

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ANNE MICHELLI GOMES GONÇALVES FONTES

**Efeito da terapia combinada de realidade virtual e estimulação
transcraniana em crianças e adolescentes com paralisia cerebral:
influência no sistema nervoso autônomo**

São Paulo

2023

ANNE MICHELLI GOMES GONÇALVES FONTES

**Efeito da terapia combinada de realidade virtual e estimulação
transcraniana em crianças e adolescentes com paralisia cerebral:
influência no sistema nervoso autônomo**

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

Programa de Ciências da Reabilitação

Orientador: Prof. Dr. Carlos Bandeira de Mello
Monteiro

São Paulo

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Fontes, Anne Michelli Gomes Gonçalves
Efeito da terapia combinada de realidade virtual
e estimulação transcraniana em crianças e
adolescentes com paralisia cerebral : influência no
sistema nervoso autônomo / Anne Michelli Gomes
Gonçalves Fontes. -- São Paulo, 2023.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências da Reabilitação.
Orientador: Carlos Bandeira de Mello Monteiro.

Descritores: 1.Paralisia cerebral 2.Realidade
virtual 3.Estimulação transcraniana por corrente
contínua 4.Sistema nervoso autônomo 5.Reabilitação
6.Atividade motora

USP/FM/DBD-298/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico este trabalho à minha família, pelo amor, dedicação, apoio, valores e carinho incondicional em todos os momentos ao longo desta jornada. Vocês são meus exemplos de superação e persistência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela minha vida, por guiar meus passos e me abençoar todos os dias.

Agradeço a minha família, em especial a minha mãe, irmão, madrinha, padrinho, tio Betinho, vó Maria José e vô Carlos Roberto (in memoriam), pelo carinho, dedicação, paciência e incentivo durante todo o percurso. Vocês são minha base e meus exemplos de fé, persistência, amor e coragem.

Agradeço ao meu orientador, Professor Dr. Carlos Bandeira de Mello Monteiro, pela oportunidade, confiança, apoio, orientação e por tornar essa etapa da minha vida possível.

Agradeço a todos os meus amigos pelos conselhos, companheirismo, apoio e carinho, e por todos do grupo PATER, em especial a Ibis e Talita, pela amizade, paciência, incentivo e auxílio em todas as etapas deste trabalho.

A todos os voluntários e famílias que se disponibilizaram a participar deste estudo e aos meus pacientes que me ensinam diariamente o verdadeiro valor da vida.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

“O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada.
Caminhando e semeando, no fim, terás o que colher.”

Cora Coralina

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

Referências: Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver)/Sistema Integrado de Bibliotecas da USP; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro... [et al.]. --3.ed. rev. ampl. mod. -- São Paulo: SIBi/USP, 2016. 100p.: il. -- (Cadernos de estudos; 9).

RESUMO

Fontes AMGG. Efeito da terapia combinada de realidade virtual e estimulação transcraniana em crianças e adolescentes com paralisia cerebral: influência no sistema nervoso autônomo [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: Pessoas com Paralisia Cerebral (PC) apresentam diversas desordens motoras e autonômicas que prejudicam o desempenho funcional, sendo assim inseridas em diferentes programas para melhora da qualidade de vida e das habilidades essenciais. Assim o uso de terapias combinadas como intervenção é uma possibilidade crescente por potencializar os efeitos clínicos e possibilitar resultados mais efetivos e duradouros. Atualmente, o uso combinado de estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) e realidade virtual (RV) tem sido adotado para melhorar a funcionalidade em diferentes condições neurológicas.

Objetivo: Verificar o efeito da terapia combinada de realidade virtual (RV) e estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em crianças e adolescentes com paralisia cerebral.

Método: Participaram do estudo crianças e adolescentes com diagnóstico de PC com idade entre 4 e 15 anos, alocados em dois grupos: G1 (ETCC ativa + RV) e G2 (ETCC *sham* + RV), no qual realizaram um protocolo de 20 sessões com utilização de *washout* e inversão de grupos para ambos os grupos. O protocolo foi composto pela aplicação de ETCC (ativa ou *sham*) simultaneamente a RV, no qual foi realizado a captação da VFC antes (10 minutos), durante (20 minutos) e após a intervenção (10 minutos). Para efeitos de longo-prazo, as avaliações foram realizadas antes do protocolo, durante e após (*follow-up*).

Resultados: 27 participantes com $9,33 \pm 4,06$ anos concluíram o protocolo (G1: n=15; G2: n=12). Para os índices de VFC, observou-se efeito significativo para o fator Dias (SDNN: $p = 0,029$; rMSSD: $p = 0,001$; pNN50: $p = 0,001$; SD1: $p = 0,001$), no qual houve um aumento da variabilidade global e parassimpática no grupo G1 e uma redução no grupo G2. Não houve significância estatística para os demais fatores (Grupo e Momentos) e na interação entre eles (Grupo *vs.* Momento, Grupo *vs.* Dias, Grupo *vs.* Momento *vs.* Dias).

Conclusão: Nossos resultados mostraram que a terapia combinada de ETCC e RV promoveu um aumento da VFC no grupo ETCC ativo + RV (G1) e uma redução no grupo ETCC *sham* + RV (G2), mantendo os resultados após um mês da intervenção.

Palavras-chave: Paralisia cerebral. Realidade virtual. Estimulação transcraniana por corrente contínua. Sistema nervoso autônomo. Reabilitação. Atividade motora.

ABSTRACT

Fontes AMGG. Effect of combined therapy of virtual reality and transcranial stimulation in children and adolescents with cerebral palsy: influence on the autonomic nervous system [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Introduction: People with Cerebral Palsy (CP) have several motor and autonomic disorders that impair functional performance, thus being included in different programs to improve quality of life and essential skills. Thus, the use of combined therapies as an intervention is a growing possibility for potentiating the clinical effects and enabling more effective and lasting results. Currently, the combined use of transcranial direct current stimulation (tDCS) and virtual reality (VR) has been adopted to improve functionality in different neurological conditions. **Objective:** To verify the effect of combined virtual reality (VR) and transcranial direct current stimulation (tDCS) therapy on heart rate variability (HRV) in children and adolescents with cerebral palsy. **Method:** The study included children and adolescents diagnosed with CP aged between 4 and 15 years, divided into two groups: G1 (active tDCS + VR) and G2 (sham tDCS + VR), in which they underwent a protocol of 20 sessions with use of washout and inversion of groups for both groups. The protocol consisted of applying tDCS (active or sham) simultaneously to VR, in which HRV was captured before (10 minutes), during (20 minutes) and after the intervention (10 minutes). For long-term effects, assessments were performed before the protocol, during and after (follow-up). **Results:** 27 participants aged 9.33 ± 4.06 years completed the protocol (G1: n=15; G2: n=12). For the HRV indices, a significant effect was observed for the Days factor (SDNN: $p = 0.029$; rMSSD: $p = 0.001$; pNN50: $p = 0.001$; SD1: $p = 0.001$), in which there was an increase of global variability and parasympathetic activity in the G1 group and a reduction in the G2 group. There was no statistical significance for the other factors (Group and Moments) and the interaction between them (Group vs. Moment, Group vs. Days, Group vs. Moment vs. Days). **Conclusions:** Our results showed that the combined therapy of tDCS and VR promoted an increase in HRV in the active tDCS + VR group (G1) and a reduction in the sham tDCS + VR group (G2), maintaining the results after one month of the intervention.

Keywords: Cerebral palsy. Virtual reality. Transcranial direct current stimulation. Autonomic nervous system. Rehabilitation. Motor activity.

LISTAS DE SIGLAS

A1	Primeira sessão
A2	Quinta sessão
A3	Décima sessão
A4	Quinze sessões após a última intervenção
A5	Décima primeira sessão
A6	Décima quinta sessão
A7	Vigésima sessão
A8	Quinze sessões após a última intervenção
A9	Trinta sessões após a última intervenção
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
EEG	Eletroencefalograma
ETCC	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
FC	Frequência Cardíaca
G1	Grupo 1 (ETCC ativo +RV)
G2	Grupo 2 (ETCC <i>sham</i> + RV)
GMFCS	Sistema de Classificação da Função Motora Grossa
IMC	Índice de Massa Corporal
Kg	Quilogramas
M	Metros
Ms	Milissegundos
mA	Miliampere
MACS	Sistema de Classificação da Habilidade Manual
M1	Córtex Motor primário
MH	MoveHero
ML	MoveLetrando
PA	Pressão Arterial
PC	Paralisia Cerebral
pNN50	Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms

rMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes
Rec	Recuperação
Rep	Repouso
RV	Realidade Virtual
RR	Período entre duas ondas R no eletrocardiograma
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos RR normais registrados em um intervalo de tempo
SD1	Desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca

LISTAS DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1. Desenho do estudo	22
Figura 2. Acessórios e montagem da ETCC	24
Figura 3. Representação do software MoveHero realizado durante a ETCC	26
Figura 4. Representação do software <i>MoveLetrando</i> realizado durante a ETCC	27
Tabela 1. Comparação das variáveis de caracterização entre os grupos	29
Tabela 2. Comparação dos índices da VFC entre os grupos	30
Figura 5. Valores médios e respectivos desvios padrão dos índices em repouso, ETCC + RV e recuperação	31
Figura 6. Valores médios e respectivos desvios padrão dos índices nos diferentes dias de protocolo	32
Figura 7. Valores médios e respectivos desvios padrão dos índices nos diferentes dias e momentos de protocolo	34
Figura 8. Valores médios e respectivos desvios padrão dos índices nos diferentes dias e momentos de protocolo	35

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVO	18
3. MÉTODO	19
3.1. Desenho e local do estudo	19
3.2. Participantes	19
3.2.1 <i>Crítérios de elegibilidade</i>	20
3.2.1.1 <i>Crítérios de inclusão</i>	20
3.2.1.2 <i>Crítérios de exclusão</i>	20
3.3 Procedimentos	20
3.3.1 <i>Sistemas de classificação para caracterização de grupos</i>	23
3.3.1.1 <i>Gross Motor Function Classification System (GMFCS)</i>	23
3.3.1.2 <i>Manual Ability Classification System (MACS)</i>	23
3.3.2 <i>Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC)</i>	24
3.3.3 <i>Treinamento com Realidade Virtual</i>	25
3.3.3.1 <i>MoveHero</i>	25
3.3.3.2 <i>MoveLetrando</i>	26
3.3.4 <i>Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)</i>	27
3.4 Análise estatística	28
4. RESULTADOS	29
4.1 Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)	29
4.1.1 <i>Comparação entre Grupos</i>	30
4.1.2 <i>Comparação entre Grupos e Momentos</i>	30
4.1.3 <i>Comparação entre Grupos e Dias</i>	31
4.1.4 <i>Comparação entre Grupos, Dias e Momentos</i>	33
5. DISCUSSÃO	36
5.1 Limitações	40
6. CONCLUSÃO	40
7. REFERÊNCIAS	41
8. ANEXO	49
8.1 ANEXO – Aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa	49
8.2 ANEXO – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)	53
8.3 ANEXO – Termo de assentimento livre e esclarecido (TALE)	57

1. INTRODUÇÃO

A Paralisia Cerebral (PC) é a deficiência física mais comum na infância e é definida como um grupo de desordens permanentes de movimento, tônus e postura, resultantes de uma lesão não progressiva no encéfalo na fase de crescimento estrutural e desenvolvimento funcional no período pré-natal até o período neonatal (Rosenbaum et al., 2006; Novak et al., 2020).

As desordens motoras são comumente associadas a alterações na sensibilidade, percepção corporal, cognição, comunicação e comportamento, além de complicações secundárias como epilepsia e distúrbios musculoesqueléticos, que afetam de forma variável as habilidades funcionais e resultam na incapacidade do indivíduo em manter sua postura e realizar determinados movimentos (Rosenbaum et al., 2006; Patel et al., 2020). Além disso, estudos apontam uma disfunção autonômica e alterações da frequência cardíaca (FC) em indivíduos com PC, levando a um risco aumentado de eventos cardíacos e agravando a qualidade de vida (Kholod et al., 2013).

Desse modo, para promover uma melhora funcional, pessoas com PC são inseridas em diferentes programas que têm por objetivo o desenvolvimento de habilidades motoras essenciais para a realização das funções diárias (Gabis et al., 2015), visando a melhora da qualidade de vida.

Nos últimos anos, a base de evidências para diferentes intervenções recomendadas à PC se expandiu rapidamente, proporcionando intervenções novas, seguras e eficazes (Novak et al., 2020). Assim na reabilitação específica são realizadas diferentes intervenções com objetivo de ganho de força e resistência muscular, amplitude de movimento articular, redução de contraturas articulares, melhora do equilíbrio, controle postural, marcha e transferências em geral, além de melhora no desempenho de tarefas específicas e diárias, gerando neuroplasticidade e melhora na função dos indivíduos (Patel et al., 2020; Novak et al., 2020).

Apesar das evidências apresentadas sobre os benefícios da reabilitação, pesquisas recentes incentivam a combinação de diferentes intervenções como uma opção mais adequada para a reabilitação, uma vez que a combinação de diferentes ferramentas terapêuticas deve ser estimulada para potencializar os efeitos clínicos e possibilitar resultados mais efetivos e duradouros (Novak et al., 2020).

Neste contexto, com a crescente acessibilidade e evolução da tecnologia, duas intervenções avançam no tratamento da Paralisia Cerebral: a Realidade Virtual (RV) e a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC).

A RV é um conceito relativamente recente baseado no uso de jogos e tarefas em ambientes virtuais para promover funções físicas e cognitivas em diferentes deficiências, no qual o usuário interage com o ambiente por meio de dispositivos remotos ou mais avançados (Hurkmans et al., 2010; Yanovich et al., 2015).

Esta divide-se em duas categorias: RV imersiva e não-imersiva. A RV imersiva está relacionada a sensação de fazer parte do ambiente, estimulando sentidos além do visual e auditivo através do uso de dispositivos interligados ao meio, como óculos 3D, capacetes e luvas especiais, excluindo visões e sons do ambiente real. Já a RV não imersiva não utiliza da sensação, apenas da visualização de imagem onde o usuário está conectado ao mundo virtual, através do uso de mouse, monitores e teclado, possibilitando visualizar o ambiente real (Yanovich et al., 2015).

Suas vantagens são inúmeras devido a boa aceitação, acessibilidade, segurança e eficiência (Yanovich et al., 2015), promovendo melhoras autonômicas (Alvarez et al., 2017), na função cognitiva (Georgiev et al., 2021) e motoras (Qian et al., 2020) em diferentes condições neurológicas (Masseti et al., 2018), incluindo pessoas com PC (Chen et al., 2018).

Por apresentar uma forma de diversão, a RV possibilita maior engajamento e interesse nas terapias e programas de reabilitação por conter diferentes representações visuais e auditivas que motivam o indivíduo e tornam a tarefa mais recompensadora e normalizadora, o que leva a maior inclusão e melhor participação (Lohse et al., 2013).

Ademais os movimentos realizados nos jogos virtuais são semelhantes aos realizados no dia-a-dia e possibilitam ao indivíduo espelhar e modular seus movimentos em tempo real, com um feedback imediato através da pontuação e registro, levando a maior engajamento e melhora funcional (Hurkmans et al., 2010).

Portanto esta terapia é muito utilizada devido a acessibilidade e eficiência, uma vez que pode ser realizada em ambiente domiciliar ou em diferentes ambientes, ser conduzida presencial ou online através do uso de diferentes dispositivos e plataformas, com supervisão remota dos profissionais, e incluir a interação com demais pessoas (Hurkmans et al., 2010), possibilitando maior participação do indivíduo e melhor aceitação.

