

EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA ASSOCIADA AO EXERCÍCIO FÍSICO: UM ESTUDO DE METAPLASTICIDADE.

Fernanda Natacha Rufino Nogueira¹; Kátia Karina do Monte Silva²

¹Estudante do Curso de fisioterapia- DEFISIO – UFPE; E-mail: fernandanrn@hotmail.com ,

²Kátia Karina do Monte Silva/pesquisador do Depto de fisioterapia – DEFISIO – UFPE. E-mail: monte.silvakk@gmail.com.

Sumário: estratégias focadas em induzir plasticidade neural têm sido cada vez mais utilizadas. Dentre elas, pode-se citar a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) que vem sendo utilizada em associação com outras técnicas a fim de promover uma potencialização dos efeitos. O objetivo deste estudo foi investigar a metaplasticidade através da associação da ETCC com a atividade física. 8 voluntários foram submetidos à 6 sessões de ETCC (ativa ou *sham*) associada à atividade física de baixa ou alta intensidade. Os resultados do presente estudo mostram que a pré-modulação de excitabilidade do córtex motor por ETCC pode modular a direção e magnitude da plasticidade induzida pela atividade motora subsequente de uma forma homeostática.

Palavras-chave: atividade física; estimulação transcraniana por corrente contínua; plasticidade homeostática

INTRODUÇÃO

Neuroplasticidade, capacidade de adaptação do cérebro, é um dos temas amplamente estudados na neurociência⁽¹⁾. Neste contexto, a formação de novas conexões neurais e a alteração da eficácia das conexões sinápticas já existentes é conhecida como plasticidade sináptica⁽²⁾. A eficácia da plasticidade sináptica pode sofrer alterações, estudos já mostraram que o aumento da eficácia sináptica é caracterizado pelo processo de potenciação de longa duração (LTP, do inglês *long term potentiation*), já a diminuição é caracterizada pela depressão de longa duração (LTD, do inglês *long term depression*)⁽¹⁾. No intuito de alterar a eficácia sináptica, podendo facilitar a recuperação funcional de pacientes durante a reabilitação, novas abordagens, como a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), vem sendo propostas nas últimas décadas. Segundo Nistche e colaboradores em 2008, os efeitos da ETCC são explicados pelos mecanismos de LTP e LTD.⁽³⁾ A prática motora é um processo plástico dependente que altera a eficácia sináptica, como foi mostrado no estudo de Cirilo e colaboradores em 2010⁽⁴⁾. Tendo em vista que a ETCC e a prática motora promovem alterações na eficácia sináptica, este estudo teve o propósito de analisar a associação destas estratégias.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo crossover duplo-cego e randomizado no qual sujeitos saudáveis foram recrutados nos centros da Universidade Federal de Pernambuco. Seis sessões experimentais foram realizadas, conforme descrito: (i) ETCC anódica e atividade de alta intensidade; (ii) ETCC anódica e atividade de baixa intensidade; (iii) ETCC catódica e atividade de alta intensidade; (iv) ETCC catódica e atividade de baixa intensidade; (v) ETCC *sham* e atividade de alta intensidade; (vi) ETCC *sham* e atividade de baixa intensidade. A ETCC foi aplicada através de eletrodos de superfície, com intensidade de 2 mA e duração de 20 minutos. Para estimulação anódica, ânodo foi posicionado sobre Cz e o cátodo sobre protuberância occipital. Para estimulação catódica,

o posicionamento foi invertido. Na estimulação fictícia (*sham*) foi utilizada a mesma montagem da ETCC anódica, porém após 30 segundos o equipamento foi desligado. O exercício físico foi realizado em uma esteira, na intensidade leve (duração: 30 minutos), foi adotado o intervalo de 57% a 63% da frequência cardíaca máxima (FC_{máx}) e para intensidade alta (duração: 10 minutos) intervalo adotado foi de 75% a 95% da FC_{máx}. Durante o treino motor, o voluntário informou o nível de percepção do esforço a cada 3 minutos através escala de Borg original e a FC foi registrada continuamente, por meio de um monitor cardíaco. A excitabilidade cortical foi avaliada pela estimulação magnética transcraniana utilizando a medida do potencial evocado motor (PEM) no seguintes momentos: baseline, pós ETCC, imediatamente e 10, 20, 30, 6 e 90 minutos pós exercício.

