Cintya Yukie Hayashi

**Avaliação da excitabilidade cortical em pacientes com lesão axonal
difusa tardia**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Neurologia
Orientador: Prof Dr Wellingson Silva Paiva

**São Paulo
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Hayashi, Cintya Yukie
Avaliação da excitabilidade cortical em pacientes
com lesão axonal difusa tardia / Cintya Yukie
Hayashi. -- São Paulo, 2018.
Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.
Orientador: Wellingson Silva Paiva.

Descritores: 1.Lesões encefálicas 2.Traumatismos
craniocerebrais 3.Lesão axonal difusa
4.Neurofisiologia 5.Excitabilidade cortical
6.Estimulação magnética transcraniana 7.Córtex motor

USP/FM/DBD-248/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

DEDICATÓRIA

Aos pacientes vítimas de traumatismo cranioencefálico, que este estudo possa ajudar a Medicina no avanço de seu tratamento e cuidado.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes, juntamente com seus familiares, que nos permitiram estudar sua condição para buscarmos melhores tratamentos e cuidados na assistência ao Neurotrauma.

Ao Prof Dr Wellingson Silva Paiva, meu orientador, que desde a Liga Acadêmica de Neurocirurgia incentivou meus estudos em Neurologia e acreditou em mim mesmo quando nem eu acreditava.

Ao Prof Dr Ricardo Galhardoni por todos os ensinamentos, apoio, conselhos e valiosas contribuições na banca avaliadora do exame de qualificação deste projeto.

Ao Prof Dr Daniel Ciampi de Andrade pelas valiosas contribuições na confecção do manuscrito para publicação deste estudo e também na banca avaliadora do exame de qualificação deste projeto.

Ao Prof Dr André Russowsky Brunoni por permitir que este estudo fosse realizado no Serviço Interdisciplinar de Neuromodulação do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e pelas valiosas contribuições na banca avaliadora do exame de qualificação deste projeto.

Ao Prof Dr Manoel Jacobsen Teixeira por permitir que este trabalho fosse desenvolvido no Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da USP.

A toda equipe do Serviço Interdisciplinar de Neuromodulação do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, pelo convívio e ensinamento durante o período em que este estudo foi desenvolvido.

À enfermeira Rosa Rios pelo acolhimento caloroso no Serviço Interdisciplinar de Neuromodulação do Instituto de Psiquiatria do Hospital das

Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, além de todo apoio e ensinamento, paciência e ajuda com a logística de atendimento aos pacientes.

À Sandra Falcon pela paciência e apoio logístico nos agendamentos dos pacientes.

A todos os colegas do grupo de pesquisa em Neurotrauma pelas experiências, aprendizados, convívio e apoio.

Aos colegas que diretamente estiveram envolvidos neste estudo: Robson Amorim, Vinicius Guirado, Iuri Neville, Leonardo Moura, Ana Luiza Zaninotto, Priscila Rodrigues, Gustavo Noleto, Davi Solla, Bárbara Moraes e Francisco Ureña.

À querida Marcia Nagumo pela amizade, carinho, apoio, paciência, ajuda e convivência dentro e fora do mundo acadêmico.

Ao colega Thiago Moraes pela amizade, apoio, ajuda com a análise dos dados neuropsicológicos neste estudo e pela convivência na jornada da pós-graduação.

Aos queridos amigos Luigi (Luiz Tadeu Gabriel Filho) e Neto (Adolpho José Manzutti Neto) pela amizade, apoio e compreensão nos momentos estressantes do cotidiano.

Às queridas amigas Natany Ferreira da Costa e Erica Deji Moura Morosov pela amizade, apoio e convivência na longa jornada acadêmica desde a graduação até agora.

Ao amigo Fernando Rocha por toda ajuda com as explicações e análises estatísticas.

À minha família por proporcionar que meus estudos chegassem até aqui.

À Thaís do Nascimento Figueira, pela paciência e auxílio nas questões burocráticas da pós-graduação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo financiamento de minhas atividades na pós-graduação através do Programa de Demanda Social, processo nº 1551285/2015-2017.

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

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

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

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de símbolos

Lista de quadros e tabelas

Lista de figuras

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	7
3.1 Objetivo primário.....	8
3.2 Objetivos secundários	8
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	9
3.1 Método da revisão de escopo.....	10
3.2 Seleção dos artigos resgatados.....	11
3.3 Análise aprofundada dos artigos.....	13
4 MÉTODOS.....	29
4.1 Questões éticas.....	30
4.2 Seleção dos participantes.....	31
4.2.1 Critérios de inclusão.....	32
4.2.2 Critérios de exclusão.....	33
4.2.3 Participantes saudáveis – grupo controle.....	33
4.3 Avaliação de dados sociodemográficos e clínicos.....	33
4.4 Avaliação neuropsicológica.....	34
4.5 Avaliação da excitabilidade cortical.....	35
4.6 Análise estatística.....	42
4.7 Financiamento do estudo.....	43
5 RESULTADOS.....	45
5.1 Dados sociodemográficos e clínicos.....	46
5.2 Resultados da avaliação da EC.....	49
5.2.1 Classificação dos hemisférios dos participantes com LAD de acordo com os dados normativos de EC.....	49

5.2.2 Análise dos dados de LAD comparados aos de controles saudáveis.....	49
5.3 Resultados da avaliação neuropsicológica.....	59
5.4 Correlações de dados de EC com variáveis clínicas.....	61
6 DISCUSSÃO.....	65
7 CONCLUSÃO.....	71
8 REFERÊNCIAS.....	73
9 APÊNDICES.....	89

Lista de abreviaturas e siglas

APB	Abdutor curto do polegar (pollicis brevis)
BVMT	Brief Visual Memory Test
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de pessoal de Nível superior
CAPPesq	Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CE	<i>Cortical excitability</i>
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COWAT	Controlled Oral Word Association Test
cTBS	Estímulo Theta-burst contínuo
Curva E-R	Curva estímulo-resposta
Curva I/O	Curva input-output
Cz	Ponto central do sistema 10-20 de eletroencefalografia
DAI	<i>Diffuse axonal injury</i>
DP	Desvio-padrão
DTI	Imagens por tensor de difusão / <i>Diffusion tensor image</i>
DWI	Imagens ponderadas por difusão / <i>Diffusion weighted image</i>
EC	Excitabilidade cortical
ECGla	Escala de Coma de Glasgow
EMBASE	Base de dados Elsevier Life Science
EMC	Estado mínimo de consciência
EMT	Estimulação magnética transcraniana
EMTREE	Termos EMBASE subject headings
ERGa	Escala de resultados de Glasgow ampliada
EVP	Estado vegetativo persistente
FIC	Facilitação intracortical
fev.	Mês de fevereiro
FLAIR	<i>Fluid Acquisition Inversion Recovery</i>
GABA	Ácido gama-aminobutírico / <i>Gama-aminobutyric acid</i>

HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HVLT	Hopkins Verbal Learning Test
I	Ponto ínion do sistema 10-20 de eletroencefalografia
IBM SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences from International Business Machines</i>
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
ICF	Intracortical facilitation
IDATE-estado	Inventário da Ansiedade Traço-Estado
IDB	Inventário de Depressão de Beck
IFCN	Federação Internacional de Clínica Neurofisiológica / <i>International Federation of Clinical Neurophysiology</i>
IICIC	Inibição intracortical de intervalo curto
IICIC-D	Inibição intracortical de intervalo curto, hemisfério direito
IICIC-E	Inibição intracortical de intervalo curto, hemisfério esquerdo
IICIL	Inibição intracortical de intervalo longo
jan.	Mês de janeiro
jul.	Mês de julho
JBÍ	<i>Joanna Briggs Institute</i>
LAD	Lesão axonial difusa
LMA	Limiar motor ativo
LMR	Limiar motor de repouso
LTD	<i>Long-term depression</i>
LTP	<i>Long-term potentiation</i>
M1	Córtex motor primário / <i>Primary motor cortex</i>
mar.	Mês de março
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MEP	<i>Motor evoked potential</i>
MeSH	Medical subject heading
N	Ponto násion do sistema 10-20 de eletroencefalografia
n	Número absoluto de observações
NMDA	N-metil-D-aspartato / <i>N-methyl-D-aspartate</i>

pE	Ponto pré-auricular esquerdo do sistema 10-20 de eletroencefalografia
PEM	Potencial evocado motor
PEM-120%	Potencial evocado motor a 120% do limiar motor de repouso
PEM-125%	Potencial evocado motor a 125% do limiar motor de repouso
PEM-140%	Potencial evocado motor a 140% do limiar motor de repouso
PESS	Potencial evocado somato-sensitivo
pD	Ponto pré-auricular direito do sistema 10-20 de eletroencefalografia
PID	Primeiro interósseo dorsal
pp02-Rel	Razão entre amplitude do potencial evocado motor com 2ms de intervalo interestímulo e a amplitude do potencial evocado motor a 120% do limiar motor de repouso
pp04-Rel	Razão entre amplitude do potencial evocado motor com 4ms de intervalo interestímulo e a amplitude do potencial evocado motor a 120% do limiar motor de repouso
pp10-Rel	Razão entre amplitude do potencial evocado motor com 10ms de intervalo interestímulo e a amplitude do potencial evocado motor a 120% do limiar motor de repouso
pp15-Rel	Razão entre amplitude do potencial evocado motor com 15ms de intervalo interestímulo e a amplitude do potencial evocado motor a 120% do limiar motor de repouso
pp-EMT	Pulsos pareados de estimulação magnética transcraniana
PRISMA	Principais itens a serem relatados em revisões sistemáticas e metanálises
PSc	Período silente cortical
PSi	Período silente ipsilateral
PsycINFO	Base de dados da <i>American Psychological Association</i>
Razão 140/120	Razão entre as amplitudes dos potenciais evocados motores a 140% e 120% do limiar motor de repouso
RM	Ressonância magnética
RMT	<i>Resting motor threshold</i>
SED	Sonolência excessiva diurna

SIICI	Short interval intracortical inhibition
SIN-IPq	Serviço Interdisciplinar de Neuromodulação do Instituto de Psiquiatria
SNC	Sistema nervoso central
sp-EMT	Pulsos simples de estimulação magnética transcraniana
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SWI	Imagem ponderada em susceptibilidade / <i>Susceptibility weighted imaging</i>
TBI	<i>Traumatic Brain Injury</i>
TC	Tomografia computadorizada
TCE	Trauma cranioencefálico
TCMC	Tempo de condução motora central
TTM-A	Teste Trail Making, parte A
TTM-B	Teste Trail Making, parte B
vs	Versus

Lista de símbolos

=	Igual a
>	Maior que
≥	Maior ou igual a
<	Menor que
≤	Menor ou igual a
+	Mais, somatória
%	Porcento
p	Probabilidade de significância
r	Coeficiente de correlação de Spearman
ms	Milissegundos
μV	Microvolts
®	Marca registrada

Lista de quadros e tabelas

Quadro 1 – Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados selecionadas – jan./2018 a mar./2018

Tabela 1 – Artigos analisados para revisão de escopo de acordo com gravidade do TCE, tempo de evolução, tipos de lesões e parâmetros de EC – jan./2018 a mar./2018

Tabela 2 – Dados sociodemográficos e clínicos dos participantes com LAD – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

Tabela 3 – Dados de EC dos participantes com LAD comparados aos dados normativos e aos controles saudáveis – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

Tabela 4 – Valores médios dos resultados dos testes neuropsicológicos e inventários, conforme pontuação bruta e respectivo z-score – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

Tabela 5 – Correlação entre valores de IICIC e resultados dos principais testes neuropsicológicos de controle inibitório, segundo coeficiente de relação de Spearman – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

Lista de figuras

Figura 1 - Diagrama de fluxo para seleção dos artigos a serem analisados, segundo a diretriz PRISMA – jan./2018 a mar./2018

Figura 2 – Bobina circular *modelo C-100* MagVenture® utilizada para aplicar as estimulações

Figura 3 – Touca de tecido colocada no escalpo do participante

Figura 4 – Marcação do ponto referencial anatômico ínion – I

Figura 5 – Marcação na linha sagital mediana do ponto referencial anatômico central – Cz

Figura 6 – Marcação da linha em orientação coronal ligando os pontos pré-auriculares esquerdo – pE e direito – pD

Figura 7 – Posicionamento da bobina de forma tangencial ao escalpo para aplicação de estímulos no *hotspot* do córtex motor primário

Figura 8 – Posicionamento dos eletrodos de superfície no grupo muscular alvo para captação de sinais no equipamento de eletromiografia

Figura 9 – Curva eletromiográfica obtida pelo software durante medida do LMR

Figura 10 – Configuração do equipamento de EMT para aplicação de pulsos simples

Figura 11 – Configuração do equipamento de EMT para aplicação de pulsos pareados na avaliação de FIC

Figura 12 – Configuração do equipamento de EMT para aplicação de pulsos pareados na avaliação de IICIC

Figura 13 – Diagrama de seleção dos participantes com LAD de acordo com a declaração STROBE – jul./2014 a fev./2017

Figura 14 – Gráfico comparativo das medianas de valores de PEM a 120% do LMR em microvolts dos participantes com LAD e dos controles saudáveis – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

Figura 15 – Gráfico comparativo das medianas de valores de PEM a 140% do LMR em microvolts dos participantes com LAD e dos controles saudáveis – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

Figura 16 – Gráfico comparativo das medianas de valores de IICIC dos participantes com LAD e dos controles saudáveis – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

Figura 17 – Gráfico de dispersão dos valores de PEM a 120% do LMR em microvolts de cada participante com LAD em relação ao intervalo de confiança estabelecido pelos dados normativos de EC – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

Figura 18 – Gráfico de dispersão dos valores de PEM a 140% do LMR em microvolts de cada participante com LAD em relação ao intervalo de confiança estabelecido pelos dados normativos de EC – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

Figura 19 – Gráfico de dispersão dos valores de IICIC de cada participante com LAD em relação ao intervalo de confiança estabelecido pelos dados normativos de EC – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

Figura 20 – Gráfico de dispersão dos valores da componente de IICIC no intervalo de 2ms de cada participante com LAD em relação ao intervalo de

confiança estabelecido pelos dados normativos de EC – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

Figura 21 – Gráfico de dispersão dos valores da componente de IICIC no intervalo de 4ms de cada participante com LAD em relação ao intervalo de confiança estabelecido pelos dados normativos de EC – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

Figura 22 – Gráfico de correlação dos valores de IICIC geral e resultado bruto do teste COWAT fonêmico – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

Figura 23 – Gráfico de correlação dos valores de IICIC, componente de hemisfério esquerdo, e pontuação bruta do teste COWAT fonêmico – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

RESUMO

Hayashi CY. *Avaliação da excitabilidade cortical em pacientes com lesão axonal difusa tardia* [Dissertação] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: Ativação exacerbada de processos excitatórios mediados por NMDA e excesso de inibição mediada por GABA são descritos, respectivamente, nas fases agudas e subagudas após o traumatismo cranioencefálico (TCE). No entanto, existem poucos estudos a respeito do funcionamento desses circuitos na fase crônica do TCE. **Objetivo:** Avaliar a excitabilidade cortical (EC) de pacientes em fase crônica que sofreram TCE, especificamente diagnosticados com lesão axonal difusa (LAD). **Métodos:** Todos os 31 pacientes adultos foram avaliados após 1 ano, pelo menos, do TCE moderado ou grave. Inicialmente, os pacientes foram submetidos à avaliação de funções executivas - atenção, memória, fluência verbal e velocidade de processamento de informação - por meio de bateria neuropsicológica. Em seguida, a avaliação da EC foi realizada utilizando-se uma bobina circular para aplicar pulsos simples e pareados de estimulação magnética transcraniana na região cortical representativa do abdutor curto do polegar (*pollicis brevis*) na área M1 de ambos hemisférios. Os parâmetros de EC medidos foram: Limiar Motor de Repouso (LMR), Potenciais Evocados Motores (PEM), Inibição Intracortical de Intervalo Curto (IICIC) e Facilitação Intracortical (FIC). Todos os dados foram comparados aos dados normativos de EC já descritos na literatura e também aos de um grupo controle de pessoas saudáveis. **Resultados:** Não houve diferença significativa entre os hemisférios direito e esquerdo. Desta forma, os dados foram analisados de forma agrupada ("*pooled data*"). Os valores de LMR e FIC dos pacientes com LAD estavam dentro dos valores de normalidade. No entanto, os valores de PEMs a 120% do LMR, a 140% do LMR e IICIC estavam aumentados (respectivamente $p=0,013$; $p=0,012$; $p<0,001$): PEM-120% LAD 524,95 [365,42 ; 616,66] *versus* Controles 303,50 [241,49 ; 399,19]; PEM-140% LAD 1150,00 [960,56 ; 1700,00] *vs* Controles 670,5 [575,43 ; 1122,78] e IICIC LAD 1,09 [0,82 ; 1,35] *vs* Controles 0,34 [0,28 ; 0,51]; pp02-Rel LAD 0,85 [0,64 ; 1,36] *vs* Controles 0,28 [0,20 ; 0,37]; pp04-Rel LAD 1,03 [0,88 ; 1,34] *vs* Controles 0,38 [0,29 ; 0,62] – sugerindo um possível desarranjo no sistema inibitório ($p<0,001$). Os achados neuropsicológicos mostraram alterações na memória, atenção e velocidade de processamento de informação, mas possuíam correlação fraca com os dados de EC. **Conclusão:** Como os processos inibitórios envolvem circuitos mediados por GABA, além de outros, existe a possível inferência de que a própria fisiopatologia do LAD (rompimento de axônios) possa depletar GABA contribuindo com a desinibição do sistema neural na fase crônica do LAD.