Em relação a PC, diversas pesquisas apresentam efeitos significativamente positivos em relação ao equilíbrio e força (Liu et al., 2022), aprendizagem de habilidades motoras (Ren et al., 2019), desempenho na tarefa (Martins et al., 2019; Valenzuela et al., 2021; da Silva et al., 2021), marcha (Cortés-Pérez et al., 2022) e função cardiopulmonar (Moon et al., 2023), melhorando a capacidade de vida diária (Liu et al., 2022).

Já a ETCC é uma técnica neuromoduladora não invasiva que utiliza corrente elétrica contínua de baixa intensidade (1-2 mA) para modular o potencial de repouso de neurônios situados abaixo do local estimulado (Lefaucheur et al., 2017).

Esta possui polaridade e pode ser anódica ou catódica ou bilateral, de acordo com o tipo de eletrodo aplicado no alvo do córtex cerebral. A ETCC anódica é responsável por hipopolarizar/despolarizar a membrana axonal e, conseqüentemente, aumentar a excitabilidade cortical. A catódica, por sua vez, hiperpolariza a membrana, diminuindo a excitabilidade cortical. Já a ETCC bilateral aumenta a excitabilidade cortical e a atividade da área neural estimulada em determinado hemisfério cerebral e concomitantemente às diminui no hemisfério contralateral (Stagg & Nitsche, 2011; Thair et al., 2017).

O mecanismo de ação apresenta relação com as mudanças nas taxas de disparo neuronal espontâneo, plasticidade sináptica e não-sináptica, alterações na polarização de repouso dos neurônios, alterações nas concentrações iônicas e alterações no fluxo sanguíneo cerebral (Stagg & Nitsche, 2011), promovendo neuroplasticidade para áreas corticais criticamente envolvidas, propiciando benefícios funcionais e resultados mais duradouros que potencializam seu uso na neuroreabilitação (Fritsch et al., 2010).

Assim esta é uma técnica segura, acessível, eficiente e complementar que promove resultados positivos no tratamento de alterações neurológicas (Sánchez-Kuhn et al., 2017), especialmente quando associada a outras ferramentas terapêuticas (Duarte et al., 2018) e administrada em combinação com a reabilitação motora, promovendo um efeito aumentativo através do estímulo direcionado ao córtex (Saleem et al., 2019), com benefícios na função cognitiva (Kang et al., 2012), melhora na função sensório motora (Cortes et al., 2017) e modulação do controle autonômico cardíaco (Montenegro et al., 2011) em indivíduos com diferentes comprometimentos, incluindo pessoas com PC (Saleem et al., 2019).

Em relação a PC, estudos mostram efeitos positivos em relação a função de membros superiores (He et al., 2022), marcha (Grecco et al., 2014; Duarte et al., 2014), cognição (Ko et al., 2021), equilíbrio (Liu et al., 2022), entre outros (Sánchez-Kuhn et al., 2017).

Recentemente diversas pesquisas mostraram resultados terapêuticos promissores para o uso combinado de RV e ETCC (Teo et al., 2016; Lazzari et al., 2017; Massetti et al., 2017), no qual a aprendizagem facilitada através do treino com RV aumenta a motivação e pode levar a efeitos positivos exacerbados combinado com o uso de ETCC (Teo et al., 2016), constituindo uma forte terapia de neuroreabilitação.

Na PC, diferentes estudos apresentaram efeitos significativamente positivos com melhora na velocidade de oscilação corporal, função motora grossa, mobilidade e equilíbrio

(Grecco et al., 2015; Lazzari et al., 2017; Sánchez-Kuhn et al., 2017; Cassani et al., 2020). Além disso, Silva et al. (2020) publicaram um protocolo para investigar a eficácia do uso de ETCC durante a execução de uma tarefa de RV não imersiva na função motora do membro superior de indivíduos com PC e analisar a influência da combinação de RV e ETCC na função motora do membro superior por meio de diferentes avaliações funcionais, dentre elas a variabilidade da frequência cardíaca (VFC).

Entretanto, são escassos estudos sobre a influência da terapia combinada de ETCC e RV sobre o controle autonômico cardíaco (Keller-Ross et al., 2021).

Keller-Ross et al. (2021) em estudo investigaram a influência da ETCC combinada com treinamento bimanual na função cardiovascular em crianças com PC. Neste participaram 8 indivíduos com hemiparesia congênita com idade entre 7 a 19 anos, submetidos a um protocolo de 10 sessões semanais de ETCC catódica (M1, 1,5mA, 20 min) e treinamento bimanual de baixa intensidade (jogos de cartas), com avaliação da VFC e respostas cardiovasculares (FC e PA) pré e pós-intervenção. Entretanto, não foram observados efeitos agudos (diários) ou de longo prazo (após 10 dias) na função cardiovascular e autonômica em crianças/adolescentes com PC. Este foi o primeiro estudo a explorar os efeitos autonômicos e cardiovasculares de uma intervenção combinada de ETCC e terapia bimanual em crianças e adolescentes com PC devido a AVC perinatal, sugerindo posteriores estudos com maior amostra, uso da ETCC anódica, modulação de outras regiões cerebrais e análise dos parâmetros durante a intervenção.

Estudos mostram que crianças com PC apresentam alterações no controle autonômico cardíaco, com valores mais elevados de FC, VFC reduzida, atividade parassimpática atenuada e atividade simpática exacerbada em comparação com crianças com desenvolvimento típico (Amichai & Katz-Leurer, 2014; Duarte et al., 2017), indicando um desequilíbrio simpático-vagal (Amichai & Katz-Leurer, 2014).

Além destas alterações, sabe-se que crianças e adolescentes com PC apresentam respostas autonômicas alteradas a manobras de movimento ou exercícios (Kholod et al., 2013), o que pode influenciar na terapia e reabilitação. Estudos anteriores verificaram ausência de alterações autonômicas na mudança postural, redução da VFC durante uma tarefa repetitiva, aumento da VFC durante a prática de respiração controlada, aumento parassimpático durante hipoterapia e redução parassimpática durante teste em esteira (Amichai & Katz-Leurer, 2014; Gasior et al., 2020), além de redução parassimpática durante um protocolo de caminhada (Kholod et al., 2013), aumento da VFC durante terapia combinada de contenção e treinamento bimanual (Cohen-Holzer et al., 2017) e ausência de

alterações durante uma tarefa virtual de preparo de refeições (Kirshner et al., 2016). Entretanto, os resultados encontrados são conflitantes, pois são escassos os estudos avaliando a modulação autonômica cardíaca durante os exercícios e terapia.

Uma forma de avaliar a modulação autonômica cardíaca é através da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), referente às oscilações nos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos RR), que estão relacionadas às influências do sistema nervoso autônomo sobre o nodo sinusal (Task Force, 1996). Por ser uma medida simples, não invasiva e acessível de registrar os impulsos autonômicos, a VFC tem sido considerada um importante instrumento na avaliação da modulação autonômica (Task Force, 1996).

A regulação autonômica cardíaca é um importante determinante da saúde, pois mostra a capacidade do sistema nervoso autônomo de se adaptar à terapia e é importante para os resultados cardiovasculares a longo prazo. Estudos mostram que as variações nos padrões da VFC fornecem um diagnóstico precoce e eficaz do comportamento fisiológico (Alvarez et al., 2017), no qual uma alta VFC indica um mecanismo autonômico suficiente, enquanto uma baixa VFC indica um mecanismo autonômico com adaptação insuficiente e com uma deficiência intrínseca nos mecanismos (Pumprla et al., 2002). Portanto, esta é uma ferramenta importante para avaliar o estado de saúde do indivíduo (Vanderlei et al., 2009), assim como o efeito das terapias motoras de RV e ETCC.

Desta forma, baseado nas deliberações apresentadas, crianças e adolescentes com PC realizaram uma tarefa de RV associada a ETCC com acompanhamento constante da VFC. Assim, nosso protocolo é baseado no protocolo de Silva et al. (2020) com o objetivo de verificar o efeito da prática de uma tarefa de RV associada à ETCC em crianças e adolescentes com PC analisados por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC).

Considerando as dificuldades motoras que caracterizaram os indivíduos com Paralisia Cerebral, podemos supor que os participantes apresentarão um aumento da VFC praticando uma tarefa de RV combinada com a ETCC, gerando melhor adaptação autonômica. Se esta hipótese for confirmada, os resultados deste estudo contribuirão de forma relevante para o tratamento de pessoas com PC, comprovando a efetividade de terapia combinada na reabilitação.

2. OBJETIVO

Verificar o efeito da terapia combinada de realidade virtual (RV) e estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em crianças e adolescentes com paralisia cerebral.

3. MÉTODO

3.1. Desenho e local do estudo

Trata-se de um estudo randomizado controlado cruzado de dois braços triplo-cego de ETCC e RV, realizado na Clínica Intensiva em Limeira/São Paulo/Brasil, Clínica Intertherapy em Valinhos/São Paulo/Brasil, e na Clínica Therapies em Campinas/São Paulo/Brasil, instituições especializadas em neuroreabilitação de crianças e adolescentes.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) (CAAE 17523019.5.0000.0065) e obedeceu a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde de 10/10/1996 que regulamenta pesquisas envolvendo seres humanos e a Declaração de Helsinki (1964). Este estudo segue as diretrizes e recomendações da diretriz Consolidated Standards of Reporting Trials 2010—CONSORT 10 (Moher et al., 2010; Turner et al., 2013).

Todos os participantes e seus responsáveis legais foram informados sobre os objetivos e procedimentos do estudo e, ao concordaram, os participantes maiores de 18 anos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e os menores de 18 anos assinaram o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) e seus responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os dados foram armazenados eletronicamente em bases com acesso restrito e seguro. Todos os dados foram codificados com a remoção de qualquer informação que possibilitasse identificar os indivíduos.

3.2. Participantes

Participaram do estudo crianças e adolescentes com idade entre 4 e 15 anos, com diagnóstico de PC confirmado por médico especialista.

Para determinar o tamanho da amostra, usamos software estatístico (G*Power 3.1.5) na medida de resultado principal (isto é, os índices de VFC). Para calcular o tamanho da amostra, assumiu-se para a hipótese bicaudal um alfa (probabilidade de erro tipo 1) de 5%, um beta (probabilidade de erro tipo 2) de 20%, poder de teste de 80% e uma diferença entre os 10% grupos para o resultado principal. Para atender a essas condições, foram empregados no mínimo 8 indivíduos em cada grupo e considerando um aumento de 20% para as perdas, um n=10 foram necessários para cada grupo no estudo longitudinal.

3.2.1 Critérios de elegibilidade

Os critérios para participação na pesquisa foram definidos de acordo com critérios de inclusão e exclusão previamente definidos (ver Silva et al. 2020) e descritos abaixo.

3.2.1.1 Critérios de inclusão

Participaram do estudo crianças e adolescentes de ambos os sexos, com idade entre 4 e 15 anos, com diagnóstico clínico de PC e classificação da função motora grossa (GMFCS) níveis I a IV e habilidade manual (MACS) níveis I a IV que concordaram em participar e apresentaram compreensão compatível com a execução dos procedimentos.

3.2.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os indivíduos que não compreenderam as tarefas, com limitações motoras que impedissem a realização das tarefas, doenças cardíacas que impedissem a avaliação da VFC, cirurgia ou uso de inibidor de espasticidade do membro superior durante os últimos seis meses, prótese de metal na cabeça ou que desistiram de participar a qualquer momento. Também foram excluídos aqueles que não puderam estar presentes no dia de avaliação e da intervenção ou perderam duas sessões de tratamento.

3.3 Procedimentos

Crianças e adolescentes foram alocados aleatoriamente em dois grupos (G1: ETCC ativa + RV, G2: ETCC *sham* + RV) com uma alocação 1:1 definida por um site (randomization.com) por um pesquisador independente que não esteve envolvido com o recrutamento dos participantes ou com as avaliações.

Os participantes, pesquisadores e avaliadores permaneceram cegos para a alocação dos grupos. Para garantir uma ocultação adequada, os participantes receberam códigos e foram separados do processo de alocação por um investigador diferente. Os pesquisadores responsáveis pela aplicação da intervenção e os avaliadores de resultados não conheciam a alocação dos participantes. Além disso, para ocultar o experimentador, o dispositivo usado possuía um modo de "estudo", no qual o código de cada participante era inserido, de modo que o dispositivo (DS-Stimulator Mobile, NeuroConn®) reconhecia e programava as configurações de forma independente (ativo ou *sham*).

Após a distribuição aleatória dos participantes para os grupos do estudo, foram aplicadas 20 sessões consecutivas (uma sessão por dia, exceto finais de semana) de ETCC

ativa + RV ou ETCC *sham* + RV, sendo que na metade do protocolo (após 10 dias de intervenção) os participantes realizaram um mês de “*washout*” e inversão dos grupos (*crossover*).

Inicialmente, foram apresentados os termos de consentimento (TCLE) e assentimento (TALE) aos participantes e responsáveis, bem como os procedimentos e objetivos do estudo. Após as assinaturas, foram coletadas as seguintes informações: idade, sexo, peso, altura, doenças associadas e medicamentos em uso para caracterização da amostra. Em seguida, foram aplicados os seguintes questionários e testes para caracterizar a amostra e identificar as maiores dificuldades motoras dos indivíduos com PC: Gross Motor Function Classification System (GMFCS) para avaliar habilidades funcionais (Palisano et al., 2000; Rosenbaum et al., 2008) e Sistema de Classificação de Habilidades Manuais (MACS) para avaliar habilidades manuais (Eliasson et al., 2006; Morris et al., 2006).

Após isso, foi realizada a coleta de dados; a cinta de captação foi posicionada no tórax e o receptor de FC Polar RS800cx (Polar Electro, Finlândia) foi posicionado próximo ao participante, o qual foi posicionado sentado em uma cadeira comum ou na própria cadeira de rodas, com as mãos dispostas sobre as pernas e pés apoiados no chão ou no suporte da própria cadeira. Em seguida, foi realizada a demarcação e colocação dos eletrodos, com o ânodo na área cortical correspondente ao córtex motor primário contralateral à mão dominante de acordo com o sistema 10-20 EEG (área M1) e o cátodo na região supraorbitária contralateral.

Após a estabilização da FC, o participante permaneceu em repouso e foi realizado o registro da VFC por 10 minutos. Em seguida, iniciou-se a aplicação da ETCC e, simultaneamente, realizou-se o treinamento com RV, no qual foi realizada a captação da VFC durante a execução das tarefas em ambiente de realidade virtual por 20 minutos. As tarefas utilizadas foram os jogos virtuais *MoveHero* e *MoveLetrando* que foram explicados e demonstrados pela pesquisadora previamente. Após a aplicação da ETCC + RV, foi realizado novo repouso por 10 minutos para análise da recuperação (Figura 1).

Assim, o registro da VFC ocorreu no repouso inicial por 10 minutos, durante a intervenção (ETCC + RV) por 20 minutos e na recuperação por 10 minutos. Para fins de longo prazo, as avaliações foram realizadas na primeira (A1), quinta (A2) e décima sessão (A3), quinze sessões após a última intervenção (*follow-up*) (A4), na décima primeira (A5), décima quinta (A6) e vigésima sessão (A7), após quinze (A8) e trinta dias (A9) da última intervenção (*follow-up*).