Para análise dos dados uma ANOVA de medidas repetidas foi realizada considerando tempo e “condição” (ETCC e intensidade do exercício) como fatores “intra sujeitos”. O teste t pareado foi realizado como post hoc para verificar se há diferença na comparação entre os tempos e entre os grupos. Todas as análises foram feitas usando o programa SPSS para Windows (version 18.0, SPSS, Chicago, IL) e o nível de significância estabelecido foi de $\alpha < 0,05$.

RESULTADOS

Oito indivíduos saudáveis (idade média de $23 \pm 2,82$ anos, 3 homens), participaram deste estudo. A análise do PEM através da ANOVA, não revelou efeito no tempo ($F = 0,565$, $P = 0,781$), na condição ETCC - exercício ($F = 1,328$, $P = 0,275$) e para interação ETCC - exercício ($F = 0,952$, $P = 0,550$). Os resultados analisados apontam que nem o ETCC nem atividade motora interferiram na excitabilidade cortical. No entanto, ao analisar os dados de maneira individual foi observado que as alterações na excitabilidade cortical foram variáveis entre os participantes, ou seja, os sujeitos não responderam conforme esperado. Na maior parte, a ETCC anódica inibiu a excitabilidade cortical (63% de sujeitos) e a ETCC catódica aumentou (56% dos indivíduos). Como a regulação homeostática varia em função da atividade prévia da sinapse neural, o conhecimento do efeito de pré-modulação é essencial para a sua compreensão. Uma segunda análise foi aplicada para testar a regulação homeostática dos grupos que possuíam resposta similar a ETCC. Para isso, os indivíduos foram agrupados de acordo com o efeito observado após ETCC. Independentemente se a estimulação havia sido anódica ou catódica, os indivíduos que, em relação ao *baseline*, obtiveram maior média de PEM pós ETCC foram alocados no grupo ETCC facilitatória e os que obtiveram menor média de PEM, no grupo ETCC inibitória. Neste caso, a ANOVA revelou um efeito significativo para a interação ETCC-atividade ($F = 1,542$; $p = 0,032$). O teste post hoc demonstrou que, em comparação com o *baseline*, a ETCC facilitatória resultou em um aumento da excitabilidade versus uma diminuição induzida pela ETCC inibitória. Em resposta à alta e baixa intensidade da atividade física, sem efeitos anteriores da ETCC, a excitabilidade cortical parece diminuir (dados não confirmados pelo teste t). O pré-modulação da ETCC inibitória parece aumentar a magnitude de inibição imediatamente, induzida pela atividade de alta intensidade. Este efeito parece ser prolongado por 10 minutos quando a atividade física após ETCC é de baixa intensidade. No entanto, após este “acentuado efeito inibitório”, a excitabilidade cortical tende a aumentar à medida que a resposta de regulação homeostática se mostra presente (Figura 1). Além disso, os resultados mostraram que, quando comparada à linha de base, os efeitos excitatórios da ETCC foram bloqueados pelo menos até 60 minutos depois da atividade física (de alta e de baixa intensidade) (Figura 1).

