



## Segurança e tolerabilidade da estimulação transcraniana por corrente contínua anódica em crianças e adolescentes com paralisia cerebral

### *Safety and tolerability of anodic transcranial direct current stimulation in children and adolescents with cerebral palsy*

Thiago da Silva Gusmão Cardoso<sup>1\*</sup>, Mauro Muszkat<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Doutor em Ciências pela UNIFESP. Docente permanente do Mestrado Profissional em Promoção da Saúde do Centro Universitário Adventista de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil. <sup>2</sup> Doutor em Neurologia na UNIFESP. Docente permanente do Programa de Pós-graduação em Educação e Saúde na Infância e Adolescência da Universidade Federal de São Paulo, Guarulhos (SP), Brasil.

\*Autor correspondente: Thiago da Silva Gusmão Cardoso - E-mail: thiago\_gusmao1@hotmail.com

#### RESUMO

O foco deste estudo é investigar a segurança e tolerabilidade da ETCC anódica em crianças e adolescentes com paralisia cerebral (PC). Participaram desse estudo dez crianças e adolescentes com PC do tipo hemiplégica e diplégica, com idade entre oito e 17 anos (média = 11,40, dp = 2,83). Os sujeitos participaram de cinco sessões de ETCC anódica no córtex parietal posterior (CPP) direito, com o cátodo posicionado no músculo deltoide esquerdo. Após cada sessão de estimulação foi aplicado um questionário padronizado para avaliação de efeitos adversos. Os resultados revelaram os seguintes efeitos adversos: as taxas de prurido (62%), sensação de queimação (16%) e formigamento (23%). A maior parte dos efeitos foi classificada como de intensidade leve pelos participantes, demonstrando a alta tolerabilidade e segurança da ETCC em crianças e adolescentes com PC.

Palavras-chave: Crianças. Estimulação transcraniana por corrente contínua. Paralisia cerebral. Tolerabilidade.

#### ABSTRACT

The focus of this study is to investigate the safety and tolerability of anodic tDCS in children and adolescents with cerebral palsy (CP). Ten children and adolescents with hemiplegic and diplegic PCs, aged eight to 17 years (mean = 11.40, dp = 2.83) participated in this study. The subjects participated in five sessions of anodic tDCS in the right posterior parietal cortex (PPC), with the cathode positioned in the left deltoid muscle. After each stimulation session, a standardized questionnaire was used to assess adverse effects. Results: the results showed the following adverse effects: pruritus rates (62%), burning sensation (16%) and tingling (23%). Most of the effects were classified as mild intensity by the participants, thus demonstrating the high tolerability and safety of tDCS in children and adolescents with CP.

Keywords: Cerebral palsy. Children. Transcranial direct current stimulation. Tolerability.

Recebido em: Fevereiro 06, 2020

Aceito em: Junho 21, 2020

## INTRODUÇÃO

A paralisia cerebral (PC) é uma síndrome não progressiva, mas geralmente mutável, de alterações motoras secundárias à lesão ou anomalias do cérebro em desenvolvimento, que acontecem antes dos três anos.<sup>1</sup> A prevalência da PC varia entre 1,5 e 2,5 por 1.000 nascidos vivos, com pouca ou nenhuma diferença entre as nações ocidentais.<sup>2</sup> No Brasil, quase não existem dados epidemiológicos sobre a PC.<sup>3</sup> O conjunto de alterações neurofisiológicas presentes na PC não afetam apenas o domínio motor, mas também o desenvolvimento cognitivo, emocional e social dessas crianças. Clinicamente, as alterações cognitivas mais frequentes são os distúrbios da linguagem, das praxias e do comportamento social<sup>4</sup>.

A estimulação transcraniana, por corrente contínua (ETCC) (do inglês: Transcranial direct-current stimulation — tDCS), consiste em uma técnica de modulação cortical não invasiva e indolor, que, pela aplicação de corrente contínua de baixa intensidade sobre o crânio, é capaz de modular a excitabilidade cortical e assim interferir no desempenho de diferentes funções, dentre elas as funções motoras e cognitivas<sup>5</sup>. A transmissão da corrente inicia do anodo que é excitatório para o catodo que é inibitório. Assim, a ETCC é polaridade dependente, e a estimulação anódica geralmente aumenta a excitabilidade cortical e a catódica resulta em efeitos opostos.

