

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE FÍSICA



Efeito da estimulação transcraniana com corrente DC na excitabilidade cortical

Estudo Experimental e Simulações numéricas

Carolina Da Cunha Carvalho

Dissertação

Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica e Biofísica
Engenharia Clínica e Instrumentação Médica

2014

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE FÍSICA



Efeito da estimulação transcraniana com corrente DC na excitabilidade cortical

Estudo Experimental e Simulações numéricas

Carolina Da Cunha Carvalho

Dissertação

Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica e Biofísica
Engenharia Clínica e Instrumentação Médica

Orientador: Professor Doutor Pedro Cavaleiro Miranda
Co-orientador: Professor Doutor Mamede de Carvalho

2014

Índice

LISTA DE ABREVIATURAS	III
RESUMO.....	V
ABSTRACT.....	VII
AGRADECIMENTOS	IX
CAPÍTULO 1	1
1. PRINCÍPIOS BÁSICOS DO SISTEMA NERVOSO E ELECTROFISIOLOGIA	1
1.1. INTRODUÇÃO ^[1]	1
1.2. O CÉREBRO E O CÓRTEX CEREBRAL ^[1]	2
1.2.1. Vias aferentes	4
1.2.2. Vias eferentes	5
1.2.3. Histologia ^[4]	5
1.3. O NEURÓNIO ^[1]	6
1.4. O POTENCIAL DE REPOUSO MEMBRANAR ^[1]	7
1.4.1. Diferenças de concentração através da membrana	8
1.5. O POTENCIAL DE ACÇÃO ^[1]	9
1.5.1. Despolarização e Repolarização.....	10
1.6. O MODELO DO CABO CONDUTOR ^{[7], [8]}	10
1.6.1. Equações do Cabo.....	11
1.7. O SISTEMA INTERNACIONAL 10-20 DA ELECTROENCEFALOGRAFIA (EEG) ^{[9], [10]}	15
CAPÍTULO 2	17
2. PRINCÍPIOS BÁSICOS DO ELECTROMAGNETISMO	17
2.1. INTRODUÇÃO	17
2.2. EQUAÇÕES DE MAXWELL ^[13]	19
2.3. APROXIMAÇÃO QUASIESTÁTICA.....	21
2.4. CONDIÇÕES DE FRONTEIRA DO CAMPO ELÉCTRICO ^[14]	23
CAPÍTULO 3	25
3. ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA	25
3.1. INTRODUÇÃO ^[15]	25
3.2. PRINCÍPIO DA TMS ^{[16], [17]}	25
3.3. TMS DO CÓRTEX MOTOR - POTENCIAL MOTOR EVOCADO (MEP) ^[16]	26
3.4. MODOS DE UTILIZAÇÃO ^[13]	27
3.5. HOTSPOT E LIMAR DE ESTIMULAÇÃO ^[16]	28
3.6. APLICAÇÕES ^[13]	28
3.7. TIPOS DE BOBINA ^[19]	29
CAPÍTULO 4	31
4. ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA	31
4.1. INTRODUÇÃO ^{[20], [21], [22], [23], [28], [29]}	31
4.2. APLICAÇÕES CLÍNICAS ^{[20], [21], [24], [25]}	31
4.3. PARÂMETROS DE ESTIMULAÇÃO ^{[26], [27], [28]}	32
4.4. SEGURANÇA ^{[30], [31], [32]}	33

4.5.	AVALIAÇÃO DA ALTERAÇÃO DA EXCITABILIDADE CORTICAL	33
CAPÍTULO 5		35
5.	SIMULAÇÃO NUMÉRICA	35
5.1.	MÉTODO DOS ELEMENTOS FINITOS	35
5.1.1.	<i>Contexto Histórico</i>	35
5.1.2.	<i>Aspectos Gerais</i> ^[33]	36
5.1.3.	<i>Formulação unidimensional</i> ^[34]	40
5.2.	MODELAÇÃO NUMÉRICA - COMSOL	45
CAPÍTULO 6		57
6.	RESULTADOS EXPERIMENTAIS	57
6.1.	INTRODUÇÃO ^{[38], [39]}	57
6.2.	MATERIAIS E MÉTODOS	59
6.3.	RESULTADOS	64
6.4.	DISCUSSÃO	70
6.5.	TRABALHO FUTURO.....	72
CAPÍTULO 7		73
7.	CONCLUSÃO.....	73
REFERÊNCIAS		75

Lista de abreviaturas

ADM – *Abductor digiti minimi*

AMT – *Active Motor Threshold*

ANOVA – Análise da Variância

ATP – Trifosfato de adenosina

AVC – Acidente Vascular Cerebral

cTBS – *Continuous Theta Burst Stimulation*

iTBS – *Intermittent Theta Burst Stimulation*

LTD – Depressão de Longa Duração, em inglês *Long Term Depression*

LTP – Potenciação de Longa Duração, em inglês *Long Term Potentiation*

MEF – Método dos Elementos Finitos

MEP – Potencial motor evocado, em inglês *Motor Evoked Potential*

PAS – *Paired Associative Stimulation*

RMT – *Rest Motor threshold*

rTMS – Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva, em inglês *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*

tACS . Estimulação Transcraniana por Corrente Alternada, em inglês *Transcranial Alternating Current Stimulation*

TBS – *Theta Burst Stimulation*

TES – Estimulação eléctrica transcraniana, em inglês *Transcranial electric stimulation*

TMS – Estimulação Magnética Transcraniana, em inglês *Transcranial magnetic stimulation*

tDCS – Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua, em inglês *Transcranial Direct Current Stimulation*

SN – Sistema Nervoso

SNA – Sistema Nervoso Autónomo

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Periférico

Resumo

O estudo e desenvolvimento de métodos de estimulação neuronal não invasivos constitui uma área de crescente interesse no âmbito das neurociências. A TMS consiste num método de estimulação cerebral baseado na indução electromagnética. Através de uma bobina colocada sobre a região a estimular, são produzidas correntes eléctricas no interior do crânio que provocam a modificação do potencial membranal dos neurónios. A TMS repetitiva, uma das variantes da técnica mencionada, permite recorrer à neuromodulação para tratamento de pacientes que sofrem de depressão.

A tDCS, uma outra técnica de neuroestimulação não invasiva, recorre à utilização de correntes de baixa intensidade para modificação da excitabilidade cortical. Esta técnica, apesar de ser conhecida desde a década de 60, tem sido alvo de maior interesse científico apenas a partir do ano de 2000, altura em que foi demonstrado que, dependendo da polaridade aplicada, a tDCS provoca uma alteração da excitabilidade cortical. De um modo geral, os dois modos de polarização, a tDCS anódica ou catódica, conduzem a um aumento ou inibição da excitabilidade dos neurónios pertencentes ao córtex cerebral, respectivamente. A tendência do aumento ou inibição da excitabilidade cortical é constatada após aplicação prolongada da estimulação eléctrica (10 a 20 minutos), originando efeitos pós-estimulação, os *after effects*.

O principal objectivo do projecto residiu numa fase experimental baseada nos resultados publicados em 2000 pelo grupo de investigação de Nitsche. No artigo, numa amostra populacional de 12 candidatos de idades médias de aproximadamente 25 anos ($24.9 \pm 4.0, 3.7 \rightarrow \text{anos} \pm \text{desvio padrão}$) uma sessão de tDCS anódica com uma intensidade de corrente de 1mA e duração de 5 minutos, originou um aumento da excitabilidade cortical que durou sensivelmente 5 minutos. Utilizando aproximadamente o mesmo protocolo, registou-se as amplitudes de resposta provenientes de 13 sujeitos, num primeiro protocolo, e 21 sujeitos, de um segundo protocolo. Foram desenvolvidos, como já referido, dois protocolos experimentais uma vez que o primeiro não se traduziu em valores satisfatórios. A principal diferença que os distingue é a introdução de uma primeira parte sham tDCS no protocolo 2, de modo a aumentar o tempo de espera para a estimulação activa, aumento o estado de relaxamento do indivíduo. A contracção de cada sujeito no momento de iniciação da experiência foi um parâmetro visível na maioria dos candidatos, visto se tratar de uma estimulação desconhecida e provocar um certo receio de ser algo doloroso ou estranho para o corpo. Deste modo, o estado de relaxamento constituiu um factor exterior tanto ao candidato como aos responsáveis pela experiência e capaz de modificar significativamente os valores registados, justificando-se assim o progresso do primeiro para o segundo protocolo. No entanto, na fase de análise dos dados, não foi possível provar a evidência do aumento da excitabilidade cortical com qualquer um dos protocolos. Utilizando o teste t para o primeiro protocolo, obteve-se um valor para p de 0.904. Para este teste, a hipótese nula foi definida pela nulidade da diferença das médias dos dois grupos de valores obtidos (antes e após estimulação). Uma vez que o nível de significância do teste de 0.05 é inferior ao valor obtido para p, não se torna possível rejeitar a hipótese nula. Para os

dados do protocolo 2, o resultado da aplicação da ANOVA de medidas repetidas também não permitiu a rejeição da hipótese nula, formulada de modo a traduzir a igualdade dos valores médios constituintes da *baseline*, medidos 1 minuto e 11 minutos após final de estimulação (μ_{basal} , $\mu_{1\text{min}}$ e $\mu_{11\text{mins}}$, respectivamente). A não rejeição da hipótese nula encontra-se relacionada com o valor F obtido de 0.4688, inferior ao valor do nível de significância do teste de 0.05.

Num estudo paralelo, foi utilizado o *software COMSOL Multiphysics 4.3b* para a construção de três modelos esféricos representativos de três montagens diferentes quanto à posição e número de eléctrodos para a execução da tDCS. O primeiro modelo corresponde a uma montagem idêntica à utilizada na parte experimental, uma montagem bipolar de eléctrodos de 25 cm², localizados nas posições C3 (eléctrodo de estimulação) e Fp2 (eléctrodo de referência), de acordo com o Sistema Internacional 10-20 da Electroencefalografia. A utilização de eléctrodos menores de π cm² de área constitui a diferença entre o primeiro e segundo modelos, sendo que o terceiro modelo corresponde a uma montagem de múltiplos eléctrodos (5 eléctrodos) de área de π cm². Neste último modelo, os eléctrodos são colocados nas posições C3 (eléctrodo de estimulação) e F7, F8, PO7 e PO8 (eléctrodos de retorno), de acordo com o Sistema Internacional 10-10 da Electroencefalografia.

Abstract

The study and development of noninvasive neural stimulation methods is of increasing interest area in neurosciences. TMS is a method of cerebral stimulation based on electromagnetic induction. By placing a coil on the scalp over the region to stimulate, electric currents are produced in the brain, which cause a modification of membrane potential of neurons. rTMS, one of the variants of TMS, can be used for the treatments of patients suffering from drug resistant depression.

tDCS, another noninvasive neurostimulation technique, uses constant and weak electric current to modify cortical excitability. Although it was discovered since the 60s, this method has been of particular interest in the scientific community only from 2000, the moment at which it was demonstrated that, depending on applied polarity, the method causes an alteration of cortical excitability. In general, the two modes of polarization, anodal tDCS or cathodal tDCS, lead to an increased or decreased excitability of neurons of cerebral cortex, respectively. The alteration of cortical excitability could be observed after a prolonged electrical stimulation (10-20 minutes), leading to after effects.

The main purpose of this study was to reproduce the results published by Nitsche in 2000 and 2001. In this paper, carried out on a population sample of 12 subjects with mean age of 25 years old ($24.9 \pm 4.0, 3.7 \rightarrow \text{years} \pm \text{standard deviation}$) one session of tDCS with an intensity of 1 mA and duration of 5 minutes caused an increase of cortical excitability that outlasted the stimulus by 5 minutes. Using a similar protocol, the response amplitudes were recorded from 13 subjects, using the first protocol, and 21 subjects using the second protocol. Since the first protocol did not lead to the expected results, two protocols were developed. The major difference between the two protocols is the addition of a phase of sham tDCS at the beginning of protocol 2. This step aimed to increase the waiting time to the real stimulation and thus probably increasing the relaxation state of subject. This is because uneasiness was an evident feature in most subjects, since they were being submitted to an unfamiliar technique and could be worried if it was painful or uncomfortable. Thereby, the relaxation level represented an exterior factor both for the subject and people responsible for experiment, which justified the development of the first to the second protocol. However, in the data analysis, it was not possible to demonstrate the increase in cortical excitability with either protocol. By using t test for the first protocol, a p-value of 0.904 was obtained. For this test, the null hypothesis was defined by the nullity of mean difference between the two groups of values (before and after stimulation). Since value of the significance level (0.05) is inferior of the calculated p-value (0.904), it was not possible to reject the null hypothesis. The application of ANOVA of repeated measures on results of protocol 2 led to a statistic F equals to 0.4688, thus it was not possible to deny the null hypothesis. This second null hypothesis defined the equality of mean values of baseline, mean values recorded 1 minute and 11 minutes after the end of electric stimulation ($\mu_{\text{basal}}, \mu_{1\text{min}}$ e $\mu_{11\text{mins}}$, respectively). Failure to reject the null hypothesis is related to the calculated F value (0.4688), which is inferior to the significance level of 0.05.

In a parallel study, the *COMSOL Multiphysics 4.3b software* was used to build three distinct spherical models representing different tDCS configurations, regarding the positioning and number of electrodes used. The first configuration corresponds to an identical model to that used in the experimental study, a bipolar assembly of electrodes of 25 cm^2 . In this model, one electrode is placed at the C3 position (electrode of stimulation) and the other one is placed at Fp2 position (electrode of reference), according to the 10-20 International System of Electroencephalography. The difference between the first and the second model is the reduction in electrode size to $\pi\text{ cm}^2$. The third model corresponds to a multipolar configuration (5 electrodes) with electrodes of $\pi\text{ cm}^2$. In this last model, one of five electrodes is placed at the C3 position (electrode of stimulation) and the other ones are placed at F7, F8, PO7 and PO8 positions (electrodes of reference), according to the 10-10 International System of Electroencephalography.

Agradecimentos

Para a realização de qualquer projecto, o apoio e ajuda interpessoal é muito importante para o seu desenvolvimento num sentido positivo. Deste modo, não posso deixar de agradecer àqueles que, de alguma forma, me ajudaram na concretização da minha tese de mestrado.

Em primeiro lugar, ao Professor Doutor Pedro Cavaleiro Miranda, orientador da minha tese de mestrado, pelo apoio, orientação, correcção e toda a paciência que teve para me explicar temas que não dominava.

Ao Professor Doutor Mamede de Carvalho, meu co-orientador, pela sua disponibilidade, apoio, empenho e simpatia com que aceitou colaborar com este trabalho. O estudo experimental não teria sido possível sem a sua presença em todas as sessões da experiência que foram marcadas ao longo de um semestre.

Aos Professores Doutores Ricardo Salvador e Susana Pinto, pela ajuda e disponibilidade que apresentaram em qualquer momento que precisei; à Doutora Cornelia Wenger que, para além de se ter voluntariado para participar no estudo experimental, foi muito participativa na discussão dos dados experimentais que eu ia registando, contribuindo também para a evolução do trabalho experimental.

Em segundo lugar, a todos os voluntários que participaram no estudo experimental, por terem tornado possível a realização desta pequena investigação.

Em terceiro lugar, aos meus Pais, são eles realmente que me permitem estudar, e à Ana, que me foi sempre dando a sua opinião e apoio de irmã. Um especial agradecimento à minha Mãe, Maria Carvalho.

Sem dúvida que os amigos foram muito importantes nesta última fase do curso e, para finalizar, devo parte da minha motivação aos meus melhores amigos: ao André, à Patrícia, ao Luís, ao João e à Rita.

Capítulo 1

1. Princípios básicos do Sistema Nervoso e Electrofisiologia

1.1. Introdução ^[1]

O sistema nervoso (SN) está envolvido em grande parte nas funções exercidas pelo organismo. É responsável pela transmissão da informação sensorial proveniente de estímulos externos e internos, tais como mudanças de temperatura, odor e pressão arterial. É considerado um sistema integrativo, uma vez que constitui um centro de processamento da informação sensorial e iniciador de respostas. O encéfalo, órgão constituinte do SN, é considerado o centro de actividades mentais, nomeadamente o pensamento, consciência, memória e emoções. O SN é também responsável pelo controlo dos músculos e glândulas, havendo contracção dos músculos e secreção de muitas glândulas, sudoríparas, salivares e constituintes do tubo digestivo, acções essas controladas pelo sistema nervoso. Por fim, as acções reguladoras e coordenadoras do SN são fundamentais para o controlo homeostático corporal.

Nos seres humanos, o sistema nervoso encontra-se dividido em duas ramificações, o sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso periférico (SNP). O SNC é constituído pelo encéfalo e medula espinhal, componentes protegidas pelos ossos que os rodeiam. Já o SNP é exterior ao SNC, sendo constituído por receptores sensoriais, nervos, gânglios e plexos.

Relativamente ao SNC, o encéfalo localiza-se no interior da caixa craniana e a medula espinhal encontra-se inserida no canal raquidiano. Os dois elementos do SNC permanecem ligados um ao outro através do buraco occipital.

Os receptores sensoriais do SNP são terminações de células nervosas ou especializadas que se localizam na pele, músculos, articulações, órgãos internos e órgãos sensoriais especializados, nomeadamente nos olhos e nos ouvidos. Os nervos são feixes de axónios que conectam o SNC aos receptores sensoriais, glândulas e músculos. Os gânglios são conjuntos de corpos celulares neuronais encontrados no exterior do SNC, tal como os plexos que consistem em grandes redes de axónios e corpos celulares.

O SNP é subdividido em dois grupos, a divisão aferente ou sensorial e a divisão eferente ou motora (ver *figura 1*). A divisão aferente é responsável pela transmissão dos sinais eléctricos provenientes dos receptores sensoriais, os potenciais de acção, ao SNC. Por outro lado, a porção eferente tem como função transmitir os potenciais de acção do SNC aos órgãos efectores, como as glândulas e músculos. Mais especificamente, a divisão motora do SNP compreende duas subdivisões, o sistema nervoso somático e o sistema nervoso autónomo (SNA). O primeiro grupo desta ramificação é responsável pela transmissão dos potenciais de acção do SNC aos músculos esqueléticos. O SNA ocupa-se da transmissão dos sinais eléctricos do SNC ao músculo liso, músculo cardíaco e a determinadas glândulas. Deste modo, o controlo voluntário

dos músculos esqueléticos encontra-se dependente do sistema nervoso somático, sendo que o músculo liso, músculo cardíaco e glândulas são controlados inconscientemente pelo SNA. Ainda é possível discriminar melhor o SNA, dividindo-se em sistema nervoso simpático, parassimpático e entérico. De um modo geral, a porção simpática, quando activada, prepara o corpo para acção. Pelo contrário, o sistema nervoso parassimpático controla o estado de repouso e funções vegetativas, nomeadamente a digestão e micção. A divisão entérica é constituída por plexos localizados nas paredes do tubo digestivo e é considerada parte do SNA pela existência de neurónios simpáticos e parassimpáticos na constituição dos seus plexos.

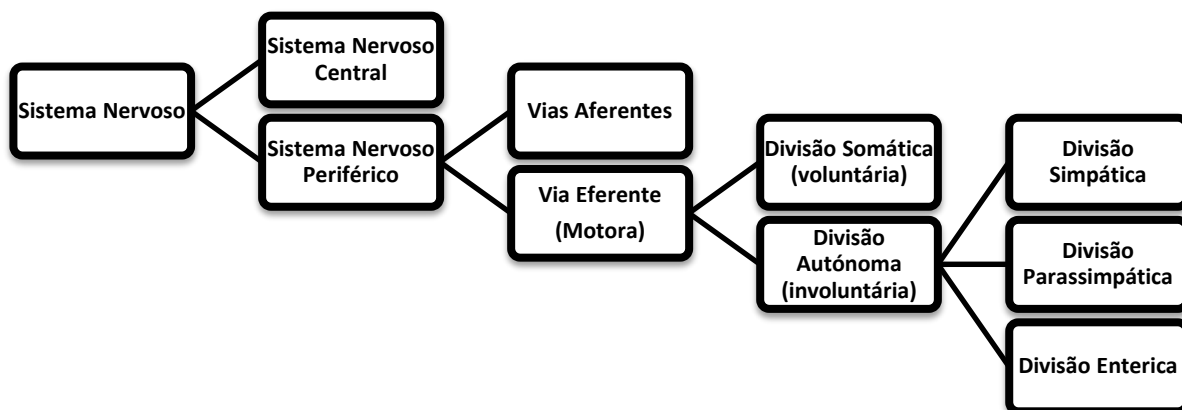


Figura 1: Representação esquemática relativa às divisões do Sistema Nervoso (adaptado de ^[1])

1.2. O Cérebro e o Córtex Cerebral ^[1]

O telencéfalo consiste em dois hemisférios e constitui uma das componentes integrantes do encéfalo, juntamente com o tronco cerebral, o cerebelo e o diencefalo ou cérebro intermédio. É o elemento do encéfalo de maiores dimensões, pesando cerca de 1 200 g nas mulheres e 1 400 g nos homens.

