

Efeitos da Neuromodulação na Fadiga de Indivíduos com Esclerose Múltipla: Uma Revisão Sistemática

Gilvane de Lima Araújo,¹ Maria Beatriz Ribeiro de Oliveira,² Matheus Falcão Santos Marinho,² Nelson Torro,³ Géssika Araújo de Melo³

RESUMO

A esclerose múltipla (EM) é caracterizada por neurodegeneração no sistema nervoso central. Dentre os sintomas mais prevalentes está a fadiga, na qual a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) tem mostrado resultados promissores na sua redução. Nesse sentido, objetivou-se analisar o estado da arte sobre a eficácia da aplicação da ETCC para melhora da fadiga em indivíduos com EM. Realizou-se uma revisão sistemática nos meses de junho e julho de 2020. Utilizaram-se as bases de dados da PubMed, BVS, SciELO, Cochrane e Science Direct, com os descritores: “Transcranial Direct Current Stimulation” AND “Multiple Sclerosis”. Foram incluídos estudos com adultos, que abordaram os efeitos da ETCC nos sintomas de fadiga como desfecho primário ou secundário. Observou-se que a estimulação mostrou melhores resultados para a fadiga na EM quando aplicada sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, com intensidade entre 1,5 mA e 2,0 mA, durante dias consecutivos, em número maior que cinco sessões. A ETCC pode ser considerada um recurso terapêutico que promove benefícios consideráveis no tratamento da fadiga em pessoas com EM, refletindo em melhora da qualidade de vida desses indivíduos. A aplicação da ETCC supervisionada remotamente pode ser uma alternativa para potencializar os resultados.

Palavras-chave: Estimulação transcraniana por corrente contínua. Esclerose múltipla. Fadiga.

EFFECTS OF NEUROMODULATION ON FATIGUE IN INDIVIDUALS WITH MULTIPLE SCLEROSIS: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is characterized by neurodegeneration in the central nervous system. Among the most prevalent symptoms is fatigue, in which transcranial direct current stimulation (tDCS) has shown promising results in its reduction. In this sense, the objective was to analyze the state of the art on the effectiveness of the application of tDCS to improve fatigue in individuals with MS. A systematic review was carried out in June and July 2020. The databases of PubMed, BVS, SciELO, Cochrane and Science Direct were used, with the descriptors: “Transcranial Direct Current Stimulation” AND “Multiple Sclerosis”. Studies with adults that addressed the effects of tDCS on fatigue symptoms as a primary or secondary outcome were included. It was observed that the stimulation showed better results for fatigue in MS when applied to the left dorsolateral prefrontal cortex, with intensity between 1.5 mA and 2.0 mA, during consecutive days, in a number greater than five sessions. tDCS can be considered a therapeutic resource that promotes considerable benefits in the treatment of fatigue in people with MS, reflecting an improvement in the quality of life of these individuals. The application of remotely supervised tDCS can be an alternative to enhance the results.

Keywords: Transcranial direct current stimulation. Multiple sclerosis. Fatigue.

RECEBIDO EM: 16/2/2020

MODIFICAÇÕES SOLICITADAS EM: 9/6/2020

ACEITO EM: 6/7/2020

¹ Autora correspondente. Centro Universitário – Uniesp. Rodovia BR 230, Km 14, s/n – Morada Nova. Cabedelo/PB, Brasil. CEP 58109-303. <http://lattes.cnpq.br/5176552861098780>. <https://orcid.org/0000-0003-1625-3435>. gilvanearaujofisio@gmail.com

² Centro Universitário – Uniesp. Cabedelo/PB, Brasil.

³ Universidade Federal da Paraíba – UFPB. João Pessoa/PB, Brasil.

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é conhecida como uma doença autoimune do sistema nervoso central (SNC) (ASHRAFI; MOHSENI-BANDPEI; SEYDI, 2020), que desencadeia inflamação crônica, desmielinização, sinaptopatia e neurodegeneração (AYACHE; CHALAH, 2018a). Embora a etiologia da EM não seja bem-definida, acredita-se que seja desencadeada pela influência de fatores genéticos e ambientais (SIQUEIRA; PIRES, 2017). A EM constitui a principal causa de incapacidade não traumática em adultos jovens (VIDAL-JORDANA; MONTALBAN, 2017).

A fadiga é um dos sintomas mais debilitantes da EM, abrangendo dimensões físicas, cognitivas e psicossociais (CHALAH *et al.*, 2015), podendo ocorrer em até 90% dos pacientes com EM (CHALAH *et al.*, 2018). A fadiga da EM implica falha em iniciar e/ou sustentar atividades mentais ou físicas que requerem automotivação (CHALAH *et al.*, 2015).

Tratamentos com medicamentos, mudança comportamental e com atividades físicas já foram estabelecidos, mas sem indicarem efeitos sistemáticos e globais (ASHRAFI; MOHSENI-BANDPEI; SEYDI, 2020). Além disso, os medicamentos são relatados com potenciais efeitos colaterais (AYACHE; CHALAH, 2018a). Nesse sentido, faz-se necessária a complementação do tratamento com outras técnicas de intervenção na EM. Uma alternativa recente é a neuromodulação não invasiva, com a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC). Esta técnica consiste em um aparelho que utiliza correntes diretas de baixa amplitude para induzir mudanças na excitabilidade cortical (CHARVET *et al.*, 2018). Esse tipo de neuromodulação fornece uma corrente contínua fraca a partir de um par de eletrodos (ânodo e cátodo) movido à bateria. Caracteriza-se como uma técnica segura, prática, de baixo custo, e tem sido utilizada experimentalmente em diversas populações neuropsiquiátricas nos últimos anos (LEFAUCHEUR *et al.*, 2017; AYACHE; CHALAH, 2018a).