Descritores: lesões encefálicas; traumatismos craniocerebrais; lesão axonal difusa; neurofisiologia; excitabilidade cortical; estimulação magnética transcraniana; córtex motor.

ABSTRACT

Hayashi CY. *Cortical excitability assessment on patients with chronic diffuse axonal injury* [Dissertation] São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Background: Overactivation of NMDA-mediated excitatory processes and excess of GABA-mediated inhibition are described after a brain injury on the acute and subacute phases, respectively. Nevertheless, there are few studies regarding the circuitry on the chronic phase of brain injury. **Objective:** To evaluate the cortical excitability (CE) on the chronic phase of Traumatic Brain Injury (TBI) victims, specifically diagnosed with Diffuse Axonal Injury (DAI). **Method:** All 31 adult patients were evaluated after one year, at least, from the moderate and severe TBI. First, all patients underwent a broad neuropsychological assessment to evaluate executive functions – attention, memory, verbal fluency and information processing speed. Then, subsequently, the CE assessment was performed with a circular coil applying single-pulse and paired-pulse transcranial magnetic stimulation over the cortical representation of the abductor pollicis brevis muscle on M1 of both hemispheres. The CE parameters measured were: Resting Motor Threshold (RMT), Motor-Evoked Potentials (MEP), Short Interval Intracortical Inhibition (SIICI), and Intracortical Facilitation (ICF). All data were compared to normative data previously described on literature and to a control group that consisted of healthy subjects. **Results:** No significant difference between Left and Right hemispheres were found on these DAI patients. Therefore, parameters were analyzed as pooled data. Values of RMT and ICF from DAI patients were found within the normality. However, MEPs and SIICI values were higher on DAI patients (respectively $p=0,013$; $p=0,012$; $p<0,001$): MEP-120% DAI 524,95 [365,42 ; 616,66] *versus* Control 303,50 [241,49 ; 399,19]; MEP-140% DAI 1150,00 [960,56 ; 1700,00] vs Control 670,5 [575,43 ; 1122,78] and SIICI DAI 1,09 [0,82 ; 1,35] vs Control 0,34 [0,28 ; 0,51]; pp02-Rel DAI 0,85 [0,64 ; 1,36] vs Control 0,28 [0,20 ; 0,37]; pp04-Rel DAI 1,03 [0,88 ; 1,34] vs Control 0,38 [0,29 ; 0,62] – suggesting a disarranged inhibitory system ($p<0.001$). The neuropsychological findings had weak correlation with CE data. **Conclusion:** As inhibition processes also involve GABA-mediated circuitry, it is likely to infer that DAI pathophysiology itself (disruption of axons) may deplete GABA contributing to a disinhibition of the neural system on the chronic phase of DAI.

Descriptors: brain injuries; craniocerebral trauma; diffuse axonal injury; neurophysiology; cortical excitability; transcranial magnetic stimulation; motor cortex.

INTRODUÇÃO

1

1 INTRODUÇÃO

O traumatismo cranioencefálico (TCE) é um dos maiores problemas de saúde por causas externas envolvendo acidentes automobilísticos^{1,2}. O trauma, em contexto geral, atinge a parcela da população de jovens adultos do sexo masculino em idade economicamente ativa. Apesar das medidas sócio-educativas para prevenção de acidentes, o TCE ainda é o principal responsável pela mortalidade e sequelas tanto motoras quanto cognitivas entre tais indivíduos, exercendo grande impacto socioeconômico em todo o mundo³⁻⁶.

No Brasil, o TCE apresenta uma incidência de 360 por 100 000 habitantes⁷. Estima-se que seja o responsável por 9% da mortalidade global e, pior, para cada morte somam-se dezenas de hospitalizações, centenas de atendimentos de urgência e milhares de consultas médicas².

O TCE é classificado de acordo com a gravidade clínica (leve, moderado ou grave), com o tipo anatomopatológico (focal ou difuso) e com o mecanismo de trauma envolvido (fechado ou penetrante)¹. Cada uma destas situações requer um manejo específico e de qualidade visando diminuir os prejuízos da injúria encefálica.

Na realidade de países em desenvolvimento, os relatos sobre a qualidade e padronização do atendimento ao TCE ainda necessitam de melhorias, tanto do ponto de vista da prática clínica quanto da gestão de centros de trauma, pois sem evidência robusta do manejo ao neurotrauma, os estudos aprofundados e novas alternativas assistenciais ficam limitados^{8,9}.

O manejo das lesões focais geralmente é mais simples comparado ao manejo das difusas uma vez que a complexidade de lesões distribuídas por toda extensão do encéfalo contribui para uma alta morbimortalidade^{1,8-17}. Dentre as lesões que compõem o grupo de TCEs, a lesão axonal difusa (LAD) é a condição clínica mais frequentemente relacionada aos casos de TCE fechado^{1,8-20}.

Clinicamente, as vítimas de trauma que permanecem em coma por um tempo prolongado (6 horas ou mais), sem lesões isquêmicas ou de massa associadas, são geralmente diagnosticadas com LAD¹⁸⁻²². É predominante em aproximadamente 50% de todos os casos e está presente em todas as gravidades de TCE. Mesmo assim, as lesões características de LAD são microscópicas e muitas vezes não podem ser identificados pelos métodos

convencionais de neuroimagem, como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) de crânio, o que dificulta ainda mais o seu manejo^{1,8-22}.

Apesar dos pacientes com TCE apresentarem déficits neurológicos transitórios²³, as mudanças cognitivas podem ser persistentes, especialmente em lesões moderadas e graves, e incluem: diminuição na flexibilidade mental e na atenção, alteração na tomada de decisão (*shifting sets*), no planejamento, na organização e sequenciamento, no julgamento, na fluência verbal, na memória operacional e na impulsividade²⁴.

Vale ressaltar que mesmo as lesões leves são capazes de causar prejuízos persistentes no comportamento, em especial na cognição²⁵. De fato, o prejuízo comportamental é uma das principais sequelas oriundas do TCE, algumas vezes acompanhado de outras alterações sensitivo-motoras que acarretam em um grande comprometimento da qualidade de vida do paciente e de seu cuidador^{3,4,26-28}.

Alguns estudos já demonstraram a correlação entre LAD e comprometimento de funções executivas, atenção e memória²⁵⁻²⁹. Mas ainda é preciso aprofundar os estudos sobre causa-efeito que a LAD pode ter no sistema nervoso, tanto no período mais precoce quanto no tardio.

Apesar dos esforços intensivos para definir os resultados funcionais tardios já no início do tratamento do TCE, não há muitas informações sobre as alterações neurofisiológicas tardias em quadro específico de LAD.

Uma das razões é o desafio de avaliar o comportamento da plasticidade cortical após a lesão encefálica e como o diagnóstico de LAD só pode ser confirmado por análise histopatológica pós-morte, o desenvolvimento de técnicas novas e mais refinadas - por exemplo, imagens de RM ponderadas por difusão (DWI) e por tensor de difusão (DTI) - permitem estudar alterações estruturais causadas pela LAD *in vivo*^{18-22,30-33}.

Neste contexto, o uso da estimulação magnética transcraniana (EMT) na avaliação da excitabilidade cortical (EC) vem despontando como alternativa não-invasiva de avaliação e de estimulação cerebral com trabalhos demonstrando ser uma ferramenta útil para medição das alterações plásticas do córtex cerebral

forneendo informações indiretas sobre circuitos interneuronais intracorticais^{31,32,34,35-56}.

Baseando-se no princípio de Faraday, a EMT utiliza a passagem de corrente elétrica por uma bobina para gerar campo eletromagnético capaz de provocar diferença de potencial a poucos centímetros de distância. Desta forma, ao aplicar-se um pulso eletromagnético no córtex cerebral de uma pessoa, é possível provocar despolarização de neurônios pela corrente induzida²³⁻²⁵.

Já é relatado na literatura o uso da EMT repetitiva (modo terapêutico) na reabilitação dos pacientes com lesão cerebral abordando diversas funções neurológicas: função motora da mão^{56,57}, humor⁵⁸⁻⁶¹, funções visuoespaciais^{62,63}, linguagem⁶⁴⁻⁶⁶, funções executivas^{67,68}, espasticidade⁶⁹⁻⁷³, dor^{74,75} e marcha⁷⁶.

Para os estudos neurofisiológicos, a EMT é utilizada no modo não-repetitivo buscando observar fenômenos pontuais. As regiões de aplicação da EMT que apresentam efeito mensurável são o córtex visual, provocando fosfenos, e o córtex motor primário (M1), provocando contração muscular evidenciada por eletromiografia. Pela facilidade de mensuração da resposta, o córtex motor é a área mais utilizada para aplicação de EMT em estudos do funcionamento cerebral³⁵⁻⁴⁰.

A amplitude da resposta motora obtida por meio do potencial evocado motor e o tempo decorrido entre estímulo e resposta foram os primeiros parâmetros a constituírem as medidas de excitabilidade cortical (EC). Estão descritas, atualmente, 25 medidas diferentes que compõem a avaliação da EC em alvos musculares diversificados⁴¹⁻⁴⁵.

Usando como referência as regiões do homúnculo de Penfield, pode-se estimular áreas dos córtices motor que representam o grupo muscular alvo de sua escolha, conforme o estudo que se deseja fazer. Os parâmetros de EC mais reproduzidos são o Limiar Motor de Repouso (LMR), Potencial Evocado Motor (PEM) e respectiva curva de recrutamento, Inibição intracortical de intervalo curto (IICIC) e Facilitação intracortical (FIC)³⁵⁻⁴⁵.

O fenômeno da IICIC é dependente de sistema interneuronal localizado no córtex motor, de limiares baixos que representam interação de sistemas inibitórios e facilitatórios. Provavelmente tem ação de filtrar programas motores indesejados e facilitar aqueles de propósito funcional, não sofrendo influência

dos bloqueadores de canais iônicos, porém sua ação fica aumentada por agonistas do tipo A de ácido gama-aminobutírico (GABA), antilutamatérgicos e dopaminérgicos^{31,44,46-52}.

Sabe-se que mecanismos de facilitação e inibição intracortical englobam vias mediadas por N-metil-D-aspartato (NMDA) e GABA, respectivamente, e que um desequilíbrio entre os neurotransmissores envolvidos está de certa forma relacionado à plasticidade mal-adaptativa^{31,46-52}.

O conhecimento mais aprofundado sobre como essa dinâmica entre processos facilitatórios e inibitórios interfere na recuperação do tecido cerebral após o TCE possibilitaria novas perspectivas terapêuticas e alternativas de reabilitação.

Embora a EMT possa avaliar diversos aspectos da EC e possua também outras aplicações, este estudo tem interesse particularmente em avaliar aspectos relacionados a circuitos glutamatérgicos e GABAérgicos devido à fisiopatologia do LAD^{1,18-22,31,32,36,37,42-44,46-52,77}.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar dados da excitabilidade cortical obtida em pacientes com LAD pós-TCE.

2.2 Objetivos secundários

1. Mensurar e analisar a correlação dos dados de excitabilidade cortical com os aspectos neuropsicológicos relacionados à memória, atenção e funções executivas.

REVISÃO DA LITERATURA

3

3 REVISÃO DA LITERATURA

A avaliação de EC é utilizada para estudos neurofisiológicos em diversas condições de saúde-doença, como acidente vascular encefálico, em doenças psiquiátricas, em síndromes dolorosas e até mesmo no TCE⁵²⁻⁵⁷.

No entanto, o TCE abrange um grupo de lesões muito diferentes umas das outras, como por exemplo, concussão, contusão cerebral, hemorragia subaracnóidea, hematoma subdural, tumefação/edema cerebral (*brain swelling*) e a própria LAD^{1,10-19} e cada uma destas com sua respectiva gravidade clínica.

Este motivo faz com que estudos sobre TCE ainda sejam muito heterogêneos intrínseca e extrinsecamente, com a grande limitação de seus resultados não poderem ser comparados ou generalizados^{8,9}.

Desta forma, uma revisão de literatura a respeito da avaliação de EC no TCE se fez necessária para identificar o que tem sido estudado no aspecto neurofisiológico do trauma de acordo com as diversas lesões e gravidades existentes.

3.1 Método da revisão de escopo

O tipo de revisão mais adequado para este fim, de acordo com o Joanna Briggs Institute (JBI)⁷⁸, é a revisão de escopo, pois mapeia conceitos-chave e evidências disponíveis dentro de áreas novas de estudo, mostrando uma visão ampla do que já está descrito na literatura.

A partir do acrônimo “P-C-C” (*Population / Concept / Context*)⁷⁸, definiu-se “População” como os pacientes vítimas de TCE (adultos e crianças), “Conceito” como avaliação da EC e “Contexto” como gravidade e tipos de TCE.

Os descritores foram identificados e confirmados com base nos termos *Medical Subject Headings* (MeSH) e *EMTREE subject headings*, juntamente com a definição das bases de dados a serem utilizadas para a busca: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *American Psychological Association* (PsycINFO) e EMBASE. As estratégias de busca usadas e as respectivas bases de dados estão apresentadas no Quadro 1.

Refinando-se a análise, foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: estudos primários (ensaios clínicos randomizados, séries de casos, relatos de experiência), tanto de caráter quantitativo quanto qualitativo,

publicados em língua inglesa, portuguesa ou espanhola, envolvendo pacientes adultos e/ou pediátricos, publicados até 31 dezembro de 2017.

Como critérios de exclusão foram definidos: revisões de qualquer caráter, comentários ou editoriais, trabalhos ou resumos de congressos/eventos, acesso restrito aos textos na íntegra, estudos com animais.

A pesquisa nas bases foi realizada no período de 08 de janeiro a 16 de março de 2018, reunindo-se as informações em uma planilha única do programa Microsoft Office Excel 2010®.

Quadro 1 – Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados selecionadas – jan./2018 a mar./2018

Bases de dados	Estratégias de Busca (termos MeSH e Emtree)
MEDLINE	((("Brain Injuries, Traumatic"[Mesh] OR "Craniocerebral Trauma"[Mesh]) AND "Transcranial Magnetic Stimulation"[Mesh]) AND "Cortical Excitability"[Mesh])
PsycINFO	{Transcranial Magnetic Stimulation} AND {Traumatic Brain Injury}
EMBASE	'transcranial magnetic stimulation'/exp AND 'head injury'/exp AND 'cortical excitability'/exp

3.2 Seleção dos artigos resgatados

A seleção dos artigos para análise aprofundada do tema foi feita a partir dos títulos, inicialmente, seguida dos resumos e por último pela leitura do artigo na íntegra. Ao final da busca em todas as bases de dados foram encontrados 86 artigos relacionados ao tema de avaliação da EC em pacientes com lesão cerebral.

Destes, 63 foram excluídos devido aos critérios de inclusão/exclusão e a duplicatas, restando 23 artigos para a análise crítica e aprofundada. A Figura 1 apresenta a seleção dos artigos de acordo com a diretriz dos principais itens a serem relatados em revisões sistemáticas e metanálises (PRISMA) do JBI⁷⁸.

Figura 1 - Diagrama de fluxo para seleção dos artigos a serem analisados, segundo a diretriz PRISMA – jan./2018 a mar./2018

NOTA: EMT: Estimulação magnética transcraniana.

Os dados extraídos para análise foram: pacientes envolvidos (adulto ou pediátrico), parâmetros de excitabilidade cortical utilizados, tipos de lesões específicas do TCE, gravidade do TCE, tempo de evolução (agudo/crônico).

3.3 Análise aprofundada dos artigos

A Tabela 1 apresenta os itens avaliados em cada artigo selecionado. As publicações encontradas foram dos anos de 2001 a 2017, na língua inglesa, não tendo sido encontradas publicações nas línguas portuguesa ou espanhola. Não foi encontrado nenhum artigo de caráter qualitativo. Apenas 1 artigo incluiu amostra pediátrica⁷⁹.

Outro fato importante, como pode ser visto na Tabela 1, é que os termos MeSH e Emtree para “traumatismos cranioencefálicos” são englobados e definidos em inglês como “*brain injuries*” e isso faz com que muitas vezes outras doenças acabam sendo agrupadas nas publicações quando se realiza estratégias de busca com descritores. Mesmo filtrando os artigos após leitura na íntegra, alguns estudos ainda incluíam em sua amostra pacientes com TCE juntamente com os de outras doenças (encefalopatia anóxica pós-parada cardiorrespiratória, infecção do sistema nervoso central, etc.), fazendo com que a análise crítica fosse mais cautelosa^{86-88,100}.