A superfície do cérebro está coberta totalmente por uma fina camada de substância cinzenta, matéria constituída principalmente por corpos celulares das células nervosas e gliais, e a que se dá o nome de córtex cerebral. É neste revestimento que o encéfalo processa muitas das suas funções cognitivas, nomeadamente a capacidade de memória e pensamento. O córtex cerebral possui uma espessura de 2 a 4 mm e corresponde a uma área de 0.22 m², sendo constituído por sulcos (regos) e circunvoluções, de modo a aumentar a sua área de processamento neuronal. O rego central ou de Rolando localiza-se na parte central do cérebro, numa posição lateral. Anteriormente ao rego central encontra-se a circunvolução pré-central (pré-Rolândica) e numa posição posterior ao mesmo está localizada a circunvolução pós-central, também chamada de circunvolução pós-Rolândica (ver *figura 2*). Além disso, os dois hemisférios cerebrais encontram-se separados pela fissura longitudinal do cérebro.

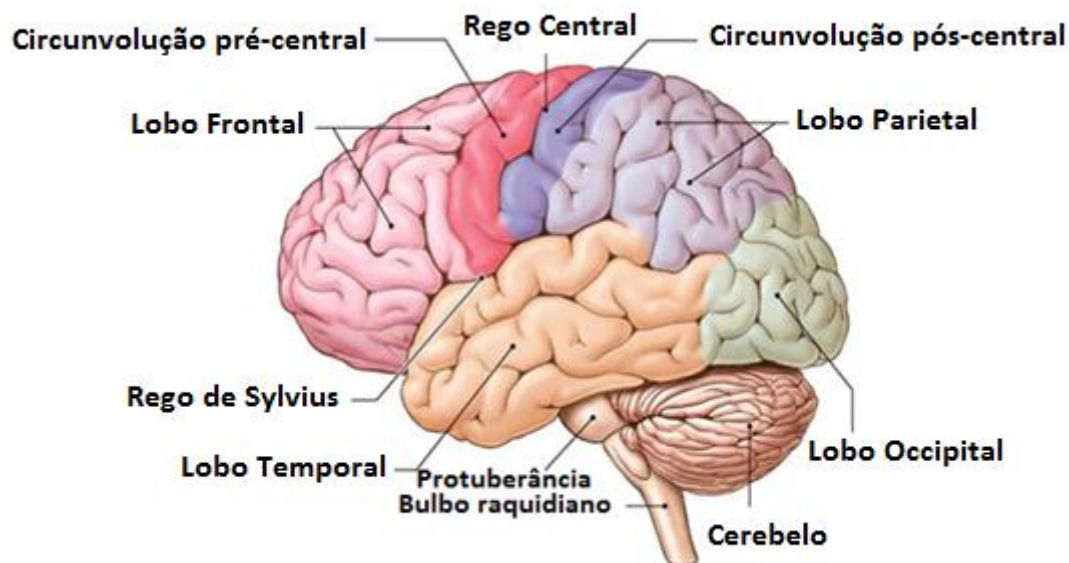


Figura 2: Desenho representativo do encéfalo [2]

Cada hemisfério cerebral encontra-se dividido em lobos que se designam segundo o nome dos ossos sob os quais se encontram. A função motora voluntária, a motivação, o sentido do olfacto e o humor são integrados nas funções do lobo frontal. O lobo parietal constitui o principal centro de recepção e análise da informação sensorial, com excepção do olfacto e audição. O rego central separa os lobos frontais e parietais. O lobo temporal é responsável pela recepção e avaliação dos estímulos auditivos, tendo também um papel importante na memória. Este lobo encontra-se separado das restantes partes do cérebro pelo rego de Sylvius. Finalmente, o lobo occipital é responsável pela recepção e integração de estímulos visuais e não se encontra separado dos outros lobos de uma forma nítida.

O córtex não é a única região cerebral constituída por substância cinzenta, existindo elementos localizados em zonas mais profundas do cérebro constituídos por massa cinzenta, os núcleos da base (ver *figura 3*). A substância branca, constituída essencialmente por células gliais e axónios mielinizados, designa-se por centro oval e encontra-se entre o córtex e os núcleos da base. O centro oval é formado por feixes nervosos que ligam diferentes partes do córtex cerebral e este a outras regiões do SNC. Existem três tipos de fibras integrantes do centro oval: as fibras de associação, as fibras comissurais e as de projecção. O primeiro tipo de fibras permite a conexão de várias áreas do córtex cerebral dentro do mesmo hemisfério. Contrariamente, as fibras comissurais colocam em comunicação os dois hemisférios entre si. As comissuras, de um modo geral, são estruturas formadas por fibras que cruzam perpendicularmente o plano mediano, interconectando zonas anatomicamente homólogas e contralaterais. O corpo caloso localiza-se ao longo da fissura longitudinal e constitui a maior estrutura de substância cinzenta do cérebro. A comissura anterior apresenta, numa secção sagital, uma forma oval e diâmetro vertical de cerca de 5 mm; a comissura posterior marca a separação entre o mesencéfalo, a porção mais pequena do tronco cerebral, e o diencéfalo. Relativamente ao terceiro tipo de fibras, as fibras de projecção localizam-se entre o cérebro e outras partes do encéfalo e medula espinhal.

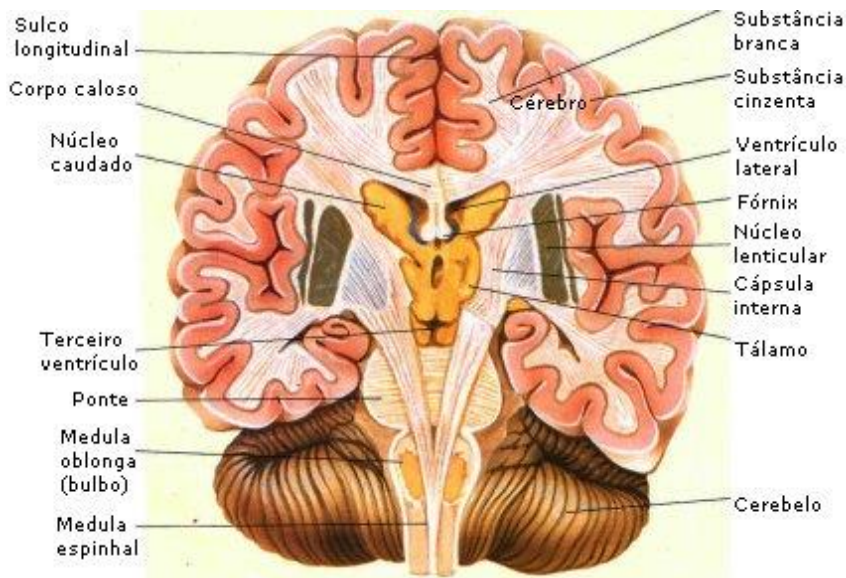


Figura 3: Corte sagital do cérebro, evidenciando a fronteira entre a substância cinzenta e substância branca [3]

1.2.1. Vias aferentes

As sensações são percebidas por regiões específicas do córtex cerebral, as áreas sensoriais primárias. Grande parte da circunvolução pós-central é designada por córtex somático sensorial primário, sendo que as fibras que transportam informação relacionada com o tacto fazem sinapse com os neurónios talâmicos que, por sua vez, transmitem a informação para o córtex sensorial geral. O local onde são percebidas, de forma consciente, as sensações relacionadas com o gosto – área do gosto – encontra-se na parte inferior da circunvolução pós-Rolândica.

A região inferior do lobo frontal é responsável pelo processamento, de forma consciente ou inconsciente, das sensações olfactivas. Já o córtex auditivo primário situa-se na porção superior do lobo temporal. Por último, o córtex visual, localizado na região do lobo occipital, processa separadamente os estímulos visuais, como a forma, cor e movimento.

O modo de reconhecimento das sensações encontra-se dependente de áreas do córtex cerebral contíguas às regiões sensoriais primárias, as áreas de associação. A área somática sensorial de associação está localizada posteriormente ao córtex sensorial somático primário, estando a área visual de associação localizada anteriormente ao córtex visual primário.

É de referir que as áreas de associação estão interligadas a outras áreas corticais, influenciando deste modo as decisões. Ilustrando, o lobo frontal transmite informação à área visual de associação, sendo que a percepção do estímulo visual é acompanhada por motivos emocionais provenientes do lobo frontal.

1.2.2. Vias eferentes

Referindo-me à circunvolução pré-central, esta é também conhecida como sendo o córtex motor primário. A actividade neuronal ocorrente na região motora primária é responsável por muitos movimentos voluntários. No entanto, os neurónios motores primários não se localizam apenas nesta área, mas também na área pré-motora e no córtex sensorial somático. A região pré-motora localiza-se numa posição anterior ao córtex motor primário e é responsável pela organização das funções motoras, antes de serem iniciadas pela área motora primária.

1.2.3. Histologia [4]

Grande parte do córtex cerebral é designada por neocórtex, sendo este constituído por seis camadas (ver *figura 4*). A constituição da camada mais superficial é rica em fibras e caracterizada pela presença de poucas células, designando-se por camada molecular. A segunda camada, granular externa, contrariamente à camada I, é rica em células e com pouca percentagem de fibras, constituindo a origem das fibras de associação curta. As fibras comissurais têm origem na terceira camada, designada de piramidal externa. O quarto estrato contém muitas fibras associadas a células – camada granular interna. As fibras presentes na camada V, camada piramidal interna, projectam-se em direcção ao corpo estriado e estruturas subtalâmicas. Uma grande variedade de células caracteriza o último estrato cortical, a camada multiforme, constituindo a origem das fibras que se destinam ao corpo estriado.

Na região cortical do cérebro estão presentes neurónios granulares ou estrelados, fusiformes e piramidais. As células primeiramente referidas possuem axónios curtos e funcionam principalmente como interneurónios que transmitem os sinais neuronais ao longo apenas de pequenas distâncias no interior do córtex. São encontrados principalmente nas áreas sensoriais do córtex e nas áreas de associação entre as regiões sensoriais e motoras. Dentro do conjunto dos neurónios granulares, podem ser encontradas quer células excitatórias como células inibitórias, libertando o neuromodulador Glutamato ou GABA, respectivamente. Os neurónios fusiformes e piramidais dão origem a maior parte das fibras eferentes do córtex cerebral. No entanto, as células piramidais são de maior número e dimensão e constituem a fonte de fibras nervosas que percorrem todo o cérebro até à medula espinhal. Estas células representam 75% das células presentes em todo o córtex. A dimensão dos corpos celulares das células neuronais corticais varia entre 10 µm a 100 µm de diâmetro. Além disso, as células de maior dimensão estão localizadas no córtex motor, as células de Betz.

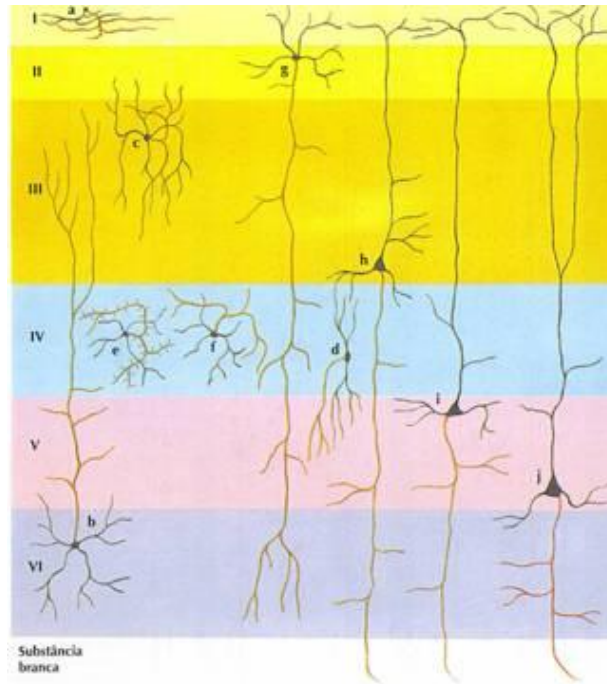


Figura 4: Esquema representativo das camadas do córtex cerebral [4]

1.3. O Neurónio [1]

O neurónio é uma célula nervosa e constitui a unidade básica estrutural do sistema nervoso e do cérebro. A sua função é a de receber e transmitir potenciais de acção para outros neurónios ou órgãos efectores. Tal como esquematizado na *figura 5*, o neurónio é constituído por um corpo celular, designando-se por corpo celular neuronal ou soma, e por dois tipos de prolongamentos, as dendrites e o axónio.

As dendrites são extensões citoplasmáticas curtas e altamente ramificadas, na sua generalidade, constituindo o local de entrada da informação no neurónio. A superfície de muitas dendrites possui pequenas extensões, as espinhas dendríticas, que produzem sinapses com axónios de outros neurónios.

Na grande maioria dos neurónios, apenas um único axónio emerge do corpo celular, também designado por fibra nervosa. O axónio pode manter a sua estrutura monofilamentar, ou ramificar-se e formar axónios colaterais. Na sua porção terminal observa-se uma ramificação de prolongamentos curtos, os terminais pré-sinápticos. Nestes terminais estão presentes pequenas vesículas que contêm neurotransmissores, substâncias químicas libertadas no terminal pré-sináptico e que atravessam a sinapse para estimular ou inibir a célula pós-sináptica. É num segmento do axónio próximo do corpo celular, denominada cone gerador, que os potenciais de acção se iniciam e são conduzidos até ao terminal pré-sináptico, onde estimulam a libertação dos neurotransmissores.

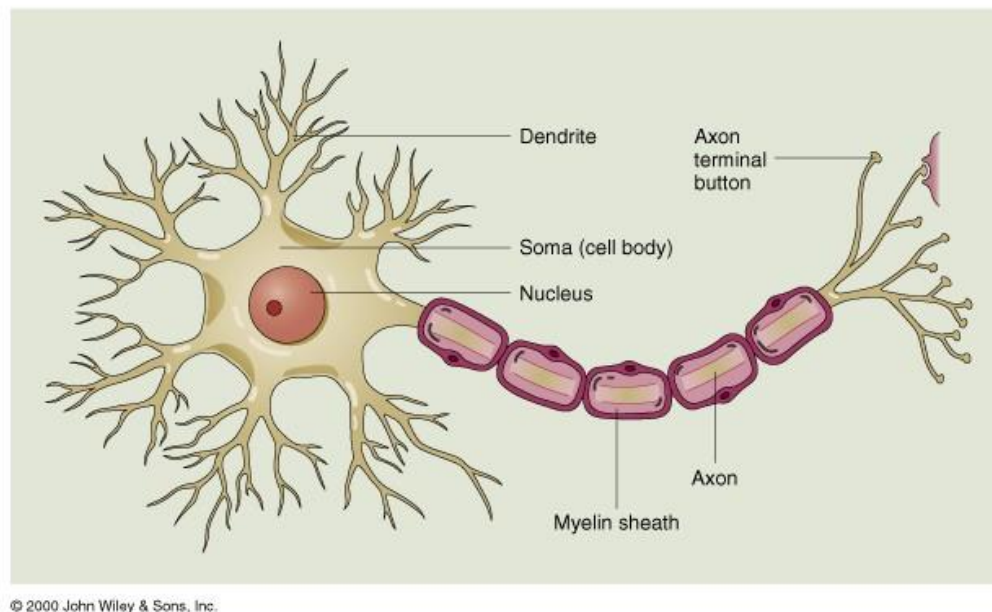


Figura 5: Representação esquemática de um neurônio [5]

1.4. O Potencial de Repouso Membranar [1]

Os fluídos intra e extracelulares são praticamente neutros relativamente à quantidade de catiões e aniões em cada um. Existe, no entanto, uma distribuição desigual de cargas na zona imediatamente adjacente ao interior e exterior da membrana celular, originando um potencial transmembranar. As fibras dos músculos esqueléticos e células nervosas são caracterizadas por diferenças de potencial medidas entre -70 mV a -90 mV. O sinal negativo nesta grandeza traduz a maior carga negativa existente no interior da membrana quando comparada com o meio extracelular. Nas células em repouso ou não estimuladas, a diferença de potencial através da membrana designa-se por potencial de membrana em repouso ou potencial de repouso.

Numa situação de repouso, a membrana é sobretudo permeável aos iões potássio, permitindo a sua movimentação para o meio extracelular, segundo o seu gradiente de concentração. O movimento dos iões K^+ para o meio exterior à membrana é contariado pela carga negativa existente no interior da célula, caracterizando-se o potencial de repouso por uma situação de equilíbrio.

O potencial de repouso pode ser alterado quando ocorrem modificações no gradiente de concentração de iões potássio, na permeabilidade membranar aos iões potássio e sódio e nas concentrações extracelulares do ião cálcio.

Quando o potencial local, correspondente a uma modificação do potencial de membrana e que abrange uma pequena região membranar, despolariza a membrana e atinge o limiar de excitação, dá-se a formação de um potencial de acção. A sua ocorrência demora

aproximadamente 1 a 2 ms, sendo constituído por momentos de despolarização, repolarização e hiperpolarização, num momento anterior à reposição do potencial de repouso (ver *figura 6*). Os potenciais de acção regem-se pela regra do tudo ou nada, isto é, quando alcançado o limiar de excitação, todas as alterações na permeabilidade membranar são verificadas e dá-se a ocorrência de um potencial de acção de amplitude constante.

1.4.1. Diferenças de concentração através da membrana

Tal como já referido, existe uma diferença significativa na concentração de iões positivamente carregados, catiões, e iões com carga negativa, os aniões, entre os fluídos intra e extracelular. No meio extracelular, verifica-se uma concentração muito mais elevada em iões sódio (Na^+) e cloro (Cl^-). Pelo contrário, a concentração de potássio (K^+) e de macromoléculas com carga negativa é muito maior no interior da célula. Existe, no entanto, um forte gradiente de concentração quer para o Na^+ do meio extra para o meio intracelular, como para o K^+ do interior para o exterior da célula. As diferenças nas concentrações dos iões em meio intra e extracelular são devidas, especialmente, à bomba de sódio-potássio e às características da permeabilidade membranar.

A bomba de sódio-potássio actua sobre os iões Na^+ e K^+ sendo que, por transporte activo, os movimenta no sentido inverso dos seus gradientes de concentração. Por cada molécula de ATP utilizada, são transportados três iões de sódio para o meio extracelular e dois iões de potássio para o interior da célula.

Quanto à permeabilidade selectiva da membrana celular, esta permite que apenas determinadas substâncias a atravessem. Desta forma, as proteínas, devido às suas grandes dimensões e características de solubilidade, não se difundem facilmente através da membrana. Os iões Cl^- são repelidos pela carga negativa de moléculas no interior celular e atravessam a membrana, acumulando-se no seu exterior. Esta passagem através da membrana ocorre devido à existência de canais iónicos. Os canais permeáveis, um tipo de canais iónicos, são responsáveis pela permeabilidade iónica da membrana quando se encontra em situação de repouso. Uma vez que existe um maior número de canais permeáveis aos iões K^+ e Cl^- , a membrana é mais permeável a estes iões, apresentando menor permeabilidade ao ião Na^+ .

1.5. O Potencial de Acção [1]

Os potenciais de acção são sinais eléctricos produzidos pelas células e que permitem que haja transferência de informação no interior do nosso corpo. Para compreensão do mecanismo de propagação de informação neuronal, é fundamental conhecer as propriedades eléctricas das células, ou seja, as diferentes concentrações iónicas através da membrana celular e as particularidades da permeabilidade da membrana celular.

A permeabilidade membranar encontra-se dependente de canais iónicos, tais como os canais permeáveis já mencionados. Os canais iónicos com portão, um outro tipo de canais iónicos, dependem da existência de estímulos para se abrirem ou fecharem e, assim, alterarem as características da permeabilidade da membrana celular. Os canais iónicos dependentes de ligando são activados ou inactivados em resposta à ligação de um ligando a um receptor. Existem canais iónicos com portão de ligando para os iões Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Cl^- , podendo-os encontrar facilmente em tecido nervoso, muscular e em glândulas. Os canais iónicos dependentes de voltagem, como o próprio nome indica, abrem e fecham segundo pequenas alterações do potencial de membrana. Quando a célula é estimulada, verificam-se alterações nas diferenças de carga entre o interior e exterior da célula, resultando na abertura ou encerramento deste tipo de canais iónicos. Em tecidos electricamente excitáveis, o número de canais iónicos dependentes de voltagem para os iões Na^+ e K^+ é mais elevado quando comparado com a quantidade de canais correspondentes do ião Ca^{2+} .

