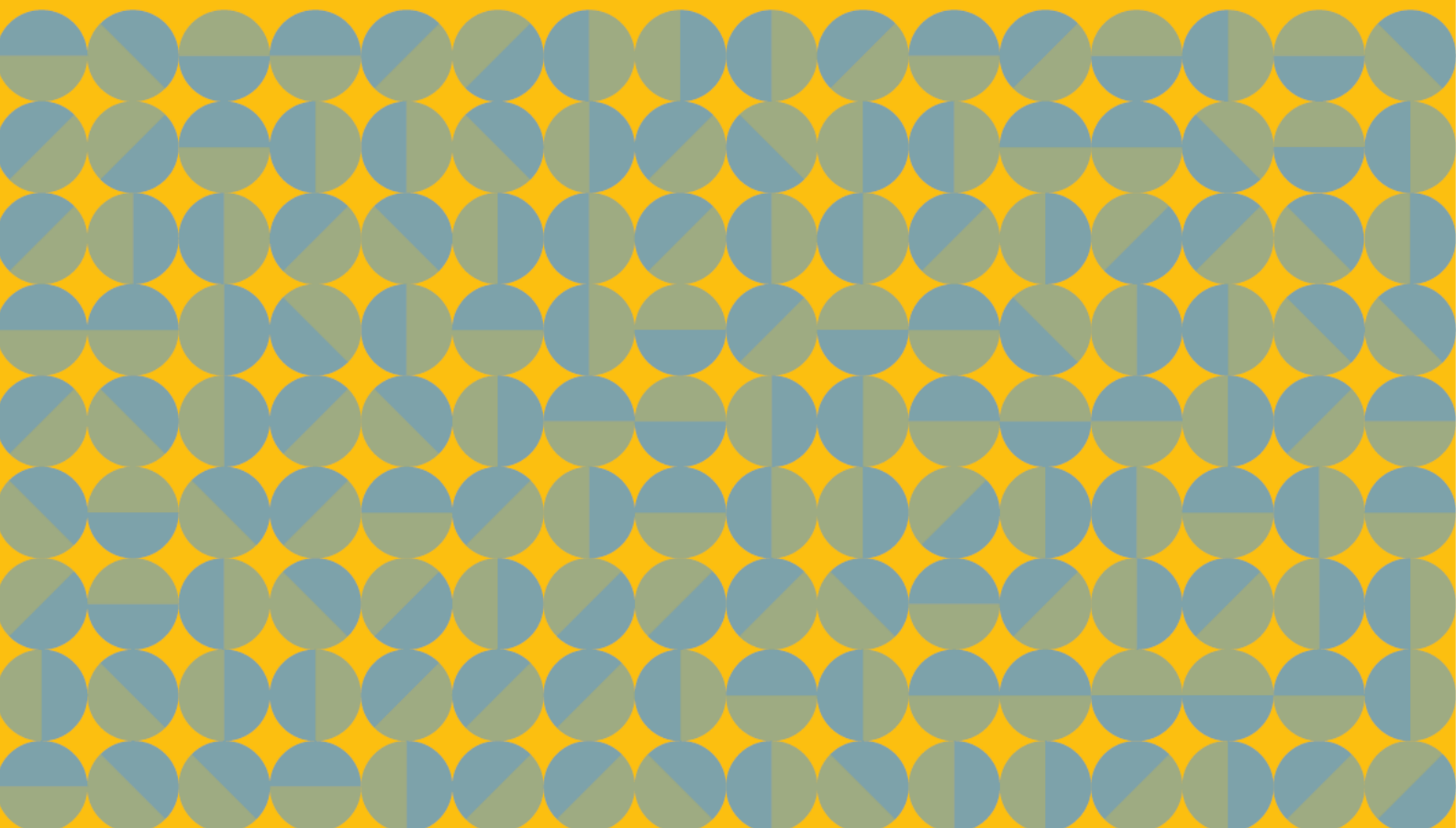


estimulação transcraniana por corrente contínua:

fundamentos teóricos, guião prático & aplicação na doença mental e neurológica



ESS | P. PORTO Edições

Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto

Porto, Portugal

Coleção

Textos de apoio à aprendizagem

Autores

Carlos Campos

Nuno Barbosa Rocha

Cristiana Sá

ISBN: 978-989-9045-33-0

DOI: [10.26537/recipp-23250](https://doi.org/10.26537/recipp-23250)

Versão eBook

1ª Edição: Julho, 2023

© ESS | P. PORTO Edições

Sobre os autores:

Carlos Campos

Professor Assistente Convidado na Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto. Investigador no Centro de Investigação em Reabilitação da ESS | P. PORTO e no HEI-Lab: *Digital Human-Environment Interaction Lab* da Universidade Lusófona.

Interesses de investigação: neurociências afetivas e sociais; interoção; cognição social; neuromodulação.

Nuno Barbosa Rocha

Professor e Vice-Presidente da Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto. Diretor do Centro de Investigação em Saúde Translacional e Biotecnologia Médica.

Interesses de investigação: reabilitação da cognição social; neuromodulação.

Cristiana Sá

Mestre em Terapia Ocupacional – Reabilitação Física pela Escola Superior de Saúde do Politécnico do Porto em 2021. Dissertação no âmbito da comparação de protocolos de dual-tDCS no córtex motor para a reabilitação do acidente vascular encefálico. Terapeuta Ocupacional Principal do Vila Sénior – Centro de Atividades, Reabilitação Física e Cognitiva.

Índice

Introdução

1. Fundamentos básicos sobre estimulação transcraniana por corrente contínua

- 1.1. Neuroestimulação: enquadramento histórico & mitos
- 1.2. Estimulação transcraniana por corrente contínua: definição & fundamentos
- 1.3. Aplicações da estimulação transcraniana na área da reabilitação e outros contextos
- 1.4. Outros tipos de neuroestimulação & terminologia

2. Mecanismos neurobiológicos da estimulação transcraniana por corrente contínua

- 2.1. Mecanismos neurobiológicos *online*
- 2.2. Morfologia cortical & polarização da membrana
- 2.3. Mecanismos neurobiológicos *offline*
- 2.4. Hipótese do equilíbrio excitação-inibição
- 2.5. Visão geral dos mecanismos neurobiológicos

3. Aplicação prática da estimulação transcraniana por corrente contínua

- 3.1. Equipamento: características dos neuroestimuladores elétricos & tipos de elétrodos
- 3.2. Sistemas de posicionamento dos elétrodos e principais montagens
- 3.3. Sistema de posicionamento 10–20: como utilizar?
- 3.4. Guia prático de aplicação da estimulação transcraniana por corrente contínua

4. Parametização dos protocolos de estimulação transcraniana por corrente contínua

- 4.1. Posição e orientação dos elétrodos
- 4.2. Tamanho dos elétrodos
- 4.3. Forma dos elétrodos e posição do conector
- 4.4. Número de elétrodos
- 4.5. Polaridade da estimulação
- 4.6. Intensidade da corrente
- 4.7. Duração da sessão de estimulação
- 4.8. Outros indicadores de dosagem da estimulação
- 4.9. Dosagem da estimulação em protocolos crónicos

5. Segurança na administração da estimulação transcraniana por corrente contínua

- 5.1. Efeitos secundários

5.2. Como reduzir o desconforto associado à aplicação da estimulação?

5.3. Contraindicações

5.4. Recomendações de dosagem & posicionamento dos elétrodos

6. Evidência sobre estimulação transcraniana por corrente contínua

6.1. Linhas orientadoras sobre eficácia terapêutica na doença mental e neurológica

6.2. Fatores que influenciam a variabilidade de resposta à estimulação

6.3. Combinação da estimulação transcraniana por corrente contínua com outros métodos de intervenção

7. Modelos computacionais e otimização de protocolos de estimulação

7.1. Fundamentos básicos dos modelos computacionais de estimulação transcraniana

7.2. Ferramentas de implementação de modelos computacionais

7.3. Guião prático para implementação de modelos computacionais utilizando o SimNIBS

Bibliografia e recursos recomendados

Introdução

Este manual de apoio à aprendizagem foi elaborado com o objetivo de dar suporte às unidades curriculares relacionadas com temas avançados de reabilitação dos ciclos de estudos de Licenciatura e Mestrado em Terapia Ocupacional da Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto, podendo ser igualmente utilizado noutros ciclos de estudos nas áreas de Terapia e Reabilitação e de Fisiologia Clínica. Consiste num guia compreensivo sobre a utilização da estimulação transcraniana por corrente contínua como ferramenta de intervenção para a prestação de cuidados de saúde e reabilitação na doença mental e neurológica, abrangendo os seus fundamentos básicos, procedimentos de aplicação prática e segurança, parametrização de protocolos (incluindo a utilização de modelos computacionais) e evidência atualizada sobre a sua eficácia.

1. Fundamentos básicos sobre estimulação transcraniana por corrente contínua

Neste capítulo poderá ser consultada a história da estimulação cerebral não-invasiva por corrente elétrica, desde os seus primórdios até à descrição dos fundamentos básicos da estimulação transcraniana por corrente contínua tal como é conhecida atualmente. Este capítulo contempla ainda informação sobre as aplicações práticas da estimulação transcraniana por corrente contínua e o que distingue esta técnica de outros métodos de neuroestimulação cerebral.

1.1. Neuroestimulação: enquadramento histórico e mitos

A aplicação de corrente elétrica para o tratamento e reabilitação de condições de saúde tem sido explorada pelo ser humano há cerca de dois milénios¹. Os primeiros relatos descrevem a **utilização de fontes naturais de eletricidade para efeitos terapêuticos**, nomeadamente através de peixes elétricos que contêm eletroplacas e possibilitam descargas elétricas significativas. Apenas no final do século XVIII e início do século XIX, estes métodos naturais de produção de corrente começam a ser substituídos por métodos artificiais e mais controlados.

Sabias que?

Existem relatos de um médico reconhecido do Império Romano (século I) que utilizava peixes torpedo para administrar correntes elétricas e curar dores de cabeça. Mais tarde, no século XI, um médico islâmico descreve também a utilização das correntes produzidas pelo peixe-gato elétrico como método para tratar a epilepsia.

¹ Enquadramento histórico compreensivo em Wexler (2016)

Giovanni Aldini, sobrinho de Luigi Galvani, um dos pioneiros no estudo da eletricidade, é descrito frequentemente como o primeiro a implementar um procedimento de estimulação cerebral não-invasiva. Através de experiências preliminares em animais e cadáveres humanos, desenvolveu um método que lhe permitia utilizar um pilar voltaico para administrar eletricidade no corpo humano, assegurando a condutividade da corrente através de duas tinas de água onde colocava, em conjunto com as mãos do paciente, componentes metálicas para conduzir a corrente (Figura 1). Apesar de provocar desconfiança nos médicos desse período, existem registos de que este procedimento desenvolvido por Aldini foi eficaz para tratar a melancolia de alguns pacientes, designação utilizada na altura para o diagnóstico contemporâneo de depressão.

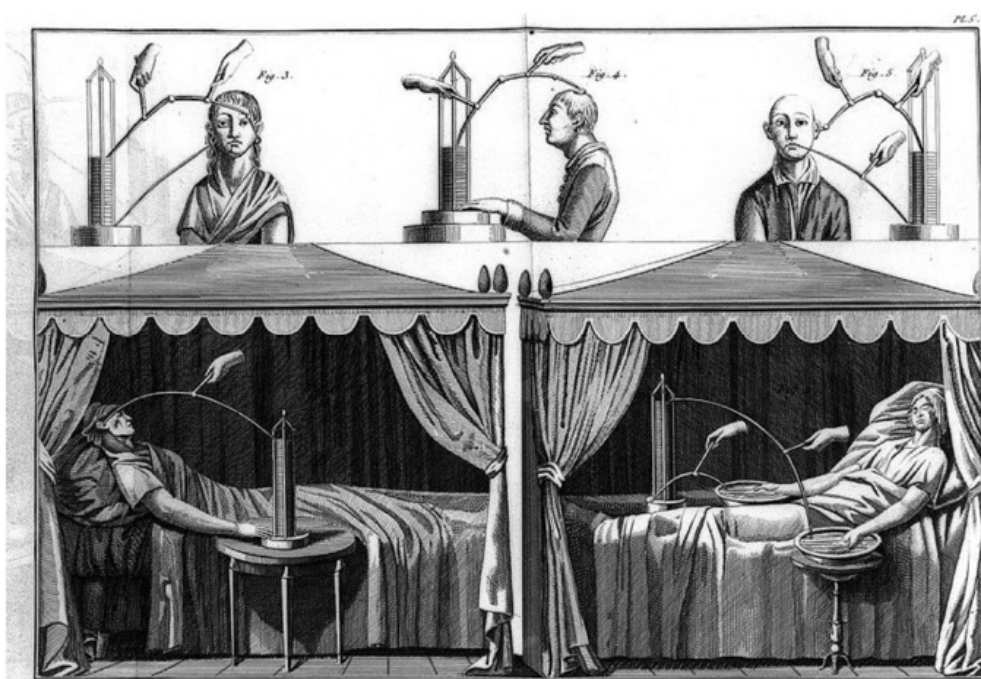


Figura 1. Os primórdios da electroestimulação com a invenção de Giovanni Aldini

O crescimento exponencial da criação de equipamentos para a aplicação de eletricidade no corpo surge no final do século XIX e início do século XX, potenciado pela revolução industrial. A maior parte dos equipamentos desenvolvidos na altura foram amplamente descredibilizados pela comunidade médica, existindo inclusive vários produtos que foram patenteados, mas nunca chegaram a ser comercializados (Figura 2). No entanto, alguns modelos, como a designada “**bateria médica**”, foram utilizados e aceites por clínicos de várias áreas, que começaram então a aplicar correntes diretas e alternadas através de dois eléctrodos em várias partes do corpo, com diversos objetivos de tratamento.

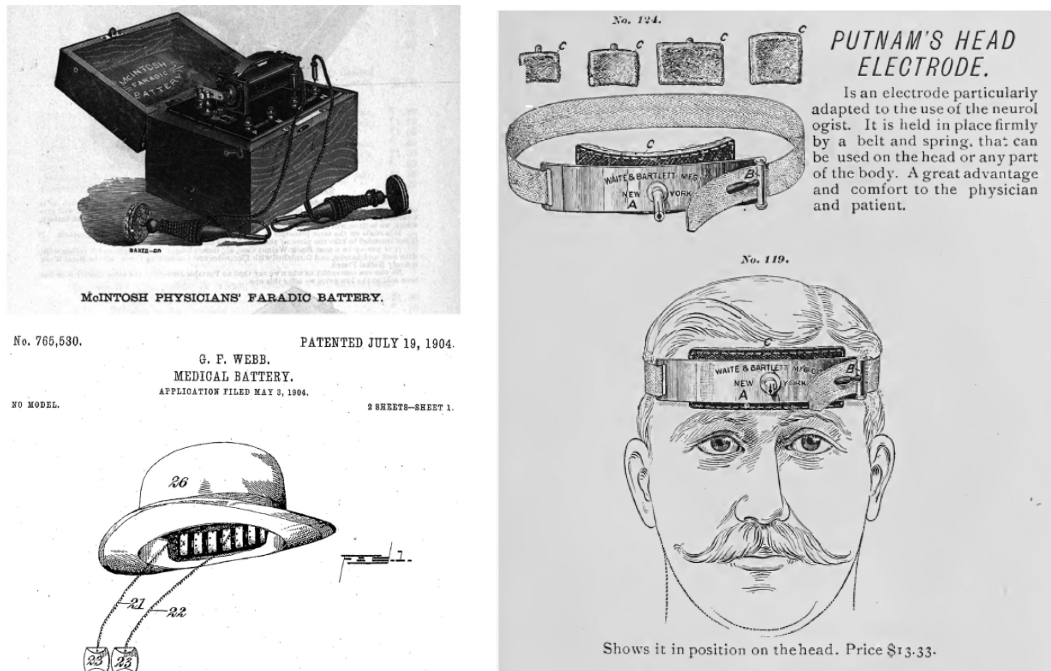


Figura 2. Exemplos de neuroestimuladores criados no final do século XIX e início do século XX.

- (a) Bateria Médica McIntosh, tal como representada no catálogo médico da empresa Noyes Bros. & Cutler em 1888.
- (b) Estimulador incorporado num chapéu, tal como demonstrado numa patente de 1904 de George F. Webb.
- (c) Putnam's Head Electrode tal como representado no catálogo da empresa Waite & Bartlett Mfg Co. (1895-1896)

Em seguimento deste período de expansão tecnológica, Ugo Cerletti inventou em 1938 a **electroconvulsoterapia**, um procedimento que envolve uma descarga de alta voltagem que permite a administração de uma corrente 800 miliampères (mA) no cérebro, induzindo convulsões cerebrais. Este procedimento surgiu da necessidade de tratar pacientes psiquiátricos graves e é utilizado ainda hoje, apesar das condições da aplicação serem atualmente muito mais controladas. Porém, na fase inicial da introdução desta técnica, os cuidados na sua administração eram menores, até devido ao desconhecimento e limitações tecnológicas desse período, existindo vários relatos de efeitos secundários graves em pacientes psiquiátricos, como lesões musculares, náuseas, cefaleias e alterações cognitivas. Este período da história da estimulação cerebral gerou muito ceticismo sobre a aplicação de corrente elétrica no cérebro para efeitos de tratamento durante muitas décadas e, mesmo atualmente, existe ainda um estigma muito vincado sobre a estimulação cerebral não-invasiva não só nos pacientes, mas também em profissionais de saúde. No entanto, importa desde já salientar que a estimulação transcraniana por corrente contínua é um procedimento totalmente distinto da electroconvulsoterapia, tal como será abordado mais à frente na seção 1.4 destinada à descrição dos vários tipos de neuroestimulação.

Sabias que?

A eletroconvulsoterapia ficou celebrizada no filme "One Flew Over the Cuckoo's Nest", protagonizado por Jack Nicholson, um paciente de um hospital psiquiátrico que em certo momento do enredo é tratado com este procedimento. A imagem retratada no filme é muito distante da eletroconvulsoterapia contemporânea, que é administrada de uma forma muito mais precisa, controlada e moderna, sendo um tratamento útil em pacientes psiquiátricos graves com sintomatologia resistente à medicação.

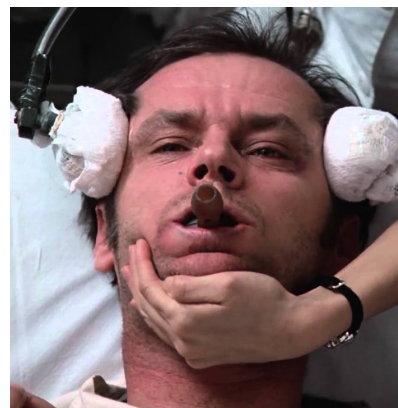


Figura 3. Dramatização de electroconvulsoterapia no filme "One Flew Over the Cuckoo's Nest".

Após um período de maior relutância, o potencial da utilização de correntes elétricas de baixa amperagem para modular a excitabilidade cortical volta a ser explorado em modelos animais na década de 60, nomeadamente em ratinhos, onde se verificava que a aplicação de corrente aumentava ou diminuía a taxa de disparo neuronal espontâneo consoante a polaridade da estimulação. Mas só na década de 90 e no virar do milénio é que estes princípios são explorados em humanos, através de dois cientistas alemães, **Michael Nitsche** (Figura 4) e **Walter Paulus**, que criaram um neuroestimulador para administrar correntes elétricas contínuas através de dois eléctrodos inseridos em esponjas e colocados em contacto com escalpe. Estes investigadores são considerados os pais da estimulação transcraniana por corrente contínua tal como a conhecemos hoje, dado que realizaram uma vasta série de estudos para testar os efeitos desta técnica na excitabilidade cortical e para explorar os seus mecanismos neurobiológicos.



Figura 4. Michael Nitsche nos estudos iniciais com tDCS.

1.2. Estimulação transcraniana por corrente contínua: definição e fundamentos

A estimulação transcraniana por corrente contínua é um **método de neuromodulação não-invasivo** que consiste na aplicação de uma corrente elétrica contínua de baixa intensidade - tipicamente entre 0.5 e 2 mA - produzida por um neuroestimulador, através de dois eléctrodos que são colocados no escalpe, um eléctrodo positivo (ânodo) e outro negativo (cátodo). Este posicionamento de eléctrodos possibilita a criação de um circuito elétrico fechado, do qual o crânio da pessoa faz parte, sendo que o percurso da corrente entre o ânodo e o cátodo atravessa o cérebro, permitindo a **modulação da excitabilidade cortical** das regiões cerebrais situadas nesse trajeto. Existem dois tipos de protocolos básicos de estimulação transcraniana por corrente contínua:

- **Protocolos de estimulação anódica** - Têm como objetivo aumentar a excitabilidade cortical de uma determinada região cerebral. Nestes protocolos o ânodo é colocado numa posição do escalpe que permite estimular a região alvo, enquanto o cátodo é colocado numa região que não seja de interesse para o protocolo em questão.
- **Protocolos de estimulação catódica** - Têm como objetivo reduzir a excitabilidade cortical de uma determinada região cerebral. Neste caso, o cátodo é colocado numa posição que permita a estimulação da região de interesse, enquanto o ânodo é posicionado numa região que não seja relevante para o protocolo em questão.

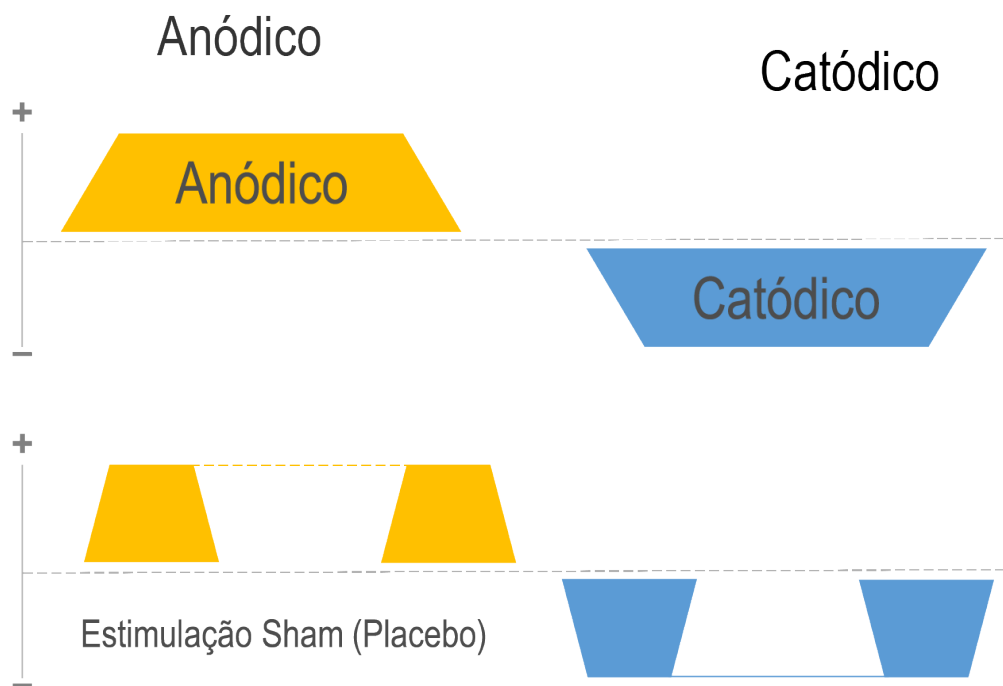


Figura 5. Protocolos de tDCS: anódico, catódico e sham

Importa destacar que a designação de um protocolo como anódico ou catódico depende exclusivamente do posicionamento dos elétrodos face à região alvo que se pretende estimular. Isto porque, sempre que se coloca um ânodo e um cátodo no escalpe, existem certas regiões cerebrais que estarão a ser estimuladas anodicamente (aumento da excitabilidade cortical), enquanto outras catodicamente (redução da excitabilidade cortical). De uma forma geral, irá ocorrer uma facilitação da excitabilidade cortical nas regiões cerebrais mais próximas do ânodo, enquanto as regiões subjacentes ao cátodo serão inibidas.

Importante!

Tipicamente designa-se elétrodo de referência ao elétrodo que é posicionado numa região cerebral que não irá contribuir para os efeitos de estimulação que o protocolo visa promover. Por exemplo, num protocolo anódico no córtex motor que visa promover a função motora, o elétrodo de referência seria o cátodo e poderia ser colocado numa posição que não interfere com a função motora (por exemplo, região supraorbital). Inversamente, num protocolo catódico o elétrodo de referência é o ânodo.