Em estudos com crianças, a intensidade da corrente varia de 0,5 a 1 mA, sendo distribuída em sessões de curta duração de, aproximadamente, 20 minutos, e pela sua portabilidade e simplicidade operacional tem vantagens na aplicação clínica que garante a flexibilidade de aplicação em ambiente ecológico (por exemplo, em casa ou na escola) podendo inclusive ser pareada com treino cognitivo<sup>6</sup>.

A ETCC tem sido utilizada em pesquisa em população pediátrica com lesões cerebrais localizadas, transtornos neurológicos e do neurodesenvolvimento como o transtorno do espectro autista, a dislexia, o transtorno do déficit de atenção com hiperatividade ou mesmo para aumentar as habilidades linguísticas e matemáticas, a atenção, do desempenho executivo relacionado à resolução de problemas, memória, e

coordenação em indivíduos com desempenho típico<sup>7</sup>.

Embora a PC seja uma síndrome neurológica clínica das mais prevalentes na população pediátrica, há um número restrito de estudos que analisaram os efeitos da estimulação transcraniana em crianças com PC.<sup>8-15</sup> Esses estudos se limitam a investigação dos efeitos da ETCC no ganho motor ou fonológico dessas crianças, e demonstram que a ETCC é uma técnica segura e de fácil aplicação, com adequada tolerância por esse público e com mínimos efeitos adversos descritos (sensação de formigamento e vermelhidão local).<sup>8-9</sup> Por se tratar de uma técnica inovadora e relativamente nova, os ensaios clínicos publicados apresentam, exclusivamente, o uso combinado da ETCC com o treino de marcha em esteira, no treino de balanço estático, realidade virtual ou o uso isolado para o tratamento da espasticidade<sup>8-15</sup>. Até o momento, nenhuma dessas pesquisas registrou dados de efeitos colaterais produzidos pela ETCC em crianças e adolescentes com paralisia cerebral, além de uma leve coceira ou formigamento.

A segurança e a tolerabilidade de técnicas de neuromodulação são determinantes para sua escolha como formas viáveis de tratamento na infância.<sup>5</sup> A tolerabilidade se refere à presença de efeitos indesejáveis e que trazem desconforto ao paciente, no caso da ETCC, um exemplo seria a coceira. A segurança se refere à avaliação de efeitos danosos mais persistentes, que podem resultar em dano funcional ou estrutural.

É crescente a necessidade de protocolos seguros e toleráveis para a associação da ETCC com outras estratégias de intervenção cognitiva na PC. É conhecido que a exposição a ambientes sensoriais enriquecidos e a inserção em programas de desenvolvimento cognitivo precoces melhoram as funções cognitivas em crianças com PC.<sup>4</sup> Novak et al.<sup>16</sup> conduziram uma revisão sistemática sobre as terapias eficazes para a PC, entretanto, a intervenção cognitiva não se encontrava no rol de tratamentos, somente a reabilitação física. Desta forma, o objetivo do presente estudo foi investigar a segurança e tolerabilidade da ETCC anódica para estimulação de áreas cerebrais associadas à cognição, como o Córtex Parietal Posterior (CPP) direito, em crianças e adolescentes com PC.

## METODOLOGIA

O presente estudo obedece às Diretrizes e Normas Regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos, formuladas pelo Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde, estabelecidas em outubro de 1996 e atualizada pela resolução 466 em 2012. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil, parecer CEP 777.179 de 03/09/2014. O ensaio clínico foi registrado na plataforma Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) sob identificação RBR-3H95H7. Os responsáveis pelos participantes concordaram com a participação no estudo, por meio da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e os participantes concordaram por meio da assinatura de Termo de Assentimento.

Trata-se de um ensaio clínico unicego de tratamento aberto não randomizado com delineamento de série de casos. Os participantes foram recrutados, a partir da indicação de profissionais de clínicas privadas de neurologia e de serviços de assistência a crianças e adolescentes com lesão cerebral, constituindo uma amostra de conveniência inicialmente de 29 participantes. A amostra final foi de dez participantes que atenderam aos critérios de elegibilidade, a saber: (a) idade entre oito e 17 anos, (b) diagnóstico de paralisia cerebral hemiplérgica ou diplérgica, (c) esteja matriculado em escolas regulares de ensino e que não tenham atraso escolar superior a dois anos. Foram excluídos os participantes que: (a) faziam uso de medicação com ação sobre o sistema nervoso central, (b) possuía doença psiquiátrica, genética, metabólica ou degenerativa diagnosticada, (c) epilepsia, (d) distúrbios do sono, (e) malformações congênicas, e (f) apresentem quociente de inteligência (QI) inferior a 75.