Dos parâmetros de excitabilidade cortical mais utilizados, temos: LMR (19 estudos), PEM em amplitude e latência (13 estudos), período silente cortical (PSc) (11 estudos), IICIC (9 estudos), FIC (8 estudos), tempo de condução motora central (TCMC) e periférica (7 estudos), inibição intracortical de intervalo longo (IICIL) (6 estudos), curva estímulo-resposta (curva E-R) / input-output (curva I/O) (4 estudos), limiar motor ativo (LMA) (3 estudos), inibição aferente de latência curta (3 estudos), inibição transcalosa e respectivo tempo de latência (3 estudos), período silente ipsilateral (PSi) (2 estudos), modulação induzida aferente (1 estudo), inibição aferente de latência longa (1 estudo), estimulação associativa pareada (1 estudos).

Foi relatado também associação de parâmetros de EC com uso de potencial evocado somato-sensitivo em três estudos^{86,93,99}. Os grupamentos musculares alvo mais utilizados foram o abdutor curto do polegar (*pollicis brevis*) e o primeiro interósseo dorsal da mão.

A quantidade de artigos resgatados nas bases de dados já identifica a escassez de estudos neurofisiológicos na área do TCE e, particularmente, mostra a variedade de lesões específicas que foram classificadas como TCE. Dentre as lesões descritas, encontrou-se LAD, concussão, hemorragia subaracnóidea, hemorragia intracraniana não especificada, hemorragia intraparenquimatosa, hematoma epidural e combinações de tais lesões. Também foram encontradas descrições inespecíficas, como lesões de córtex frontal e parietal ou como difusas, focais e mistas (Tabela 1).

Na área de neurotrauma, é comum que os pacientes apresentem mais de um tipo de lesão encefálica devido ao mecanismo e gravidade do trauma em si^{1,101}. Isso por si só já é um fator de viés inerente em qualquer pesquisa clínica, pois não se pode isolar o estudo de mecanismos fisiopatológicos de uma lesão intracraniana específica à parte da influência de outras lesões existentes no encéfalo e no resto do corpo humano que sofreu um trauma sistêmico. De qualquer forma, a seleção criteriosa de pacientes por meio de definições diagnósticas é uma tentativa plausível para homogeneizar a amostra.

Sobre o tipo específico de lesão, a concussão foi a mais estudada. Isso pode ter relação direta com os países onde os estudos foram conduzidos, geralmente na América do Norte e na Europa, pois este tipo de lesão ocorre com grande frequência nos esportes de alto impacto, como futebol americano, rugby e hockey, e acabam sendo uma grande preocupação para os profissionais nestes locais^{80,83-85,89,91,93,95,96,100}. Foram reportadas alterações de P_{Si}, P_{Sc}, inibição transcalosa, IICIL e FIC em atletas de modalidades diferentes que sofreram concussão.

Pearce et al⁸⁴ encontrou P_{Sc} mais curtos e IICIC e IICIL diminuídos, ao contrário de Miller et al⁷⁷, De Beaumont et al^{89,95,96} e Tremblay et al⁹³ que encontraram P_{Sc} mais longos e IICIL maiores. Uma das diferenças seria o tempo de evolução do TCE, pois Pearce et al⁸⁴ estudou indivíduos que sofreram concussão há mais de 20 anos e nos outros estudos o tempo de evolução foi de horas ou semanas. Ainda assim, um dos estudos de De Beaumont et al⁹⁵ em que o tempo de evolução foi maior que 25 anos, encontrou-se P_{Sc} longos e correlação de que quanto pior era a gravidade da concussão e/ou mais TCEs sofridos (2 ou mais episódios), mais longo era o P_{Sc}.

O único estudo com amostra pediátrica também estudou concussão. Seeger et al⁷⁹ não encontrou diferença no PSc, mas encontrou IICIL diminuída em crianças sintomáticas após 1 mês do TCE comparado com crianças saudáveis. Resultado, este, que também difere dos estudos em adultos.

Kawasaki et al⁹⁰ estudou o efeito da compressão por hematoma subdural crônico na inibição aferente de latência curta, no entanto, não está especificado se a causa foi traumática ou não. Como hematomas subdurais em idosos podem ser de causas variadas que também incluem traumáticas, este estudo não foi excluído da análise pelo interesse nos achados. Encontrou-se que a inibição aferente de latência curta estava diminuída em comparação aos controles e houve tendência de valores de LMR aumentados e IICIC e FIC diminuídos.

A LAD foi foco de estudo em apenas dois trabalhos englobando todas as gravidades da lesão. Jang et al⁹⁸ encontrou alterações no PEM e na taxa de recuperação motora conforme a gravidade da LAD, citando também a lacuna existente sobre estudos neurofisiológicos e de recuperação desta lesão. Bernabeu et al⁹⁴ encontrou resultados complementares sobre alterações no LMR e PEM, mencionando também a relação do déficit motor e da gravidade da LAD. Estudos que envolveram não somente LAD, mas também outras lesões, encontraram alterações em LMR aumentados e IICIC e FIC diminuídos^{86,88,100}.

Encontrou-se também estudos de EC com pacientes em estado vegetativo persistente (EVP) e estado mínimo de consciência (EMC), que possuíam LAD dentre outras lesões. Matsumoto-Miyazaki et al⁸¹ encontrou que as amplitudes de PEM durante sessões de acupuntura em pacientes com EVP e EMC eram maiores e o TCMC era menor comparados aos períodos sem acupuntura, mostrando a integridade neuronal mesmo em condições críticas. Pistoia et al⁸⁷ encontrou latência reduzida de PEM e aumento da amplitude em pacientes de TCE e de hemorragia intracraniana que mantinham EVP ou EMC, mas não em pacientes nas mesmas condições causadas por encefalopatia pós-anóxica, possivelmente sugerindo mecanismos fisiopatológicos de funcionalidade neuronal diferentes dentre as causas de EVP.

Em contraste, Bagnato et al⁸⁸ encontrou tanto inibição quanto facilitação intracortical diminuídas em pacientes que mantinham EVP e EMC especificamente pós-TCE em comparação aos controles. Nesta situação poderia

se pensar que a gravidade do TCE teria uma grande influência no funcionamento cortical, no entanto a amostra incluiu apenas 5 pacientes.

Com relação à gravidade do TCE, onze estudos classificaram a condição clínica de sua amostra como TCE leve^{77,79,80,83,84,85,89,91,93,95,96}, três como grave^{81,94,99}, dois como combinação de leve e moderado^{92,100}, e apenas um como combinação de moderado e grave⁸². Quatro estudos não descreveram como classificaram a gravidade e o estudo de Lapitskaya et al⁸⁶ descreveu a gravidade da lesão encefálica em função da pontuação na Escala de Coma de Glasgow (ECGla)¹⁰² menor ou igual a 11. Apenas o estudo de Takeuchi et al⁹⁷ englobou TCE leve, moderado e grave.

Apenas um estudo não descreveu o tempo de evolução do TCE⁹⁰, nos demais o tempo desde a ocorrência da lesão encefálica até a avaliação da EC variou de 72 horas a 41 anos. Isso sugere que os pesquisadores estão buscando entender de forma ampla como é a evolução da lesão encefálica no aspecto neurofisiológico e como os mecanismos de recuperação e neuroplasticidade se comportam ao longo do tempo, seja na fase aguda ou mais crônica.

Tendo em vista este contexto, tais estudos de recuperação no TCE vêm sendo possibilitados na atualidade por conta das melhorias no atendimento inicial ao trauma, tanto pré-hospitalar quanto intra-hospitalar, e dos avanços na tecnologia diagnóstica (desenvolvimento de TC e RM), pois em tempos passados a preocupação principal era cuidar das vítimas de TCE para que sobrevivessem na cena do trauma, no transporte e também na internação hospitalar. Uma vez que o panorama de sobrevida tenha melhorado, a atenção se foca para a recuperação do indivíduo, tanto motora quanto cognitiva, e reintegração social^{1,101}.

Com os resultados desta revisão de escopo, evidencia-se que a ferramenta não invasiva de EMT é uma alternativa viável e de boa tolerância para uso nos estudos neurofisiológicos de pacientes que sofreram TCE e, ainda que os trabalhos publicados apresentem resultados diferentes, as medidas de EC podem ser parâmetros confiáveis para avaliação do funcionamento cortical em lesões encefálicas.

Tabela 1 – Artigos analisados para revisão de escopo de acordo com gravidade do TCE, tempo de evolução, tipos de lesões e parâmetros de EC – jan./2018 a mar./2018

Autores	Ano	Amostra	Objetivos	Gravidade	Tempo de evolução	Tipo de lesão	Modalidades de EMT	Parâmetros EC	Resultados
Seeger et al ⁷⁹	2017	Pediátrico (8 a 18 anos) n= 35 TCE leve sintomáticos + 27 TCE leve assintomáticos + 28 controles	Determinar alterações de EC em crianças que sofreram TCE leve e sua associação com aspectos clínicos e neuropsicológicos.	TCE leve	1 mês após o TCE	Concussão, Síndrome Pós-Concussional	Pulsos simples, Pulsos pareados	LMR, LMA, PSc, PSi, IICIC, IICIL, FIC Alvo: PID	LMR, LMA, FIC e IICIC, PSc e PSi semelhantes entre os grupos. IICIL significativamente menor no grupo sintomático.
Davidson e Tremblay ⁸⁰	2016	Adultos (24 anos, média) n= 16 TCE + 16 controles	Explorar as consequências a longo prazo de concussões utilizando EMT para examinar alterações de excitabilidade.	TCE leve	6 a 161 meses após TCE	Concussão	Pulsos simples, Pulsos pareados	LMR, amplitude e latência de PEM, Modulação induzida aferente, PSc, PSi, Inibição transcalosa Alvo: PID	Houve diferença para PSi sugerindo alteração na inibição transcalosa no grupo TCE.

(continua)

(continuação)

Matsumoto-Miyazaki et al ⁸¹	2016	Adultos (mediana de 34 anos) n= 14 TCE (5 estados vegetativo + 9 estado mínimo de consciência)	Avaliar os efeitos imediatos da acupuntura na atividade do trato corticoespinal em pacientes com distúrbio de consciência.	TCE grave	Mediana de 18 meses	LAD, Contusão, Hemorragia subaracnóidea traumática, Mistas	Pulsos simples	Amplitude e latência de PEM, TCMC Alvo: APB	Amplitude de PEM foram significativamente maiores durante as sessões de acupuntura comparada às sessões controles e o tempo de condução motora central foi menor nas sessões de acupuntura comparada às controles.
Fecteau et al ⁸²	2015	Adultos (17 a 50 anos) n= 6 TCE moderados + 14 TCE graves + 20 controles	Caracterizar a modulação da excitabilidade do córtex motor durante observação passiva de movimento dos dedos.	TCE moderado e grave	Subagudo, até 147 dias após TCE	Lesão em córtex frontal e parietal	Pulsos simples	LMR, PEM-120% Alvo: PID e APB	Não houve diferença na amplitude dos PEM para observação de dedo em movimento e observação de dedo parado no grupo TCE. Houve correlação positiva entre funcionalidade motora e amplitude de PEM na observação de movimento.

(continua)

(continuação)

Tremblay et al ⁸³	2015	Adultos (22 a 44 anos) n= 5 casos	Avaliar os efeitos da estimulação Theta-burst contínua (cTBS) nos PEM induzidos por EMT.	TCE leve	14 dias após TCE e 6 semanas após	Concussão (graus 2 e 3)	Pulsos simples, Pulsos repetitivos Theta-burst	LMR, LMA Alvo: PID	Falha na supressão de PEM ocasionada pelo cTBS após 2 semanas do TCE mostrou plasticidade alterada em fase aguda, mas supressão presente após 6 semanas sugeriu melhora da plasticidade, em associação com melhora dos sintomas pós-concussionais.
Miller et al ⁷⁷	2014	Adultos (> 19 anos) n= 15 TCE + 15 controles	Avaliar a excitabilidade e inibição do córtex motor em fase aguda e longitudinalmente.	TCE leve	72 horas após TCE e 1, 2, 4 e 8 semanas	Não descrito	Pulsos simples	LMR, PEM, PSc Alvo: PID	Não houve diferença de LMR e PEM em nenhum dos períodos de avaliação, mas PSc foram mais longos no grupo TCE em todos os períodos de avaliação.

(continua)

(continuação)

Pearce et al ⁸⁴	2014	Adultos (> 40 anos) n= 20 jogadores de elite + 20 jogadores amadores + 20 controles	Investigar a excitabilidade e inibição corticomotora de jogadores de futebol aposentados amadores e de elite que sofreram TCE.	TCE leve	Em média, mais de 20 anos após o TCE	Concussão	Pulsos simples, Pulsos pareados	Curva E-R, PEM-125%, LMA, PSc, IICIC, IICIL Alvo: PID	Ambos grupos de jogadores apresentaram IICIC e IICIL diminuídos, PSc mais curtos e diferenças na Curva E-R comparado aos controles.
Powers et al ⁸⁵	2014	Adultos (≥ 19 anos) n= 8 TCE + 8 controles	Avaliar excitabilidade cortical, ativação voluntária muscular, percepção de força depois da fase inicial sintomática pós-concussão.	TCE leve	1 a 4 semanas após TCE	Concussão	Pulsos simples, Pulsos pareados	LMR, PEM, IICIC, IICIL, FIC, PSc Alvo: PID	FIC diminuída no TCE, menor ativação voluntária muscular e maior percepção de força.
Lapitskaya et al ⁸⁶	2013	Adultos (50 anos, média) n= 19 Lesões cerebrais + 9 controles	Avaliar EC motora de acordo com a gravidade da lesão e funcionalidade de pacientes com lesão cerebral traumática, não-traumática e anóxica.	Descrito em função da ECGLa (escores ≤11)	36 a 342 dias após lesão cerebral	TCE (LAD e contusão), Encefalopatia anóxica, Hemorragia subaracnóide, Infecção de SNC	Pulsos simples, Pulsos pareados	PESS, LMR, IICIC, FIC, Inibição aferente de latência curta, Alvo: PID e APB	IICIC e inibição aferente de latência curta estavam significativamente menores no grupo LAD controle, tendo correlação significativa com a gravidade da lesão. (continua)

(continuação)

Pistoia et al ⁸⁷	2013	Adultos (19 a 72 anos) n= 6 estado vegetativo e estado mínimo de consciência	Investigar se a facilitação cortical induzida por EMT poderia provocar comportamento motor voluntário em pacientes com lesão cerebral.	Não descrito	120 a 240 dias após lesão cerebral	TCE não especificado, Hemorragia intracraniana, Encefalopatia anóxica	Pulsos simples	LMR, Amplitude e latência de PEM Alvo: APB	Latência reduzida de PEM e aumento de amplitude observada em pacientes de TCE e Hemorragia intracraniana, mas não em pacientes de encefalopatia pós-anóxia.
Bagnato et al ⁸⁸	2012	Adultos (30 anos, média) n= 5 estado vegetativo pós-TCE + 10 controles	Avaliar circuitos interneuronais inibitórios e excitatórios em pacientes em estado vegetativo pós-TCE.	Não descrito	2 a 26 meses após TCE	LAD, Contusão, Hematoma epidural, Hemorragia subaracnóide, Hemorragia intraparenquimatosa	Pulsos simples, Pulsos pareados	LMR, FIC, IICIC, TCMC Alvo: PID	Tanto a inibição quanto a facilitação intracortical dos pacientes estavam significativamente reduzidas comparado aos controles.

(continua)

(continuação)

De Beaumont et al ⁸⁹	2012	Adultos (19 a 27 anos) n= 13 jogadores que sofreram pelo menos duas concussões + 19 jogadores sem histórico de TCE	Testar a hipótese de que inibição GABAérgica aumentada após concussões repetidas poderia suprimir LTP/ LTD e contribuir para déficit de aprendizado.	TCE leve	> 9 meses após TCE	Concussão	Pulsos simples	LMR, PEM, PSc, IICIL, Estimulação associativa pareada, efeitos “LTP- like” e “LTD- like” Alvo: APB	Grupo com concussões repetidas apresentou IICIL aumentado e PSc mais longo, tendo associação com pior desempenho nas tarefas seriadas de tempo de reação e aprendizado motor comparado ao grupo sem histórico de concussão.
Kawasaki et al ⁹⁰	2012	Adultos (58 a 91 anos) n= 16 Hematomas subdurais crônicos + 16 controles	Avaliar a excitabilidade cortical de pacientes com compressão cortical leve.	Não descrito	Não descrito	Hematoma subdural crônico	Pulsos simples, Pulsos pareados	LMR, IICIC, FIC, Inibição aferente de latência curta, Alvo: PID	Pacientes apresentaram inibição aferente de latência curta menor que os controles, com tendência de maiores valores de LMR e menores IICIC e FIC.