Ensaio randomizados utilizando a ETCC anódica sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (CPF DL) mostraram efeitos antifadiga em alguns pacientes com EM (CHALAH; LEFAUCHEUR; AYACHE, 2017; CHARVET *et al.*, 2018), mas ainda não há um consenso sobre os melhores parâmetros a serem utilizados para fadiga nessa população. Em diferentes populações psiquiátricas, a estimulação do CPF DL tem sido empregada para tratar sintomas de depressão e ansiedade (BRUNONI *et al.*, 2016; PALM *et al.*, 2017; YUAN *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2019), podendo também apresentar resultados positivos na EM.

Em razão da falta de consenso entre os estudos sobre o uso da ETCC para tratamento da fadiga em indivíduos com EM, faz-se necessária uma sumarização das informações referentes à aplicação da neuromodulação na EM para fadiga, com o intuito de auxiliar a tomada de decisão clínica com relação ao melhor protocolo a ser utilizado. Dado o exposto, o objetivo da pesquisa foi analisar a literatura atual sobre a eficácia da ETCC para a fadiga em indivíduos com EM.



MÉTODO

Tratou-se de uma revisão sistemática da literatura realizada no período de junho e julho de 2020. Utilizaram-se as bases de dados Pubmed, BVS, SciELO, Cochrane e Science Direct, com os seguintes descritores: “*Transcranial Direct Current Stimulation*” AND “*Multiple Sclerosis*” e seus correspondentes em português.

Os critérios de inclusão foram: estudos com adultos (maiores de 18 anos); estudos que abordaram os efeitos da ETCC nos sintomas de fadiga como desfechos primários ou secundários; publicações em inglês ou português; estudos transversais ou longitudinais, estudos-piloto, estudos de casos e ensaios clínicos. Foram excluídos da revisão: estudos que utilizaram a aplicação da ETCC para outras condições clínicas além da EM; e artigos de revisão e artigos duplicados nas bases de dados. Foram utilizados os critérios do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (Prisma) (MOHER *et al.*, 2010) para o delineamento da revisão.

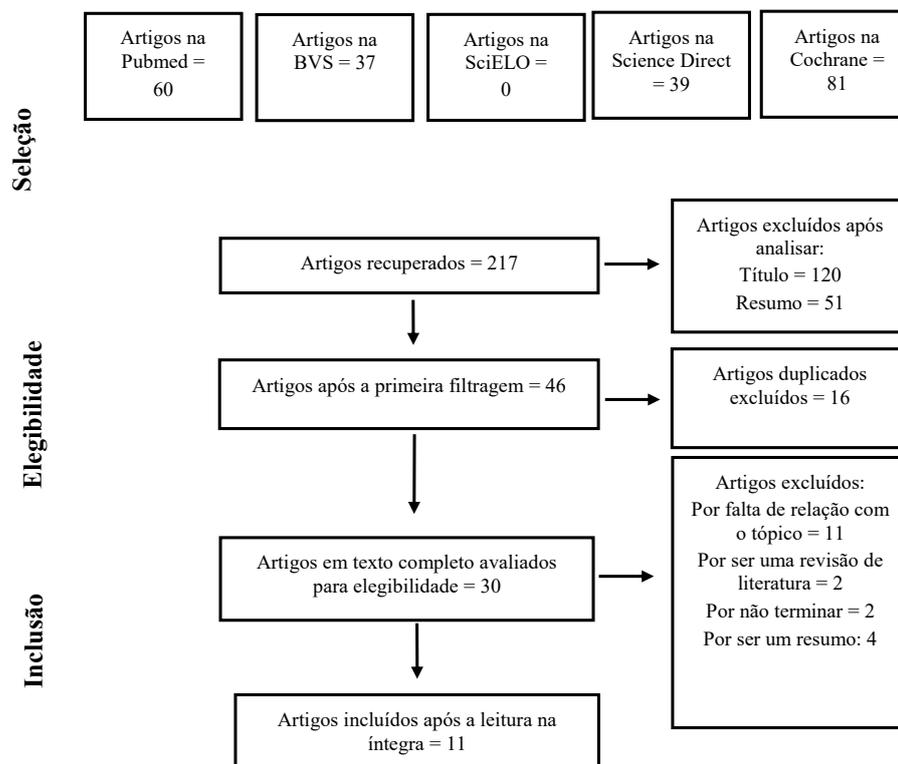
As buscas nas bases de dados foram realizadas por um par independente de avaliadores, que fizeram a filtragem dos textos a partir da análise do título e do resumo. Em sequência, um terceiro revisor analisou os artigos filtrados e verificou sua duplicidade para, posteriormente, aplicar os critérios de exclusão. Após a seleção final, os artigos foram examinados na íntegra por um trio de avaliadores independentes, que preencheram um formulário de resumo padronizado com as informações mais relevantes a serem inseridas na revisão. Foram utilizados os seguintes tópicos para preenchimento do formulário de resumo: Informações gerais sobre a ETCC; Modulação de áreas cerebrais pela ETCC para redução da fadiga; Protocolos de ETCC para fadiga na EM; Efeitos adversos da ETCC; e Efeitos da ETCC na fadiga de indivíduos com EM. Além do formulário, foi organizada uma tabela com os dados coletados dos estudos de forma sintetizada, seguindo os tópicos: Autores/Ano de publicação; Objetivos; Localização dos eletrodos; Protocolos de estimulação e Conclusão.