Os pais que demonstraram interesse e preencheram o TCLE foram convocados para uma entrevista de anamnese, na qual forneceram dados sobre o histórico médico, desenvolvimento e condição atual de saúde dos filhos. Os participantes que preencheram os critérios de elegibilidade passaram por uma sessão de avaliação neuropsicológica e, em

seguida, participaram do protocolo de intervenção que consistiu de cinco sessões de ETCC anódica, conforme descrito no desenho do experimento.

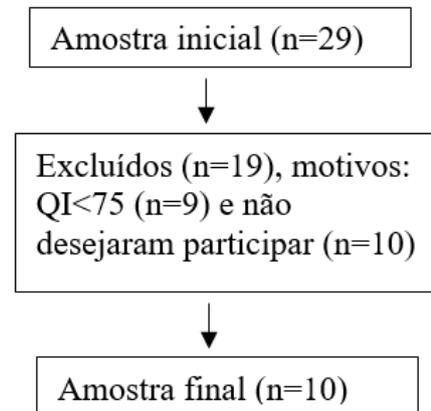


Figura 1. Fluxograma da triagem da amostra

## DESENHO DO EXPERIMENTO

Os participantes realizaram dos seguintes procedimentos de intervenção de intervenção: ETCC anódica direita (+) com um eletrodo aplicado na região do córtex parietal posterior direito e o eletrodo de referência na região extraencefálica contralateral (músculo deltoide esquerdo). Os participantes e os investigadores (exceto os pesquisadores que aplicaram a ETCC) estavam cegos à condição de tratamento (unicego). As sessões foram aplicadas por cinco dias consecutivos (de segunda a sexta-feira) no mesmo período do dia (manhã ou tarde), totalizando cinco sessões de 20 min.

Na estimulação ativa (ETCC), foi aplicada uma corrente contínua (intensidade de 1 mA), através de um par de eletrodos, ânodo e cátodo, envolvidos por esponjas umedecidas em solução salina, soro fisiológico, com dimensões de 5 x 7 cm (35 cm<sup>2</sup>). O eletrodo (ânodo) foi posicionado sob as referências P4 do sistema internacional de EEG 10-20, os quais correspondem à região do córtex parietal posterior direito. O eletrodo de referência (cátodo) foi posicionado sobre a região extraencefálica, músculo deltoide esquerdo, contralateral.

O aparelho utilizado foi um estimulador TCT Tesearch Model 101 1CH. O aparelho possui

um display digital que monitora a intensidade da corrente, o tempo de estimulação, a aceleração e desaceleração da corrente e o tipo de estimulação (se corrente contínua ou pulsada). O aparelho controla ainda automaticamente o nível de resistência da pele (bioimpedância), podendo interromper a estimulação caso a resistência seja excessiva. A duração máxima permitida de estimulação pelo aparelho é de 30 min, e as configurações de corrente possíveis são de 0,5 a 2 mA, com acréscimos de 0,1 mA. O aparelho funcionava por meio da utilização de uma bateria descartável de 9v. Após cada sessão de estimulação, 20 min de duração, a bateria era descartada e substituída por uma nova.

Durante a aplicação da ETCC anódica, os participantes realizavam no computador um treino cognitivo. O treino de atividade cognitiva teve duração de 20 minutos, iniciado junto com a aplicação da estimulação ativa (ETCC anódica), totalizando cinco sessões de treino cognitivo (01 por dia). A atividade cognitiva proposta neste estudo foi o software *Number Race*. O software fornece um treinamento cognitivo intensivo, através de um jogo de corrida numa linha numérica, possibilitando comparações numéricas e ligações entre os números e o espaço.<sup>17</sup>

#### INSTRUMENTOS PARA CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA E AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DA TÉCNICA

Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV)<sup>18</sup> é um instrumento clínico de aplicação individual que tem como objetivo avaliar a capacidade intelectual das crianças e o processo de resolução de problemas. Faixa etária: seis anos e 0 mês a 16 anos e 11 meses. É composto por 15 subtestes, sendo dez principais e cinco suplementares, e dispõe de quatro índices, a saber: Índice de Compreensão Verbal, Índice de Organização Perceptual, Índice de Memória Operacional e Índice de Velocidade de Processamento, além do QI Total.