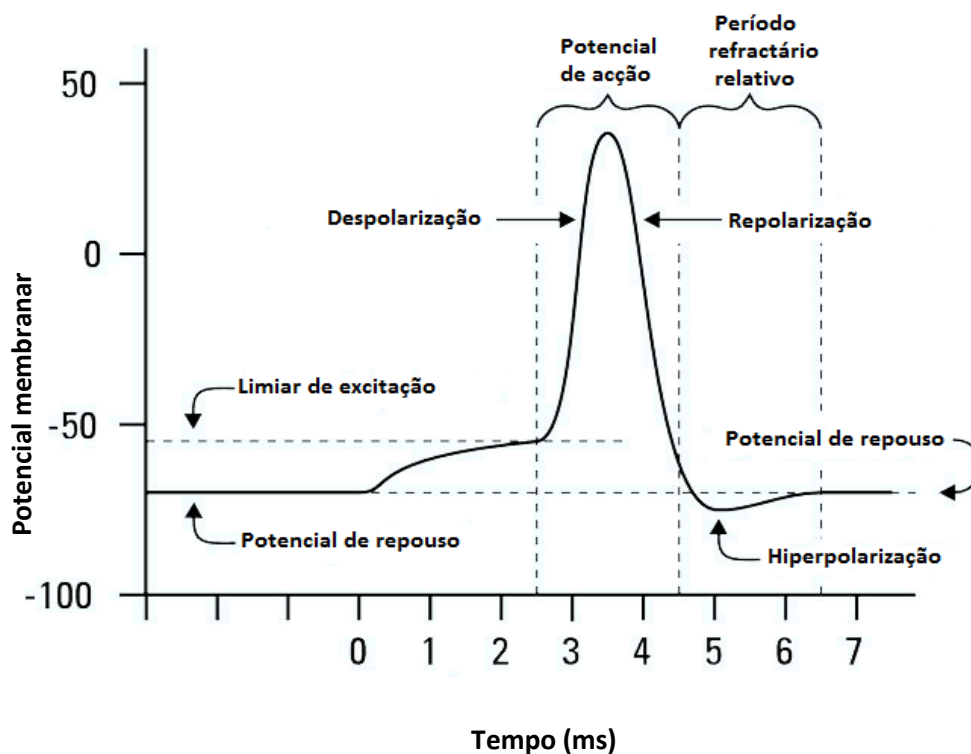


Figura 6: Representação esquemática da geração de um potencial de acção e seu potencial eléctrico.^[6]

1.5.1. Despolarização e Repolarização

Os potenciais locais provocam a abertura de alguns canais iónicos dependentes de voltagem, específicos para o sódio. Quando o limiar de excitação é atingido, abrem-se mais canais iónicos específicos de Na^+ , verificando-se um fluxo de iões sódio para o meio intracelular. O período de retroacção positiva é mantido até grande parte deste tipo de canais iónicos se apresentar no seu estado aberto. Simultaneamente à abertura de mais canais iónicos dependentes de voltagem específicos para o Na^+ , ocorre a abertura de canais iónicos de K^+ dependentes de voltagem, sendo um processo mais moroso. A despolarização do potencial de acção é verificada uma vez que o fluxo de Na^+ para o interior da célula é muito maior quando comparado com a quantidade de iões potássio para o meio extracelular.

A modificação do potencial transmembranar decorrente da fase de despolarização, quando este se aproxima da sua amplitude máxima, leva ao encerramento gradual dos canais iónicos de Na^+ dependentes de voltagem. Por outro lado, os canais iónicos de K^+ dependentes de voltagem continuam a abrir-se. Deste modo, a membrana torna-se menos permeável ao ião sódio e mais permeável ao ião potássio. Consequentemente, ocorre uma redução da entrada de Na^+ para o interior da célula e um aumento do fluxo iónico de K^+ para o meio extracelular, sucedendo assim a repolarização (ver *figura 6*).

1.6. O Modelo do Cabo Condutor [7], [8]

A propagação da informação nervosa ao longo de uma fibra excitável pode ser traduzida segundo conceitos relacionados com circuitos eléctricos. Este modelo é extremamente útil em electrofisiologia, constituindo a forma mais simples de traduzir o funcionamento da propagação de um sinal eléctrico ao longo dos neurónios. A designação do modelo é explicada pela associação inerente a ele, em que os axónios e dendrites são vistos como finos e longos cabos cilíndricos condutores de electricidade e revestidos por uma membrana isolante.

Considerando uma fibra excisada e confinada a uma quantidade limitada de fluido, as correntes extracelulares (I_e) fluem segundo uma direcção longitudinal, exceptuando as que atravessam a membrana. Da mesma forma, as correntes confinadas à região intracelular (I_i) fluem maioritariamente numa direcção, segundo o eixo da fibra.

A *figura 7* representa o modelo linear do cabo condutor, sendo que o segmento de comprimento Δx tende para zero.

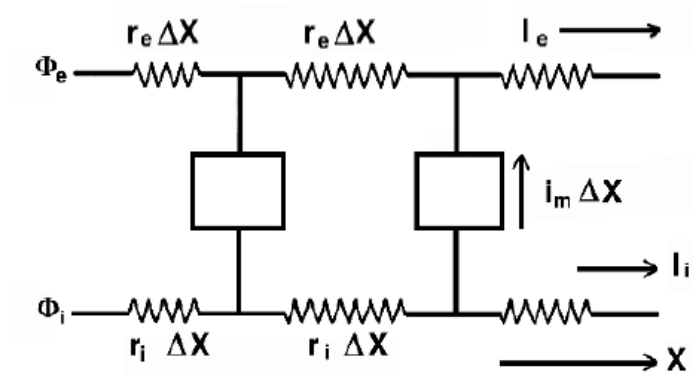


Figura 7: Representação esquemática do Modelo Linear do Cabo Condutor para uma única fibra com espaço extracelular restrito. I_e e I_i correspondem a correntes extracelulares e intracelulares longitudinais, respectivamente. [7]

Hipóteses do Modelo

Algumas considerações subjacentes ao modelo linear do cabo condutor encontram-se referidas abaixo.

- A membrana celular constitui uma fronteira que separa dois condutores de corrente eléctrica. Os dois condutores, as soluções intracelular e extracelular, são considerados como isotrópicos, homogéneos e que se regem pela Lei de Ohm.
- Existe simetria axial, isto é, todas as variáveis eléctricas têm simetria cilíndrica, sendo quantificadas em função de r e x (coordenadas cilíndricas). Na verdade, assume-se geralmente que as correntes transmembranares e longitudinais, tais como os potenciais extracelulares e intracelulares, dependem apenas da coordenada axial x .
- As correntes extracelulares e intracelulares fluem apenas segundo a direcção longitudinal.
- Para nervos e músculos em repouso, a membrana pode ser definida pelas grandezas seguintes: resistência de fuga $r_m (\Omega \text{ cm})$ e capacitância membranar $c_m (\mu F \text{ cm})$. Considerando uma situação activa, a constante r_m já não é suficiente para determinar a corrente iónica transmembranar uma vez que já não é uma constante. Neste caso, a formulação de Hodgkin-Huxley é necessária.

1.6.1. Equações do Cabo

Da aplicação das Leis de *Kirchhoff* ao modelo do cabo condutor resulta a determinação de um conjunto de equações designadas por equações do cabo. Estas equações constituem a base matemática utilizada para estudar as respostas eléctricas de uma fibra uniforme a um estímulo abaixo ou acima do limiar de excitação da célula.

Correntes axiais em função do potencial eléctrico

De acordo com a Lei de *Ohm*, a taxa de diminuição do potencial eléctrico ao longo do eixo axial é igual ao produto da corrente pela resistência por unidade de comprimento. O sinal negativo deve-se à convenção de que as correntes são positivas quando fluem segundo a direcção positiva do eixo dos x . Deste modo, o potencial terá de diminuir com o aumento de x , uma vez que a corrente se dirige de uma região de maior para menor potencial.

$$\frac{\partial \Phi_e}{\partial x} = -I_e r_e \quad (1)$$

$$\frac{\partial \Phi_i}{\partial x} = -I_i r_i \quad (2)$$

Correntes axiais em função da corrente transmembranar

Se existe corrente intracelular a atravessar a membrana, ocorre uma diminuição da corrente intracelular longitudinal e um aumento da corrente transmembranar. Uma vez que a corrente total tem de ser conservada e sendo i_m representativo da corrente transmembranar por unidade de comprimento:

$$\frac{\partial I_i}{\partial x} = -i_m \quad (3)$$

A corrente longitudinal extracelular aumenta com o aumento da distancia axial x , quer devido à corrente transmembranar, i_m , como através da introdução de uma corrente de estímulo. Por convenção, esta corrente de estímulo é expressa como uma corrente por unidade de comprimento, sendo positiva quando introduzida no espaço extracelular.

$$\frac{\partial I_e}{\partial x} = i_m + i_p \quad (4)$$

A corrente axial total corresponde à soma das correntes das regiões interiores e exteriores à membrana em cada ponto, ao longo do comprimento da fibra.

$$I = I_i + I_e \quad (5)$$

Considerando as equações (3) e (4):

$$\frac{\partial I}{\partial x} = i_m + (-i_m + i_p) = i_p \quad (6)$$

Correntes axiais associadas aos potenciais de membrana

Pela definição, tem-se que:

$$V_m = \Phi_i - \Phi_e \quad (7)$$

Deste modo:

$$\frac{\partial V_m}{\partial x} = \frac{\partial \Phi_i}{\partial x} - \frac{\partial \Phi_e}{\partial x} = -r_i I_i + r_e I_e = -r_i I_i + r_e (I - I_i) \quad (8)$$

Simplificando a equação (2), tem-se também que:

$$\frac{\partial V_m}{\partial x} = -(r_i - r_e) I_i + I r_e \quad (9)$$

Que equivale a:

$$I_i = \frac{-1}{(r_i + r_e)} \left[\frac{\partial V_m}{\partial x} - I r_e \right] \quad (10)$$

Correntes membranares

Considerando o modelo do núcleo condutor, facilmente é possível determinar a corrente membrana em qualquer ponto ao longo da fibra, ao conhecer o valor de V_m ou Φ_i .

A derivação da equação (9) em função de x apresenta-se de seguida:

$$\frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} = -(r_i + r_e) \frac{\partial I_i}{\partial x} + r_e \frac{\partial I}{\partial x} \quad (11)$$

Utilizando as derivadas de I_i (equação 3) e de I (equação 6), a equação (11) é simplificada:

$$\frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} = (r_i + r_e) i_m + r_e i_p \quad (12)$$

Que equivale a:

$$i_m = \frac{1}{(r_i + r_e)} \left(\frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} - r_e i_p \right) \quad (13)$$

A equação (13) indica que a corrente membrana, i_m , é proporcional à segunda derivada do potencial de membrana V_m , se se considerar $i_p = 0$.

Considerando agora a equação de i_m que resulta da derivação da equação (2) e posteriormente utilizando a equação (3) para $\frac{\partial I_i}{\partial x}$, obtém-se o resultado que se apresenta de seguida.

$$i_m = \frac{1}{r_i} \frac{\partial^2 \Phi_i}{\partial x^2} \quad (14)$$

Em condições sublimiaries, é estabelecida a seguinte equação:

$$i_m = \frac{v_m}{r_m} + c_m \frac{dv_m}{dt} \quad (15)$$

Se considerarmos as equações anteriores, conclui-se que:

$$\frac{\partial^2 v_m}{\partial x^2} = (r_i + r_e)i_m + r_e i_p \quad (16)$$

E ubstituindo a equação (15) na equação (16):

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 v_m}{\partial x^2} - \tau \frac{\partial v_m}{\partial t} - v_m = r_e \lambda^2 i_p \quad (17)$$

$$\text{Onde } \lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_i + r_e}} \text{ e } \tau = r_m c_m$$

O potencial extracelular encontra-se relacionado com o potencial membrana de acordo com a equação de se seguida se apresenta. Esta expressão difere da equação (17), sendo que a corrente de estímulo é substituída pela imposição de um potencial extracelular, constituindo uma das equações de maior importância do Modelo do Cabo Condutor.

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 v_m}{\partial x^2} - \tau \frac{\partial v_m}{\partial t} - v_m = -\lambda^2 \frac{\partial^2 \phi_e}{\partial x^2} \quad (18)$$

1.7. O Sistema Internacional 10-20 da Electroencefalografia (EEG) [9], [10]

No decorrer dos próximos capítulos serão referidas várias nomenclaturas relacionadas com uma convenção global sobre o posicionamento dos eléctrodos no escalpe em testes encefalográficos. Internacionalmente usado, o sistema 10-20 de EEG consiste num método de localização dos eléctrodos para a prática de um electroencefalograma. Considerando as distâncias entre o *Nasion* e *Inion* ou entre as pregas auriculares esquerda e direita, os números de 10 e 20 correspondem às percentagens das distâncias entre cada ponto relativamente às medidas totais referidas. Este método permite a definição de 19 localizações de eléctrodos, sendo que as posições são definidas por letras e números, identificando o lobo e o hemisfério em que se localizam. Deste modo, as letras F, T, C, P e O representam os lobos frontal, temporal, central, parietal e occipital. Embora não exista o lobo central, utiliza-se a designação para fins de reconhecimento universal; as letras A, Pg e Fp designam os lóbulos das orelhas, a região nasofaríngea e o pólo frontal, respectivamente. Os números pares referem-se a posições no hemisfério direito e os números ímpares a eléctrodos localizados no hemisfério cerebral esquerdo.

De modo a se poder aceder a mais posições não definidas no sistema referido, existem ainda outras configurações internacionais para localização de mais eléctrodos. Um exemplo será o sistema dos eléctrodos intermédios a 10%, estabelecido pela Sociedade Americana de Electroencefalografia (Sistema Internacional 10-10 de EEG).

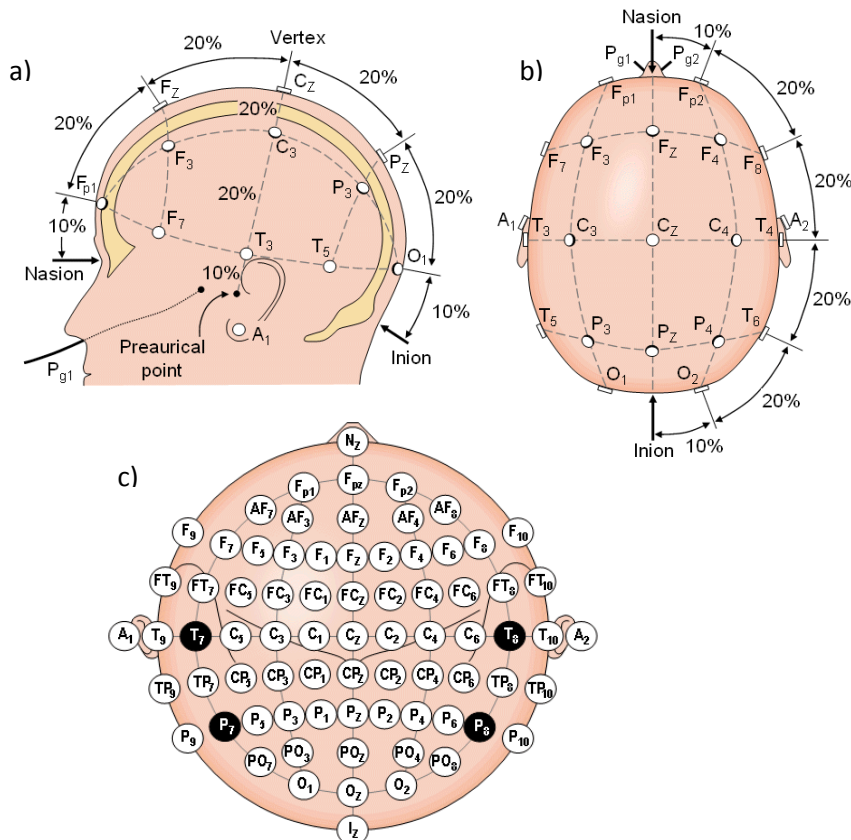


Figura 8: Representação esquemática do sistema internacional 10-20 de EEG segundo uma visão lateral esquerda (a) e numa visão superior (b); Representação esquemática do Sistema de Eléctrodos intermédios a 10% (c), com localização e nomenclatura dos eléctrodos. [9]

Capítulo 2

2. Princípios Básicos do Electromagnetismo

2.1. Introdução

De seguida, é apresentada uma breve descrição das principais grandezas físicas que constituem a base do presente trabalho.

Campo Eléctrico ^[11]

Consiste num campo de forças originado por cargas eléctricas, sob a forma de electrões, prótons ou iões. Deste modo, é uma grandeza proporcional ao número de cargas eléctricas e diminui exactamente com o aumento da distância à fonte geradora (diminuição proporcional a $\frac{1}{r^2}$, onde r representa a distância a uma carga pontual). Considerando F a força eléctrica e q a carga de prova:

$$E = \frac{F}{|q|} \quad (N/C) \quad (19)$$

Se a carga eléctrica for positiva, \vec{E} tem o mesmo sentido da força eléctrica, contrariamente ao que acontece se a carga for negativa, onde \vec{E} tem o sentido oposto ao da força eléctrica.

Corrente Eléctrica

Esta grandeza corresponde ao deslocamento de partículas que possuem carga eléctrica devido a uma diferença de potencial presente num material condutor.

$$I = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{|\Delta Q|}{\Delta t} = \frac{dQ}{dt} \quad (A) \quad (20)$$

A corrente eléctrica aplicada num dado material pode ser considerada contínua (*direct current*), se a intensidade e o sentido de corrente forem constantes ao longo do tempo, ou corrente alternada (*alternating current*), se a intensidade da corrente variar sinusoidalmente.

Campo Magnético ^[12]

Constitui um campo vectorial detectado pela força que exerce sobre outros materiais magnéticos e cargas eléctricas em movimento. A grandeza a referir é proporcional à corrente eléctrica e

diminui com o aumento da distância à fonte de geração, sendo que a sua unidade no SI é o Tesla (T). Uma partícula com carga eléctrica q , movendo-se num campo magnético B com uma velocidade v , está sujeita a uma força F :

$$F = q(v \times B) \quad (21)$$

Numa outra perspectiva, o campo magnético gerado por uma corrente contínua é descrito segundo a Lei de Biot-Savart:

$$B = \frac{\mu_0 I}{4\pi} \oint \frac{dl \times \hat{r}}{r^2} \quad (T) \quad (22)$$

Na equação (22), dl corresponde a uma parte infinitesimal do comprimento do condutor, μ_0 representa a constante magnética, r é a distância entre a posição de dl e a localização em que o campo magnético é calculado, e \hat{r} simboliza um vector unitário na direcção r .

Densidade de Corrente Eléctrica

Grandeza vectorial correspondente à quantidade de carga eléctrica por unidade de tempo e por unidade de área. A sua direcção e sentido são dados pelo vector normal à mesma superfície. Considerando a densidade de carga:

$$\rho(r, t) = \frac{\text{carga total num volume } \Delta V}{\Delta V} \quad (23)$$

A densidade de corrente encontra-se definida em (24), sendo v a velocidade de deriva dos portadores de cargas em meios condutores.

$$\vec{J} = \rho \vec{v} \quad (A \cdot m^2) \quad (24)$$

Condutividade Eléctrica

Unidade de medida referente à capacidade de condução da corrente eléctrica de um determinado material. É inversamente proporcional à resistividade.

$$\sigma = 1/\rho \quad (S \cdot m) \quad (25)$$

Os materiais são classificados em condutores, semicondutores e isoladores eléctricos. Esta divisão é feita de acordo com uma escala decrescente relativamente ao valor da condutividade dos materiais, sendo o ouro e a prata exemplos de materiais condutores. Apesar da sua baixa condutividade, os tecidos biológicos são considerados como materiais condutores. No segundo grupo encontram-se materiais como o silício e o germânio. Uma vez que os electrões não se podem mover livremente, a madeira e o vidro são considerados isoladores eléctricos.