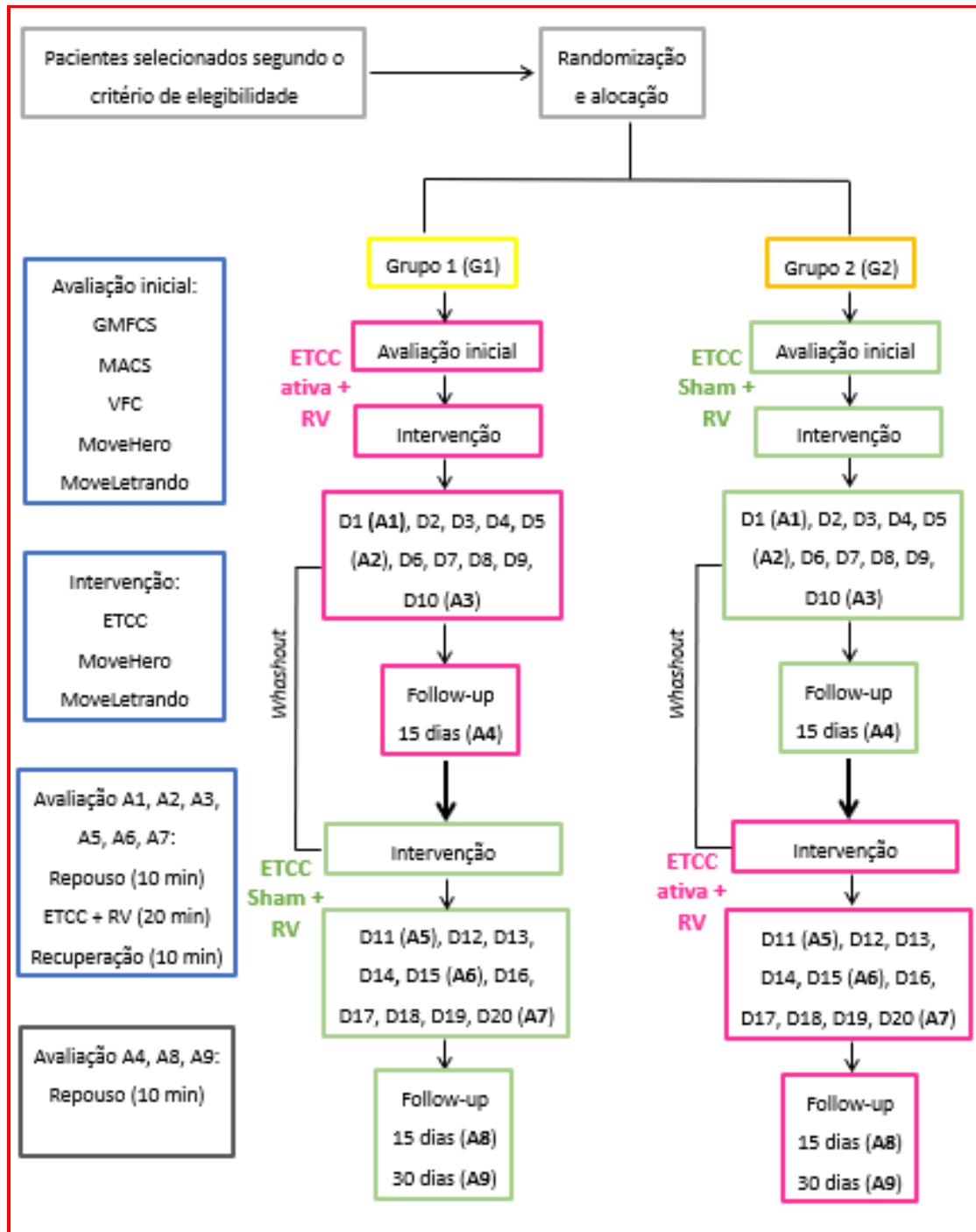


Figura 1. Desenho do estudo. G1: ETCC ativa + RV; G2: ETCC sham + RV; A1: primeira sessão, A2: quinta sessão, A3: décima sessão, A4: quinze sessões após a última intervenção (*follow-up*), A5: décima primeira sessão, A6: décima quinta sessão, A7: vigésima sessão, A8: quinze sessões após a última intervenção (*follow-up*), A9: trinta sessões após a última intervenção (*follow-up*).

3.3.1 Sistemas de classificação para caracterização de grupos

3.3.1.1 Gross Motor Function Classification System (GMFCS)

O GMFCS é um sistema de classificação padrão confiável e validado para medir as habilidades funcionais de crianças com PC (Bodkin et al., 2003), no qual descreve o movimento auto iniciado e o uso de dispositivos auxiliares de marcha (andadores, muletas, bengalas, cadeiras de rodas e outros) durante as atividades diárias de um indivíduo.

Esta utiliza a locomoção como uma avaliação-chave e analisa o indivíduo em cinco níveis de desempenho locomotor, separados por faixa etária de 0 a 18 anos (Palisano et al., 2000; Rosenbaum et al., 2008). Assim no nível I o indivíduo possui marcha independente sem limitações; no nível II o indivíduo pode andar com limitações mesmo em superfícies planas, pode necessitar de assistência em ambiente externo, um dispositivo manual de mobilidade ou pode utilizar locomoção com rodas por longas distâncias; no nível III o indivíduo é capaz de andar com um dispositivo manual de mobilidade em ambientes internos e utiliza locomoção com rodas por longas distâncias; no nível IV o indivíduo utiliza cadeira de rodas manual com assistência ou motorizada e pode andar com andador em ambiente interno por curtas distâncias; e no nível V o indivíduo utiliza cadeira de rodas manual ou motorizada em todos os ambientes e têm limitações mais severas no controle da cabeça e do tronco e dos movimentos de braços e pernas. Considerando as dificuldades associadas ao nível V, este item foi excluído em nosso estudo.

3.3.1.2 Manual Ability Classification System (MACS)

O MACS é um sistema de classificação que descreve o uso das mãos e extremidades superiores para manipular objetos nas atividades diárias, sendo indicada para crianças e adolescentes de 4 a 18 anos (Eliasson et al., 2006; Morris et al., 2006).

O MACS possui cinco níveis que se baseiam na capacidade da criança de iniciar a manipulação de objetos apropriados à idade e na necessidade de auxílio ou adaptação para realizar atividades manuais no dia a dia. Os níveis são determinados pelos pais ou responsáveis que observam regularmente as funções diárias da criança em colaboração com um profissional de saúde. As crianças que são capazes de manipular objetos facilmente e realizam tarefas manuais que exigem velocidade e precisão são classificadas independentemente da idade como nível I, e aquelas que manipulam a maioria dos objetos mas com qualidade e velocidade inferiores são classificadas como nível II. As crianças do nível III manipulam objetos com dificuldade e necessitam de ajuda ou adaptação nas

atividades, e as do nível IV precisam de auxílio contínuo e equipamento adaptado para executar parcialmente a atividade. Finalmente, as crianças do nível V não manipulam objetos e têm a habilidade manual seriamente comprometida, precisando de assistência completa. Dadas as dificuldades associadas ao nível V, este item foi excluído em nosso estudo.

3.3.2 Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC)

A ETCC anódica foi aplicada por 20 minutos na intensidade de 1 mA (com rampa de 20 segundos de subida e descida) sobre a área motora primária (M1), com o ânodo posicionado na área cortical correspondente ao córtex motor contralateral à mão dominante (C1 ou C2, de acordo com o sistema 10/10 do EEG), tendo como alvo o cotovelo, ombro e tronco, e com o cátodo posicionado sobre a região supraorbital contralateral.

A estimulação foi realizada através do uso de dois eletrodos, colocados dentro de esponjas (5 X 5 cm) umedecidas com solução salina e fixados no local alvo para estimulação ou referência (Bikson et al., 2016; Sánchez-Kuhn et al., 2017).

Na estimulação *sham*, foram utilizados as mesmas montagens e parâmetros da estimulação ativa, porém a corrente foi aplicada apenas 20 segundos e reduzida até cessar completamente, apenas para induzir a sensação de formigamento inicial (Duarte et al., 2014; Bikson et al., 2016). Essa configuração garante que o estímulo elétrico seja interrompido antes de gerar estímulos consideráveis, enquanto as demais características da intervenção são mantidas. Após cada sessão, o participante e/ou responsáveis foi questionado sobre a presença de efeitos adversos.

O dispositivo utilizado foi um estimulador de corrente contínua (DS-Stimulator Mobile, NeuroConn®) que permite o cegamento dos participantes da pesquisa e dos pesquisadores.



Figura 2. Acessórios e montagem da ETCC.

3.3.3 Treinamento com Realidade Virtual

Os participantes realizaram as tarefas de forma individual, em uma sala com computador, mesa e cadeira, e na presença do avaliador responsável. A cadeira e suporte para os pés foram ajustados de acordo com a altura e necessidades do indivíduo, para se manterem posicionados corretamente durante a realização da tarefa. Os participantes foram orientados a se posicionarem sentados com os pés apoiados no chão ou no suporte, sendo permitido apoio de antebraço e/ou punho para minimizar o impacto de possíveis compensações de tronco.

Antes de iniciar a tarefa, o pesquisador explicou cada jogo verbalmente e realizou uma demonstração do funcionamento destes. Após, os participantes realizaram uma tentativa de cada jogo única para verificar se compreenderam as instruções.

Foram utilizados os seguintes jogos virtuais: *MoveHero* (5 minutos de treino com 2 músicas pré-selecionadas) e *MoveLetrando* (5 minutos de treino com 2 níveis pré-selecionados).

3.3.3.1 *MoveHero*

O software *MoveHero* foi desenvolvido na Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo (Martins et al., 2019; Moraes et al. 2022). O jogo apresenta bolas que caem, em quatro colunas imaginárias na tela do computador, no ritmo da música escolhida pelo pesquisador. As bolas só podem ser tocadas ao alcançarem quatro círculos posicionados de forma paralela (em dois níveis de altura), duas à esquerda e duas à direita do participante, denominados alvos 1, 2, 3 e 4, visualizados da esquerda para a direita. Assim a tarefa consiste em não deixar as bolas caírem e tocá-las ao sobrepor um dos círculos alvo, o que exige do participante uma estratégia de antecipar o movimento para alcançar as bolas dentro desses círculos, sendo uma tarefa de timing coincidente.

O jogo capta os movimentos por meio de uma *webcam*, não necessitando de contato para realização da tarefa. Portanto o participante deve movimentar os braços a uma distância de um metro e meio da tela do computador. O jogo oferece *feedback* de acerto e erro por meio da alteração da cor das esferas (verde para acerto e vermelho para erro), além disso, a pontuação total é visível no canto superior esquerdo da tela, sendo 10 pontos para cada acerto.

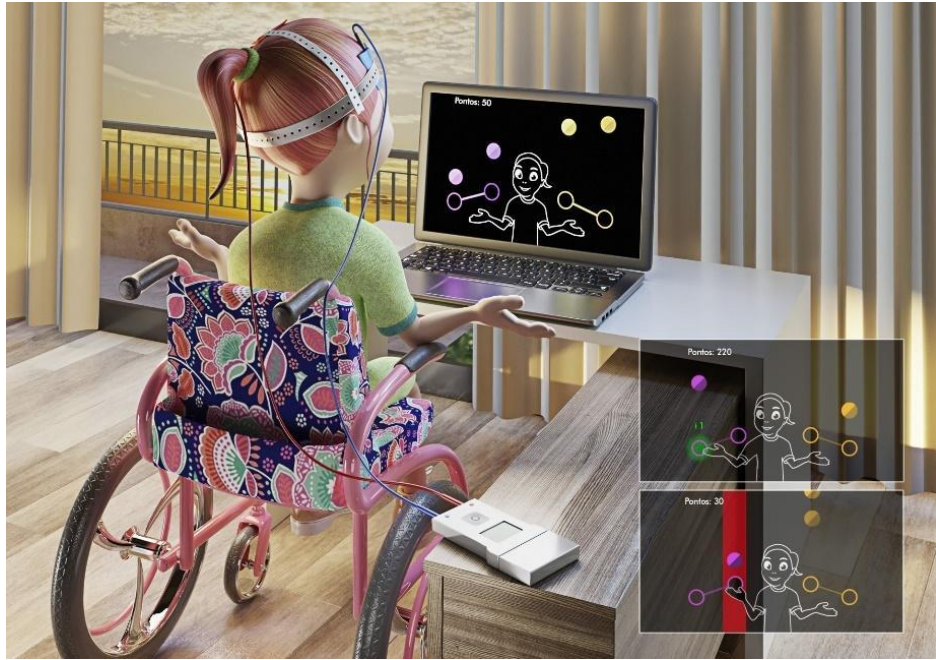


Figura 3. Representação do software *MoveHero* realizado durante a ETCC. Demonstração do acerto (luz verde) e erro (faixa vermelha) realizado pelo participante.

3.3.3.2 *MoveLetrando*

O *MoveLetrando* foi desenvolvido no Laboratório de Pesquisa em Aplicações Visuais da Universidade do Estado de Santa Catarina, Brasil (Yanovich et al., 2015; Antão et al. 2020) e utiliza o conceito de RV baseado em projeção com uma *webcam* e cria imagens espelhadas para os participantes se verem em tela.

Quando o jogo inicia é efetuada a calibração, no qual aparece na tela do computador uma silhueta onde o participante se posiciona cobrindo toda área da imagem. Após isso o jogo inicia mostrando a imagem da *webcam*, ou seja, o próprio participante se vê dentro do cenário do jogo, sendo necessário a ausência de movimentos de demais pessoas e objetos.

Em seguida é gerado na parte superior da tela uma letra (vogais ou consoantes) ou um número (1 a 10) dito referência e é emitido um som representando este símbolo; logo abaixo é mostrado uma barra que representa o tempo de exposição dos símbolos, ou seja, o tempo que o participante tem para capturá-lo. E no centro é mostrado um conjunto de símbolos, sendo um deles igual ao da referência. O objetivo do jogo é usar o movimento dos braços e mãos para “tocar virtualmente” o símbolo correto.

O software permite o controle de diferentes fases identificadas como fases do alfabeto e fases dos números, e em cada fase, oferece vários níveis de dificuldade (símbolos no lado esquerdo, lado direito ou em ambos os lados; maior/menor número de símbolos;

umentar/diminuir o tamanho dos símbolos, tempo de exposição). Para este estudo, escolhemos duas fases (um alfabeto e um número).

A pontuação do jogo é obtida através dos acertos dos símbolos e do tempo decorrido para realização da tarefa, no qual quanto mais rápido o participante tocar nos símbolos mais pontos irá ganhar, e caso não consiga pegar a tempo ou pegar o símbolo errado, não perde pontos, mas também não irá pontuar. Desta forma, a pontuação do jogo é sempre crescente, mais rápida ou mais lenta, conforme a prontidão em reconhecer e tocar o símbolo (Figura 4).



Figura 4. Representação do software *MoveLetrando* realizado durante a ETCC.

3.3.4 Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

A análise da VFC seguiu as diretrizes do Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology (Task Force, 1996). A cinta de captação foi posicionada no tórax do participante, e o receptor de frequência cardíaca Polar RS800cx foi posicionado próximo a ele.

Para análise da VFC, a FC foi registrada batimento a batimento durante todo o protocolo pelo monitor portátil de frequência cardíaca Polar RS800CX (Polar Electro, Finland) e os intervalos RR registrados pelo monitor foram transferidos para o programa Polar ProTrainer (3,0v., Polar Electro, Finlândia), que permite a visualização da FC e a extração do período cardíaco no formato de arquivo “txt”.

A filtragem digital foi realizada em modo moderado no próprio programa e em seguida foi selecionado um trecho de maior estabilidade de cinco minutos a cada momento

(repouso, intervenção, recuperação) e salvo em arquivo “txt”. A filtragem digital foi complementada com filtragem manual, realizada no software Excel para eliminação de artefatos. Foram utilizados 256 intervalos RR consecutivos (Task Force, 1996) e apenas séries com mais de 95% de batimentos sinusais foram incluídas no estudo (Vanderlei et al. 2008).

A análise da VFC foi realizada por meio de métodos lineares analisados através do software Kubios HRV® (Kubios HRV v.1.1 for Windows, Biomedical Signal Analysis Group, Department of Applied Physics, University of Kuopio, Finland), no qual os seguintes índices foram usados: SDNN, rMSSD, pNN50 e SD1.