Classificação da função motora grossa - *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS).<sup>3</sup> As crianças e adolescentes com PC são classificadas de acordo com a sua independência funcional nas funções motoras grossas com ênfase nos movimentos de

“sentar” e “andar”. Esse sistema é dividido em idades (0-2, 2-4, 4-6, e 6-12 anos) e em cinco níveis funcionais. As crianças que têm problemas motores semelhantes aos classificados no nível 1, geralmente, podem caminhar sem restrições, mas tendem a ser limitadas em algumas das habilidades motoras mais avançadas. Crianças classificadas no nível V são geralmente muito limitadas na sua capacidade de mover-se mesmo com o uso de tecnologia assistiva.<sup>3</sup>

Questionário de efeitos adversos - questionário padronizado proposto por Brunoni et. al.<sup>19</sup> O questionário elenca maior parte dos efeitos adversos relatados em estudos com ETCC, e também avalia sua intensidade (referida pelos pais como leve, moderada ou grave, de acordo com sua percepção de importância) e a percepção dos pais da criança acerca da associação entre o efeito adverso e a ETCC. Estes dados foram coletados sempre ao final de cada sessão de estimulação através de perguntas dirigidas aos participantes e seus respectivos pais ou responsáveis, presentes durante a ETCC.

#### ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram analisados por meio de análise de frequências, porcentagem, médias e desvio-padrão, utilizando o software estatístico SPSS 21.0. Desta forma, foram empregados apenas métodos estatísticos descritivos.

#### RESULTADOS

As características dos participantes estão expostas na Tabela 1. A média de idade foi de 11,40 anos (dp = 2,83). Sete dos participantes eram do sexo masculino (70%) e três do sexo feminino (30%), tanto a PC hemiplégica como a diplégica estavam igualmente distribuídas (50%). Sete dos participantes frequentavam escolas particulares (70%) e três frequentavam pública (30%).

**Tabela 1.** Características clínicas e demográficas dos participantes, expressos como média,  $\pm$  desvio-padrão ou porcentagem (%)

Variáveis	Intervenção (N=10)
Meninos (%)	7 (70%)
Idade	11,40 $\pm$ 2,83
WISC-IV (QI)	89,50 $\pm$ 7,93
<b>Tipo de PC</b>	
Hemiplegia (%)	5 (50%)
Diplegia (%)	5 (50%)
<b>Escores ABEP(*)</b>	
A2	3 (30%)
B1	4 (40%)
B2	1 (10%)
C1	1 (10%)
C2	1 (10%)
<b>Tipo de escola</b>	
Pública	3 (30%)
Particular	7 (70%)

(\*) ABEP = Critério de Classificação Econômica Brasil.

Em relação à classificação da função motora grossa, observou-se que três dos participantes andavam sem limitações (nível 1 da GMFCS) e cinco dos participantes tinham alguma limitação seja para

andar, correr, pular, ou ao subir e descer escadas (nível II da GMFCS). Um participante necessitava de um apoio externo para sentar (nível III da GMFCS) e um participante tinha autolocomoção limitada, necessitando da utilização de uma cadeira de rodas (nível IV da GMFCS).

A porcentagem de efeitos adversos da ETCC relatados pelos participantes pode ser visualizada na Tabela 2. Com base no relato subjetivo dos participantes, em nenhuma das sessões ocorreu cefaleia, em 2% das sessões foi relatado dor cervical, sendo classificada como leve. Em 2% das sessões foram relatadas dores leves no escalpo. Em 23% das sessões foram relatados formigamentos, sendo que a intensidade foi considerada leve em 18% das sessões e em 5% considerada moderada. A presença de prurido ocorreu em 62% das sessões, sendo classificada como leve (30%), moderada (18%) ou grave (14%). A sensação de queimação foi relatada em 16% das sessões, sendo classificada como leve (10%) ou moderada (6%). Em 44% das sessões foi relatado rubor leve. Em 8% das sessões ocorreu sonolência leve. A presença de dificuldades de concentração ocorreu em 12% das sessões, sendo classificada como leve (10%) ou moderada (2%). Em 20% das sessões foi relatada uma mudança leve de humor.