Existe ainda um outro tipo de protocolo de estimulação que é utilizado exclusivamente para efeitos de investigação e designa-se de **estimulação sham**, tendo como objetivo atuar como uma condição de estimulação placebo.² Neste protocolo a montagem dos elétrodos é realizada normalmente (a posição do ânodo e do cátodo são menos relevantes), mas o neuroestimulador apenas administra corrente durante um período curto (por exemplo, 20 - 30 segundos), desligando-se automaticamente de seguida. Isto permite que o participante tenha a sensação inicial de desconforto associado à estimulação (ver capítulo 5), apesar de permanecer quase a totalidade do período da sessão sem receber estimulação ativa. Alguns protocolos *sham* administram ainda um curto período adicional de estimulação real no final da sessão, para reforçar ainda mais o efeito placebo que se pretende induzir.

Outro ponto a salientar em relação aos protocolos de estimulação transcraniana por corrente contínua é o facto de a intensidade de corrente não iniciar logo na amperagem máxima definida. Existe um período inicial de 10 - 30 segundos designado de **ramp-up** em que a corrente elétrica sobe gradualmente de intensidade, de forma a minimizar o desconforto experienciado pelo sujeito estimulado. Similarmente, no final da sessão de estimulação existe um período de **ramp-down**, ocorrendo uma redução incremental da corrente desde o valor máximo até se desligar.

1.3. Aplicações da estimulação transcraniana na área da reabilitação e outros contextos

A estimulação transcraniana por corrente contínua tem sido uma técnica que tem gerado imenso interesse em múltiplas áreas, dado que é um procedimento não-invasivo, com custos relativamente baixos e tecnicamente fácil de aprender/administrar. A área de principal interesse para aplicação da estimulação transcraniana por corrente contínua é a **prestação de cuidados de saúde e de reabilitação**. Têm sido desenvolvidos uma série de estudos em lesões encefálicas adquiridas como acidente vascular encefálico e traumatismo crânio-encefálico, com o objetivo de interagir com mecanismos de plasticidade

² Gandiga *et al.* (2006); Ambrus *et al.* (2012)

cerebral e remapear as funções perdidas após a lesão. Existem ainda inúmeros protocolos para perturbações relacionadas com a dor (dor neuropática, fibromialgia, dor pós-operativa, entre outras) e doenças neurodegenerativas como doença de Parkinson e Alzheimer. Existem ainda vários ensaios clínicos destinados a avaliar os efeitos da estimulação no declínio motor e cognitivo associado ao envelhecimento normal. Adicionalmente, esta técnica tem sido utilizada para a redução de sintomas psiquiátricos em várias patologias, nomeadamente perturbações de humor, esquizofrenia, dependência de substâncias, perturbações do comportamento alimentar, perturbação obsessivo-compulsiva, entre outras.

Além da utilização da estimulação transcraniana por corrente contínua em condições clínicas específicas, existe uma série de estudos, muitas vezes em sujeitos saudáveis, que têm como objetivo demonstrar que esta técnica permite melhorar indicadores gerais de funcionamento motor (força e resistência muscular, equilíbrio), cognitivo (memória de trabalho, controlo inibitório, processos atencionais) e até construtos relacionados com o cognição social (teoria da mente, reconhecimento emocional de faces). No que concerne aos indicadores motores, a estimulação transcraniana por corrente contínua tem gerado também muito interesse na **área do desporto e atividade física**, dado que têm aparecido vários estudos que sugerem a sua eficácia para melhorar a *performance* em múltiplos indicadores, incluindo medidas relacionadas com a perceção de esforço durante o exercício.

Importa finalizar ainda referindo o potencial da estimulação transcraniana por corrente contínua como metodologia de **investigação na área das neurociências**, dado que permite estabelecer relações causais entre regiões/circuitos cerebrais e o comportamento ou processos cognitivos. Ou seja, estimulando determinada zona do córtex e verificando imediatamente após a estimulação melhorias do desempenho do sujeito numa tarefa cognitiva, por exemplo, memória de trabalho, permitirá concluir que aquela região cerebral contribuiu de alguma forma para essa função cognitiva.

Resumidamente, a estimulação transcraniana por corrente contínua tem potencial para ser aplicada em todas as condições de saúde que possam beneficiar de uma metodologia de intervenção que permite restaurar ou otimizar os níveis de excitabilidade cortical através da promoção de processos neuroplásticos.

1.4. Outros tipos de neuroestimulação e terminologia

Importa terminar este primeiro capítulo com uma breve discussão sobre os vários tipos de estimulação cerebral não-invasiva e alguns cuidados na terminologia ao designar as técnicas. Este manual centra-se exclusivamente na estimulação transcraniana por corrente contínua, comumente designada por **tDCS (transcranial direct current stimulation)**, que é um subtipo de estimulação dentro do

grande grupo de técnicas de estimulação transcraniana por corrente. No entanto, existe múltiplos métodos não-invasivos de neuromodulação como é o caso da estimulação magnética transcraniana, electroconvulsoterapia, estimulação do nervo vago, estimulação transcraniana por ultrassons, entre outros. É acima de tudo pertinente salientar as diferenças entre as técnicas de **estimulação transcraniana por corrente** e a técnica de **estimulação elétrica transcraniana**. A estimulação elétrica transcraniana é uma técnica que consiste na aplicação de pulsos retangulares curtos de alta voltagem, 200 - 400 volts (V), que são utilizados essencialmente como ferramenta de avaliação diagnóstica para a integridade das vias corticoespinais. É um procedimento relativamente doloroso, que recentemente tem entrado em desuso devido à emergência de técnicas mais modernas. Apesar de recorrer à produção de energia elétrica, esta técnica deve ser claramente dissociada da estimulação transcraniana por corrente, conjunto de técnicas onde se utilizam correntes de baixa amperagem geradas por pequenas voltagens (tipicamente 18 V), aplicadas por um período de tempo longo (na ordem dos vários minutos), sem efeitos secundários de relevo e com o objetivo principal de aplicação terapêutica, como é o caso da estimulação transcraniana por corrente contínua.

Existem ainda outros tipos de estimulação transcraniana por corrente além da estimulação transcraniana por corrente contínua, nomeadamente³:

- **Estimulação transcraniana por corrente alternada:** aplicação de uma corrente alternada bifásica sinusoidal de baixa intensidade, ou seja, com oscilações de várias frequências (e.g. 10 Hz) da direção da corrente entre os dois elétrodos. O objetivo deste tipo de estimulação é interagir (sincronizar ou dessincronizar) com as oscilações corticais naturais do cérebro.
- **Estimulação transcraniana por corrente pulsada:** aplicação de uma série de estímulos pulsados retangulares de baixa intensidade, com pausas entre cada um dos pulsos. Tal como o método anterior, determinadas frequências permitem influenciar a atividade oscilatória cerebral.
- **Estimulação transcraniana por ruído randomizado:** aplicação de uma corrente alternada com flutuações aleatórias de amplitude e frequência. Quando as flutuações são parametrizadas para frequências elevadas, existe evidencia de que este método promove a excitabilidade cortical.

³ Kadosh (2014)

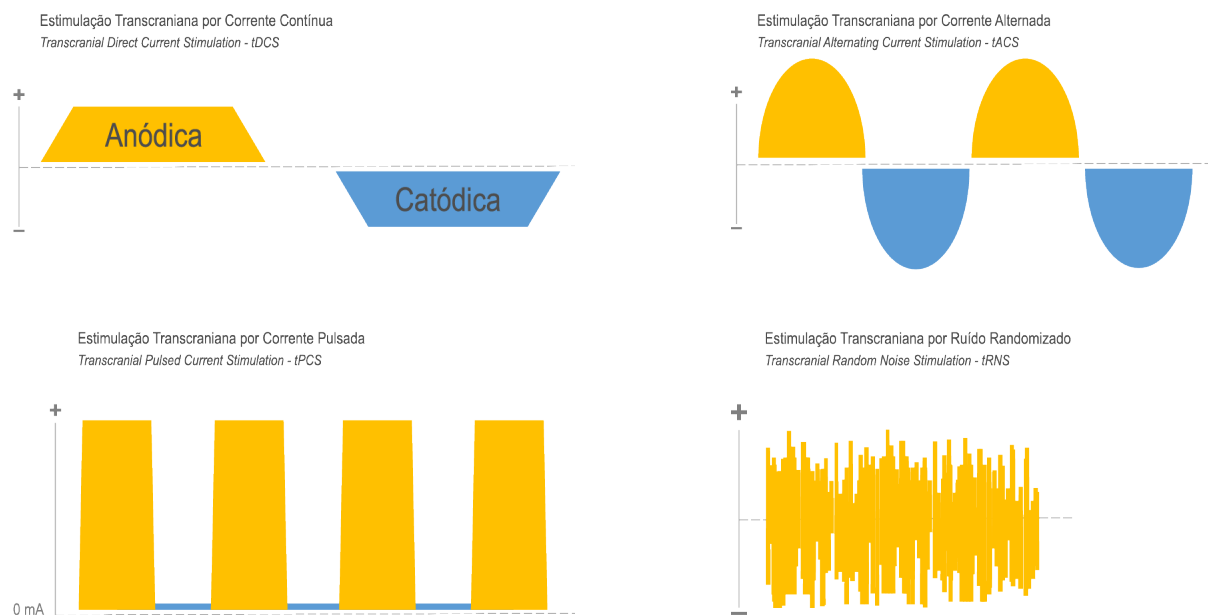


Figura 6. Tipos de estimulação transcraniana por corrente.

2. Mecanismos neurobiológicos da estimulação transcraniana por corrente contínua

Nas últimas duas décadas, descobriu-se imensa informação sobre os mecanismos neurobiológicos da estimulação transcraniana por corrente contínua⁴. No entanto, o conhecimento atualmente existente será provavelmente uma versão simplificada e parcial do que acontece verdadeiramente no cérebro, dado que o funcionamento neuronal é amplamente complexo e raramente pode ser reduzido a mecanismos simples.

Os principais estudos sobre os mecanismos neurobiológicos da estimulação transcraniana por corrente contínua são provenientes de experiências relacionadas com a estimulação do córtex motor primário e consequente medição de **potenciais evocados motores**. De uma forma geral, hoje em dia existe evidência clara que estimular o córtex motor modifica efetivamente a **excitabilidade corticoespinal**, isto é, a transmissão sináptica entre o córtex motor, a espinal medula e, consequentemente, os grupos musculares associados. Mais especificamente, na estimulação anódica existe um aumento da excitabilidade corticoespinal, enquanto na estimulação catódica existe uma diminuição. Mais ainda, outros indicadores mais específicos de medição da **excitação ou inibição intracortical** demonstram que as duas polaridades de estimulação produzem padrões opostos de modulação. Os protocolos anódicos induzem efetivamente uma facilitação de processos intracorticais excitatórios em conjunto com a minimização da

⁴ Nitsche *et al.* (2008); Stagg & Nitsche (2011); Roche *et al.* (2015)

inibição intracortical, enquanto a estimulação catódica produz efeitos modulatórios intracortical exatamente inversos. Assim, é importante perceber quais os mecanismos neuronais específicos que permitem estas alterações de excitabilidade intracortical, pelo que será esse o foco da discussão ao longo deste capítulo.

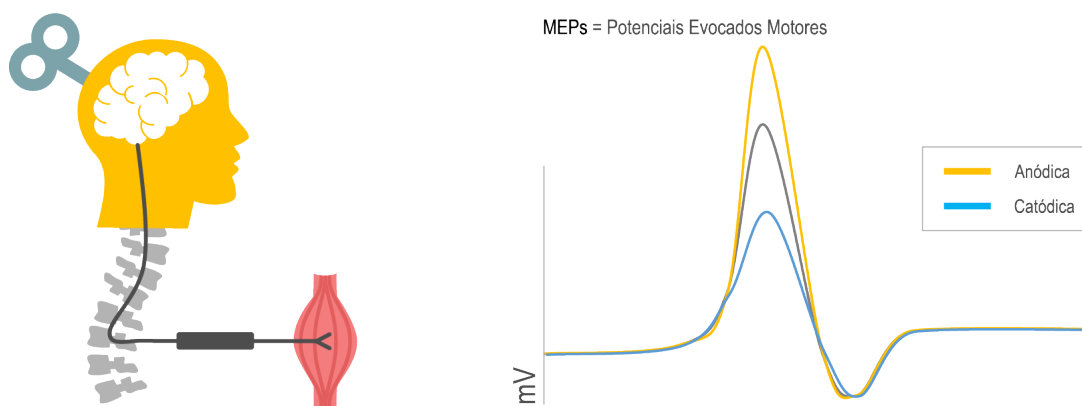


Figura 7. Potenciais evocados motores (MEPs).

2.1. Mecanismos neurobiológicos online

Os mecanismos neurobiológicos *online* são as alterações que a corrente elétrica induz nos neurónios durante a aplicação da estimulação transcraniana por corrente contínua. Os estudos animais forneceram as primeiras pistas sobre estes mecanismos⁵, dado que a aplicação de uma corrente elétrica contínua em ratinhos anestesiados, mas com o cérebro ativo, provocava a modulação da **taxa de disparo neuronal espontâneo**. É natural que os neurónios disparem espontaneamente de forma esporádica, mesmo em períodos em que não estão a ser diretamente recrutados. Existe evidência destes modelos animais de que a aplicação de uma corrente anódica aumenta a taxa de disparo neuronal espontâneo durante a estimulação, enquanto a estimulação catódica reduz significativamente o número de disparos espontâneos. Mais tarde, os pioneiros da estimulação transcraniana em humanos, Michael Nitsche e Walter Paulus, utilizaram os potenciais evocados motores para avaliar os efeitos *online* da estimulação no córtex motor, constatando que este indicador era modulado através da aplicação de 4 segundos de uma corrente contínua anódica ou catódica. Mais especificamente, a estimulação anódica aumentava a amplitude dos potenciais evocados motores, o que indicaria um aumento da excitabilidade cortical, enquanto o protocolo catódico reduzia a amplitude destes potenciais, sugerindo uma menor excitabilidade cortical após a estimulação. O mecanismo neurofisiológico explicativo para estes resultados é a

⁵ Bindman *et al.* (1962, 1964)

modulação do potencial de membrana dos neurónios estimulados, que aumenta ou diminui a probabilidade de estes dispararem. Os neurónios apresentam um potencial de membrana específico quando estão em repouso (cerca de 70 mV), bem como um **limiar de disparo** (cerca de 55 mV) que, caso seja alcançado, origina o potencial de ação, isto é, um **disparo neuronal**. A estimulação transcraniana por corrente contínua permite modular este potencial de membrana, aproximando-o ou afastando-o do limiar de disparo. Sendo assim, a estimulação anódica irá despolarizar os neurónios, criando um potencial de membrana mais próximo do limiar de disparo, o que aumenta a probabilidade de ocorrência de disparos neuronais espontâneos. Em contraste, na estimulação catódica, existe uma hiperpolarização dos neurónios, baixando ainda mais o seu potencial de membrana em repouso e diminuindo a probabilidade da geração espontânea de potenciais de ação. Resumidamente, a estimulação transcraniana por corrente contínua não induz diretamente potenciais de ação, apenas modula o potencial de membrana dos neurónios estimulados, aumentando/diminuindo a probabilidade destes disparem espontaneamente ou serem ativamente recrutados, consoante a polaridade da estimulação.

A compreensão destes mecanismos tornou-se mais clara ainda através de estudos de modulação farmacológica que permitiram perceber que estes efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua no potencial de membrana estão relacionados com os canais iónicos dependentes de voltagem de sódio e cálcio existentes nos neurónios, cuja abertura será modulada pelo campo elétrico gerado pela estimulação. A estimulação anódica permitirá atingir um limiar de voltagem que aumenta a probabilidade destes canais iónicos abrirem, possibilitando a entrada de sódio e cálcio para dentro do neurónio, despolarizando-o e aumentando conseqüentemente a sua taxa de disparo neuronal espontâneo. O efeito exatamente contrário (redução da probabilidade de abertura dos canais iónicos) será induzido pela estimulação catódica.

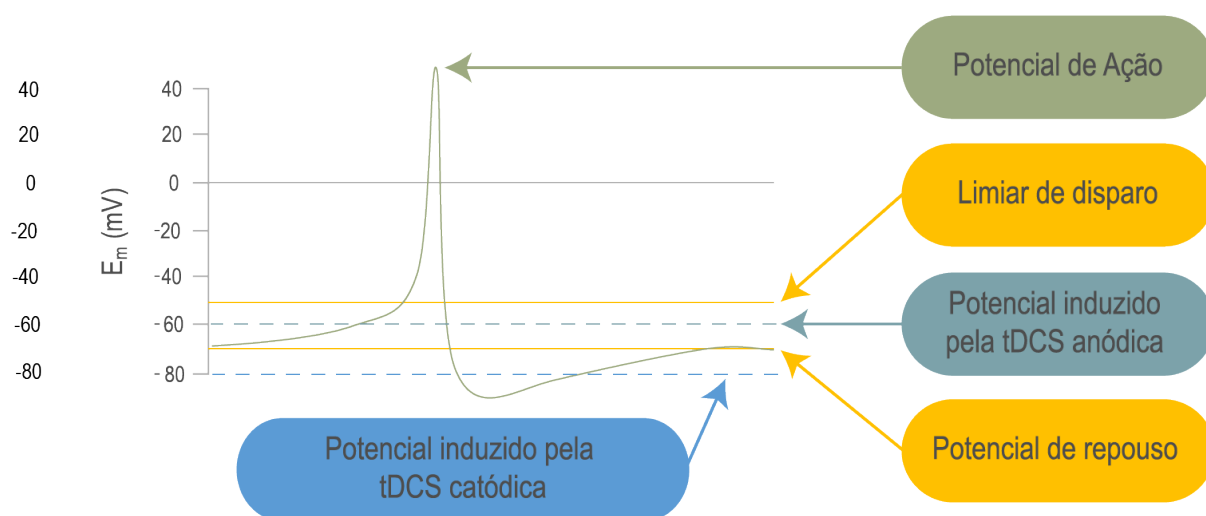


Figura 8. Efeitos modulatórios da tDCS no potencial de membrana.

2.3. Morfologia cortical e polarização da membrana

Os modelos computacionais de simulação da corrente (ver capítulo 7) permitiram desvendar que as alterações de polarização dos neurónios descritas na seção anterior são distintas entre os vários **compartimentos dos neurónios**⁶, o que permite compreender de forma ainda mais clara a modulação da probabilidade de disparo neuronal espontâneo. A estimulação transcraniana por corrente contínua visa primordialmente estimular os **neurónios piramidais do córtex cerebral**, os principais neurónios excitatórios do cérebro, que são extremamente compridos e estarão maioritariamente dispostos de forma perpendicular ao crânio. Assim, nos neurónios localizados na região subjacente ao ânodo, a corrente irá fluir numa direção que promove a despolarização do **soma e axónio**, regiões do neurónio com um papel fundamental para a transmissão sináptica. Ao despolarizar estes compartimentos dos neurónios piramidais, aumentará a probabilidade de estes dispararem e estabelecerem relações sinápticas com outros neurónios que estão em comunicação com o seu axónio. Inversamente, nos neurónios debaixo do cátodo a direção do campo elétrico será oposta, induzindo uma hiperpolarização do soma e axónio e consequente diminuição da probabilidade de ocorrer disparo neuronal espontâneo e transmissão sináptica.

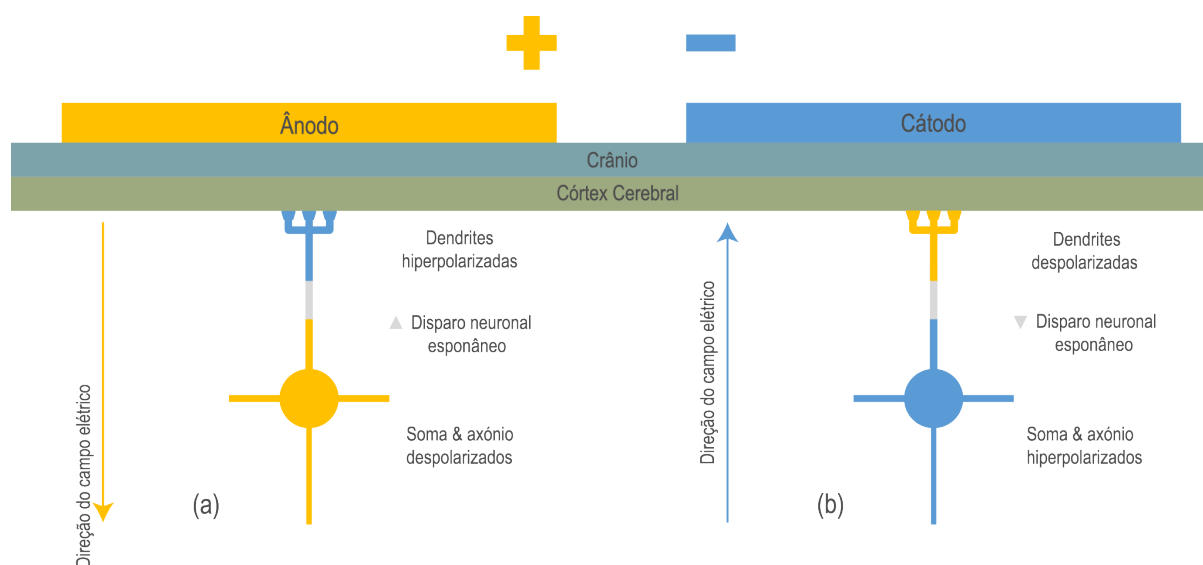


Figura 9. Efeitos diferenciais da tDCS nos compartimentos dos neurónios.

- (a) Despolarização do soma e axónio nos neurónios mais próximos do ânodo.
- (b) Hiperpolarização do soma e axónio nos neurónios mais próximos do cátodo

⁶ Molae-Ardekani *et al.* (2013)

2.4. Mecanismos neurobiológicos offline

Para efeitos terapêuticos e de reabilitação, é fundamental compreender os mecanismos neurobiológicos *offline* da estimulação, isto é, de que forma a aplicação de uma corrente elétrica contínua permite que, após terminar o período de estimulação, sejam ativados processos neuroplásticos que potenciam (ou inibem) a eficiência sináptica das regiões estimuladas. Existe evidência de estudos com modelos animais que demonstra que a modulação da taxa de disparo neuronal espontâneo continua a ser observável durante algumas horas após a administração quer de correntes anódicas, quer catódicas. Similarmente, os estudos iniciais de Michael Nitsche e Walter Paulus demonstraram que o aumento de amplitude dos potenciais evocados motores induzidos pela estimulação anódica do córtex motor, bem como a diminuição destes potenciais após um protocolo catódico na mesma região, permanecia bastante estável durante cerca de 60 minutos, regressando apenas aos valores basais após 2 horas.

Estes resultados iniciais colocaram desde logo a hipótese de os efeitos *offline* da estimulação estarem provavelmente associados aos mecanismos de **potenciação a longo prazo (LTP) e depressão a longo-prazo (LTD)**. O LTP e LTD podem ser descritos respetivamente como mecanismos de fortalecimento ou enfraquecimento das relações sinápticas estabelecidas entre os neurónios, com base nos seus padrões recentes de conectividade. Resumidamente, os mecanismos de LTP estão associados a uma série de alterações moleculares na membrana dos neurónios pré-sinápticos e pós-sinápticos que facilitam a transmissão sináptica entre eles, como por exemplo a maior produção de vesículas sinápticas com neurotransmissores no neurónio pré-sináptico, o aumento do número de recetores de neurotransmissores no neurónio pós-sináptico, alteração da morfologia das terminações sinápticas de forma a aumentar a área de comunicação entre os dois neurónios, entre muitas outras alterações. Em contraste, os mecanismos LTD apresentam mudanças moleculares opostas, que diminuem a eficiência sináptica da comunicação entre os neurónios.

Atualmente os efeitos *offline* da estimulação transcraniana por corrente contínua são acima de tudo reconhecidos através do papel da **via glutamatérgica**, principal neurotransmissor excitatório do cérebro, nos mecanismos de LTP. Os neurónios pós-sinápticos apresentam recetores que são ativados pelo glutamato, nomeadamente os **recetores AMPA**, que permitem a entrada de sódio no neurónio, e os **recetores NMDA**, que permitem a entrada de cálcio. Estes recetores são fundamentais para despolarização dos neurónios e consequente ativação dos mecanismos de LTP. No entanto, os recetores NMDA estão tipicamente bloqueados por um ião magnésio que apenas se liberta a partir de determinado limiar do potencial de membrana. Será então possível que a despolarização induzida pela estimulação anódica liberte este ião magnésio, promovendo a entrada de cálcio no neurónio, o que é particularmente importante dado que ativa uma cascata de eventos moleculares que tem um papel fundamental nos

mecanismos de fortalecimento das relações sinápticas entres os neurónios, que poderá explicar os efeitos *offline* da estimulação por corrente contínua. A verdade é que os estudos farmacológicos indicam que bloqueando os recetores NMDA a estimulação transcraniana por corrente contínua deixa de produzir efeitos, quer na estimulação anódica, quer na estimulação catódica.

