapia. Com base em estudos anteriores, a ETCC é uma técnica segura tanto em adultos quanto em crianças, e que vem mostrando bons resultados na reabilitação de sequelas neurológicas. Terminado o período de coleta de dados, os pesquisadores garantiram, aos participantes que assim o desejaram, a realização do procedimento para fins terapêuticos durante um ano. As gravações de vídeo realizadas durante o estudo foram editadas de forma que não foi possível identificar os participantes.

Todo o estudo se desenvolveu sob os preceitos da Resolução nº 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde.

## V. RESULTADOS

Sete pessoas foram selecionadas para participação no estudo. O **Quadro I** apresenta características clínicas e demográficas da população selecionada. Houve predomínio de indivíduos do sexo feminino (4:3), e a idade variou de 14 a 57 anos. Quatro indivíduos (57,1%) apresentavam ataxia cerebelar lentamente progressiva, enquanto os outros três (42,9%) tinham ataxia não progressiva. Todos os participantes possuíam ressonância magnética de encéfalo com atrofia cerebelar difusa.

**QUADRO 1.** Dados clínicos e demográficos dos participantes deste estudo.

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Manifestações associadas	Evolução clínica	Neuroimagem (ressonância magnética)
1	F <sup>(a)</sup>	18	Déficit cognitivo leve; dispraxia	Não progressiva	ACD <sup>(c)</sup>
2	F	27	Liberção piramidal nos membros inferiores	Lentamente progressiva	ACD
3	F	43	Não	Lentamente progressiva	ACD
4	M <sup>(b)</sup>	42	Não	Lentamente progressiva	ACD
5	M	55	Não	Não progressiva	ACD
6	M	57	Não	Não progressiva	ACD
7	F	14	Déficit cognitivo leve	Lentamente progressivo	ACD

<sup>(a)</sup> F, feminino; <sup>(b)</sup> M, masculino; <sup>(c)</sup> ACD, atrofia cerebelar difusa.

A **Tabela 1** apresenta os resultados das avaliações por meio da escala para avaliação e graduação de ataxia (SARA). Esta tabela apresenta a melhora de cada participante após a ETCC e após a sham-ETCC, calculada pela subtração dos escores obtidos na SARA após e antes destes, de forma que valores positivos representam uma redução e portanto uma melhora.

A **Tabela 2** apresenta a análise estatística dos dados obtidos com a SARA (tabela 1) através do *Wilcoxon signed-rank test* para dados pareados, comparando os resultados da ETCC com os obtidos pelo sham-ETCC.

**TABELA 1.** Resultados obtidos mediante aplicação da SARA<sup>(a)</sup>.

Paciente	Etapa	Marcha	Postura	Sentado	Fala	Perseguição do índice	Índice-nariz	MRA <sup>(b)</sup>	Calcanhar-Joelho	Total
1	ETCC <sup>(c)</sup>	2	1	1	1	-0,5	0	1	0	5,5
	Sham-ETCC	1	1	1	0	0	0,5	0	-0,5	3
2	ETCC	2	5	1	1	0,5	1	0	0	10,5
	Sham-ETCC	-1	-2	-1	0	-0,5	-0,5	0	0	-5
3	ETCC	0	0	0	0	0	0	2	0,5	2,5
	Sham-ETCC	0	0	0	0	0	-1	1	0	0
4	ETCC	1	1	0	0	0	0	1	1,5	4,5
	Sham-ETCC	0	-1	0	0	-0,5	-0,5	0	-0,5	-2,5
5	ETCC	1	1	0	0	0,5	0,5	0	0	3
	Sham-ETCC	-1	-1	0	-1	-0,5	0,5	0,5	0	-2,5
6	ETCC	1	0	0	0	0	-0,5	0	-1	-0,5
	Sham-ETCC	0	0	0	0	0,5	0	0	0	0,5
7	ETCC	3	2	0	-1	0,5	1	0,5	0,5	6,5
	Sham-ETCC	0	-1	0	0	0,5	0	0	-0,5	-1

<sup>(a)</sup> SARA, escala para avaliação e graduação de ataxia; <sup>(b)</sup> MRA, movimentos rápidos e alternados; <sup>(c)</sup> ETCC, eletroestimulação transcraniana por corrente contínua.

**TABELA 2.** Análise dos resultados da SARA<sup>(a)</sup> pelo *Wilcoxon signed-rank test*.

Parâmetro	Mediana ETCC <sup>(b)</sup>	Mediana sham-ETCC	p
Marcha	1	0	0,03
Postura	1	-1	0,09
Sentado	0	0	1
Fala	0	0	0,42
Perseguição índice	0	0	0,40
Índice-nariz	0	0	0,20
MRA <sup>(c)</sup>	0,5	0	0,12
Calcanhar-joelho	0	0	0,34
Total	4,5	-1	0,03

<sup>(a)</sup> SARA, escala para avaliação e graduação de ataxia;

<sup>(b)</sup> ETCC, eletroestimulação transcraniana por corrente contínua; <sup>(c)</sup> MRA, movimentos rápidos e alternados.

Como mostra a **Tabela 2**, os resultados indicam que para os testes em separado os grupos ETCC e sham-ETCC não apresentaram diferenças significativas, com exceção dos parâmetros referentes à marcha ( $p=0,03$ ). Por outro lado, foi verificada diferença significativa no escore total ( $p=0,03$ ). Isso pode ser explicado considerando que as diferenças ocorrem em testes diferentes em cada indivíduo e ao analisá-los em conjunto observa-se melhora significativa no grupo ETCC.