Permitividade Eléctrica

Constitui uma medida necessária para a determinação da constante electrostática, caracterizando os materiais isoladores ou dieléctricos.

$$k = \frac{1}{4\pi\epsilon} \quad (26)$$

Adicionalmente, a permitividade relativa relaciona a permitividade eléctrica de um dado material e o valor da mesma medida no vazio, sendo $\epsilon_0 = 8.85 \times 10^{-12} (F \cdot m^{-1})$

$$\epsilon_r = \frac{\epsilon}{\epsilon_0} \quad (27)$$

2.2. Equações de Maxwell ^[13]

As equações de *Maxwell* constituem um grupo de equações diferenciais parciais que servem de base para o electromagnetismo clássico, juntamente com a Lei da Força de *Lorentz*. O seu nome deve-se ao físico e matemático *James Clerk Maxwell*, responsável pela publicação das equações referidas, embora com outras notações matemáticas. Estas equações traduzem como cargas e correntes eléctricas se comportam como fontes de campos eléctrico e magnético; descrevem também como um campo magnético variante no tempo pode originar um campo eléctrico igualmente variável com o tempo, e analogamente, como um campo eléctrico pode originar um campo magnético.

Lei de Gauss

A Lei de Gauss define a relação entre o fluxo do campo eléctrico que atravessa uma superfície fechada e a carga eléctrica localizada no interior dessa superfície. Deste modo, a Lei de Gauss afirma que o fluxo eléctrico através de uma superfície fechada é proporcional apenas à carga interna a essa superfície. Relaciona, por isso, a intensidade do campo eléctrico (estático) com a sua fonte (carga).

$$\oint_S \epsilon_0 \vec{E} \cdot d\vec{a} = \int_V \rho dV \quad (28)$$

Em (28), ρ representa a fonte de campo – densidade de carga eléctrica. A aplicação do Teorema de Gauss sobre a equação anterior conduz a uma equação alternativa de (28), apresentando-a na sua forma diferencial (equação 29)

$$\vec{\nabla} \cdot \epsilon_0 \vec{E} = \rho \quad (29)$$

Lei de Gauss aplicada ao campo magnético

A presença de um campo magnético deve-se à existência de dipolos magnéticos ou a correntes eléctricas, sendo que as suas linhas de campo são vistas como linhas fechadas. A Lei de Gauss para o campo magnético define que o fluxo magnético que atravessa qualquer superfície gaussiana é igual a zero.

$$\oint_S \mu_0 \vec{H} \cdot \vec{da} = 0 \quad (30)$$

Na equação anterior, μ_0 representa a permeabilidade do vácuo, também conhecida como a constante magnética como já referida, e \vec{H} simboliza o vector campo magnético. A sua fórmula diferencial apresenta-se de seguida.

$$\vec{\nabla} \cdot \mu_0 \vec{H} = 0 \quad (31)$$

Lei de Faraday

Estabelecida entre 1831 e 1845 com contribuições de *Michael Faraday*, *Franz Ernst Neumann* e *Heinrich Lenz*, a Lei de *Faraday* quantifica a indução electromagnética. Relaciona a existência de força electromotriz produzida pela variação de um fluxo magnético com o módulo da variação do fluxo, em função do tempo. A sua fórmula matemática apresenta-se da seguinte maneira:

$$\varepsilon = \oint_C \vec{E} \cdot d\vec{l} = -\frac{\Delta\phi_B}{\Delta t} \quad (32)$$

Nesta equação, ϕ_B corresponde ao fluxo magnético definido como:

$$\phi_B = \int_S \vec{B} \cdot d\vec{a} \quad (33)$$

Deste modo, a Lei de Faraday relaciona o campo eléctrico com a variação temporal do campo magnético.

$$\oint_C \vec{E} \cdot d\vec{s} = -\frac{d}{dt} \int_S \mu_0 \vec{H} \cdot d\vec{a} \quad (34)$$

Aplicando a *Lei de Stokes*, (34) pode se rescrito na sua forma diferencial:

$$\vec{\nabla} \times \vec{E} = -\frac{\partial \mu_0 \vec{H}}{\partial t} \quad (35)$$

A Lei de *Heinrich Lenz* define que o sentido da corrente induzida pelo campo magnético é o oposto da variação do campo magnético que o origina, justificando-se deste modo o sinal negativo da equação. Assim, a corrente induzida dá-se sempre no sentido de manter a magnitude e direcção do campo magnético.

Lei de Ampère-Maxwell

Em homenagem ao físico *André-Marie Ampère*, a Lei de *Ampère* define duas formas de criação de campos magnéticos: através de correntes eléctricas (Lei de *Ampère* original) e de campos magnéticos variantes no tempo (correção de Maxwell). Maxwell clarificou que a variação de um campo magnético cria um campo eléctrico igualmente variante no tempo e vice-versa. A equação (37) traduz a Lei de *Ampère* na sua forma diferencial.

$$\oint_C \vec{H} \cdot d\vec{s} = \int_s \vec{J} \cdot d\vec{a} + \frac{d}{dt} \int_s \epsilon_0 \vec{E} \cdot d\vec{a} \quad (36)$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{H} = \vec{J} + \frac{\partial \epsilon_0 \vec{E}}{\partial t} \quad (37)$$

Força de Lorentz

A força de *Lorentz* conjuga a força eléctrica proveniente de um campo eléctrico e a força magnética, vinda de um campo magnético. Esta superposição actua sobre uma partícula carregada electricamente e em movimento no espaço e é dada pela seguinte equação:

$$\vec{F} = q(\vec{E} + \vec{v} \times \vec{B}) \quad (38)$$

Conservação de carga

Uma última expressão constitui a equação da continuidade, traduzindo a conservação da carga eléctrica.

$$\int_s \vec{J} \cdot d\vec{a} + \frac{d}{dt} \int_V \rho dV = 0 \quad (39)$$

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{J} + \frac{\partial \rho}{\partial t} = 0 \quad (40)$$

2.3. Aproximação Quasiestática

A propagação das ondas electromagnéticas é resultante do acoplamento recíproco dos campos eléctrico e magnético. A partir de condições iniciais, as equações de *Maxwell* permitem inferir o comportamento dos campos eléctricos e magnéticos ao longo do tempo. São utilizados métodos de aproximação para resolução das equações, sendo que uma das alternativas mais úteis no

contexto da estimulação neuronal é recorrendo ao regime quasiestático. Esta aproximação reside no facto de se considerar que a variação do campo eléctrico e magnético ocorre de um modo suficientemente lento e, por isso, o comprimento de onda das ondas electromagnéticas associado a este intervalo temporal será muito elevado. Na aproximação quasiestática, consideram-se dois modelos, a electroquasiestática e a magnetoquasiestática.

Aproximação Electroquasiestática

O estudo do comportamento das cargas eléctricas em repouso ou do equilíbrio eléctrico de corpos electrizados é feito pela electrostática. Ignorando a variação temporal de qualquer campo magnético, despreza-se o termo $\partial B/\partial t$ na lei de *Faraday*. A aproximação electroquasiestática é aplicada em condições limite da electrostática. Exemplificando, torna-se necessário recorrer à aproximação mencionada para estudar o campo eléctrico na prática da tACS, do inglês *transcranial alternating current stimulation*.

$$\text{Lei de Faraday} \rightarrow \vec{\nabla} \times \vec{E} = -\frac{\partial \mu_0 \vec{H}}{\partial t} \approx 0 \quad (41)$$

$$\text{Lei de Gauss} \rightarrow \vec{\nabla} \cdot \vec{E} = \frac{\rho}{\epsilon} \quad (42)$$

$$\text{Conservação de carga} \rightarrow \vec{\nabla} \cdot \vec{J} + \frac{\partial \rho}{\partial t} = 0 \quad (43)$$

$$\text{Lei de Gauss aplicada campo magnético} \rightarrow \vec{\nabla} \cdot \mu_0 \vec{H} = 0 \quad (44)$$

$$\text{Lei de Ampère – Maxwell} \rightarrow \vec{\nabla} \times \vec{H} = \frac{\partial \epsilon_0 \vec{E}}{\partial t} + \vec{J} \quad (45)$$

Aproximação Magnetoquasiestática

A magnetostática refere-se ao estudo dos campos magnéticos estáticos, situações em que as correntes se classificam como estáticas ou que, não sendo estacionárias, a sua variação é considerada como suficientemente lenta. A aproximação magnetoquasiestática é utilizada em situações limite da magnetostática, considerando a TMS, do inglês *transcranial magnetic stimulation* e que será descrita no capítulo III do presente trabalho, um exemplo desta condição. Partindo das equações de *Maxwell*, considera-se que o termo $\partial E/\partial t$ na lei de *Ampère-Maxwell* é desprezado, conduzindo à expressão que traduz apenas a lei de *Ampère*.

$$\text{Lei de Ampère – Maxwell} \rightarrow \vec{\nabla} \times \vec{H} = \frac{\partial \epsilon_0 \vec{E}}{\partial t} + \vec{J} \approx \vec{J} \quad (46)$$

$$\text{Lei de Gauss aplicada ao campo magnético} \rightarrow \vec{\nabla} \cdot \mu_0 \vec{H} = 0 \quad (47)$$

$$\text{Conservação de carga} \rightarrow \vec{\nabla} \cdot \vec{J} = 0 \quad (48)$$

$$\text{Lei de Gauss} \rightarrow \vec{\nabla} \cdot \vec{E} = \frac{\rho}{\varepsilon} \quad (49)$$

$$\text{Lei de Faraday} \rightarrow \vec{\nabla} \times \vec{E} = -\frac{\partial \mu_0 \vec{H}}{\partial t} \quad (50)$$

2.4. Condições de Fronteira do Campo Eléctrico [14]

O campo eléctrico é considerado espacialmente contínuo quando não apresenta qualquer mudança abrupta na magnitude e direcção em função do seu posicionamento no espaço. Mesmo sendo contínuo em dois meios distintos, esta grandeza pode ser descontínua na fronteira entre eles, existindo uma carga superficial ao longo dessa mesma fronteira. Consideram-se, em condições electrostáticas, dois meios condutores de permissividades eléctricas ε_1 e ε_2 , respectivamente. A fronteira que os separa é caracterizada por uma densidade superficial de carga ρ_s .

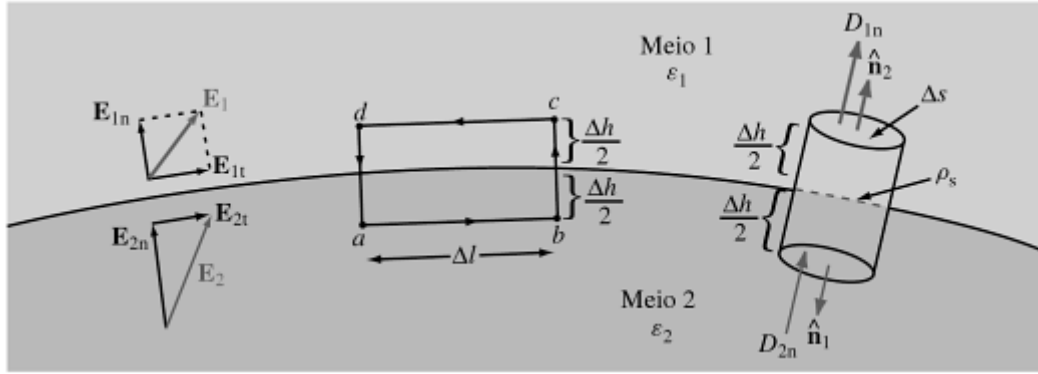


Figura 9: Interface entre dois meios dielétricos [14]

O integral de linha do campo electrostático em torno de um percurso fechado é nulo, considerando a conservação do campo eléctrico. Considerando a aproximação $\Delta h \rightarrow 0$, o integral de linha sobre os segmentos bc e da é igual a zero. Sendo E_1 e E_2 os campos eléctricos do meio 1 e meio 2, respectivamente:

$$\oint_c E \cdot dl = \int_a^b E_2 \cdot dl + \int_c^d E_1 \cdot dl = 0 \quad (51)$$

O campo eléctrico é dividido em duas componentes, normal e tangencial.

$$E_1 = E_{1t} + E_{1n} \quad (52)$$

$$E_2 = E_{2t} + E_{2n} \quad (53)$$

Considerando os segmentos ab e cd , observa-se que E_{2t} e dl apresentam a mesma direcção e, contrariamente, E_{1t} e dl têm direcções opostas, respectivamente. Deste modo, a componente tangencial do campo eléctrico é contínua na fronteira dos dois meios.

$$E_{2t}\Delta l - E_{1t}\Delta l = 0 \quad \text{ou} \quad E_{2t} = E_{1t} \text{ (V/m)} \quad (54)$$

A condição fronteira relativa à componente tangencial da densidade do fluxo eléctrico apresenta-se de seguida, sendo $D_{1t} = \varepsilon_1 E_{1t}$ e $D_{2t} = \varepsilon_2 E_{2t}$.

$$\frac{D_{1t}}{\varepsilon_1} = \frac{D_{2t}}{\varepsilon_2} \quad (55)$$

De acordo com a Lei de *Gauss* e fazendo $\Delta h \rightarrow 0$, a vertente da superfície lateral do cilindro que contribui para o fluxo total tende para zero.

$$Q = \rho_s \Delta_s \quad (56)$$

$$\oint_S D \cdot ds = \int_{superior} D_1 \cdot \hat{n}_2 ds + \int_{inferior} D_2 \cdot \hat{n}_1 ds \quad (57)$$

Em (57) \hat{n}_1 e \hat{n}_2 são os vectores unitários normais das superfícies superior e inferior, respectivamente. Sendo que os vectores unitários \hat{n}_1 e \hat{n}_2 são iguais e de sentido oposto:

$$\hat{n}_2 \cdot (D_1 - D_2) = \rho_s \text{ (C/m}^2\text{)} \quad (58)$$

Definindo D_{1n} e D_{2n} como as componentes normais de D_1 e D_2 :

$$D_{1n} - D_{2n} = \rho_s \text{ (C/m}^2\text{)} \quad (59)$$

Sendo assim, a componente de D na direcção normal varia de forma descontínua na fronteira carregada entre os dois meios distintos onde ρ_s é a densidade superficial de carga.

A condição de fronteira correspondente ao campo eléctrico é:

$$\varepsilon_1 E_{2n} - \varepsilon_2 E_{2n} = \rho_s \quad (60)$$

Sumariamente, a propriedade da conservação do campo eléctrico leva a que o campo eléctrico tenha uma componente tangencial constante através de uma fronteira; a propriedade da divergência de D resulta no facto de que a componente na direcção normal de D varia de ρ_s através da fronteira.

Capítulo 3

3. Estimulação Magnética Transcraniana

3.1. Introdução ^[15]

A estimulação magnética transcraniana constitui um método de estimulação não invasivo. Através da indução electromagnética, rápidas mudanças do campo magnético originam correntes eléctricas num meio condutor. A indução de corrente eléctrica no córtex cerebral conseguida através da aplicação de um campo magnético variável no tempo traduz o conceito básico da TMS.

Apesar de, em 1910, *Silvanus Thompson* ter sido o primeiro experimentalista na utilização de campos magnéticos para estimulação da retina, só em 1985 é que se demonstrou a geração de impulsos nervosos que se propagaram desde o córtex motor até à medula espinal, estimulando a contracção dos músculos da mão, através da TMS. Por ser um processo menos doloroso quando comparado ao método de estimulação eléctrica proposto por *Merton* e *Morton* cinco anos antes, este método permitiu estudar mais facilmente a integridade da via motora e fazer o mapeamento do córtex cerebral.

3.2. Princípio da TMS ^{[16], [17]}

Uma descarga do condensador de um circuito eléctrico RLC através do enrolamento de um fio condutor, a bobina de estimulação, permite a obtenção do campo magnético mencionado. O pulso de corrente aplicado sobre a bobina possui uma intensidade máxima de cerca de 5.000 A. Já o campo magnético gerado pela descarga eléctrica tem aproximadamente a mesma intensidade daquele produzido por um aparelho de ressonância magnética (na ordem de 2 *Tesla*). No entanto, a intensidade máxima do campo magnético é atingido em cerca de 100 μ s, descendo rapidamente o seu valor após esse espaço temporal. Esta mudança rápida do campo magnético induz a produção de um campo eléctrico, perpendicular ao campo magnético. O campo eléctrico induzido no interior no crânio provoca alterações na actividade das células nervosas. As células neuronais podem ser afectadas por correntes eléctricas aplicadas sobre o interior ou exterior da célula. Deste modo, os neurónios podem ser activados por campos eléctricos externos, sendo que a despolarização celular pode ocorrer com a aplicação de correntes eléctricas em meio intra ou extracelular, ou ainda pela aplicação de um gradiente de campo eléctrico em meio extracelular. A acção da TMS fundamenta-se na geração e transmissão dos potenciais de acção entre os neurónios, em situações em que o neurónio inicialmente afectado pela acção do campo eléctrico é estimulado num local que o permite propagar o sinal eléctrico a neurónios adjacentes.

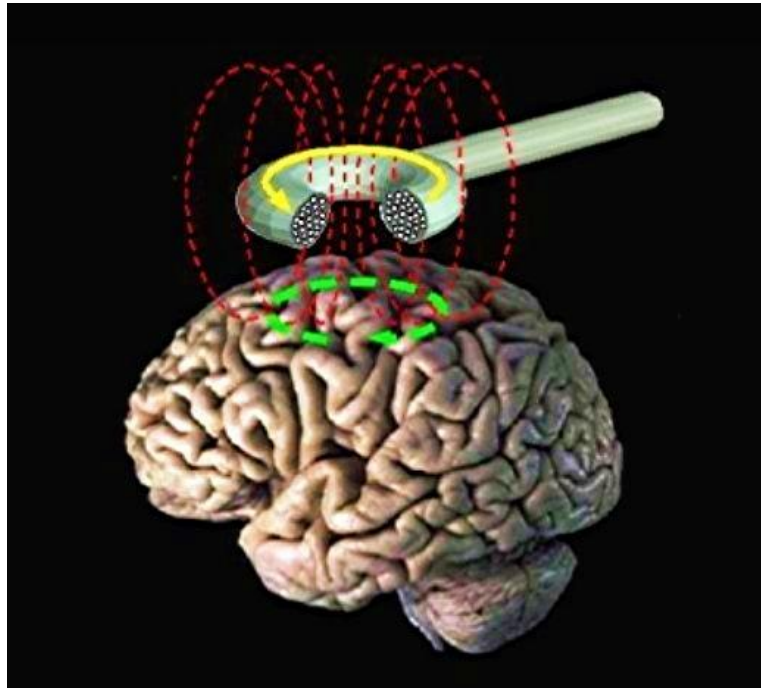


Figura 10: Ilustração da Indução Electromagnética sobre o cérebro representando o princípio básico da TMS. [18]

3.3. TMS do Córtex Motor - Potencial Motor Evocado (MEP) [16]

Um potencial evocado define-se como sendo um potencial eléctrico registado no sistema nervoso em sequência de um estímulo. A estimulação do córtex motor, feita através de pulsos únicos ou repetitivos, conduz à produção de sinais eléctricos denominados por potenciais motores evocados, do inglês *motor evoked potentials (MEPs)*. Deste modo, os MEPs traduzem a actividade muscular consequente de um estímulo exterior e não espontâneo. O diagnóstico da esclerose múltipla e o prognóstico da recuperação motora de um AVC são dois exemplos de aplicações clínicas dos MEPs, sendo estes registados através de um aparelho de Electromiografia. A Electromiografia consiste numa técnica de monitorização da actividade eléctrica das membranas excitáveis das células musculares. Esta actividade é medida através de um sistema de captação e de um *software* específico para a interpretação do sinal. Os sinais são captados através da utilização de eléctrodos, de um sistema de canais, de um amplificador e de uma placa de aquisição. Os eléctrodos utilizados podem ser de agulha ou superficiais. Os primeiros eléctrodos mencionados são inseridos na musculatura e enviam os sinais ao electromiógrafo. Já os eléctrodos superficiais permitem registar as actividades de um conjunto maior de fibras e de forma mais generalizada. Estas podem estar submetidas a um esforço mínimo, máximo ou médio. Os sinais resultantes são amplificados e representados no monitor de um computador.

A obtenção de *MEPs* através de um método não invasivo foi sugerida através de *Merton e Morton* em 1980. Os dois investigadores projectaram um estimulador eléctrico transcraniano de alta tensão que permitiu estimular as células do córtex motor, utilizando eléctrodos cutâneos colocados sobre o escalpe. Utilizando esta técnica, as contracções dos músculos contralaterais são registadas após estimulação eléctrica transcraniana (TES), sinais provenientes de um sujeito consciente. A utilidade clínica deste método permaneceu limitada pelo desconforto local das correntes eléctricas que são aplicadas sobre o escalpe. Em 1985, o desenvolvimento da TMS conduziu a novas investigações sobre *MEPs*. *Barker* e os seus colaboradores desenvolveram uma técnica para avaliar a função do trato piramidal através da estimulação magnética da área motora e registo da resposta muscular. Os investigadores projectaram um novo estimulador magnético cortical, baseado no princípio da indução electromagnética: a bobina era fixada tangencialmente sobre o córtex motor, estimulando-o; os *MEPs* eram registados através de eléctrodos de superfície colocados sobre os músculos da mão.