RESULTADOS

A busca, a partir dos descritores, resultou em 217 estudos. Não foram encontrados artigos na SciELO. Posteriormente, foram aplicados os critérios de elegibilidade e 11 estudos foram selecionados para esta revisão. Na Figura 1 está disposta a estratégia de seleção dos artigos.



Figura 1 – Fluxograma das fases da revisão de acordo com os critérios do Prisma



Fonte: Dados da pesquisa, 2020.



A maioria dos estudos incluídos na revisão correspondeu a ensaio clínico ($n = 9$); apenas dois foram estudos de caso. Os artigos seguiram a perspectiva de avaliar ou comparar os efeitos da ETCC ou fortalecer seu uso para a redução da fadiga. A Tabela 1 contém as informações coletadas nos 11 estudos de forma sintetizada.

Tabela 1 – Estudos sobre a ETCC para a fadiga em indivíduos com EM

Autores/Ano de publicação	Objetivos	Localização dos eletrodos	Protocolo de estimulação	Conclusão
MORTEZANEJAD <i>et al.</i> (2020)	Comparar os efeitos da ETCC sobre os córtices pré-frontais motores e dorsolaterais primários na fadiga em pacientes com EM.	Ânodo sobre M1 esquerdo e cátodo sobre a área supraorbital contralateral direita. Ânodo sobre o CPFDL esquerdo e cátodo sobre a área supraorbital direita. Sham: igual a M1.	20 min por dia, com intensidade de 1.5 mA, três sessões por semana, durante 2 semanas.	A ETCC em M1 e no CPFDL em comparação com a intervenção simulada pode melhorar imediatamente a fadiga e a qualidade de vida. Os efeitos, no entanto, duram até quatro semanas apenas na estimulação do CPFDL.



<p>CHARVET <i>et al.</i> (2018)</p>	<p>Avaliar se a ETCC pode reduzir a fadiga em indivíduos com EM.</p>	<p>CPFDL anódica esquerda combinada com treinamento cognitivo.</p>	<p>20 min e 5 dias consecutivos de ETCC – com intensidade de 1,5 mA, por 2 semanas (Estudo 1), e com intensidade de 2 mA por 4 semanas (Estudo 2).</p>	<p>No Estudo 1 houve redução modesta da fadiga no grupo ativo, mas no Estudo 2 houve redução estatisticamente significativa para o grupo ativo. A ETCC é um tratamento potencial para fadiga relacionada à EM.</p>
<p>HANKEN <i>et al.</i> (2016)</p>	<p>Investigar se a ETCC sobre o córtex parietal ou frontal direito neutraliza o decréscimo de vigiância associada à fadiga e a fadiga subjetiva.</p>	<p>Estudo 1 Ânodo no córtex parietal direito (P4) ou o córtex frontal direito (F4) e o cátodo foi colocado na região supraorbital contralateral. Estudo 2 Igual ao Estudo 1. No grupo placebo, o ânodo foi colocado sobre P4 ou sobre F4 e o cátodo na região supraorbital contralateral.</p>	<p>Estudos 1 e 2 Grupo frontal e parietal: 20 min com intensidade de 1,5 mA. Sessão única.</p>	<p>ETCC anódica sobre o parietal direito, mas não sobre o córtex frontal direito, pode combater o aumento do TR. O efeito positivo da estimulação na diminuição dos TRs foi observado apenas em pacientes com EM que sofrem de fadiga cognitiva leve a moderada, sugerindo que a ETCC anódica pode ser um método útil para combater o declínio do desempenho associado à fadiga em pacientes com EM que sofrem de fadiga leve a moderada.</p>
<p>CHALAH <i>et al.</i> (2020)</p>	<p>Avaliar os efeitos da ETCC bifrontal na percepção de fadiga da EM e estudar os efeitos dessa intervenção sobre os sintomas depressivos e ansiosos relatados nessa população.</p>	<p>O ânodo e o cátodo sobre o CPFDL esquerdo e direito, respectivamente.</p>	<p>20 min de estimulação, com intensidade de 2 mA. Cinco sessões diárias consecutivas de ETCC bifrontal de maneira cruzada, separados por um intervalo de lavagem de 3 semanas.</p>	<p>Efeitos antifadiga significativos foram obtidos após cinco sessões diárias consecutivas de ETCC bifrontal. Os efeitos parecem persistir uma semana após a conclusão do tratamento. Efeitos ansiolíticos tardios também foram obtidos uma semana após a estimulação.</p>