**Tabela 2.** Efeitos adversos ao longo das sessões de estimulação, expressos em porcentagem

Efeito adverso	Leve	Moderado	Grave	Total
Cefaleia	0%	0%	0%	0%
Dor cervical	2%	0%	0%	2%
Dor no escalpo	2%	0%	0%	2%
Formigamento	18%	5%	0%	23%
Prurido	30%	18%	14%	62%
Sensação de queimação	10%	6%	0%	16%
Rubor local	44%	0%	0%	44%
Sonolência	8%	0%	0%	8%
Dificuldade de concentração	10%	2%	0%	12%
Mudança no humor	20%	0%	0%	20%

## DISCUSSÃO

O uso de técnicas de neuromodulação pediátrica ainda tem caráter experimental, dado a carências de estudos de evidência científica sobre a eficácia dos seus resultados nesse público. Em relação à ETCC ainda não há um *Guideline* que determine preceitos éticos, legais e técnicos de sua prática. Embora seus riscos associados a efeitos adversos sejam pequenos, é preciso determinar quais configurações seriam ótimas para a estimulação de diferentes regiões corticais, levando em consideração o modelo neuroanatômico infantil, a modularidade cognitiva e a neuroplasticidade ontogenética.<sup>20</sup>

Nesse sentido, o objetivo do presente estudo foi investigar a segurança e tolerabilidade da ETCC anódica para estimulação de áreas cerebrais associadas à cognição com base no sistema do EEG 10-20. A área escolhida para montagem foi o córtex parietal posterior direito (P4). Esse sítio cortical como demonstrado por diversos estudos está implicado no processamento de estímulos quantitativos e grandezas não simbólicas.<sup>21-22</sup>

Ainda em relação à montagem foi importante determinar em que sítio posicionar o ânodo e o cátodo, dada a possível sinergia de ações sobre o córtex cerebral envolvida com a posição dos eletrodos. Optou-se por posicionar o ânodo sobre P4 e o cátodo sobre o músculo deltoide esquerdo (contralateral), garantindo assim que apenas o efeito excitatório ocorresse sobre a região cerebral de interesse e nenhum efeito inibitório se manifestasse na região encefálica. Entretanto, montagens extraencefálicas tornam a permanência das alterações corticais promovidas pela ETCC menos duradoura do que a montagem encefálica, sendo necessário maiores intensidades de corrente para os efeitos da primeira serem equivalentes ao da segunda. Além do fato de maior voltagem ser requerida para manter o fornecimento da intensidade de corrente almejada durante a ETCC.<sup>23</sup>

A decisão sobre o número de sessões de estimulação também foi um desafio metodológico, primeiro porque se buscou um número de sessões que fosse o suficiente tanto para garantir as alterações de excitabilidade cortical esperadas quanto a viabilidade

da pesquisa, em vista de que os participantes eram crianças ou adolescentes que não poderiam faltar às atividades escolares e cujos pais, em sua maioria, trabalhavam 8h por dia. O número de cinco sessões de estimulação já foi demonstrado como seguro em outros estudos com crianças e adolescentes.<sup>24-25</sup>

Em relação aos parâmetros da estimulação, tempo de duração e intensidade da corrente, optou-se por uma corrente de baixa intensidade (1mA), considerada segura para crianças e adolescentes conforme demonstrado por estudos de modelagem computacional<sup>6</sup>. O tempo escolhido foi de 20 minutos de estimulação tendo em vista que poderiam aumentar o ganho de excitabilidade cortical.

O treino de atividade cognitiva também é um aspecto metodológico importante. O tipo de treino pode ser determinante para o alcance de resultados nos estudos com ETCC. Nos poucos estudos que envolvem o uso da ETCC aplicada a PC foram utilizados treinos associados à técnica, treino de marcha em esteira,<sup>8-9</sup> terapia de equilíbrio.<sup>14</sup> Um dos desafios é que a atividade cognitiva tem de ser aplicada concomitante ou contígua à aplicação da ETCC, assim o tempo de duração da atividade cognitiva deve ser considerado. A atividade escolhida teve duração de 20 minutos, sendo iniciado junto com a aplicação da estimulação ativa (ETCC anódica), totalizando cinco sessões de treino cognitivo (01 por dia). A atividade cognitiva proposta neste estudo foi selecionada por meio de revisão da literatura, onde foram encontradas evidências de resultados sobre o desenvolvimento de habilidades numéricas a partir do software Number Race. As habilidades numéricas desenvolvidas pelo software envolvem o processamento de magnitudes tanto simbólicas como não simbólicas. Segundo o modelo do triplo código o sítio cerebral que subserve o processamento não simbólico de magnitudes é o córtex parietal posterior, especificamente a região do sulco intraparietal, justamente a região estimulada nesse estudo.<sup>21</sup> Uma vantagem observada durante o experimento foi que a atividade cognitiva aumentou a tolerância à aplicação da ETCC, estimulando os participantes a focarem a atenção sobre a atividade que era em formato de jogo.