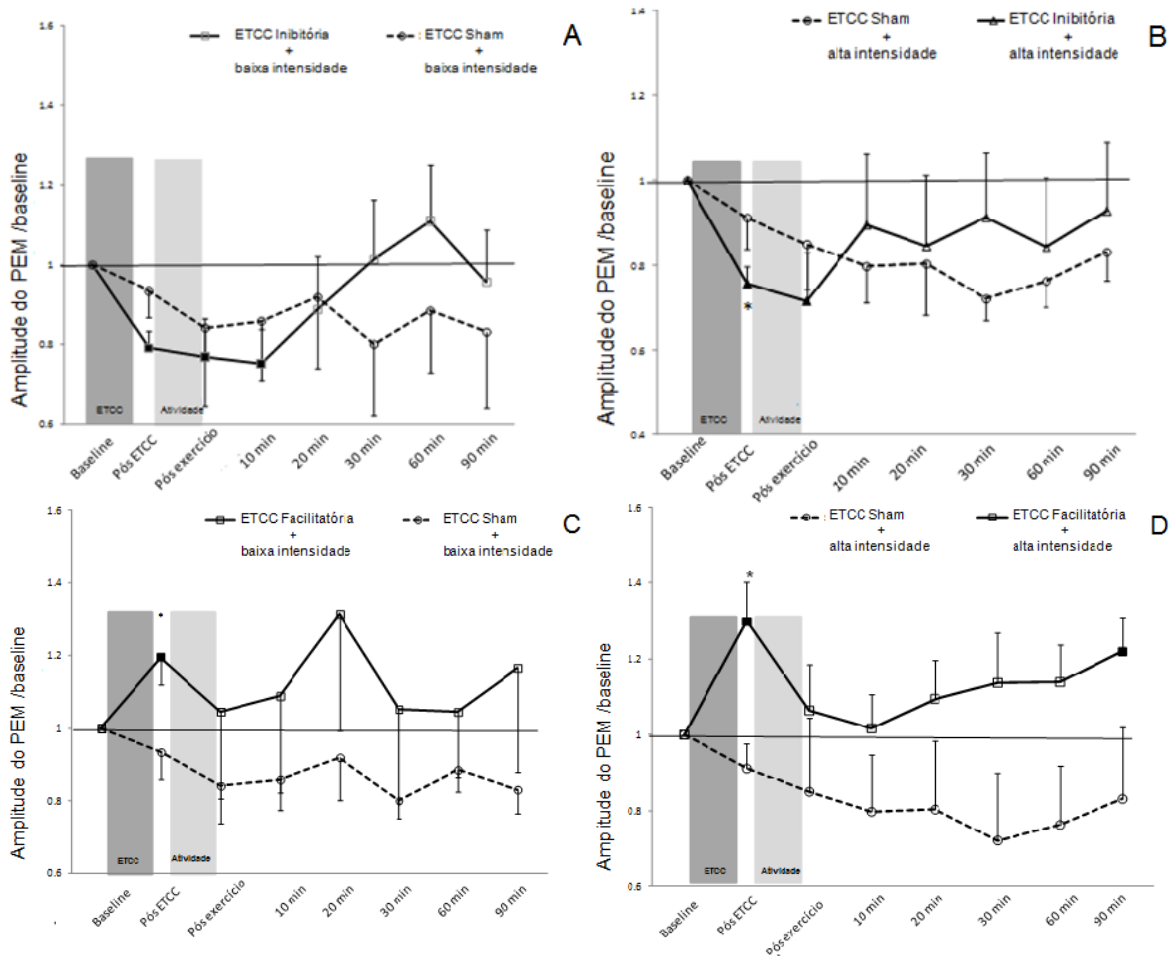


Figura 1 - Efeitos da associação entre ETCC inibitória (A e B) e facilitatória (C e D) com atividade física de baixa intensidade (A) e (C), alta intensidade (B) e (D) na excitabilidade cortical. São mostrados a média (\pm DP) das amplitudes do PEM nos seguintes momentos: baseline, pós ETCC, pós-atividade e pós 10, 20, 30, 60 e 90 minutos da condição. Símbolos preenchidos indicam mudança significativa da amplitude do PEM em relação aos valores basais. Asteriscos indicam mudança significativa em comparação à condição sham (fictícia).

DISCUSSÃO

Os achados do presente estudo demonstraram que após ETCC anódica, a maioria dos indivíduos mostrou efeito inibitório na excitabilidade cortical, enquanto que após a ETCC catódica mostrou efeito facilitatório. A grande variabilidade dos participantes em resposta aos protocolos ETCC está em consonância com estudos anteriores que concluíram que cerca de 50% dos indivíduos têm respostas pobres ou ausentes para ETCC⁽⁵⁾. Além disso, um estudo recente usando ETCC catódica, demonstrou que 2 mA aplicado durante 20 minutos (mesmo protocolo utilizado em nosso estudo) resulta em aumento da excitabilidade cortical⁽⁶⁾.

Os resultados deste estudo mostraram que a "pré-modulação inibitória" com ETCC resultou em um aumento imediato da magnitude das alterações de excitabilidade cortical induzida pela atividade física. No entanto, dependendo da intensidade da atividade motora, após 10 ou 20 minutos, estes efeitos são invertidos, sugerindo uma ação de regulação homeostática. Estes resultados estão de acordo com a teoria Bienenstock-Cooper-Munro (BCM), a qual fundamenta a metaplasticidade, a mesma postula que o limiar para induzir LTP/LTD não é constante, mas varia de acordo com o nível de atividade do neurônio pós-sináptico. Dados publicados anteriores^{(7) (8)} demonstraram resultados semelhantes, devido à associação de duas estimulações cerebral não invasiva.