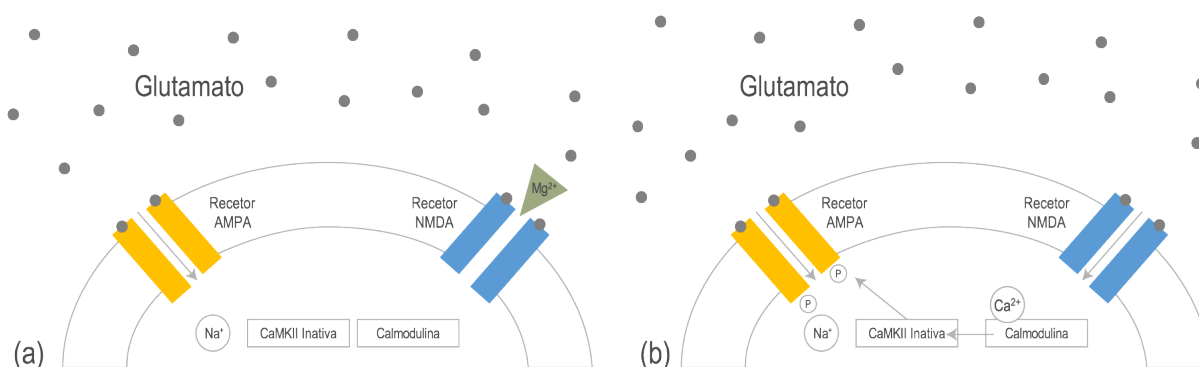


Figura 10. Efeitos neurobiológicos offline da tDCS.

(a) Recetores NMDA bloqueados pelo ião magnésio. Apenas os recetores AMPA são ativados pelo glutamato (entrada de sódio para o neurónio).

(b) Despolarização induzida pela corrente anódica liberta o ião magnésio, permitindo a ligação do glutamato aos recetores NMDA e consequente entrada de cálcio, ativando uma série de eventos moleculares que potencia a entrada de sódio nos recetores AMPA.

2.5. Hipótese do equilíbrio excitação–inibição

Além da evidência que implica a via glutamatérgica e a sua interação com os mecanismos de LTP nos efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua, existem também estudos que sugerem que a **via GABAérgica**, principal sistema inibitório do cérebro, poderá também estar envolvido nas alterações da excitabilidade intracortical associadas à estimulação. Na estimulação anódica poderá ocorrer uma supressão da via GABAérgica, enquanto a estimulação catódica acentuaria a inibição cortical promovida por esta via, apesar destes resultados não serem até à data consistentes.

Contudo, os resultados conjuntos relacionados com os mecanismos glutamatérgicos e GABAérgicos originaram a proposta do **modelo de equilíbrio excitação–inibição**⁷ para explicar os efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua. Segundo este modelo, existe um equilíbrio ótimo entre o sistema excitatório glutamatérgico e o sistema inibitório GABAérgico, que possibilitará um estado ótimo de eficiência sináptica. No entanto, o cérebro apresenta uma tendência para uma ligeira predominância do sistema GABAérgico face ao sistema glutamatérgico. A estimulação anódica, através

⁷ Krause *et al.* (2013)

da facilitação da via glutamatérgica, poderá ser utilizada para aproximar as regiões corticais de interesse deste ponto ótimo de equilíbrio excitação-inibição, promovendo dessa forma a eficiência sináptica das regiões estimuladas, que se traduziria na melhoria de desempenho nos indicadores comportamentais pretendidos. Em contraste, poderão ocorrer condições clínicas em que o sistema glutamatérgico apresenta uma maior preponderância face ao sistema GABAérgico. Neste caso, a estimulação catódica permitiria facilitar o sistema GABAérgico, regularizando o equilíbrio excitação-inibição e assegurando consequentemente melhoria dos sintomas associados a essa patologia.

Este modelo tem sido interessante para interpretar vários resultados existentes na literatura em relação à eficácia da estimulação transcraniana por corrente contínua, mas será provavelmente uma visão demasiadamente simplista dos seus efeitos, dado que existe também evidência do envolvimento de outros neuromoduladores nos efeitos da estimulação, tal como as vias dopaminérgica e serotoninérgica.

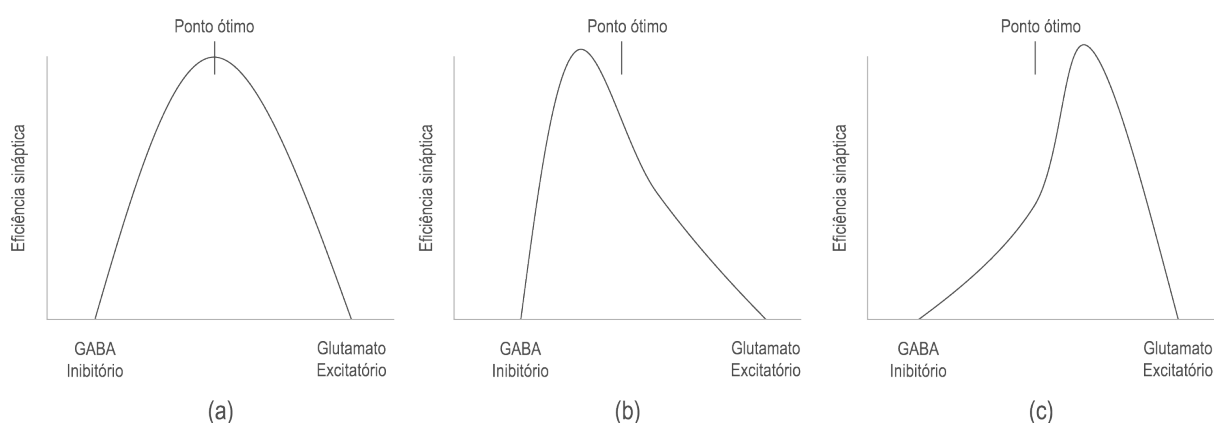


Figura 11. Modelo excitação-inibição da tDCS.

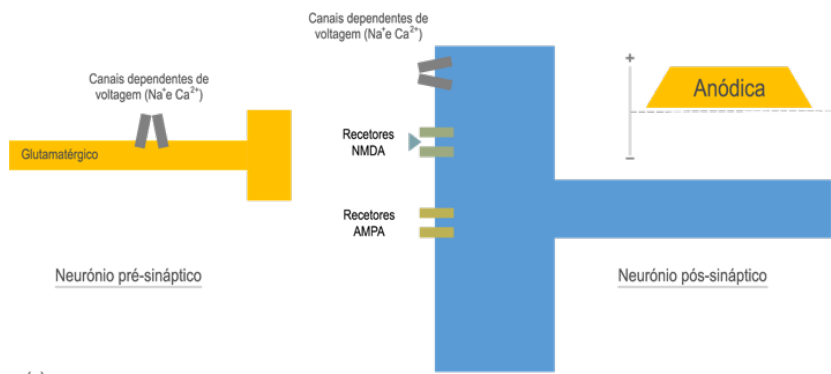
- (a) Esquematisação teórica do equilíbrio ótimo entre a atividade cerebral excitatória e inibitória.
- (b) Esquematisação aproximada do funcionamento cerebral real, com ligeira dominância do sistema inibitório sobre o excitatório.
- (c) Exemplo de patologia com predominância da atividade excitatória, que beneficiaria de estimulação catódica para garantir um funcionamento mais próximo do equilíbrio.

2.6. Visão geral dos mecanismos neurobiológicos

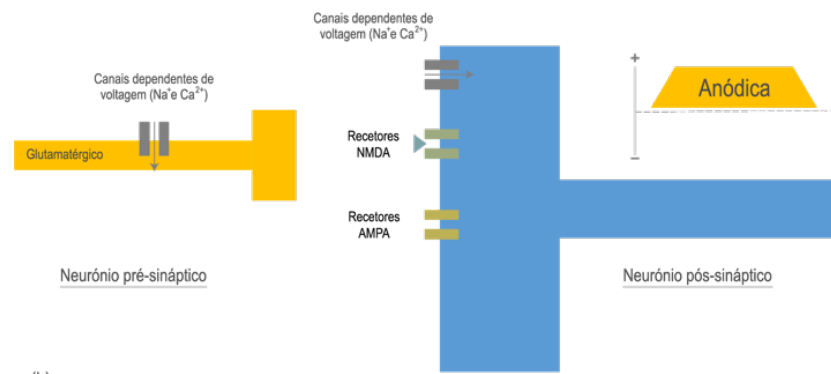
Importa terminar este capítulo integrando a informação existente sobre os mecanismos *online* e *offline*, dado que as alterações do potencial de membrana e modulação da taxa de disparo neuronal espontâneo são a base dos efeitos pós-estimulação associados aos mecanismos de LTP. Utilizando a Figura 12 como referência, será então possível sistematizar a sequência de mecanismos que ocorre através da estimulação anódica. Em primeiro lugar, a corrente elétrica induzida pela estimulação irá promover a abertura dos canais dependentes de voltagem quer no neurónio pré-sináptico, quer no

neurónio pós-sináptico, levando à entrada de sódio e/ou cálcio e consequente despolarização de ambos os neurónios. No neurónio pré-sináptico, isto levará ao aumento da probabilidade de este disparar espontaneamente, libertando glutamato na fenda sináptica, que poderá desde logo ativar os recetores AMPA do neurónio pós-sináptico. Por sua vez, a despolarização do neurónio pós-sináptico induzida pelo descerramento dos canais dependentes de voltagem aumentará a probabilidade do ião magnésio se libertar dos recetores NMDA, que poderão então ser ativados pelo glutamato levando ao influxo de cálcio para o neurónio, um mecanismo fundamental para a ativação de uma série de processos moleculares associados ao LTP e consequente promoção da relação sináptica entre os dois neurónios. No caso da estimulação catódica, não é possível postular a sequência de processos de uma forma tão precisa, mas será possível que a hiperpolarização induzida pela direção de corrente oposta e consequente redução da probabilidade de abertura dos canais dependentes de voltagem, impeça que toda esta sequência de eventos ocorra, enfraquecendo a relação sináptica entre o neurónio pré- e pós-sináptico.

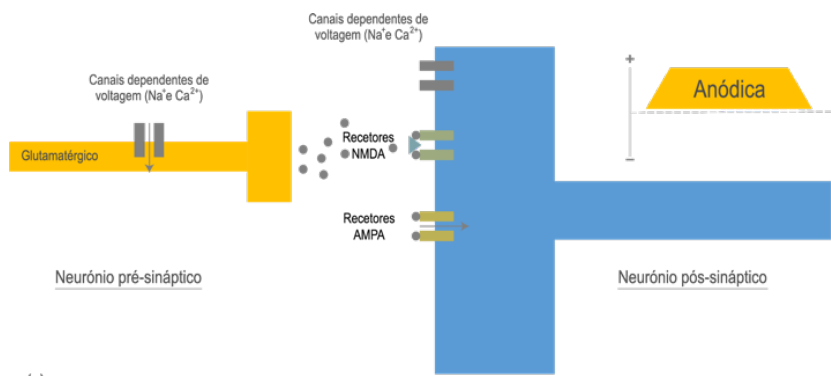
Resumidamente, os efeitos neurobiológicos da estimulação transcraniana por corrente contínua iniciam-se durante a estimulação, através do aumento ou diminuição da taxa de disparo neuronal espontâneo, mediado pelos canais iónicos dependentes de voltagem. Esta modulação inicial irá consequentemente fortalecer ou enfraquecer, já após a estimulação, as ligações sinápticas entre os neurónios das regiões estimuladas, através de mecanismos moleculares associados ao LTP e/ou LTD, bem como processos de modulação das principais vias de neurotransmissores, quer excitatória (via glutamatérgica), quer inibitória (GABAérgica). Finalmente, este conjunto de mecanismos, quando recrutado de forma consistente e repetida através de várias sessões de estimulação, poderá permitir a indução de alterações funcionais nas ligações entre neurónios das regiões estimuladas através da ativação de processos neurop



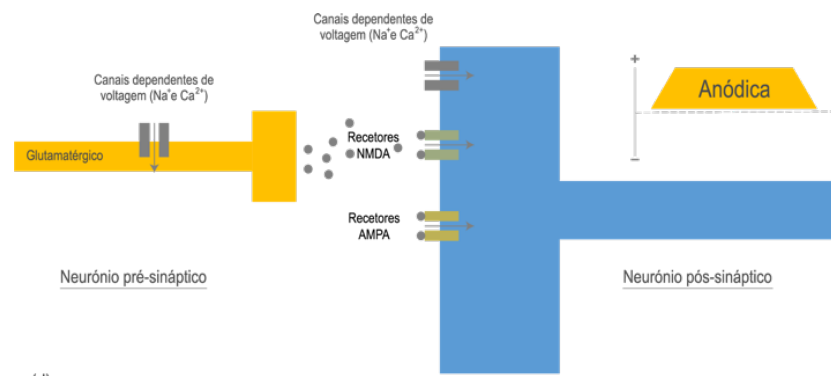
(a)



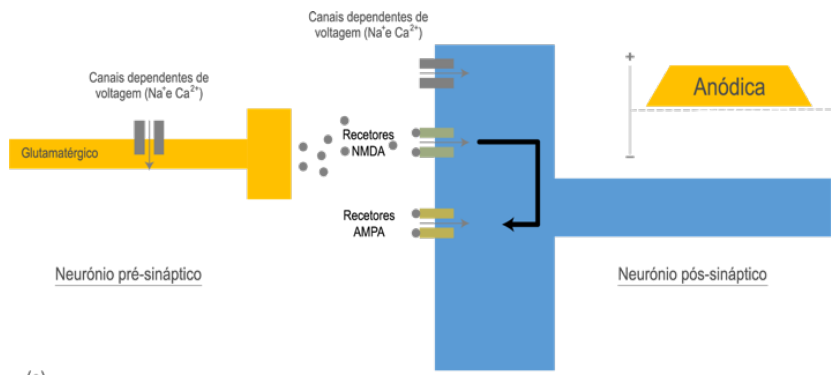
(b)



(c)



(d)



(e)

Figura 12. Resumo dos mecanismos neurobiológicos tDCS.

- (a) Esquemática simplificada de neurónios pré- e pós-sinápticos.
- (b) Abertura de canais dependentes de voltagem induzida pela corrente anódica.
- (c) Liberação de glutamato pelo neurónio pré-sináptico e ligação a receptores AMPA (entrada de sódio).
- (d) Liberação do íon magnésio dos receptores NMDA. Ligação do glutamato e conseqüente entrada de cálcio.
- (e) Ativação de uma cascata de eventos moleculares dependentes do cálcio que potencia a entrada de sódio nos receptores AMPA.

3. Aplicação prática da estimulação transcraniana por corrente contínua

Após discutir os fundamentos básicas e mecanismos neurobiológicos da estimulação transcraniana por corrente contínua, este terceiro capítulo será focado em vários aspetos importantes relacionados com aplicação desta técnica, incluindo questões relacionadas com o equipamento, sistemas de posicionamento e um guia final com os passos necessários para a administração da estimulação. De uma forma geral, este método é tecnicamente simples, fácil de aprender e implementar. No entanto, existem vários cuidados na sua aplicação que são importantes para maximizar a sua eficácia e reduzir o desconforto do sujeito que está a receber a estimulação.

3.1. Equipamento: características dos neuroestimuladores elétricos e tipos de elérodos

A estimulação transcraniana por corrente contínua requer um **neuroestimulador** e um conjunto de materiais fulcrais para a sua aplicação (Figura 13), nomeadamente **elérodos, cabo(s) conector(es)**, que permitem a ligação dos elérodos ao estimulador, e uma **fita elástica**, idealmente de borracha, que é utilizada para fixar os elérodos nas posições pretendidas no escalpe. Além destes materiais, poderão ser também necessárias **esponjas, solução salina ou gel condutor**, mediante o tipo de elérodos que será utilizado na estimulação. Para o posicionamento dos elérodos será necessário um **marcador**, se possível *skin-friendly* para evitar reações alérgicas, e uma **fita métrica** para a medição e demarcação das posições onde serão colocados os elérodos. Por fim, podem ser utilizados ainda vários consumíveis para a administração da estimulação transcraniana por corrente contínua, como por exemplo álcool e gel abrasivo para limpar o escalpe, água destilada e detergente apropriado para higienizar os materiais, entre outros.

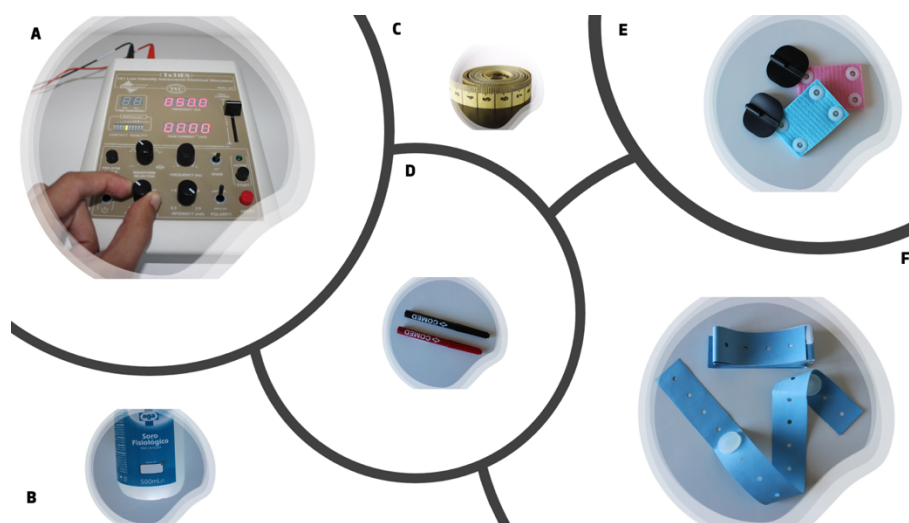


Figura 13. Materiais necessários para aplicação da tDCS.

- (a) Neuroestimulador e Cabos de Elérodos;
- (b) Solução Salina;
- (c) Fita Métrica;
- (d) Marcadores (*skin friendly*);
- (e) Elérodos de Borracha e Esponjas;
- (f) Fita de Borracha – Fixação dos Elérodos

Existem vários tipos de neuroestimuladores elétricos que apresentam essencialmente um circuito elétrico extremamente simples, transversal à maior parte dos equipamentos. Este é composto pela fonte de produção de corrente (tipicamente duas pilhas de 9 V), uma resistência elétrica interna do próprio aparelho e dois cabos conectores que encaixam nos elétrodos para estimulação (ânodo e cátodo). O circuito elétrico fechado é completado através do próprio crânio do sujeito que recebe a estimulação, que irá atuar também como uma resistência entre os dois elétrodos. Assim, os neuroestimuladores elétricos variam essencialmente nas funcionalidades disponibilizadas pelo seu *hardware* e *software* específico, pelo que alguns equipamentos mais desenvolvidos para investigação oferecem opções muito específicas de parametrização e possibilitam a programação de sessões para ensaios clínicos em que o próprio administrador desconhece se o aparelho está a induzir estimulação ativa ou *sham*. Além disso, alguns neuroestimuladores são desenhados para permitirem a aplicação simultânea da estimulação a múltiplos participantes. Em contraste, existem outros dispositivos de estimulação mais utilizados em contexto clínico, que são mais simples e apresentam menor capacidade de personalização, apesar de serem também menos dispendiosos e mais portáteis, sendo desenhados inclusive para a autoadministração da estimulação do próprio paciente em casa, sob supervisão do profissional de saúde responsável.

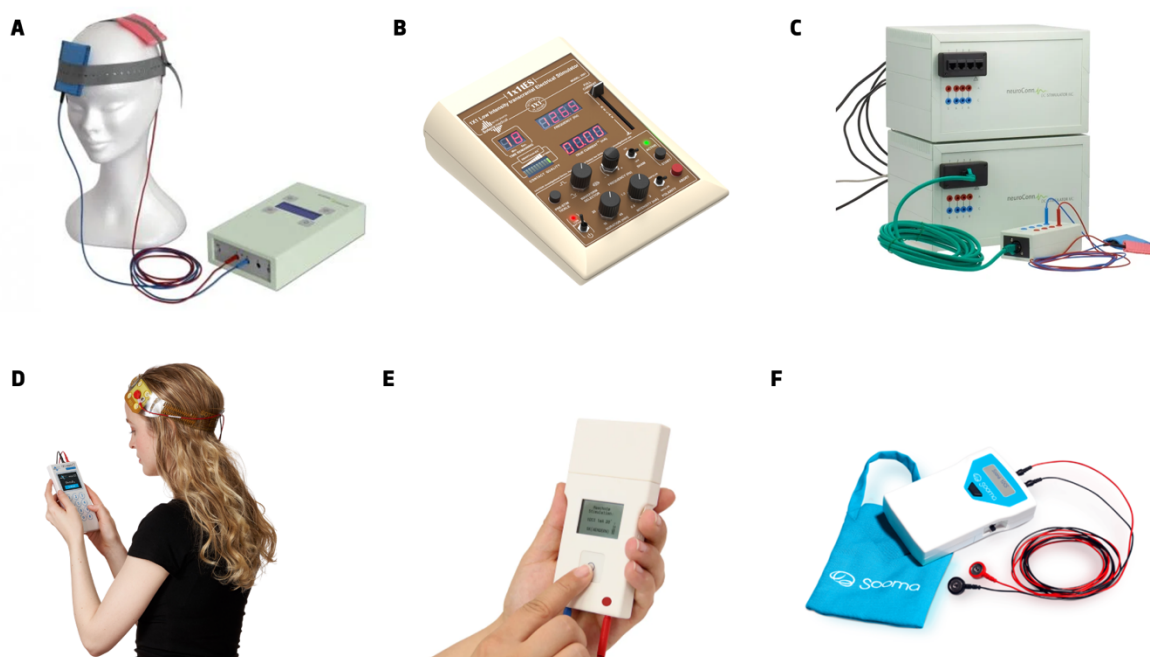


Figura 14. Exemplificação de vários tipos de neuroestimuladores.

(a & b) Neuroestimuladores clássicos – neuroCare Group e Soterix Medical, respetivamente;

(c) Neuroestimulador multicanal – neuroCare Group;

(d - f) Neuroestimuladores desenhados para aplicação autónoma em casa – Soterix Medical, neuroCare Group e Sooma Medical, respetivamente

Por fim, importa terminar esta seção com uma descrição dos principais tipos de elétrodos utilizados nos protocolos de estimulação transcraniana por corrente contínua, que podem ser divididos em três grupos principais⁸:

- **Elétrodos de esponja** – É o tipo de eletrodo mais frequentemente utilizado e envolve a utilização de elétrodos de borracha inseridos dentro de esponjas, que são posteriormente colocadas em contacto com o escalpe. Estes elétrodos são descritos como elétrodos *wet* dado que requerem a aplicação de solução salina na esponja de forma a facilitar a condutividade da corrente para o escalpe. No entanto, importa salientar que os elétrodos de borracha que são inseridos nas esponjas podem também ser aplicados diretamente no escalpe através de pasta ou gel condutor, tal como veremos na seção 3.4.
- **Elétrodos de adesivo** – Este tipo de elétrodos apresenta uma película adesiva que permite por si só a condutividade entre o eletrodo e o escalpe, sendo por vezes designados de elétrodos *dry* dado que não requerem a utilização de solução salina. Este tipo de elétrodos não é utilizado de forma tão frequente dado que a aplicação do adesivo no escalpe pode ser desafiante consoante o tipo e volume de cabelo do sujeito que irá receber a estimulação.
- **Elétrodos high-definition** – Este tipo de elétrodos mais pequeno permite a administração da corrente elétrica de uma forma mais precisa, garantindo maior especificidade do protocolo. Esta tipologia envolve tipicamente um conjunto de 5 elétrodos, que são dispostos no escalpe com uma disposição 4 x 1, isto é, um eletrodo colocado no centro e os restantes 4 colocados de forma equidistante em torno do eletrodo central. Assim, num protocolo anódico é colocado um ânodo no centro, com 4 cátodos à sua volta, enquanto nos protocolos catódicos é utilizada a configuração oposta. Os elétrodos são tipicamente pequenos discos de prata-cloreto de prata, inseridos em cápsulas que são aplicadas no escalpe através de um gel condutor específico para este tipo de elétrodos. Recentemente, foi proposta uma tipologia diferente de eletrodo *high-definition* designado de eletrodo concêntrico, que inclui dois elétrodos de borracha, particularmente um elétrico central circular mais pequeno e um eletrodo exterior em forma de anel. Os modelos computacionais sugerem que esta nova alternativa permite minimizar ainda mais a dispersão da corrente em comparação com a disposição 4 x 1 dos elétrodos *high-definition*.