Conforme proposto para a ETCC, o desenvolvimento de diretrizes de consenso poderia

ajudar a orientar pesquisas clínicas e a atender solicitações de pacientes e pais para estimulação cerebral não invasiva.<sup>26</sup> Um aspecto muito importante é a segurança e tolerabilidade da técnica.

Andrade et al.<sup>27</sup> investigaram a aplicação de 30 min de 2 mA de ETCC ao longo de dez dias em 14 crianças (5-12 anos) que sofrem de diferentes transtornos neuropsiquiátricos (distúrbio de linguagem expressiva, dispraxia, transtorno invasivo do desenvolvimento, síndrome de Asperger). Os principais efeitos adversos foram mudanças de humor, desconforto na percepção da pele (coceira, formigamento, queimação), dor de cabeça e sonolência. Os autores discutem que alguns desses sintomas relatados podem ser atribuídos ao transtorno em si e não à estimulação.

Os efeitos adversos da ETCC em crianças e adolescentes foram sistematicamente revisados por Krishnan et al.<sup>28</sup> e encontraram sensações cutâneas (coceira, formigamento, vermelhidão, desconforto no couro cabeludo etc.) como os efeitos adversos mais frequentes, enquanto a mudança de humor não parece ser um problema crítico.

Efeitos adversos também foram investigados por Moliadze et al.<sup>29</sup> em 19 crianças (idade média 13,9 anos, intervalo 11-16 anos) em um ensaio randomizado controlado cruzado com EEG e potenciais evocados motor (MEP) antes e depois da ETCC (10 min / 1 mA). As montagens anodais, catódicas e sham (eletrodo de 35 cm<sup>2</sup>) foram aplicados sobre C3 com o eletrodo de referência sobre a região orbital contralateral. Questionários padronizados revelaram ocorrência de efeitos colaterais induzidos por tDCS bem conhecidos, como prurido, formigamento e dor de cabeça. A ocorrência não foi diferente entre as condições de estimulação e os participantes não conseguiram adivinhar corretamente o tipo de estimulação.

Brunoni et al.<sup>19</sup> revisaram dados de estudo que utilizaram ETCC publicados até 2010. De 172 artigos, 56% referiram efeitos adversos e 63% relataram pelo menos um efeito adverso. Os autores mostraram que as taxas de efeitos adversos comuns não diferiam entre a estimulação ativa e sham: prurido (39,3% vs. 32,9%, respectivamente), formigamento (22,2% vs. 18,3%), cefaleia (14,8% vs. 16,2%), sensação de queimação (8,7% vs. 10%) e desconforto (10,4% vs 13,4%).

No presente estudo as taxas de prurido (62%) e sensação de queimação (16%) foram acima da porcentagem média desses estudos, enquanto os efeitos adversos de formigamento (23%) foram próximos do relatado, e a cefaleia não foi reportada por nenhum participante. No nosso estudo foram registrados ainda outros efeitos adversos que não reportados na revisão, tais como sonolência leve, dificuldades de concentração e mudança de humor.

Na revisão de Brunoni et al.<sup>19</sup>, a maioria dos estudos revisados não avaliou sistematicamente os efeitos adversos. Esse é um aspecto importante, pois a maioria das pesquisas não registra sistematicamente os efeitos adversos, deixando de avaliar a intensidade e a frequência destes, mesmo que sejam leves ou que não sejam observados.

No nosso estudo também não foram reportados efeitos adversos graves. De acordo com a *United States Food and Drug Administration* (FDA) são eventos adversos graves aqueles em que o resultado é morte, risco de vida, hospitalização, deficiência/dano permanente, anomalia/defeito congênito, procedimentos necessários para prevenir complicações ou danos permanentes, e outros eventos graves - por exemplo, convulsões refratárias, parada cardiorrespiratória e reação anafilática. Não há eventos adversos graves atribuíveis ao uso da ETCC.<sup>19</sup>

Os eventos adversos relatados pelos participantes foram transitórios e classificados como leves pelos participantes ao longo do período do estudo, o que coaduna com as pesquisas que descrevem a ETCC como segura e tolerável na sua aplicação à população pediátrica.<sup>30</sup>

Embora a ETCC anódica sobre o CPP direito (P4) não tenha sido testada antes em crianças e adolescentes com PC, neste estudo ela se mostrou segura e tolerável, sem efeitos adversos graves ou desconfortos adicionais além dos já relatadas na literatura.<sup>19</sup>

## CONCLUSÃO

A segurança e a tolerabilidade da ETCC anódica para o CPP foi investigada e demonstrou parâmetros clínicos promissores para a população pediátrica

investigada. Esse estudo abre campo para futuras pesquisas que tenham como método de pesquisa experimental ou clínica o uso da ETCC anódica no CPP direito, um sítio de interesse na intervenção cognitiva de pacientes com dificuldades de aprendizagem da matemática, como crianças e adolescentes com lesão cerebral e/ou discalculia.