(continua)

(continuação)

Tallus et al ⁹¹	2012	Adultos (> 18 anos) n= 11 TCE sintomáticos + 8 TCE assintomáticos + 9 controles	Avaliar limiar motor em fases crônicas pós-TCE leve e sua associação com a recuperação.	TCE leve	5 anos após TCE	Concussão, Síndrome Pós-Concussional	Não descrito	LMR Alvo: APB	Média dos valores de LMR no TCE foi maior que controles (53,4±9,7 versus 43,0±2,5). Recuperação subjetiva não teve correlação com valores de LMR.
Nardone et al ⁹²	2011	Adultos (> 18 anos) n= 11 sonolência excessiva diurna (SED) subjetiva + 12 SED objetiva + 11 com fadiga + 10 com hipersonia pós-traumática + 14 controles (sendo 21 TCE leve + 23 TCE moderado)	Determinar se existe associação de distúrbio no ciclo sono-vigília com alterações na excitabilidade do córtex cerebral.	TCE leve e moderado	3 meses após TCE	Não descrito	Pulsos simples, Pulsos pareados	TCMC, LMR, IICIC, FIC Alvo: PID	LMR e IICIC estavam aumentados em pacientes com SED objetiva comparado aos controles. Todos os outros pacientes não tiveram dados significativamente diferentes comparados aos controles.

(continua)

(continuação)

Tremblay et al ⁹³	2011	Adultos (23 anos, média) n= 12 TCE + 14 controles	Investigar efeitos a longo prazo de múltiplas concussões esportivas na integração sensório-motora e processamento somato-sensitivo em atletas.	TCE leve	> 1 ano (> 23 meses, em média)	Concussão (pelo menos 2 episódios, graus 1 a 3)	Pulsos simples, Pulsos pareados	TCMC e periférica, PESS, Inibição aferente de latência curta, Inibição aferente de latência longa, PSc, IICIL, IICIC, PEM, Alvo: APB	Grupo TCE apresentou IICIL maiores e PSc mais longos que os controles, mas sem diferenças no IICIC.
Bernabeu et al ⁹⁴	2009	Adultos (20 a 41 anos) n= 17 TCE + 11 controles	Investigar as características da excitabilidade motora cortical na LAD.	TCE grave	6 a 42 meses após TCE	LAD (leve, moderada e grave)	Pulos simples	LMR, área sob curva de PEM, variabilidade de PEM, Curva I/O, PSc Alvo: PID	Pacientes com LAD apresentaram LMR mais altos, áreas de PEM menores e curvas I/O mais estreitas. Variabilidade de PEM foi significativamente menor no grupo com déficit motor. PSc não apresentou nenhuma diferença significativa entre os grupos.

(continua)

(continuação)

De Beaumont et al ⁹⁵	2009	Adultos (50 a 65 anos) n= 19 ex- atletas com histórico de concussão + 21 controles	Investigar efeitos de ter sofrido concussão no esporte durante o início da vida adulta.	TCE leve	27 a 41 anos após TCE	Concussão (de 1 a 5 episódios, graus 2 e 3)	Pulsos simples, Pulsos pareados	LMR, PEM- 120%, IICIC, FIC, Curva I/O, PSc Alvo: PID	Grupo TCE teve PSc mais longos, bradicinesia, pior performance nos testes neuropsicológi- cos.
De Beaumont et al ⁹⁶	2007	Adultos (22 anos, média) n= 15 jogadores assintomáti- cos com história de dois ou mais concussões + 15 jogadores com história de apenas 1 concussão + 15 jogadores sem história de TCE	Investigar a integridade do córtex motor em função de histórico de concussão.	TCE leve	31 a 59 meses, em média	Concussão (graus 1 a 3)	Pulsos simples, Pulsos pareados	LMR, IICIC, FIC, Curva I/O, PSc Alvo: PID	PSc de atletas com histórico de múltiplas concussões foi mais longo comparado aos que sofreram apenas 1 episódio e também aos controles. Houve correlação da maior gravidade de concussão com maior duração do PSc.

(continua)

(continuação)

Takeuchi et al ⁹⁷	2006	Adultos (> 18 anos) n= 20 TCE + 20 controles	Estudar se a inibição transcalosa pode avaliar a gravidade do TCE.	TCE leve, moderado e grave	9 a 51 meses após TCE	Difusa, Focal e Mista	Não descrito	LMR, Tempo de latência motora central, Tempo de latência da inibição transcalosa, Quantidade de inibição transcalosa Alvo: PID	A quantidade de inibição transcalosa foi significativamen- te menor no grupo TCE comparado aos controles e a quantidade de inibição transcalosa teve alta correlação com a gravidade do TCE.
Jang et al ⁹⁸	2005	Adultos (> 20 anos) n= 8 TCE (2 hemiparéticos + 6 tetraparéticos) + 13 controles	Investigar mecanismos de recuperação motora após LAD.	Não descrito	Em média, 23,4 meses após TCE	LAD (leve, moderada e grave)	Não descrito	LMR, latência, amplitude e duração do PEM Alvo: APB	Duração de PEM foi significativament e maior no grupo TCE e maior gravidade da LAD teve correlação significativa com menor recuperação funcional.

(continua)

(continuação)

Crossley et al ⁹⁹	2005	Adulto (80 anos) n= 1 TCE	Descrever uma investigação sobre emersão de coma pós-TCE em idoso.	TCE grave	1 mês após TCE e 1 ano	Não descrito	Pulsos simples	PESS, Amplitude de PEM Alvo: bíceps braquial e APB	EMT mostrou integridade preservada dos tratos motores compatíveis com a recuperação funcional motora.
Chistyakov et al ¹⁰⁰	2001	Adultos (18 a 60 anos) n= 38 TCE + 20 controles	Avaliar as alterações de respostas excitatórias e inibitórias com EMT.	TCE leve e moderado	2 semanas após TCE	Concussão, LAD, Lesões focais, Mistas	Pulsos simples	LMR, PEM, PSc, TCMC e periférica, Alvo: APB	Grupo TCE apresentou LMR aumentado, amplitudes menores de PEM, Tempo de condução motora central foi mais longo naqueles com lesões difusas e mistas.

(conclusão)

NOTA: APB: abdutor pollicis brevis; Curva E-R: Curva estímulo-resposta; Curva I/O: Curva input-output; cTBS: Theta-burst contínua; EC: excitabilidade cortical; EMT: Estimulação magnética transcraniana; ECGla: Escala de Coma de Glasgow; FIC: Facilitação intracortical; IICIC: Inibição intracortical de intervalo curto; IICICL: Inibição intracortical de intervalo longo; LAD: Lesão axonal difusa; LMA: Limiar motor ativo; LMR: Limiar motor de repouso; LTD: Long-term depression; LTP: Long-term potentiation; n: número de observações; PEM: Potencial evocado motor; PESS: Potencial evocado somato-sensitivo; PID: Primeiro interósseo dorsal; PSc: Período silente cortical; PSi: Período silente ipsilateral; SED: Sonolência excessiva diurna; SNC: Sistema Nervoso Central; TCE: Trauma cranioencefálico; TCMC: Tempo de condução motora central.

4 MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, exploratório, unicêntrico, analítico com pacientes não internados, realizado na Divisão de Neurocirurgia do Departamento de Neurologia e no Serviço Interdisciplinar de Neuromodulação do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (SIN-IPq-HCFMUSP).

Os participantes foram recrutados no período de julho de 2014 a fevereiro de 2017.

4.1 Questões éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP sob protocolo de número 707.642/14 (Apêndice A) e foi conduzido de acordo com as recomendações estabelecidas na Declaração de Helsinki (1964), conforme emenda em Tóquio (1975), Veneza (1983) e Hong-Kong (1989). A condução deste estudo foi realizada conforme os princípios éticos estabelecidos nas declarações acima citadas e nas normas de ética do Ministério da Saúde (C.N.S. Resolução nº 466 de 12/12/2012 que revisou a antiga Resolução nº 196 de 10/10/1996) sobre pesquisas envolvendo seres humanos.

A aplicação clínica da EMT seguiu os preceitos básicos de tratamento com esta técnica definidos pela Conferência Internacional de Consenso de Segurança da EMT^{103,104}, adotado pela Federação Internacional de Clínica Neurofisiológica (IFCN), apresentando risco mínimo aos participantes.

De fato, os pacientes com lesão estrutural do cérebro, como as vítimas de TCE, são uma população de risco para a ocorrência de eventos adversos no uso da EMT. No entanto, o maior efeito colateral descrito é a indução de crise convulsiva auto-limitada, que geralmente não recidiva.

Outra preocupação se refere aos pacientes com falhas ósseas ou submetidos a uma craniotomia. A condutância das estruturas estaria modificada, bem como os efeitos corticais induzidos pela EMT, por isso esse tipo de paciente não foi incluído no presente estudo. Fez-se necessária, portanto, a presença de uma equipe capacitada para atender qualquer intercorrência durante os procedimentos.

Como benefício direto desta pesquisa houve o encaminhamento aos devidos profissionais especializados quando detectada respectiva necessidade dos pacientes pelos pesquisadores. Todos os participantes tiveram pleno conhecimento dos objetivos e métodos do experimento e deram seu consentimento por escrito, sendo entregue ao participante uma cópia do termo (Apêndice B).

Caso o participante decidisse desistir da pesquisa, pôde solicitar sua exclusão a qualquer momento, sem que isso acarretasse em prejuízos aos atendimentos que esse paciente poderia ter na instituição.

A devolutiva dos resultados deste estudo será realizada ao término de todas as análises e devidas complementações, convocando os pacientes individualmente.

4.2 Seleção dos participantes

Baseado em estudos de caso-controle e coorte prospectivos incluindo diferentes tipos de análise de excitabilidade cortical em outras doenças neurológicas, em complementação a séries de casos de lesão traumática e alterações neuropsicológicas^{41,53-57,61,81,82,86,94,97,100}, foi definida uma amostra de 30 (trinta) pacientes a participar deste estudo.

Avaliou-se uma amostra por conveniência de pacientes adultos provenientes do Ambulatório de Neurotraumatismo da Divisão de Neurocirurgia do HCFMUSP, clinicamente diagnosticados com LAD durante a fase aguda de hospitalização (momento do trauma).

O processo de alocação foi realizado através de divulgação junto aos membros do Grupo de Neurotraumatismo da Divisão de Neurocirurgia do HCFMUSP e com direcionamento a um ambulatório específico no período de execução do estudo. Os médicos deste grupo receberam uma breve explicação sobre o propósito do projeto, o método e os critérios de elegibilidade.

Todos os pacientes que entraram no período de triagem para o estudo receberam um número único de identificação antes de qualquer procedimento ser realizado. Este número foi utilizado para identificar o paciente ao longo do estudo, mantendo informações pessoais em sigilo.

Para deixar a amostra mais homogênea possível, o diagnóstico de LAD foi definido de acordo com os critérios já estabelecidos na prática clínica^{1,10,11,14,15,17,19,21,22}:

- a) Condição clínica de coma prolongado (6 horas ou mais) após TCE;
- b) Imagem de TC de crânio adquirida durante hospitalização que demonstra amplo espectro de achados, como: exame relativamente normal; pequenas lesões hemorrágicas (sinais hiperdensos) ou não-hemorrágicas (sinais hipodensos) com não mais do que 25cm³ em tamanho, tipicamente localizadas na junção entre substância branca e cinzenta, no corpo caloso e tronco cerebral nos casos mais graves; hemorragia intraventricular pequena; hemorragia subaracnóidea pequena e sinais de tumefação/edema cerebral ("*brain swelling*"), como cisternas basais comprimidas ou até mesmo ausentes;
- c) Imagens de RM obtidas em fase crônica (adquiridas 6 meses, pelo menos, após o TCE) que demonstram pequenas regiões de susceptibilidade de artefato na junção entre substância branca e cinzenta, no corpo caloso ou no tronco cerebral.

Algumas lesões podem ser totalmente não-hemorrágicas (mesmo em sequências SWI). No entanto, tais lesões podem ser percebidas como hipersinal na sequência FLAIR^{105,106}.

4.2.1 Critérios de inclusão

Como critérios de inclusão, temos:

- a) Idade entre 18 e 60 anos;
- b) Ambos os sexos;
- c) Tempo decorrente desde o TCE de pelo menos 12 meses, mas não mais que 24 meses;
- d) Diagnóstico clínico-radiológico de LAD (perda de consciência por mais de 6 horas após o traumatismo e achados típicos nos exames complementares);
- e) Habilidade de compreender e seguir instruções em português (pelo menos nível VI na escala original de níveis cognitivos de Rancho Los Amigos¹⁰⁷);
- f) Estar em atendimento e acompanhamento ambulatorial no HCFMUSP.

4.2.2 Critérios de exclusão

Como critérios de exclusão, temos:

- a) Comprometimento cognitivo, de linguagem e/ou motor limitantes (nível V ou abaixo na escala original de níveis cognitivos de Rancho Los Amigos¹⁰⁷);
- b) Uso de drogas ilícitas;
- c) Etilismo;
- d) Se sofreu mais de um TCE na vida;
- e) Se diagnosticado com distúrbio psiquiátrico grave que necessitasse de internação em instituição psiquiátrica;
- f) Exame de imagem não compatível ao possível diagnóstico de LAD;
- g) Presença de materiais metálicos e/ou eletrônicos no crânio (clips, shunts, cateteres, implantes cocleares, etc.);
- h) Se foi submetido a cirurgias no crânio ou no cérebro, nas regiões a serem estimuladas;
- i) Presença de falhas ósseas importantes nas regiões do crânio a serem estimuladas;
- j) Presença de epilepsia pós-TCE não-controlada;
- l) Gravidez;
- m) Não assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

4.2.3 Participantes saudáveis – grupo controle

Para análise comparativa foram selecionados dados de participantes voluntários saudáveis que constituíram a elaboração da normatização brasileira de EC¹⁰⁸. Foram considerados participantes saudáveis aqueles que não possuíam nenhum histórico de doença neurológica ou lesão traumática cerebral, nem de doença psiquiátrica. Seus dados foram pareados aos dos participantes com LAD por sexo e idade.

4.3 Avaliação de dados sociodemográficos e clínicos

Para obtenção dos dados sociodemográficos e clínicos de admissão no momento do trauma foi realizada a busca nos prontuários eletrônico e físico dos pacientes. As informações sobre idade, sexo, escolaridade, data do trauma, gravidade do TCE segundo a ECGIa¹⁰² e mecanismos de trauma foram

armazenadas no banco de dados deste estudo, juntamente com as informações de outras variáveis coletadas no momento da avaliação da EC, como medicamentos em uso e dominância da mão.

Como variável de desfecho funcional após um ano transcorrido do trauma, usou-se a Escala de Resultados de Glasgow ampliada (ERGa - “*Glasgow Outcome Scale-Extended*”)¹⁰⁹ que mede a capacidade funcional global classificando o indivíduo em oito categorias (morte, estado vegetativo persistente, incapacidade grave acentuada, incapacidade grave, incapacidade moderada acentuada, incapacidade moderada, boa recuperação, recuperação total).

4.4 Avaliação neuropsicológica

Todos pacientes selecionados passaram por avaliação neuropsicológica ampla para avaliar atenção, memória, velocidade de processamento de informação, destreza e outras funções executivas - controle inibitório, fluência verbal e memória operacional. Os testes neuropsicológicos foram aplicados em uma única sessão, em ambiente calmo e reservado, com apenas o participante e o avaliador, de 2 a 7 dias antes da avaliação da excitabilidade cortical.

A bateria de testes neuropsicológicos incluiu os seguintes testes:

1. Inventário da Ansiedade Traço-Estado (IDATE-estado)^{110,111}
2. Inventário de Depressão de Beck (IDB)^{110,112}
3. Hopkins Verbal Learning Test (HVLT) – memória episódica verbal¹¹³
4. Brief Visual Memory Test (BVMT) – memória episódica visuoespacial¹¹³
5. Teste Trail-Making partes A e B (TTM-A e TTM-B) – atenção visual sustentada e alternada¹¹⁴
6. Stroop, versão Victoria – atenção seletiva e controle inibitório¹¹⁴
7. Digit Span – memória operacional¹¹⁵
8. Controlled Oral Word Association Test (COWAT) – fluência verbal fonêmica e semântica¹¹⁶
9. Symbol digit – velocidade de processamento de informação¹¹⁶
10. Five point – fluência visual¹¹⁶
11. Grooved Pegboard – destreza e função motora¹¹⁷

4.5 Avaliação da excitabilidade cortical

Os pulsos de EMT foram aplicados nos córtices motor primário direito e motor primário esquerdo, por meio de uma bobina circular *modelo C-100* MagVenture® (Figura 2) posicionada tangencialmente ao escalpo, na direção ântero-posterior, conectada à máquina *MagPro-X100®* (MagVenture Tonika Elektronik, Farum, Denmark). Cada indivíduo em avaliação sentou-se em uma cadeira confortável, reclinável, com apoio para os braços e usou uma touca de tecido fino que possibilitou a identificação e a marcação de pontos referenciais anatômicos juntamente com pontos específicos no escalpo (Figura 3).