⁸ Knotkova *et al.* (2019)

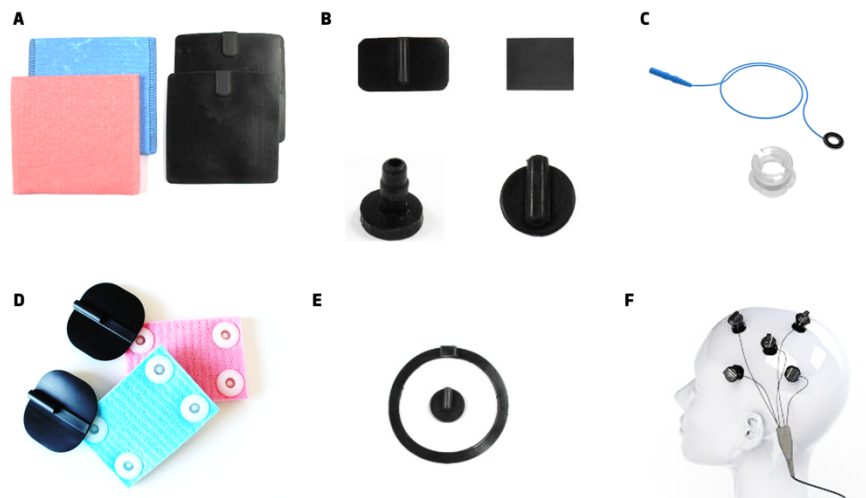


Figura 15. Tipos de eléttodos para tDCS

- (a & b) Eléttodos tradicionais e eléttodos variados da neuroCare Group;
- (c) Eléttodo típico de estimulação HD – Soterix Medical;
- (d) Eléttodos com pins para minimizar *edge effects* – Soterix Medical;
- (e) Eléttodos alternativos para estimulação HD – neuroCare Group;
- (f) Montagem clássica com eléttodos HD – Soterix Medical.

3.2. Sistemas de posicionamento dos eléttodos e principais montagens

Existem três tipos de sistemas de posicionamento principais utilizados na estimulação transcraniana por corrente contínua, que variam no grau de precisão que possibilitam e no preço associado. A alternativa mais dispendiosa, mas que garante a identificação exata e personalizada das regiões cerebrais de interesse, é a utilização de **sistemas de neuronavegação**. Através de um conjunto de sensores que variam consoante a marca em questão, estes sistemas permitem a visualização em tempo real da posição exata dos eléttodos em relação ao cérebro da pessoa que será estimulada, obtida através de **ressonância magnética estrutural**. Ou seja, este tipo de posicionamento permite ao administrador identificar exatamente qual a região cortical sobre a qual o eléttodo irá ficar disposto, contemplando assim as variantes anatómicas do sujeito. Este sistema é pouco utilizado no contexto da estimulação transcraniana por corrente contínua, dado que raramente o ganho de precisão é suficientemente útil para justificar o custo elevado deste sistema.

Em contraste, um sistema amplamente utilizado é o **posicionamento de eléttodos com base na utilização de pontos de referência fixos**, que é menos dispendioso e muito preciso para alguns tipos de

protocolos. Nesta alternativa utilizam-se tipicamente pulsos de estimulação magnética transcraniana para identificar a posição exata do córtex motor primário (M1), tal como preconizado para a medição dos potenciais evocados motores descritos no capítulo 2. Após cada pulso de estimulação, é possível verificar se a região estimulada produziu efeitos nos grupos musculares de interesse, quer através de observação direta da contração, quer através da eletromiografia. Este método possibilita então a determinação da posição exata da região de interesse do córtex motor, sendo primordialmente utilizado em protocolos destinados à função motora. No entanto, após identificar a posição do córtex motor, será possível extrapolar a posição de outras regiões corticais, apesar do grau de precisão desta segunda fase ser obviamente menor.

Por fim, o sistema mais utilizado para o posicionamento de elétrodos nos protocolos de estimulação transcraniana por corrente contínua é o **sistema internacional 10-20**, devido ao seu reduzido custo de implementação. Este sistema advém da necessidade de desenvolver um método *standardizado* para aplicação dos elétrodos de eletroencefalografia no escalpe, permitindo a replicabilidade e comparabilidade de estudos. As posições do sistema 10-20 são derivadas da medição de 3 eixos padronizados no escalpe, pelo que cada posição exata ao longo destes eixos é determinada através de incrementos de 10% ou 20% da distância total (ver seção 3.3), o que origina o nome deste sistema. Este sistema permite a identificação de 21 posições de elétrodos e cada posição poderá ser correlacionada anatomicamente com determinadas regiões cerebrais. Este sistema é menos preciso dado que a morfologia do escalpe não apresenta uma relação fixa com a morfologia cortical, variando entre sujeitos. No entanto, dado que na estimulação transcraniana por corrente contínua são utilizados elétrodos de dimensão considerável, é bastante provável que o posicionamento dos elétrodos com este sistema permita estimular a região de interesse.

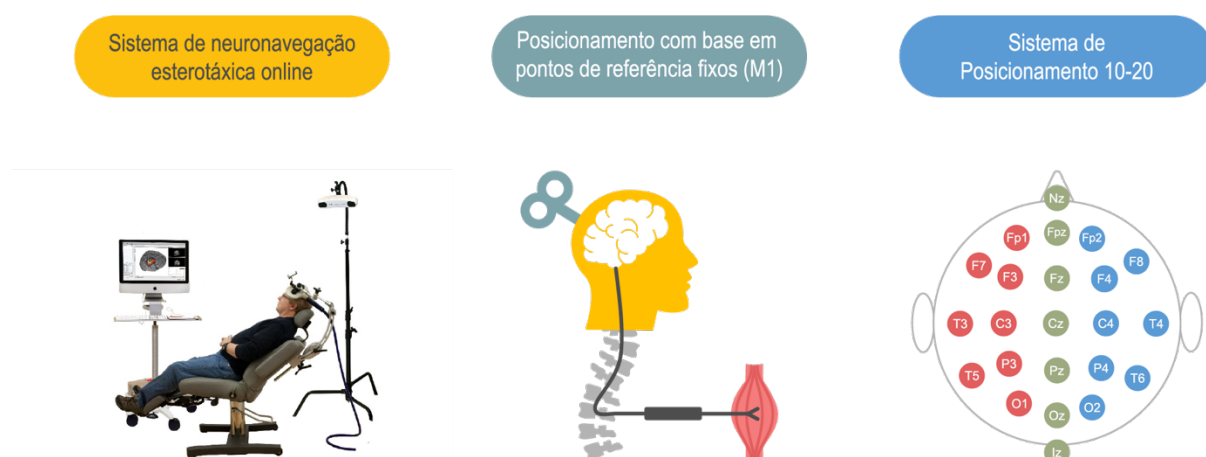


Figura 16. Sistemas de posicionamento de elétrodos

A escolha do sistema de posicionamento a utilizar dependerá da **avaliação da relação preço-precisão**. Em contexto de investigação, certos estudos requerem a identificação muito precisa da região de interesse, pelo que a utilização da neuronavegação ou identificação do córtex motor através da estimulação magnética é recomendável. No entanto, na clínica não é sustentável, quer em termos logísticos quer financeiros, a utilização destes sistemas, pelo que o sistema 10-20 é uma alternativa suficientemente precisa para ser utilizada, com a vantagem de ser fácil de aprender e implementar.

Independentemente do sistema de posicionamento utilizado, a estimulação transcraniana por corrente contínua possibilita praticamente um número praticamente ilimitado de **montagens de elétrodos**. No entanto, existe um conjunto de protocolos que é mais frequentemente utilizado dado que permite estimular regiões corticais que desempenham papéis importantes em vários processos motores ou cognitivos (Figura 17). Os protocolos mais comumente utilizados são os protocolos destinados à **estimulação do córtex motor primário**, colocando o elétrodo ativo no lado que se pretende estimular e o elétrodo de referência tipicamente na região supraorbital contrária. Mais tarde, começaram a ser explorados também **protocolos bilaterais motores** que visam estimular anodicamente um dos lados, enquanto inibem catodicamente o outro. Este conjunto de protocolos é utilizado primordialmente para *outcomes* associados ao desempenho motor (e.g., força, equilíbrio, resistência), apesar de ser também utilizado como *target* terapêutico em estudos relacionados com a dor. Além dos protocolos destinados ao córtex motor, a **estimulação do córtex dorsolateral pré-frontal** é também objeto de inúmeros estudos. Esta região tem sido identificada como alvo terapêutico para várias funções cognitivas (e.g., memória de trabalho, controlo inibitório), bem como para a modulação de estados de humor. Por fim, são também frequentemente utilizados protocolos focados no giro frontal inferior, utilizados devido à sua preponderância ao nível das funções da linguagem, e na região tempoparietal, devido ao seu papel em processos de cognição social e alucinações auditivas.

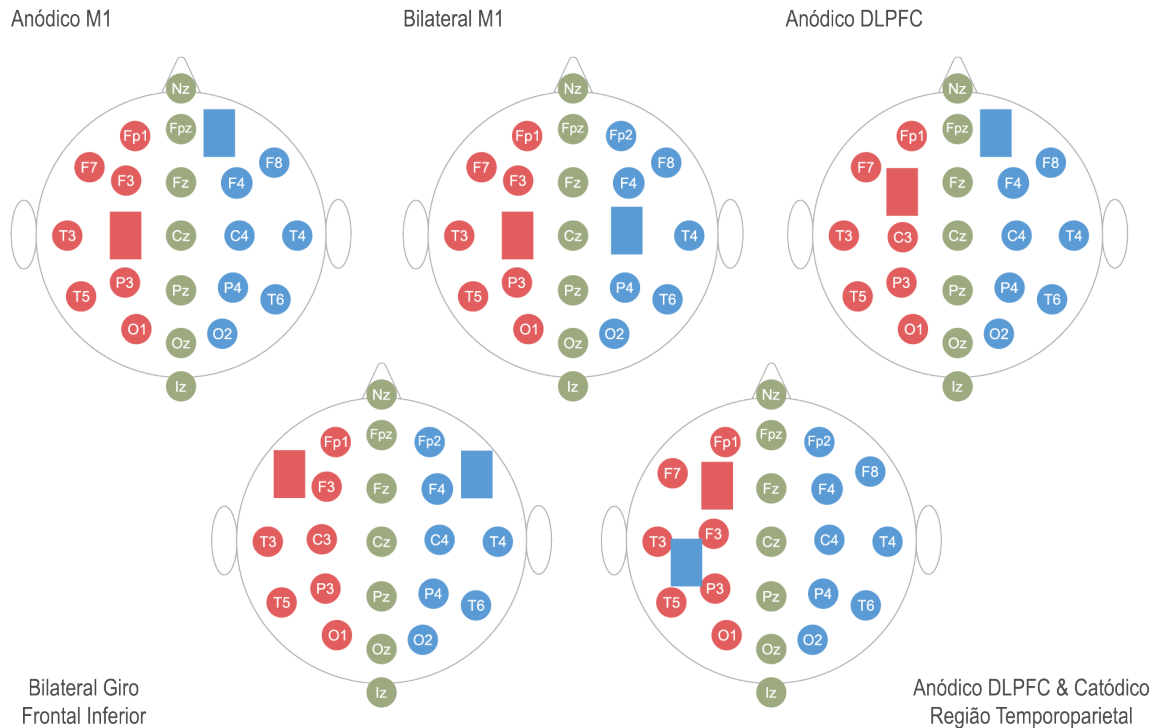


Figura 17. Representação das montagens mais comuns no sistema de posicionamento 10–20.

3.3. Sistema de posicionamento 10–20: como utilizar?

O sistema 10–20 é baseado na medição da distância de três eixos principais: eixo ântero–posterior (entre a protuberância occipital e a extremidade superior do nariz); eixo do lado esquerdo ao direito do crânio (entre os espaços pré–auriculares esquerdo e direito); eixo da circunferência do crânio (atravessando posições específicas já identificadas através das medições anteriores). Cada posição exata ao longo destes eixos é determinada através de incrementos de 10% ou 20% das distâncias totais dos eixos. Na Figura 18 poderá encontrar a imagem representativa do sistema 10–20 e os passos básicos para as medições dos 3 eixos. Na seção final deste livro (Bibliografia e recursos recomendados) poderá encontrar dois vídeos com uma demonstração detalhada para identificação de todos os pontos.

Toucas de Marcação

Um método alternativo e rápido para marcar as posições dos eléctrodos consiste na utilização de toucas de marcação. Neste método, deverá primeiramente ser marcado o ponto Cz (segundo sistema 10–20). De seguida, a touca deverá ser colocada na cabeça, garantindo que os pontos Cz, Inion e Nasion estão adequadamente posicionados face às marcações da touca. A touca poderá então ser utilizada para marcar pontos adicionais de interesse. Importa destacar que deverá ser uma touca com tamanho adequado para cada participante, definido com base na circunferência da cabeça.

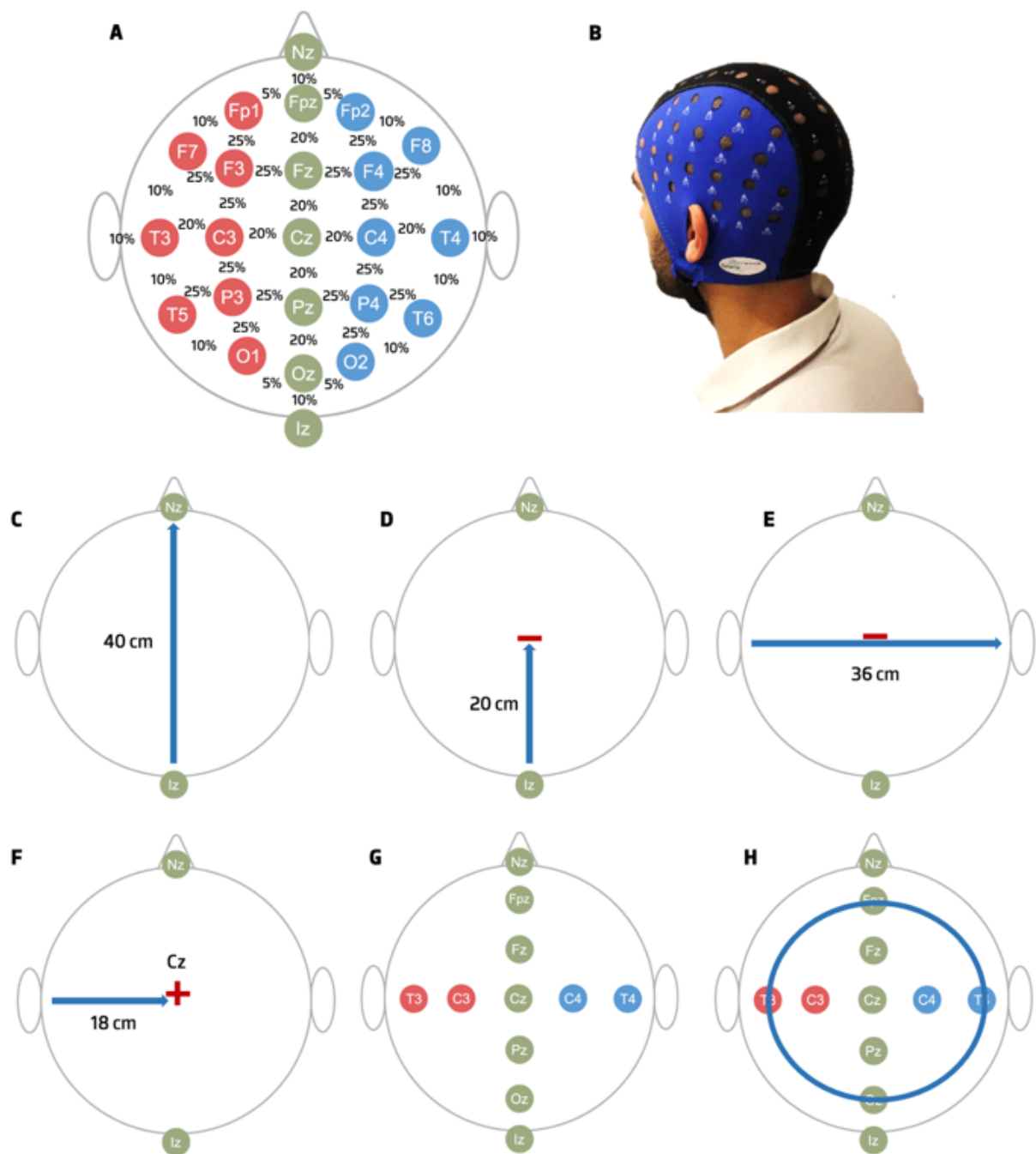


Figura 18. Medições do sistema 10-20.

3.4. Guia prático de aplicação da estimulação transcraniana por corrente contínua

Nesta seção, serão descritos os passos necessários para a administração da estimulação transcraniana por corrente contínua⁹. Dado que existem dois métodos principais de aplicação, particularmente a utilização de solução salina em elétrodos de esponja ou aplicação direta dos elétrodos de borracha através de pasta/gel condutor, nos passos em que assim seja necessário serão distinguidas as diferenças entre os métodos. Para facilitar a compreensão do protocolo, será utilizado um exemplo concreto, nomeadamente o **protocolo anódico de estimulação do córtex motor primário esquerdo, com colocação do elétrodo de referência na região supraorbital direita** que, tal como referido anteriormente, é frequentemente utilizado com objetivo de promover melhorias no funcionamento motor (Figura 19).



Figura 19. Aplicação prática da tDCS.

⁹ Informações adicionais sobre a aplicação prática da tDCS em Knotkova *et al.* (2019)

4. Parametrização dos protocolos de estimulação transcraniana por corrente contínua

Neste quarto capítulo o objetivo será efetuar uma discussão detalhada sobre os principais fatores de parametrização da estimulação transcraniana por corrente contínua. Na última década o número de estudos que tem explorado o impacto de vários parâmetros de estimulação na eficácia desta técnica tem sido exponencial¹⁰, o que permite atualmente otimizar os protocolos de forma a produzir intervenções mais personalizadas e eficazes. De uma forma geral, os parâmetros que podem ser manipulados na estimulação transcraniana por corrente contínua podem ser categorizados em dois grupos: **parâmetros relacionados com os elétrodos e parâmetros relacionados com a dosagem da corrente.**

4.1. Posição e orientação dos elétrodos



Figura 20. Parâmetros da estimulação transcraniana por corrente contínua.

No que concerne à posição dos elétrodos nos protocolos de estimulação transcraniana por corrente contínua, existem dois tipos principais de montagens:

- **Montagem bipolar ou bicefálica** – Ambos os elétrodos são colocados em contacto com o escalpe.
- **Montagem unipolar ou monocefálica** – Apenas um dos elétrodos é colocado no escalpe, enquanto o outro é colocado, tipicamente, num dos membros superiores.

¹⁰ Consultar na seção da bibliografia os diversos estudos utilizados para as orientações sobre parametrização da tDCS.

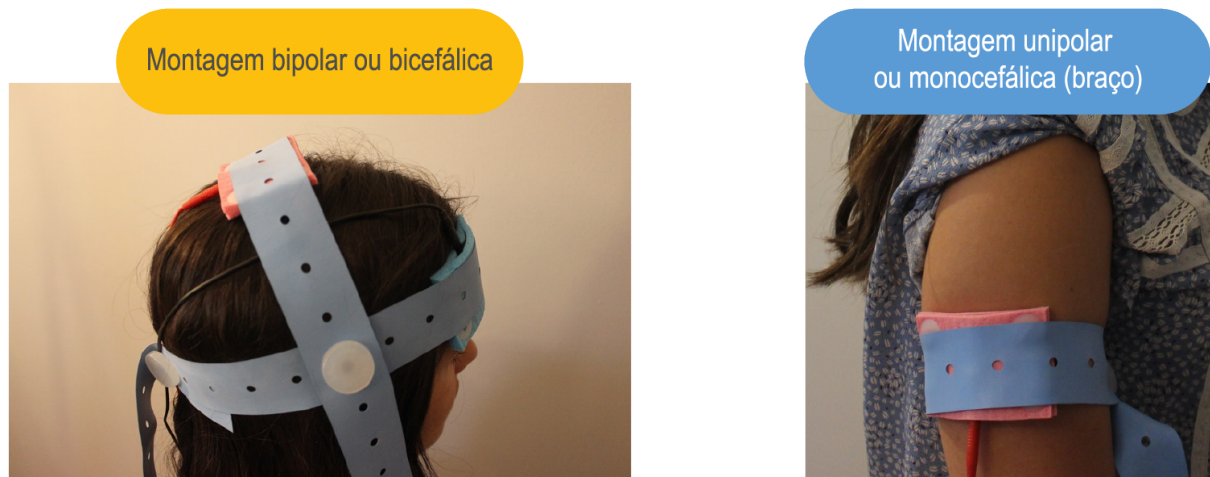


Figura 21. Montagem unipolar vs. bipolar.

Atualmente, as montagens unipolares têm sido cada vez menos utilizadas dado que apresentam uma dispersão de corrente muito superior às montagens bipolares, reduzindo a especificidade e precisão da estimulação. No entanto, pode ser útil utilizar as montagens unipolares em sujeitos com pele sensível, condições dermatológicas ou lesão cutânea, dado que apenas é necessário colocar um eletrodo no escalpe, minimizando assim o desconforto da pessoa.

No contexto das montagens bipolares, é fundamental considerar alguns pontos em relação à **distância entre os eletrodos**. Quando se opta por uma distância maior entre os eletrodos, a dispersão da corrente será mais difusa, tornando o protocolo menos preciso. No entanto, o posicionamento dos eletrodos em posições afastadas poderá ser bastante útil em protocolos que visam estimular regiões cerebrais mais profundas. Em contraste, quando se assegura uma distância mais reduzida entre os eletrodos, haverá garantidamente menor dispersão da corrente, dado que o percurso que esta irá percorrer será igualmente inferior. Contudo, deverá evitar-se que os eletrodos sejam posicionados demasiadamente próximos, dado que existe o risco de o percurso da corrente ser exageradamente superficial, não atingindo o córtex cerebral de forma ideal e minimizando desta forma a eficácia da estimulação. Isto é particularmente relevante quando a estimulação transcraniana por corrente contínua é aplicada com eletrodos de esponja e solução salina, dado que esta solução poderá espalhar-se no espaço entre os eletrodos, criando pontes superficiais de transmissão da corrente.

Um ponto recentemente discutido na otimização dos protocolos de estimulação transcraniana por corrente contínua é a **orientação dos eletrodos** (anteroposterior, inferosuperior, etc). Tal como abordado no capítulo 2, a estimulação transcraniana por corrente contínua atuará primordialmente nos neurónios piramidais dispostos perpendicularmente ao longo do córtex cerebral. No entanto, o córtex está longe de ser uma linha reta, apresentando giros cerebrais e sulcos entre estes giros, sendo que a orientação dos

neurónios piramidais acompanha estas curvaturas do córtex. Assim, torna-se fácil perceber que a orientação dos eléttodos poderá interagir com a orientação dos neurónios, influenciando dessa forma os efeitos da estimulação. Ou seja, determinadas orientações dos eléttodos poderão promover uma corrente eléttica mais perpendicular aos giros ou aos sulcos cerebrais. Dado que o objetivo será estimular o máximo de neurónios da região alvo, será mais interessante assegurar a estimulação dos giros cerebrais, sendo que os sulcos representam uma área inferior tipicamente. No entanto, certos protocolos poderão ter como objetivo priorizar a estimulação dos sulcos e isto deverá ser contemplado na altura de definir a orientação dos eléttodos, apesar de ser virtualmente impossível desenhar um protocolo que estimule apenas os neurónios dos giros ou dos sulcos. A única forma de analisar efetivamente o impacto da orientação dos eléttodos no percurso da corrente será através de modelos computacionais, tal como será discutido no capítulo final deste manual.