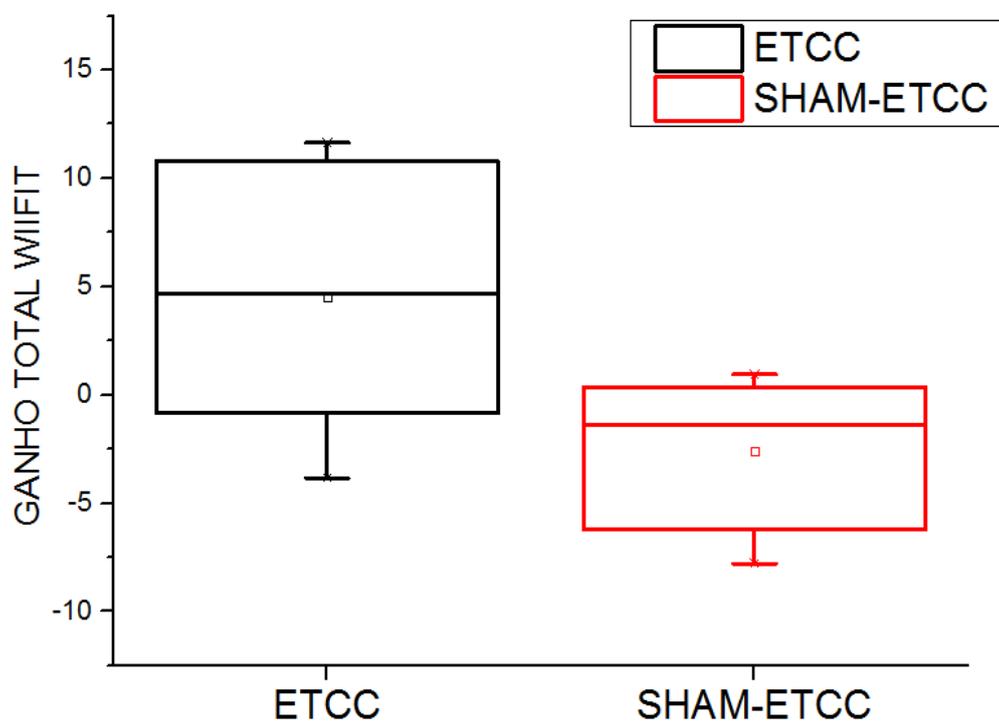
A **Tabela 3** e o **Gráfico 1** representam a análise dos resultados obtidos com a plataforma WiiFit. Foi utilizado o *Wilcoxon signed-rank test* para dados pareados, sendo comparado o ganho obtido após a ETCC com o obtido após a sham-ETCC. Não foram identificadas associações estatisticamente significantes quando comparados ETCC e sham-ETCC em relação aos parâmetros individuais gerados pela plataforma. Entretanto a análise do ganho total resultou em um  $p$  de 0,03 com uma mediana de 4,64 no grupo ETCC e de -1,36 no grupo sham-ETCC. Este resultado aponta para uma melhora significativa após a ETCC quando considerados todos os parâmetros em conjunto.

**TABELA 3.** Análise dos resultados da plataforma WiiFit pelo *Wilcoxon signed-rank test*.

Parâmetro	Mediana ETCC <sup>(a)</sup>	Mediana sham-ETCC	p
D.P. <sup>(b)</sup> do centro de massa AP <sup>(c)</sup>	0,5109	0,3055	0,67
D.P. do centro de massa LL <sup>(d)</sup>	0,2360	-1,1795	0,14
Carga média direita	-0,4820	-0,3528	1
Carga média esquerda	3,7106	-0,1411	0,05
D.P. da carga direita	0,0205	-0,1789	0,40
D.P. da carga esquerda	-0,1835	-0,2453	1
Total	4,6485	-1,3684	0,03

<sup>(a)</sup> ETCC, eletroestimulação transcraniana por corrente contínua; <sup>(b)</sup> D.P, desvio padrão; <sup>(c)</sup> AP, antero-posterior; <sup>(d)</sup> LL, latero-lateral.

**GRÁFICO 1.** Ganho total obtido na plataforma Wiifit após ETCC<sup>(a)</sup> e sham-ETCC.



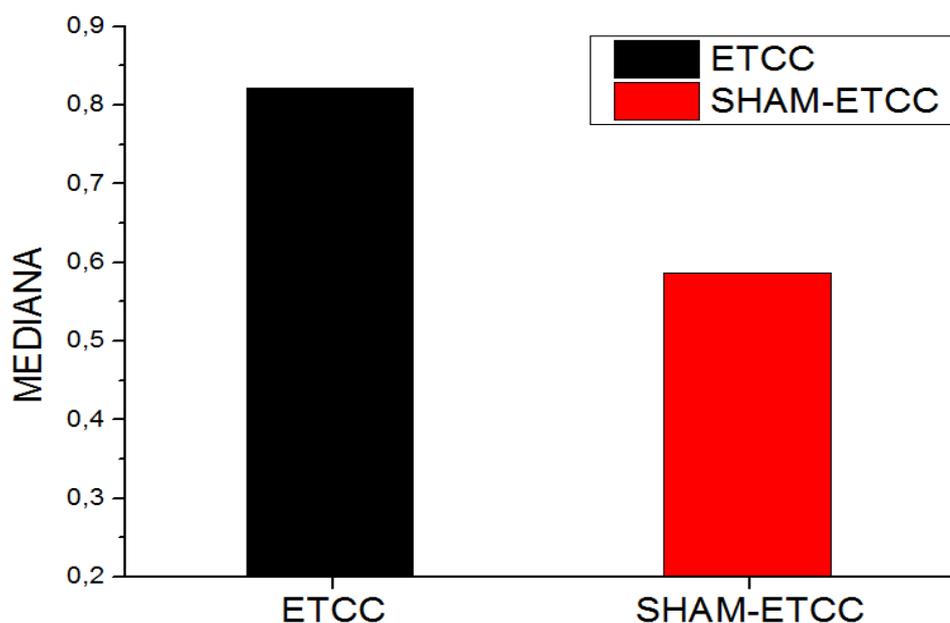
<sup>(a)</sup> ETCC, eletroestimulação transcraniana por corrente contínua.

A **Tabela 4** e o **Gráfico 2** contêm os resultados obtidos através do CVMOB.

**TABELA 4.** Análise dos resultados do CVMOB pelo *Wilcoxon signed-rank test*.

Parâmetro	Mediana ETCC <sup>(a)</sup>	Mediana sham-ETCC	p	
Plano frontal	TT <sup>(b)</sup> da cabeça	0,0742	0,1507	0,67
	TT dos MMII <sup>(c)</sup>	0,4203	0,0354	0,35
Plano sagital	TT da cabeça	-0,0741	0,1124	0,09
	TT do MID <sup>(d)</sup>	0,0165	0,0552	1
	TT do MIE <sup>(e)</sup>	0,0472	-0,0001	0,40
Levantada	TT	-0,1096	-0,1022	0,67
	Tempo	0,7373	0,1610	0,40
	Total	0,8219	0,5870	0,83

<sup>(a)</sup> ETCC, eletroestimulação transcraniana por corrente contínua; <sup>(b)</sup> TT, trajetória total; <sup>(c)</sup> MMII, membros inferiores; <sup>(d)</sup> MID, membro inferior direito; <sup>(e)</sup> MIE, membro inferior esquerdo.

**GRÁFICO 2.** Mediana do ganho total obtido na CVMOB após ETCC<sup>(a)</sup> e sham-ETCC.

<sup>(a)</sup> ETCC, eletroestimulação transcraniana por corrente contínua.

A análise do ganho após a ETCC e sham-ETCC através do CVMOB não aponta para nenhum ganho significativo ( $p > 0,05$ ). Entretanto a mediana do ganho total no grupo ETCC foi superior a do grupo sham-ETCC.

A **Tabela 5** informa a nota atribuída pelos pacientes através da escala de impressão global de melhora (PGI-I). Todos os participantes relataram melhora pela PGI-I após a ETCC, sendo a nota máxima (1, muito melhor) relatada por três dos participantes, a nota 2 por outros três e a nota 3 por um. Todos os participantes pontuaram uma nota inferior após a sham-ETCC, com exceção do paciente 1, sendo que cinco relataram não perceber alteração e um relatou melhora leve.