Baseando-se no sistema internacional 10-20 de referência para eletroencefalografia¹¹⁸, os seguintes pontos anatômicos foram marcados utilizando-se fita métrica e caneta do tipo pincel atômico: násion – N, ínion – I, central – Cz, pré-auricular esquerdo – pE, e pré-auricular direito – pD.

Traçou-se uma linha do ponto N ao ponto I seguindo a linha sagital mediana e uma outra linha do ponto pE ao ponto pD seguindo orientação coronal, sendo que ambas se cruzavam no ponto Cz (Figuras 4, 5 e 6). Essas linhas de orientação auxiliaram na localização do M1 de ambos os hemisférios.

A localização do alvo da estimulação (*hotspot*) sobre o escalpo dos indivíduos deste estudo foi feita com a intensidade da máquina estabelecida em 70% de sua potência total, realizando-se estímulos a cada 1 a 2 segundos, a fim de encontrar o ponto de estimulação no M1 que causasse maior contração possível do grupo muscular alvo. Ao encontrar o *hotspot*, realizou-se a marcação deste ponto para mensuração dos parâmetros de excitabilidade cortical (Figura 7).

Figura 2 – Bobina circular *modelo C-100* MagVenture® utilizada para aplicar as estimulações

Fonte: Hayashi CY, 2015 (arquivo pessoal).

Figura 3 – Touca de tecido colocada no escalpo do participante

Fonte: Hayashi CY, 2015 (arquivo pessoal).

Figura 4 – Marcação do ponto referencial anatômico ínion – I

Fonte: Hayashi CY, 2015 (arquivo pessoal).

Figura 5 – Marcação na linha sagital mediana do ponto referencial anatômico central – Cz

Fonte: Hayashi CY, 2015 (arquivo pessoal).

Figura 6 – Marcação da linha em orientação coronal ligando os pontos pré-auriculares esquerdo – pE e direito – pD

Fonte: Hayashi CY, 2015 (arquivo pessoal).

Figura 7 – Posicionamento da bobina de forma tangencial ao escalpo para aplicação de estímulos no *hotspot* do córtex motor primário

Fonte: Hayashi CY, 2015 (arquivo pessoal).

O LMR foi definido de acordo com a recomendação do Comitê IFCN, como a menor intensidade de estímulo capaz de provocar uma amplitude de PEM > 50 microvolts (μV) em pelo menos 5 das 10 tentativas, com o músculo abdutor curto do polegar em repouso^{42,46,54,103,104,106,119,120}.

Os parâmetros selecionados para avaliação neste estudo foram: Limiar motor de repouso (LMR), curvas de recrutamento de Potenciais evocados motores (PEM), Inibição intracortical de intervalo curto (IICIC) e Facilitação intracortical (FIC). A amplitude dos PEMs foi considerada de pico-a-pico em μV .

Como escolha do grupo muscular alvo, os eletrodos de superfície foram colocados no músculo abdutor curto do polegar (*pollicis brevis*), na inserção do primeiro músculo interósseo dorsal da mão e no antebraço (Figura 8).

As respostas do PEM foram filtradas e amplificadas através de um aparelho de eletromiografia de superfície. Os sinais foram transferidos para um computador pessoal para análise off-line utilizando o programa de software de recolha de dados (Nicolet Biomedical, Inc.) separadamente para cada lado do córtex motor (Figura 9).

Figura 8 – Posicionamento dos eletrodos de superfície no grupo muscular alvo para captação de sinais no equipamento de eletromiografia

Fonte: Hayashi CY, 2015 (arquivo pessoal)

Figura 9 – Curva eletromiográfica obtida pelo software durante medida do LMR

Fonte: Hayashi CY, 2015 (arquivo pessoal).

Utilizou-se pulsos simples de EMT (sp-EMT) para as medidas de LMR e PEM (Figura 10). As medidas de PEM foram realizadas a 120% e 140% do LMR, avaliando-se a relação da intensidade do estímulo com a amplitude da curva de resposta. O valor médio de quatro PEMs obtidos a 120% do LMR foi utilizado para a análise. O mesmo procedimento foi adotado para os PEMs a 140% do LMR^{42-56,108}.

Para a FIC, foram utilizados pulsos pareados de EMT (pp-EMT) nos intervalos de 10 e 15 milissegundos (ms). O estímulo condicionante, primeiro pulso liberado, despolariza parcialmente os axônios dos neurônios geradores de ondas i, tornando-os hiperexcitáveis. O segundo pulso liberado, estímulo teste, acaba de despolarizá-los. A FIC é relatada como dependente de receptores NMDA. A intensidade do estímulo condicionante foi estabelecida em 80% do LMR e a do estímulo teste em 120% do LMR (Figura 11). Para IICIC, os pp-EMT foram realizados nos mesmos padrões citados para FIC, porém nos intervalos de 02 e 04 ms (Figura 12)^{42-56,108}.

Figura 10 – Configuração do equipamento de EMT para aplicação de pulsos simples

Fonte: Hayashi CY, 2015 (arquivo pessoal).

Figura 11 – Configuração do equipamento de EMT para aplicação de pulsos pareados na avaliação de FIC

Fonte: Hayashi CY, 2015 (arquivo pessoal).

Figura 12 – Configuração do equipamento de EMT para aplicação de pulsos pareados na avaliação de IICIC

Fonte: Hayashi CY, 2015 (arquivo pessoal).

Os valores gerais de IICIC e FIC foram obtidos pela média dos índices gerais a 02 e 04 ms (IICIC) e a 10 e 15 ms (FIC). Os valores gerais de IICIC e FIC estão expressos pela média das quatro medidas divididas pela média dos PEMs a 120% do LMR^{42-56,108}. Os valores de IICIC e FIC foram avaliados no músculo alvo totalmente relaxado, registrando-se as informações em um instrumento próprio para coleta de dados (Apêndice C).

4.6 Análise estatística

Tantos os dados da avaliação neuropsicológica quanto os dados de EC foram analisados utilizando-se o programa IBM SPSS Statistics versão 22.0 (SPSS Inc., IBM Company, Chicago, IL, USA) com testes bi-caudados e 5% de nível de significância, conforme preconizado para ensaios biológicos e clínicos.

O teste Shapiro-Wilk verificou a distribuição das variáveis contínuas (normalidade) e o teste de Wilcoxon foi utilizado para comparação entre os hemisférios direito e esquerdo dos participantes com LAD.

Para a análise inferencial, todos os dados dos participantes com LAD foram pareados por sexo e idade com os de sujeitos saudáveis obtidos pelos

dados de normatização brasileira de EC¹⁰⁸, sendo então utilizado o teste Mann-Whitney-U.

Para análise de correlação entre os dados de EC, dados clínicos e os resultados da avaliação neuropsicológica, foi usado o teste de Spearman.

4.7 Financiamento do estudo

Este estudo teve financiamento pelas seguintes instituições:

1. Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, para as atividades de pesquisa na pós-graduação através do Programa de Demanda Social, processo nº 1551285/2015-2017;
2. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, processo de concessão financeira de auxílio à pesquisa nº 459077/2014-7 - MCTI/CNPQ/Universal14.

Os equipamentos de EMT utilizados neste estudo são de propriedade do SIN-IPq-HCFMUSP, em concessão de uso para a equipe de Neurotrauma do HCFMUSP.

RESULTADOS

5

5 RESULTADOS

5.1 Dados sociodemográficos e clínicos

Avaliou-se uma amostra por conveniência de 132 pacientes adultos, de ambos os sexos, provenientes do Ambulatório de Neurotraumatismo da Divisão de Neurocirurgia do (HCFMUSP), clinicamente diagnosticados com LAD no momento do trauma. Destes, foram incluídos no estudo 31 pacientes que preenchiam os critérios, sendo então 101 excluídos. A Figura 13 mostra a seleção dos pacientes de acordo com a declaração STROBE (*“Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology”*)^{121,122} para estudos observacionais.

A maioria dos participantes era de idade jovem, do sexo masculino, como ocorre comumente em situações de trauma em geral, e sofreu TCE grave (escore ECGIa menor ou igual a 8). A dominância da mão direita foi auto-relatada pela maioria dos participantes. Demais dados demográficos dos 31 pacientes selecionados para este estudo, juntamente com as características clínicas, estão apresentados na Tabela 2.

Como medida de desfecho, os participantes foram classificados de acordo com a ERGa¹⁰⁹, sendo que a maioria era independente tanto dentro quanto fora de casa, porém não conseguiram retomar todas as atividades sociais e de trabalho – incapacidade moderada –, principalmente devido à irritabilidade, problemas de concentração e falhas na memória.

Embora houvesse alguns participantes que tinham uso prévio de medicações que interferem no funcionamento neuronal, eles não foram excluídos da análise porque já não estavam mais tomando qualquer medicação no momento de inclusão no estudo.

Figura 13 – Diagrama de seleção dos participantes com LAD de acordo com a declaração STROBE – jul./2014 a fev./2017

NOTA: HCFMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Tabela 2 – Dados sociodemográficos e clínicos dos participantes com LAD – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

Características	Média (DP)	Frequência (%)
Demográficos		
Idade, <i>em anos</i>	31,774 (11,652)	-
Sexo, <i>masculino</i>	-	28 (90,322)
Educação, <i>em anos</i>	10,194 (2,857)	-
Características clínicas		
Dominância, <i>mão direita</i>	-	29 (93,548)
Tempo desde o trauma, <i>em meses</i>	17,867 (2,848)	-
Escala de Resultados de Glasgow ampliada		
4 – <i>Incapacidade grave</i>	-	4 (12,903)
5 – <i>Incapacidade moderada acentuada</i>	-	2 (6,452)
6 – <i>Incapacidade moderada</i>	-	13 (41,935)
7 – <i>Boa recuperação</i>	-	9 (29,032)
8 – <i>Recuperação total</i>	-	3 (9,677)
Escala de Coma de Glasgow na admissão		
<i>escore ≤ 8</i>	-	23 (74,193)
<i>escore > 8</i>	-	3 (9,677)
<i>desconhecido</i>	-	5 (16,129)
Mecanismos de trauma		
<i>Acidente de moto</i>	-	12 (38,710)
<i>Acidente de carro</i>	-	10 (32,258)
<i>Atropelamento</i>	-	5 (16,129)
<i>Agressão física interpessoal</i>	-	3 (9,677)
<i>Queda</i>	-	1 (3,226)
Medicações		
<i>Nenhuma</i>	-	24 (77,419)
<i>Benzodiazepínico (uso prévio)</i>	-	2 (6,452)
<i>Antidepressivo (uso prévio)</i>	-	3 (9,677)
<i>Anticonvulsivante (uso prévio)</i>	-	2 (6,452)

NOTA: DP: Desvio-padrão

5.2 Resultados da avaliação da EC

A distribuição dos dados de EC foi não-paramétrica e não houve diferença significativa entre os hemisférios ($p=0,125$). Desta forma, foi realizada a análise agrupada (“*pooled data*”) na qual o dado de cada hemisfério foi considerado como um valor individual e não como dois valores de um mesmo cérebro. Dois participantes não tiveram os dados do hemisfério esquerdo coletados, pois um deles sofreu amputação traumática do braço direito e o outro apresentava lesão parcial de plexo braquial direito. Outros dois participantes não tiveram os dados do hemisfério direito coletados, pois um possuía lesão completa de plexo braquial esquerdo e o outro sofreu fratura exposta do membro superior esquerdo com lesão tendínea e nervosa no momento do trauma. Ao final, portanto, foram analisados 58 hemisférios dos participantes com LAD.

5.2.1 Classificação dos hemisférios dos participantes com LAD de acordo com os dados normativos de EC

Analizando os hemisférios dos participantes com LAD de forma global, notou-se que a maioria dos parâmetros de EC estavam anormais, como apresentado na Tabela 3.

Os valores de cada parâmetro dos participantes com LAD foram classificados de acordo com o intervalo de confiança obtido por Cueva et al¹⁰⁸ no estudo de definição dos valores normativos de EC.

Os valores acima do limite superior de confiança foram classificados como “altos”, aqueles entre o intervalo de confiança foram classificados como “normal” e aqueles abaixo do limite inferior de confiança foram classificados como “baixos”.

Para o LMR apenas três hemisférios tinham valores normais (5,17%). Para IICIC e suas componentes, a maioria dos valores estavam acima da faixa de normalidade estabelecida e para FIC e suas componentes, a maioria dos valores estava abaixo da normalidade.

5.2.2 Análise dos dados de LAD comparados aos de controles saudáveis

A mediana dos valores de EC dos participantes com LAD foi significativamente maior para os parâmetros de PEM a 120% ($p= 0,013$) e a

140% do LMR ($p= 0,012$) e também para IICIC ($p< 0,001$) e suas componentes (Tabela 3). As Figuras 14, 15 e 16 mostram a comparação dos valores obtidos para os participantes com LAD e dos controles saudáveis enquanto as Figuras 17 a 21 apresentam a distribuição dos valores obtidos para PEM a 120%, PEM a 140%, IICIC e suas componentes dos participantes com LAD em comparação aos dados normativos de EC¹⁰⁸. Pelos dados normativos, os valores de IICIC variam entre 0,0 e 1,0, mas o resultado para os participantes com LAD teve mediana de 1,09 (0,82 ; 1,35).

Tabela 3 – Dados de EC dos participantes com LAD comparados aos dados normativos¹⁰⁸ e aos controles saudáveis – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

Parâmetros de EC	Classificação participantes com LAD n (%)			Dados Normativos IC 95%	Mediana (IC 95%)		p-valor
	Alto	Normal	Baixo		Controles (n= 62)	LAD (n= 58)	
LMR	28 (48,28)	3 (5,17)	27 (46,55)	46,3–49,8	50 (47 ; 52)	48 (43 ; 51)	0,400
PEM-120%	20 (34,48)	13 (22,41)	25 (43,10)	423,3–689,6	303,5 (241,49 ; 399,19)	524,95 (365,42 ; 616,66)	0,013
PEM-140%	26 (44,83)	8 (13,79)	24 (41,38)	987– 1 385,7	670,5 (575,43 ; 1122,78)	1 150,00 (960,56 ; 1 700,00)	0,012
Razão 140/120	16 (27,59)	12 (20,69)	30 (51,72)	2,4–3,3	1,99 (1,79 ; 2,93)	2,37 (1,92 ; 2,75)	0,597
pp02-Rel	46 (79,31)	7 (12,07)	5 (8,62)	0,2–0,4	0,28 (0,20 ; 0,37)	0,85 (0,64 ; 1,36)	<0,001
pp04-Rel	45 (77,59)	8 (13,79)	5 (8,62)	0,4–0,6	0,38 (0,29 ; 0,62)	1,03 (0,88 ; 1,34)	<0,001
pp10-Rel	14 (24,14)	13 (22,41)	31 (53,45)	1,5–2,1	1,55 (1,12 ; 2,03)	1,29 (1,02 ; 1,58)	0,366
pp15-Rel	18 (31,03)	16 (27,59)	24 (41,38)	1,4–2,1	1,34 (1,05 ; 1,93)	1,53 (1,23 ; 2,03)	0,504
IICIC	44 (75,86)	6 (10,34)	8 (13,79)	0,4–0,6	0,34 (0,28 ; 0,51)	1,09 (0,82 ; 1,35)	<0,001
FIC	17 (29,31)	13 (22,41)	28 (48,28)	1,5–2,0	1,45 (1,06 ; 1,97)	1,51 (1,12 ; 1,74)	0,914

NOTA: IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; LMR: Limiar Motor de Repouso, PEM-120%: Potencial evocado motor a 120% do LMR, PEM-140%: Potencial evocado motor a 140% do LMR, Razão140/120: Razão entre as amplitudes dos PEMs a 140% e 120% do LMR, pp02-Rel: Razão entre amplitude do PEM com 2ms de intervalo interestímulo e a amplitude do PEM a 120% do LMR, pp04-Rel: Razão entre amplitude do PEM com 4ms de intervalo interestímulo e a amplitude do PEM a 120% do LMR, pp10-Rel: Razão entre amplitude do PEM com 10ms de intervalo interestímulo e a amplitude do PEM a 120% do LMR, pp15-Rel: Razão entre amplitude do PEM com 15ms de intervalo interestímulo e a amplitude do PEM a 120% do LMR, IICIC: Inibição intracortical de intervalo curto, FIC: facilitação intracortical.

Figura 14 – Gráfico comparativo das medianas de valores de PEM a 120% do LMR em microvolts dos participantes com LAD e dos controles saudáveis – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

NOTA: LAD: Lesão axonal difusa, PEM-120%: Potencial evocado motor a 120% do Limiar motor de repouso.

Figura 15 – Gráfico comparativo das medianas de valores de PEM a 140% do LMR em microvolts dos participantes com LAD e dos controles saudáveis – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

NOTA: LAD: Lesão axonal difusa, PEM-140%: Potencial evocado motor a 140% do Limiar motor de repouso.