A associação de dois protocolos inibitórios reverterem o efeito de uma maneira homeostático funciona como um mecanismo que controla a excitabilidade do sistema

corticoespinal humano e estabiliza os níveis de excitabilidade dentro uma variação de modificações fisiologicamente úteis ^{(7) (9)}. A pré-modulação com ETCC facilitatória resulta em supressão de efeitos excitatórios do ETCC após baixa e alta intensidade da atividade física. Os resultados também podem ser interpretados em termos do modelo BCM das mudanças atividade-dependente da plasticidade sináptica. Assim, ETCC excitatória induz uma alta atividade prévia, e isto conduz a uma mudança na frequência da resposta de protocolos de condicionamento LTP e LTD para favorecer LTD. Estudos anteriores estão em conformidade com esta descoberta, onde foi demonstrado que a contração máxima voluntária interferiu na plasticidade cortical quando associada com a estimulação transcraniana por corrente contínua ⁽¹⁰⁾.

Nossos resultados sugerem que a aplicação da estimulação cerebral não invasiva e sequencialmente atividade física, pode mudar a direção da intervenção de modulação. No entanto, algumas limitações do estudo devem ser consideradas. O tamanho da amostra foi pequeno e isso poderia influenciar nos resultados e apesar de ter realizado as medidas até 90 minutos, provavelmente as medidas no final do dia ou no dia seguinte, poderiam ter sido interessantes para acompanhar os efeitos.

CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo sugerem que a associação da estimulação cerebral não invasiva com a atividade física deve ser interpretada no contexto da plasticidade homeostática do córtex motor humano visto que a associação alterou o nível de atividade elétrica cortical de uma maneira homeostática. Estes dados destacam a complexidade dos mecanismos envolvidos quando protocolos diferentes estão associados. Mais estudos sistemáticos são necessários para explorar a interação dinâmica de indução de plasticidade, de modo a conseguir as combinações adequadas de estimulação cerebral e tarefa de aprendizagem de motora.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPQ por financiar minha iniciação científica através do presente estudo, a UFPE que me cedeu espaço e formação necessária, a minha orientadora Kátia Karina do Monte Silva e aos meus colegas de trabalho do Laboratório.

REFERÊNCIAS

1. Ilić, N. V.; Milanović, S.; Krstić, J.; Bajec, Đ. D.; Grajić, M.; Ilić, T. V. Homeostatic modulation of stimulation-dependent plasticity in human motor cortex. *Physiol. Res*, 60, 1, S107-S112, 2011.
2. Citri, A.; Malenka, R. C. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33, 1, 18-41, Jan, 2008.
3. Nitsche, M. A.; Cohen, L. G.; Wassermann, E. M.; Priori, A.; Lang, N.; Antal, A.; Paulus, W.; Hummel, F.; Boggio, P. S.; Fregni, F.; Pascual-Leone, A. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul*, 1, 3, 206-223, Jul, 2008.
4. Cirillo, J., Rogasch, N.C., Semmler, J.G.; Hemispheric differences in use-dependent corticomotor plasticity in young and old adults. *Experimental brain research*. 205, 57-68, 2010.
5. Wiethoff, S., Hamada, M., Rothwell, J.C.; Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain stimulation*. 7, 468-475, 2014.
6. Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M.-F. & Nitsche, M.A. ;Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *The Journal of physiology*, 591, 1987-2000; 2013.



7. Siebner, H. R.; Lang, N.; Rizzo, V.; Nitsche, M. A.; Paulus, W.; Lemon, R. N.; Rothwell, J. C. Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *The Journal of neuroscience*, 24, 13, 3379-3385, 2004.
8. Fricke, K., Seeber, A.A., Thirugnanasambandam, N., Paulus, W., Nitsche, M.A. & Rothwell, J.C.; Time course of the induction of homeostatic plasticity generated by repeated transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol*, 105, 1141-1149, 2013.
9. Ziemann, U.; Siebner, H. R. Modifying motor learning through gating and homeostatic metaplasticity. *Brain stimulation*, 1, 1, 60-66, 2008.
10. Thirugnanasambandam, N; Sparing, R; Dafotakis, M; Meister, I; Paulus, W; Nitsche, M; Fink, G. Isometric contraction interferes with transcranial direct current stimulation (tDCS) induced plasticity – evidence of state dependent neuromodulation in human motor cortex. *Restorative Neurology and neuroscience*, v.29, p.311-320, 2011.