3.4. Modos de utilização ^[13]

Existem dois principais modos de utilização para a TMS. A TMS de impulso único constitui um método de estimulação que origina a despolarização e consequente potencial de acção em neurónios corticais.

Uma estimulação na região occipital, contrariamente a uma situação de estimulação no córtex motor, origina sensações percebidas pelo indivíduo, nomeadamente com a ocorrência de fosfenas. Embora a estimulação das restantes áreas do córtex não causarem no momento, ao indivíduo, qualquer efeito sentido de forma consciente, este pode apresentar pequenas alterações no seu comportamento: aumento do tempo de reacção e alteração na sua actividade cerebral.

Um outro modo de utilização, a TMS repetitiva (em inglês *repetitive TMS*) consiste na aplicação sistemática de estímulos segundo uma determinada frequência, superior a 0.2 Hz. Este método de neuromodulação origina efeitos pós-estimulação de longa duração, estimulando ou inibindo a excitabilidade neuronal. O efeito deste mecanismo assemelha-se à Potenciação de Longa Duração (LTP - *Long Term Potentiation*) e Depressão de Longa Duração (LTD – *Long Term Depression*). A potenciação de longa duração consiste numa maior eficácia da transmissão de sinais nervosos entre dois neurónios. Contrariamente, uma depressão de longa duração constitui uma redução da eficiência da ligação sináptica.

Outros métodos de utilização de estimulação magnética são conhecidos, nomeadamente o de impulso combinado - *paired pulse*, *paired associative stimulation (PAS)* e *theta burst stimulation (TBS)*. O princípio da PAS baseia-se no acoplamento de dois tipos de estímulos: uma estimulação repetitiva de baixa frequência do nervo mediano combinada com a aplicação de TMS sobre o córtex motor contralateral. A TBS constitui um outro modo de TMS repetitiva que, quando aplicada sobre o córtex motor, pode conduzir a modificações pós-estimulação da excitabilidade cortical. Esta técnica apresenta um modo inibitório, designado por TBS contínuo (cTBS), e uma configuração excitatória, conhecida como TBS intermitente (iTBS).

3.5. Hotspot e limiar de estimulação [16]

O *hotspot* de estimulação corresponde à região do córtex cerebral que controla o músculo a partir do qual se pretende medir as repostas eléctricas, provenientes da sua contracção. Na prática, corresponde à região cerebral onde se conseguem obter sinais eléctricos (EMG), quando estimulada através de uma bobina de estimulação magnética. Esta zona do córtex localiza-se no lado oposto ao lado pertencente ao músculo a estimular.

Em relação ao limiar de estimulação, mais especificamente, o limiar motor de repouso (*RMT*, do inglês *rest motor threshold*) corresponde à mínima intensidade necessária para permitir a obtenção de respostas electromiográficas (MEPs) de pelo menos 50µV, com 50% de probabilidade de se verificar um estado de completo relaxamento muscular. Grande parte dos estudos publicados refere o método clássico da individualização da intensidade de estimulação, mesmo quando outras regiões exteriores ao córtex motor são estimuladas. O limiar motor de activação (*AMT*, do inglês *active motor threshold*) corresponde à intensidade mínima necessária que permite registar respostas electromiográficas provenientes do músculo alvo durante uma contracção muscular. Adicionalmente, o limiar fosfena (PT, do inglês *phosphene threshold*) é o mais apropriado para individualizar a intensidade de estimulação quando as regiões alvo incluem áreas visuais. Este limiar específico corresponde à intensidade mínima necessária para induzir uma fosfena no campo visual do hemisfério contralateral.

3.6. Aplicações [13]

A TMS é utilizada como método de diagnóstico e terapêutico de muitas doenças, sendo também importante na área de investigação de neurociências. A técnica de estimulação pode ser utilizada no diagnóstico de doenças como a esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla e mielopatia.

Como método de tratamento, a TMS pode actuar em doenças provenientes de desordens motoras, reabilitação de um AVC, demência, depressão, enxaquecas, dor crónica e epilepsia. De facto, ainda só se encontra comprovada a sua eficácia no tratamento da depressão, sendo utilizada também para o estudo da plasticidade cerebral, importante em situações de reabilitação.

Na área da investigação, a TMS permite, nomeadamente, provocar “lesões virtuais” cuja finalidade é relacionar uma determinada região cerebral e a realização de uma tarefa. As lesões desta origem são reversíveis, constituindo alterações temporárias da actividade neuronal numa pequena área do cérebro.

3.7. Tipos de Bobina ^[19]

A forma e geometria da bobina são factores que afectam as características do campo magnético e a distribuição da corrente induzida. Seguem os principais tipos de bobina utilizados na TMS.

- Bobina circular, uma bobina convencional caracterizada pelo forte campo eléctrico sentido na sua periferia e nulo no seu centro (*figura 11.a*);
- Bobina em forma de oito, também conhecida como *butterfly coil*, constitui o tipo de bobina mais utilizada, produzindo um campo magnético mais focal (*figura 11.b*);
- Bobina de cone duplo (*double-cone coil*) que se torna útil quando é pretendida uma estimulação mais profunda;
- Bobina de quatro folhas (*four-leaf coil*) utilizada quando se pretende fazer estimulação focal de nervos periféricos;
- Bobina em forma de H (*H coil*) para estimulação magnética transcraniana profunda.



Figura 11: a) Bobina Circular, à esquerda; b) bobina em forma de oito, à direita. ^[19]

Capítulo 4

4. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

4.1. Introdução [20], [21], [22], [23], [28], [29]

A estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS, do inglês *transcranial direct current stimulation*) constitui uma das técnicas de neuro-estimulação não invasivas. Utilizando uma corrente de baixa intensidade, esta técnica difere de outras técnicas de estimulação, nomeadamente a TES e TMS, uma vez que não origina potenciais de acção dos neurónios corticais mas sim modula o potencial de repouso da membrana neuronal.

O conceito de estimulação eléctrica já é conhecido cientificamente desde os finais do século XVIII, estando *Luigi Galvani* e *Alessandro Volta* relacionados com os primeiros estudos sobre estimulação eléctrica. [23]. *Aldini*, em 1804, estudava a influência da estimulação por corrente contínua na melhoria do humor em pacientes melancólicos. Na década de 60, já no século XX, *Albert* desmonstrou a capacidade que a técnica teria na alteração do funcionamento cerebral, modificando a excitabilidade cortical. Na mesma altura, a indústria dos fármacos teve uma explosão no seu desenvolvimento, sendo o meio mais utilizado para tratamento de desordens cerebrais por apresentar maior eficácia e simplicidade de utilização por parte de quem os solicita. Mais recentemente, a técnica voltou a constituir motivo de investigação com o aparecimento da Estimulação Magnética Transcraniana. O relativo baixo custo do equipamento, a simples administração, o fácil transporte do material necessário, a ausência de dor e a segurança da aplicação, são factores que tornam a tDCS uma técnica vantajosa comparativamente a outros métodos neuro-modulatórios.

Na maioria das investigações desenvolvidas com esta técnica, a estimulação é baseada numa montagem bipolar, utilizando dois eléctrodos um dos quais é colocado na região de interesse a estimular. De acordo com a polaridade que se pretende, a estimulação pode ser anódica ou catódica. De um modo geral, a estimulação anódica aumenta a excitabilidade cortical, sendo que uma estimulação catódica a diminui. [23], [28]

4.2. Aplicações Clínicas [20], [21], [24], [25]

A capacidade de modificação da excitabilidade neuronal do córtex cerebral constitui matéria de interesse para os neurologistas uma vez que contribui para a eficácia da plasticidade sináptica. Esta capacidade permite que outra região cerebral possa executar as funções neuronais da região responsável inicialmente por essas tarefas, por disfuncionalidade dessa zona cerebral. Fundamental para a recuperação de um individuo sujeito a perdas capacitivas de uma

determinada zona do cérebro, a plasticidade sináptica constitui uma modulação da forma como neurónios individualizados se conectam entre si.

Ainda como matéria de investigação, a tDCS encontra-se associada a uma possível alternativa na terapia de deficiências consequentes de um AVC, Fribomialgia, dor crónica, doenças de Alzheimer e Parkinson, influenciando fundamentalmente a capacidade de memória (*working memory*) quando considerado uma terapia destas duas últimas doenças. Como método de estimulação, a tDCS poderá ser aplicada em doentes com esquizofrenia, transtornos de ansiedade e depressão nervosa, focalizando a sua aplicação na melhoria da capacidade de concentração.

4.3. Parâmetros de estimulação [26], [27], [28]

A eficácia da estimulação depende de vários parâmetros como, por exemplo, a intensidade de corrente aplicada e duração do estímulo. Uma vez que para aplicação clínica este tipo de estimulação deverá ser praticada periodicamente, o número de sessões e a distância temporal entre elas também constituem factores a considerar. A dimensão e forma dos eléctrodos, tanto como as suas posições, são outros parâmetros variáveis a considerar.

Os eléctrodos são posicionados de acordo com o sistema 10-20 de EEG, de forma a que as suas posições se encontrem sobre a área do cérebro que se deseja estimular. Deste modo, os estudos que envolvem a análise do córtex motor posicionam o eléctrodo de estimulação sobre C3 ou C4. Já o sistema visual é estudado com o eléctrodo posicionado em O1 ou O2. Na maior parte das investigações com tDCS utiliza-se uma montagem bipolar, sendo que um dos eléctrodos é designado por eléctrodo de estimulação, sendo colocado sobre a área do escalpe que se quer estimular e que interfere com o SNC, e o outro é designado por eléctrodo de retorno. No entanto, a utilização de uma montagem com mais do que um eléctrodo de retorno, designada montagem multipolar, poderá conduzir a uma maior focalidade da estimulação.

A dimensão dos eléctrodos utilizados interfere também com a focalidade da estimulação, sendo que eléctrodos de menores dimensões deverão aumentar a especificidade da região de interesse, direccionando a corrente de forma mais precisa para a área pretendida. A dimensão *standard* dos eléctrodos é de 25 – 35cm², sendo que a forma dos mesmos é geralmente rectangular ou circular.

A intensidade de corrente aplicada é da ordem dos miliampères, variando entre 1 a 2 mA. A duração da estimulação constitui o parâmetro mais variável entre os grupos de investigação nesta área, sendo que varia entre 5 minutos e 20 minutos, nos estudos mais recentes.

4.4. Segurança [30], [31], [32]

Os protocolos para a aplicação de tDCS em humanos são desenvolvidos de modo a não constituírem um perigo para os indivíduos. Uma vez que se trata de uma técnica não invasiva, os eléctrodos não se encontram em contacto directo com o cérebro. A produção de toxinas criadas electroquimicamente e a existência de produtos metálicos resultantes da dissolução dos eléctrodos são os danos possíveis que a tDCS pode provocar na interface entre a pele e os eléctrodos. A utilização da água em substituição da solução salina na sua fase de humedecimento pode diminuir a ocorrência dos fenómenos anteriormente referidos.

Durante a estimulação, é normal que o indivíduo sinta uma ligeira sensação de formigueiro e irritação na região que se encontra sob os eléctrodos, sendo que no final da sessão de estimulação poderá ser visível uma região da pele avermelhada na posição dos eléctrodos.

4.5. Avaliação da alteração da excitabilidade cortical

A alteração da excitabilidade cortical é medida através da comparação das amplitudes dos *MEPs* registadas antes e depois da estimulação. Tal como referido, uma estimulação anódica encontra-se associada ao aumento da excitabilidade cortical, sendo que uma estimulação catódica inibe a excitabilidade do córtex cerebral. Deste modo, o aumento da excitabilidade cortical irá traduzir-se numa elevação das amplitudes dos *MEPs*. Contrariamente, a inibição da excitabilidade cortical é expressa através de uma diminuição das amplitudes dos mesmos. Normalmente é registado um número significativo de *MEPs* antes da estimulação eléctrica para determinar um valor médio de *MEPs* iniciais, a *baseline*. O registo do mesmo número de *MEPs* após estimulação permite determinar um novo valor médio, o qual se compara com a *baseline* previamente determinada. Para estudar a duração dos efeitos pós-estimulação, a determinação de um valor médio de *MEPs* registados em vários minutos após estimulação permite a comparação das amplitudes dos *MEPs* nos vários espaços temporais e analisar em que momento é que os sinais eléctricos retomam o valor da *baseline*.

Capítulo 5

5. Simulação Numérica

Os efeitos resultantes da tDCS em animais e humanos não são fáceis de prever nem de mensurar. A orientação do campo eléctrico sobre o córtex cerebral bem como o posicionamento das células no córtex cerebral são factores influenciadores dos resultados da estimulação. O método mais adequado para estudar o campo eléctrico e suas componentes no cérebro, quando aplicado sobre o mesmo segundo a técnica de tDCS, é recorrendo a modelos computacionais para modelação das grandezas físicas referidas anteriormente.

5.1. Método dos Elementos Finitos

5.1.1. Contexto Histórico

De modo sucinto, o Método dos Elementos Finitos permite a subdivisão da geometria de um problema em elementos finitos, de menor dimensão. A aproximação de uma solução exacta é obtida por interpolação de uma solução aproximada.

A aplicação do MEF é possível em praticamente todas as áreas de engenharia, constituindo uma ferramenta importante na resolução de problemas, nomeadamente, de mecânica dos meios contínuos, transferência de calor, análise de tensões e deformações e electromagnetismo.

Foi no ano de 1943 que, pela primeira vez, o matemático *Courant* publicou um artigo sobre o MEF. A informação não captou o interesse de outros investigadores uma vez que nessa época não existiam computadores capazes de processar numerosos cálculos matemáticos rapidamente. Foi no decorrer dos anos 50 que alguns investigadores iniciaram as primeiras pesquisas acerca do MEF de modo a ser aplicado na engenharia aeronáutica. Em 1956 *M. J. Turner, R. W. Clough, H. C. Martin e L. J. Topp* foram responsáveis pela publicação de um artigo no qual se apresentaram os principais conceitos do MEF, a sua formulação matemática e montagem da matriz dos elementos.

Em 1960, *E. Wilson* desenvolveu um dos primeiros *softwares* de cálculo através do MEF, sendo que a obtenção gratuita do mesmo constituiu um factor fundamental na sua popularidade. Em 1965, o programa *NASTRAN* constituiu um projecto financiado pela agência espacial norte-americana *NASA* e no qual o MEF permitiu o cálculo de vários parâmetros de interesse para a agência: análise de tensão e deformação, cálculo de vigas, de problemas de cascas e placas, análise de estruturas complexas como asas de aviões e análise de vibrações em duas e três dimensões.

Aproximadamente na mesma altura, *John Swanson* desenvolvia um programa de MEF para ser aplicado na análise de reactores nucleares, sendo que foi em 1969 que este desenvolveu um outro programa com a capacidade de resolver problemas lineares e não-lineares, de nome *ANSYS. ALGOR*; *ABAQUS* e *COSMOS* são outros programas de MEF de uso geral.

5.1.2. Aspectos Gerais ^[33]

Muitos problemas físicos são apresentados segundo a forma de uma equação de *Poisson*:

$$-\Delta u = f(x, y, z) \text{ em } \Omega \quad (61)$$

sob a condição de fronteira de *Dirichlet* $u = c$ sobre $\partial\Omega$, sendo c uma função constante por partes. A condição de *Dirichlet* homogénea caracteriza-se pela condição em que $c = 0$. O problema de *Dirichlet* homogéneo apresenta-se de seguida, sendo constituído pela equação de *Poisson* juntamente com a condição de *Dirichlet* homogénea.

$$\begin{cases} -\Delta u = f(x, y, x) \text{ em } \Omega \\ u = 0 \text{ sobre } \partial\Omega \end{cases} \quad (62)$$

A solução pode ser obtida analiticamente sob a forma de séries de *Fourier*, dependendo da geometria do domínio Ω . No entanto, o método dos elementos finitos pode ser aplicado a domínios de formato mais elaborado e daí ser um procedimento bastante útil para a resolução de problemas em domínios complexos.

O MEF baseia-se no conceito de discretização para a análise de meios contínuos. Assim, o conceito principal do MEF é baseado no facto de se considerar que qualquer função contínua, seja de temperatura, deslocamento ou pressão, pode ser aproximada por um modelo constituído por um conjunto de funções contínuas, definindo-se um número finito de elementos. O objectivo inerente ao método não é resolver o problema original mas resolver a reunião do número finito de elementos definidos, a forma fraca do modelo. É de mencionar que as condições do problema não têm de ser de *Dirichlet*, podendo também ser resolvido segundo a condição de *Neumann* ou *Robin*.

O desenvolvimento do modelo discreto da função contínua, designada por domínio, rege-se por determinadas convenções.

- No domínio, recorre-se à identificação de um número finito de pontos, designados por nós ou pontos nodais.
- O domínio é subdividido em domínios de menor dimensão, os elementos. Estes subdomínios encontram-se ligados pelos nós em comum e, em conjunto, constituem a forma do domínio principal, de modo aproximado.
- O valor da função em cada nó constitui uma variável a determinar.

- A aproximação da função em cada elemento é feita segundo um polinómio determinado pelo valor da função nos nós.
- Cada elemento corresponde a um polinómio diferente, sendo que estes polinómios são seleccionados de forma a manter a continuidade nas fronteiras dos elementos.

De modo geral, a implementação do método dos elementos finitos segue um determinado procedimento ordenado.

1. Discretização ^[34]

O primeiro passo caracteriza-se pela divisão do domínio da solução num número finito de elementos. A *figura (12)* providencia vários exemplos de elementos utilizados em problemas de uma, duas e três dimensões. Os pontos de intersecção das linhas que limitam os elementos são designados como nodos, sendo as linhas denominadas por linhas nodais ou planos.

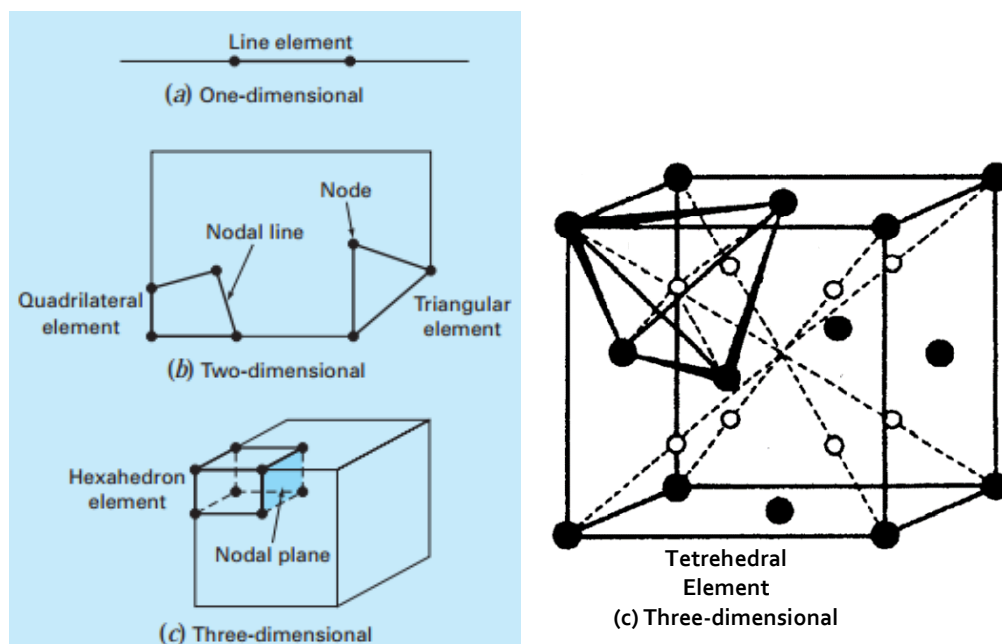


Figura 12: Exemplos de elementos discretizados em uma, duas e três dimensões ^[34]

2. Equação dos elementos ^[34]

A segunda medida a aplicar consiste no desenvolvimento de equações para aproximar a solução em cada elemento. Englobando duas etapas, o primeiro passo consiste na escolha de uma função apropriada cujos coeficientes são desconhecidos e serão utilizados para aproximar a solução. A

segunda etapa caracteriza-se pela análise dos coeficientes que permitem que a função se aproximar da solução de forma ideal.