<p>TECCHIO <i>et al.</i> (2015)</p>	<p>Avaliar se a ETCC além de atuar na redução da fadiga na EM, induz também alterações na excitabilidade das áreas corticais sensório-motoras.</p>	<p>Ânodo (eletrodo personalizado) foi fixado em S1 e o cátodo em OZ. Para a neuromodulação de SM1, o ânodo foi posicionado como descrito anteriormente e o cátodo sob o queixo.</p>	<p>15 min de estimulação com intensidade de 1,5 mA. Total de 5 dias consecutivos.</p>	<p>O grupo que recebeu estimulação real em S1 apresentou melhoras significativas. Com redução média da fadiga de 28% da linha de base (variação entre 2 e 76%). As pequenas alterações na excitabilidade de S1 e M1, contudo, não se correlacionaram com a melhora dos sintomas.</p>
<p>CANCELLI <i>et al.</i> (2017)</p>	<p>Fortalecer a confiabilidade do tratamento FaReMuS a partir da replicação de seu estudo anterior, com uma nova amostra de pacientes.</p>	<p>O ânodo (S1-eletrodo bilateral personalizado) foi alinhado ao longo do sulco central, e o eletrodo de referência foi centralizado na posição Oz.</p>	<p>Grupo ativo: estimulação 1,5 mA de intensidade por 15 min. Grupo sham: recebeu 4s de estimulação no início dos primeiros 15 min e 4s de estimulação no final. Por 5 dias consecutivos.</p>	<p>Observou-se que a resposta ao tratamento FaReMuS foi maior em pessoas com fadiga mais grave no início do tratamento, enquanto essa relação não apareceu no caso de tratamento sham. Este estudo de replicação mostra que a ETCC em S1 bilateral personalizado reduziu significativamente os sintomas de fadiga no grupo que recebeu a estimulação ativa (tratamento FaReMuS).</p>
<p>CHALAH <i>et al.</i> (2017)</p>	<p>Avaliar os efeitos da ETCC anódica sobre o CPFDL esquerdo e o CPP direito sobre a fadiga da EM.</p>	<p>Para estimular o CPFDL esquerdo o ânodo foi colocado sobre F3, e o cátodo na região supraorbital direita. Para estimular a CPP o ânodo foi colocado sobre P4 e o cátodo sobre CZ.</p>	<p>2,0 mA de intensidade durante 20 min, por 5 sessões diárias consecutivas e os 6 blocos de subgrupos (com 2 participantes cada) foi separado por um intervalo de 3 semanas.</p>	<p>Entre as condições de estimulação, apenas a ETCC anódica ativa sobre o CPFDL esquerdo foi capaz de melhorar significativamente a fadiga da EM.</p>



CHALAH; LEFAUCHEUR; AYACHE (2017)	Avaliar o efeito antifadiga da ETCC em um protocolo de longo prazo.	Estimulação anódica no CPFDL esquerdo e o cátodo sobre a região supraorbital contralateral.	20 min com intensidade de 2 mA, por 5 sessões consecutivas na 1ª semana, 4 sessões na 2ª semana, três sessões na 3ª semana e duas sessões na última semana.	A ETCC parece ser uma ferramenta terapêutica para melhorar a fadiga e algumas manifestações psiquiátricas e cognitivas em indivíduos com EM. Repetidas sessões de ETCC parecem produzir melhores efeitos.
PROESSL; POSTON, B.; RUDROFF (2018)	Examinar se a sessão única de ETCC poderia aumentar o TTF de uma tarefa de resistência isométrica com os extensores de joelho mais afetados no EM.	Ânodo sobre M1 o qual seria correspondente à perna mais afetada, podendo ser estimulado o lado (D/E), e cátodo foi colocado sobre a região supraorbital contralateral.	2 mA, iniciado 90 segundos antes da tarefa e estendido até a falha da tarefa ou no máximo de 20 minutos. Sessão única.	Potenciais efeitos positivos relacionados proporcionados pela ETCC no EM provavelmente seriam mediados por múltiplas sessões de ETCC que provavelmente são necessárias para melhorar a fatigabilidade relacionada à EM.
AYACHE <i>et al.</i> (2017)	Avaliar os efeitos da ETCC em longo prazo na EM em relação à fadiga nos componentes físico, cognitivo e psicológico.	O ânodo sobre F3 e o cátodo na região supraorbital contralateral.	2 mA por 20 minutos em 5 sessões diárias consecutivas na 1ª semana, 4 sessões por semana durante duas semanas, 3 sessões na 4ª semana, 2 sessões na 5ª semana e 1 sessão na 6ª semana.	Os escores de fadiga melhoraram após a ETCC com efeito duradouro até 3 semanas após o protocolo (para o MFIS). A EGF mostrou uma tendência a piorar novamente, mas não no mesmo nível como no início do protocolo. A ETCC parece ser uma ferramenta promissora no tratamento da fadiga na EM.
KASSCHAU <i>et al.</i> (2016)	Supervisionar remotamente a aplicação da ETCC com equipamento especialmente projetado e uma plataforma de telemedicina.	Estimulação bilateral anódica no CPFDL.	1,5 mA por 20 minutos, dez sessões de tratamento em duas semanas.	Este protocolo ETCC supervisionado remotamente fornece um método para a entrega segura e confiável de ETCC para estudos clínicos na EM e amplia o acesso do paciente ao ETCC.

Legenda: ETCC: Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; EM: Esclerose Múltipla; M1: Córtex Motor Primário; CPFDL: Córtex Pré-frontal dorsolateral; CPP: Córtex Parietal Posterior; S1: Área Somatossensorial Primária do Corpo; SM1: Área Sensório-Motora da Mão; BDI: Inventário de Depressão de Beck; EGF: Escala de Gravidade da Fadiga; TR: Tempo de Reação; D/E: Direito/Esquerdo; FaReMus: Alívio da Fadiga em Esclerose Múltipla; TTF: Tempo de Falha na Tarefa.

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

DISCUSSÃO

A EM caracteriza-se por uma patologia autoimune do SNC que pode causar diversos problemas de saúde em aspectos físicos, cognitivos e psicossociais, posto que a fadiga é um dos sintomas mais extenuantes da EM. O tratamento atual para essa doença envolve administração de fármacos e mudanças comportamentais, porém esses métodos parecem não ser suficientes para tratar a EM e seus sintomas, além disso, os medicamentos podem causar efeitos colaterais potenciais. Nesse sentido, o presente artigo teve por objetivo analisar a literatura atual sobre a eficácia da ETCC para a fadiga em indivíduos com EM.