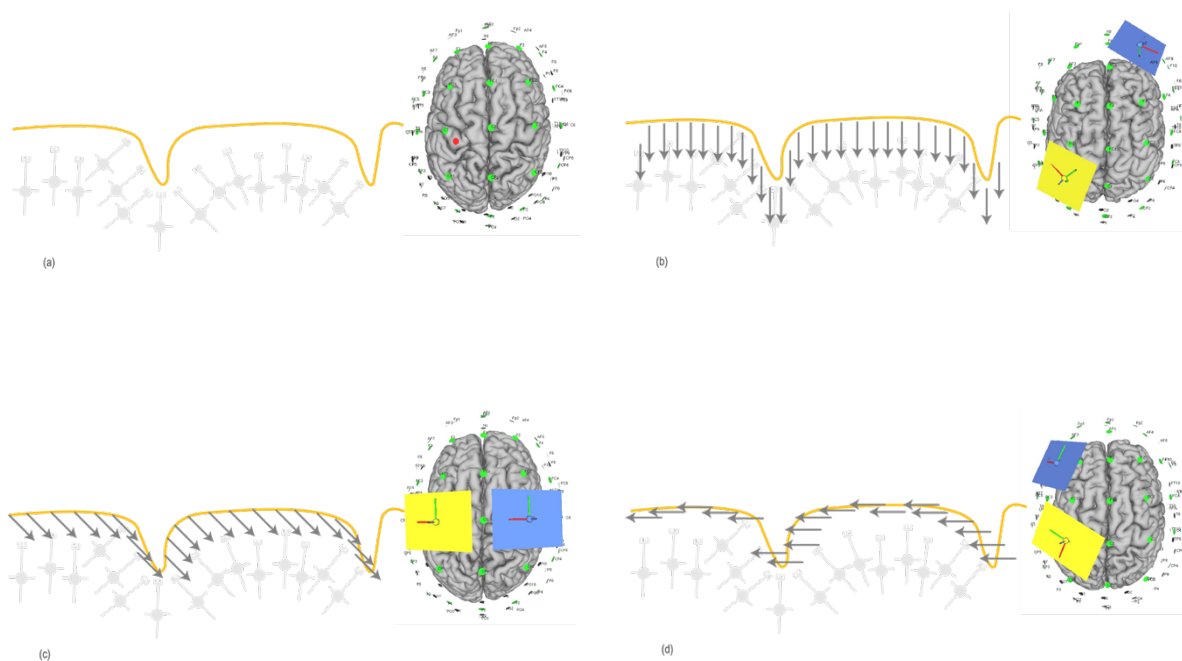


Figura 22. Interação entre a orientação dos eléttodos e morfologia cortical nos efeitos da estimulação.

- (a) Neurónios piramidais dispostos perpendicularmente ao longo do córtex, acompanhado os giros e sulcos cerebrais. Considerando um protocolo anódico na região motora da mão (assinalada com ponto vermelho).
- (b) Orientando os eléttodos no mesmo plano da região alvo, o percurso da corrente é paralelo à maior parte dos neurónios (situados nos giros corticais).
- (c) Modificando a orientação dos eléttodos, o percurso da corrente já não é completamente paralelo à maior parte dos neurónios, gerando uma estimulação

4.2. Tamanho dos elétrodos

É extremamente relevante refletir sobre as vantagens e desvantagens dos diferentes tamanhos de elétrodos que podem ser utilizados na estimulação, dado que a utilização de um elétrodo maior ou menor dependerá ultimamente de uma avaliação custo-benefício das várias alternativas. Em relação ao **tamanho do elétrodo colocado sobre a região alvo** que se pretende estimular, utilizar um elétrodo de maior tamanho aumenta a probabilidade de estimular a região de interesse. Ou seja, um elétrodo maior irá assegurar uma maior área da estimulação, garantido que a região alvo do córtex seja efetivamente estimulada, mesmo que a medição para a colocação do elétrodo não seja totalmente precisa ou mesmo que o sujeito apresente alguma variante anatômica que origine uma posição menos típica dessa região. Contudo, esse elétrodo de maior tamanho reduz também a **especificidade topográfica** da estimulação, isto é, será igualmente mais provável estimular regiões cerebrais adjacentes que não de interesse para os efeitos do protocolo. Além disso, com um elétrodo maior a corrente é mais dispersa, o que poderá reduzir a corrente elétrica média que realmente atinge a região alvo.

Em contraste, utilizando um elétrodo de menor tamanho sobre a região alvo, será possível uma maior especificidade topográfica da estimulação (menor probabilidade de estimular regiões cerebrais adjacentes) e uma maior densidade de corrente sobre a região de interesse. Este ganho em especificidade implica, contudo, o risco de o posicionamento do elétrodo mais pequeno não cobrir exatamente a região alvo, dado que não será possível afirmar taxativamente que a posição em que colocamos o elétrodo é a ideal para aquela pessoa em particular, exceto quando recorreremos a sistemas de neuronavegação.

Exemplo

Quando se utiliza o sistema de posicionamento 10–20, será porventura mais adequado utilizar um elétrodo de maior dimensão, para garantir efetivamente que a região de interesse é estimulada. Em contraste, em projetos de investigação em que existe acesso a sistemas de posicionamento mais precisos, como por exemplo a identificação do córtex motor através de pulsos de estimulação magnética, pode optar-se por utilizar um elétrodo mais pequeno dado que este método de posicionamento fornece a garantia de que será efetivamente estimulada essa região do córtex cerebral, justificando-se o ganho em especificidade topográfica garantido por um elétrodo de menor dimensão.

O **tamanho do elétrodo de referência**, posicionado tipicamente numa região que não é relevante para os efeitos pretendidos, deverá também ser contemplada na definição do protocolo de estimulação. A utilização de um elétrodo de referência de maior dimensão reduz os efeitos indesejados na excitabilidade cortical nessa região, dado que existe uma diminuição da densidade da corrente nesse elétrodo. No

entanto, um elétrodo de referência maior implica maior dispersão de corrente e consequente minimização da especificidade do protocolo. Através de um elétrodo de referência mais pequeno, os efeitos não desejados na região de referência serão maiores, mas garante-se um ganho de precisão do protocolo através de uma menor dispersão de corrente.

Exemplo

O tamanho do elétrodo de referência dependerá do facto de a zona onde será colocado o elétrodo de referência poder influenciar ou não os resultados que pretendemos com a estimulação. Por exemplo, num protocolo anódico no córtex motor primário esquerdo, não existe nenhum motivo teórico que sugira que colocar o cátodo (elétrodo de referência) na região supraorbital direita poderá interferir com os circuitos motores. Seria então possível reduzir o tamanho do elétrodo de referência dado que a inibição desta região não deverá ter impacto no outcome da estimulação, assegurando um protocolo com menor dispersão de corrente e, consequentemente, mais preciso.

4.3. Forma dos eléttodos e posição do conetor

Os eléttodos da estimulação trancraniana por corrente contínua são maioritariamente comercializados em duas formas principais: **retangular e circular**. Estes dois tipos de eléttodos apresentam **padrões de dispersão de corrente distintos na conexão eléttodo-pele**, sendo que nos eléttodos retangulares os principais focos de dispersão de corrente situam-se nos cantos do eléttodo, num fenómeno designado **edge effect**. Existem inclusive hoje em dia marcas que utilizam componentes adicionais nas esponjas de forma a reduzir este efeito. Nos eléttodos circulares, os principais focos de corrente são ao longo da circunferência, permitindo um padrão mais simétrico de dispersão da corrente. No entanto, estas diferenças na distribuição da corrente no ponto de contacto entre o eléttodo e a pele não produzem diferenças significativas na perceção cutânea e desconforto reportado pelos sujeitos durante a estimulação. Mais importante ainda, os modelos computacionais sugerem que o impacto da forma do eléttodo na dispersão da corrente no córtex é negligenciável, desde que os eléttodos apresentem a mesma área total.

Em contraste, a **posição do conetor** é uma variável frequentemente descurada que pode influenciar significativamente os efeitos de estimulação. O conetor é a saliência existente no eléttodo de borracha que permite a ligação do cabo conetor ao eléttodo, estabelecendo a conexão entre a corrente produzida pelo neuroestimulador e o eléttodo. Existe evidência de modelos computacionais que demonstra que existe uma densidade de corrente muito superior na região do conetor, tal como seria esperado, sendo que

diferentes posições do conector geram consequentemente padrões de dispersão de corrente muito distintos do córtex cerebral. Assim, esta variável deve ser contemplada e estudada sempre que se pretende otimizar um protocolo de estimulação transcraniana por corrente contínua, dado que determinadas posições do conector podem efetivamente reduzir a eficácia da estimulação.

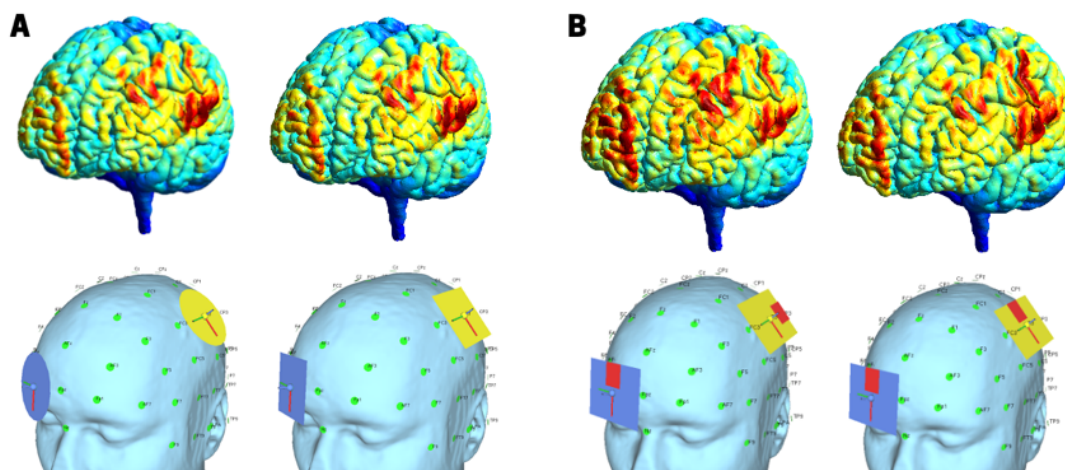


Figura 23. Impacto da forma do eletrodo e da posição do conector.

- (a) Comparação da distribuição da corrente entre eletrodo circular e retangular com a mesma área;
- (b) Comparação de dois protocolos nas mesmas regiões, com alteração apenas da posição do conector num dos eletrodos.

NOTA: Regiões a vermelho apresentam maior densidade de corrente.

4.4. Número de eletrodos

Até agora apenas têm sido quase exclusivamente referidos protocolos de estimulação transcraniana por corrente contínua que utilizam apenas dois eletrodos: um ânodo e um cátodo. No entanto, no capítulo anterior foram mencionados os protocolos com eletrodos *high-definition* em disposição 4 x 1, que utilizam 5 eletrodos de forma a minimizar a dispersão de corrente e tornar a aplicação da estimulação mais precisa e eficaz. Na realidade, nos últimos anos os modelos computacionais têm permitido configurar vários protocolos com mais de 2 eletrodos ou mesmo mais que os 5 eletrodos utilizados na estimulação *high-definition*.

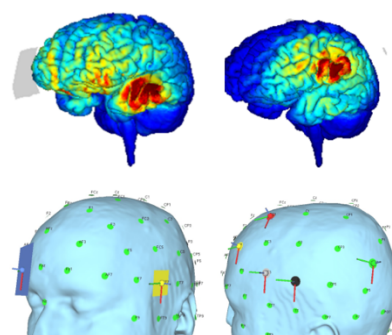


Figura 24. Comparação de protocolos com diferente número de eletrodos (lado esquerdo 2 eletrodos vs. lado direito com 6 eletrodos).

NOTA: O sexto eletrodo está do lado oposto do crânio.

A utilização de mais de 2 elétrodos permite desenhar protocolos extremamente específicos para a região de interesse selecionada ou modular a excitabilidade de regiões cerebrais mais profundas que não seriam efetivamente estimuladas com protocolos mais clássicos, como por exemplo a ínsula.

Importante

Quando se utiliza protocolos com mais de 2 elétrodos, o balanço de corrente do total dos elétrodos deve ser 0. Exemplo de um protocolo com 2 ânodos e 3 cátodos:

$$\begin{array}{l} \text{Ânodo 1} = 0.5 \text{ mA} \qquad \text{Ânodo 2} = 1.5 \text{ mA} \\ \text{Cátodo 1} = -0.5 \text{ mA} \qquad \text{Cátodo 2} = -0.5 \text{ mA} \qquad \text{Cátodo 3} = -1 \text{ mA} \end{array}$$

4.5. Polaridade da estimulação

Desde a descoberta da estimulação transcraniana por corrente contínua e os primeiros resultados reportados por Michael Nitsche e Walter Paulus que a premissa relacionada com polaridade da estimulação preconiza resultados opostos na modulação da excitabilidade cortical entre protocolos anódicos e catódicos. Mais especificamente, a estimulação anódica permite o aumento da excitabilidade cortical, enquanto os protocolos catódicos promovem a inibição cortical. No entanto, na última década começou a perceber-se que a **polaridade da estimulação não era de todo um fator independente, sendo influenciada por outros fatores relacionados com a dosagem da estimulação**, nomeadamente a intensidade da corrente a duração da sessão da estimulação, que iremos discutir nos seções seguintes. Mais ainda, a polaridade da estimulação pode inclusive ser influenciada por fatores individuais relacionados com condições clínicas ou utilização da medicação psicotrópica, que estão associadas a alterações no funcionamento neuronal que interage com os efeitos induzidos pela corrente elétrica, tal como veremos no capítulo 5.

4.6. Intensidade da corrente

Os estudos iniciais de Michael Nitsche e Walter Paulus sugeriam uma relação linear entre a intensidade da corrente e as alterações da excitabilidade cortical induzidas pela estimulação transcraniana por corrente contínua anódica, pelo menos com intensidades até 1 miliampere. Ou seja, quando maior fosse a intensidade da corrente, maior deveria ser o aumento excitabilidade cortical induzido pela estimulação anódica.

No entanto em 2013 foi publicado um estudo que lançou várias questões sobre esta hipótese de relação linear entre intensidade e eficácia da estimulação¹¹. Neste estudo os autores verificaram que um protocolo de estimulação catódica de 2 miliampères produzia surpreendentemente um aumento da excitabilidade cortical, de forma praticamente semelhante a um protocolo anódico de 2 miliampères, enquanto a utilização de uma corrente catódica de apenas 1 miliampère induzia efetivamente uma redução da excitabilidade cortical. Ou seja, os efeitos inibitórios da estimulação catódica dependiam da intensidade da corrente administrada, desvendando desta forma uma **interação clara entre a intensidade e polaridade da estimulação**.

Nos últimos anos foram realizados vários estudos que exploraram a relação entre intensidade da corrente e os efeitos da estimulação, o que nos permite atualmente colocar as seguintes reflexões:

- i. Não existe evidência clara de uma relação linear entre intensidade da corrente e aumento da excitabilidade cortical na estimulação anódica, apesar de ser possível que exista uma relação linear até 1 miliampère de intensidade tal como descrito inicialmente por Nitsche e Paulus.
- ii. Os protocolos anódicos até 1 miliampère aparentam apresentar um maior impacto na excitabilidade cortical em comparação com protocolos de intensidade superior a 1 miliampère.
- iii. A evidência sugere que existe uma relação de U invertido entre a intensidade da estimulação catódica e os seus efeitos inibitórios na excitabilidade cortical. Mais especificamente, os protocolos de 1 e 3 miliampères parecem induzir efetivamente inibição cortical, enquanto os protocolos de 2 miliampères produzem um aumento da excitabilidade cortical.
- iv. A relação entre intensidade da corrente e modulação da excitabilidade cortical parece ser influenciada pela variabilidade interindividual. Ou seja, determinadas pessoas necessitam apenas de 1 miliampère para experienciar os efeitos da estimulação, não beneficiando de intensidades superiores. Em contraste, outros sujeitos não beneficiam de qualquer alteração da excitabilidade cortical com uma intensidade de 1 miliampère, necessitando de protocolos de 2 miliampères para apresentarem resultados após a estimulação.

4.7. Duração da sessão de estimulação

Tal como nos estudos relacionados com intensidade, na fase inicial da exploração dos efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua, Michael Nitsche e Walter Paulus demonstraram uma relação linear entre a duração da corrente e a modulação da excitabilidade cortical, quer na estimulação anódica, quer na catódica, pelo menos com protocolos até 5 – 10 minutos. Ou seja, quanto mais longo fosse o período de estimulação ativa, maior seria o aumento ou redução da excitabilidade cortical induzida pelos

¹¹ Batsikadze *et al.* (2013)

protocolos anódicos e catódicos, respetivamente. Mais tarde, um grupo de investigadores encontrou resultados que desafiaram este pressuposto de relação linear entre duração e eficácia da estimulação¹². Mais concretamente, os autores demonstraram que enquanto um protocolo anódico com duração de 13 minutos produzia efetivamente efeitos excitatórios no córtex motor, um protocolo com o dobro da duração invertia os efeitos, inibindo efetivamente essa região cerebral, o que sugeria uma **interação clara entre a duração da sessão e a polaridade da estimulação**.

Tal como no parâmetro da intensidade, atualmente podemos apresentar algumas considerações que resumem os vários estudos sobre a relação entre duração e eficácia da estimulação transcraniana por corrente contínua:

- i. A evidência sugere que protocolos anódicos com uma duração inferior a 10 minutos não aparentam ser muito eficazes no aumento da excitabilidade cortical.
- ii. Os protocolos anódicos parecem ser excitatórios até aos 24 minutos de duração, passando a ser inibitórios a partir dos 26 minutos. Ou seja, poderá existir uma relação linear entre a duração da estimulação anódica e o aumento da excitabilidade cortical até aos 22-24 minutos, mas existe uma inversão da polaridade a partir desse limiar. No entanto, os minutos exatos deste limiar não são consensuais na literatura.
- iii. Apesar de não ser ainda consensual, parece existir uma relação linear entre a duração da estimulação catódica e a redução da excitabilidade cortical até aos 15 minutos de estimulação.
- iv. Os protocolos catódicos com duração superior a 15 minutos não aparentam reduzir a excitabilidade cortical, apesar dos resultados variarem consoante a intensidade da corrente. Por exemplo, protocolos com 1 miliampere de intensidade aparentam ser ainda mais eficazes com duração superior a 15 minutos, enquanto os efeitos inibitórios dos protocolos de 2 miliamperes parecem desaparecer quando a duração da sessão ultrapassa os 15 minutos (interação entre intensidade e duração da estimulação).

4.8. Outros indicadores de dosagem da estimulação

Existem outros indicadores de dosagem mais complexos que têm emergido gradualmente nos últimos anos para descrever os protocolos de estimulação transcraniana por corrente contínua. Um desses parâmetros é a **densidade de corrente**, que representa basicamente a intensidade da corrente dividida pela área do elétrodo, ou seja, a amperagem por centímetro quadrado. Já existem algumas recomendações de valores de referência mínimos de densidade de corrente para que a estimulação seja eficaz, que variam entre 0.017 - 0.029 mA/cm². Mais ainda, importa destacar que estes valores de

¹² Monte-Silva *et al.* (2013)

referência para conseguir efeitos na modulação da excitabilidade cortical são muito distantes dos valores necessários para provocar lesões no tecido cerebral em modelos animais, atestando a segurança das intensidades de corrente que estão a ser utilizadas através desta técnica. Apesar da relação entre densidade da corrente e efeitos na excitabilidade cortical não ser ainda muito compreendida, já existe evidência que sugere uma relação linear entre densidade da corrente e aumento da excitabilidade cortical induzido pela estimulação anódica.

Outro indicador que tem sido recentemente explorado para estabelecer novos critérios de segurança da dosagem máxima a aplicar é a **densidade de carga**, uma medida que permite conjugar a intensidade da corrente, área do elétrodo e duração da estimulação num indicador único. Este indicador poderá ser extremamente útil nos próximos tempos para explorar algumas das questões pendentes sobre a relação entre dosagem de estimulação e efeitos da estimulação, apesar de que resumir este tema a um só indicador pode não nos permitir refinar as relações específicas entre cada um dos parâmetros (intensidade e duração) e modulação cortical induzida pela estimulação.

Como calcular a densidade da corrente?

Densidade de Corrente = Intensidade / Área do Elétrodo

Unidade: mA / cm²

Como calcular a densidade de carga?

Carga Elétrica Total = Intensidade x Tempo

Unidade: Coulombs (C)

Densidade de Carga = Carga Elétrica Total / Área do Elétrodo

Unidade: C / cm²

4.9. Dosagem da estimulação em protocolos crónicos

Importa terminar este capítulo com uma breve descrição das considerações de dosagem em protocolos crónicos, isto é, protocolos em que os participantes completam várias sessões de estimulação transcraniana por corrente contínua ao longo de um determinado período para efeitos de reabilitação ou tratamento. Nestes protocolos, além dos parâmetros que descrevemos até agora, é importante contemplar também o **número total de sessões** utilizado bem como a sua frequência. Tipicamente, os protocolos crónicos com este objetivo utilizam **5 a 20 sessões de estimulação, sendo o mais comum 10 sessões**. No entanto, existem ensaios clínicos que avaliam a eficácia de protocolos com 30 ou 40 sessões. Além disso, na prática clínica, o número de sessões total dependerá obviamente da resposta individual do sujeito à intervenção, incluindo aos outros métodos de reabilitação utilizados em conjunto com a estimulação transcraniana por corrente contínua. Não é ainda conhecida com detalhe a janela de latência

em que os resultados da estimulação se mantêm, pelo que poderá sempre necessário voltar a realizar sessões adicionais algum tempo após a intervenção inicial.

Já no que concerne à **frequência**, a maior parte dos protocolos utiliza a **administração diária**, apesar de existem também muitos protocolos como **2-3 sessões por semana**, distribuída ao longo de um período de tempo mais longo. Em contraste, existem também ensaios clínicos que propõem 2 sessões por dia como forma de potenciar os efeitos da estimulação. Esta prática é mais difícil de enquadrar no funcionamento típico das instituições de reabilitação e, além disso, requer cuidados adicionais na administração do procedimento, dado que a estimulação bidária aumenta a probabilidade de existir irritação da pele ou lesões cutâneas nas regiões do escalpe estimuladas.

5. Segurança na administração da estimulação transcraniana por corrente contínua

A segurança na aplicação da estimulação transcraniana por corrente contínua é um tema extremamente relevante dado que, apesar desta técnica ser não-invasiva e recorrer a baixas amperagens, não se deve negligenciar o facto deste procedimento induzir efetivamente uma corrente elétrica no tecido cerebral. Assim, torna-se importante que **esta técnica seja apenas aplicada por profissionais com formação especializada nesta área**, que dominem os seus mecanismos, procedimentos de aplicação e, acima de tudo, linhas orientadoras sobre segurança e contra-indicações.

5.1. Efeitos secundários

A estimulação transcraniana por corrente contínua está maioritariamente associada a efeitos secundários transitórios relacionados com várias sensações de desconforto nas regiões do escalpe onde estão posicionados os elétrodos, nomeadamente **comichão, formigueiro, ardor e/ou calor**. Existem também relatos menos frequentes de **dor na região do escalpe estimulada**, apesar da intensidade de dor reportada ser frequentemente ligeira. Ocorrem ainda outros efeitos adversos menos comuns como a **sensação de sabor metálico** (possivelmente relacionada com protocolos que estimulam indiretamente centros gustativos) ou a **fadiga** (poderá estar relacionada com a duração da sessão em si e não com efeitos da corrente). A incidência e intensidade destes efeitos adversos é ligeiramente superior nas condições de estimulação ativa (anódica ou catódica), apesar de não existirem muitas diferenças para os relatos em protocolos de estimulação *sham*.

A administração da estimulação transcraniana por corrente contínua pode gerar ainda alguma **irritação da pele** (vermelhão) nas regiões do escalpe estimuladas. Deverão então ser implementados cuidados adicionais em protocolos de múltiplas sessões, dado que existem alguns relatos de lesões cutâneas em sequência da aplicação diária da corrente nas mesmas regiões do escalpe.

Assim, poderá afirmar-se que a estimulação transcraniana por corrente contínua é um procedimento amplamente indolor, que não está associado de forma clara a nenhum efeito secundário grave ou a nenhum sintoma que persista muito tempo após a realização da sessão de estimulação, desde que a técnica seja aplicada segundo os critérios de segurança recomendados. Não obstante, recomenda-se a aplicação de um questionário sobre efeitos adversos no final de cada sessão¹³, para perceber o grau de desconforto e outros possíveis sintomas reportados pelo sujeito.