Esta pesquisa tem como limitação a amostra pequena e de conveniência, entretanto as dificuldades de conduzir estudos clínicos com crianças e adolescentes com lesão cerebral e QI normal justificam o número reduzido de participantes. No caso dos resultados desse e de outros estudos sobre segurança e tolerabilidade da ETCC serem confirmados em amostras maiores de sujeitos e os parâmetros ótimos para uso durante a estimulação serem determinados (ou seja, intensidade, duração, áreas a estimular), a ETCC poderá ser incluído no rol de ferramentas clínicas para o tratamento de diferentes transtornos neurológicos e neuropsiquiátricos, entre eles as dificuldades de aprendizagem persistentes.

## REFERÊNCIAS

1. te Velde A, Morgan C, Novak I, Tantsis E, Badawi N. Early Diagnosis and Classification of Cerebral Palsy: An Historical Perspective and Barriers to an Early Diagnosis. *J Clin Med*. 2019; 8(10):1599. doi:10.3390/jcm8101599
1. Michael-Asalu A, Taylor G, Campbell H, Lelea LL, Kirby RS, Cerebral Palsy: Diagnosis, Epidemiology, Genetics, and Clinical Update. *Advances in Pediatrics*. 2019; 66: 189-208. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2019.04.002>.
2. Hiratuka E, Matsukura, TS, Pfeifer LI. Cross-cultural adaptation of the Gross Motor Function Classification System into Brazilian-Portuguese (GMFCS). *Rev. Bras. Fisioter*. 2010; 14: 537-44. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-35552010000600013>
3. Stadskleiv, K. Cognitive functioning in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2020; 62: 283-289. doi:10.1111/dmcn.14463
4. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul*. 2012; 5:175-95. doi: 10.1016/j.brs.2011.03.002.
5. Kessler SK, Minhas P, Woods AJ, Rosen A, Gorman C, Bikson M. Dosage considerations for transcranial direct current stimulation in children: a computational modeling study. *PLoS One*. 2013; 8: e76112. doi: 10.1371/journal.pone.0076112.
6. Krause B, Cohen-Kadosh R. Can transcranial electrical stimulation improve learning difficulties in atypical brain development? A future possibility for cognitive training. *Developmental Cognitive Neuroscience*. 2013; 6: 176–194. doi: 10.1016/j.dcn.2013.04.001
7. 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; 18: 419-27. doi: 10.1589/jpts.26.945.
8. Grecco LAC, Mendonça ME, Duarte NA, Zanon N, Fregni F, Oliveira CS. Transcranial direct current stimulation combined with treadmill gait training in delayed neuro- psychomotor development. *J Phys Ther Sci*. 2014; 26: 945.
9. Duarte NDAC, Grecco LAC, 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; 9: e105777. doi: 10.1371/journal.pone.0105777.
10. Grecco LAC, Duarte NDAC, 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. *Clinical rehabilitation*. 2015; 29:1212-23. doi: 10.1177/0269215514566997
11. Moura RCF, Santos CA, Grecco LAC, Lazzari RD, Dumont AJL, Duarte NCDEA, Oliveira CS.