Áreas de modulação cerebral pela ETCC para redução da fadiga

No que se refere aos locais de estimulação, o principal alvo foi o CPFDL esquerdo (CHARVET *et al.*, 2018; KASSCHAU *et al.*, 2016; AYACHE *et al.*, 2017; CHALAH; LEFAUCHEUR; AYACHE, 2017). A estimulação do CPFDL oferece amplas aplicações terapêuticas para minimizar os principais sintomas da EM e oferece possíveis benefícios terapêuticos, como no funcionamento cognitivo e na melhora da fadiga (HUBBARD *et al.*, 2016).

A estimulação no CPFDL também foi investigada do lado direito (CHALAH *et al.*, 2020). Nesse estudo, o ânodo foi posicionado sobre F3 e o cátodo sobre F4, supondo que a ETCC bifrontal poderia ser capaz de neutralizar a fadiga na EM (CHALAH *et al.*, 2020), bem como outros componentes do agrupamento de sintomas (BRUNONI *et al.*, 2016; PALM *et al.*, 2017; YUAN *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2019).

Além do CPFDL esquerdo e direito, também foi utilizada a neuromodulação no córtex parietal ou frontal direito (HANKEN *et al.*, 2016). Nesse protocolo buscou-se avaliar se a ETCC seria capaz de neutralizar o decréscimo de vigiância associada à fadiga e a fadiga subjetiva.

Outros autores compararam a estimulação em diferentes áreas cerebrais (CHALAH *et al.*, 2017). Além de realizarem a estimulação anódica no CPFDL esquerdo, estimularam também o córtex parietal posterior (CPP), fixando o ânodo sobre P4 e o cátodo sobre CZ. Assim, avaliaram, pela primeira vez, o efeito da neuromodulação sobre a fadiga e também sobre a atenção e o humor (CHALAH *et al.*, 2017). De fato, algumas evidências de neuroimagem mostraram que o CPFDL e o CPP parecem ter papéis-chave nas redes neurais córtico-tálamo-estriado-cortical, envolvidos com a fadiga na EM (CALABRESE *et al.*, 2010), tornando-se alvos importantes de investigação.

Segundo Chalah *et al.* (2015), o CPFDL é uma região cerebral importante na atividade das regiões frontal e frontoparietal e também na função da rede córtico-estriado-tálamo-cortical. Por sua vez, esta rede muda durante a fadiga em pacientes com EM, e, portanto, a ETCC sobre essas regiões poderia alterar os níveis de fadiga nesses pacientes. Mortezanjad *et al.* (2020), com base nessa justificativa, estimularam o CPFDL esquerdo, além do M1 esquerdo. Ademais do estudo supracitado, Proessl, Poston e Rudroff (2018) aplicaram a ETCC sobre M1



com o intuito de investigar se poderiam aumentar o tempo de falha na tarefa de resistência isométrica com os extensores de joelho mais afetados na EM.

Tecchio *et al.* (2015) testaram duas variações do protocolo de Cogiamanian *et al.* (2007) em dois subgrupos distintos de pacientes fatigados com EM. O primeiro subgrupo seguiu o protocolo original de Cogiamanian *et al.* (2007), mas a estimulação direcionada à representação da área sensório-motora da mão (SM1) foi bio-hemisférica, ao invés de mono-hemisférica. Sabe-se que há uma falha nos mecanismos inibitórios nas áreas frontal e em M1 que estão envolvidas no planejamento motor. Além disso, há redução da inibição intracortical de M1 antes e depois de exercícios fatigantes, e um aumento na excitabilidade de M1 em pacientes fatigados com EM (YUSUF; KOSKI, 2013). Por fim, também há alteração na conectividade parieto-frontal envolvendo S1 e M1 (POLANÍA; NITSCHKE; PAULUS, 2011). No segundo subgrupo modificou-se o protocolo de Cogiamanian *et al.* (2007), posto que não poderiam limitar a neuromodulação apenas à seção de S1 direcionada à representação manual e, desse modo, direcionaram a neuromodulação bio-hemisférica para a área somatossensorial do corpo inteiro (S1), visando a evitar o aumento da excitabilidade de M1 (como é visto no eletrodo SM1).

Nesse sentido, Cancelli *et al.* (2017) também adaptaram o protocolo de intervenção de Cogiamanian *et al.* (2007), levando em consideração o desequilíbrio de excitabilidade existente entre M1 e S1, e que a ETCC é capaz de melhorar a conectividade funcional parieto-frontal (POLANÍA; NITSCHKE; PAULUS, 2011).



Protocolos de utilização da ETCC

A ETCC é um recurso que vem sendo utilizado com frequência para tratamento da fadiga na EM, no entanto ainda não se tem bem definido um protocolo de aplicação. A intensidade da corrente é um fator fundamental para o tratamento e observou-se grande heterogeneidade. Alguns autores utilizaram a ETCC com a intensidade de 1,5 mA (MORTEZANEJAD *et al.*, 2020; HANKEN *et al.*, 2016; TECCHIO *et al.*, 2015; CANCELLI *et al.*, 2017; KASSCHAU *et al.*, 2016), enquanto outros aplicaram a corrente de 2 mA (CHALAH *et al.*, 2020; CHALAH *et al.*, 2017; CHALAH; LEFAUCHEUR; AYACHE, 2017; PROESSL; POSTON; RUDROFF, 2018; AYACHE *et al.*, 2017). Apenas um estudo utilizou a aplicação de ambas as intensidades de corrente (CHARVET *et al.*, 2018). Sendo assim, observou-se uma superioridade na resposta terapêutica nos indivíduos que seguiram o protocolo com maior intensidade de corrente.