Seleccção das Funções de aproximação

Por serem de fácil resolução matemática, os polinómios são frequentemente utilizados para esta finalidade. Para um problema unidimensional, a alternativa mais simples é a utilização de um polinómio de primeira ordem,

$$u(x) = a_0 + a_1x \quad (63)$$

Onde $u(x)$ é a variável dependente, a_0 e a_1 são constantes, e x constitui a variável independente. Esta função terá de ser calculada para os dois pontos das extremidades do elemento em x_1 e x_2 . Deste modo:

$$u_1 = a_0 + a_1x_1 \quad (64)$$

$$u_2 = a_0 + a_1x_2 \quad (65)$$

sendo que $u_1 = u(x_1)$ e $u_2 = u(x_2)$. A aplicação da regra de Cramer permite a resolução das equações anteriores:

$$a_0 = \frac{u_1x_2 - u_2x_1}{x_2 - x_1} \quad (66)$$

$$a_1 = \frac{u_2 - u_1}{x_2 - x_1} \quad (67)$$

Substituindo estas equações em (63), esta primeira equação pode ser rescrita da seguinte forma.

$$u = N_1u_1 + N_2u_2 \quad (68)$$

$$\text{onde } N_1 = \frac{x_2 - x}{x_2 - x_1} \text{ e } N_2 = \frac{x - x_1}{x_2 - x_1} \quad (69)$$

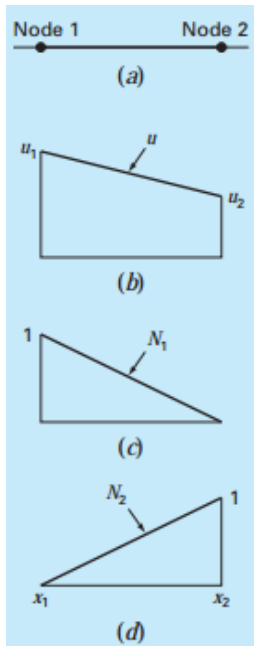


Figura 13: (b) Função de aproximação Linear do elemento de linha (a) e as correspondentes funções de interpolação (c) e (d).

[34]

Obtenção dos coeficientes ideais da função para determinada solução

Uma vez escolhida a função de interpolação, é definida a equação que traduz o comportamento do elemento. Esta equação representa um ajuste da função para a solução da equação diferencial subjacente. Para isto, são utilizados vários métodos: o método da aproximação directa, o método dos resíduos ponderados e a aproximação variacional.

Matematicamente, as equações dos elementos resultantes constituem um conjunto de equações algébricas lineares que podem ser expressas na sua forma matricial.

$$[k]\{u\} = \{F\} \quad (70)$$

Em (70), $[k]$ designa-se por matriz de rigidez, $\{u\}$ constitui o vector coluna das incógnitas dos nós, e $\{F\}$ representa o vector coluna que reflecte qualquer influência externa aplicada sobre os nós.

3. Montagem ^[34]

Depois da derivação das equações de elementos, estas têm de se associar entre si para que caracterizem correctamente o sistema completo. O processo de montagem baseia-se no conceito de continuidade, sendo que as soluções para os elementos contíguos são combinados de modo a que os valores desconhecidos nos seus nós comuns sejam equivalentes. Deste modo, a solução total será contínua.

No final deste processo, o sistema total é apresentado na sua forma matricial:

$$[K]\{u'\} = \{F'\} \quad (71)$$

Onde $[K]$ constitui a matriz de montagem e $\{u'\}$ e $\{F'\}$ correspondem aos vectores coluna das incógnitas e forças externas.

4. Condições de fronteira ^[34]

Antes de resolver a equação (71), esta tem de ser modificada de modo a ter em conta as condições de fronteira do sistema. Do referido ajuste resulta a equação apresentada de seguida, onde as barras superiores adicionais indicam que as condições de fronteira têm de ser consideradas.

$$[\bar{K}]\{u'\} = \{\bar{F}'\} \quad (72)$$

A resolução de (72) permite a obtenção da solução do problema.

A aplicação do procedimento do MEF a um domínio unidimensional serve como base para compreensão do desenvolvimento do MEF sob domínios de maiores dimensões.

5.1.3. Formulação unidimensional ^[34]

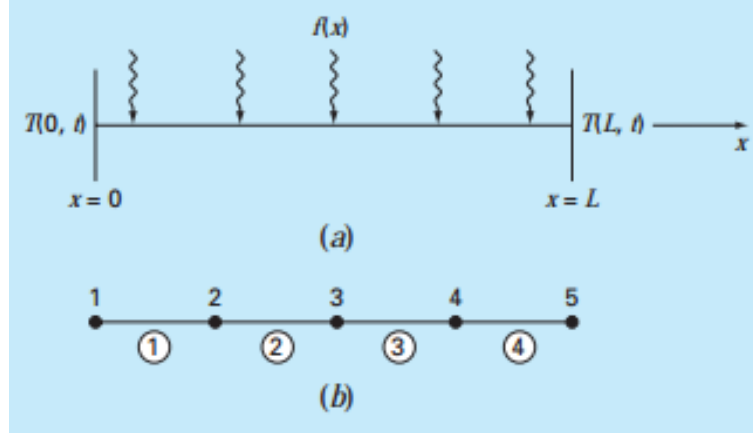


Figura 14: (a) Barra longa e estreita com condições de fronteira fixas e uma contínua fonte de calor ao longo do eixo; (b): Representação da aproximação dos elementos finitos da barra, consistindo em 4 elementos de igual comprimento e 5 nós. ^[34]

A *figura (14)* apresenta um sistema que pode ser modelado através da forma unidimensional da equação de *Poisson*.

$$\frac{d^2 T}{dx^2} = -f(x) \quad (73)$$

onde $f(x)$ representa uma função que define uma fonte de calor ao longo de uma barra. As extremidades da barra caracterizam-se por terem temperaturas fixas.

$$T(0, t) = T_1 \text{ e } T(L, t) = T_2 \quad (74)$$

1. Discretização ^[34]

Uma configuração simples para modulação do sistema consiste num conjunto de elementos de comprimento igual. Deste modo, a discretização é desenvolvida através de quatro elementos de comprimento igual e cinco nós.

2. Equação dos elementos ^[34]

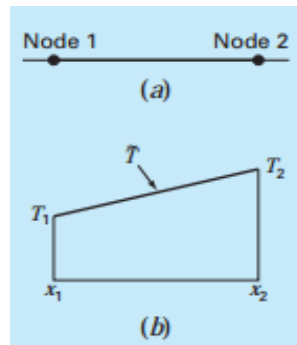


Figura 15: (a) elemento individualizado; (b) função de aproximação característica da distribuição de temperatura ao longo do elemento. ^[34]

Um elemento individualizado encontra-se apresentado na *figura (15)*.

A distribuição da temperatura para o elemento pode ser representada pela função de aproximação:

$$\tilde{T} = N_1 T_1 + N_2 T_2 \quad (75)$$

sendo que N_1 e N_2 são funções lineares de interpolação particularizadas através das equações apresentadas em (69), respectivamente. Deste modo, a função de aproximação corresponde a uma interpolação linear entre as duas temperaturas nodais.

Como referido anteriormente, existe uma variedade de métodos para a determinação da equação do elemento. De seguida são apresentados dois procedimentos distintos, sendo apresentado, numa primeira fase, o método de aproximação directa aplicada em $f(x) = 0$.

Aproximação Directa

A aplicação do método directo para o caso de $f(x) = 0$ permite a geração das equações dos elementos. A relação entre o fluxo de calor e o gradiente de temperatura pode ser traduzido através da Lei de Fourier:

$$q = -k' \frac{dT}{dx} \quad (76)$$

Em (76), q corresponde ao fluxo [$cal/(cm^2 \cdot s)$] e k' representa o coeficiente de condutividade térmica [$cal/(s \cdot cm^\circ C)$]. Uma vez que é utilizado uma aproximação linear para caracterização da temperatura dos elementos, o fluxo de calor no elemento através do nó 1 pode ser representado da seguinte forma:

$$q_1 = k' \frac{T_1 - T_2}{x_2 - x_1} \quad (77)$$

Analogamente para o nó 2:

$$q_2 = k' \frac{T_2 - T_1}{x_2 - x_1} \quad (78)$$

Estas duas equações expressam a relação entre a distribuição da temperatura interna do primeiro elemento e o fluxo de calor nas suas extremidades. Deste modo, (77) e (78) constituem as equações dos elementos, podendo ser simplificadas através da Lei de Fourier,

$$q_1 = k' \frac{dT(x_1)}{dx} \quad (79)$$

$$q_2 = k' \frac{dT(x_2)}{dx} \quad (80)$$

e de igual modo para os outros elementos.

Método dos Resíduos Ponderados

A equação diferencial (73) pode ser rescrita da seguinte maneira.

$$0 = \frac{d^2 T}{dx^2} + f(x) \quad (81)$$

A solução aproximada (75) pode ser substituída na equação anterior. Uma vez que (75) não corresponde à solução exacta, o primeiro termo da equação não será nulo mas consistirá num determinado resíduo.

$$R = \frac{d^2 \tilde{T}}{dx^2} + f(x) \quad (82)$$

O Método dos Resíduos Ponderados (MWR) constitui um processo de determinação do valor mínimo do resíduo, considerando a fórmula geral que se apresenta de seguida.

$$\int_D R W_i dD = 0, \quad i = 1, 2, \dots, m \quad (83)$$

Em (83), D é o domínio de solução, dD representa um elemento infinitesimal do domínio D e W_i corresponde ao conjunto de funções de ponderação linearmente independentes. Existindo uma variedade de métodos para a determinação das funções de ponderação, o procedimento mais utilizado para o desenvolvimento do MEF é a considerar as funções de interpolação N_i como sendo as funções de ponderação. Quando estas são substituídas na equação (83), o resultado é denominado pelo método de *Galerkin*.

$$\int_D R N_i dD = 0, \quad i = 1, 2, \dots, m \quad (84)$$

Considerando uma barra a uma dimensão, a equação (82) pode ser substituída segundo esta formulação, tendo-se que:

$$\int_{x_1}^{x_2} \left[\frac{d^2 \tilde{T}}{dx^2} + f(x) \right] N_i dx, \quad i = 1, 2, \dots, m \quad (85)$$

que pode ser rescrito como:

$$\int_{x_1}^{x_2} \frac{d^2 \tilde{T}}{dx^2} N_i(x) dx = - \int_{x_1}^{x_2} f(x) N_i(x) dx, \quad i = 1, 2 \quad (86)$$

Para simplificação da equação anterior, utilizar-se-á a integração por partes.

$$\int_a^b u dv = uv|_a^b - \int_a^b v du \quad (87)$$

Fazendo corresponder $N_i(x)$ para u e $\left(\frac{d^2 \tilde{T}}{dx^2}\right) dx$ para dv :

$$\int_{x_1}^{x_2} N_i(x) \frac{d^2 \tilde{T}}{dx^2} dx = N_i(x) \frac{d\tilde{T}}{dx} \Big|_{x_1}^{x_2} - \int_{x_1}^{x_2} \frac{d\tilde{T}}{dx} \frac{dN_i}{dx} dx, \quad i = 1, 2 \quad (88)$$

O primeiro termo da equação (88) representa as condições naturais de fronteira nas extremidades de cada elemento.

Para $i = 1$:

$$\int_{x_1}^{x_2} \frac{d\tilde{T}}{dx} \frac{dN_1}{dx} dx = -\frac{dT(x_1)}{dx} + \int_{x_1}^{x_2} f(x)N_1(x)dx \quad (89)$$

Analogamente para $i = 2$:

$$\int_{x_1}^{x_2} \frac{d\tilde{T}}{dx} \frac{dN_2}{dx} dx = -\frac{dT(x_2)}{dx} + \int_{x_1}^{x_2} f(x)N_2(x)dx \quad (90)$$

Simplificando a partir de cálculos auxiliares, chega-se à versão final da equação dos elementos.

$$\frac{1}{x_2 - x_1} \begin{bmatrix} 1 & -1 \\ -1 & 1 \end{bmatrix} \{T\} = \left\{ \begin{array}{l} \frac{dT(x_1)}{dx} \\ \frac{dT(x_2)}{dx} \end{array} \right\} + \left\{ \begin{array}{l} \int_{x_1}^{x_2} f(x)N_1(x) dx \\ \int_{x_1}^{x_2} f(x)N_2(x) dx \end{array} \right\} \quad (91)$$

3. Montagem [34]

Antes de se proceder à junção das equações dos elementos, deve-se estabelecer uma tabela de números de modo a especificar a topologia do sistema e o seu esquema espacial. Uma vez que se encontra aplicado a um problema unidimensional, a *tabela 1*, que apresenta a conectividade da malha dos elementos, aparenta ser demasiado trivial. No entanto, quando aplicada a sistemas a duas ou três dimensões, a construção de uma tabela similar torna-se a única forma de especificar quais os nós pertencentes a cada elemento.

Element	Node Numbers	
	Local	Global
1	1	1
	2	2
2	1	2
	2	3
3	1	3
	2	4
4	1	4
	2	5

Tabela 1: Topologia da segmentação dos elementos finitos segundo a figura 15.b. [34]

Depois da topologia definida, a equação de elemento pode ser escrita para cada elemento, utilizando as coordenadas gerais. A montagem das equações do sistema total encontra-se na figura que de seguida se apresenta.

4. Condições fronteira

Uma vez que T_1 e T_5 são valores dados ($T(0, t) = 40$ e $T(10, t) = 200$), as condições fronteira nas extremidades da barra constituem incógnitas, $\frac{dT(x_1)}{dx}$ e $\frac{dT(x_5)}{dx}$. Deste modo, as equações podem ser expressas como de seguida se apresenta:

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dx}(x_1) - 0.4T_2 - 0.4T_3 &= -3.5 \\ 0.8T_2 - 0.4T_3 &= 41 \\ -0.4T_2 + 0.8T_3 - 0.4T_4 &= 25 \\ -0.4T_3 + 0.8T_4 &= 105 \\ -0.4T_4 - \frac{dT}{dx}(x_5) &= -67.5\end{aligned}\tag{92}$$

5. Solução

Apresenta-se de seguida a resolução da equação (92).

$$\frac{dT}{dx}(x_1) = 66, \quad T_2 = 173.75 \quad T_3 = 245 \quad T_4 = 273.75 \quad \frac{dT}{dx}(x_5) = -34\tag{93}$$

5.2. Modelação numérica - COMSOL

Os cálculos foram desenvolvidos no programa e versão *Comsol Multiphysics 4.3b* [35], sendo disponibilizado em computadores pertencentes ao Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica - IBEB.

Três modelos esféricos foram projectados de modo a representarem três montagens distintas relativas ao posicionamento dos eléctrodos para a prática de tDCS:

- Modelo Esférico 1 – Montagem Bipolar com os eléctrodos grandes (*Figura 16.a*);
- Modelo Esférico 2 – Montagem Bipolar com eléctrodos *Pi* (*Figura 16.b*);
- Modelo Esférico 3 – Montagem com múltiplos eléctrodos *Pi* (*Figura 16.c*).

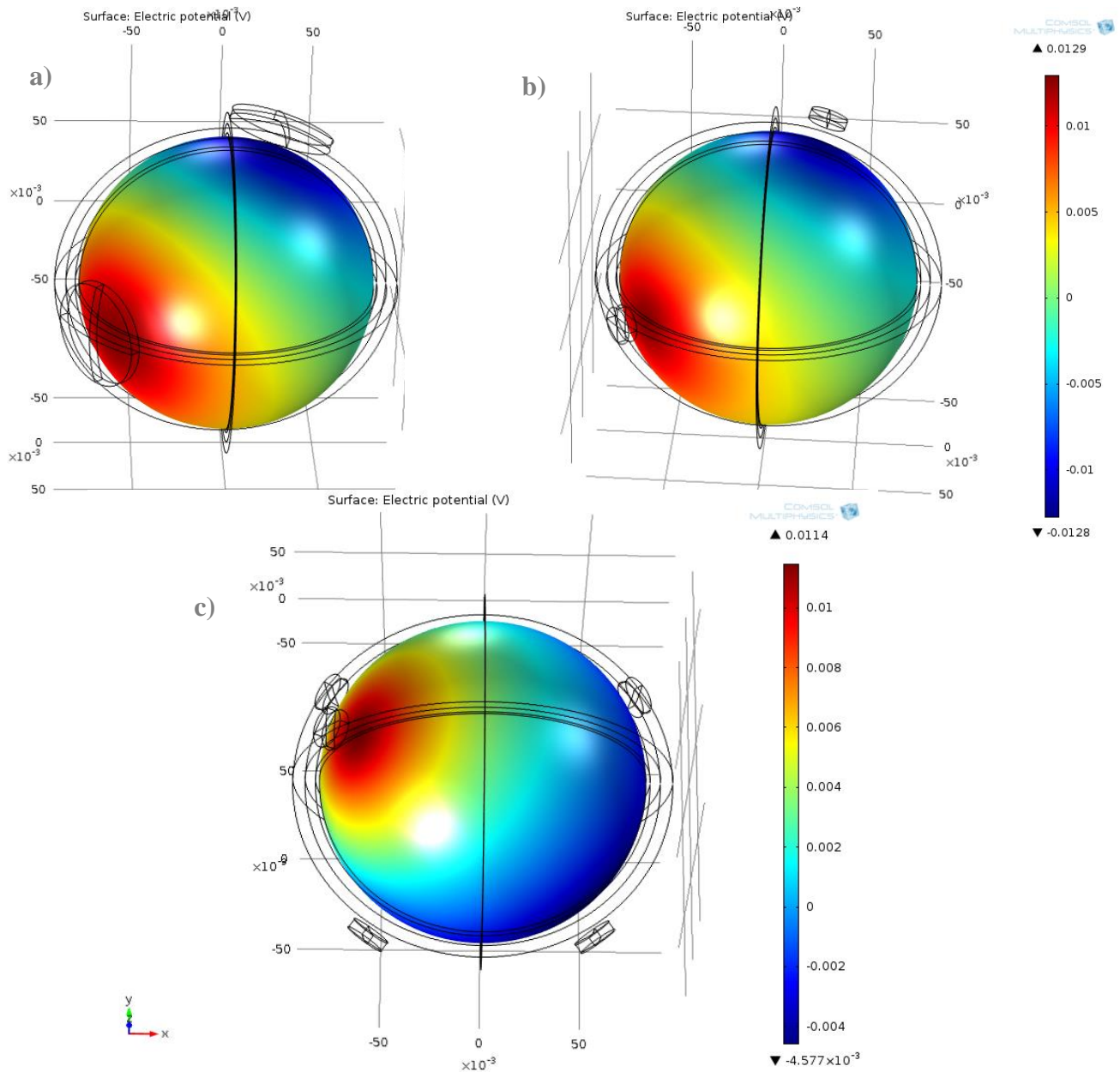


Figura 16: Cálculo do potencial eléctrico dos três modelos esféricos sobre o cérebro. Nos modelos esféricos 1 e 2 (*a e b*), os eléctrodos são posicionados em C3 e Fp2 (Sistema Internacional 10-20 de EEG), correspondendo ao eléctrodo de estimulação e ao eléctrodo de retorno., respectivamente. No terceiro modelo, o eléctrodo de estimulação é colocado em C3, e os eléctrodos de retorno são posicionados em F7, F8, PO7 e PO8, de acordo com o Sistema Internacional 10-10 de EEG.

Neste contexto, os eléctrodos grandes referidos no primeiro modelo correspondem a eléctrodos circulares de 25 cm² de área. Os eléctrodos *Pi* referidos nos modelos 2 e 3 correspondem a eléctrodos circulares de área igual a π cm².

Nestes modelos, a existência dos eléctrodos caracteriza-se pelo espaço de poucos milímetros, representativo da esponja constituinte dos eléctrodos, através do qual se especifica a corrente injectada sobre o escalpe.

Os modelos seguiram um *template* já desenvolvido para o modelo 1 ^[36], sendo que pequenas adaptações foram feitas para a construção dos modelos 2 e 3.

Criação do modelo

Na janela inicial do programa é seleccionada a opção *Model Wizard*, na qual se define a tridimensionalidade do modelo, seguida da opção *AC/DC: Electric Currents (ec)*, de modo a que haja a descrição de correntes eléctricas. Por último, define-se que o modelo é estacionário.

Construção dos eléctrodos

Em primeiro lugar, constroem-se duas esferas, com valores de raio de 0.092 m (*sph1*) e 0.092 m (*sph2*). Através da operação diferença, subtrai-se a esfera 1 (de menor raio) à esfera 2 (de maior raio), formando o elemento *dif1*.

De seguida, constrói-se um cilindro (*cyl1*), de 0.0282 m de raio e 0.102 m de altura. Recorre-se à opção *intersecção* constituinte das *operações Booleanas*, seleccionando *dif1* e *cyl1* como objectos de entrada. Os eléctrodos resultantes apresentam uma espessura de 5 mm.