O índice SDNN (desvio padrão de todos os intervalos RR normais registrados em um intervalo de tempo, expresso em ms) representa a modulação dos componentes simpático e parassimpático, caracterizando a variabilidade global (Task Force, 1996; Vanderlei et al., 2009). Já os índices rMSSD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms), pNN50 (porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms) e SD1 (desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento) representam o predomínio vagal (Task Force, 1996; Vanderlei et al., 2009).

A VFC foi registrada em repouso inicial por 10 minutos, durante o protocolo de ETCC + RV por 20 minutos, e em recuperação por 10 minutos. Para efeitos de longo-prazo, as avaliações foram realizadas antes do protocolo, durante e após (*follow-up*).

3.4 Análise estatística

Para análise dos dados foi realizada estatística descritiva para caracterização da amostra e os resultados foram apresentados com valores de média, desvio padrão e valores de dispersão.

Para as variáveis independentes contínuas, foi utilizado o teste T de Student para comparar os grupos. As variáveis dependentes, índices de VFC, foram apresentadas como média e desvio padrão e foram submetidas ao procedimento Linear Mixed Models (LMM) do SAS V.9.4 para determinar as mudanças médias, considerando os fatores Grupo (G1: ETCC ativo + RV e G2: ETCC *sham* + RV) por Dias (A1: primeira sessão, A2: quinta sessão, A3: décima sessão, A4: quinze sessões após a última intervenção (*follow-up*), A5: décima primeira sessão, A6: décima quinta sessão, A7: vigésima sessão, A8: quinze sessões após a última intervenção (*follow-up*), A9: trinta sessões após a última intervenção (*follow-up*) por Momentos (Rep: Repouso, MH: MoveHero; ML: Moveletrando; Rec: Recuperação) com

medidas repetidas nos dois últimos fatores. A diferença menos significativa (LSD) foi usada como teste post-hoc.

Foi definido um nível de significância de 0,05 (5%) e todos os intervalos construídos ao longo do trabalho foram com 95% de confiança estatística. O programa estatístico utilizado foi o SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versão 20.0.

4. RESULTADOS

Um total de 34 participantes (15 mulheres e 19 homens) foram incluídos no protocolo. Entretanto, 7 participantes (3 mulheres e 4 homens) foram excluídos por não completarem as sessões de treinamento, finalizando com uma amostra de 27 participantes, randomizados em dois grupos (G1 e G2) de acordo com a sequência realizada.

A Tabela 1 apresenta os dados de caracterização da amostra e a comparação entre os dois grupos avaliados, apontando que os grupos foram homogêneos em relação às variáveis apresentadas na tabela, evitando o viés dos resultados nas diferentes bases de apoio.

Tabela 1: Comparação das variáveis de caracterização entre os grupos.

	G1	G2	
	<i>Média ± Desvio Padrão [IC 95%, LI;LS]</i>	<i>Média ± Desvio Padrão [IC 95%, LI;LS]</i>	<i>Valor de p</i>
Idade (anos)	9,40 ± 4,61 [11,95; 6,84]	9,25 ± 3,46 [11,45; 7,04]	0,926
Altura (m)	1,27 ± 0,21 [1,14; 1,41]	1,29 ± 0,21 [1,45; 1,13]	0,838
Peso (Kg)	29,03 ± 10,07 [35,12; 22,95]	28,10 ± 12,02 [36,18; 20,03]	0,873
IMC	18,37 ± 2,17 [19,75; 16,99]	15,74 ± 3,89 [18,74; 12,74]	0,063
GMFCS	3,40 ± 1,45 [4,20; 2,59]	3,33 ± 1,55 [4,32; 2,34]	0,909
MACS	2,53 ± 1,12 [3,15; 1,91]	2,91 ± 1,44 [3,83; 2,00]	0,449

G1: ETCC ativa + RV; G2: ETCC *sham* + RV; IMC: índice de massa corporal; GMFCS: Sistema de Classificação da Função Motora Grossa; MACS: Sistema de Classificação de Habilidades Manuais; kg: quilograma; m: metros; IC: Intervalo de Confiança; LI: Limite Inferior; LS: Limite superior.

4.1 Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

A análise LMM revelou efeito principal para o fator Dias, nos índices SDNN ($p=0,029$), rMSSD ($p=0,001$), pNN50 ($p=0,001$) e SD1 ($p=0,001$), não sendo encontradas interações entre os demais fatores (SDNN: fator Grupo ($p=0,458$), Momentos ($p=0,687$),

Grupo vs. Momento ($p=0,994$), Grupo vs. Dias ($p=0,075$), Grupo vs. Momento vs. Dias ($p=0,999$); rMSSD: fator Grupo ($p=0,883$), Momentos ($p=0,426$), Grupo vs. Momento ($p=0,986$), Grupo vs. Dias ($p = 0,145$), Grupo vs. Momento vs. Dias ($p=0,999$); pNN50: fator Grupo ($p=0,701$), Momentos ($p=0,185$), Grupo vs. Momento ($p=0,930$), Grupo vs. Dias ($p = 0,107$), Grupo vs. Momento vs. Dias ($p=0,999$); SD1: fator Grupo ($p=0,886$), Momentos ($p=0,426$), Grupo vs. Momento ($p=0,986$), Grupo vs. Dias ($p = 0,146$), Grupo vs. Momento vs. Dias ($p=0,999$)).

4.1.1 Comparação entre Grupos

Não houve efeitos principais por grupos nos índices analisados ($p>0,05$), o que mostrou que os grupos eram homogêneos.

Tabela 2: Comparação dos índices da VFC entre os grupos.

	G1	G2	
	<i>Média ± Desvio Padrão [IC 95%, LI;LS]</i>	<i>Média ± Desvio Padrão [IC 95%, LI;LS]</i>	<i>Valor de p</i>
SDNN (ms)	42,23 ± 1,104 [44,40; 40,07]	41,10 ± 1,09 [43,25; 38,95]	0,466
rMSSD (ms)	30,77 ± 1,36 [33,46; 28,09]	30,74 ± 1,35 [33,40; 28,07]	0,984
pNN50 (%)	11,01 ± 0,81 [12,61; 9,42]	10,28 ± 0,80 [11,86; 8,71]	0,522
SD1 (ms)	21,80 ± 0,96 [23,70; 19,90]	21,76 ± 0,96 [23,65; 19,88]	0,982

G1: ETCC ativa + RV; G2: ETCC *sham* + RV; SDNN: desvio padrão dos intervalos RR normais; rMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo; pNN50: porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; ms: milissegundos; IC: Intervalo de Confiança; LI: Limite Inferior; LS: Limite Superior.

4.1.2 Comparação entre Grupos e Momentos

As comparações post-hoc mostraram que nos índices SDNN, rMSSD, pNN50 e SD1 não houve diferença significativa entre os grupos ($p>0,05$), porém em relação aos momentos nos índices SDNN, rMSSD, pNN50 e SD1 observou-se uma tendência de redução ($p=0,075$) durante o jogo virtual *MoveHero* (MH) e durante a recuperação (Rec) e um aumento durante o jogo virtual *MoveLetrando* (ML) em ambos os grupos, sendo mais nítido no grupo ativo.

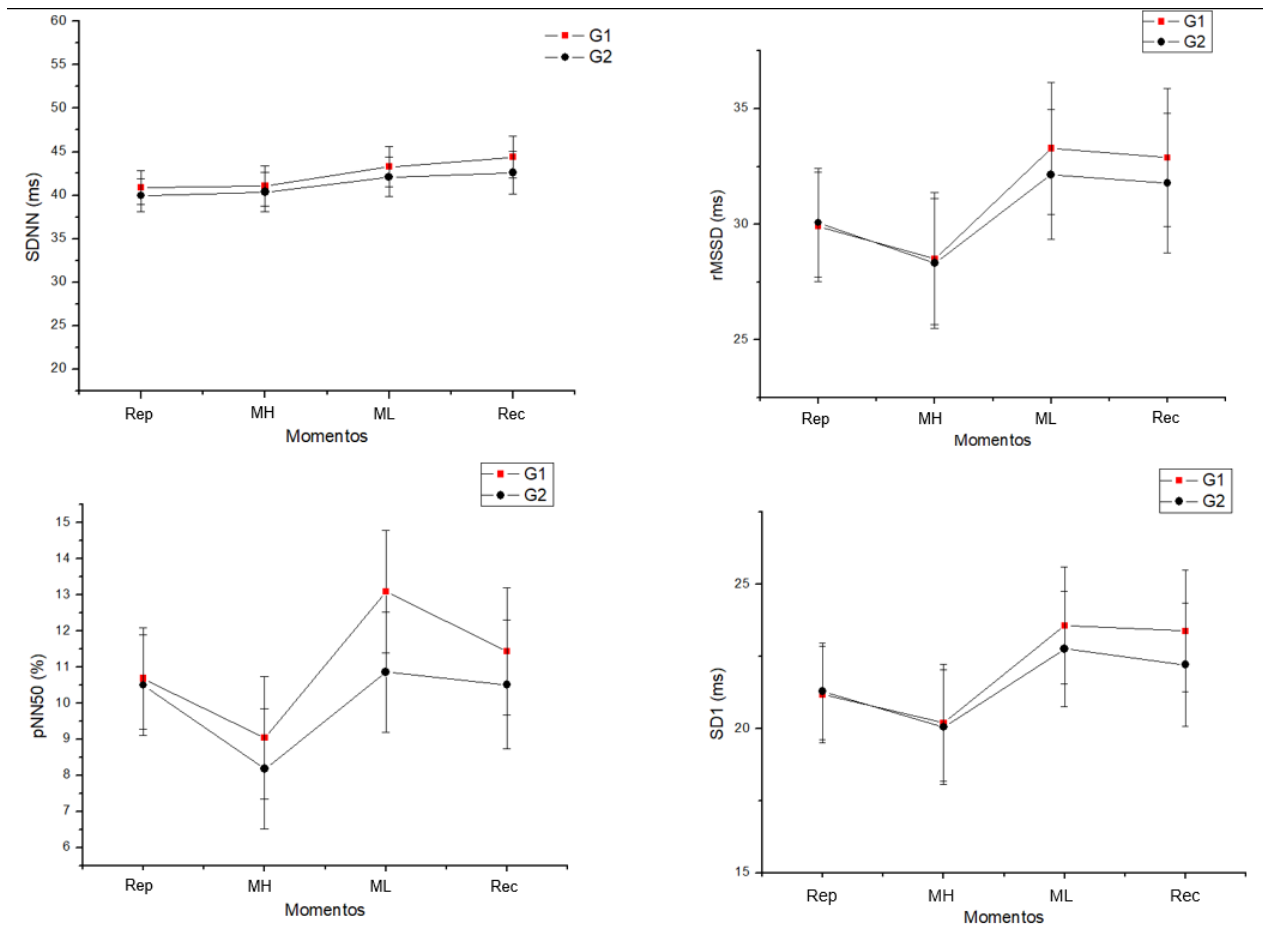


Figura 5. Valores médios e respectivos desvios padrão dos índices em repouso, ETCC + RV e recuperação. G1: ETCC ativa + RV; G2: ETCC sham + RV; SDNN: desvio padrão dos intervalos RR normais; rMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo; pNN50: porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; Rep: repouso; MH: MoveHero; ML: MoveLetrando; Rec: recuperação; ms: milissegundos.

4.1.3 Comparação entre Grupos e Dias

As comparações post-hoc mostraram que nos índices SDNN, rMSSD, pNN50 e SD1 houve diferença significativa entre os grupos em A1 (SDNN: $p=0,034$; pNN50: $p=0,041$), em A2 (SDNN: $p=0,057$) e em A6 (rMSSD: $p=0,033$; pNN50: $p=0,006$; SD1: $p=0,033$), no qual houve aumento no grupo ativo e diminuição no grupo *sham*.

No primeiro grupo (G1) houve diferença significativa entre A1 vs. A5 (SDNN: $p=0,018$), A1 vs. A6 (SDNN: $p=0,006$; rMSSD: $p=0,001$; pNN50: $p=0,001$; SD1: $p=0,001$), A1 vs. A7 (SDNN: $p=0,016$; rMSSD: $p=0,022$; pNN50: $p=0,003$; SD1: $p=0,021$), A2 vs. A6 (rMSSD: $p=0,041$; pNN50: $p=0,009$; SD1: $p=0,041$), A2 vs. A7 (pNN50: $p=0,045$), A3 vs. A6 (rMSSD: $p=0,001$; pNN50: $p=0,001$; SD1: $p=0,001$), A3 vs. A7 (pNN50: $p=0,008$), A4

vs. A6 (rMSSD: $p=0,027$; pNN50: $p=0,031$; SD1: $p=0,027$), A4 vs. 7 (pNN50: $p=0,070$), A5 vs. A8 (SDNN: $p=0,036$), A6 vs. A8 (SDNN: $p=0,022$; rMSSD: $p=0,008$; SD1: $p=0,008$), A7 vs. A8 (SDNN: $p=0,038$; pNN50: $p=0,023$). Nessas avaliações, observou-se aumento em todos os índices analisados na primeira sessão do protocolo (A1-A2) seguido de redução na última sessão (A3). Observou-se também aumento dos índices PNN50, RMSSD e SD1 da quinta para a sétima sessão (A5-A7), com redução nos primeiros seguimentos (A4, A8) e aumento no segundo seguimento (A9).

No segundo grupo (G2) houve significância estatística entre A1 vs. A2 (SDNN: $p=0,032$), A2 vs. A7 (SDNN: $p=0,002$; rMSSD: $p=0,001$; pNN50: $p=0,003$; SD1: $p=0,001$), A3 vs. A7 (rMSSD: $p=0,002$; pNN50: $p=0,003$; SD1: $p=0,002$), A5 vs. A7 (rMSSD: $p=0,031$; pNN50: $p=0,026$; SD1: $p=0,031$), A6 vs. A7 (SDNN: $p=0,025$; rMSSD: $p=0,027$; pNN50: $p=0,015$; SD1: $p=0,027$), A7 vs. A8 (SDNN: $p=0,009$), A7 vs. A9 (SDNN: $p=0,032$). Nessas avaliações, todos os índices analisados apresentaram redução na primeira sessão do protocolo (A1-A2, A5-A6) seguida de aumento na última sessão (A3, A7), com redução nos primeiros períodos de acompanhamento (A4, A8) e aumento no segundo seguimento (A9).