5.2. Como reduzir o desconforto associado à aplicação da estimulação?

Um aspeto fundamental para minimizar o desconforto associado à estimulação transcraniana por corrente contínua é garantir o contacto adequado e homogéneo entre os eléctrodos e o escalpe, permitindo assim que os valores de resistência dos eléctrodos se mantenham adequados ao longo de toda a sessão. Valores demasiado elevados de resistência dos eléctrodos aumentam a probabilidade de os sujeitos reportarem sensações mais intensas de comichão, ardor, ou formigueiro, podendo inclusive originar dor ou irritação da pele. Assim, deverá garantir-se **valores de resistência entre 4 – 6 k Ω** , apesar de ser relativamente normal que na fase inicial da aplicação os valores sejam um pouco mais elevados (e.g., 10–12 k Ω), descendo rapidamente com o decorrer da sessão. Existem vários cuidados e estratégias que podem ser implementados de forma a melhorar o contacto dos eléctrodos, tornar o campo eléctrico o mais homogéneo possível e reduzir a resistência:

- Pedir à pessoa para lavar o cabelo no dia anterior à sessão de forma a reduzir os resíduos biológicos e não-biológicos no escalpe;
- Evitar que o cabelo e escalpe apresentem resíduos de produtos (gel, tintas para o cabelo, etc);
- Não colocar os eléctrodos em regiões com lesões cutâneas ou pele irritada, especialmente em sujeitos com problemas dermatológicos;
- Limpar as zonas dos escalpe onde serão aplicados os eléctrodos com álcool e gel abrasivo;
- Administrar solução salina entre o eléctrodo e o escalpe utilizando uma seringa ou pipeta caso a resistência aumente durante a sessão de estimulação;
- Aumentar a pressão das fitas elásticas que prendem os eléctrodos caso a resistência esteja muito elevada de forma a melhorar o contacto entre o escalpe e os eléctrodos.
- Monitorizar a resistência antes do início da estimulação, na fase inicial da administração da corrente e esporadicamente durante a sessão da estimulação, ou mediante o relato do desconforto da pessoa enquanto está a ser estimulada.

¹³ Fertonani *et al.* (2015)

- Os cuidados com o contacto e resistência dos elétrodos são principalmente fundamentais em protocolos com várias sessões por semana, dado que a probabilidade de lesões cutâneas é muito superior devido à estimulação recorrente das mesmas regiões do escalpe.

Importante!

A resistência tem impacto na intensidade de corrente que pretendemos administrar. Segundo a Lei de Ohm:

$$\text{Intensidade} = \text{Voltagem} / \text{Resistência}$$

Caso a resistência seja demasiado elevada, o neuroestimulador pode não apresentar voltagem suficiente para gerar a intensidade de corrente desejada. Por exemplo, com um neuroestimulador de 18V e uma resistência de 18 kΩ, apenas será possível gerar uma corrente de 1 mA. Para contemplar este desafio, os neuroestimuladores certificados incluem mecanismos que interrompem imediatamente a estimulação quando a resistência é muito elevada ou permitem ao operador definir um valor de resistência a partir do qual a estimulação será interrompida. Estes limiares de segurança são extremamente úteis não só para garantir a aplicação adequada do protocolo de estimulação, mas também para evitar situações de maior desconforto para quem recebe a estimulação.

5.3. Contraindicações

Antes da administração da estimulação transcraniana por corrente contínua é fundamental a **aplicação de um questionário de segurança** que visa avaliar algumas contraindicações e fatores de risco para a realização deste procedimento¹⁴. Este questionário deverá incluir uma série de perguntas relacionadas com o historial clínico da pessoa, dado que certas variáveis podem influenciar a segurança e/ou eficácia do protocolo de estimulação.

Existe apenas uma única contraindicação claramente estabelecida na literatura relacionada com administração da estimulação transcraniana por corrente contínua. Essa contraindicação é a **presença de metais no crânio** (fragmentos de bala, componentes metálicos inseridos numa cirurgia, etc) ou **implantes elétricos no corpo** (*pacemaker*, implante coclear), dado que estes poderão interagir com a corrente provocando danos tecidulares ou interferindo com o funcionamento adequado dos próprios dispositivos elétricos.

¹⁴ Antal *et al.* (2017) & Poreisz *et al.* (2007)

Além desta contraindicação, existe uma série de fatores de risco que requerem cuidados adicionais e uma reflexão sobre a relação custo-benefício da utilização da estimulação transcraniana por corrente contínua, nomeadamente: **historial de epilepsia/convulsões, realização recente de procedimentos cirúrgicos no crânio/coluna vertebral, historial de traumatismo craniano e utilização de medicação psicotrópica**. Estes indicadores clínicos poderão estar associados à modificação do **limiar convulsivo**, podendo aumentar a vulnerabilidade destas pessoas a efeitos secundários graves como convulsões. No entanto, os relatos de convulsões induzidas pela estimulação transcraniana por corrente contínua são raros, além de não existir evidência clara de estarem causalmente associados à administração da estimulação. Aliás, existe atualmente evidência bastante significativa da eficácia da estimulação catódica para melhorar o controlo das convulsões em pacientes com epilepsia focal, com poucos relatos de convulsões induzidas durante as sessões de estimulação.¹⁵

Sobre a utilização de medicação psicotrópica, importa acrescentar que para efeitos de segurança é acima de tudo fundamental **contemplar os efeitos de fármacos que alterem o limiar convulsivo** do sujeito, dado que podem consistir num fator de vulnerabilidade para a ocorrência de convulsões, apesar de os relatos deste tipo de ocorrência serem amplamente residuais, exceto em casos com epilepsia tal como referido anteriormente. Já o impacto do fármaco na eficácia da estimulação dependerá amplamente do princípio-ativo em causa, com base na interação com os mecanismos neurobiológicos discutidos no capítulo 2.

Existem ainda uma série de fatores que não são contraindicações formais, mas devem ser contemplados na avaliação custo-benefício da intervenção. O **historial de desmaio/síncope** sem motivo aparente deve ser avaliado no questionário de segurança dado que poderá ser uma manifestação de alguma condição neurológica latente que pode constituir um fator de risco para a estimulação. A existência de **problemas dermatológicos** como psoríase, eczema ou dermatite não será um fator de exclusão, mas aumentará provavelmente o grau de desconforto que estes sujeitos vão experienciar no escalpe durante a estimulação. É também comum a exclusão de grávidas dos estudos com neuroestimulação não-invasiva, apesar de não existir evidência clara sobre potenciais efeitos adversos adicionais. Por fim, existem também alguns registos de **episódios de hipomania ou mania** em pessoas diagnosticadas com perturbações de humor induzidos que fizeram tratamento com estimulação transcraniana por corrente contínua, pelo que o historial de episódios de mania é também uma variável tipicamente incluída nos questionários de segurança.

¹⁵ Sudbrack-Oliveira *et al.* (2021)

Em suma, a **presença de metais no crânio e a existência de implantes elétricos** são as únicas contraindicações claras para a estimulação transcraniana por corrente contínua, apesar de ser fundamental contemplar outros fatores de risco neurológicos associados a maior risco de convulsões que podem influenciar a segurança da administração da técnica. Em contexto de investigação, estes fatores de risco são utilizados como critério de exclusão na maioria dos estudos e recomenda-se uma estratégia semelhante na prática clínica, após a avaliação da relação custo-benefício da intervenção.

5.4. Recomendações de dosagem e posicionamento dos elérodos

Importa finalizar a seção da segurança referindo os **critérios de dosagem** recomendados até à data, estabelecidos com base nos limites máximos identificados sem efeitos secundários graves como, por exemplo, convulsões, desmaios, ou outros sintomas associados ao funcionamento cerebral. Ou seja, para os limites de segurança apresentados neste quadro, não são considerados efeitos adversos transitórios como os descritos previamente (comichão, formigueiro, ardor, etc). Além dos critérios de dosagem recomendados, é pertinente reforçar que nos protocolos da estimulação transcraniana por corrente contínua **não se deve aplicar os elérodos no tronco ou membros inferiores**, dado que esse posicionamento permitia um percurso de corrente que poderia interagir com a atividade elétrica cardíaca. Assim, os elérodos devem ser aplicados no crânio idealmente, preferencialmente no escalpe ou testa, apesar de existirem montagens menos típicas que colocam um dos elérodos na face, queixo ou mesmo pescoço. Existem ainda montagens monopolares que colocam um dos elérodos nos membros superiores, apesar de estes protocolos serem cada vez menos utilizados.

Duração

Valores mais comuns: 10 - 20 minutos

Máximo reportado sem efeitos secundários: 40 minutos

Densidade de Corrente

Valores mais comuns: 0.029 - 0.08 mA/cm²

Máximo reportado sem efeitos secundários: 0.52 mA/cm²

Densidade de Carga

Standard: 0.022 - 0.1 C/cm²

Máximo reportado sem danos do tecido cerebral em modelos animais: 216 C/cm²

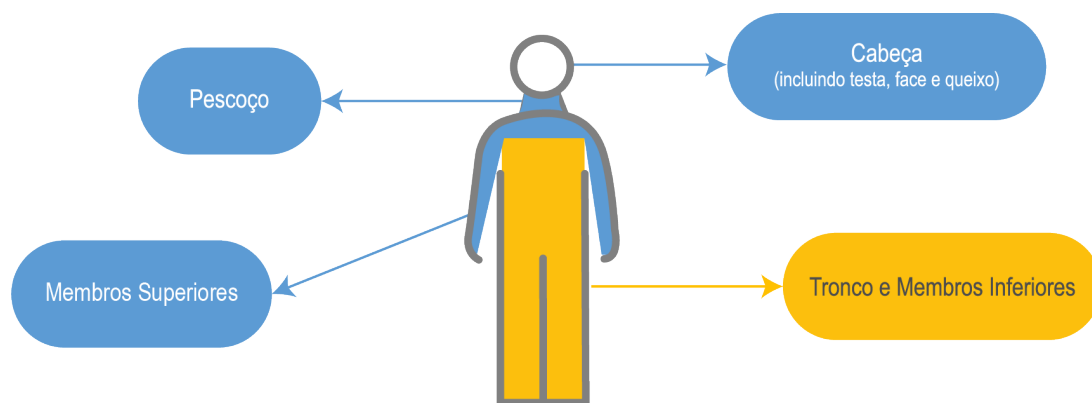


Figura 25. Regiões recomendadas (azul) ou não recomendadas (amarelo) para colocação dos eletrodos.

6. Evidência sobre estimulação transcraniana por corrente contínua

Este capítulo visa fornecer uma visão geral sobre o estado da arte atual sobre a eficácia da estimulação transcraniana por corrente contínua na doença mental e neurológica, com base nas linhas orientadoras e meta-análises mais recentes. Além disso, será ainda discutido de que forma é que a estimulação pode potenciar outras metodologias de reabilitação e como diversos fatores influenciam a variabilidade interindividual da resposta a esta técnica.

6.1. Linhas orientadoras sobre eficácia terapêutica na doença mental e neurológica

Apesar da estimulação transcraniana por corrente contínua ter sido recuperada como método de neuroestimulação não-invasiva em humanos há cerca de 20 anos, ainda existe alguma especulação sobre os seus efeitos terapêuticos e o seu potencial como técnica a ser utilizada em contexto de reabilitação. Contudo, nos últimos anos existiu um incremento significativo no número e qualidade de ensaios clínicos destinados a testar a sua eficácia, acompanhado de uma melhoria clara da parametrização e otimização dos protocolos de estimulação, especialmente devido ao progresso na área dos modelos computacionais (ver capítulo 7).

Uma fonte extremamente útil para analisar a evidência existente sobre a estimulação transcraniana por corrente contínua são as *guidelines* produzidas pelo *Neuromodulation Center Working Group*¹⁶, grupo de trabalho internacional na área da neuromodulação que se reúne sazonalmente com o objetivo de compilar e discutir os progressos do conhecimento nesta área. As linhas orientadoras mais recentes, publicadas em 2021, permitiram a este grupo produzir recomendações de níveis de evidência

¹⁶ Fregni *et al.* (2021)

para os protocolos mais frequentemente utilizados (nível A, B e C), com base na aplicação de critérios relacionados com o número de ensaios clínicos existentes, o número de participantes desses estudos e a qualidade metodológica dos mesmos (randomização, condição *sham* adequada, cegueira dos avaliadores, entre outros critérios).

Nível de Evidência A – Definitivamente Eficaz

- Depressão Major – Anódico, Córtex Préfrontal Dorsolateral (DLPFC) Esquerdo

Nível de Evidência B – Provavelmente Eficaz

- Dor Neuropática, Fibromialgia & Enxaqueca – Anódico, M1 (Córtex Motor Primário)
- Funcionamento Cognitivo, Doença de Parkinson – Anódico, DLPFC Esquerdo
- Funcionamento Motor, AVE (subagudo & crónico) – Anódico, M1 Ipsilesional & Catódico M1 Contralesional
- Funcionamento Motor, AVE (crónico) – Bilateral, Ânodo M1 Ipsilesional & Cátodo M1 Contralesional
- Redução de Convulsões, Epilepsia – Cátodo posicionado no foco epiléptico
- Alucinações, Esquizofrenia – Ânodo DLPFC Esquerdo & Cátodo Região Temporo-parietal Esquerda
- Recaídas, Alcoolismo – Ânodo DLPFC Direito & Cátodo DLPFC Esquerdo

Nível de Evidência C – Possivelmente Eficaz

- Funcionamento Motor, Doença de Parkinson – Anódico, Córtex Motor, Prémotor ou Área Motora Suplementar
- Funcionamento Motor, AVE (subagudo) – Bilateral, Ânodo M1 Ipsilesional & Cátodo M1 Contralesional
- Afasia, AVE (Crónico) – Anódico, Área de Broca ou Wernicke & Catódico Região Frontotemporal Direita
- Afasia, AVE (Crónico) – Bilateral, Ânodo Área de Broca & Cátodo Área Homóloga
- Perturbação Obsessiva-Compulsiva – Anódico, Área Motora Pré-Suplementar

Sem Recomendação

- Dependência de Cocaína ou Metafenaminas
- Síndrome de Tourette

Em relação à eficácia da estimulação transcraniana por corrente contínua para **redução da dor**, constata-se que os protocolos anódicos no córtex motor primário (M1) apresentam hoje em dia nível de evidência B (provavelmente eficaz) em várias condições clínicas. A posição exata do ânodo dependerá da patologia em causa. Protocolos destinados à redução da dor na **fibromialgia e nas enxaquecas** estimulam tipicamente o córtex motor primário esquerdo (posição C3), enquanto os protocolos utilizados para a **dor neuropática** colocam o ânodo no lado esquerdo (posição C3) ou direito (posição C4) dependendo do lado onde o paciente reporta dor máxima.

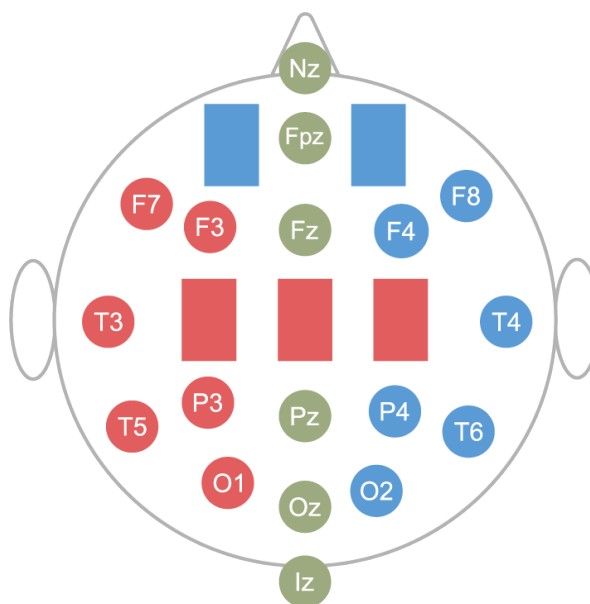


Figura 26. Protocolos de tDCS para perturbações relacionadas com a dor

O ânodo é colocado no córtex motor (C1, C3, Cz, C2, C4) mediante a condição clínica ou local da dor. O cátodo é colocado na região supraorbital esquerda ou direita.

Já ao nível da utilização da estimulação transcraniana por corrente contínua para a reabilitação da função motora de pacientes com **acidente vascular encefálico (AVE)**, existem três tipos de protocolos, baseados em mecanismos distintos. Em primeiro lugar, existem os protocolos anódicos no córtex motor primário ipsilesional, que visam restaurar ao máximo o funcionamento do córtex lesado através da ativação de processos neuroplásticos nessa região. A segunda alternativa é a utilização de estimulação catódica no córtex motor primário contralesional. A base mecânica para este protocolo é o facto de existir evidência de que após a lesão cerebral, a região não lesada acentua a sua atividade inibitória na região lesada através das projeções inibitórias das fibras comissurais, dificultando o recrutamento das populações neuronais do córtex motor lesado e, conseqüentemente, a recuperação da função do hemisfério afetado. Assim, a proposta é utilizar estimulação catódica para reduzir a atividade cortical do

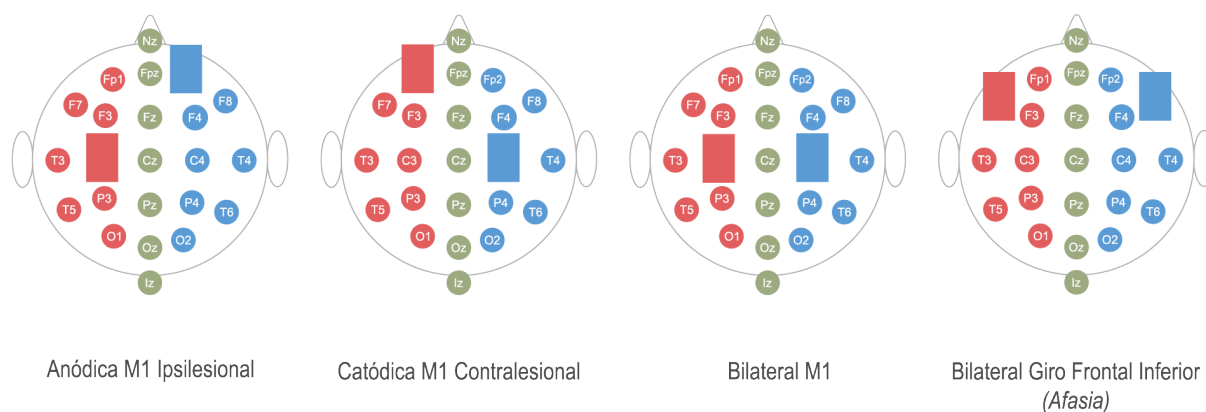


Figura 27. Protocolos de tDCS para acidente vascular encefálico (assumindo uma lesão no hemisfério esquerdo).

córtex motor não lesado, minimizando a sua interferência inibitória no lado lesado. Por fim, existem os protocolos bilaterais que visam promover os dois mecanismos previamente descritos em simultâneo, através da colocação do ânodo no córtex motor lesado e do cátodo no córtex motor não lesado. Todos estes protocolos apresentam nível de evidência B em casos crônicos e subagudos de acidente vascular encefálico, sendo a exceção o protocolo bilateral para pacientes subagudos que apresenta apenas nível C. Em relação à intervenção em acidente vascular encefálico, importa acrescentar que a estimulação transcraniana por corrente contínua tem sido também explorada como alternativa para casos com afasia, mas o nível de evidência é inferior em comparação com a eficácia desta técnica para a função motora destes pacientes.

Na **doença de Parkinson** existem duas estratégias principais de intervenção através da estimulação transcraniana por corrente contínua: protocolos anódicos no córtex motor primário com objetivo de melhorar o funcionamento motor (nível de evidência C) ou protocolos catódicos no córtex dorsolateral pré-frontal (DLPFC) esquerdo para promover funções cognitivas (nível de evidência B).

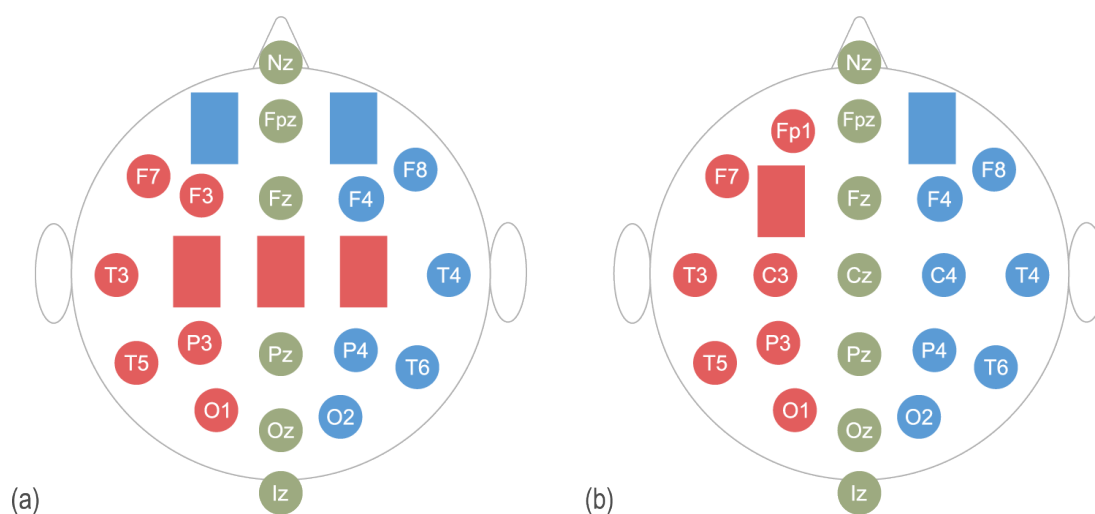


Figura 28. Protocolos de tDCS para Parkinson.

- (a) Estimulação anódica do córtex motor, com posicionamento do cátodo na região supraorbital (destinado ao funcionamento motor).
- (b) Estimulação anódica no córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo, com posicionamento do cátodo na região supraorbital (destinado ao funcionamento cognitivo).

Importa discutir também a evidência existente sobre a utilização da estimulação transcraniana por corrente contínua na doença mental, já que o potencial desta técnica para reduzir sintomas psiquiátricos é extremamente interessante dado que induz efeitos secundários menores, ao contrário de muitas opções de tratamento farmacológico. Ao nível dos efeitos terapêuticos na área da doença mental deverá destacar-se primeiramente que o protocolo de estimulação anódica no DLPFC esquerdo para **depressão major** é o único existente com nível de evidência A, apresentando-se como uma alternativa amplamente estabelecida para a redução da sintomatologia depressiva. Estes protocolos aplicam o ânodo na posição F3, mas variam na posição do eléctrodo de referência, pelo que se tem discutido que as diferentes alternativas recrutam mecanismos de melhoria distintos. Alguns protocolos colocam o eléctrodo em Fp2 e F8, permitindo um percurso de corrente que poderá não só influenciar o córtex pré-frontal, mas também outras regiões subcorticais envolvidas na depressão. Por oposição, existem também montagens bilaterais que colocam o cátodo no DLPFC oposto (posição F4). Nestes protocolos a proposta é restabelecer o equilíbrio da atividade cerebral entre os dois lados da região pré-frontal, dado que existe alguma evidência que sugere um desequilíbrio inter-hemisférico pré-frontal envolvido na sintomatologia depressiva. Mais recentemente tem sido realizada alguma investigação no sentido de perceber qual destas opções é mais adequada a cada perfil de paciente depressivo, contemplando variáveis como severidade dos sintomas, resistência ao tratamento farmacológico, entre outras.

Existem ainda dois protocolos destinados à intervenção na doença mental que apresentam nível de evidência B, nomeadamente um protocolo destinado à redução de **alucinações auditivas na esquizofrenia** (ânodo no DLPFC esquerdo e cátodo na região temporoparietal esquerda) e um protocolo que visa a redução de recaídas e outros **sintomas associados ao alcoolismo** (ânodo no DLPFC direito e cátodo no DLPFC esquerdo).

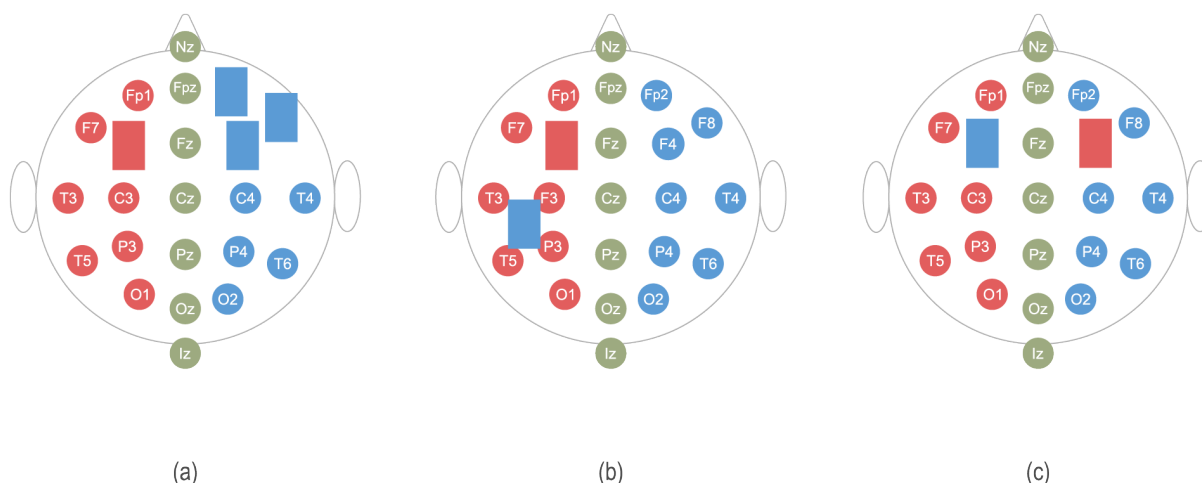


Figura 29. Protocolos de tDCS para doença mental.