O posicionamento dos eléctrodos é o mesmo nos modelos 1 e 2, diferenciando-se no modelo 3. Considera-se que a distância entre os pontos *Inion* e *Nasion* corresponde a 0.40 m, sendo que a mesma distância é estipulada para os pontos anatómicos entre as pregas auriculares direita e esquerda. Embora esta aproximação seja pouco realista, visto que a forma da cabeça humana não é esférica, é o modo que nos permite modelá-la sem recorrer a geometrias demasiado complexas. Como já mencionado, o raio da esfera representativa do escalpe é de 0.092 m. Considerando as percentagens de distanciamento segundo o sistema 10-20 de EEG ^[9], calcularam-se os ângulos necessários para se proceder à correcta posição dos eléctrodos. Especificamente no programa, depois de definição da geometria da cabeça e dos eléctrodos, é necessário recorrer à opção *Transformação*, seguida de *Rotação*. Uma rotação ocorre segundo um eixo e ângulo definidos, sendo que para se alcançar algumas posições dos eléctrodos é necessário mais do que uma rotação.

A determinação do ângulo de rotação é feita segundo a expressão genérica que relaciona o ângulo de rotação com a distância entre cada posição do eléctrodo e o raio da esfera:

$$\theta(rad) = \frac{s}{r} \quad (94)$$

Dependendo da circunferência correspondente à posição do eléctrodo, o raio a considerar em (94) tornou-se variável.

Modelos 1

Posição	Ângulo	Eixo de rotação	Conservação da posição anterior
Fp2	- 99.6	Eixo x	✓
	- 19.0	Eixo z	✗
C3	- 49.8	Eixo y	✗

Tabela 2: Dados relativos à rotações necessárias para o posicionamento dos eléctrodos no modelo 1

Modelo 2

Posição	Ângulo	Eixo de rotação	Conservação da posição anterior
Fp2	- 99.6	Eixo x	✓
	- 18.0	Eixo z	✗
C3	- 49.8	Eixo y	✗

Tabela 3: Dados relativos à rotações necessárias para o posicionamento dos eléctrodos no modelo 2

Modelo 3

Posição	Ângulo	Eixo de rotação	Conservação da posição anterior
C3	- 49.8	Eixo y	✓
F7	- 99.6	Eixo x	✓
	+ 54.0	Eixo z	✓
F8	- 54.0	Eixo z	✗
PO8	+ 99.6	Eixo x	✗
	+ 36.0	Eixo z	✓
PO7	- 36.0	Eixo z	✗

Tabela 4: Dados relativos à rotações necessárias para o posicionamento dos eléctrodos no modelo 3

Construção do modelo da cabeça

A forma mais simples para a construção da cabeça humana foi a de considerar a sua constituição dividida em esferas concêntricas. As dimensões do raio de cada esfera tomam os valores de

0.092m, 0.086m, 0.081m e 0.079m, e correspondem às esferas figurativas do escalpe, crânio, líquido cefalorraquidiano e cérebro, respectivamente.

Terminada a construção dos eléctrodos e cabeça, prossegue-se para a definição das selecções, especificando os domínios e fronteiras existentes nos modelos. Segue-se em listagem as selecções definidas. Uma vez que o modelo 3 é constituído por quatro eléctrodos de retorno, este necessita a definição de mais selecções.

Modelo 1

Seleccção	Nome	Tipo de selecção	Nº Total de elementos
Explicit 1	Scalp	Domínio	1
Explicit 2	Skull	Domínio	1
Explicit 3	CSF	Domínio	1
Explicit 4	Brain	Domínio	1
Explicit 5	Electrodes	Domínio	2
Explicit 6	Anode_boundary	Fronteira	4
Explicit 7	Cathode_boundary	Fronteira	4
Explicit 8	Scalp_boundary	Fronteira	19
Explicit 9	Skull_boundary	Fronteira	8
Explicit 10	CSF_boundary/	Fronteira	8
Explicit 11	Brain_boundary	Fronteira	8

Tabela 5: Dados relativos à definição das selecções para o modelo 1

Modelo 2

Seleccção	Nome	Tipo de selecção	Nº Total de elementos
Explicit 1	Scalp	Domínio	1
Explicit 2	Skull	Domínio	1
Explicit 3	CSF	Domínio	1
Explicit 4	Brain	Domínio	1
Explicit 5	Electrodes	Domínio	2
Explicit 6	Anode_boundary	Fronteira	4
Explicit 7	Cathode_boundary	Fronteira	4
Explicit 8	Scalp_boundary	Fronteira	16
Explicit 9	Skull_boundary	Fronteira	8
Explicit 10	CSF_boundary/	Fronteira	8
Explicit 11	Brain_boundary	Fronteira	8

Tabela 6: Dados relativos à definição das selecções para o modelo 2

Modelo 3

Seleccção	Nome	Tipo de selecção	Nº Total de elementos
Explicit 1	Scalp	Domínio	1
Explicit 2	Skull	Domínio	1
Explicit 3	CSF	Domínio	1
Explicit 4	Brain	Domínio	1
Explicit 5	Electrodes	Domínio	5
Explicit 6	Anode_boundary	Fronteira	4
Explicit 7	Cathode_boundary	Fronteira	4
Explicit 8	Cathode_boundary	Fronteira	4
Explicit 9	Cathode_boundary	Fronteira	4
Explicit 10	Cathode_boundary	Fronteira	4
Explicit 11	Scalp_boundary	Fronteira	26
Explicit 12	Skull_boundary	Fronteira	8
Explicit 13	CSF_boundary	Fronteira	8
Explicit 14	Brain_boundary	Fronteira	8

Tabela 7: Dados relativos à definição das selecções para o modelo 3

Em *Explicit 5*, incluem-se todos os eléctrodos existentes no modelo. Nos modelos 1 e 2, seleccionam-se os dois eléctrodos; no modelo 3 a selecção referida tem de conter os cinco eléctrodos.

Construção da lista dos materiais

Para a definição dos materiais, associa-se a cada domínio o valor da condutividade eléctrica e permitividade relativa do material do respectivo domínio.

Domínio	Condutividade Eléctrica (S/m)	Permitividade relativa	Nome do Material
Scalp	0.33	1	Scalp_tissue
Skull	0.008	1	Skull_tissue
CSF	1.79	1	CSF_fluid
Brain	0.33	1	Brain_tissue
Electrodes	2.0	1	Electrode_mat

Tabela 8: Valores de condutividade eléctrica e permitividade relativa atribuídos aos cinco materiais definidos

Condições de fronteira

No item referente às correntes eléctricas, selecciona-se a opção *Floating Potential*. No menu associa-se a selecção *Anode_boundary* a uma intensidade de 0.001 A. Repetindo o passo anterior, associa-se a selecção *Cathode_boundary* a uma intensidade de -0.001 A, nos modelos 1e 2. Este segundo passo difere no modelo 3 pela existência de quatro eléctrodos de retorno: a cada selecção correspondente a cada eléctrodo de referência é associado uma corrente de intensidade de -0.0025 A.

Construção da malha

A selecção das opções *Physics controlled mesh* em *Sequence type* e *Normal* em *Element size* permite a criação da malha nos três modelos.

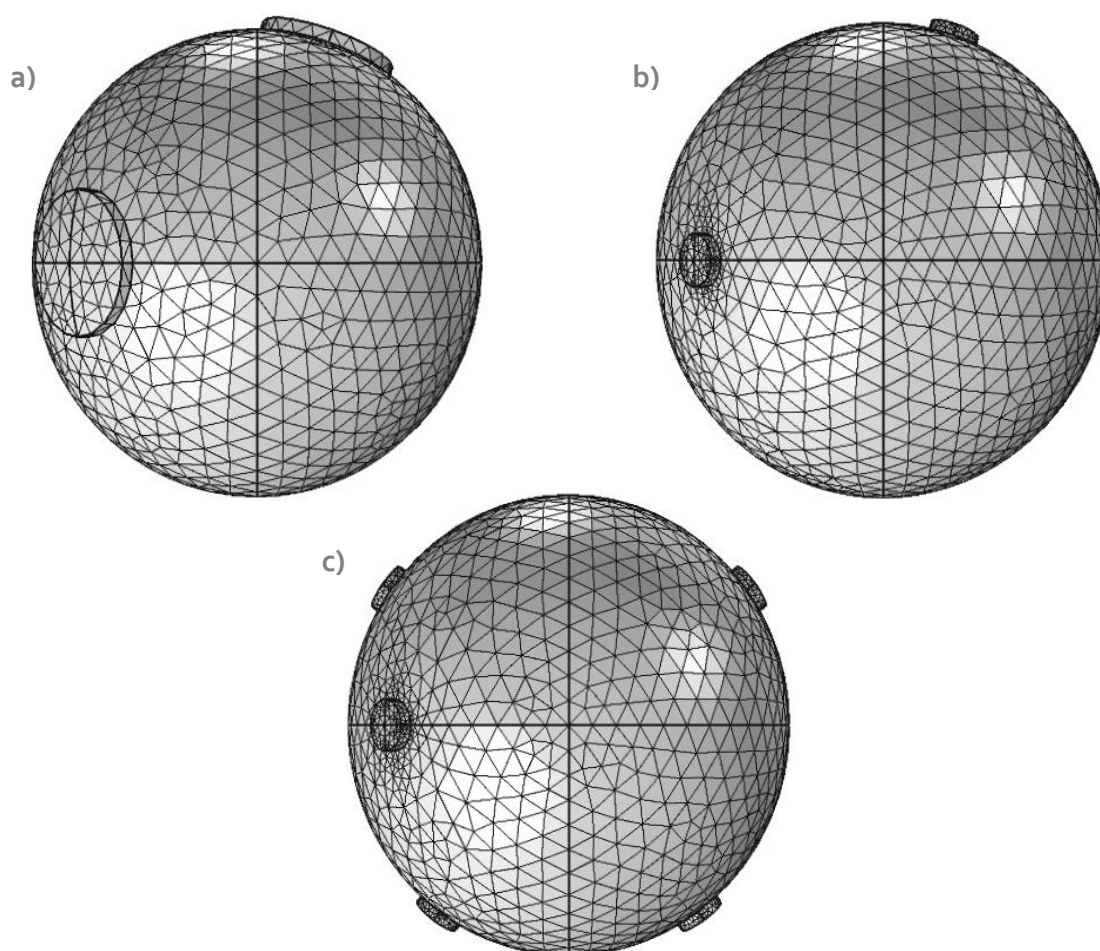


Figura 17: Apresentação da malha referente a cada modelo esférico: (a) modelo 1; (b) modelo 2 e (c) modelo 3.

Modelo	Graus de liberdade	Tempo de resolução (s)
Modelo 1	195284	34
Modelo 2	188047	34
Modelo 3	195428	35

Tabela 9: Graus de liberdade e tempo de resolução referentes ao cálculo de cada modelo esférico

Uma opção inerente à definição da malha do modelo permite a visualização de dados importantes relativamente ao mesmo, como o número e qualidade dos elementos.

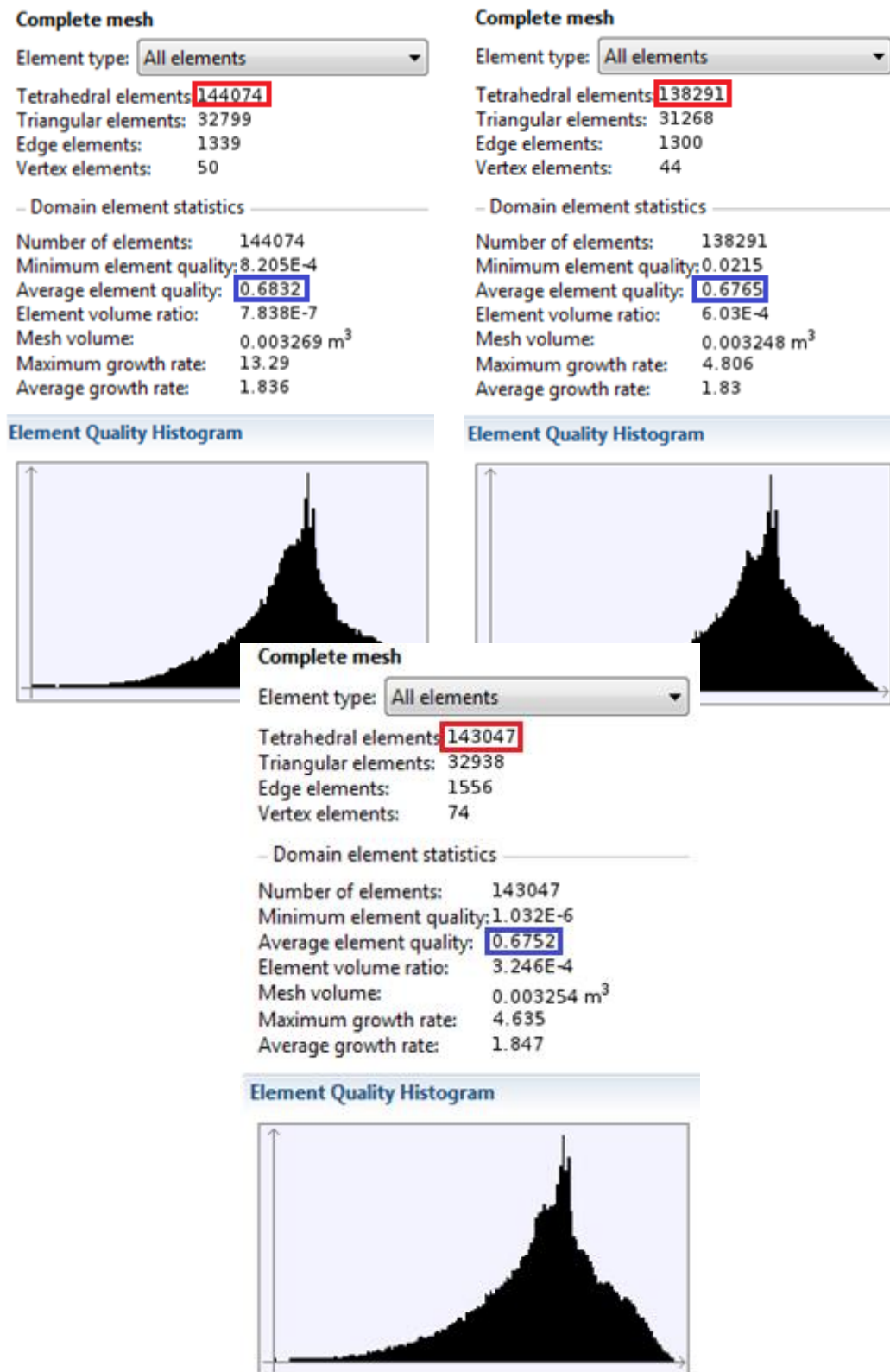


Figura 18: Tabela Estatística criada após criação da malha. O modelo esférico 1 é constituído por 144074 elementos tetraédricos, sendo que o modelo 2 é definido com 138291 e o modelo 3 com 143047 elementos tetraédricos.

Campo eléctrico e densidade de corrente eléctrica ^[37]

Um meio condutor de electricidade caracteriza-se por conter portadores de carga que se movem de acordo com um campo eléctrico aplicado. O movimento das cargas eléctricas verifica-se em todos os condutores, embora esta deslocação das cargas ocorra de forma desordenada. Para haver corrente, é necessária a aplicação de um campo eléctrico que oriente a movimentação das cargas. Deste modo, verifica-se uma relação entre a densidade de corrente \vec{J} e o campo eléctrico \vec{E} .

$$\vec{J} = \sigma \vec{E} \quad (\text{Lei de Ohm}) \quad (95)$$

E é esta relação que podemos verificar no *gráfico 1*. No primeiro modelo, considerando os quatro domínios representativos das diferentes esferas constituintes do modelo da cabeça, foi definido um segmento de recta desde o centro de esfera menor até a um ponto na superfície da maior esfera (ver *figura 19*). Relembrando, a esfera de 0.079 m de raio representa o cérebro como um elemento homogéneo; a esfera de 0.081 m de raio representa o líquido cefalorraquidiano, sendo que o raio de 0.086 constitui a componente representativa do crânio e a esfera de raio de 0.092 representa o escalpe.

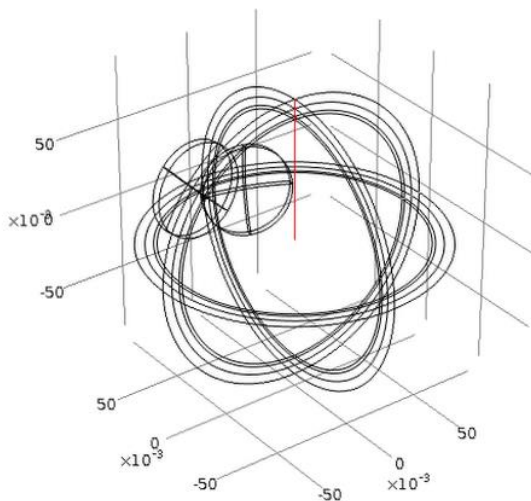


Figura 19: Representação do segmento de recta definido (apresentado a cor vermelha) para análise das normas do campo eléctrico e densidade de corrente ao longo dos diferentes domínios (*Brain, CSF, Skull e Scalp*)

O *gráfico (1)* traduz a variação da norma do campo eléctrico ao longo do segmento de recta referido anteriormente.

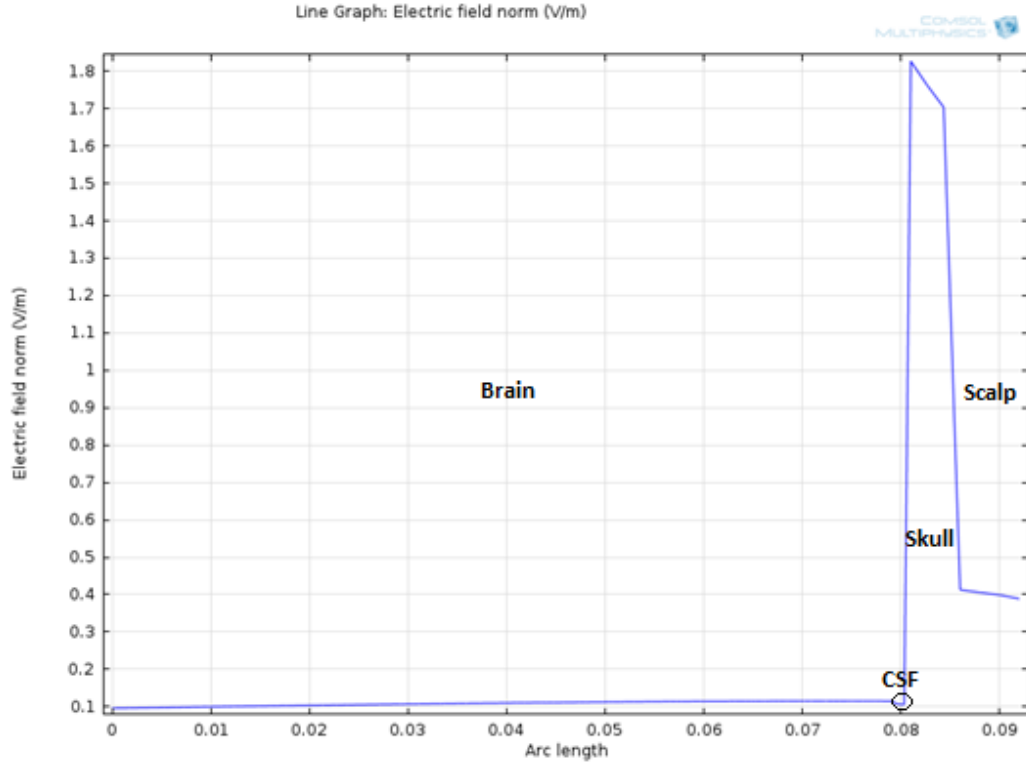


Gráfico 1: Relação entre a norma do campo eléctrico E e a distância de um segmento de recta definido desde o ponto central das esferas até a um ponto pertencente à superfície da maior esfera. O cálculo é relativo ao modelo 1.