- Transcranial direct current stimulation combined with upper limb functional training in children with spastic, hemiparetic cerebral palsy: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016; 17:405. doi: 10.1186/s13063-016-1534-7.
12. Moura RCF, Santos C, Grecco LAC, Albertini G, Cimolin V, Galli M., Oliveira C. Effects of a single session of transcranial direct current stimulation on upper limb movements in children with cerebral palsy: A randomized, sham-controlled study. *Dev Neurorehabil*. 2017; 20: 368-375. doi: 10.1080/17518423.2017.1282050.
  13. Lazzari RD, Politti F, Belina SF, Grecco LAC, Santos CA, Dumont AJL, Lopes JBP, Cimolin V, Galli M, Oliveira CS. 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: 329-336. doi: 10.1080/00222895.2016.1204266.
  14. Grecco LAC, Oliveira CS, Duarte RAC, Lima VLC, Zanon N, Fregni F. Cerebellar transcranial direct current stimulation in children with ataxic cerebral palsy: A sham-controlled, crossover, pilot study, *Developmental Neurorehabilitation*. 2017; 20:3, 142-148. doi: 10.3109/17518423.2016.1139639
  15. Novak I, Mcintyre S, Morgan C, Campbell L, Dark L, Morton N, et al. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of evidence. *Dev Med Child Neurol*. 2013; 55: 885-910. doi: 10.1111/dmcn.12246.
  16. Wilson AJ, Dehaene S, Pinel P, Revkin SK, Cohen L, Cohen D. Principles underlying the design of “The Number Race”, an adaptive computer game for remediation of dyscalculia. *Behavioral and Brain Functions*. 2006; 2: 19-10. doi: 10.1186/1744-9081-2-19
  17. Duprat ML. Escala Wechsler de Inteligência para Crianças: Wisc IV. Manual Técnico/ David Wechsler. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2013.
  18. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Et al. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011; 14: 1133-1145. doi: 10.1017/S1461145710001690
  19. Muszkat M, Cardoso TSG. Neurodesenvolvimento: conceitos e modularidade. In: Muszkat M, Grecco LAC. Estimulação cerebral não invasiva nos transtornos do neurodesenvolvimento. Curitiba: CRV; 2017.
  20. Cohen-Kadosh R, Bien N, Sack AT. Automatic and intentional number processing both rely on intact right parietal cortex: a combined fMRI and neuro-navigated TMS study. *Front. Hum. Neurosci*. 2012; 6:2. doi: 10.3389/fnhum.2012.00002.
  21. Wang L, Uhrig L, Jarraya UB, Dehaene S. Representation of numerical and sequential patterns in macaque and human brains. *Curr. Biol*. 2015; 25: 1966-1974 doi:10.1016/j.cub.2015.06.035
  22. Moliadze V, Antal A, Paulus W. Electrode-distance dependent after-effects of transcranial direct and random noise stimulation with extracephalic reference electrodes. *Clinical Neurophysiology*. 2010; 121: 2165-2171. doi: 10.1016/j.clinph.2010.04.033.
  23. Amatachaya A, Jensen MP, Patjanasontorn N, et al. The short-term effects of transcranial direct current stimulation on electroencephalography in children with autism: a randomized crossover controlled trial. *Behav Neurol*. 2015; 2015: 928631. doi: 10.1155/2015/928631.
  24. Bandeira ID, Guimarães RS, Jagersbacher JG, Barretto TL, De Jesus-Silva JR, Santos SN, Argollo N, Lucena R. Transcranial direct current stimulation in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a pilot study. *J Child Neurol*. 2016; 31:918-24. doi: 10.1177/0883073816630083.
  25. Reiner PB. Comment on “Can transcranial electrical stimulation improve learning difficulties in atypical brain development? A future possibility for cognitive training” by Krause and CohenKadosh. *Dev Cogn Neurosci*. 2013; 6:195–196. Doi: 10.1016/j.dcn.2013.05.002
  26. Andrade AC, Magnavita GM, Allegro JV, Neto CE, Lucena Rde C, Fregni F. Feasibility of transcranial direct current stimulation use in children aged

- 5–12 years. *J Child Neurol.* 2014; 29:1360–1365. doi: 10.1177/0883073813503710.
27. Krishnan C, Santos L, Peterson MD, Ehinger M. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents. *Brain Stimul.* 2015; 8:76–87. doi: 10.1016/j.brs.2014.10.012
28. Moliadze V, Andreas S, Lyzhko E, Schmanke T, Gurashvili T, Freitag CM, Siniatchkin M. Ten minutes of 1 mA transcranial direct current stimulation was well tolerated by children and adolescents: self-reports and resting state EEG analysis. *Brain Res Bull.* 2015; 119: 25–33. doi: 10.1016/j.brainresbull.2015.09.011.
29. Palm U, Segmiller FM, Epple AN, Freisleder FJ, Koutsouleris N, Schulte-Körne G, et al. Transcranial direct current stimulation in children and adolescents: a comprehensive review. *J. Neural Transm.* 2016; 123: 1219–1234. doi: 10.1007/s00702-016-1572-z