**TABELA 5.** Resultados após a aplicação da PGI-I<sup>(a)</sup>.

Paciente	ETCC <sup>(b)</sup>	Sham-ETCC
1	1	1
2	2	4
3	1	4
4	2	4
5	3	4
6	2	3
7	1	4

<sup>(a)</sup> PGI-I, escala de impressão global de melhora do paciente; <sup>(b)</sup> ETCC, eletroestimulação transcraniana por corrente contínua.

Os efeitos adversos relatados no estudo foram prurido, sensação de queimação, eritema local, formigamento, cefaléia, dor no couro cabeludo e sonolência, sendo que nenhum destes foi relatado como grave (**Tabela 6**).

**TABELA 6.** Incidência de efeitos adversos após ETCC<sup>(a)</sup>.

Efeitos adversos	Incidência (%)	Leve (%)	Moderada (%)	Grave (%)
Cefaléia	7,5	7,5	0	0
Dor na nuca	0	0	0	0
Dor em couro cabeludo	5	2,5	2,5	0
Formigamento	17,5	15	2,5	0
Prurido	37,5	27,5	10	0
Sensação de queimação	15	10	5	0
Eritema local	2,5	2,5	0	0
Sonolência	2,5	2,5	0	0
Dificuldade de concentração	0	0	0	0
Alterações agudas de humor	0	0	0	0
Irritabilidade	0	0	0	0

<sup>(a)</sup> ETCC, eletroestimulação transcraniana por corrente contínua.

## VI. DISCUSSÃO

Os dados apresentados respaldam a segurança e a confiabilidade da ETCC. Os eventos adversos referidos foram autolimitados e tiveram curta duração, como sugerido por outros autores<sup>26 28 32</sup>.

A ETCC anódica induz modificações locais, levando à neuromodulação da área diretamente ativada<sup>22</sup>. Os efeitos iniciais e durante a estimulação são neuromodulatórios porque geram modificação no disparo neuronal. Os efeitos tardios são neuroplásticos e decorrentes de vários fatores, tais como indução gênica (c-fos e c-jun) e potenciação de longo prazo nos circuitos que utilizam o glutamato como neurotransmissor. No entanto, apesar de esses efeitos terem sido identificados em estudos animais e em humanos mediante neuroimagem funcional, a relevância da ETCC emerge dos efeitos clinicamente comprovados.

Um dos questionamentos está relacionado ao melhor local para posicionamento do eletrodo ativo. Em lesões cerebelares tem sido identificada hipoexcitabilidade do córtex cerebral<sup>13</sup>. Assim, a ativação do córtex motor primário poderia gerar mais estabilização dos atos motores e, conseqüentemente, redução da ataxia. Grimaldi *et al.*<sup>33</sup> demonstraram que a estimulação anódica do córtex cerebelar reforça a atividade inibitória dessa estrutura sobre os núcleos cerebelares e conseqüentemente acelera o processo de aprendizagem motora, da memória de trabalho e da adaptação locomotora. No entanto, ainda não foram realizados estudos com essa metodologia para detectar melhora sobre as funções cerebelares envolvidas na ataxia. Considerando os aspectos fisiopatológicos envolvidos nas lesões cerebelares, a área escolhida para estimulação neste estudo foi o córtex motor bilateralmente (C3 e C4) com objetivo de reduzir a hipoexcitabilidade local proporcionada pela lesão cerebelar.

Apesar da casuística pequena, foi possível observar melhora da marcha e da pontuação global da SARA, assim como incremento no desempenho motor aferido pela plataforma WiiFit após ETCC. Apenas um estudo foi realizado previamente com o mesmo objetivo do atual. Pozzi *et al.*<sup>23</sup> em ensaio aberto com três participantes mostraram resultados similares com melhoras da marcha, da postura e nos parâmetros do instrumento específico (SARA). Entretanto os recursos de

avaliação objetiva da postura adotados por Pozzi foram diferentes dos utilizados neste estudo (plataforma Wiifit e CVMOB), não sendo possível comparar os resultados.

Foi observado que na SARA, plataforma Wiifit e CVMOB houve pouca ou nenhuma melhora quando avaliados parâmetros isolados. Entretanto melhora significativa foi encontrada quando comparados os escores totais fornecidos por esses instrumentos. Isto sugere que os participantes obtiveram melhora em parâmetros distintos e isso é esperado quando a amostra é heterogênea. Outra possibilidade é que a baixa casuística não permite identificação de diferenças em parâmetros específicos, mas é amenizada após a somatória dos parâmetros em um escore total, aumentando o poder do estudo

Subjetivamente, a ETCC se acompanhou de percepção de melhora mais significativa que o sham-ETCC. Todos os sujeitos relataram percepção de melhora após a ETCC com pontuações maiores que as observadas após sham-ETCC. Um aspecto que tem suscitado discussões diz respeito à melhora funcional que, nem sempre está aliada à mudança positiva nos parâmetros objetivos e vice-versa. Assim, a percepção dos sujeitos a respeito das mudanças deve ser valorizada em estudos sham-controlados.

Em se tratando de doenças cerebelares, nas quais os recursos terapêuticos são limitados, a identificação de resultados positivos nos parâmetros motores tornam a ETCC muito promissora, sobretudo, pelo baixo custo e facilidade técnica. Entretanto estudos com maior casuística e maior tempo de acompanhamento são necessários para estabelecer se os efeitos observados se mantêm a longo prazo e qual a repercussão da ETCC sobre o prognóstico destes indivíduos.

## VII. CONCLUSÃO

Os dados apresentados apontam para melhora de parâmetros objetivos e subjetivos de função motora em indivíduos com ataxia cerebelar. A casuística reduzida e a heterogeneidade da amostra são fatores limitantes em estudos sham controlados. Ainda assim, a ETCC deve ser considerada uma abordagem terapêutica promissora em indivíduos com ataxia cerebelar não progressiva ou lentamente progressiva.

## VIII. SUMMARY

### IMPACT OF TRANSCRANIAL DIRECT-CURRENT STIMULATION IN INDIVIDUALS WITH CEREBELLAR ATAXIA

**Introduction:** Despite the low prevalence in the general population, cerebellar ataxias are often disabling disorders, culminating in a significant negative impact on quality of life of patients as well as a significant social cost. Actually there are a few treatment options for cerebellar ataxia. In this context, transcranial direct-current stimulation (tDCS) emerges as a promising therapeutic strategy, to be a non-invasive reliable technique, not painful in humans and to determine positive results confirmed in several neurological conditions. **Objective:** assess the impact of tDCS on posture, gait and coordination of movements in individuals with cerebellar ataxia. **Method:** It was applied tDCS and sham-tDCS at different times in all participants for five consecutive days so that they were blind to which of the two techniques was applied at all times. Subjects were evaluated before and after the interventions by the scale for the assessment and rating of ataxia (SARA) and specific tests for graduation posture and balance performed by Wiifit platform and Cvmob software. **Results:** Seven people were selected to participate in the study. There was a predominance of females (4: 3), and the age ranged from 14 to 57 years. The results indicated a statistically significant improvement in the gait parameters and the total score of SARA after tDCS compared with the data obtained from sham-tDCS. All participants reported improvement by the PGI-I after active stimulation. The main adverse events related to tDCS were itching, tingling and burning sensation at the site of electrode placement, all of which are self-limiting and mild to moderate intensity. **Discussion:** The data presented confirm the safety and reliability of the tDCS. Despite the small sample size, it was observed objective improvement of gait and overall score of SARA and of Wiifit platform test after tDCS. Subjectively, the tDCS was accompanied by more significant impression of improvement than the sham-tDCS. **Conclusion:** The tDCS should be considered a promising technique for the treatment of nonprogressive or slowly progressive cerebellar ataxias.