No que se refere à duração da corrente, 20 minutos foi o tempo mais comumente utilizado (MORTEZANEJAD *et al.*, 2020; CHARVET *et al.*, 2018; HANKEN *et al.*, 2016; CHALAH *et al.*, 2020; CHALAH *et al.*, 2017; CHALAH; LEFAUCHEUR; AYACHE, 2017; PROESSL; POSTON; RUDROFF, 2018; KASSCHAU *et al.*, 2016; AYACHE *et al.*, 2017), divergindo apenas nos estudos de Tecchio *et al.* (2015) e Cancelli *et al.* (2017), os quais aplicaram por 15 minutos de neuromodulação.

A quantidade de sessões de estimulação é bem variada entre os estudos. Cinco sessões consecutivas de ETCC foi o protocolo mais utilizado (CHALAH *et al.*, 2017; CHARVET *et al.*, 2018; CHALAH *et al.*, 2020; TECCHIO *et al.*, 2015; CANCELLI *et al.*, 2017; CHALAH; LEFAUCHEUR; AYACHE, 2017; AYACHE *et al.*,

2017; KASSCHAU *et al.*, 2016), seguido por um dia de estimulação (HANKEN *et al.*, 2016; PROESSL; POSTON; RUDROFF, 2018). Mortezanjad *et al.* (2020) aplicaram três sessões por semanas durante duas semanas. Outros autores usaram a ETCC por mais de uma semana, como Charvet *et al.* (2018), que realizou seu protocolo em dois grupos de formas diferentes, em um grupo por duas semanas e em outro por quatro semanas. Outras formas de aplicação do protocolo variaram entre duas semanas (KASSCHAU *et al.*, 2016), quatro semanas (CHALAH; LEFAUCHEUR; AYACHE, 2017), ou o máximo de seis semanas (AYACHE *et al.*, 2017). Resultados positivos tenderam a ser mais presentes em protocolos com mais dias de estimulação, embora um dia de estimulação possa ter fornecido alguns resultados satisfatórios na redução da fadiga (PROESSL; POSTON; RUDROFF, 2018).

Efeitos da ETCC na fadiga de indivíduos com EM

A fadiga é um sintoma frequente que pode limitar a qualidade de vida de pessoas com EM. Por isso, um tratamento capaz de reduzir esse sintoma de forma eficaz e segura pode trazer benefícios consideráveis para essa população. A estimulação, aplicada durante duas semanas sobre M1 ou CPFDL com intensidade de 1,5 mA por 20 minutos, é capaz de melhorar a fadiga e a qualidade de vida, uma vez que o efeito mais duradouro foi no grupo estimulado sobre o CPFDL (MORTEZANEJAD *et al.*, 2020).

Observou-se também que a estimulação do CPFDL com intensidade de 2 mA durante 20 minutos por cinco sessões consecutivas pode proporcionar efeitos antifadiga significativos, capazes de persistirem por uma semana após o término do protocolo (CHALAH *et al.*, 2020). Charvet *et al.* (2018) estimularam o CPFDL por 20 minutos, seguindo dois protocolos: no primeiro foi utilizada a intensidade de 1,5 mA durante duas semanas e, no segundo grupo, a intensidade utilizada foi de 2 mA por quatro semanas. Os autores observaram que o grupo com maior amperagem e duração de tratamento obteve resultados mais significativos na redução da fadiga. Este achado sugere que tratamentos mais longos podem oferecer resultados mais eficazes.

Chalah *et al.* (2017) compararam dois locais de estimulação (CPFDL e CPP), com intensidade de 2mA, durante 20 minutos, por 5 dias consecutivos. Os resultados mostraram que apenas a estimulação anódica no CPFDL esquerdo foi capaz de melhorar significativamente os escores da Escala de severidade da fadiga (FSS) e os escores globais da Escala de impacto da fadiga modificada (MFIS), resultando em melhora da fadiga. O mesmo grupo de pesquisadores estimulou o CPFDL esquerdo de um único participante com EM durante quatro semanas consecutivas. Percebeu-se uma melhora significativa nos escores da MFIS, contudo os efeitos máximos só foram observados nas duas primeiras semanas de estimulação (que consistiam em cinco e quatro sessões diárias). No decorrer das semanas, com a diminuição na quantidade das sessões, os escores de fadiga começaram a aumentar, mas permaneceram inferiores aos valores basais na última semana (CHALAH; LEFAUCHEUR; AYACHE, 2017).



Por outro lado, a ETCC aplicada sobre os córtices parietal e frontal direito, com intensidade de 1,5 mA por 20 minutos, em apenas uma sessão, também foi capaz de combater o declínio do desempenho associado à fadiga, mas apenas em pessoas com fadiga leve ou moderada (HANKEN *et al.*, 2016). Supõe-se, portanto, que protocolos mais longos possam ser mais efetivos na fadiga grave. Proessl, Poston e Rudroff (2018) também averiguaram os efeitos da ETCC na fadigabilidade em apenas uma única sessão. Os autores não obtiveram resultados significativos, evidenciando a necessidade de um número maior de sessões para se alcançar resultados relevantes na melhoria da fadigabilidade dos extensores de joelho afetados na EM. Logo, Ayache e Chalah (2018b) sugerem, em sua revisão, a aplicação de, pelo menos, cinco dias consecutivos de ETCC para melhorar a percepção da Fadiga no PwMS.