- (a) Estimulação anódica no córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo, com posicionamento do cátodo na região frontal direita (posição exata variável) para redução de sintomas depressivos.
- (b) Estimulação catódica na região tempoparietal e estimulação anódica no córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo para redução de alucinações auditivas na esquizofrenia.
- (c) Estimulação anódica no córtex dorsolateral pré-frontal direito, com posicionamento do cátodo na região homóloga do lado esquerdo para intervenção no alcoolismo.

Além das *guidelines* sobre níveis de evidência em populações clínicas discutidas até agora, existe uma série de meta-análises que destacam a eficácia da estimulação transcraniana por corrente contínua na melhoria de vários indicadores em sujeitos saudáveis¹⁷. A maior parte dos protocolos explora de que forma a estimulação anódica no córtex motor primário pode melhorar medidas relacionadas com o **funcionamento motor**, existindo evidência da eficácia deste protocolo para força e resistência muscular, equilíbrio, aprendizagem motora, entre outros. Já os protocolos no córtex pré-frontal esquerdo são amplamente utilizados com o objetivo de promover indicadores relacionados com **funcionamento cognitivo**, existindo evidência da sua eficácia no controlo inibitório e memória episódica em idosos. Existem ainda resultados promissores da possibilidade de utilizar a estimulação transcraniana por corrente contínua para melhorar o **funcionamento do cérebro social**, promovendo indicadores como teoria da mente e reconhecimento emocional de faces.

¹⁷ Consultar bibliografia recomendada

6.2. Fatores que influenciam a variabilidade de resposta à estimulação

No capítulo 4 introduziram-se diversos parâmetros relacionados com a aplicação da estimulação transcraniana por corrente contínua que permitem prever de alguma forma a dispersão da corrente elétrica no cérebro e os efeitos que o protocolo proposto irá produzir na excitabilidade cortical das regiões de interesse. Apesar desta informação ser extremamente útil na otimização dos protocolos de estimulação, existe um determinado grau de **variabilidade interindividual** na resposta à estimulação que poderá ser mais difícil de antecipar¹⁸. Em primeiro lugar, deverá desde logo discutir-se o impacto das **variantes anatómicas** na eficácia da estimulação. Cada pessoa apresenta padrões distintos de morfologia cortical e a posição dos elétrodos utilizando o padronizado sistema 10-20 não garante uma estimulação ótima para cada uma dessas variantes. Existem inclusive variantes na morfologia associadas ao sexo e idade do sujeito que, apesar de serem reconhecidas na literatura, são difíceis de contemplar na implementação dos protocolos. Os modelos computacionais, que serão abordados no capítulo final deste manual, são uma alternativa extremamente útil para otimizar a posição, a orientação e o tamanho dos elétrodos de acordo com cada indivíduo específico, dado que são implementados com base na imagem cerebral específica de cada um deles.

Existem outros fatores que influenciam a variabilidade interindividual de resposta à estimulação e que são, até à data, mais difíceis de controlar, mesmo através de modelos computacionais. Além das variantes anatómicas, cada um apresenta também **variações neurobiológicas**, nomeadamente diferenças na distribuição dos recetores presentes dos neurónios, padrões distintos de equilíbrio dos vários sistemas de neuroestransmissores, e até polimorfismos genéticos associados a componentes moleculares envolvidos nos processos neuroplásticos. Além de não se conhecer ao certo como é que estas variações podem influenciar a resposta à estimulação, é também difícil utilizar métodos facilmente transitáveis para a prática clínica que permitam avaliar estes indicadores e ponderar o seu impacto na estimulação. Possivelmente, nas próximas décadas irão existir cada vez mais grupos de investigadores que se dedicam à identificação de alguns destes indicadores de variabilidade, permitindo consequentemente desenvolver protocolos mais personalizados ao ambiente neuronal de cada participante.

Por fim, existem ainda **fatores clínicos** que influenciam o funcionamento normal do participante e podem também influenciar a resposta à estimulação transcraniana por corrente contínua. Várias patologias psiquiátricas estão associadas a alterações em vários sistemas de neurotransmissores e na distribuição de recetores que estão envolvidos nos mecanismos neurobiológicos da estimulação

¹⁸ Reflexão detalhada sobre este tema em Polania *et al.* (2018)

transcraniana por corrente contínua. Similarmente, a **utilização de medicação psicotrópica** poderá também impactar a eficácia da estimulação, pelo que a sua influência dependerá do princípio-ativo do fármaco utilizado pelo paciente. Cada agente psicoativo atua através de processos moleculares específicos, sendo importante perceber de que forma podem interagir com os mecanismos neurobiológicos da estimulação, sendo que alguns fármacos poderão anular os efeitos da estimulação enquanto outros podem inclusive inverter a polaridade dos efeitos na excitabilidade cortical¹⁹. A interação estimulação-fármaco torna-se ainda mais imprevisível em casos de **polimedicação**, dado que os vários agentes psicoativos utilizados interagem entre si, não sendo claro de que forma podem influenciar a eficácia e segurança da estimulação. Assim, quando se aplica esta técnica em sujeitos com perturbações relacionadas com alterações do funcionamento cerebral e/ou indivíduos que utilizam medicação psicotrópica deve ser explorada na literatura se existem relatos dos efeitos da estimulação em casos similares. Por exemplo, existe evidência que sugere que as benzodiazepinas invertem a polaridade dos efeitos da estimulação, tornando os protocolos anódicos inibitórios e os protocolos catódicos excitatórios. Caso não exista informação, deverá conhecer-se a fisiopatologia da condição clínica em questão ou as vias neurobiológicas onde atua o fármaco, cruzando essa informação com o conhecimento existente sobre os mecanismos neurobiológicos da estimulação transcraniana por corrente contínua.

6.3. Combinação da estimulação transcraniana por corrente contínua com outros métodos de intervenção

Para terminar a seção relacionada com a eficácia importa destacar o potencial da estimulação transcraniana por corrente contínua como técnica a ser combinada com outros métodos comprovadamente eficazes na área da reabilitação. Assim, a proposta será utilizar a estimulação para induzir um **estado de prontidão neuroplástica**, através da modulação da excitabilidade cortical das regiões de interesse, que poderá ser conseqüentemente recrutado por outras abordagens de intervenção, especialmente aquelas cuja eficácia depende amplamente de processos neuroplásticos. Ou seja, a ativação de processos neuroplásticos através da estimulação permitirá potenciar a eficácia das metodologias aplicadas após a estimulação, desde que estas sejam implementadas numa janela temporal congruente com a duração dos efeitos da excitabilidade cortical (no máximo até 120 minutos). Existem já vários estudos que têm salientado o potencial da combinação da estimulação transcraniana por corrente contínua com outras intervenções como a terapia de espelho, *constraint-induced movement therapy*, utilização de realidade virtual, entre outras. Esta tendência mais recente será provavelmente uma área em expansão nos próximos anos, dado que provar a eficácia da combinação da estimulação transcraniana por

¹⁹ Consultar McLaren *et al.* (2018) para uma revisão extensiva

corrente contínua com outras práticas baseadas na evidência será fundamental para tornar este método uma alternativa mais frequentemente utilizada em contexto hospitalar e nas clínicas de reabilitação.

7. Modelos computacionais e otimização de protocolos de estimulação

Um **modelo computacional** pode ser definido como um modelo matemático que é simulado com o apoio de computação de forma a estudar um sistema complexo, apresentando uma série de parâmetros que permite caracterizar esse sistema. Estes parâmetros podem ser ajustados para se estudarem diferentes resultados possíveis de manipulação desse sistema. Neste último capítulo serão apresentados os fundamentos básicos da aplicação de modelos computacionais ao contexto da estimulação transcraniana por corrente contínua, discutindo alguns dos *softwares* disponíveis para este efeito e disponibilizando algumas instruções práticas para a sua utilização.

7.1. Fundamentos básicos dos modelos computacionais de estimulação transcraniana

Os modelos computacionais direcionados para a estimulação transcraniana por corrente contínua permitem **simular o padrão de dispersão da corrente elétrica** com base nas propriedades condutoras dos vários tecidos biológicos existentes no crânio, nomeadamente a matéria cinzenta, a matéria branca, o líquido cefalorraquidiano e o próprio osso do crânio. Os modelos computacionais variam em complexidade, dependendo sempre dos recursos computacionais disponíveis e das particularidades dos sujeitos que serão submetidos à estimulação. Contudo, existem duas vantagens principais na sua utilização. Em primeiro lugar, estes modelos permitem **testar e comparar os vários parâmetros de estimulação** para determinando protocolo, nomeadamente o número, tamanho, forma e localização dos eletrodos, bem como indicadores relacionados com a própria intensidade da estimulação. Ou seja, comparando vários protocolos será possível selecionar aquele que mais eficazmente estimula a região cerebral de interesse. Em segundo lugar, os modelos computacionais permitem a **elaboração de protocolos de estimulação personalizados e individualizados**, dado que é possível utilizar a imagem de ressonância magnética estrutural da pessoa que irá ser estimulada, simulando a dispersão da corrente naquele cérebro específico. Consequentemente, será então possível otimizar os parâmetros para cada sujeito, maximizando a eficácia da estimulação.

Vantagens dos modelos computacionais para a estimulação transcraniana

- Validar/estimar se a região de interesse é efetivamente estimulada com o protocolo proposto;
- Comparar os vários protocolos de forma a escolher aquele que permite estimular de forma mais adequada a região de interesse;
- Manipular inúmeros parâmetros relacionados com a estimulação, nomeadamente a intensidade da corrente e vários indicadores relacionados com elétrodos (tamanho, número, forma, orientação, posição do conector, espessura, gel vs. solução salina, etc);
- Individualizar e personalizar o protocolo caso seja possível adquirir a imagem de ressonância do sujeito.

7.2. Ferramentas de implementação de modelos computacionais

Apesar de várias empresas de equipamentos de neuroestimulação disponibilizarem programas comerciais para a implementação de modelos computacionais, existem dois *softwares open-source* amplamente conhecidos e utilizados: o **SimNIBS** e o **ROAST**. As funcionalidades disponíveis em ambos são bastante semelhantes, apesar de existirem algumas características no processo de simulação que os diferencia, nomeadamente a complexidade de utilização e o acesso à informação no processo de aprendizagem. Deste modo, o *software* SimNIBS é considerado um programa mais *user-friendly* e simples para quem pretende efetuar um estudo computacional e não tem formação na área da programação, dado que tem um *interface* gráfico para configurar a simulação, apesar de ser possível utilizá-lo também através de *scripts* de programação. Já o ROAST é totalmente dependente de programação em MATLAB, sendo necessário algum grau de conhecimento a esse nível. Contudo, existe uma comunidade de apoio para utilizar o ROAST e os próprios criadores do programa estão frequentemente disponíveis para esclarecer dúvidas dos utilizadores.

SimNIBS	ROAST
Gratuito Software relativamente simples e intuitivo, com interface gráfico de utilizador (GUI) Não depende de competências de programação, apesar de fornecer essa alternativa. Tutoriais online para iniciantes	Gratuito Software complexo e com curva de aprendizagem mais exigente Necessidade de formação na área programação em MATLAB Comunidade de apoio para esclarecimento de apoio para esclarecimento de dúvidas, com ligação aos <i>developers</i> do programa.

Figura 30. Principais softwares de modelos computacionais.

7.3. Guião prático para implementação de modelos computacionais utilizando o SimNIBS

Nesta seção será realizado um guião passo-a-passo sobre a implementação de modelos computacionais utilizando o SimNIBS²⁰. No site do *software* (<https://simnibs.github.io/simnibs/build/html/index.html>) é possível encontrar informação adicional para procedimentos mais complexos relacionados com os modelos computacionais, incluindo opções dependentes de programação em MATLAB. No entanto, neste guia será demonstrado uma aplicação simples deste *software*, não dependendo de qualquer conhecimento ou experiência prévia de programação para implementar e interpretar os resultados da simulação.

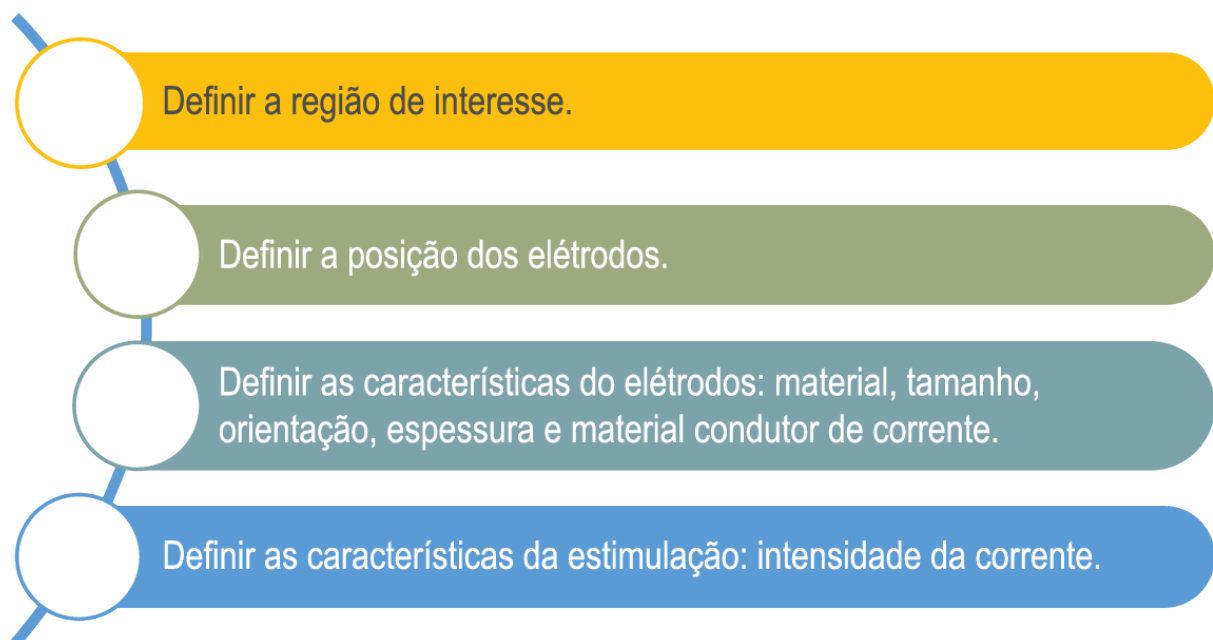


Figura 31. Fluxograma de implementação de modelo computacional.

Neste guião prático, a simulação realizada tem como foco a região dorsolateral do córtex pré-frontal, situada na posição F3 segundo o sistema internacional 10–20. A estimulação desta região pode ser clinicamente utilizada para perturbações de humor e reabilitação de processos cognitivos (e.g. memória de trabalho, controlo inibitório), tal como discutido no capítulo anterior. Assim, para efeitos de simulação, o elétrodo anódico será colocado na região F3 com uma intensidade de 1.0 mA e o elétrodo de

²⁰ Consultar Saturnino *et al.* (2019) para um breve enquadramento sobre o funcionamento do SimNIBS.

referência na região supraorbital contralateral. De forma a implementar um modelo computacional utilizando o SimNIBS, os passos a seguir são os seguintes:

1. **Download & Instalação:** Efetuar o *download* do software SimNIBS em https://simnibs.github.io/simnibs/build/html/installation/simnibs_installer.html. Depois de realizar o *download* e instalar o programa, deverá prosseguir para o *download* da ressonância magnética fornecida pelo SimNIBS em <https://simnibs.github.io/simnibs/build/html/dataset.html> (não esquecer de extrair os ficheiros da pasta zipada).

NOTA: Para utilizar uma ressonância magnética dos seus participantes específicos, pode consultar o link https://simnibs.github.io/simnibs/build/html/tutorial/head_meshing.html.

2. **Abrir SimNIBS:** Após a instalação, deve abrir o atalho da aplicação 'SimNIBS GUI' no menu Iniciar.
3. **Abrir Modelo de Ressonância:** Antes de iniciar a simulação, será necessário abrir no *software* o ficheiro da ressonância magnética previamente descrito. Para tal, selecione a opção "browse" na secção "Head mesh", na parte superior da coluna de tarefas que se encontra à esquerda (ver imagem em baixo). Posteriormente, deverá abrir a pasta "simnibs_examples", seleccionar a pasta

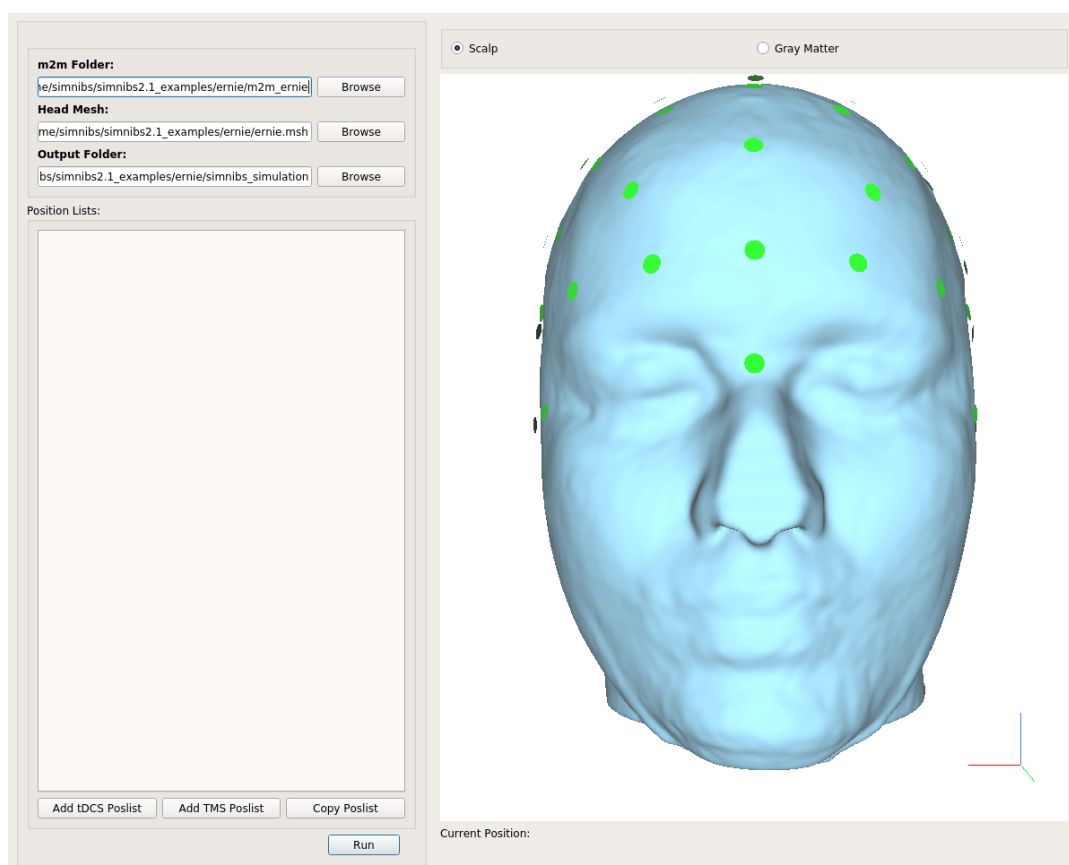


Figura 32. Simulação SimNIBS - Passo 3 - Modelo de Ressonância.

“ernie” e por fim o **ficheiro .MSH** denominado “*ernie.msh*”. O resultado deste passo será semelhante ao representado na Figura 32.

4. **Configuração das Características de Estimulação:** Para iniciar este processo, deverá em primeiro lugar selecionar a opção “*Add tDCS Poslist*”, que se encontra no canto inferior esquerdo, na coluna de tarefas. De seguida, seleccione a opção “*Add Electrode*”. Neste menu será necessário inserir as informações para caracterização dos elétrodos, como a intensidade de corrente e a posição e tamanho dos elétrodos.

NOTA: neste passo também é possível definir a posição, forma e tamanho do conector dos elétrodos, se necessário.

Assim, para efeitos desta demonstração, devem ser efetuadas as seguintes ações:

1. Inserir o valor de 1.000 mA na intensidade de corrente;
2. Inserir a posição F3 nas coordenadas (coordenadas surgem automaticamente após a seleção da opção);

NOTA: No caso de coordenadas exatas de uma determinada região que não estão automaticamente disponíveis no software, basta selecionar a opção “Definir coordenadas de referência” e alterar os valores de X, Y e Z para os valores de interesse.

3. Inserir o tamanho e forma do elétrodo. Nesta opção, deve também mencionar a espessura do elétrodo bem como o seu condutor (elétrodo + gel ou elétrodo + esponja), nas opções “*Type and Thickness*”. Nesta simulação, utilizou-se o tamanho 5 x 5 cm e elétrodos inseridos em esponja, assumindo os valores de espessura gerados automaticamente pelo *software*;

NOTA: quando se utiliza gel condutor, é necessária a introdução da espessura do mesmo.

4. Adicionar o segundo elétrodo (elétrodo de referência), selecionando novamente a opção “*Add Electrode*”;
5. Inserir o valor de -1.000 mA (simétrico) na intensidade de corrente;
6. Inserir a posição Fp2;
7. Inserir os valores de tamanho, forma e espessura utilizados no primeiro elétrodo;

Após a introdução destes parâmetros, deverá observar uma imagem semelhante à Figura 33.

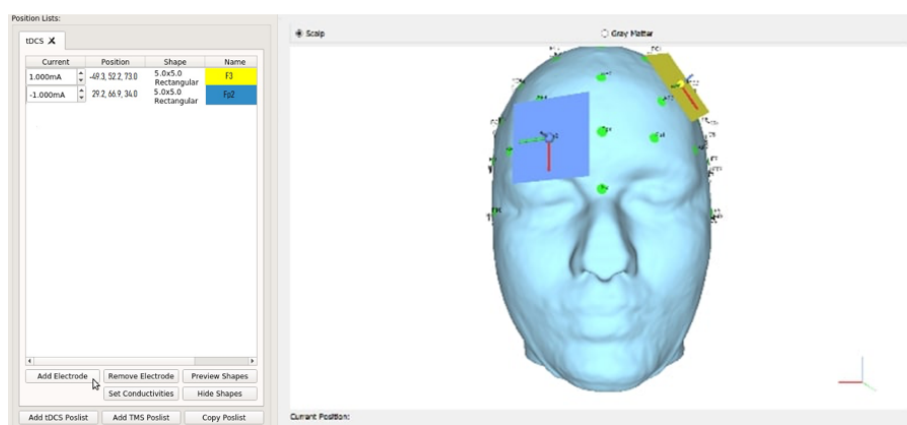


Figura 33. Simulação SimNIBS - Passo 4 - Configuração das Características de Estimulação

5. **Definições de Condutividade:** De seguida, na mesma coluna de tarefas à esquerda, deve seleccionar a opção “*Set Conductivities*”, onde surgirão os valores de condutividade de cada material utilizado na simulação. O *software* assume os valores de condutividade para eléctrodos de borracha (29,400) e a condutividade da solução salina (1,000), pelo que estes valores devem ser alterados se for utilizado outro tipo de material (gel condutor, por exemplo). Para esta demonstração, serão mantidos os valores pré-definidos pelo *software*.
6. **Selecionar Modelos de Simulação:** Antes de finalizar a simulação, deverá seleccionar na barra de tarefas do canto superior esquerdo a opção “*Edit*” – “*Simulation Options*” e seleccionar as opções “*Open in Gmsh*” e “*Transform to MNI Space*”.
7. **Realizar Simulação:** Por fim, seleccione a opção “*Run*” da coluna de tarefas para iniciar a simulação.
8. **Visualização de Resultados de Simulação:** Após o *software* efetuar a simulação, é esperado que surja automaticamente um ficheiro *Gmsh*, tal como representando na Figura 34.