Keywords: 1. Cerebellar ataxia; 2. transcranial stimulation; 3. clinical trial

## IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brusse E, Maat-Kievit J, Van Swieten JC. Diagnosis and management of early- and late-onset cerebellar ataxia. *Clin. Genet.* 2007; 71(1):12–24.
2. Manto M-U. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *Cerebellum.* 2005; 4(1):2–6.
3. Palau F, Espinós C. Autosomal recessive cerebellar ataxias. *Orphanet J. Rare Dis.* 2006; 1:47.
4. Serrano-Munuera C, Corral-Juan M, Stevanin G, San Nicolás H, Roig C, Corral J, *et al.* New subtype of spinocerebellar ataxia with altered vertical eye movements mapping to chromosome 1p32. *JAMA Neurol.* 2013; 70(6):764–71.
5. Bürk K, Schulz SR, Schulz JB. Monitoring progression in Friedreich ataxia (FRDA): the use of clinical scales. *J. Neurochem.* 2013; 126(1):118–24.
6. Patiroglu T, Eke Gungor H, Arslan D, Deniz K, Unal E, Coskun A. Gastric signet ring carcinoma in a patient with ataxia-telangiectasia: a case report and review of the literature. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2013; 35(8):341–3.
7. Marsden J, Harris C. Cerebellar ataxia: pathophysiology and rehabilitation. *Clin. Rehabil.* 2011; 25(3):195–216.
8. Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Giunti P, Globas C, Baliko L, Fancellu R, *et al.* Self-rated health status in spinocerebellar ataxia--results from a European multicenter study. *Mov. Disord.* 2010; 25(5):587–95.
9. López-Bastida J, Perestelo-Pérez L, Montón-Alvarez F, Serrano-Aguilar P. Social economic costs and health-related quality of life in patients with degenerative cerebellar ataxia in Spain. *Mov Disord.* 2008; 23(2):212-7.
10. Farzan F, Wu Y, Manor B, Anastasio EM, Lough M, Novak V, *et al.* Cerebellar TMS in treatment of a patient with cerebellar ataxia: evidence from clinical, biomechanics and neurophysiological assessments. *Cerebellum.* 2013; 12(5):707–12.

11. Gilula MF, Kirsh DL. Cranial Electrotherapy Stimulation review: A Safer Alternative to Pyschopharmaceuticals in the Treatment of Depression. *J Neurother.* 2005; 9(2):7–26.
12. Islam N, Aftabuddin M, Moriwaki A, Hattori Y. Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res.* 1995; 684(2):206–8
13. Priori A, Beraderlli A, Rona S, Accornero N. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport.* 1998; 9(10):2257–60.
14. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct urrent stimulation. *J Physiol.* 2000; 527(3):633-639.
15. Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, Priori A. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol.* 2005; 568(2):653-663.
16. Lang N, Siebner HR, Ward NS, Lee L, Nitsche MA, Paulus W, *et al.* How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *The Eur Jour of Neuro.* 2005; 22(2):495-504.
17. Zheng X, Alsop DC, Schlaug G. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow. *Neuroimage.* 2011; 58(1):26-33.
18. Webster BR, Celnik PA, Cohen LG. Noninvasive brain stimulation in stroke rehabilitation. *Neuro Rx.* 2006; 3(4):474-481.
19. Schlaug G, Renga V, Nair D. Transcranial Direct Current Stimulation in Stroke Recovery. *Arch Neurol.* 2008; 65(12):1571-1576.
20. Liepert J, Kucinski T, Tüscher O, Pawlas F, Bäumer T, Weiller C. Motor cortex excitability after cerebellar infarction. *Stroke.* 2004; 35(11):2484–8.
21. Hore J, Flament D. Changes in motor cortex neural discharge associated with the development of cerebellar limb ataxia. *J Neurophysiol.* 1988; 60:1285–302.

22. Ben Taib NO, Manto M. Trains of transcranial direct current stimulation antagonize motor cortex hypoexcitability induced by acute hemispherectomy. *J. Neurosurg.* 2009; 111(4):796–806.
23. Pozzi NG, Minafra B, Zangaglia R, De Marzi R, Sandrini G, Priori A, *et al.* Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of the Cortical Motor Areas in Three Cases of Cerebellar Ataxia. *Cerebellum.* 2013; 13(1):109-12.
24. Nitsche MA, Niehaus L, Hoffmann KT, Liebetanz D, Paulus W, Meyer BU. MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin Neurophysiol.* 2004; 115(10):2419-23.
25. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2006; 117(4):845-50.
26. Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull.* 2007; 72(4-6):208-214.
27. Vandermeeren Y, Jamart J, Osseman M. Effect of tDCS with an extracephalic reference electrode on cardio-respiratory and autonomic functions. *BMC Neurosci.* 2010; 11(38):1-10.
28. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011; 14(8):1133-45.
29. Yabe I, Matsushima M, Soma H, Basri R, Sasaki H. Usefulness of the Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA). *J. Neurol. Sci.* 2008; 266(1-2):164–6.
30. Braga-Neto P, Godeiro-Junior C, Dutra LA, Pedrosa JL, Barsottini OGP. Translation and validation into Brazilian version of the Scale of the Assessment and Rating of Ataxia (SARA). *Arq Neuropsiquiatr.* 2010; 68(2):228–30.