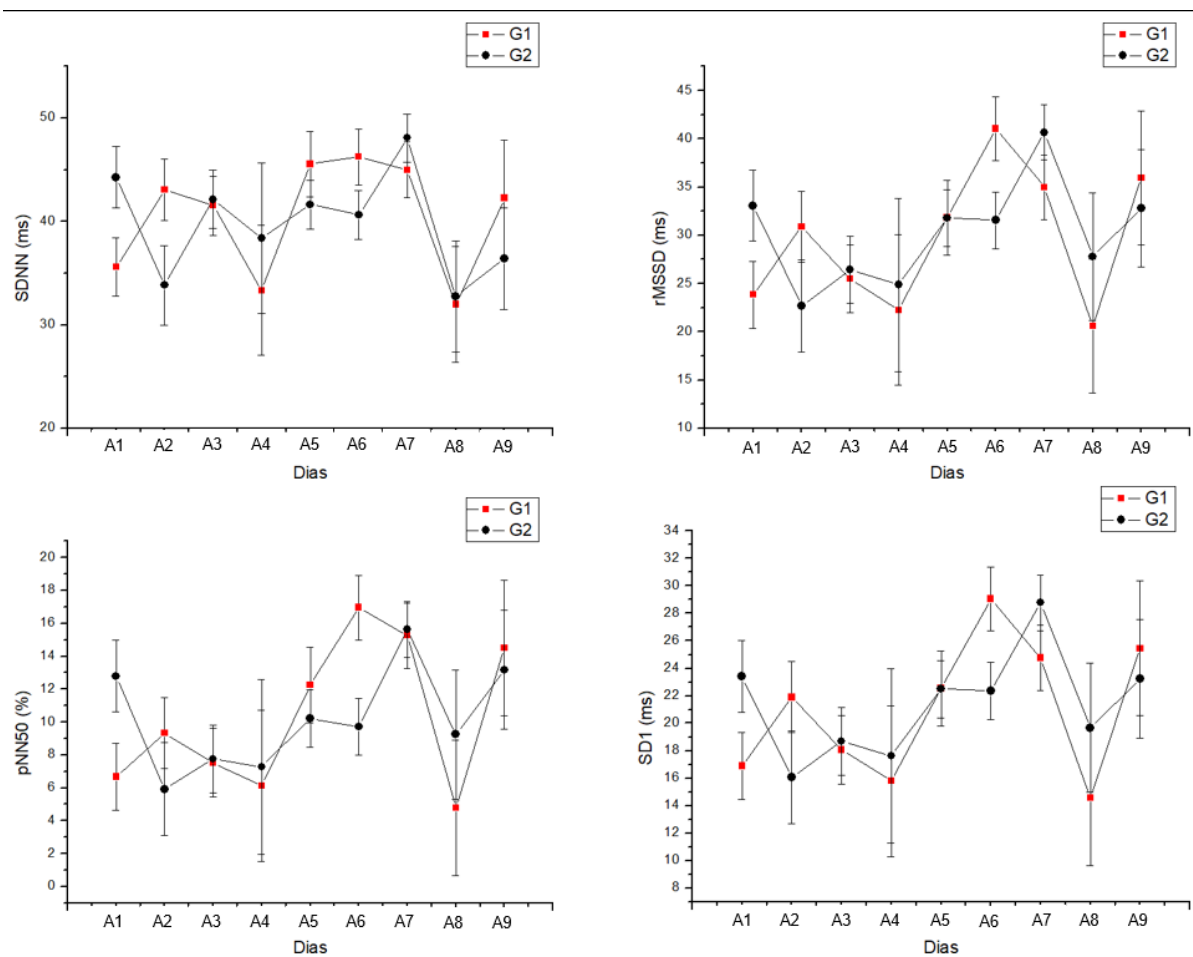


Figura 6. Valores médios e respectivos desvios padrão dos índices nos diferentes dias de protocolo. G1: ETCC ativa + RV; G2: ETCC *sham* + RV; SDNN: desvio padrão dos intervalos RR normais; rMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo; pNN50: porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; A1: primeira sessão, A2: quinta sessão, A3: décima sessão, A4: quinze sessões após a última intervenção (*follow-up*), A5: décima primeira sessão, A6: décima quinta sessão, A7: vigésima sessão, A8: quinze sessões após a última intervenção (*follow-up*), A9: trinta sessões após a última intervenção (*follow-up*); ms: milissegundos.

4.1.4 Comparação entre Grupos, Dias e Momentos

As comparações post-hoc mostraram que não houve diferença significativa entre os grupos em SDNN, rMSSD, pNN50 e SD1 ($p > 0,05$).

No primeiro grupo (G1) houve significância estatística em repouso em A6 vs. A8 (rMSSD: $p = 0,040$; SD1: $p = 0,040$), em MH (jogos virtuais - *MoveHero*) em A1 vs. A6 (rMSSD: $p = 0,044$; SD1: $p = 0,044$); para os índices SDNN e pNN50 não houve diferença estatística em relação às diferentes avaliações e momentos ($p > 0,05$). Nestes, observam-se diferentes padrões nos dias de protocolo após a inversão dos grupos (A5) para momentos de repouso (Rep), jogos virtuais (MH e ML) e recuperação (Rec), com tendência de redução no primeiro *follow-up* (A4, A8) e aumento no segundo *follow-up* (A9) em todos os índices analisados, e tendência de aumento na segunda sessão do protocolo (A2) e redução na terceira sessão do protocolo (A3) para os índices SDNN, pNN50 e SD1.

No segundo grupo (G2) houve significância no momento MH (jogos virtuais - *MoveHero*) em A2 vs. A7 (SDNN: $p = 0,018$) e A6 vs. A7 (SDNN: $p = 0,050$); para os índices RMSSD, pNN50 e SD1 não foi encontrada significância estatística ($p > 0,05$) em relação aos diferentes dias e momentos. Nestes, observam-se diferentes padrões nos dias de protocolo após a inversão dos grupos (A5) para momentos de repouso (Rep), jogos virtuais (MH e ML) e recuperação (Rec), com tendência de redução no primeiro *follow-up* (A4, A8) e aumento no segundo *follow-up* (A9) para todos os índices analisados, e tendência de redução na segunda sessão do protocolo (A2, A6) e aumento na terceira sessão do protocolo (A3, A7) para os índices SDNN, pNN50 e SD1.

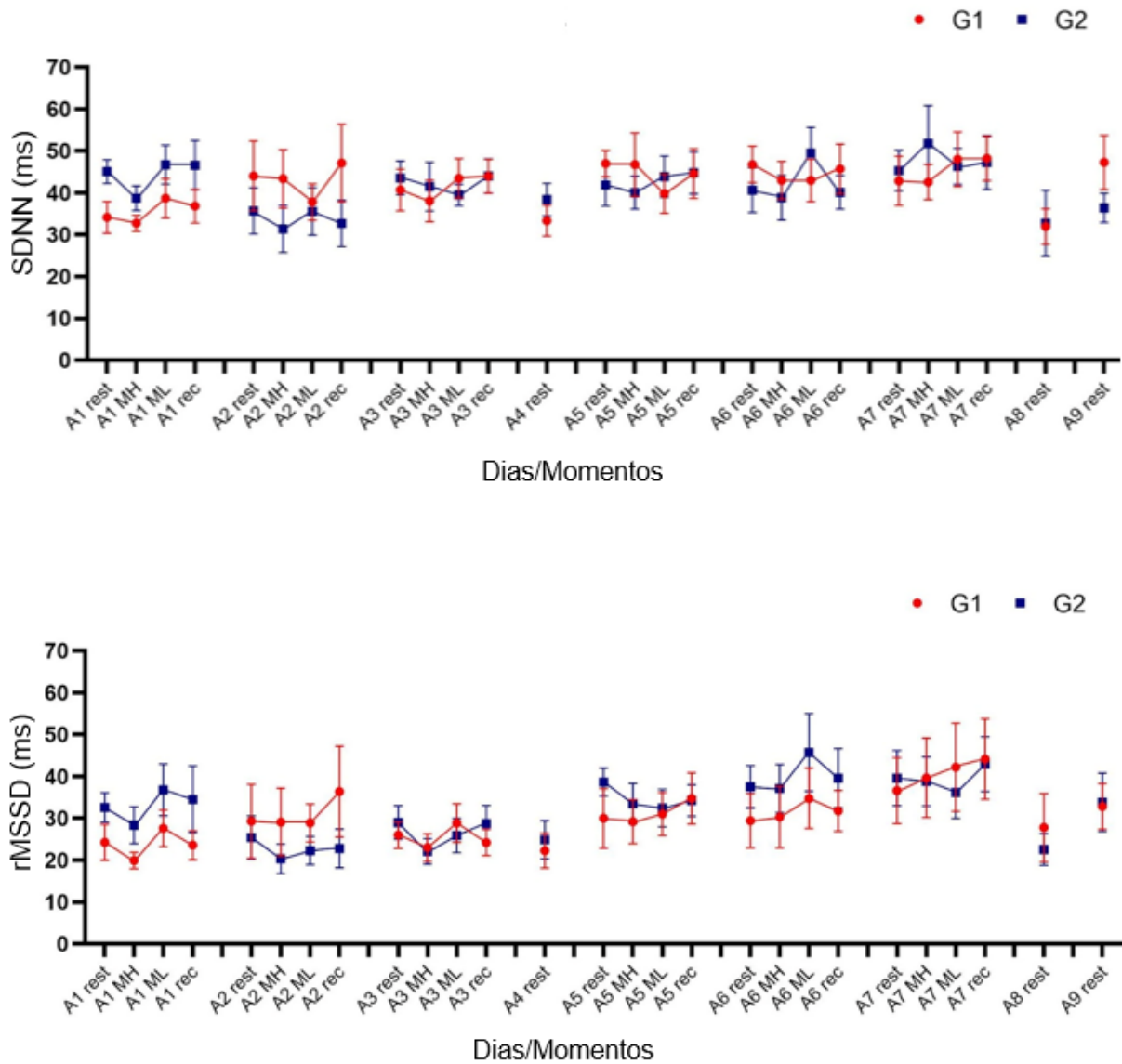


Figura 7. Valores médios e respectivos desvios padrão dos índices nos diferentes dias e momentos de protocolo. G1: ETCC ativa + RV; G2: ETCC sham + RV; SDNN: desvio padrão dos intervalos RR normais; rMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo; A1: primeira sessão, A2: quinta sessão, A3: décima sessão, A4: quinze sessões após a última intervenção (*follow-up*), A5: décima primeira sessão, A6: décima quinta sessão, A7: vigésima sessão, A8: quinze sessões após a última intervenção (*follow-up*), A9: trinta sessões após a última intervenção (*follow-up*); Rep: repouso; MH: MoveHero; ML: MoveLetrando; Rec: recuperação; ms: milissegundos.

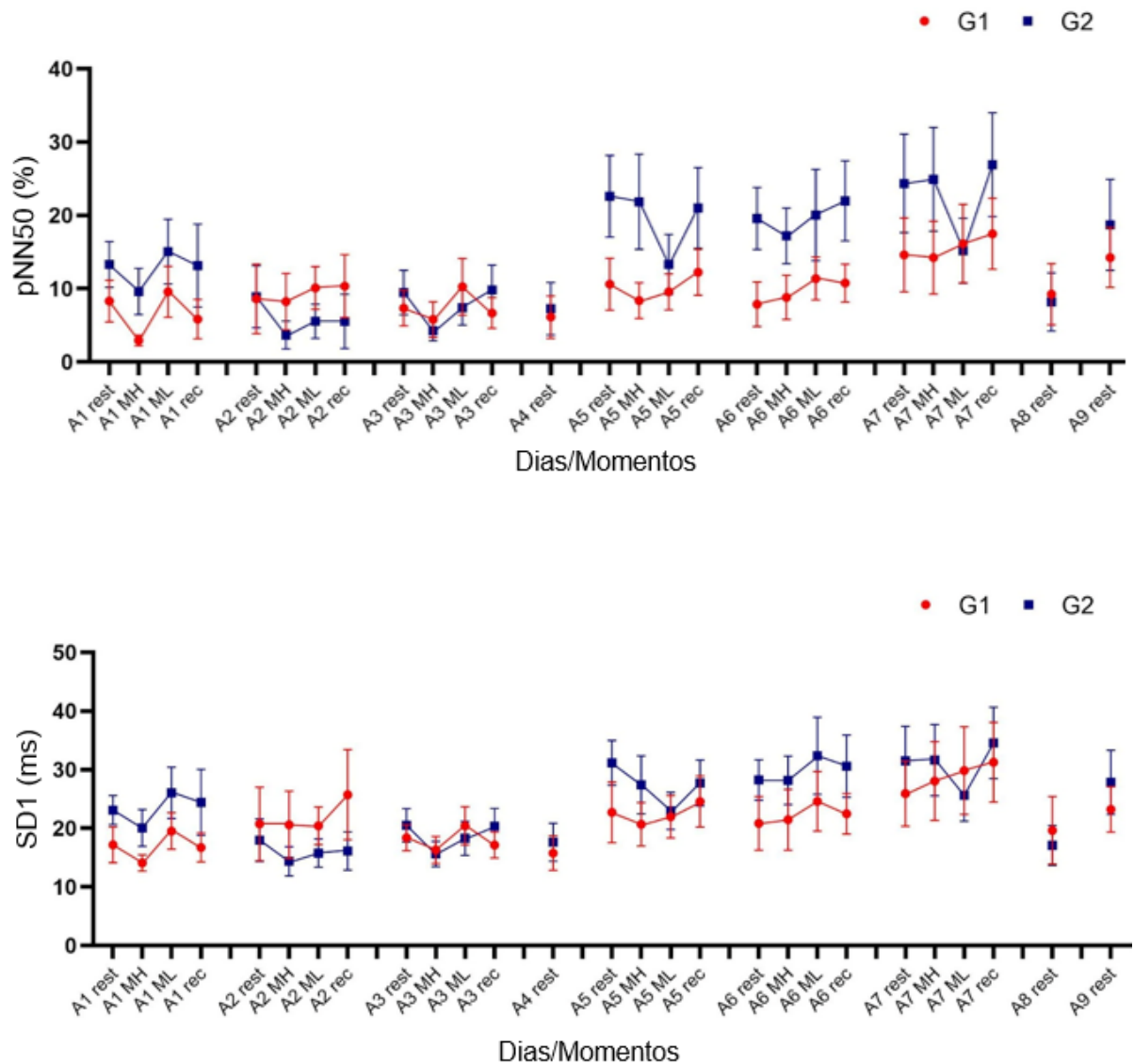


Figura 8. Valores médios e respectivos desvios padrão dos índices nos diferentes dias e momentos de protocolo. G1: ETCC ativa + RV; G2: ETCC sham + RV; pNN50: porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; A1: primeira sessão, A2: quinta sessão, A3: décima sessão, A4: quinze sessões após a última intervenção (*follow-up*), A5: décima primeira sessão, A6: décima quinta sessão, A7: vigésima sessão, A8: quinze sessões após a última intervenção (*follow-up*), A9: trinta sessões após a última intervenção (*follow-up*); Rep: repouso; MH: MoveHero; ML: MoveLetrando; Rec: recuperação; ms: milissegundos.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo verificou o efeito da terapia combinada de RV e ETCC sobre a VFC em crianças e adolescentes com PC, tendo como hipótese o aumento da VFC (melhor adaptação autonômica) após realizarem o protocolo de ETCC ativo.

Está claro na literatura que indivíduos com PC apresentam alterações autonômicas, com atividade parassimpática atenuada e atividade simpática aumentada em repouso, além de respostas alteradas a mudança postural ou estresse ortostático (Amichai & Katz- Leurer, 2014).

Nossos resultados mostraram um aumento da VFC no grupo ativo e redução no grupo *sham*, com efeito significativo para o fator Dias (SDNN, rMSSD, pNN50, SD1). No entanto, não houve significância estatística para os demais fatores (Grupo e Momentos) e na interação entre eles (Grupo vs. Momentos, Grupo vs. Dias e Grupo vs. Momento vs. Dias).

Está claro na literatura a influência da ETCC sobre a VFC em determinados pontos cerebrais, como córtex temporal e área pré-frontal (Schestatsky et al., 2013).

Montenegro et al. (2011) em estudos verificaram que a corrente anódica aplicada no córtex temporal (T3) promoveu aumento da VFC em atletas, com aumento da atividade parassimpática e diminuição da atividade simpática, sugerindo uma melhora do controle autonômico dos indivíduos.

Resposta similar foi observada por Nikolín et al. (2017) em estudos com indivíduos saudáveis no qual investigaram o efeito da ETCC pré-frontal (CPFDL esquerdo) na VFC em repouso e durante a realização de uma tarefa de memória de trabalho e observaram um aumento parassimpático no grupo de ETCC ativo em comparação ao grupo *sham*, sendo este maior durante o repouso quando comparado aos períodos de tarefa.

No entanto, para o nosso protocolo, escolhemos o córtex motor (área M1) por ser o mais utilizado em pesquisas (e na prática clínica) em crianças com PC, visto que essas crianças estão em sua maioria inseridas em programas de reabilitação motora para ganhos funcionais em membros superiores e inferiores, equilíbrio e marcha (entre outros) (Grecco et al., 2015; Lazzari et al., 2017). Além disso, está bem estabelecido que a função autonômica está relacionada à função motora (Schlindwein et al., 2008; Michelini et al., 2015), no qual estudos de imagem relataram uma interação entre a função autonômica e a ativação cerebral do sistema motor (Schlindwein et al., 2008).