Nesse sentido, a abordagem de protocolos capazes de avaliar os efeitos da ETCC em longo prazo é de fundamental importância. Ayache *et al.* (2017) utilizaram um protocolo de aplicação da ETCC anódica no CPFDL esquerdo durante seis semanas. Observaram que, em longo prazo, os efeitos de redução da fadiga se mantiveram, assim como a melhora no humor, na sonolência diurna e vários aspectos cognitivos. Esses efeitos, entretanto, ainda não são completamente elucidados, pois poucos estudos exploraram este aspecto.

Uma alternativa para manutenção do tratamento por longos períodos é a possibilidade de aplicação da ETCC supervisionada remotamente. Nesse sentido, Kasschau *et al.* (2016) e Charvet *et al.* (2018) demonstraram que esse tipo de protocolo foi bem tolerado pelos participantes, com boa adesão e maior acessibilidade aos participantes com dificuldade de mobilidade em estágios mais avançados da EM. Kasschau *et al.* (2016), em seus resultados secundários, observaram uma queda de 12% na fadiga, porém são resultados descritivos e não houve comparação de controle. Diferentemente, Charvet *et al.* (2018), no segundo estudo, observaram melhora estatisticamente significativa após a ETCC em indivíduos com EM.

Um protocolo menos utilizado foi a estimulação nas áreas S1 e SM1. Tecthio *et al.* (2015), ao compararem essas áreas, observaram superioridade contra a fadiga na estimulação em S1, com aplicação da ETCC com intensidade de 1,5 mA por 15 minutos, durante 5 dias consecutivos. Cancelli *et al.* (2017), seguindo o mesmo protocolo, porém estimulando apenas S1 bilateralmente, observaram redução significativa dos sintomas de fadiga.

Efeitos adversos da ETCC

A ETCC é uma técnica de neuromodulação na maior parte das vezes bem tolerada por quem a recebe. Em geral, os efeitos adversos são mínimos e podem estar relacionados com a intensidade, duração e número total de sessões. No estudo de Mortezaejad *et al.* (2020) os participantes relataram apenas formigamento e coceira, sendo bem tolerados, e a coceira foi mais frequente entre eles. Um estudo apresentou mais efeitos colaterais, como formigamento, coceira, sensação de queimadura, dificuldade de concentração, espasmos musculares faciais, visão embaçada e tontura, e o formigamento foi o efeito mais frequente,



presente em 43% dos participantes do grupo ativo e 46% do grupo sham (CHARVET *et al.*, 2018).

Geralmente as sessões de neuromodulação foram bem toleradas e nenhum evento adverso grave foi relatado (CHALAH *et al.*, 2020; AYACHE *et al.*, 2017; KASSCHAU *et al.*, 2016), ou os eventos adversos foram leves, com presença apenas de dor de cabeça e insônia (CHALAH *et al.*, 2017). Outros estudos não relataram ou não deixam claro se houve efeitos adversos em seus estudos (CHALAH; LEFAUCHEUR; AYACHE, 2017; HANKEN *et al.*, 2016; TECCHIO *et al.*, 2015; CANCELLI *et al.*, 2017; PROESSL; POSTON; RUDROFF, 2018).

Todos os autores deveriam explicitar a presença dos efeitos adversos em seus estudos, pois isso contribui para a consolidação do uso da técnica, enfatiza sua segurança e auxilia no delineamento de pesquisas futuras. Corroborando os estudos incluídos nessa revisão sistemática, outra pesquisa sobre o uso da ETCC para retardar a fadiga encontrou que os eventos adversos mais frequentes foram: dor de cabeça, vertigem, náusea, irritação na pele, coceira, formigamento e queimação da pele (MARQUES JUNIOR, 2016). O mesmo estudo também evidenciou que esses desconfortos podem ser diminuídos com o aumento da umidificação da esponja do eletrodo com soro fisiológico.

CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática mostrou que o interesse em estudos relacionados ao uso da ETCC como uma técnica complementar para o tratamento da fadiga na EM, tem sido crescente. Isto pode dever-se ao fato de que a ETCC apresenta alguns resultados satisfatórios e, diferentemente do tratamento farmacológico, desencadeia poucos ou nenhum efeito colateral importante. A estimulação anódica no CPFDL esquerdo, com intensidade de 2 mA, durante 20 minutos, parece ser capaz de reduzir a fadiga em indivíduos com EM. Os efeitos benéficos e duradouros foram mais evidentes em protocolos realizados em dias consecutivos e com um número maior de sessões. Uma alternativa para o prolongamento do tratamento é a aplicação da ETCC supervisionada remotamente. Por fim, são necessárias pesquisas experimentais capazes de comparar alvos de estimulação e protocolos mais duradouros, posto que ainda há heterogeneidade entre os achados dos estudos.

REFERÊNCIAS

- ASHRAFI, A.; MOHSENI-BANDPEI, M. A.; SEYDI, M. The effect of tDCS on the fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review of randomized controlled clinical trials. *Journal of Clinical Neuroscience*, v. 78, p. 277-283, august 2020.
- AYACHE, S. S.; LEFAUCHEUR, J. P.; CHALAH, M. A. Long term effects of prefrontal tDCS on multiple sclerosis fatigue: A case study. *Brain Stimulation*, v. 10, n. 5, p. 1.001-1.002, 2017.
- AYACHE, S. S.; CHALAH, M. A. The place of transcranial direct current stimulation in the management of multiple sclerosis-related symptoms. *Neurodegenerative Disease Management*, v. 8, n. 6, p. 411-422, 2018a.
- AYACHE, S. S.; CHALAH, M. A. Transcranial direct current stimulation: A glimmer of hope for multiple sclerosis fatigue? *Journal of Clinical Neuroscience*, v. 55, p. 10-12, 2018b.