31. Peña, N, Credidio, B, Corrêa, L, França, L, Cunha, M, Sousa, M, Miranda, J. Free instrument for measurements of motion. *Revista Brasileira de Ensino de Física*. 2013; 35(3):1-5.
32. Andrade AC, Magnavita GM, Allegro JVB, Neto CEB, Lucena RCS, Fregni F. Feasibility of transcranial direct current stimulation use in children aged 5 to 12 years. *J. Child Neurol*. 2013; 0(0):1-6
33. Grimaldi G, Manto M. Anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) decreases the amplitudes of long-latency stretch reflexes in cerebellar ataxia. *Ann Biomed Eng*. 2013; 41(11):2437–47.
34. Groiss SJ, Ugawa Y. Cerebellar stimulation in ataxia. *Cerebellum*. 2012; 11(2):440-2.
35. Parazzini M, Rossi E, Ferrucci R, Liorni I, Priori A, Ravazzani P. Modelling the electric field and the current density generated by cerebellar transcranial DC stimulation in humans. *Clin. Neurophysiol*. 2013; 125(3):577-84.
36. Fogel BL. Childhood cerebellar ataxia. *J. Child Neurol*. 2012; 27(9):1138–45.
37. Ferrucci R, Priori A. Transcranial cerebellar direct current stimulation (tcDCS): Motor control, cognition, learning and emotions. *Neuroimage*. 2014; 85(3):918–23.
38. Grimaldi G, Argyropoulos GP, Boehringer A, Celnik P, Edwards MJ, Ferrucci R, *et al*. Non-invasive Cerebellar Stimulation-a Consensus Paper. *Cerebellum*. 2014; 13(1):121–38.
39. Galea JM, Jayaram G, Ajagbe L, Celnik P. Modulation of cerebellar excitability by polarity-specific noninvasive direct current stimulation. *J. Neurosci*. 2009; 29(28):9115–22

## X. APÊNDICES

### X.1 Escala para Avaliação e Graduação de Ataxia (SARA)

Rater: \_\_\_\_\_ date: \_\_\_\_\_ patient: \_\_\_\_\_

#### Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)

<p><b>1) Gait</b></p> <p>Proband is asked (1) to walk at a safe distance parallel to a wall including a half-turn (turn around to face the opposite direction of gait) and (2) to walk in tandem (heels to toes) without support.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0 Normal, no difficulties in walking, turning and walking tandem (up to one misstep allowed)</li> <li>1 Slight difficulties, only visible when walking 10 consecutive steps in tandem</li> <li>2 Clearly abnormal, tandem walking &gt;10 steps not possible</li> <li>3 Considerable staggering, difficulties in half-turn, but without support</li> <li>4 Marked staggering, intermittent support of the wall required</li> <li>5 Severe staggering, permanent support of one stick or light support by one arm required</li> <li>6 Walking &gt; 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)</li> <li>7 Walking &lt; 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)</li> <li>8 Unable to walk, even supported</li> </ul>	<p><b>2) Stance</b></p> <p>Proband is asked to stand (1) in natural position, (2) with feet together in parallel (big toes touching each other) and (3) in tandem (both feet on one line, no space between heel and toe). Proband does not wear shoes, eyes are open. For each condition, three trials are allowed. Best trial is rated.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0 Normal, able to stand in tandem for &gt; 10 s</li> <li>1 Able to stand with feet together without sway, but not in tandem for &gt; 10s</li> <li>2 Able to stand with feet together for &gt; 10 s, but only with sway</li> <li>3 Able to stand for &gt; 10 s without support in natural position, but not with feet together</li> <li>4 Able to stand for &gt;10 s in natural position only with intermittent support</li> <li>5 Able to stand &gt;10 s in natural position only with constant support of one arm</li> <li>6 Unable to stand for &gt;10 s even with constant support of one arm</li> </ul>
<p><b>Score</b></p>	<p><b>Score</b></p>
<p><b>3) Sitting</b></p> <p>Proband is asked to sit on an examination bed without support of feet, eyes open and arms outstretched to the front.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0 Normal, no difficulties sitting &gt;10 sec</li> <li>1 Slight difficulties, intermittent sway</li> <li>2 Constant sway, but able to sit &gt; 10 s without support</li> <li>3 Able to sit for &gt; 10 s only with intermittent support</li> <li>4 Unable to sit for &gt;10 s without continuous support</li> </ul>	<p><b>4) Speech disturbance</b></p> <p>Speech is assessed during normal conversation.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0 Normal</li> <li>1 Suggestion of speech disturbance</li> <li>2 Impaired speech, but easy to understand</li> <li>3 Occasional words difficult to understand</li> <li>4 Many words difficult to understand</li> <li>5 Only single words understandable</li> <li>6 Speech unintelligible / anarthria</li> </ul>
<p><b>Score</b></p>	<p><b>Score</b></p>

<b>5) Finger chase</b> <b>Rated separately for each side</b> Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Examiner sits in front of proband and performs 5 consecutive sudden and fast pointing movements in unpredictable directions in a frontal plane, at about 50 % of proband's reach. Movements have an amplitude of 30 cm and a frequency of 1 movement every 2 s. Proband is asked to follow the movements with his index finger, as fast and precisely as possible. Average performance of last 3 movements is rated.			<b>6) Nose-finger test</b> <b>Rated separately for each side</b> Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to point repeatedly with his index finger from his nose to examiner's finger which is in front of the proband at about 90 % of proband's reach. Movements are performed at moderate speed. Average performance of movements is rated according to the amplitude of the kinetic tremor.		
0 No dysmetria 1 Dysmetria, under/ overshooting target <5 cm 2 Dysmetria, under/ overshooting target < 15 cm 3 Dysmetria, under/ overshooting target > 15 cm 4 Unable to perform 5 pointing movements			0 No tremor 1 Tremor with an amplitude < 2 cm 2 Tremor with an amplitude < 5 cm 3 Tremor with an amplitude > 5 cm 4 Unable to perform 5 pointing movements		
<b>Score</b>	<b>Right</b>	<b>Left</b>	<b>Score</b>	<b>Right</b>	<b>Left</b>
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L)/2		
<b>7) Fast alternating hand movements</b> <b>Rated separately for each side</b> Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to perform 10 cycles of repetitive alternation of pro- and supinations of the hand on his/her thigh as fast and as precise as possible. Movement is demonstrated by examiner at a speed of approx. 10 cycles within 7 s. Exact times for movement execution have to be taken.			<b>8) Heel-shin slide</b> <b>Rated separately for each side</b> Proband lies on examination bed, without sight of his legs. Proband is asked to lift one leg, point with the heel to the opposite knee, slide down along the shin to the ankle, and lay the leg back on the examination bed. The task is performed 3 times. Slide-down movements should be performed within 1 s. If proband slides down without contact to shin in all three trials, rate 4.		
0 Normal, no irregularities (performs <10s) 1 Slightly irregular (performs <10s) 2 Clearly irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, but performs <10s 3 Very irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, performs >10s 4 Unable to complete 10 cycles			0 Normal 1 Slightly abnormal, contact to shin maintained 2 Clearly abnormal, goes off shin up to 3 times during 3 cycles 3 Severely abnormal, goes off shin 4 or more times during 3 cycles 4 Unable to perform the task		
<b>Score</b>	<b>Right</b>	<b>Left</b>	<b>Score</b>	<b>Right</b>	<b>Left</b>
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L) / 2		

## X.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para o participante adulto

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

\_\_\_\_\_ está sendo convidado a participar do estudo “Eletroestimulação transcraniana por corrente contínua em indivíduos com ataxia cerebelar”, que tem como objetivo avaliar o impacto da eletroestimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) sobre a postura, a marcha e a coordenação de movimentos em indivíduos com ataxia cerebelar.