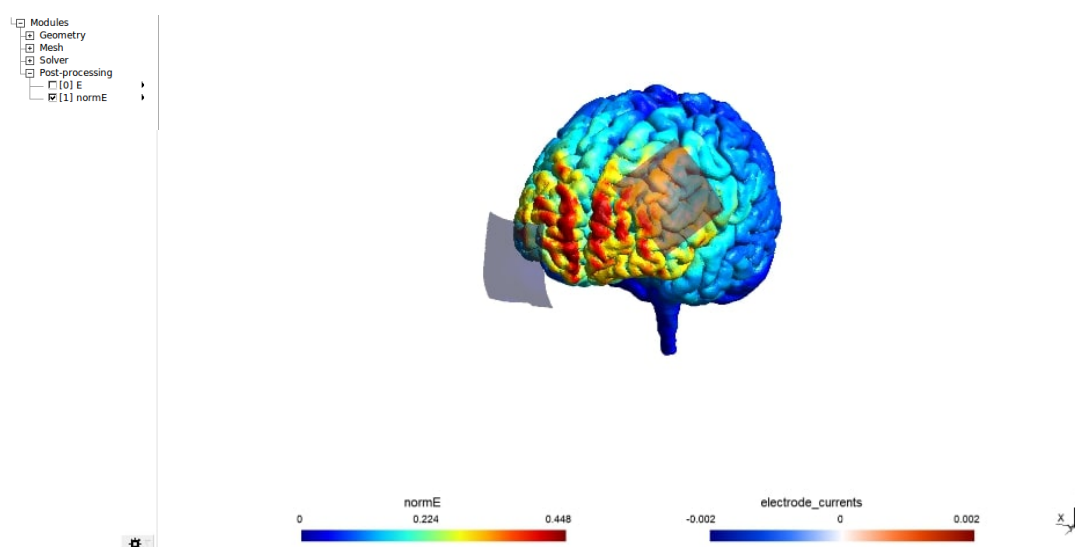


Figura 34. Simulação SimNIBS - Passo 8 - Visualização de Resultados de Simulação.

No final da simulação, os ficheiros encontram-se guardados na pasta ‘*simnibs_examples*’ – “*ernie*” – ‘*simnibs_simulation*’.

NOTA: sempre que realizar nova simulação, deve utilizar uma nova pasta “*simnibs_examples*” (pode criar várias cópias desta pasta com diferentes nomes).

O ficheiro *Gmsh* gerado automaticamente após a simulação permite avaliar qualitativamente os efeitos do protocolo de estimulação implementado, nomeadamente os valores de **normE**, que fornecem

informação sobre a magnitude do campo elétrico gerado no cérebro (apresenta sempre valores positivos dado que não contempla a direção da corrente). Globalmente, este indicador pode ser utilizado para interpretar a dispersão média da corrente nas regiões estimuladas, sendo que nas regiões avermelhadas a densidade de corrente é elevada, enquanto nas regiões azuladas a magnitude do campo elétrico é nula ou muito baixa. Isto quer dizer que, quanto mais convergente for a área avermelhada menor será a dispersão de corrente, ou seja, mais focal será a estimulação aplicada tendo em conta a região de interesse.

PASSO ADICIONAL: Para além dos resultados anteriormente apresentados e descritos, também é possível utilizar a representação do **vetor normE** para visualizar a amplitude e direção da corrente simulada. Este indicador apresenta uma direção definida (entrada ou saída do córtex), revelando valores positivos ou negativos, sendo extremamente útil para compreender quais as regiões que estão efetivamente a receber estimulação anódica ou catódica.

Para avaliar qualitativamente tais parâmetros, é necessário voltar ao passo 6 do guião de simulação e selecionar, para além das opções já selecionadas, a opção “*Transform to fsaverage space*” e concluir posteriormente os mesmos passos para finalização da simulação.

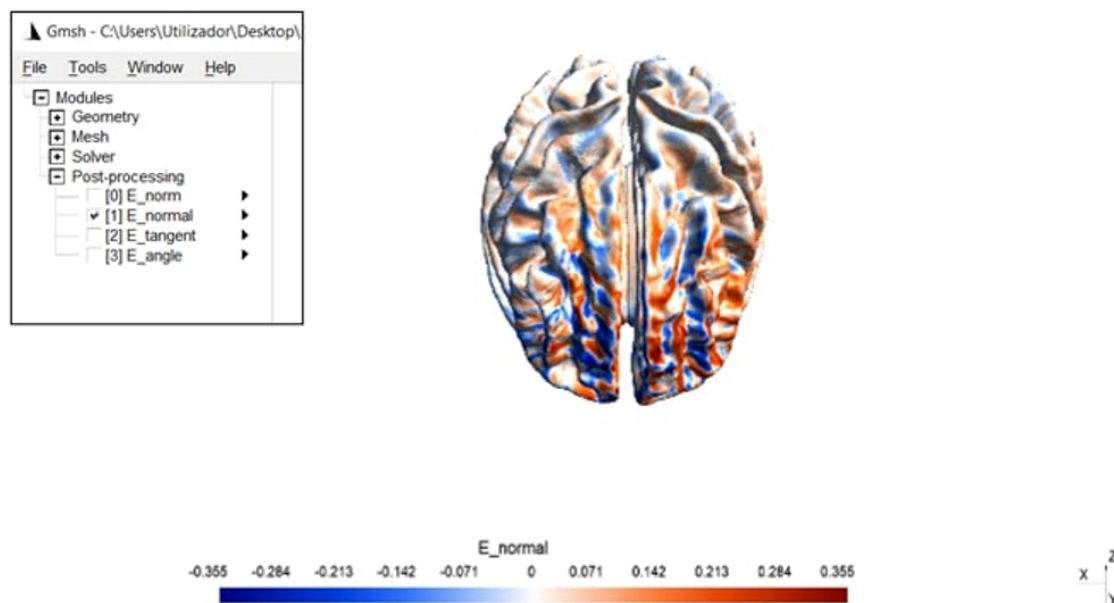


Figura 35. Simulação do SimNIBS - Passo Adicional - Visualização de Direção da Corrente.

Realizando este passo adicional, serão gerados novos mapas de resultados, tal como representado na Figura 35. Os resultados referentes ao **vetor normE** podem ser observados selecionando no canto superior esquerdo a opção “(1) *E_normal*”. A partir desta imagem constata-se que:

- As regiões avermelhadas representam a corrente elétrica a entrar no córtex, apresentando valores de corrente positivos (mais observáveis na região do eletrodo anódico);
- As regiões azuis representam a corrente elétrica a sair do córtex, apresentando valores de corrente negativos (mais observáveis na região do eletrodo catódico).

Bibliografia e recursos recomendados

Principais Livros Recomendados

Kadosh, R. C. (2014). *The Stimulated Brain: Cognitive Enhancement Using Non-Invasive Brain Stimulation*. London, United Kingdom: Elsevier Inc.

Knotkova, H., Nitsche, M. A., Bikson, M., & Woods, A. J., (2019). *Practical Guide to Transcranial Direct Current Stimulation: Principles, Procedures and Applications*. Cham, Switzerland: Springer International Publishing.

Bibliografia sobre Enquadramento Histórico e Fundamentos Básicos

Arêas, F. Z. da S., Arêas, G. P. T., & Moll Neto, R. (2020). Giovanni Aldini and his contributions to non-invasive brain stimulation. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 78(11), 733–735. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20200080>

Nitsche, M. A., Nitsche, M. S., Klein, C. C., Tergau, F., Rothwell, J. C., & Paulus, W. (2003). Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 114(4), 600–604. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00412-1](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00412-1)

Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527(3), 633–639. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>

Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), 1899–1901. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.10.1899>

Polanía, R., Nitsche, M. A., & Ruff, C. C. (2018). Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation. *Nature Neuroscience*, 21(2), 174–187. <https://doi.org/10.1038/s41593-017-0054-4>

Wexler, A. (2017). Recurrent themes in the history of the home use of electrical stimulation: Transcranial direct current stimulation (tDCS) and the medical battery (1870–1920). *Brain Stimulation*, 10(2), 187–195. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.11.081>

Bindman, L. J., Lippold, O. C. J., & Redfearn, J. W. T. (1962). Long-lasting Changes in the Level of the Electrical Activity of the Cerebral Cortex produced by Polarizing Currents. *Nature*, *196*(4854), 584–585. <https://doi.org/10.1038/196584a0>

Bindman, L. J., Lippold, O. C. J., & Redfearn, J. W. T. (1964). The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *The Journal of Physiology*, *172*(3), 369–382. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1964.sp007425>

Chan, M. M. Y., Yau, S. S. Y., & Han, Y. M. Y. (2021). The neurobiology of prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) in promoting brain plasticity: A systematic review and meta-analyses of human and rodent studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *125*, 392–416. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.02.035>

Krause, B., Márquez-Ruiz, J., & Kadosh, R. C. (2013). The effect of transcranial direct current stimulation: A role for cortical excitation/inhibition balance? *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00602>

Liebetanz, D. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, *125*(10), 2238–2247. <https://doi.org/10.1093/brain/awf238>

Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P. S., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, *1*(3), 206–223. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>

Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., Henning, S., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Pharmacological Modulation of Cortical Excitability Shifts Induced by Transcranial Direct Current Stimulation in Humans. *The Journal of Physiology*, *553*(1), 293–301. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049916>

Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Schlitterlau, A., Henschke, U., Fricke, K., Frommann, K., Lang, N., Henning, S., Paulus, W., & Tergau, F. (2004). GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *European Journal of Neuroscience*, *19*(10), 2720–2726. <https://doi.org/10.1111/j.0953-816X.2004.03398.x>

Roche, N., Geiger, M., & Bussel, B. (2015). Mechanisms underlying transcranial direct current stimulation in rehabilitation. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 58(4), 214–219. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.04.009>

Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological Basis of Transcranial Direct Current Stimulation. *The Neuroscientist*, 17(1), 37–53. <https://doi.org/10.1177/1073858410386614>

Bibliografia sobre Parâmetros de Estimulação

Ambrus, G. G., Al-Moyed, H., Chaieb, L., Sarp, L., Antal, A., & Paulus, W. (2012). The fade-in – Short stimulation – Fade out approach to sham tDCS – Reliable at 1 mA for naïve and experienced subjects, but not investigators. *Brain Stimulation*, 5(4), 499–504. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.12.001>

Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M.-F., & Nitsche, M. A. (2013). Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans: Effect of tDCS on cortical excitability. *The Journal of Physiology*, 591(7), 1987–2000. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.249730>

Benwell, C. S. Y., Learmonth, G., Miniussi, C., Harvey, M., & Thut, G. (2015). Non-linear effects of transcranial direct current stimulation as a function of individual baseline performance: Evidence from biparietal tDCS influence on lateralized attention bias. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 69, 152–165. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.05.007>

Chew, T., Ho, K.-A., & Loo, C. K. (2015). Inter- and Intra-individual Variability in Response to Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) at Varying Current Intensities. *Brain Stimulation*, 8(6), 1130–1137. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.07.031>

Esmailpour, Z., Marangolo, P., Hampstead, B. M., Bestmann, S., Galletta, E., Knotkova, H., & Bikson, M. (2018). Incomplete evidence that increasing current intensity of tDCS boosts outcomes. *Brain Stimulation*, 11(2), 310–321. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.12.002>

Fonteneau, C., Mondino, M., Arns, M., Baeken, C., Bikson, M., Brunoni, A. R., Burke, M. J., Neuvonen, T., Padberg, F., Pascual-Leone, A., Poulet, E., Ruffini, G., Santarnecchi, E., Sauvaget, A., Schellhorn, K., Suaud-Chagny, M.-F., Palm, U., & Brunelin, J. (2019). Sham tDCS: A hidden source of variability? Reflections for further blinded, controlled trials. *Brain Stimulation*, 12(3), 668–673. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.12.977>

Gandiga, P. C., Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 117(4), 845–850. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.12.003>

Goldsworthy, M. R., & Hordacre, B. (2017). Dose dependency of transcranial direct current stimulation: Implications for neuroplasticity induction in health and disease: Journal Club. *The Journal of Physiology*, 595(11), 3265–3266. <https://doi.org/10.1113/JP274089>

Haekert, J., Lasser, C., Pross, B., Hasan, A., & Strube, W. (2020). Comparative study of motor cortical excitability changes following anodal tDCS or high-frequency tRNS in relation to stimulation duration. *Physiological Reports*, 8(19). <https://doi.org/10.14814/phy2.14595>

Hassanzahraee, M., Nitsche, M. A., Zoghi, M., & Jaberzadeh, S. (2020a). Determination of anodal tDCS duration threshold for reversal of corticospinal excitability: An investigation for induction of counter-regulatory mechanisms. *Brain Stimulation*, 13(3), 832–839. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.02.027>

Hassanzahraee, M., Nitsche, M. A., Zoghi, M., & Jaberzadeh, S. (2020b). Determination of anodal tDCS intensity threshold for reversal of corticospinal excitability: An investigation for induction of counter-regulatory mechanisms. *Scientific Reports*, 10(1), 16108. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72909-4>

Jacobson, L., Koslowsky, M., & Lavidor, M. (2012). tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: A meta-analytical review. *Experimental Brain Research*, 216(1), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2891-9>

Jamil, A., Batsikadze, G., Kuo, H.-I., Labruna, L., Hasan, A., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2017). Systematic evaluation of the impact of stimulation intensity on neuroplastic after-effects induced by transcranial direct current stimulation: Effects of DC intensity on cortical excitability. *The Journal of Physiology*, 595(4), 1273–1288. <https://doi.org/10.1113/JP272738>

Monte-Silva, K., Kuo, M.-F., Hessenthaler, S., Fresnoza, S., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2013). Induction of Late LTP-Like Plasticity in the Human Motor Cortex by Repeated Non-Invasive Brain Stimulation. *Brain Stimulation*, 6(3), 424–432. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.04.011>

Saturnino, G. B., Antunes, A., & Thielscher, A. (2015). On the importance of electrode parameters for shaping electric field patterns generated by tDCS. *NeuroImage*, 120, 25–35. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.06.067>

Shilo, G., & Lavidor, M. (2019). Non-linear effects of cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS) of the primary motor cortex on implicit motor learning. *Experimental Brain Research*, 237(4), 919–925. <https://doi.org/10.1007/s00221-019-05477-3>

Turi, Z., Ambrus, G. G., Ho, K.-A., Sengupta, T., Paulus, W., & Antal, A. (2014). When Size Matters: Large Electrodes Induce Greater Stimulation-related Cutaneous Discomfort Than Smaller Electrodes at Equivalent Current Density. *Brain Stimulation*, *7*(3), 460–467. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.01.059>

Vignaud, P., Mondino, M., Poulet, E., Palm, U., & Brunelin, J. (2018). Duration but not intensity influences transcranial direct current stimulation (tDCS) after-effects on cortical excitability. *Neurophysiologie Clinique*, *48*(2), 89–92. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2018.02.001>

Bibliografia sobre Aplicação Prática e Segurança

Antal, A., Alekseichuk, I., Bikson, M., Brockmüller, J., Brunoni, A. R., Chen, R., Cohen, L. G., Dowthwaite, G., Ellrich, J., Flöel, A., Fregni, F., George, M. S., Hamilton, R., Haueisen, J., Herrmann, C. S., Hummel, F. C., Lefaucheur, J. P., Liebetanz, D., Loo, C. K., ... Paulus, W. (2017). Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clinical Neurophysiology*, *128*(9), 1774–1809. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.001>

Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A. L., Jiang, J., Adnan, T., Mourdoukoutas, A. P., Kronberg, G., Truong, D., Boggio, P., Brunoni, A. R., Charvet, L., Fregni, F., Fritsch, B., Gillick, B., Hamilton, R. H., Hampstead, B. M., Jankord, R., Kirton, A., ... Woods, A. J. (2016). Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimulation*, *9*(5), 641–661. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.06.004>

Fertonani, A., Ferrari, C., & Miniussi, C. (2015). What do you feel if I apply transcranial electric stimulation? Safety, sensations and secondary induced effects. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *126*(11), 2181–2188. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.03.015>

Jackson, M. P., Truong, D., Brownlow, M. L., Wagner, J. A., McKinley, R. A., Bikson, M., & Jankord, R. (2017). Safety parameter considerations of anodal transcranial Direct Current Stimulation in rats. *Brain, Behavior, and Immunity*, *64*, 152–161. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.04.008>

Matsumoto, H., & Ugawa, Y. (2017). Adverse events of tDCS and tACS: A review. *Clinical Neurophysiology Practice*, *2*, 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2016.12.003>

McLaren, M. E., Nissim, N. R., & Woods, A. J. (2018). The effects of medication use in transcranial direct current stimulation: A brief review. *Brain Stimulation*, *11*(1), 52–58. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.10.006>

Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin*, *72*(4–6), 208–214. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.01.004>

Solomons, C. D., & Shanmugasundaram, V. (2020). Transcranial direct current stimulation: A review of electrode characteristics and materials. *Medical Engineering & Physics*, *85*, 63–74. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2020.09.015>

Bibliografia sobre Eficácia da tDCS

Bahji, A., Forth, E., Yang, C.-C., & Khalifa, N. (2021). Transcranial direct current stimulation for empathy: A systematic review and meta-analysis. *Social Neuroscience*, *16*(3), 232–255. <https://doi.org/10.1080/17470919.2021.1889657>

Biabani, M., Aminitehrani, M., Zoghi, M., Farrell, M., Egan, G., & Jaberzadeh, S. (2017). The effects of transcranial direct current stimulation on short-interval intracortical inhibition and intracortical facilitation: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in the Neurosciences*, *29*(1), 99–114. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0023>

de Moura, M. C. D. S., Hazime, F. A., Marotti Aparicio, L. V., Grecco, L. A. C., Brunoni, A. R., & Hasue, R. H. (2019). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on balance improvement: A systematic review and meta-analysis. *Somatosensory & Motor Research*, *36*(2), 122–135. <https://doi.org/10.1080/08990220.2019.1624517>

Dissanayaka, T., Zoghi, M., Farrell, M., Egan, G. F., & Jaberzadeh, S. (2017). Does transcranial electrical stimulation enhance corticospinal excitability of the motor cortex in healthy individuals? A systematic review and meta-analysis. *The European Journal of Neuroscience*, *46*(4), 1968–1990. <https://doi.org/10.1111/ejn.13640>

Fregni, F., El-Hagrassy, M. M., Pacheco-Barrios, K., Carvalho, S., Leite, J., Simis, M., Brunelin, J., Nakamura-Palacios, E. M., Marangolo, P., Venkatasubramanian, G., San-Juan, D., Caumo, W., Bikson, M., Brunoni, A. R., & Neuromodulation Center Working Group. (2021). Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *24*(4), 256–313. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa051>

Halakoo, S., Ehsani, F., Hosnian, M., Zoghi, M., & Jaberzadeh, S. (2020). The comparative effects of unilateral and bilateral transcranial direct current stimulation on motor learning and motor performance: A

systematic review of literature and meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*, 72, 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.12.022>

Huo, L., Zhu, X., Zheng, Z., Ma, J., Ma, Z., Gui, W., & Li, J. (2021). Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Episodic Memory in Older Adults: A Meta-analysis. *The Journals of Gerontology: Series B*, 76(4), 692–702. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbz130>

Lattari, E., Oliveira, B. R. R., Monteiro Júnior, R. S., Marques Neto, S. R., Oliveira, A. J., Maranhão Neto, G. A., Machado, S., & Budde, H. (2018). Acute effects of single dose transcranial direct current stimulation on muscle strength: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 13(12), e0209513. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209513>

Schroeder, P. A., Schwippel, T., Wolz, I., & Svaldi, J. (2020). Meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation on inhibitory control. *Brain Stimulation*, 13(5), 1159–1167. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.05.006>

Shyamali Kaushalya, F., Romero-Arenas, S., García-Ramos, A., Colomer-Poveda, D., & Marquez, G. (2022). Acute effects of transcranial direct current stimulation on cycling and running performance. A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Sport Science*, 22(2), 113–125. <https://doi.org/10.1080/17461391.2020.1856933>

Sudbrack-Oliveira, P., Barbosa, M. Z., Thome-Souza, S., Razza, L. B., Gallucci-Neto, J., da Costa Lane Valiengo, L., & Brunoni, A. R. (2021). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the management of epilepsy: A systematic review. *Seizure*, 86, 85–95. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.01.020>

Bibliografia sobre Modelos Computacionais

Molae-Ardekani, B., Márquez-Ruiz, J., Merlet, I., Leal-Campanario, R., Gruart, A., Sánchez-Campusano, R., Birot, G., Ruffini, G., Delgado-García, J.-M., & Wendling, F. (2013). Effects of transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on cortical activity: A computational modeling study. *Brain Stimulation*, 6(1), 25–39. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.12.006>

Rampersad, S. M., Janssen, A. M., Lucka, F., Aydin, Ü., Lanfer, B., Lew, S., Wolters, C. H., Stegeman, D. F., & Oostendorp, T. F. (2014). Simulating Transcranial Direct Current Stimulation With a Detailed Anisotropic Human Head Model. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 22(3), 441–452. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2014.2308997>

Saturnino, G. B., Puonti, O., Nielsen, J. D., Antonenko, D., Madsen, K. H., & Thielscher, A. (2019). SimNIBS 2.1: A Comprehensive Pipeline for Individualized Electric Field Modelling for Transcranial Brain

Stimulation. In S. Makarov, M. Horner, & G. Noetscher (Eds.), *Brain and Human Body Modeling: Computational Human Modeling at EMBC 2018* (pp. 3–25). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-21293-3_1

Organizações da área de neuroestimulação

- **Neuromodec** (plataforma com notícias e ofertas de formação relacionadas com neuroestimulação).

<https://neuromodec.org/>

- **International Neuromodulation Society**

<https://www.neuromodulation.com/>

- **North American Neuromodulation Society**

<https://neuromodulation.org/>

- **Australasian Brain Stimulation Society**

<https://absociety.com/>

- **Núcleo de Assistência e Pesquisa em Neuromodulação no Brasil**

<https://www.neuromodulation-net.com/>

- **Brain Stimulation** (principal revista científica na área da neuromodulação)

<https://www.journals.elsevier.com/brain-stimulation>

Formação & Eventos

- **Donders Brain Stimulation Toolkit (Curso Presencial, ENG)**

Entidade Responsável: Donders Brain Stimulation Toolkit, Nijmegen, Netherlands

<https://www.ru.nl/donders/agenda/donders-tool-kits/>

- **Anúncios de Formação & Eventos**

<https://neuromodec.org/event-listing/>

Guidelines

- Recomendações sobre tDCS na Depressão do National Institute for Health and Care Excellence

<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg530>

- Recomendações sobre tDCS do Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists

[https://www.ranzcp.org/files/resources/college_statements/clinical_memoranda/cm-transcranial-direct-current-stimulation-\(tdcs\).aspx](https://www.ranzcp.org/files/resources/college_statements/clinical_memoranda/cm-transcranial-direct-current-stimulation-(tdcs).aspx)

Palestras Online

NYC Neuromodulation 2020 Online Conference Playlist

<https://www.youtube.com/watch?v=PhzyPSZrZSo&list=PLaFS9R-OpRWRn4ttB8NQ5f8qmCgyMk9jv>

Physiological Basis of tDCS, UC Davis

<https://www.youtube.com/watch?v=jUDeT331B6A>

Cellular Mechanisms of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS), UC Davis

<https://www.youtube.com/watch?v=WPE7mU3myfk>

Cognitive Effects of TDCS, UC Davis

<https://www.youtube.com/watch?v=9fz7r8VDV4o>

TDCS for Cognitive Enhancement, UC Davis

<https://www.youtube.com/watch?v=dUMUIXNeBRQ>

Clinical Applications of Transcranial Direct Current Stimulation, UC Davis

<https://www.youtube.com/watch?v=9fz7r8VDV4o>

tDCS & Robotics in Human Motor Recovery, UC Davis

<https://www.youtube.com/watch?v=jEu0wiQbXA4>

The Potential and Limitations of Transcranial Direct Current Stimulation, Dr. Marom Bikson

<https://www.youtube.com/watch?v=2ncl5raOX-M>

High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation, Dr. Marom Bikson

<https://www.youtube.com/watch?v=xNgWpltasfM>

tDCS in the Pediatric Brain: Challenges & Open Questions, Dr. Vera Moliadze

<https://www.youtube.com/watch?v=3WI2k47cxVg>

Recursos Práticos

- Demonstração das Medições do Sistema de Posicionamento 10-20

Parte 1: <https://www.youtube.com/watch?v=ciGgCoPpPFY>

Parte 2: <https://www.youtube.com/watch?v=Qd4kIvPOQM8>

- Demonstrações de Aplicação Prática de tDCS

Protocolo Típico: <https://www.jove.com/v/59204/updated-technique-for-reliable-easy-tolerated-transcranial-electrical>

Protocolo High-Defition: <https://www.jove.com/v/50309/technique-considerations-use-4x1-ring-high-definition-transcranial>

Protocolo Home-Based: <https://www.jove.com/v/57614/home-based-transcranial-direct-current-stimulation-device-development>

Protocolo com Supervisão-Remota: <https://www.jove.com/v/53542/a-protocol-for-use-remotely-supervised-transcranial-direct-current>

- Software para modelos computacionais de estimulação cerebral não-invasiva

SimNIBS: <https://simnibs.github.io/simnibs/build/html/index.html#>

ROAST: <https://www.parralab.org/roast/>