Figura 16 – Gráfico comparativo das medianas de valores de IICIC dos participantes com LAD e dos controles saudáveis – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

NOTA: LAD: Lesão axonal difusa, IICIC: Inibição intracortical de intervalo curto.

Figura 17 – Gráfico de dispersão dos valores de PEM a 120% do LMR em microvolts de cada participante com LAD em relação ao intervalo de confiança estabelecido pelos dados normativos de EC – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

NOTA: IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; PEM-120%: Potencial evocado motor a 120% do Limiar motor de repouso.

Figura 18 – Gráfico de dispersão dos valores de PEM a 140% do LMR em microvolts de cada participante com LAD em relação ao intervalo de confiança estabelecido pelos dados normativos de EC – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

NOTA: IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; PEM-140%: Potencial evocado motor a 140% do Limiar motor de repouso.

Figura 19 – Gráfico de dispersão dos valores de IICIC de cada participante com LAD em relação ao intervalo de confiança estabelecido pelos dados normativos de EC – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

NOTA: IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; IICIC: Inibição intracortical de intervalo curto.

Figura 20 – Gráfico de dispersão dos valores da componente de IICIC no intervalo de 2ms de cada participante com LAD em relação ao intervalo de confiança estabelecido pelos dados normativos de EC – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

NOTA: IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; pp02-Rel: Razão entre amplitude do potencial evocado motor com 2ms de intervalo interestímulo e a amplitude do potencial evocado motor a 120% do Limiar motor de repouso.

Figura 21 – Gráfico de dispersão dos valores da componente de IICIC no intervalo de 4ms de cada participante com LAD em relação ao intervalo de confiança estabelecido pelos dados normativos de EC – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

NOTA: IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; pp04-Rel: Razão entre amplitude do potencial evocado motor com 4ms de intervalo interestímulo e a amplitude do potencial evocado motor a 120% do Limiar motor de repouso.

5.3 Resultados da avaliação neuropsicológica

Cada teste neuropsicológico tem um padrão de pontuação que define se as funções estão dentro da normalidade ou deficitárias. Apenas dois testes mostraram resultados dentro da média esperada e os demais resultados dos participantes com LAD apresentaram-se com pontuações brutas abaixo da média esperada para pessoas saudáveis, mostrando alterações na atenção, memória e em outros aspectos nas funções executivas (Tabela 4).

Tabela 4 – Valores médios dos resultados dos testes neuropsicológicos e inventários, conforme pontuação bruta e respectivo z-score – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

Testes/ Inventários		<i>n</i>	Média Pont. bruta (DP)	Média Z-score (DP)
IDATE-estado		31	54,968 (8,743)	.
IDB		31	13,710 (10,656)	.
HVLT	Imediato	31	16,968 (3,996)	-1,732 (1,047)
	Tardio	31	4,710 (2,661)	-1,619 (1,203)
	Reconhecimento	31	9,613 (1,874)	-0,716 (1,251)
BVMT	Imediato	30	14,367 (8,548)	-1,070 (1,123)
	Tardio	30	6,003 (4,106)	-1,233 (1,336)
	Reconhecimento	30	5,000 (1,203)	-0,620 (1,241)
TTM	Parte A	31	56,774 (37,753)*	-0,865 (1,455)
	Parte B	28	140,464 (70,758)*	-1,461 (1,203)
Stroop	Cartão 1	30	22,867 (9,402)*	-1,867 (1,259)
	Cartão 2	30	25,533 (8,881)*	-1,560 (1,219)
	Cartão 3	30	33,200 (8,628)*	-1,093 (1,288)
Digit Span	Ordem direta	31	4,839 (1,128)	-0,145 (0,807)
	Ordem inversa	31	3,419 (0,765)	-0,410 (0,476)
COWAT	Fonêmico	31	23,419 (9,608)	-1,500 (0,787)
	Semântico	30	13,767 (4,539)	-1,483 (0,923)
Symbol Digit		31	34,903 (15,589)	-2,039 (0,993)
Five Point		31	19,516 (7,966)	-1,487 (0,952)
Grooved Pegboard	Mão dominante	26	101,423 (47,964)*	-1,604 (1,239)
	Mão não-dominante	27	113,148 (39,995)*	-1,867 (1,016)

NOTA: *Execução do teste medida por tempo em segundos; DP: Desvio-padrão; IDATE-estado: Inventário de IDB: Inventário de depressão de Beck; HVLT: Hopkins Verbal Learning Test; BVMT: Brief Visual Memory Test; TTM: Teste Trail-Making; COWAT: Controlled Oral Word Association Test.

As avaliações dos testes HVLT, BVMT (imediato e tardio), TTM, Stroop, COWAT, Symbol Digit, Five Point e Grooved Pegboard indicaram que os participantes com LAD estavam cognitivamente prejudicados considerando idade e/ou anos de estudo. Por outro lado, o teste Digit Span completo e a parte de reconhecimento do BVMT apresentaram-se dentro da média normativa.

Para o IDB^{110,112}, que avalia a intensidade dos sintomas depressivos, a pontuação dos participantes com LAD foi compatível com depressão leve a

moderada (se < 10 pontos: ausência ou depressão mínima; de 10 a 18 pontos: depressão leve a moderada; de 19 a 29 pontos: depressão moderada a grave; de 30 a 63 pontos: depressão grave), conforme classificação das notas de corte.

O estado da ansiedade avaliado pelo IDATE reflete a reação transitória diretamente relacionada a uma situação de adversidade em dado momento. No presente estudo, o contexto do TCE e a respectiva fase de recuperação são as adversidades frente as quais os participantes com LAD apresentaram níveis acima da média esperada para a população saudável com relação a sentimentos desagradáveis de nervosismo, preocupação, tensão e apreensão (pontuação média calculada para indivíduos saudáveis: 40; pontuação média dos participantes com LAD: 54)^{110,111}.

A partir das informações de IICIC e dos achados neuropsicológicos, surgiu a hipótese de que alterações envolvendo processos inibitórios em ambos componentes pudessem estar relacionadas de certa forma. Por esta razão tentou-se uma análise de correlação, porém somente o teste COWAT fonêmico teve significância estatística com correlação fraca (Tabela 5, Figuras 22 e 23).

5.4 Correlações de dados de EC com variáveis clínicas

Buscando outras relações possíveis da IICIC alterada com variáveis clínicas e aspectos do trauma, não foi encontrada nenhuma correlação de poder ou significância estatística pelo teste de Spearman.

Tabela 5 – Correlação entre valores de IICIC e resultados dos principais testes neuropsicológicos de controle inibitório, segundo coeficiente de relação de Spearman – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

Testes neuropsicológicos de controle inibitório		IICIC geral		IICIC-D		IICIC-E	
		<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Stroop, Cartão 3	bruto	-0,287	0,123	0,080	0,681	-0,057	0,768
	Z-score	0,256	0,171	0,012	0,951	0,178	0,355
COWAT fonêmico	bruto	0,314	0,084	-0,156	0,417	-0,483	0,007*
	Z-score	0,172	0,354	-0,159	0,409	-0,545	0,002*
COWAT semântico	bruto	0,214	0,255	-0,199	0,308	-0,268	0,166
	Z-score	0,164	0,385	-0,195	0,319	-0,261	0,179
Symbol Digit	bruto	0,090	0,629	-0,166	0,386	-0,111	0,565
	Z-score	0,094	0,613	-0,144	0,455	-0,139	0,469
Five point	bruto	-0,197	0,287	-0,179	0,350	-0,092	0,632
	Z-score	-0,197	0,287	-0,179	0,350	-0,092	0,632
Grooved Pegboard mão dominante	bruto	-0,142	0,489	0,227	0,284	-0,052	0,803
	Z-score	0,113	0,580	-0,162	0,449	0,012	0,954
Grooved Pegboard mão não-dominante	bruto	0,270	0,172	0,058	0,772	-0,085	0,686
	Z-score	0,315	0,319	-0,101	0,613	0,001	0,995

NOTA: *significância $p < 0,05$; IICIC: Inibição intracortical de intervalo curto, geral; IICIC-D: Inibição intracortical de intervalo curto do hemisfério direito; IICIC-E: Inibição intracortical de intervalo curto do hemisfério esquerdo; COWAT: Controlled Oral Word Association Test.

Figura 22 – Gráfico de correlação dos valores de IICIC geral e resultado bruto do teste COWAT fonêmico – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

NOTA: COWAT: Controlled Oral Word Association Test; IICIC: Inibição intracortical de intervalo curto, geral.

Figura 23 – Gráfico de correlação dos valores de IICIC, componente de hemisfério esquerdo, e pontuação bruta do teste COWAT fonêmico – HCFMUSP – jul./2014 a fev./2017

NOTA: COWAT: Controlled Oral Word Association Test; IICIC-E: Inibição intracortical de intervalo curto, hemisfério esquerdo.

6 DISCUSSÃO

A partir da perspectiva fisiopatológica da LAD, a lesão dos axônios ocorre no momento do trauma (axotomia primária) quando a aceleração-desaceleração abrupta resulta em cisalhamento e estiramento na transição da substância branca com a cinzenta, gerando pequenos pontos hemorrágicos. A degeneração axonal consequente pode durar por muitas horas após o TCE (axotomia secundária, cascatas bioquímicas e inflamatórias)^{1,5-7,10,11,14,15,17-22}.

Para minimizar a influência inflamatória sobre aspectos neurofisiológicos a serem estudados, focando apenas nas alterações neuronais, selecionou-se participantes em fase crônica da LAD pós-TCE (pelo menos um ano após o trauma). Por mais que muitos outros mecanismos estejam envolvidos na LAD, como lesão vascular difusa e lesão na barreira hemato-encefálica que poderiam interferir também no funcionamento dos circuitos neuronais, a escassez de estudos sobre alterações neurofisiológicas após TCE moderado e grave dificulta comparações, conforme apresentado no capítulo de revisão deste trabalho.

Da perspectiva da avaliação de EC, os pp-EMT usando intervalos curtos interestímulos permitem avaliar de forma indireta processos inibitórios mediados por circuitos GABAérgicos⁴⁴⁻⁴⁶. Por isso, o resultado alterado de IICIC obtido levou ao pensamento da possível associação deste com as alterações na destreza manual motora apresentadas pelo teste Grooved Pegboard e com os resultados alterados de atenção, já que tais processos motores e cognitivos envolvem processos inibitórios por ativação de algumas células seletivas e bloqueio de outros motoneurônios¹²³.

No entanto, não houve significância estatística nesta correlação mesmo que pacientes com TCE frequentemente apresentem déficits cognitivos e motores decorrentes dos variados mecanismos de trauma^{4,124-126}.

Da avaliação neuropsicológica, o teste Digit Span completo e a parte de reconhecimento na memória visual (BVMT) foram os únicos dentro da faixa de normalidade. Contudo, tais testes são relativamente simples considerando a idade e a escolaridade dos participantes, pois demandam contagem dos números e reconhecimento visual de objetos, o que pode sobrevalorizar os resultados encontrados.

Dos outros aspectos de funções executivas, como velocidade de processamento de informação, atenção seletiva, sustentada e alternada, memória operacional e episódica, fluência verbal e controle inibitório, todos estavam prejudicados no grupo de participantes com LAD, mesmo que não tenha sido possível estabelecer uma relação destes com os valores alterados de IICIC.

A única correlação estatisticamente significativa dos testes neuropsicológicos com os dados de IICIC dos participantes com LAD foi o componente fonêmico do teste COWAT que avalia a fluência verbal e o componente do hemisfério esquerdo da IICIC. Talvez isso possa estar relacionado ao fato de que a área da linguagem está localizada no hemisfério esquerdo, como proposto no modelo de linguagem clássico de Wernicke-Geschwind¹²⁷. De qualquer forma, esta seria uma mera especulação dos mecanismos envolvidos e o coeficiente de correlação foi, de fato, baixo (fraco).

Parece, então, que alterações nas funções executivas de atenção e memória dos pacientes com LAD não são necessariamente afetadas apenas por processos inibitórios e facilitatórios relacionados a GABA e NMDA, mas também podem estar relacionadas a outros circuitos em uma influência que não poderia ser evidenciada neste estudo. Além disso, a avaliação da excitabilidade cortical só pode ser realizada em uma única área (córtex motor) enquanto as atividades cognitivas ativam diversas áreas do cérebro ao mesmo tempo num padrão complexo¹²⁸.

É interessante ressaltar que, apesar de não se evidenciar correlações significativas, a recuperação cognitiva pós-TCE ainda necessita de investigações aprofundadas para melhor entendimento e, infelizmente, o contexto pós-trauma restringe o conhecimento sobre como estes indivíduos eram antes do incidente e também sobre qualquer discrepância nos aspectos neuropsicológicos pré-trauma.

Quando analisando os dados de EC do grupo controle de voluntários saudáveis isoladamente, alguns valores poderiam ser interpretados como anormais já de base. Mesmo assim, estes não são dados patológicos e podem ser considerados como “fora do comum”. Particularmente, como é esperado em dados normativos, haverá sempre 5% de uma amostra saudável que não estará dentro dos limites do intervalo de confiança (95%), por definição^{129,130}.

Vale mencionar que, mesmo em indivíduos saudáveis, os valores de EC estão sujeitos a uma grande variabilidade e influência de diversos fatores ambientais (privação de sono, consumo de cafeína, etc.)^{45,49-51,108}. Para este estudo, o grupo controle foi considerado “saudável” na perspectiva do TCE e livre de qualquer doença do SNC, possibilitando a comparação de participantes com LAD e participantes controles sem TCE.

Revisando os potenciais *outliers* no grupo com LAD aparentava-se que tais participantes eram *outliers* matematicamente, no entanto, não eram de fato clinicamente aberrantes. Isso pode ser explicado pelo fato de que os valores máximos de IICIC na população saudável com idade acima de 50 anos pode chegar a 6,7 e até 3,5 para aqueles com idade abaixo de 50 anos¹⁰⁸. A amostra continha dois participantes com idade superior a 50 anos.

No contexto de mecanismo do TCE, Almeida-Suhett et al¹³¹ sugeriu que a perda de interneurônios GABAérgicos após TCE leve poderia refletir numa redução da inibição neuronal. Miller et al⁷⁷ também sugeriu em seu estudo que havia uma influência do TCE leve na inibição intracortical, medida por meio de parâmetros de período silente. Tais estudos abordam TCE leve com alterações nos parâmetros inibitórios semelhante ao resultado encontrado no presente estudo com o TCE moderado e grave.

Numa amostra que envolveu TCE leves, moderados e graves, Takeuchi et al⁹⁷ relatou diminuição da inibição transcalosa com alta correlação deste dado e da gravidade do TCE e, Davidson et al⁸⁰, num estudo que envolveu apenas TCE leve, também relatou alteração da inibição transcalosa. Embora os resultados de IICIC encontrados aqui tenham sido maiores que os valores normais, corrobora-se a ideia de que circuitos inibitórios estejam alterados de alguma forma no TCE e, pensando no mecanismo de trauma, estudos de inibição transcalosa podem ser interessantes na LAD uma vez que as microlesões ocorrem muitas vezes no corpo caloso¹⁸⁻²².

Ao contrário do que foi encontrado com relação às amplitudes de PEM, no estudo específico de LAD, envolvendo todas as gravidades, Jang et al⁹⁸ relatou não evidenciar diferenças nas amplitudes, mas houve diferença em sua duração e latência comparado aos controles. Relatou-se também que quanto

maior a gravidade da LAD e pior o déficit motor, menor era a taxa de recuperação motora funcional.

A mesma correlação de gravidade da LAD e déficit motor foi relatada em outro estudo envolvendo todas as gravidades de LAD, por Bernabeu et al⁹⁴. Relatou-se, ainda, aumento de LMR e áreas de PEM menores nos pacientes com TCE comparado aos controles, mas não foi evidenciada diferença na inibição cortical medida por meio do período silente.

O resultado de alteração nos PEMs encontrado no presente estudo difere dos achados relatados para LAD na literatura supracitada. Contudo, não se classificou a gravidade da LAD nos pacientes da amostra em questão, mesmo que a classificação do TCE no contexto geral tenha sido de gravidade moderada e grave. Talvez possa existir aspectos pormenores dentro das diferentes gravidades de LAD que interfiram no funcionamento neuronal e justifiquem tais discrepâncias.

Como os processos inibitórios muitas vezes envolvem circuitos mediados por GABA, existe a possível inferência de que a própria fisiopatologia da LAD no TCE (rompimento de axônios) possa depletar GABA contribuindo com a desinibição do sistema neural na fase crônica. Para melhor evidência da depleção de tal neurotransmissor, dentro das devidas possibilidades, seria recomendado que estudos futuros medissem GABA de forma não invasiva usando espectroscopia de prótons por RM.

Admite-se que medir PEMs usando técnicas de cancelamento, como método de estimulação tripla, poderia fornecer maior confiabilidade e medidas mais acuradas de tempo de condução central e amplitudes de PEM. Entretanto, o principal foco deste estudo foi de apresentar uma avaliação breve e concisa dos parâmetros de EC que pudessem providenciar uma visão geral dos aspectos neurofisiológicos nos pacientes com LAD traumática.