A ETCC tem sido amplamente utilizada na reabilitação de indivíduos com deficiências motoras por lesões cerebrais e cerebelares e tem apresentado um resultado significativamente positivo na coordenação e força muscular desses indivíduos.

Serão separados dois grupos, onde um receberá a terapia e outro não (placebo), porém, os voluntários não saberão a que grupo pertencem. O grupo placebo é o grupo que irá passar por todo o procedimento da pesquisa, porém não irá receber a terapia verdadeira; reduzindo, desta forma, a influência da percepção do indivíduo sobre o resultado do tratamento (efeito placebo). Os participantes serão avaliados antes do primeiro período de tratamento, de 5 dias, e após o término do mesmo. Um mês após esse período, todos os participantes irão retomar e os que receberam terapia não irão receber novamente, pertencendo agora ao grupo placebo; já as que não receberam terapia no primeiro momento, irão receber neste segundo, porém nenhuma delas saberá a que grupo pertencem em momento algum. Logo, todos os participantes irão receber a terapia em um dos dois momentos do estudo, bem como todos irão passar pelo grupo placebo em um momento. Três meses depois, todos serão reavaliados.

O procedimento será a colocação de eletrodos na região da cabeça, conectados ao equipamento gerador da corrente, durante 40 minutos.

Os estudos já realizados com esta técnica evidenciam que ela é segura e apresenta poucos riscos. Entre os efeitos adversos já relatados, a literatura aponta ocorrência de coceira e formigamento na região dos eletrodos, e, mais raramente dor de cabeça e náusea. Entretanto, esses efeitos costumam ser leves a moderados e transitórios.

Os resultados serão divulgados para os responsáveis sob a forma de um relatório.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é Rita de Cássia Saldanha de Lucena, que pode ser contatada através do número (71) 3283-5579 ou e-mail [ritaslucena@yahoo.com.br](mailto:ritaslucena@yahoo.com.br). A pesquisadora pode ser encontrada no serviço de Neurociências do Ambulatório Magalhães Neto, no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos. Durante algumas etapas do estudo, os participantes serão filmados enquanto realizam alguns testes, porém todos os vídeos serão editados de forma que não seja possível a identificação delas.

Todos os seus gastos financeiros com transporte e deslocamento para participação em qualquer etapa desta pesquisa serão ressarcidos pela pesquisadora supracitada. Quando necessário, será fornecida alimentação para os participantes da pesquisa.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento para que se deixe de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Não haverá ônus para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados, filmagens e o material coletado somente para esta pesquisa.

Este projeto foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia, localizado no Largo do Terreiro de Jesus, s/n. Centro Histórico, CEP 40.026-010 Salvador, Bahia, Brasil; podendo ser contato através do número (71) 3283-5564 ou e-mail [cepfimb@ufba.br](mailto:cepfimb@ufba.br).

Este termo de consentimento livre e esclarecido consta de duas vias, sendo uma retida para os pesquisadores e outra entregue aos participantes.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Eletroestimulação transcraniana por corrente contínua em indivíduos com ataxia cerebelar” e recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido. Eu discuti com o meu médico 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. Concordo voluntariamente na participação neste estudo, e poderei



### X.3 Termo de assentimento para o participante menor

#### TERMO DE ASSENTIMENTO DO MENOR

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “Eletroestimulação transcraniana por corrente contínua em indivíduos com ataxia cerebelar”. Seus pais permitiram que você participe. Queremos saber sobre o uso da terapia de estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) sobre o equilíbrio, a coordenação motora e a marcha de pessoas com ataxia cerebelar.

Coisas boas podem acontecer com esse método, como a melhora do equilíbrio, da força e precisão dos movimentos que você realiza.

As crianças que irão participar dessa pesquisa têm de 8 a 18 anos incompletos de idade. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu, não terá nenhum problema se desistir. A pesquisa será feita no Ambulatório Magalhães Neto, onde as crianças serão acompanhadas por neuropediatra.

O procedimento é considerado seguro, entretanto pode ocorrer coceira e formigamento na região dos eletrodos e, de forma rara, dor de cabeça e ânsia de vômito. Porém, esses efeitos costumam ser leves e desaparecem após pouco tempo.

Caso aconteça algo errado ou você tenha alguma dúvida, você pode procurar a pesquisadora Rita de Cássia Saldanha de Lucena, que pode ser contatada através do número (71) 3283-5579 ou e-mail [ritaslucena@yahoo.com.br](mailto:ritaslucena@yahoo.com.br).

Se você morar longe do Ambulatório Magalhães Neto, nós daremos a seus pais dinheiro suficiente para transporte e, às vezes, alimentação; para que eles também acompanhem a pesquisa.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar as crianças que participaram da pesquisa.

Este projeto foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia, localizado no Largo do Terreiro de Jesus, s/n. Centro Histórico, CEP 40.026-010 Salvador, Bahia, Brasil; podendo ser contato através do número (71) 3283-5564 ou e-mail [cepfmb@ufba.br](mailto:cepfmb@ufba.br).

Este termo de assentimento consta de duas vias, sendo uma retida para os pesquisadores e outra entregue aos participantes.

Eu \_\_\_\_\_ aceito participar do estudo “Eletroestimulação transcraniana por corrente contínua em indivíduos com ataxia cerebelar”, que tem o objetivo de avaliar o uso da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) sobre o equilíbrio, coordenação motora e marcha de indivíduos com ataxia cerebelar. Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir que ninguém vai ficar furioso. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

\_\_\_\_\_  
Nome do(a) Paciente

\_\_\_\_\_  
Assinatura ou  
Impressão Digital

\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Nome do Investigador-principal

\_\_\_\_\_  
Assinatura

\_\_\_\_\_  
Data

#### X.4 Termo de consentimento livre e esclarecido para o responsável pelo participante menor

##### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O RESPONSÁVEL PELO PARTICIPANTE MENOR

\_\_\_\_\_ está sendo convidado(a), sob sua responsabilidade, a participar do estudo “Eletroestimulação transcraniana por corrente contínua em indivíduos com ataxia cerebelar”, que tem como objetivo avaliar o impacto da eletroestimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) sobre a postura, a marcha e a coordenação de movimentos em indivíduos com ataxia cerebelar.

A ETCC tem sido amplamente utilizada na reabilitação de indivíduos com deficiências motoras por lesões cerebrais e cerebelares e tem apresentado um resultado significativamente positivo na coordenação e força muscular desses indivíduos.