BRUNONI, A. R. *et al.* Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: meta-analysis of individual patient data. *The British Journal of Psychiatry*, v. 208, n. 6, p. 522-531, 2016.

CALABRESE, M. *et al.* Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing – remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, v. 16, n. 10, p. 1.220-1.228, 2010.

CANCELLI, A. *et al.* Personalized, bilateral whole-body somatosensory cortex stimulation to relieve fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, v. 24, n. 10, p. 1.366-1.374, 2017.

CHALAH, M. A. *et al.* Fatigue in multiple sclerosis: neural correlates and the role of non-invasive brain stimulation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 9, p. 460-474, 2015.

CHALAH, M. A. *et al.* Effects of left DLPFC versus right PPC tDCS on multiple sclerosis fatigue. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 372, p. 131-137, 2017.

CHALAH, M. A.; LEFAUCHEUR, J. P.; AYACHE, S. S. Long-term effects of tDCS on fatigue, mood and cognition in multiple sclerosis. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, v. 128, n. 11, p. 2.179-2.180, 2017.

CHALAH, M. A.; AYACHE, S. S. Is there a link between inflammation and fatigue in multiple sclerosis? *Journal of Inflammation Research*, v. 11, p. 253-264, 2018.

CHALAH, M. A. *et al.* Bifrontal transcranial direct current stimulation modulates fatigue in multiple sclerosis: A randomized sham-controlled study. *Journal of Neural Transmission*, v. 127, n. 6, p. 953-961, 2020.

CHARVET, L. E. *et al.* Remotely supervised transcranial direct current stimulation for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: results from a randomized, sham-controlled trial. *Multiple Sclerosis Journal*, v. 24, n. 13, p. 1.760-1.769, 2018.

COGIAMANIAN, F. *et al.* Improved isometric force endurance after transcranial direct current stimulation over the human motor cortical areas. *European Journal of Neuroscience*, v. 26, n. 1, p. 242-249, 2007.

HANKEN, K. *et al.* Counteracting fatigue in multiple sclerosis with right parietal anodal transcranial direct current stimulation. *Frontiers in Neurology*, v. 7, p. 154-165, 2016.

HUBBARD, N. A. *et al.* Asynchrony in executive networks predicts cognitive slowing in multiple sclerosis. *Neuropsychology*, v. 30, n. 1, p. 75-86, 2016.

JUNIOR, N. K. M. Neuromodulação através da estimulação transcraniana por corrente contínua: prescrição da sessão que retarda a Fadiga. *RBPFEEX – Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício*, v. 10, n. 57, p. 200-208, 2016.

KASSCHAU, M. *et al.* Transcranial direct current stimulation is feasible for remotely supervised home delivery in multiple sclerosis. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, v. 19, n. 8, p. 824-831, 2016.

LEFAUCHEUR, J. P. *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, v. 128, n. 1, p. 56-92, 2017.

LI, M. S. *et al.* Delayed effect of bifrontal transcranial direct current stimulation in patients with treatment-resistant depression: a pilot study. *BMC Psychiatry*, v. 19, n. 1, p. 180-188, 2019.

MARQUES JUNIOR, N. K. Neuromodulação através da estimulação transcraniana por corrente contínua: Prescrição da sessão que retarda a Fadiga. *RBPFEEX – Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício*, v. 10, n. 57, p. 200-208, 2016.

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *International Journal of Surgery*, v. 8, n. 5, p. 336-341, 2010.

MORTEZANEJAD, M. *et al.* Comparing the effects of multi-session anodal trans-cranial direct current stimulation of primary motor and dorsolateral prefrontal cortices on fatigue and quality of life in patients with multiple sclerosis: a double-blind, randomized, sham-controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, v. 34, n. 8, p. 1.103-1.111, 2020.

PALM, U. *et al.* Prefrontal tDCS and sertraline in obsessive compulsive disorder: a case report and review of the literature. *Neurocase*, v. 23, n. 2, p. 173-177, 2017.



POLANÍA, Rafael; NITSCHKE, Michael A.; PAULUS, Walter. Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation. *Human brain mapping*, v. 32, n. 8, p. 1.236-1.249, 2011.

PROESSL, F.; POSTON, B.; RUDROFF, T. Does a single application of anodal tDCS improve knee extensor fatigability in people with multiple sclerosis? *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, v. 11, n. 6, p. 1.388-1.390, 2018.

SIQUEIRA, Mirian Krystel; PIRES, Liliane. Processo epigenéticos envolvidos na fisiopatologia da esclerose múltipla com ênfase na função dos miRNAs. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, v. 37, n. 2, p. 125-136, 2017.

TECCHIO, F. *et al.* Brain plasticity effects of neuromodulation against multiple sclerosis fatigue. *Frontiers in Neurology*, v. 6, p. 141-148, 2015.

VIDAL-JORDANA, Angela; MONTALBAN, Xavier. Multiple sclerosis: epidemiologic, clinical, and therapeutic aspects. *Neuroimaging Clinics*, v. 27, n. 2, p. 195-204, 2017.

YUAN, T. *et al.* Transcranial direct current stimulation for the treatment of tinnitus: a review of clinical trials and mechanisms of action. *BMC Neuroscience*, v. 19, n. 1, p. 66-74, 2018.

YUSUF, A.; KOSKI, L. A qualitative review of the neurophysiological underpinnings of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 330, n. 1-2, p. 4-9, 2013.