7 CONCLUSÃO

A avaliação da EC em pacientes com LAD pós-TCE é uma ferramenta viável para estudos neurofisiológicos em trauma.

Foram encontradas alterações de IICIC na fase tardia de LAD, com os valores de IICIC e de suas componentes maiores que os valores normativos.

Há correlações fracas entre a IICIC e as alterações cognitivas de funções executivas, memória e atenção.

É interessante que tenham sido encontradas tais alterações, mas o fato de haver desequilíbrio entre os processos inibitórios e facilitatórios de circuitos interneuronais intracorticais não permite limitar sua explicação apenas às vias mediadas por GABA e NMDA, sugerindo-se que diferentes mecanismos possam influenciar na recuperação do TCE tanto neuronal quanto cognitivamente.

8 REFERÊNCIAS

1. Andrade AF, Figueiredo EG, Teixeira MJ, Taricco MA, Amorim RLO, Paiva WS. *Neurotraumatologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015.
2. World Health Organization (WHO). World Health Statistics 2008 [on-line]. Geneva: WHO; 2008.
3. Rabinowicz AR, Levin HS. Cognitive sequelae of traumatic brain injury. *Psychiatr Clin North Am*. 2014;37(1):1-11. doi: 10.1089/neu.2014.3555.
4. Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *NeuroRehabilitation*. 2007;22(5):341-53.
5. Ghajar J. Traumatic brain injury. *Lancet*. 2000;356(9233):923-929.
6. Cole TB. Global road safety crisis remedy sought: 1.2 million killed, 50 million injured annually. *JAMA*. 2004;291(21):2531-2532.
7. Maset A, Andrade AF, Martucci SC, Frederico LM. Epidemiologic features of head injury in Brazil. *Arq Bras Neurocirurg*. 1993;12(4):293-302.
8. Sitsapesan HA, Lawrence TP, Sweasey C, Wester K. Neurotrauma outside the high-income setting: a review of audit and data-collection strategies. *World Neurosurg*. 2013;79(3-4):568-575. doi: 10.1016/j.wneu.2012.09.018.
9. Wilson MH, Koliass AG, Hutchinson PJ. Neurotrauma – a multidisciplinary disease. *Int J Clin Pract*. 2014;68(1):5-7. doi: 10.1111/ijcp.12246.
10. Gentile JKA, Himuro HS, Rojas SSO, Veiga VC, Amaya LEC, Carvalho JC. Condutas no paciente com trauma cranioencefálico. *Rev Bras Clin Med*. 2011;9(1):74-82.
11. Sociedade Brasileira de Neurocirurgia, Departamento de Trauma. *Atualização do diagnóstico e conduta no paciente com traumatismo cranioencefálico grave*. [on-line]. Sociedade Brasileira de Neurocirurgia [citado em 2 fev. 2018]. Disponível em: http://portalsbn.org/painel/uploads/arquivos/atualizac%CC%A7ao_no_protocolo_do_tce_grave_.pdf
12. Andrade AF, Marino Jr R, Miura FK, Carvalhaes CC, Tarico MA, Lázaro RS, et al. *Diagnóstico e conduta no paciente com traumatismo cranioencefálico leve* [on-line]. Sociedade Brasileira de Neurocirurgia; 2001

- [citado em 2 fev. 2018]. Disponível em: <http://portalsbn.org/portal/wp-content/uploads/2018/03/TCE-LEVE.pdf>
13. Andrade AF, Marino Jr R, Miura FK, Rodrigues Jr JC. *Traumatismo craniencefálico moderado* [on-line]. Sociedade Brasileira de Neurocirurgia; 2002 [citado em 2 fev. 2018]. Disponível em: <http://portalsbn.org/portal/wp-content/uploads/2018/03/TCE-MODERADO.pdf>
 14. Andrade AF, Marino Jr R, Miura FK, Rodrigues Jr JC. *Traumatismo craniencefálico grave* [on-line]. Sociedade Brasileira de Neurocirurgia; 2002 [citado em 2 fev. 2018]. Disponível em: http://portalsbn.org/portal/wp-content/uploads/2018/03/TCE_GRAVE.pdf
 15. Andrade AF, Marino Jr R, Miura FK, Rodrigues Jr JC. *Traumatismo craniencefálico grave – situações especiais* [on-line]. Sociedade Brasileira de Neurocirurgia; 2002 [citado em 2 fev. 2018]. Disponível em: <http://portalsbn.org/portal/wp-content/uploads/2018/03/TCE-SITUAC%CC%A7O%CC%83ES-ESPECIAIS.pdf>
 16. Andrade AF, Ciquini Jr O, Figueiredo EG, Brock RS, Marino Jr R. Diretrizes do atendimento ao paciente com traumatismo cranioencefálico. *Arq Bras Neurocir*. 1999;18(3):131-176.
 17. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GWJ, Bell MJ, et al. *Guidelines for the management of severe traumatic brain injury* [on-line]. 4th ed. Braintrauma Foundation; 2016 [citado em 2 fev. 2018]. Disponível em: https://braintrauma.org/uploads/03/12/Guidelines_for_Management_of_Severe_TBI_4th_Edition.pdf
 18. Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Axonal pathology in traumatic brain injury. *Exp Neurol*. 2013;246:35-43. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.01.013.
 19. Gennarelli TA, Graham DI. Neuropathology of the head injuries. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 1998;3(3):160-75.
 20. Yasokawa YT, Shinoda J, Okumura A, Nakayama N, Miwa K, Iwama T. Correlation between diffusion-tensor magnetic resonance imaging and motor-evoked potential in chronic severe diffuse axonal injury. *J Neurotrauma*. 2007;24(1):163-73.

21. Gennarelli T, Thibault L, Graham D. Diffuse Axonal Injury: an important form of traumatic brain damage. *Neuroscientist*. 1998;4:202-15.
22. Adams JH, Doyle D, Ford I, Gennarelli TA, Graham DI, McLellan DR. Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. *Histopathology*. 1989;15(1):49-59.
23. Lima DP, Simão Filho C, Abib Sde C, de Figueiredo LF. Quality of life and neuropsychological changes in mild head trauma. Late analysis and correlation with S100B protein and cranial CT scan performed at hospital admission. *Injury*. 2008;39(5):604-11. doi: 10.1016/j.injury.2007.11.008.
24. Godefroy O. Frontal syndrome and disorders of executive functions. *J Neurol*. 2003;250(1):1-6.
25. Kraus MF, Susmaras T, Caughlin BP, Walker CJ, Sweeney JA, Little DM. White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Brain*. 2007;130(10):2508-19.
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Report to Congress on mild traumatic brain injury in the United States: steps to prevent a serious public health problem* [on-line]. Atlanta: CDC; 2003 [citado em 2 fev. 2018]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/pdf/mtbireport-a.pdf>
27. Willemse-van Son AH, Ribbers GM, Verhagen AP, Stam HJ. Prognostic factors of long-term functioning and productivity after traumatic brain injury: a systematic review of prospective cohort studies. *Clin Rehabil*. 2007;21(11):1024–1037.
28. Emanuelson I, Andersson Holmkvist E, Björklund R, Stålhammar D. Quality of life and post-concussion symptoms in adults after mild traumatic brain injury: a population-based study in western Sweden. *Acta Neurol Scand*. 2003;108(5):332-38.
29. Little DM, Kraus MF, Joseph J, Geary EK, Susmaras T, Zhou XJ, et al. Thalamic integrity underlies executive dysfunction in traumatic brain injury. *Neurology*. 2010;74(7):558-64.
30. Salmond CH, Menon DK, Chatfield DA, Williams GB, Pena A, Sahakian BJ, et al. Diffusion tensor imaging in chronic head injury survivors:

- correlations with learning and memory indices. *Neuroimage*. 2006;29(1):117-24.
31. Dermitas-Tatlidede A, Vahabzadeh-Hagh AM, Bernabeu M, Tormos JM, Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation in traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2010;27(4):274-92.
 32. Castel-Lacanal E, Tarri M, Loubinoux I, Gasq D, de Boissezon X, Marque P, et al. Transcranial magnetic stimulation in brain injury. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2014;33(2):83-7.
 33. Wank JY, Bakhadirov K, Devous Sr MD, Abdi H, McColl R, Moore C. Diffusion tensor tractography of traumatic diffuse axonal injury. *Arch Neurol*. 2008;65(5):619-26. doi: 10.1001/archneur.65.5.619.
 34. Pascual-Leone A, Tormos JM, Julian K, Tarazona F, Canete C, Catala MD. Study and modulation of human cortex excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*. 1998;15(4):333-43.
 35. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985; 1(8437):1106–1107.
 36. Fregni F, Boggio OS, Brunoni AR. *Neuromodulação terapêutica: princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia*. São Paulo: Sarvier; 2012.
 37. Holtzheimer PE, McDonald WM. *A clinical guide to transcranial magnetic stimulation*. New York: Oxford University Press; 2014.
 38. Huerta PT, Volpe BT. Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations. *J Neuroeng Rehabil*. 2009;6:7.
 39. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(5):858-82.
 40. Araújo H, Iglesias R, Correia G, Fernandes D, Galhardoni R, Marcolin MA, et al. Estimulação magnética transcraniana e aplicabilidade clínica: perspectivas na conduta terapêutica neuropsiquiátrica. *Rev Med*. 2011;90(1):3-14.
 41. Ciampi de Andrade D. *Contribuição ao uso da estimulação magnética transcraniana no tratamento da dor* [tese livre-docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

42. Rothwell JC, Hallett M, Berardelli A, Eisen A, Rossini P, Paulus W. Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The international federation of clinical neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999;52:97-103.
43. Chen R, Cros D, Curra A, Di Lazzaro V, Lefaucheur JP, Magistris MR, et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of the IFCN committee. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(3):504-532.
44. Wassermann EM, Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Toro C, Cohen LG, Hallett M. Topography of the inhibitory and excitatory responses to transcranial magnetic stimulation in a hand muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1993;89(6):424-433.
45. Wassermann EM. Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. *Clin Neurophysiol.* 2002;113(7):1165-1171.
46. Chen R. Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res.* 2004;154(1):1-10.
47. Bashir S, Mizrahi I, Weaver K, Fregni F, Pascual-Leone A. Assessment and modulation of neural plasticity in rehabilitation with transcranial magnetic stimulation. *PM R.* 2010;2(12 Suppl 2):S253–S268.
48. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol.* 1993;471:501-519.
49. Krnjevic K, Randic M, Straughan DW. An inhibitory process in the cerebral cortex. *J Physiol.* 1966;184(1):16-48.
50. Krnjevic K, Randic M, Straughan DW. Nature of a cortical inhibitory process. *J Physiol.* 1966;184(1):49-77.
51. Krnjevic K, Randic M, Straughan DW. Pharmacology of cortical inhibition. *J Physiol.* 1966;184(1):78-105.
52. Cantu D, Walker K, Andresen L, Taylor-Weiner A, Hampton D, Tesco G, et al. Traumatic brain injury increases cortical glutamate network activity by compromising GABAergic control. *Cereb Cortex.* 2015;25(8):2306-20. doi: 10.1093/cercor/bhu041.

53. Croarkin PE, Nakonezny PA, Husain MM, Melton T, Buyukdura JS, Kennard BD. Evidence for increased glutamatergic cortical facilitation in children and adolescents with major depressive disorder. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(3):291-9.
54. Mhalla A, de Andrade DC, Baudic S, Perrot S, Bouhassira D. Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain*. 2010;149(3):495-500. doi: 10.1016/j.pain.2010.03.009.
55. Powers KC, Cinelli ME, Kalmar JM, Cortical hypoexcitability persists beyond the symptomatic phase of a concussion. *Brain Inj*. 2014;28(4):465-71. doi: 10.3109/02699052.2014.888759.
56. Liuzzi G, Horniss V, Lechner P, Hoppe J, Heise K, Zimmerman M, et al. Development of movement-related intracortical inhibition in acute to chronic subcortical stroke. *Neurology*. 2014;82(3):198-205.
57. Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci*. 2007;25(2):123–129.
58. Stern WM, Tormos JM, Press DZ, Pearlman C, Pascual-Leone A. Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19(2):179–186.
59. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg K, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2007;62(11):1208–1216.
60. Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, Hussain MM, Lisanby SH, Rado JT, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(2):222–232.

61. George MS, Lisanby SH, Avery D et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(5):507–516.
62. Oliveri M, Bisiach E, Brighina F, Piazza A, La Bua V, Buffa D, et al. rTMS of the unaffected hemisphere transiently reduces contralesional visuospatial hemineglect. *Neurology*. 2001;57(7):1338–1340.
63. Brighina F, Bisiach E, Oliveri M, Piazza A, La Bua V, Daniele O, et al. 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere ameliorates contralesional visuospatial neglect in humans. *Neurosci Lett*. 2003;336(2):131–133.
64. Monti A, Cogiamanian F, Marceglia S, Ferrucci R, Mameli F, Mrakic-Sposta S, et al. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):451–453.
65. Martin PI, Naeser MA, Theoret H, Tormos JM, Nicholas M, Kurland J, et al. Transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for aphasia. *Semin Speech Lang*. 2004;25(2):181–191.
66. Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, Barker EH, Seekins H, Kobayashi M, et al. Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: an open-protocol study. *Brain Lang*. 2005;93(1):95–105.
67. Fecteau S, Knoch D, Fregni F, Sultani N, Boggio P, Pascual-Leone A. Diminishing risk-taking behavior by modulating activity in the prefrontal cortex: a direct current stimulation study. *J Neurosci*. 2007;27(46):12500–12505.
68. Knoch D, Gianotti LR, Pascual-Leone A, Treyer V, Regard M, Hohmann M, et al. Disruption of right prefrontal cortex by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation induces risk-taking behavior. *J Neurosci*. 2006;26(24):6469–6472.
69. Valero-Cabré A, Pascual-Leone A. Impact of TMS on the primary motor cortex and associated spinal systems. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 2005;24(1):29–35.
70. Valero-Cabré A, Payne BR, Pascual-Leone A. Opposite impact on 14C-2-deoxyglucose brain metabolism following patterns of high and low

- frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in the posterior parietal cortex. *Exp Brain Res*. 2007;176(4):603–615.
71. Mori F, Codeca C, Kusayanagi H, Monteleone F, Boffa L, Rimano A, et al. Effects of intermittent theta burst stimulation on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2010;17(2):295–300.
 72. Mori F, Koch G, Foti C, Bernardi G, Centonze D. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of spasticity. *Prog Brain Res*. 2009;175:429–439.
 73. Centonze D, Koch G, Versace V, Mori F, Rossi S, Brusa L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;68(13):1045–1050.
 74. Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurol*. 2007;6(2):188–191.
 75. Galhardoni R, Correia GS, Araujo H, Yeng LT, Fernandes DT, Kaziyama HH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic pain: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(4 Suppl):S156-172. doi: 10.1016/j.apmr.2014.11.010.
 76. Ricci R, Ramsey D, Johnson K, Borckardt JJ, Vallejo M, Roberts DR, et al. A pilot feasibility study of daily rTMS to modify corticospinal excitability during lower limb immobilization. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(5):1127–1134.
 77. Miller NR, Yassen AL, Maynard LF, Chou LS, Howell DR, Christie AD. Acute and longitudinal changes in motor cortex function following mild traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2014;28(10):1270-6.
 78. The Joanna Briggs Institute. *The Joanna Briggs Institute reviewers' manual 2015: methodology for JBI scoping reviews* [on-line]. University of Adelaide: The Joanna Briggs Institute, 2015 [citado em 2 fev. 2018]. Disponível em: http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/Reviewers-Manual_Methodology-for-JBI-Scoping-Reviews_2015_v1.pdf
 79. Seeger TA, Kirton A, Esser MJ, Gallagher C, Dunn J, Zewdie E, et al. Cortical excitability after pediatric mild traumatic brain injury. *Brain Stimul*. 2017;10(2):305-14. doi: 10.1016/j.brs.2016.11.011.