Estudos mostram que o córtex motor primário (M1) pode exercer modulação sobre sistemas subcorticais associados ao controle autonômico, uma vez que possui possível conexão com o hipotálamo e posteriormente com a ponte e medula do tronco encefálico

(Michelini et al., 2015), estando envolvido no controle dos núcleos cardiovasculares bulbares e dos neurônios pré-ganglionares, ou seja, centros reguladores cardiovasculares (Viltart et al., 2003; Michelini et al., 2015) que quando são ativados por neuromodulação podem modificar o equilíbrio simpátovagal e conseqüentemente alterar a função autonômica cardíaca (Silber et al., 2000).

Segundo Viltart et al. (2003) esta área está envolvida em ajustes cardiovasculares associados à atividade motora somática, pois possui conexões funcionais com a medula ventrolateral, região criticamente envolvida no controle da pressão arterial e na regulação dos níveis plasmáticos de catecolaminas, podendo modular também o sistema nervoso autônomo.

Keller-Ross et al. (2022) em estudos para determinar a influência da ETCC no córtex motor (M1) combinado com treinamento bimanual na função cardiovascular em crianças PC, não observaram alterações na VFC e parâmetros cardiovasculares (PA e FC) antes e após a estimulação em um protocolo de 10 dias. No entanto, apenas 8 participantes participaram deste estudo (5 mulheres, 7-19 anos) e apenas 3 dias do protocolo foram analisados (dias 1, 6 e 10) com análise dos parâmetros apenas antes e após a intervenção, o que difere do nosso. Além disso, foi realizado um treinamento bimanual de baixa intensidade e a ETCC utilizada foi a catódica, uma vez que está presente na literatura que a ETCC anódica pode apresentar maior influência na função autonômica e parâmetros cardiovasculares (Schestatsky et al., 2013), o que pode esclarecer a ausência de alterações.

Ao comparar os Grupos vs. Momentos, observamos uma tendência de aumento global da VFC (índice SDNN) do repouso a recuperação em ambos os grupos, sendo mais nítida no grupo ativo. Além disso observamos uma tendência de redução parassimpática (índices rMSSD, pNN50, SD1) durante o jogo *MoveHero* e recuperação, e um aumento parassimpático durante o jogo *MoveLetrando* em ambos os grupos, sendo mais nítida no grupo ativo.

Estudos mostram que crianças e adolescentes com PC apresentam respostas autonômicas alteradas a manobras de movimento ou exercícios físicos, o que pode influenciar na terapia e reabilitação (Amichai & Katz-Leurer, 2014; Gasior et al., 2020). Além disso, o treinamento bimanual na extremidade superior em crianças com PC melhora significativamente a FC e a VFC (Kholod et al., 2013), mostrando que a alteração da função motora pode afetar a função autonômica.

Dessa forma, Cohen-Holzer et al. (2017) em estudo para analisar a influência de um programa híbrido sobre a regulação autonômica cardíaca, observaram um aumento da VFC e redução da FC após terapia combinada de restrição e treinamento bimanual em crianças com

PC. Assim como Kirshner et al. (2016) em estudos observaram alterações da VFC durante uma tarefa virtual de preparo de refeições em crianças com PC, com maior taxa LF/HF associadas a estímulos positivos e negativos.

Segundo Kerr et al. (2008), indivíduos com PC requerem maior consumo de energia em determinadas tarefas devido a presença da espasticidade e controle postural prejudicado, apresentando relação com o subtipo clínico e classificação motora grossa.

Além disso, a dificuldade em praticar uma tarefa motora sequencial (Steenbergen et al., 2013), o maior nível de atenção em tarefas não automáticas (Krajenbrink et al., 2018) e o uso de estratégias para evitar a perturbação muscular causada pela execução do movimento ao atingir um alvo (Soares et al., 2019) são compensados pelo maior custo neuromuscular (Fernani et al., 2017), o que pode estar relacionado à presença de hiperatividade simpática. Tal comportamento pode explicar a redução parassimpática durante o jogo e recuperação, o qual a estimulação simpática ocorre em resposta ao estresse e exercício (Acharya et al., 2006).

Já a diferença na resposta entre os jogos (redução parassimpática durante o jogo *MoveHero* e um aumento parassimpático durante o jogo *MoveLetrando*) pode ser explicada pela diferença na amplitude de movimento, precisão e gasto energético entre os jogos, no qual o jogo *MoveHero* exigia maior deslocamento, rapidez, amplitude de movimento e precisão quando comparado ao jogo *MoveLetrando*.

Fernani et al. (2017) verificaram a influência da velocidade e precisão em uma tarefa virtual em indivíduos com PC e concluíram que estes apresentaram maior dificuldade quando o alvo era menor e exigia maior precisão, e menor dificuldade quando a tarefa exigia velocidade e movimentos mais globais (Gaillard et al., 2018).

Assim o comprometimento neurológico permanente associado a disfunção sensório motora significativa, fraquezas musculares, altos níveis de coativação, recrutamento muscular anormal com espasticidade e lentidão de movimento (Reid et al., 2015), alteraram a resposta de indivíduos quando solicitados a usar uma maior amplitude de movimento com precisão em maior velocidade, no qual alvos mais distantes precisavam de maior amplitude de movimento e precisão, levando a um maior gasto energético e maior ativação simpática (Kerr et al., 2008; Steenbergen et al., 2013; Soares et al., 2019).

Outro fator que pode ter contribuído para a diferença entre os jogos, é a presença de música no jogo *MoveHero*. Está claro na literatura que a música produz alterações fisiológicas, com alterações nos sinais vitais, nos níveis de estresse e ansiedade, nos ritmos cardíacos e no sistema nervoso, além de modular o controle cardiovascular, sincronizar a

batida do coração e ritmos de respiração (Bernardi et al., 2009) e desencadear respostas autonômicas (Valenti et al., 2013).

Além disso, a música possui batidas rítmicas com intervalos previsíveis e consistentes (Grahn et al., 2012), podendo atuar como um marcador e auxiliar na previsibilidade dos movimentos, potencializando o movimento e aumentando a mobilização do indivíduo, com movimentos mais rápidos, amplos e precisos (Monteiro et al., 2014).

Já ao comparar os dias, para o grupo ativo observamos um aumento parassimpático (SDNN, rMSSD, pNN50, SD1) durante os primeiros dias de protocolo, seguido por uma redução no último dia e uma redução nos primeiros períodos de *follow-up* com aumento no segundo *follow-up*. No grupo *sham* observamos uma redução parassimpática (SDNN, pNN50, rMSSD, SD1) durante os primeiros dias de protocolo, seguido por um aumento no último dia e uma redução nos primeiros períodos de *follow-up*, com aumento no segundo *follow-up*.

Cohen-Holzer et al. (2017) examinaram a influência de um programa híbrido intensivo (10 dias, 6 horas por dia) com contenção e treinamento bimanual sobre a função autonômica, e observaram um aumento da VFC após o protocolo e 3 meses após a intervenção, além de melhora no desempenho unimanual e bimanual após a intervenção.

Ensaio clínico com ETCC reforçam que a eficácia da estimulação aumenta com várias sessões (Grecco et al., 2015; Sánchez-Kuhn et al., 2017; Elbanna et al., 2019), com efeitos considerados cumulativos. Tais efeitos podem ser observados em nosso estudo, com aumento parassimpático após um mês de intervenção, assim como no estudo de Grecco et al. (2014) no qual os resultados foram mantidos um mês após o término da intervenção.

Entretanto, poucos estudos foram realizados com utilização de tarefas de membros superiores para promover atividade física em crianças com PC (inclusive as com menor mobilidade), sendo a ETCC normalmente associada à função de membros inferiores, equilíbrio e marcha. Nosso estudo demonstrou alteração autonômica frente a ETCC associada a tarefa virtual de membros superiores, com aumento da VFC e manutenção do resultado após um mês de intervenção. Nossos resultados são essenciais para a prática clínica, uma vez que limitações de mobilidade e prática de atividade física estão diretamente relacionadas às alterações autonômicas (Gasió et al., 2020), e a terapia combinada de ETCC e realidade virtual poderia ser utilizada para melhora da função motora e autonômica, além de incentivar a prática de atividade física, auxiliando no desenvolvimento de futuras terapias.

5. 1 Limitações

Apesar de termos encontrado resultados interessantes, podemos apontar algumas limitações do presente estudo:

1) Posicionamento do eletrodo de referência (cátodo) - Em nosso estudo optamos pelo posicionamento em supraorbital (frontal), entretanto estudos mostram diferenças entre a montagem cefálica e extra cefálica, no qual montagens extra cefálica podem criar densidades de corrente maiores em regiões mais profundas do cérebro em comparação com uma montagem cefálica equivalente, levando a maior influência no córtex (Noetscher et al., 2014) e possíveis alterações no equilíbrio simpato-vagal (Vandermeeren et al., 2010).

2) Local de estimulação - Em nosso estudo optamos pelo estímulo em córtex motor, entretanto estudos mostram uma melhor resposta autonômica quando estimulado o córtex pré-frontal (PFC), uma vez que essa região é considerada como uma área central na regulação da VFC, sendo a mais eficaz em termos de redução da FC e aumento da VFC (Montenegro et al., 2011; Nikolin et al., 2017).

3) Ausência de grupo controle - Em nosso estudo não realizamos a comparação com um grupo típico. Estudos mostram que indivíduos com PC participam de atividades físicas de lazer com menos frequência, intensidade e diversidade comparado a grupo típico (Reedman et al., 2017), apresentando conseqüente menor condicionamento físico e baixo nível de aptidão cardiorrespiratória quando comparados a um grupo de pares típicos (Carlson et al., 2013). Tal comparação permitiria a real resposta ao protocolo e influência autonômica.

4) Amostra - Este estudo incluiu uma amostra de 27 participantes; portanto, a replicação em amostras maiores é recomendada. Além disso, nossa população possui diferenças nas classificações motoras, sendo recomendado a análise por nível motor para investigar diferentes parâmetros de estimulação e respostas para cada subgrupo.

6. CONCLUSÃO

Nossos resultados mostraram que a terapia combinada de ETCC e RV promoveu um aumento da VFC no grupo ETCC ativo + RV (G1) e uma redução no grupo ETCC *sham* + RV (G2), mantendo os resultados após um mês da intervenção.

7. REFERÊNCIAS

1. Alvarez MPB, Silva TD, Favero FM, Valenti VE, Raimundo RD, Vanderlei LCM, Garner DM, Monteiro CBM. Autonomic Modulation in Duchenne Muscular Dystrophy during a Computer Task: A Prospective Control Trial. *PlosOne* 2017;12(1):e0169633.
2. Amichai T, Katz-Leurer M. Heart rate variability in children with cerebral palsy: Review of the literature and metaanalysis. *Neuro Rehabilitation*, 2014;35:113- 122.
3. Antão JYFL, Abreu LC, Barbosa RTA, Crocetta TB, Guarnieri R, Massetti T, Antunes TPC, Tonks J, Monteiro CBM. Use of Augmented Reality with a Motion-Controlled Game Utilizing Alphabet Letters and Numbers to Improve Performance and Reaction Time Skills for People with Autism Spectrum Disorder. *Cyberpsychology Behavior and Social Networking*. 2020; 23:16-22.
4. Acharya UR, Joseph KP, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Medical and biological engineering and computing*. 2006;44(12):1031–1051.
5. Bernardi L, Porta C, Casucci G, Balsamo R, Bernardi NF, Fogari R, Sleight P. Dynamic interactions between musical, cardiovascular, and cerebral rhythms in humans. *Circulation*. 2009 Jun 30;119(25):3171-80.
6. Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, Mourdoukoutas AP, Kronberg G, Truong D, Boggio P, Brunoni AR, Charvet L, Fregni F, Fritsch B, Gillick B, Hamilton RH, Hampstead BM, Jankord R, Kirton A, Knotkova H, Liebetanz D, Liu A, Loo C, Nitsche MA, Reis J, Richardson JD, Rotenberg A, Turkeltaub PE, Woods AJ. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul*. 2016 Sep-Oct;9(5):641-661.
7. Bodkin AW, Robinson C, Perales FP. Reliability and validity of the gross motor function classification system for cerebral palsy. *Pediatr Phys Ther*. 2003 Winter;15(4):247-52.
8. Carlon SL, Taylor NF, Dodd KJ, Shields N. Differences in habitual physical activity levels of young people with cerebral palsy and their typically developing peers: a systematic review. *Disabil Rehabil*. 2013;35(8):647-55.
9. Cassani R, Novak GS, Falk TH, Oliveira AA. Virtual reality and non-invasive brain stimulation for rehabilitation applications: a systematic review. *J Neuroeng Rehabil*. 2020 Oct 31;17(1):147.
10. Chen Y, Fanchiang HD, Howard A. Effectiveness of Virtual Reality in Children With Cerebral Palsy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Phys Ther*. 2018 Jan 1;98(1):63-77.
11. Cohen-Holzer M, Sorek G, Schweizer M, Katz-Leurer M. The influence of a constraint and bimanual training program using a variety of modalities on endurance and on the cardiac autonomic regulation system of children with unilateral cerebral palsy: A self-control clinical trial. *NeuroRehabilitation*. 2017;41(1):119-126.

12. Cortés-Pérez I, González-González N, Peinado-Rubia AB, Nieto-Escamez FA, Obrero-Gaitán E, García-López H. Efficacy of Robot-Assisted Gait Therapy Compared to Conventional Therapy or Treadmill Training in Children with Cerebral Palsy: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Sensors (Basel)*. 2022 Dec 16;22(24):9910.
13. Cortes M, Medeiros AH, Gandhi A, Lee P, Krebs HI, Thickbroom G, Edwards D. Improved grasp function with transcranial direct current stimulation in chronic spinal cord injury. *NeuroRehabilitation*. 2017;41(1):51-59.
14. Duarte NA, Grecco LA, Galli M, Fregni F, Oliveira CS. Effect of transcranial direct-current stimulation combined with treadmill training on balance and functional performance in children with cerebral palsy: a double-blind randomized controlled trial. *PLoS One*. 2014 Aug 29;9(8):e105777.
15. Duarte NAC, CollangeGrecco LA, Zanon N, Galli M, Fregni F, Santos Oliveira C. Motor Cortex Plasticity in Children With Spastic Cerebral Palsy: A Systematic Review. *J Mot Behav*. 2017;49(4):355-364.
16. Elbanna ST, Elshennawy S, Ayad MN. Noninvasive Brain Stimulation for Rehabilitation of Pediatric Motor Disorders Following Brain Injury: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arch Phys Med Rehabil*. 2019 Oct;100(10):1945-1963.
17. Eliasson AC, Krumlinde Sundholm L, Rösblad B, Beckung E, Arner M, Öhrvall AM, Rosenbaum P. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(7):549-554.
18. Fernani DCGL, Prado MTA, da Silva TD, Massetti T, de Abreu LC, Magalhães FH, Dawes H, de Mello Monteiro CB. Evaluation of speed-accuracy trade-off in a computer task in individuals with cerebral palsy: a cross-sectional study. *BMC Neurol*. 2017 Jul 27;17(1):143.
19. Fritsch B, Reis J, Martinowich K, Schambra HM, Ji Y, Cohen LG, Lu B. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*. 2010 Apr 29;66(2):198-204.
20. Gabis LV, Tsubary NM, Leon O, Ashkenasi A, Shefer S. Assessment of Abilities and Comorbidities in Children with Cerebral Palsy. *J Child Neurol*. 2015;30(12):1640-5.
21. Georgiev DD, Georgieva I, Gong Z, Nanjappan V, Georgiev GV. Virtual Reality for Neurorehabilitation and Cognitive Enhancement. *Brain Sci*. 2021;11(2):221.
22. Gaillard F, Cretual A, Cordillet S, Le Cornec C, Gonthier C, Bouvier B, Heyman R, Marleix S, Bonan I, Rauscent H. Kinematic motion abnormalities and bimanual performance in children with unilateral cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2018 Aug;60(8):839-845.