Serão separados dois grupos, onde um receberá a terapia e outro não (placebo), porém, os voluntários não saberão a que grupo pertencem. O grupo placebo é o grupo que irá passar por todo o procedimento da pesquisa, porém não irá receber a terapia verdadeira; reduzindo, desta forma, a influência da percepção do indivíduo sobre o resultado do tratamento (efeito placebo). Os participantes serão avaliados antes do primeiro período de tratamento, de 5 dias, e após o término do mesmo. Um mês após esse período, todos os participantes irão retomar e os que receberam terapia não irão receber novamente, pertencendo agora ao grupo placebo; já as que não receberam terapia no primeiro momento, irão receber neste segundo, porém nenhuma delas saberá a que grupo pertencem em momento algum. Logo, todos os participantes irão receber a terapia em um dos dois momentos do estudo, bem como todos irão passar pelo grupo placebo em um momento. Três meses depois, todos serão reavaliados.

O procedimento será a colocação de eletrodos na região da cabeça, conectados ao equipamento gerador da corrente, durante 40 minutos.

Os estudos já realizados com esta técnica evidenciam que ela é segura e apresenta poucos riscos. Entre os efeitos adversos já relatados, a literatura aponta ocorrência de coceira e formigamento na região dos eletrodos, e, mais raramente dor de cabeça e náusea. Entretanto, esses efeitos costumam ser leves a moderados e transitórios.

Os resultados serão divulgados para os responsáveis sob a forma de um relatório.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é Rita de Cássia Saldanha de Lucena, que pode ser contatada através do número (71) 3283-5579 ou e-mail [ritaslucena@yahoo.com.br](mailto:ritaslucena@yahoo.com.br). A pesquisadora pode ser encontrada no serviço de Neurociências do Ambulatório Magalhães Neto, no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos. Durante algumas etapas do estudo, os participantes serão filmados enquanto realizam alguns testes, porém todos os vídeos serão editados de forma que não seja possível a identificação delas.

Todos os seus gastos financeiros com transporte e deslocamento para participação em qualquer etapa desta pesquisa serão ressarcidos pela pesquisadora supracitada. Quando necessário, será fornecida alimentação para os participantes da pesquisa.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento para que se deixe de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Não haverá ônus para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados, filmagens e o material coletado somente para esta pesquisa.

Este projeto foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia, localizado no Largo do Terreiro de Jesus, s/n. Centro Histórico, CEP 40.026-010 Salvador, Bahia, Brasil; podendo ser contato através do número (71) 3283-5564 ou e-mail [cepfmb@ufba.br](mailto:cepfmb@ufba.br).

Este termo de consentimento livre e esclarecido consta de duas vias, sendo uma retida para os pesquisadores e outra entregue aos participantes.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Eletroestimulação transcraniana por corrente contínua em indivíduos com ataxia cerebelar” e recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido. Eu discuti com o meu médico 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



## X.5 Termos de compromisso de utilização de dados

### **Termo de Compromisso de Utilização de Dados**

Eu, Rita de Cássia Saldanha de Lucena, pesquisadora envolvida no projeto de título: "Eletroestimulação transcraniana por corrente contínua em indivíduos com ataxia cerebelar", me comprometo a manter a confidencialidade sobre os dados coletados durante toda a realização do projeto, bem como a privacidade de seus conteúdos, utilizando-os estritamente para fins científicos, como preconizam os Documentos Internacionais e a Res. 466/12 do Ministério da Saúde. Informo que os dados a serem coletados dizem respeito à avaliação neurológica dos participantes realizadas antes, durante e após a realização das duas etapas do projeto.

Salvador, 13 de maio de 2014

Nome:

CPF:

Assinatura:

Rita de Cássia Saldanha  
de Lucena

421.817.125-49



**Termo de Compromisso de Utilização de Dados**

Eu, Thiago Lima Barretto, pesquisador envolvido no projeto de título: "Eletroestimulação transcraniana por corrente contínua em indivíduos com ataxia cerebelar", me comprometo a manter a confidencialidade sobre os dados coletados durante toda a realização do projeto, bem como a privacidade de seus conteúdos, utilizando-os estritamente para fins científicos, como preconizam os Documentos Internacionais e a Res. 466/12 do Ministério da Saúde. Informo que os dados a serem coletados dizem respeito à avaliação neurológica dos participantes realizadas antes, durante e após a realização das duas etapas do projeto.

Salvador, 13 de maio de 2014

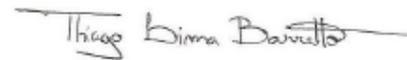
Nome:

CPF:

Assinatura:

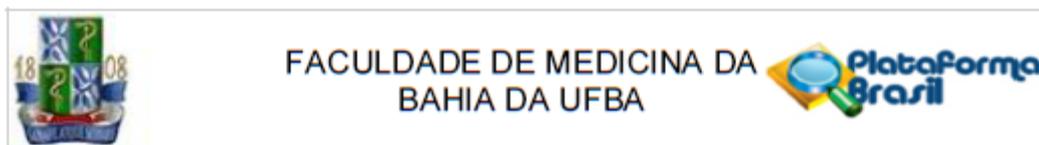
Thiago Lima Barretto

054.642.235-76



## X. ANEXO

### XI.1 Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Eletroestimulação transcraniana por corrente contínua em indivíduos com ataxia cerebelar

**Pesquisador:** Rita de Cássia Saldanha de Lucena

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 29378614.7.0000.5577

**Instituição Proponente:** FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 661.955

**Data da Relatoria:** 15/05/2014

##### **Apresentação do Projeto:**

As ataxias cerebelares são um grupo heterogêneo de doenças neurodegenerativas, caracterizadas pela progressiva degeneração do cerebelo, acompanhadas de sintomas neurológicos e sistêmicos. Destacam-se em duas principais categorias: ataxias hereditárias e ataxias adquiridas. As ataxias hereditárias têm caráter genético: autossômicas dominantes, autossômicas recessivas, ligadas ao cromossomo X ou mitocondriais. As ataxias espinocerebelares (SCA) constituem o principal grupo das ataxias cerebelares autossômicas dominantes e as repercussões clínicas variam de síndromes puramente cerebelares - ataxia de marcha e postural, dismetria, tremor intencional e déficits oculomotores (nistagmo, hipermetria/hipometria de sacadas), até a chamada síndrome da ataxia cerebelar plus, podendo incluir parkinsonismo, coréia, distonia, mioclonia, distúrbios cognitivos e comportamentais, entre outros. Em sua maioria, as ataxias adquiridas podem ser tratadas, revertendo-se os distúrbios causadores. Por sua vez, as ataxias hereditárias apresentam opções terapêuticas muito limitadas.

Estudos têm mostrado bons resultados eletroestimulação por corrente contínua (ETCC) na região craniana correspondente ao cerebelo. Foi observada melhora na marcha, postura e coordenação dos movimentos dos pacientes estimulados, sugerindo que a ETCC pode ser responsável pela restauração da via cerebelotálamo-cortical.