80. Davidson TW, Tremblay F. Evidence of alterations in transcallosal motor inhibition as a possible long-term consequence of concussions in sports: A transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(10):3364-75. doi: 10.1016/j.clinph.2016.07.012.
81. Matsumoto-Miyazaki J, Asano Y, Yonezawa S, Nomura Y, Ikegame Y, Aki T, et al. Acupuncture Increases the Excitability of the Cortico-Spinal System in Patients with Chronic Disorders of Consciousness Following Traumatic Brain Injury. *J Altern Complement Med.* 2016;22(11):887-94.
82. Fecteau S, Dickler M, Pelayo R, Kumru H, Bernabeu M, Opisso Salleras E, et al. Cortical excitability during passive action observation in hospitalized adults with subacute moderate to severe traumatic brain injury: A preliminary TMS study. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015;29(6):548-56. doi: 10.1177/1545968314558603.
83. Tremblay S, Vernet M, Bashir S, Pascual-Leone A, Théoret H. Theta burst stimulation to characterize changes in brain plasticity following mild traumatic brain injury: A proof-of-principle study. *Restor Neurol Neurosci.* 2015;33(5):611-20. doi: 10.3233/RNN-140459.
84. Pearce AJ, Hoy K, Rogers MA, Corp DT, Maller JJ, Drury HG, et al. The long-term effects of sports concussion on retired Australian football players: A study using transcranial magnetic stimulation. *J Neurotrauma.* 2014, 31(13):1139-45. doi: 10.1089/neu.2013.3219.
85. Powers KC, Cinelli ME, Kalmar JM. Cortical hypoexcitability persists beyond the symptomatic phase of a concussion. *Brain Inj.* 2014;28(4):465-71. doi: 10.3109/02699052.2014.888759.
86. Lapitskaya N, Moerk SK, Gosseries O, Nielsen JF, de Noordhout AM. Corticospinal excitability in patients with anoxic, traumatic, and non-traumatic diffuse brain injury. *Brain Stimul.* 2013;6(2):130-7. doi: 10.1016/j.brs.2012.03.010.
87. Pistoia F, Sacco S, Carolei A, Sara M. Corticomotor facilitation in vegetative state: results of a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94(8):1599-606. doi: 10.1016/j.apmr.2013.01.019.
88. Bagnato S, Boccagni C, Sant'Angelo A, Prestandrea C, Rizzo S, Galardi G. Patients in a vegetative state following traumatic brain injury display a

- reduced intracortical modulation. *Clin Neurophysiol.* 2012;123(10):1937-41. doi: 10.1016/j.clinph.2012.03.014.
89. De Beaumont L, Tremblay S, Poirier J, Lassonde M, Theoret H. Altered bidirectional plasticity and reduced implicit motor learning in concussed athletes. *Cereb Cortex.* 2012;22(1):112-21. doi: 10.1093/cercor/bhr096.
 90. Kawasaki Y, Fujiki M, Ooba H, Sugita K, Hikawa T, Abe T, et al. Short latency afferent inhibition associated with cortical compression and memory impairment in patients with chronic subdural hematoma. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012;114(7):976-80. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.02.037.
 91. Tallus J, Lioumis P, Hamalainen H, Kahkonen S, Tenovuo O. Long-lasting TMS motor threshold elevation in mild traumatic brain injury. *Acta Neurol Scand.* 2012;126(3):178-82. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01623.x.
 92. Nardone R, Bergmann J, Kunz A, Caleri F, Seidl M, Tezzon F, et al. Cortical excitability changes in patients with sleep-wake disturbances after traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2011;28(7):1165-71. doi: 10.1089/neu.2010.1748.
 93. Tremblay S, De Beaumont L, Lassonde M, Theoret H. Evidence for the specificity of intracortical inhibitory dysfunction in asymptomatic concussed athletes. *J Neurotrauma.* 2011;28(4):493-502. doi: 10.1089/neu.2010.1615.
 94. Bernabeu M, Dermitas-Tatlidede A, Pisso E, Lopez R, Tormos JM, Pascual-Leone A. Abnormal corticospinal excitability in traumatic diffuse axonal brain injury. *J Neurotrauma.* 2009;26(12):2185-93.
 95. De Beaumont L, Theoret H, Mongeon D, Messier J, Leclerc S, Tremblay S, et al. Brain function decline in healthy retired athletes who sustained their last sports concussion in early adulthood. *Brain.* 2009; 132(3):695-708. doi: 10.1093/brain/awn347.
 96. De Beaumont L, Lassonde M, Leclerc S, Theoret H. Long-term and cumulative effects of sports concussion on motor cortex inhibition. *Neurosurgery.* 2007;61(2):329-36, discussion 336-7.

97. Takeuchi N, Ikoma K, Chuma T, Matsuo Y. Measurement of transcallosal inhibition in traumatic brain injury by transcranial magnetic stimulation. *Brain Inj.* 2006;20(9):991-6.
98. Jang SH, Cho SH, Kim YH, You SH, Kim SH, Kim O, et al. Motor recovery mechanism of diffuse axonal injury: A combined study of transcranial magnetic stimulation and functional MRI. *Restor Neurol Neurosci.* 2005;23(1):51-6.
99. Crossley M, Shiel A, Wilson B, Coleman MR, Gelling L, Fryer T, et al. Monitoring emergence from coma following severe brain injury in an octogenarian using behavioural indicators, electrophysiological measures and metabolic studies: a demonstration of the potential for good recovery in older adults. *Brain Inj.* 2005;19(9):729-37.
100. Chistyakov AV, Soustiel JF, Hafner H, Trubnik M, Levy G, Feinsod M. Excitatory and inhibitory corticospinal responses to transcranial magnetic stimulation in patients with minor to moderate head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(5):580-7.
101. American College of Surgeons. *ATLS – Advanced trauma life support: student manual.* 9th ed. Chicago (IL): American College of Surgeons; 2012.
102. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet.* 1974;2(7872):81-4.
103. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998;108(1):1–16.
104. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. An update report from an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(6):1071-1107.

105. Arfanakis K, Haughton VM, Carew JD, Rogers BP, Dempsey RJ, Meyerand ME. Diffusion tensor MR imaging in diffuse axonal injury. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(5):794-802.
106. Ashikaga R, Araki Y, Ishida O. MRI of head injury using FLAIR. *Neuroradiology*. 1997;39(4):239-242.
107. Hagen C, Malkmus D, Durham P. *Rancho Los Amigos levels of cognitive functioning scale*. Downey: Professional Staff Association; 1972.
108. Cueva AS, Galhardoni R, Cury RG, Parravano DC, Correa G, Araujo H, et al. Normative data of cortical excitability measurements obtained by transcranial magnetic stimulation in healthy subjects. *Neurophysiol Clin*. 2016;46(1):43-51. doi: 10.1016/j.neucli.2015.12.003.
109. Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their uses. *J Neurotrauma*. 1998;15(8):573-85.
110. Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck depression inventory and the state-trait anxiety inventory in brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res*. 1996;29(4):453-7.
111. Spielberg CD, Gorsuch RL, Lushene R. *Test manual for the state-trait anxiety inventory*. Palo Alto: Consulting Pshychologist Press; 1960.
112. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
113. Miotto EC, Campanholo KR, Rodrigues MM, Serrao VT, Lucia M, Scaff M. Hopkins verbal learning test-revised and brief visuopatial memory test-revised: preliminary normative data for the brazilian population. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(12):962-5.
114. Campanholo KR, Romao MA, Machado MAR, Serrao VT, Coutinho DGC, Benute GRG, et al. Performance of an adult brazilian sample on trail making test and stroop test. *Dement Neuropsychol*. 2014;8(1):26-31.
115. Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale – third edition (WAIS-III)*. New York: Psychological Corporation; 1997.
116. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary*. New York: Oxford University Press; 2006.

117. Tiffin J. *Purdue pegboard: examiner manual*. Chicago: Science Research Associates; 1968.
118. Klem GH, Luders HO, Jasper HH, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation: the international federation of clinical neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1999;52(Suppl):3-6.
119. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;91(2):79-92.
120. Lefaucheur JP. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation in pain relief. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(5):799-808.
121. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med*. 2007;4(10):e296. doi: 10.1371/journal.pmed.0040296.
122. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2007;4(10):e297. doi: 10.1371/journal.pmed0040297.
123. Abruzzese G, Trompetto C. Clinical and research methods for evaluating cortical excitability. *J Clin Neurophysiol*. 2002;19(4):307-21.
124. Zaninotto AL, Vincentini JE, Solla DJ, Silva TT, Guirado VM, Feltrin F, et al. Visuospatial memory improvement in patients with diffuse axonal injury (DAI): a 1-year follow-up study. *Acta Neuropsychiatr*. 2017;29(1):35–42. doi:10.1017/neu.2016.29.
125. Vieira RC, Paiva WS, de Oliveira DV, Teixeira MJ, de Andrade AF, de Sousa RM. Diffuse axonal injury: epidemiology, outcome and associated risk factors. *Front Neurol*. 2016;7:178. doi:10.3389/fneur.2016.00178
126. Katz DI, White DK, Alexander MP, Klein RB. Recovery of ambulation after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85(6):865-9.

127. Machado A, Haertel LM. *Neuroanatomia funcional*. 3 ed. São Paulo: Atheneu; 2014.
128. Huettel SA. Event-related fMRI in cognition. *Neuroimage*. 2012;62(2):1152-6. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.113.
129. Dwason B, Trapp RG. *Basic & Clinical Biostatistics*. New York: McGraw-Hill; 2004.
130. Glantz SA. *Primer of Biostatistics*. New York: McGraw-Hill; 2012.
131. Almeida-Suhett CP, Prager EM, Pidoplichko V, Figueiredo TH, Marini AM, Li Z, et al. Reduced GABAergic inhibition in the basolateral amygdala and the development of anxiety-like behaviors after mild traumatic brain injury. *PLoS One*. 2014;9(7):e102627. doi: 10.1371/journal.pone.0102627.

9 APÊNDICES

Apêndice A – Parecer consubstanciado da Comissão de Ética para análise de Projetos de Pesquisa – CAPPEQ – HCFMUSP.

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

PROJETO DE PESQUISA

Título: AVALIAÇÃO DA EXCITABILIDADE CORTICAL EM PACIENTES COM LESÃO AXONIAL DIFUSA TARDIA.

Pesquisador Responsável: Wellingson Silva Paiva

Versão: 1

Pesquisador Executante: Cintya Yukie Hayashi

CAAE: 32495414.2.0000.0068

Co-autores: André Russolky Brunoni, Ana Luiza Zaninotto, Iuri Santana Neville, Simone Alves

El Hajj, Almir Ferreira de Andrade, Manoel Jacobsen Teixeira

Finalidade Acadêmica: Mestrado

Orientador: Wellingson Silva Paiva

Instituição: HCFMUSP

Departamento: NEUROLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 12311

Número do Parecer: 707.642

Data da Relatoria: 02/07/2014

Apresentação do Projeto: O traumatismo cranioencefálico (TCE) continua sendo um problema de saúde mundial, exercendo grande impacto socioeconômico em todo o mundo. Apesar dos esforços intensivos para definir os resultados funcionais tardios já no início do tratamento do TCE, não há informações sobre as alterações neurofisiológicas tardias em quadro específico de lesão axonal difusa. Uma das razões é o desafio de avaliar o comportamento da plasticidade cortical após a lesão cerebral. Neste contexto, o uso de avaliação da excitabilidade cortical pode ser uma alternativa não invasiva de avaliação neurofisiológica. Neste trabalho tem-se o objetivo de avaliar os aspectos de excitabilidade cortical em pacientes com lesão axonal difusa pós-traumatismo cranioencefálico. Serão incluídos no estudo doentes vítimas de TCE com diagnóstico de LAD estabelecido através da história clínica (perda de consciência por mais de 6 horas após o traumatismo) e tomografia de crânio com achados típicos. Trinta pacientes entre 18 e 60 anos, de ambos os sexos, que apresentarem os critérios de inclusão serão estudados. A avaliação de excitabilidade será realizada em sessão única. A inibição intracortical de curta duração e a facilitação intra-cortical serão avaliadas com pulso-pareado. Estes parâmetros serão estudados para definir as modificações do padrão de resposta neurofisiológica nos pacientes com traumatismo cranioencefálico tardio.

Objetivo da Pesquisa: **Objetivo Primário:** Avaliar os aspectos de excitabilidade cortical em pacientes com lesão axonal difusa pós-traumatismo cranioencefálico. **Objetivo Secundário:** Avaliação da inibição neuronal de baixa latência do córtex motor primário. Avaliar o efeito que sessões de estimulação magnética repetitiva (10 sessões) têm sobre a excitabilidade cortical em pacientes com lesão cerebral traumática há mais de um ano.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: **Riscos:** Não há efeitos colaterais descritos para aferição de excitabilidade cortical. Uma preocupação se refere aos pacientes com falhas ósseas ou submetidos a uma craniotomia. A condutância das estruturas estaria modificada, bem como os efeitos corticais induzidos pela estimulação. Assim os pacientes com falhas ósseas ou

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

(continua)

(continuação)

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

craniotomias prévias serão excluídos do estudo. Benefícios: O conhecimento de aspectos fisiológicos do córtex motor poderá trazer benefícios futuros para outros pacientes. Não há benefício aos pacientes em investigação.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Boa pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Todos apresentados.

Recomendações: Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Não apresenta pendências.

Situação do Parecer: Aprovado.

Necessita Apreciação da CONEP: Não.

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

São Paulo, 04 de Julho de 2014

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

(conclusão)

Apêndice B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

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

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “AVALIAÇÃO DA EXCITABILIDADE CORTICAL EM PACIENTES COM LESÃO AXONIAL DIFUSA TARDIA”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Wellingson Silva Paiva

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

UNIDADE DO HCFMUSP: DIVISÃO DE NEUROCIRURGIA

PESQUISADOR EXECUTANTE: Cintya Yukie Hayashi

CARGO/FUNÇÃO: Enfermeira / INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 325.389 COREN-SP

UNIDADE DO HCFMUSP: DIVISÃO DE NEUROCIRURGIA

(continua)

(continuação)

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

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

3. DURAÇÃO DA PESQUISA:

Este estudo prevê a realização de uma aferição de excitabilidade cortical (sessão única). No entanto, os pacientes que concordarem em participar desta pesquisa devem necessariamente comparecer às consultas de acompanhamento clínico.

Descrição do Estudo:

A avaliação de excitabilidade cortical vem sendo utilizada como uma nova ferramenta de medida neurofisiológica de pacientes com lesão neurológica. Participarão do estudo aproximadamente trinta pacientes entre 18 e 60 anos, de ambos os sexos. Será realizada uma aferição neurofisiológica nos pacientes deste estudo, para avaliar o funcionamento cortical do cérebro.

Procedimento do Estudo:

Após entender e concordar em participar, serão realizados procedimentos rotineiros para verificar se você atende aos critérios para ser incluído no estudo.

As avaliações específicas para esse estudo são:

- Consulta com neurocirurgião que anotarà o histórico de sua doença e realizará um exame clínico e neurológico.
- Avaliação neuropsicológica
- Avaliação de excitabilidade cortical

PROTOCOLO DE TRATAMENTO

Você será solicitado a comparecer ao hospital no dia indicado pelo médico para realização do exame. Além das consultas de acompanhamento no período mínimo de 3 meses, conforme a rotina já adotada neste hospital.

PROCEDIMENTOS ADOTADOS EXCLUSIVAMENTE PARA O ESTUDO

Concordando em participar do estudo, você será convocado para comparecer ao Hospital das Clínicas. Você realizará 1 sessão de exame com duração de 1 hora. O seu acompanhamento e cuidados durante e após a sessão ocorrerá de forma similar ao atendimento dos pacientes que realizam o acompanhamento convencional.

(continua)

(continuação)

Visitas de acompanhamento do tratamento

Você será solicitado a retornar para consultas de acompanhamento no período pós-exame da pesquisa mensalmente ou conforme a necessidade, segundo a orientação dos médicos que lhe atendem.

Riscos Potenciais, Efeitos Colaterais e Desconforto:

Desconfortos e riscos especificamente relacionados a este estudo:

Colocação de touca de tecido na cabeça para mapeamento magnético, que não traz dor, porém pode haver algum desconforto.

Dor de cabeça é uma condição rara, mas possível durante o exame da pesquisa.

Sensação de contração muscular nos membros durante o exame da pesquisa.

Riscos desconhecidos que possivelmente podem estar associados a este exame, mas não foram ainda observados. No entanto, estudos prévios semelhantes em animais e em humanos não mostraram riscos até agora.

Benefícios

Não há benefício pessoal direto, as informações obtidas neste estudo poderão beneficiar, no futuro, outros pacientes vítimas de traumatismo craniano.

Novas informações:

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

Compensação:

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

(continua)

(continuação)

Custos:

Os custos referentes ao deslocamento não serão cobertos, não havendo ajuda de custo para esta finalidade.

Garantia de acesso:

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

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

Direito de confidencialidade

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

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

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

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

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

(continua)

(continuação)

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Avaliação da excitabilidade cortical em pacientes com lesão axonal difusa tardia."

Eu discuti com o Dr. Wellington Silva Paiva ou enfermeira Cintya Hayashi sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

(para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.)

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

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

(conclusão)

Apêndice C – Instrumento de coleta de dados da avaliação de excitabilidade cortical.

Protocolo LAD x EMT

Nº _____

EXCITABILIDADE CORTICAL

Nome: _____

Data: _____

Hemisfério: Direito ()

Esquerdo ()

MEDIDAS	VALORES	MÉDIA DA AMPLITUDE DA PEM
Limiar motor de repouso	_____ % da estimulação máxima da máquina	
Amplitude da PEM a 120%	120% do LM: _____	_____ μV
Amplitude da PEM a 140%	140% do LM: _____	_____ μV

PULSOS PAREADOS (Intervalos)	Condicionamento a 80% _____
	Teste a 120% _____
02 mseg	_____ μV
15 mseg	_____ μV
10 mseg	_____ μV
04 mseg	_____ μV