23. Gaşior JS, Zamunér AR, Silva LEV, Williams CA, Baranowski R, Sacha J, Machura P, Kochman W, Werner B. Heart Rate Variability in Children and Adolescents with Cerebral Palsy-A Systematic Literature Review. *J Clin Med*. 2020 Apr 16;9(4):1141.
24. Grahn JA. Neural mechanisms of rhythm perception: current findings and future perspectives. *Top Cogn Sci*. 2012;4(4):585–606.
25. Grecco LA, Duarte NA, Zanon N, Galli M, Fregni F, Oliveira CS. Effect of a single session of transcranial direct-current stimulation on balance and spatiotemporal gait variables in children with cerebral palsy: A randomized sham-controlled study. *Braz J Phys Ther*. 2014 Sep-Oct;18(5):419-27.
26. Grecco LAC, De Almeida Carvalho Duarte N, Mendonça ME, Galli M, Fregni F, Oliveira CS. Effects of anodal transcranial direct current stimulation combined with virtual reality for improving gait in children with spastic diparetic cerebral palsy: a pilot, randomized, controlled, double-blind, clinical trial. *ClinRehabil*. 2015; 29:1212–23.
27. He W, Huang Y, He L, Liu L, Zeng P, Qiu H, Wang X, Zhou H, Chen Z, Xu Y, Zhao J, Wang W, Tang H, Xu K. Safety and effects of transcranial direct current stimulation on hand function in preschool children with hemiplegic cerebral palsy: A pilot study. *Front Behav Neurosci*. 2022 Sep 9; 16:925122.
28. Hurkmans HL, Van Den Berg-Emons RJ, Stam HJ. Energy expenditure in adults with cerebral palsy playing Wii Sports. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(10):1577-81.
29. Kang E, Kim D, Paik N. Transcranial direct current stimulation of the left pré-frontal córtex improves attention in patients with traumatic brain injury: a pilot study. *J Rehabil Med*. 2012; 44:346–350.
30. Keller-Ross ML, Chantigian DP, Nemanich S, Gillick BT. Cardiovascular Effects of Transcranial Direct Current Stimulation and Bimanual Training in Children With Cerebral Palsy. *Pediatr Phys Ther*. 2021 Jan 1;33(1):11-16.
31. Kerr C, Parkes J, Stevenson M, Cosgrove AP, McDowell BC. Energy efficiency in gait, activity, participation, and health status in children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol*. 2008; 50:204–210.
32. Kholod H, Jamil A, Katz-Leurer M. The associations between motor ability, walking activity and heart rate and heart rate variability parameters among children with cerebral palsy and typically developed controls. *NeuroRehabilitation*. 2013;33(1):113-9.
33. Kirshner S, Weiss PL, Tirosh E. Differences in autonomic functions as related to induced stress between children with and without cerebral palsy while performing a virtual meal-making task. *Res Dev Disabil*. 2016;49-50:247-57.
34. Ko EJ, Hong MJ, Choi EJ, Yuk JS, Yum MS, Sung IY. Effect of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation Combined With Cognitive Training for Improving Cognition and Language Among Children With Cerebral Palsy With Cognitive

- Impairment: A Pilot, Randomized, Controlled, Double-Blind, and Clinical Trial. *Front Pediatr.* 2021 Aug 25; 9:713792.
35. Krajenbrink H, van Abswoude F, Vermeulen S, van Cappellen S, Steenbergen B. Motor learning and movement automatization in typically developing children: the role of instructions with an external or internal focus of attention. *Hum. Mov. Sci.* 2018;60 183–190.
 36. Lazzari RD, Politti F, Belina SF, Collange Grecco LA, Santos CA, Dumont AJL, Lopes JBP, Cimolin V, Galli M, Santos Oliveira C. Effect of transcranial direct current stimulation combined with virtual reality training on balance in children with cerebral palsy: A randomized, controlled, double-blind, clinical trial. *J Mot Behav.* 2017;49(3):329–36.
 37. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, Cotelli M, De Ridder D, Ferrucci R, Langguth B, Marangolo P, Mylius V, Nitsche MA, Padberg F, Palm U, Poulet E, Priori A, Rossi S, Schecklmann M, Vanneste S, Ziemann U, Garcia-Larrea L, Paulus W. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol.* 2017 Jan;128(1):56-92.
 38. Liu C, Wang X, Chen R, Zhang J. The Effects of Virtual Reality Training on Balance, Gross Motor Function, and Daily Living Ability in Children With Cerebral Palsy: Systematic Review and Meta-analysis. *JMIR Serious Games.* 2022 Nov 9;10(4):e38972.
 39. Lohse K, Shirzad N, Verster A, Hodges N, Van der Loos HF. Video games and rehabilitation: using design principles to enhance engagement in physical therapy. *J Neurol Phys Ther.* 2013;37(4), 166-75.
 40. Martins FPA, Massetti T, Crocetta TB, Lopes PB, da Silva AA, Figueiredo EF, de Abreu LC, da Silva TD, Monteiro CBM. Analysis of motor performance in individuals with cerebral palsy using a non-immersive virtual reality task - a pilot study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019 Feb 4; 15:417-428.
 41. Massetti T, da Silva TD, Crocetta TB, Guarnieri R, de Freitas BL, Bianchi Lopes P, Watson S, Tonks J, de Mello Monteiro CB. The Clinical Utility of Virtual Reality in Neurorehabilitation: A Systematic Review. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2018 Nov 27; 10:1179573518813541.
 42. Massetti T, Crocetta TB, Silva TDD, Trevizan IL, Arab C, Caromano FA, Monteiro CBM. Application and outcomes of therapy combining transcranial direct current stimulation and virtual reality: a systematic review. *Disabil Rehabil Assist Technol.* 2017 Aug;12(6):551-559.
 43. Michelini LC, O’Leary DS, Raven PB, Nóbrega ACL. Neural control of circulation and exercise: a translational approach disclosing interactions between central command, arterial baroreflex, and muscle metaboreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309:H381–H392.

44. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomised Trials. *BMJ* 2010;340:c869.
45. Monteiro CBM, Massetti T, da Silva TD, van der Kamp J, de Abreu LC, Leone C, Savelsbergh GJ. Transfer of motor learning from virtual to natural environments in individuals with cerebral palsy. *Res Dev Disabil.* 2014;35(10):2430-7.
46. Montenegro RA, Farinatti PT, Fontes EB, Soares PP, Cunha FA, Gurgel JL, Porto F, Cyrino ES, Okano AH. Transcranial direct current stimulation influences the cardiac autonomic nervous control. *Neurosci Lett.* 2011;497(1):32-6.
47. Moon I, An Y, Min S, Park C. Therapeutic Effects of Metaverse Rehabilitation for Cerebral Palsy: A Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Jan 15;20(2):1578.
48. Moraes IAP, Lima JA, Silva NM, Simcsik AO, Silveira AC, Menezes LDC, Araujo LV, Crocetta TB, Voos MC, Tonks J, Silva TD, Dawes H, Monteiro CBM. Effect of Longitudinal Practice in Real and Virtual Environments on Motor Performance, Physical Activity and Enjoyment in People with Autism Spectrum Disorder: A Prospective Randomized Crossover Controlled Trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2022; 19:14668-12.
49. Morris C, Kurinczuk JJ, Fitzpatrick R, Rosenbaum PL. Reliability of the manual ability classification system for children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(12):950-3.
50. Nikolin S, Boonstra TW, Loo CK, Martin D. Combined effect of prefrontal transcranial direct current stimulation and a working memory task on heart rate variability. *PLoS One.* 2017;12(8):e0181833.
51. Noetscher GM, Yanamadala J, Makarov SN, Pascual-Leone A. Comparison of cephalic and extracephalic montages for transcranial direct current stimulation—a numerical study. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2014; 61:2488–98.
52. Novak I, Morgan C, Fahey M, Finch-Edmondson M, Galea C, Hines A, Langdon K, Namara MM, Paton MC, Popat H, Shore B, Khamis A, Stanton E, Finemore OP, Tricks A, Te Velde A, Dark L, Morton N, Badawi N. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020 Feb 21;20(2):3.
53. Palisano RJ, Hanna SE, Rosenbaum PL, Russell DJ, Walter SD, Wood EP, Raina PS, Galuppi BE. Validation of a model of gross motor function for children with cerebral palsy. *Phys Ther.* 2000;80(10):974-85.
54. Patel DR, Neelakantan M, Pandher K, Merrick J. Cerebral palsy in children: a clinical overview. *Transl Pediatr.* 2020 Feb;9(Suppl 1):S125-S135.

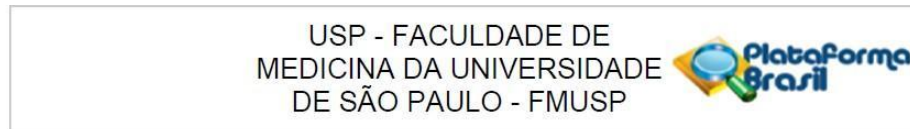
55. Pumprla J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol* 2002;84(1):1-14.
56. Qian J, McDonough DJ, Gao Z. The Effectiveness of Virtual Reality Exercise on Individual's Physiological, Psychological and Rehabilitative Outcomes: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11):4133.
57. Reedman S, Boyd RN, Sakzewski L. The efficacy of interventions to increase physical activity participation of children with cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(10):1011-1018.
58. Reid LB, Rose SE, Boyd RN. Rehabilitation and neuroplasticity in children with unilateral cerebral palsy. *Nat Rev Neurol*. 2015 Jul;11(7):390-400.
59. Ren Z, Wu J. The Effect of Virtual Reality Games on the Gross Motor Skills of Children with Cerebral Palsy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Oct 14;16(20):3885.
60. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, Dan B, Jacobsson B. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2007 Feb; 109:8-14. Erratum in: *Dev Med Child Neurol*. 2007 Jun;49(6):480.
61. Rosenbaum PL, Palisano RJ, Bartlett DJ, Galuppi BE, Russell DJ. Development of the Gross Motor Function Classification System for cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2008 Apr;50(4):249-53.
62. Saleem GT, Crasta JE, Slomine BS, Cantarero GL, Suskauer SJ. Transcranial direct current stimulation in pediatric motor disorders: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2019;100(4):724–738
63. Sánchez-Kuhn A, Pérez-Fernández C, Cánovas R, Flores P, Sánchez-Santed F. Transcranial direct current stimulation as a motor neurorehabilitation tool: an empirical review. *Biomed Eng Online*. 2017 Aug 18;16(Suppl 1):76. d.
64. Schestatsky P, Simis M, Freeman R, Pascual-Leone A, Fregni F. Non-invasive brain stimulation and the autonomic nervous system. *Clin Neurophysiol*. 2013; 124:1716–1728.
65. Schlindwein PG, Buchholz H, Schreckenberger M, Bartenstein P, Dieterich M, Birklein F. Sympathetic activity at rest and motor brain areas: FDG–PET study. *Auto Neurosci*. 2008; 143:27–32.
66. Silber DH, Sinoway LI, Leuenberger UA, Amassian VE. Magnetic stimulation of the human motor cortex evokes skin sympathetic nerve activity. *J Appl Physiol*. 2000; 88:126–134.
67. Silva TD, Fontes AMGG, Oliveira-Furlan BS, Roque TT, Lima AII, Souza BMM, Alberissi CAO, Silveira AC, Moraes IAP, Collett J, Silva RP, Airoidi MJ,

- Ribeiro-Papa DC, Dawes H, Monteiro CBM. Effect of Combined Therapy of Virtual Reality and Transcranial Direct Current Stimulation in Children and Adolescents With Cerebral Palsy: A Study Protocol for a Triple-Blinded Randomized Controlled Crossover Trial. *Frontiers in Neurology*. 2020; 11:1-14.
68. Silva TD, da Silva PL, Valenzuela EJ, Dias ED, Simcsik AO, de Carvalho MG, Fontes AMGG, Alberissi CAO, de Araújo LV, Brandão MVDC, Dawes H, Monteiro CBM. Serious Game Platform as a Possibility for Home-Based Telerehabilitation for Individuals With Cerebral Palsy During COVID-19 Quarantine - A Cross-Sectional Pilot Study. *Front Psychol*. 2021 Feb 2; 12:622678.
 69. Soares LMDS, Rozane JMSG, Carvalho RP. Motor performance of children with cerebral palsy in anterior reach. *Clin. Biomech*. 2019; 68:158–162.
 70. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist*. 2011;17(1):37-53.
 71. Steenbergen B, Jongbloed-Pereboom M, Spruijt S, Gordon AM. Impaired motor planning and motor imagery in children with unilateral spastic cerebral palsy: challenges for the future of pediatric rehabilitation. *Dev. Med. Child Neurol*. 2013;44:43–46.
 72. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93(5):1043–65.
 73. Teo WP, Muthalib M, Yamin S, Hendy AM, Bramstedt K, Kotsopoulos E, Perrey S, Ayaz H. Does a Combination of Virtual Reality, Neuromodulation and Neuroimaging Provide a Comprehensive Platform for Neurorehabilitation? - A Narrative Review of the Literature. *Front Hum Neurosci*. 2016 Jun 24; 10:284.
 74. Thair H, Holloway AL, Newport R, Smith AD. Transcranial direct current stimulation (tDCS): a beginner's guide for design and implementation. *Front Neurosci*. 2017; 11:641.
 75. Turner L, Shamseer L, Altman D.G, Weeks, L, Peters J, Kober T, Dias S, Schulz KF, Plint AC, Moher D. Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) and the Cof Reporting of Randomised Controlled Trials (RCTs) Published in Medical Journals. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2012, 2013, MR000030.
 76. Valenti VE, Guida HL, Vanderlei LC, Roque AL, Ferreira LL, Ferreira C, Silva TD, Manhães KV, Fujimori M, Abreu LC. Relationship between cardiac autonomic regulation and auditory mechanisms: importance for growth and development. *J Hum Growth Development* 2013; 23(1):94-98.
 77. Valenzuela E, Rosa R, Monteiro C, Keniston L, Ayupe K, Frônio J, Chagas P. Intensive Training with Virtual Reality on Mobility in Adolescents with Cerebral Palsy-Single Subject Design. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Oct 5;18(19):10455.

78. Vanderlei LCM, Silva RA, Pastre CM, Azevedo FM, Godoy MF. Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains. *BrazJMedBiol Res* 2008;41(10):854-9.
79. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009;24(2):205–17.
80. Vandermeeren Y, Jamart J, Ossemann M. Effect of tDCS with an extracephalic reference electrode on cardio-respiratory and autonomic functions. *BMC Neurosci.* 2010 Mar 16; 11:38.
81. Viltart O, Mullier O, Bernet F, Poulain P, Ba-M'Hamed S, Sequeira H. Motor cortical control of cardiovascular bulbar neurones projecting to spinal autonomic areas. *J Neurosci Res.* 2003;73(1):122-135.
82. Yanovich E. & Ronen O. The Use of Virtual Reality in Motor Learning: A Multiple Pilot Study Review. *Advances in Physical Education*, 2015;5:188-193.