**Endereço:** Largo do Terreiro de Jesus, s/n  
**Bairro:** PELOURINHO **CEP:** 40.026-010  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3283-5564 **Fax:** (71)3283-5567 **E-mail:** cepfmb@ufba.br



FACULDADE DE MEDICINA DA  
BAHIA DA UFBA



Continuação do Parecer: 661.955

Este estudo pretende avaliar o uso da ETCC sobre a postura, a marcha e a coordenação de movimentos em indivíduos com ataxia cerebelar. Sua casuística constará de trinta indivíduos de ambos os sexos, acima de 18 anos, com diagnóstico de ataxia cerebelar não progressiva ou lentamente progressiva, de etiologia hereditária ou desconhecida, excluídas as causas tratáveis. Será realizado no ambulatório de Neurociências do Hospital Universitário Professor Edgar Santos, Salvador – BA.

**Objetivo da Pesquisa:**

**PRIMÁRIO**

Avaliar o impacto da ETCC sobre a postura, a marcha e a coordenação de movimentos em indivíduos com ataxia cerebelar.

**SECUNDÁRIOS**

1. Avaliar o efeito em longo prazo (após três meses) da ETCC;
2. Verificar possíveis eventos adversos relacionados ao uso da ETCC

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Formigamento leve é o efeito adverso mais comum durante o período de estimulação, seguido de fadiga moderada e discreto prurido na área sob os eletrodos.

Com relação ao período pós-estimulação, foi reportado dor de cabeça (11,8%), náusea (2,9%) e insônia (0,98%).

Todas as etapas do estudo serão acompanhadas por Neurologista, responsável pelo projeto. Que será responsável pelo atendimento e minimização dos riscos.

**Benefícios:**

A ETCC pode melhorar a postura, a marcha e a coordenação de movimentos em indivíduos com ataxia cerebelar, tendo um grande impacto na qualidade de vida privada, social e do trabalho destas pessoas.

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n  
 Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010  
 UF: BA Município: SALVADOR  
 Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: cepfmb@ufba.br



FACULDADE DE MEDICINA DA  
BAHIA DA UFBA



Continuação do Parecer: 661.955

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de ensaio clínico duplo-cego, cruzado, placebo-controlado e com alocação randômica, dividido em duas fases. Na primeira fase, um grupo irá participar da intervenção e o outro será placebo; no segundo momento, ocorrerá o cruzamento dos grupos, de forma que todos os participantes receberão a intervenção, reduzindo-se o viés do efeito placebo.

**Etapas do estudo:**

1. Todos os pacientes farão uma avaliação neurológica, antes de iniciar o ensaio;
2. Avaliação motora será feita pela Escala para Avaliação e Graduação de Ataxia (SARA) que avalia a meiodo oito critérios: Marcha, postura, avaliação do indivíduo sentado, distúrbios na fala, index-nariz-index, index -nariz, movimentos rápidos e alternados das mãos e teste calcanhar-jelho. Juntos pontuam de 0 (nenhuma ataxia) a 40 (ataxia mais grave);
3. ETCC será realizada pesquisador responsável. Ocorrerá uma vez ao dia, com duração de 30 minutos, durante 5 dias consecutivos. O participante do grupo placebo receberá durante um minuto, ETCC de 1 mA. Após esse período, o aparelho será desligado;
4. Ao término da 5ª sessão de ETCC, todos os participantes serão avaliados para observar possíveis mudanças no quadro neurológico, na marcha, postura e coordenação motora com a SARA e por uma escala subjetiva de avaliação global do paciente (PGI-I), que traduz a impressão de mudança após determinado evento, dentro de uma série que varia de 1 (muito melhor) a 7 (muito pior).
5. Pausa por período de um mês (washout), para cruzamento dos grupos e repetição das etapas;
6. Três meses após o término do segundo período de ETCC, todos os participantes serão reavaliados para verificar se as mudanças esperadas do quadro neurológico continuam presente;
7. Os pacientes serão filmados durante dos testes de avaliação motora, porém os vídeos serão editados de forma que não seja possível a identificação.

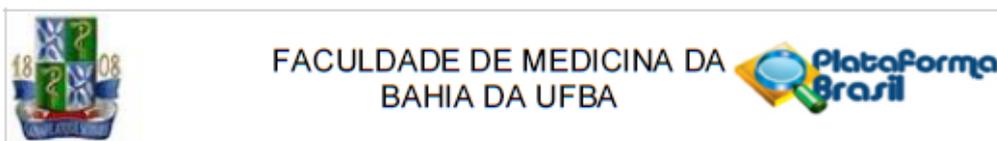
**CRITÉRIO DE INCLUSÃO:**

- A. Indivíduos com ataxia cerebelar não progressiva ou lentamente progressiva de etiologia hereditária ou desconhecida há mais de 1 ano;
- B. Ser alfabetizado;
- C. Marcha independente.

**CRITÉRIO DE EXCLUSÃO:**

- A. Indivíduos com ataxia de origem vestibular ou sensorial, ataxia cerebelar de etiologia tratável ou

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n  
 Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010  
 UF: BA Município: SALVADOR  
 Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: cepfmb@ufba.br



Continuação do Parecer: 661.955

outras doenças associadas;

B. Déficit intelectual, má formação ou déficit visual ou auditivo grave;

C. Estar passando por processo terapêutico que possa interferir nos resultados do estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1. Carta de anuência da direção do COM-HUPES – Em papel timbrado com carimbo e assinatura do diretor;
2. TCLE – Apresenta inadequações, MAIS BEM EXPLICITADAS NAS CONCLUSÕES ABAIXO;
3. Termo de compromisso de confidencialidade – IDEM TCLE;
4. Folha de rosto – Dentro dos parâmetros.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

1. Carta de anuência da direção do COM-HUPES – Em papel timbrado com carimbo e assinatura do diretor;
2. TCLE – Apresenta inadequações, ADEQUADO;
3. Termo de compromisso de confidencialidade – ADEQUADO;
4. Folha de rosto – Dentro dos parâmetros.
5. Cronograma: Adequado

**Recomendações:**

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. 466/12 CNS/MS) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

-O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. 466/12 CNS/MS), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata. No cronograma, observar que o início do estudo somente poderá ser realizado após aprovação pelo CEP, conforme compromisso do pesquisador com a resolução 466/12 CNS/MS.

-O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento

Endereço:	Largo do Terreiro de Jesus, s/n	CEP:	40.026-010
Bairro:	PELOURINHO		
UF:	BA	Município:	SALVADOR
Telefone:	(71)3283-5564	Fax:	(71)3283-5567
		E-mail:	ceptmb@ufba.br



FACULDADE DE MEDICINA DA  
BAHIA DA UFBA



Continuação do Parecer: 061.955

adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA - junto com seu posicionamento.

-Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e).

-Relatórios PARCIAIS devem ser apresentados ao CEP-FMB SEMESTRALMENTE e FINAL na conclusão do projeto.

-Assegurar aos participantes da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa (466/12 CNS/MS).

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

SALVADOR, 26 de Maio de 2014

---

**Assinado por:**  
**Eduardo Martins Netto**  
(Coordenador)

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n  
Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010  
UF: BA Município: SALVADOR  
Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: cepfmb@ufba.br