8. ANEXO

8.1 ANEXO – Aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DA TERAPIA COMBINADA DE REALIDADE VIRTUAL E ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM PARALISIA CEREBRAL: ANÁLISE POR MEIO DE DESEMPENHO E INFLUÊNCIA NO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

Pesquisador: Carlos Bandeira de Mello Monteiro

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 17523019.5.0000.0065

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.524.571

Apresentação do Projeto:

O uso de terapias combinadas como intervenção em pessoas com Paralisia Cerebral (PC) é uma possibilidade crescente ao comparar com intervenções tradicionais por potencializar os efeitos clínicos e possibilitar resultados mais efetivos e duradouros. Atualmente têm-se adotado o uso combinado de estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) e realidade virtual (RV) para melhora da funcionalidade em diferentes condições neurológicas. Objetivo: Verificar o efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) associada ao treino de realidade virtual (RV) sobre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em crianças e adolescentes com paralisia cerebral. Método: O estudo se caracteriza como ensaio clínico, longitudinal, randomizado e duplo cego e será composto por 20 crianças e adolescentes com diagnóstico de paralisia cerebral

(PC) alocados em dois grupos, no qual o grupo 1 receberá a ETCC ativa + RV (n=10) e o grupo 2 receberá a estimulação com ETCC sham (placebo) + RV (n=10) em um protocolo de 20 sessões com utilização de crossover e inversão de grupos para ambos os grupos. Para o protocolo experimental, inicialmente será realizado o registro da VFC por 10 minutos. Em seguida será iniciada a aplicação da ETCC e simultaneamente será realizado o treinamento com realidade virtual, no qual será realizada a captação da VFC durante a realização das tarefas por 20 minutos. Para avaliação de efeitos de longo-prazo, a VFC será avaliada nos seguintes momentos:

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 3.524.571

imediatamente após a primeira sessão (avaliação transversal), na décima sessão, na décima primeira sessão, na vigésima sessão (avaliação final - longitudinal), após quinze dias e um mês após as últimas intervenções (follow-up).

Objetivo da Pesquisa:

Verificar o efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) associada ao treino de realidade virtual (RV) sobre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em crianças e adolescentes com paralisia cerebral.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos destes procedimentos são mínimos, pois envolvem medições não-invasivas, e terapia seguras. Mas podem acarretar leves desconfortos relatados em alguns estudos, tais como: formigamento leve ou sensação de coceira na cabeça, fadiga moderada ou dor de cabeça leve. Por esta razão, serão seguidos todos os parâmetros de segurança recomendados. Além disso durante os jogos em realidade virtual o participante poderá ficar cansado (a), enjoado (a), não conseguir executar o movimento necessário para que o jogo seja realizado. Porém se sentir qualquer tipo de desconforto, poderá avisar o pesquisador e parar imediatamente o protocolo, sem qualquer prejuízo.

Benefícios:

Não serão fornecidos benefícios aos participantes do estudo. Os benefícios virão a partir dos resultados do estudo, na medida em que fornecerão dados para o tratamento de outros pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo prospectivo, randomizado, duplo cego, bem desenhado e com metodologia adequada com potencial de contribuir de forma relevante para o tratamento de pessoas com paralisia cerebral.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO com linguagem apropriada e conteúdo adequado

Recomendações:

nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Estudo sem pendências éticas

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 3.524.571

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1384424.pdf	13/08/2019 20:01:10		Aceito
Outros	CARTA_DE_SUBMISSAO.pdf	13/08/2019 19:58:09	ANNE MICHELLI GOMES GONCALVES	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_3492810.pdf	13/08/2019 19:56:28	ANNE MICHELLI GOMES GONCALVES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	13/08/2019 19:53:49	ANNE MICHELLI GOMES GONCALVES FONTES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE.pdf	13/08/2019 19:53:40	ANNE MICHELLI GOMES GONCALVES FONTES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_Limeira.pdf	15/07/2019 13:55:04	ANNE MICHELLI GOMES GONCALVES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_Campinas.pdf	15/07/2019 13:54:51	ANNE MICHELLI GOMES GONCALVES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_do_pesquisador.pdf	15/07/2019 13:53:30	ANNE MICHELLI GOMES GONCALVES	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	15/07/2019 13:52:23	ANNE MICHELLI GOMES GONCALVES	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	15/07/2019 13:51:56	ANNE MICHELLI GOMES GONCALVES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Anne.pdf	15/07/2019 13:51:34	ANNE MICHELLI GOMES GONCALVES	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	15/07/2019 13:51:02	ANNE MICHELLI GOMES GONCALVES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 3.524.571

SAO PAULO, 22 de Agosto de 2019

Assinado por:

Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador(a))

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

8.2 ANEXO – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

Efeito da terapia combinada de realidade virtual e estimulação transcraniana em crianças e adolescentes com paralisia cerebral: Análise por meio de desempenho e influência no sistema nervoso autônomo.

(TCLE / Data / /)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE 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: Efeito da terapia combinada de realidade virtual e estimulação transcraniana em crianças e adolescentes com paralisia cerebral: Análise por meio de desempenho e influência no sistema nervoso autônomo.

PESQUISADOR : Anne Michelli Gomes Gonçalves Fontes/Prof. Dr. Carlos Bandeira de Mello Monteiro

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 4 anos

Rubrica do participante
Da pesquisa

Rubrica do pesquisador

Efeito da terapia combinada de realidade virtual e estimulação transcraniana em crianças e adolescentes com paralisia cerebral: Análise por meio de desempenho e influência no sistema nervoso autônomo.

(TCLE / Data / /)

4 – Apresentação:

Convidamos o(a) senhor(a) a participar de uma pesquisa científica. Pesquisa é um conjunto de procedimentos que procura criar ou aumentar o conhecimento sobre um assunto. Estas descobertas embora frequentemente não tragam benefícios diretos ao participante da pesquisa, podem no futuro ser úteis para muitas pessoas.

Para decidir se aceita ou não participar desta pesquisa, o(a) senhor(a) precisa entender o suficiente sobre os riscos e benefícios, para que possa fazer um julgamento consciente. Inicialmente explicaremos as razões da pesquisa. A seguir, forneceremos um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), documento que contém informações sobre a pesquisa, para que leia e discuta com familiares e ou outras pessoas de sua confiança. Uma vez compreendido o objetivo da pesquisa e havendo seu interesse em participar, será solicitada a sua rubrica em todas as páginas do TCLE e sua assinatura na última página. Uma via assinada deste termo deverá ser retida pelo senhor(a) ou por seu representante legal e uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável.

5A) Justificativa, objetivos e procedimentos:

O senhor e o seu filho estão sendo convidados por meio de uma participação voluntária a colaborar com o nosso trabalho, que visa verificar o efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) associada ao treino de realidade virtual (RV) sobre a variabilidade da frequência cardíaca em crianças e adolescentes com paralisia cerebral. Os resultados serão importantes para verificar a aplicabilidade da estimulação transcraniana associada à realidade aumentada em indivíduos com paralisia cerebral e seu impacto na qualidade de vida destes. Caso aceite participar, primeiramente serão aplicados alguns questionários para coleta de dados pessoais e história da patologia. Em seguida uma cinta será colocada no tórax de seu filho e ele será posicionado sentado em uma cadeira e a frequência cardíaca será registrada por 10 minutos. Após o repouso, o pesquisador marcará a região do cérebro e colocará dois eletrodos externamente ao crânio do participante presos por uma cinta elástica, e será aplicada uma estimulação por 20 minutos. Esta estimulação não causa dor, apenas uma ligeira sensação de formigamento no couro cabeludo na região onde colocamos os eletrodos. Seu filho poderá receber o tratamento ativo ou placebo; a escolha dos grupos será definida por um programa de computador. Seu filho também realizará o treino com realidade virtual composto por jogos no computador enquanto recebe a estimulação. A pesquisadora explicará cada jogo de forma verbal e realizará uma demonstração do funcionamento do jogo antes de iniciá-lo. Não será necessário ter nenhum conhecimento prévio dos jogos. O (a) senhor(a) poderá permanecer ao lado do seu filho o tempo todo. Serão realizadas 20 sessões consecutivas de terapia que duram mais ou menos 1 hora cada, sendo que na metade (após 10 dias de intervenção), os participantes realizarão uma pausa de um mês e troca de grupos.

5B) Desconfortos, riscos e benefícios

Os riscos destes procedimentos são mínimos, pois envolvem medições não-invasivas, e terapia seguras. Mas podem acarretar leves desconfortos relatados em alguns estudos, tais como: formigamento leve ou sensação de coceira na cabeça, fadiga moderada ou dor de cabeça leve. Por esta razão, serão seguidos todos os parâmetros de segurança recomendados. Além disso durante os jogos em realidade virtual o participante poderá ficar cansado (a), enjoado (a), não conseguir executar o movimento

Rubrica do participante
Da pesquisa

Rubrica do pesquisador

Efeito da terapia combinada de realidade virtual e estimulação transcraniana em crianças e adolescentes com paralisia cerebral: Análise por meio de desempenho e influência no sistema nervoso autônomo.

(TCLE / Data / /)

necessário para que o jogo seja realizado. Porém se sentir qualquer tipo de desconforto, poderá avisar o pesquisador e parar imediatamente o protocolo, sem qualquer prejuízo.

Não serão fornecidos benefícios aos participantes do estudo. Os benefícios virão a partir dos resultados do estudo, na medida em que fornecerão dados para o tratamento de outros pacientes.

5C) Forma de acompanhamento e assistência

Em qualquer etapa do estudo, o (a) senhor (a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimentos: Anne Michelli Gomes Gonçalves Fontes (para contato: Fone: (19) 98186-1789; E-mail: anne.m.gomes@hotmail.com; Endereço: R. 15 de novembro, n. 547, Bairro: Centro, Cep: 13970-270, Itapira/SP), sob orientação do professor Prof. Dr. Carlos Bandeira de Mello Monteiro (para contato: Fone: (11) 99953-0716; E-mail: monteiro.carlosbm@gmail.com; Endereço: Universidade de São Paulo, Escola de Artes, Ciências e Humanidades EACH/USP, Curso de Educação Física e Saúde). Em caso de dúvidas ou alguma consideração sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEP-FMUSP): Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César - São Paulo - SP -21º andar – sala 36- CEP: 01246-000, horário de atendimento: 8:00-17:00h; Tel: (11) 3893-4401/4407 E-mail: cep.fm@usp.br.

5D) Liberdade de recusar-se e retirar-se do estudo

A escolha de entrar ou não nesse estudo é inteiramente sua. Caso o(a) senhor(a) se recuse a participar deste estudo ou não quiser mais participar do estudo, tem toda a liberdade de retirar seu consentimento e não será prejudicado ou cobrado de nada, sendo garantida a continuidade das atividades.

5E) Manutenção do sigilo e privacidade

Os seus dados serão analisados em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente sob qualquer circunstância. Seu nome será mantido em sigilo absoluto, sendo que o que disser não lhe resultará em qualquer dano sua integralidade.

Solicitamos sua autorização para que os dados obtidos nesta pesquisa sejam utilizados em uma publicação científica, meio como os resultados de uma pesquisa são divulgados e compartilhados com a comunidade científica.

5F) O (A) senhor(a) receberá uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Este Termo de Consentimento será emitido em duas vias, sendo que uma via ficará em poder do pesquisador e a outra em poder do participante.

5G) Garantia de Ressarcimento

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

5H) Garantia de indenização

O (A) senhor(a) tem direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Rubrica do participante
Da pesquisa

Rubrica do pesquisador

Efeito da terapia combinada de realidade virtual e estimulação transcraniana em crianças e adolescentes com paralisia cerebral: Análise por meio de desempenho e influência no sistema nervoso autônomo.

(TCLE / Data / /)

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **Efeito da terapia combinada de realidade virtual e estimulação transcraniana em crianças e adolescentes com paralisia cerebral: Análise por meio de desempenho e influência no sistema nervoso autônomo.**

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, 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 participante Data / /

Assinatura da responsável legal Data / /

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 / /

Rubrica do participante
Da pesquisa

Rubrica do pesquisador

8.3 ANEXO –Termo de assentimento livre e esclarecido (TALE)

DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DA CRIANÇA DA PESQUISA:

Eu, _____, tendo sido convidado (a) a participar como voluntário (a) da pesquisa, **Efeito da terapia combinada de realidade virtual e estimulação transcraniana em crianças e adolescentes com paralisia cerebral: Análise por meio de desempenho e influência no sistema nervoso autônomo**, entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir que ninguém vai ficar furioso. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

_____, _____ de _____ 20__

Assinatura da Criança participante

Deixo os dados do comitê de ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEP-FMUSP) no rodapé deste impresso, para que possa obter mais esclarecimentos ou informações sobre o estudo e sua participação.

Grato (a) pela atenção

Assinatura do (a) pesquisador (a)

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Projeto de Pesquisa.

São Paulo, ___/___/___.

Assinatura do participante de pesquisa (ou responsável legal)

Identificação do CEP-FMUSP: Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César - São Paulo - SP -21º andar – sala 36- CEP: 01246-000, horário de atendimento: 8:00-17:00h; Tel: (11) 3893-4401/4407 E-mail: cep_fm@usp.br.

Rubrica pesquisador

Rubrica participante

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: **Efeito da terapia combinada de realidade virtual e estimulação transcraniana em crianças e adolescentes com paralisia cerebral: Análise por meio de desempenho e influência no sistema nervoso autônomo.**

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa que visa verificar o efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) associada ao treino de realidade virtual (RV) sobre a variabilidade da frequência cardíaca em crianças e adolescentes com paralisia cerebral. Seus pais ou responsáveis já permitiram que você participe. Os participantes dessa pesquisa têm de 4 a 15 anos de idade. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu, não terá nenhum problema se desistir.

Se você aceitar participar, faremos alguns questionários com você e com seus pais, e você vai participar de 20 sessões de terapia que duram mais ou menos 1 hora cada. Você fica sentado em uma cadeira, e o pesquisador vai marcar a região da sua cabeça com canetinha e vai colocar dois eletrodos presos por fitas elásticas, isso ficará por 20 minutos na sua cabeça enquanto você realiza jogos de computador por meio de um notebook.

A sua participação irá ajudar com informações que nos permitirão identificar a influência dessas duas terapias juntas para crianças e adolescentes com paralisia cerebral. Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der.

Os riscos destes procedimentos são poucos, mas você pode ter leves desconfortos como formigamento, sensação de coceira na cabeça, ou dor de cabeça leve. Além disso, durante os jogos você pode: ficar cansado (a), ficar enjoado (a), não conseguir fazer o movimento que for pedido para o jogo. Porém se sentir qualquer tipo de desconforto, poderá avisar o pesquisador e parar imediatamente, sem qualquer prejuízo.

Se você tiver alguma dúvida, você pode me perguntar, sou a pesquisadora **Anne Michelli Gomes Gonçalves Fontes**. Eu escrevi os telefones na parte de baixo desse texto. Você não precisa ter nenhum conhecimento prévio dos jogos que são divertidos e desafiadores. Você estará em uma sala reservada com a presença dos seus pais, dos pesquisadores e profissionais qualificados para ajudar você.

Anne Michelli Gomes Gonçalves Fontes
Fone: (19) 98186-1789
E-mail: anne.m.gomes@hotmail.com

Rubrica pesquisador

Rubrica participante

DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DA CRIANÇA DA PESQUISA:

Eu, _____, tendo sido convidado (a) a participar como voluntário (a) da pesquisa, **Efeito da terapia combinada de realidade virtual e estimulação transcraniana em crianças e adolescentes com paralisia cerebral: Análise por meio de desempenho e influência no sistema nervoso autônomo**, entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir que ninguém vai ficar furioso. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

_____, _____ de _____ 20__

Assinatura da Criança participante

Deixo os dados do comitê de ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEP-FMUSP) no rodapé deste impresso, para que possa obter mais esclarecimentos ou informações sobre o estudo e sua participação.

Grato (a) pela atenção

Assinatura do (a) pesquisador (a)

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Projeto de Pesquisa.

São Paulo, ____/____/____.

Assinatura do participante de pesquisa (ou responsável legal)

Identificação do CEP-FMUSP: Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César - São Paulo - SP -21º andar – sala 36- CEP: 01246-000, horário de atendimento: 8:00-17:00h; Tel: (11) 3893-4401/4407 E-mail: cep_fm@usp.br.

Rubrica pesquisador

2

Rubrica participante