No domínio correspondente ao cérebro observa-se que a norma do campo eléctrico se mantém constante, embora aumente ligeiramente mais próximo da superfície. O cérebro foi caracterizado com o valor de $0.33 \text{ S} \cdot \text{m}^{-1}$. Na transição entre o cérebro e o líquido cefalorraquidiano verifica-se uma pequena diminuição da norma do campo eléctrico, visto que o valor da condutividade eléctrica aumenta para $1.79 \text{ S} \cdot \text{m}^{-1}$. Na segunda transição, entre o líquido cefalorraquidiano e o crânio observa-se uma elevação de grande evidência da norma do campo eléctrico. Esta súbita subida deve-se à diferença do valor de condutividade eléctrica da caixa craniana relativamente à componente anterior. Uma vez que $\sigma_{skull} = 0.008 \text{ S} \cdot \text{m}^{-1}$, o valor da norma do campo eléctrico aumenta. O valor da norma do campo eléctrico volta novamente a diminuir na porção do segmento de recta correspondente ao escalpe, cuja condutividade eléctrica é de $0.33 \text{ S} \cdot \text{m}^{-1}$.

Considerando agora a continuidade da componente normal da densidade de corrente (equação 96), a interpretação do gráfico 2 apresenta-se de seguida.

$$\vec{n} \cdot \vec{J}_1 = \vec{n} \cdot \vec{J}_2 \quad (96)$$

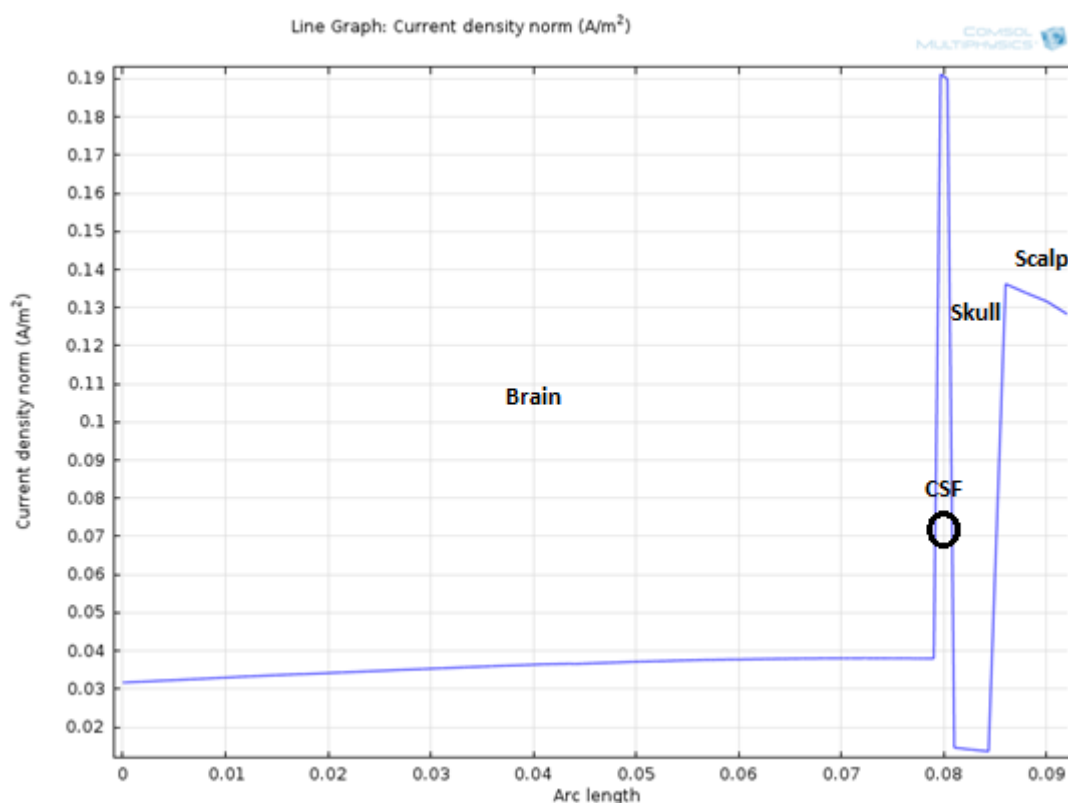


Gráfico 2: Relação entre a norma da densidade de corrente eléctrica e a distância de um segmento de recta definido desde o ponto central das esferas até a um ponto pertencente à superfície da maior esfera. O cálculo é relativo ao modelo 1.

O gráfico (2) apresenta a variação da densidade de corrente eléctrica ao longo do mesmo segmento de recta. Uma vez que a condutividade eléctrica de cada material constitui um parâmetro constante, conclui-se que quanto maior é o campo eléctrico, maior será a densidade de corrente eléctrica. Tal como o observado para o campo eléctrico (gráfico 1), a norma da densidade de corrente aumenta de um modo muito ligeiro quando calculada no interior do cérebro, aumentando a sua magnitude aproximadamente em 0.01 A/m^2 . Na transição do material representativo do cérebro para o líquido cefalorraquidiano, verifica-se um aumento abrupto da norma da densidade de corrente eléctrica, justificado pelo aumento do valor da condutividade eléctrica neste segundo material ($\sigma_{CSF} = 1.79 \text{ S} \cdot \text{m}^{-1}$). Na segunda fronteira, a norma da densidade de corrente diminui de 0.19 A/m^2 até aproximadamente 0.01 A/m^2 , sendo que posteriormente se verifica uma elevação da densidade de corrente de 0.13 A/m^2 .

A *figura (16)* anteriormente apresentada tem como finalidade demonstrar que em cada ânodo, nos três modelos, foi imposta uma intensidade de corrente de 1 mA (ver também *figura 20*). Também é importante mencionar que o potencial eléctrico toma valores maiores na região de colocação do ânodo, sendo que na região de posicionamento do cátodo o potencial eléctrico apresenta valores menores e aproximadamente opostos.

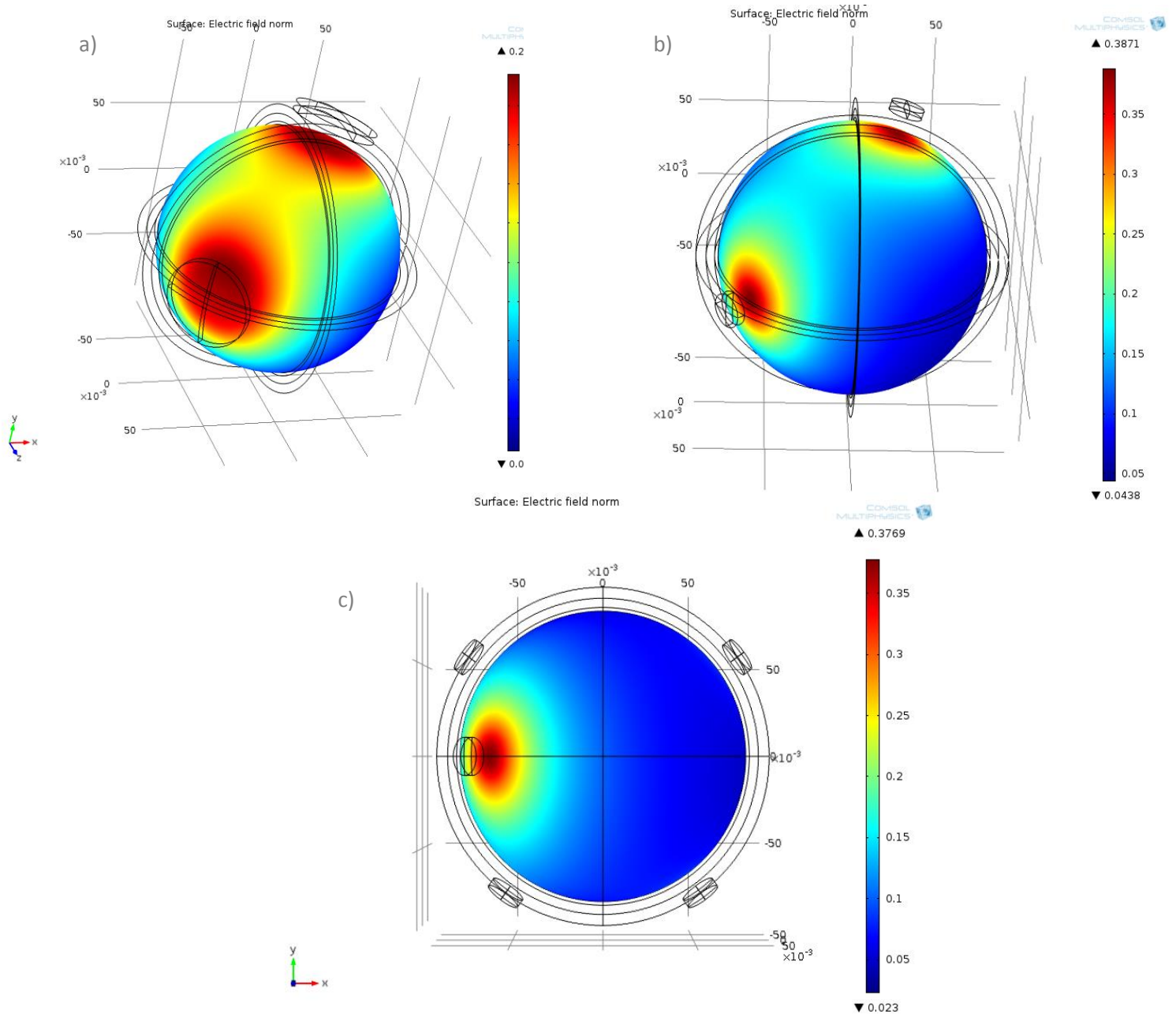


Figura 20: (a) Modelo Esférico 1 (b) Modelo Esférico 2 e (c) Modelo Esférico 3. Apresentando a magnitude do campo eléctrico ao longo da esfera representativa do cérebro, é possível verificar a diferença no posicionamento dos eléctrodos e dimensão dos mesmos entre os três modelos.

Focalidade

Supõe-se, pela observação da *figura (20)*, que os eléctrodos de menores dimensões (de área igual a $\pi \text{ cm}^2$) contribuem para uma maior focalidade da corrente eléctrica. Os valores máximos da norma do campo eléctrico são de aproximadamente 0.236 V/m, 0.387 V/m e 0.377 V/m, nos modelos esféricos 1, 2 e 3, respectivamente. Numa primeira fase, a comparação dos valores máximos de $|E|$, correspondentes aos modelos 1 e 2, permite concluir que o modelo 2 conduz à obtenção de um campo eléctrico mais intenso sobre a zona de colocação dos eléctrodos. No *COMSOL Multiphysics*, no decorrer do desenvolvimento de cada modelo, a opção *Derived Values* seguida de *Surface Integration* (existente no separador *Results*) permite calcular a área da superfície esférica em que a norma do campo eléctrico excede, por exemplo, 50% do seu valor máximo.

	Valor máximo $ E $ (V/m)	50% valor máximo $ E $ (V/m)	Área calculada (cm^2)
Modelo 1	0.236	0.118	140,95
Modelo 2	0.387	0.194	45,45
Modelo 3	0.377	0.189	40,70

Tabela 10: Dados relacionados com a determinação da área em que a norma do campo eléctrico excede em 50% o seu valor máximo

A comparação dos valores da área calculada correspondentes aos modelos 1 e 2 permite comprovar a maior focalidade dos eléctrodos P_i , em relação aos eléctrodos maiores, de 25cm^2 de área.

O valor calculado de 40.7 cm^2 , no modelo 3, corresponde à área em que a norma do campo eléctrico excede 50% do seu valor máximo (0.377 V/m), zona localizada sob o eléctrodo posicionado em C3; a área debaixo dos eléctrodos de retorno nunca excede este valor. Pode-se concluir que, apesar de existir uma pequena diferença no valor da área calculada nos modelos 2 e 3 (45.45cm^2 e 40.70 cm^2 , respectivamente), estes dois modelos apresentam capacidades focais semelhantes. Além disso, é evidente concluir que o modelo 1 corresponde ao modelo menos vantajoso no que diz respeito a este parâmetro (focalidade), uma vez que apresenta uma maior área de maior intensidade do campo eléctrico. Desta forma, uma estimulação baseada no modelo esférico 1 irá conduzir à estimulação de uma maior área do escalpe, estimulando zonas adjacentes de grande dimensão à região cortical que idealmente se pretende estimular. Já o modelo 3 será o mais indicado para estimular uma menor área possível do córtex cerebral, apresentando-se como o modelo mais focal, embora se assemelhe bastante aos resultados do modelo 2.

Capítulo 6

6. Resultados Experimentais

6.1. Introdução [38], [39]

O estudo foi baseado na investigação publicada em 2000 e 2001 por *Michael Nitsche* e *Walter Paulus*, mais especificamente no artigo “Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation” [38]. Este estudo teve como finalidade demonstrar que era possível modular a excitabilidade do córtex motor, de modo não invasivo, aplicando sobre o escalpe correntes eléctricas de baixa intensidade. Numa primeira fase, foram testados diferentes posicionamentos dos eléctrodos para determinação da melhor montagem para aplicação da estimulação eléctrica de corrente contínua. Para a experiência, foram utilizados eléctrodos de 35 cm². Na montagem definida como a mais adequada, um dos eléctrodos é colocado sobre o córtex motor, na região representacional do músculo ADM da mão direita (hemisfério cortical esquerdo), o *hotspot* do músculo ADM, previamente identificado através da TMS; o outro eléctrodo é colocado sobre a zona orbital contralateral. Em diferentes experiências, fizeram variar a duração de estimulação entre 1-5 minutos e a intensidade de corrente de estimulação de 0.2 – 1.0 mA. Para a detecção de modificações da excitabilidade cortical, foram registados MEPs do músculo ADM. Para a estimulação magnética, foi utilizado o estimulador *Magstim Inc. (Dyfed, UK)* e uma bobina em forma de oito, sendo que a intensidade de estimulação foi ajustada de modo a obter uma linha de base de MEPs de cerca de 2mV. O estudo foi dividido em quatro experiências, sendo que parte delas incluiu estimulação anódica e catódica, de modo a testar a eficácia do aumento ou inibição da excitabilidade cortical. Os resultados apresentados nos *gráficos 3 e 4* referem-se aos MEPs obtidos após estimulação anódica segundo dois parâmetros variáveis: a intensidade da corrente de estimulação e a duração da estimulação.

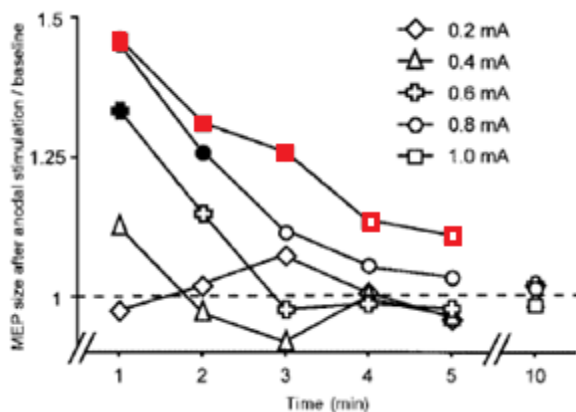


Gráfico 3: Efeito da intensidade de corrente na duração das alterações da excitabilidade cortical (duração de estímulo de 5 minutos). [38]

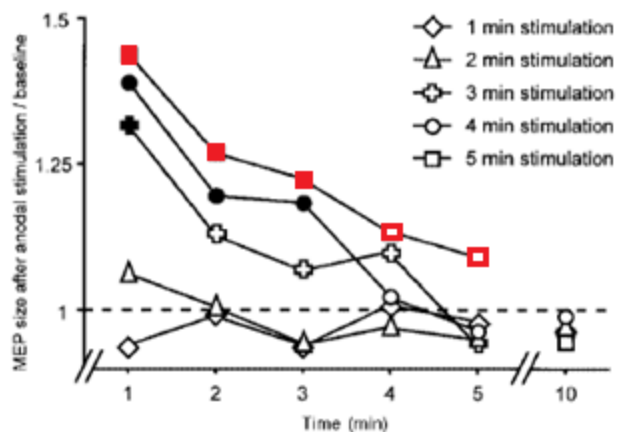


Gráfico 4: Efeito da duração do estímulo na duração das alterações da excitabilidade cortical (intensidade de corrente de 1 mA). [38]

Inicialmente e de uma forma demasiada optimista, o plano de trabalho consistia no desenvolvimento de quatro experiências distintas. A primeira parte experimental assentava na reprodução dos dados publicados pelo grupo de investigação liderado por *Nitsche*, no qual se verificou que uma estimulação de 5 minutos, utilizando uma intensidade de corrente de 1mA, conduziu a mudanças na excitabilidade cortical da amostra populacional.

A análise dos dados relativos a uma estimulação anódica de 5 minutos permitiu concluir a ocorrência de um aumento de, aproximadamente, 40% das amplitudes dos MEPs, relativamente às amplitudes registadas antes da estimulação. Observando-se os *gráficos 3 e 4*, verifica-se que até ao terceiro minuto, após final de estimulação, os valores das respostas motoras evocadas obtidas foram significativamente diferentes quando comparadas com os valores iniciais (símbolos vermelhos a cheio dos gráficos 3 e 4); a partir desse momento, os valores tenderam a diminuir de modo a atingirem os valores inicialmente registados. Adicionalmente, um valor médio correspondente a dez minutos após final de estimulação é apresentado nos mesmos gráficos para que se torne evidente a recuperação dos valores registados como linha de base.

Após a verificação da tendência da elevação dos MEPs registados imediatamente após o final da estimulação, comparativamente aos valores iniciais, e da sua duração, esta tendência serviria como medida de comparação, para aferir a eficácia de montagens com eléctrodos de diferentes dimensões bem como montagens com diferentes posições e números de eléctrodos de retorno. Assim, a segunda experiência proposta consistia numa montagem idêntica à da primeira experiência mas utilizando eléctrodos menores, de área igual a $\pi \text{ cm}^2$, com o objectivo de analisar a focalidade da corrente aplicada. Numa terceira etapa seria utilizada a mesma montagem da segunda experiência mas utilizando intensidades de corrente mais baixas e mais elevadas, de modo a analisar o tempo de duração de estímulo mais adequado para atingir os mesmos resultados das experiências anteriores. Como quarta experiência, a montagem bipolar seria substituída por uma montagem com múltiplos eléctrodos, utilizando um eléctrodo de estimulação e 4 eléctrodos de retorno.

A estimulação eléctrica referida nas experiências propostas é realizada através de um equipamento proveniente da empresa *Neuroelectronics*, o *Starstim*.^[40] Este constitui um dos produtos da empresa sediada em Barcelona, assemelhando-se a uma touca que permite a prática de estimulação eléctrica transcraniana. O *Starstim* possibilita também a aplicação de estimulações de múltiplos eléctrodos, sendo que o estimulador eléctrico funciona via *wireless* e é colocado na parte posterior da touca, quando colocada sobre a cabeça de um indivíduo.



Figura 21: *Starstim*, produto da empresa *Neuroelectronics*, posicionado de modo adequado para iniciar uma estimulação. ^[40]

Devido a problemas relacionados com a obtenção de dados satisfatórios na primeira etapa do estudo experimental, não foi possível prosseguir para as experiências seguintes. No início do projecto não foi perceptível a existência das diversas dificuldades que acompanharam a experiência, e o seu principal objectivo não se conseguiu atingir.

Local

As experiências foram realizadas no Instituto de Fisiologia/Unidade de Fisiologia Clínica Translacional - Instituto de Medicina Molecular e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.



Figura 22: Instituto de Medicina Molecular (IMM) [41]

6.2. Materiais e Métodos

O indivíduo senta-se relaxadamente na cadeira destinada para prática de TMS. São colocados dois eléctrodos na mão direita do candidato, ligados ao aparelho de electromiografia (EMG), de modo a medir a diferença de potencial do músculo abdutor do 5º dedo (músculo ADM da mão direita). Ainda nesta fase de preparação, é colocada a touca *Starstim* com os dois eléctrodos (eléctrodos esponja *Starstim* de 25cm²) posicionados nas posições C3 e Fp2 e correspondendo ao ânodo e ao eléctrodo de retorno, respectivamente, ligados ao aparelho de estimulação *Neuroelectronics*.

O estimulador magnético (*Medtronic, MagPro*) é acoplado a uma bobina em forma de oito (*MagVenture, MCF-B65 Butterfly Coil*). A visualização da amplitude dos MEPs é feita no aparelho de EMG (*Medtronic*). Os valores das amplitudes dos MEPs referem-se à medida pico-

linha de base. Através da bobina, determina-se a região representacional do músculo ADM e de seguida estima-se o limiar de estimulação a aplicar de forma a obter respostas evocadas (MEPs) com uma amplitude de cerca de 1 mA. Com a posição da bobina e valor de estimulação definidas, inicia-se a aplicação da TMS, sendo registados os potenciais motores evocados (MEPs) referentes ao músculo ADM. Cada TMS refere-se ao registo de 60 estímulos traduzidos em 60 valores consecutivos de amplitudes de MEPs, adquiridos a uma frequência de 0.2 Hz.

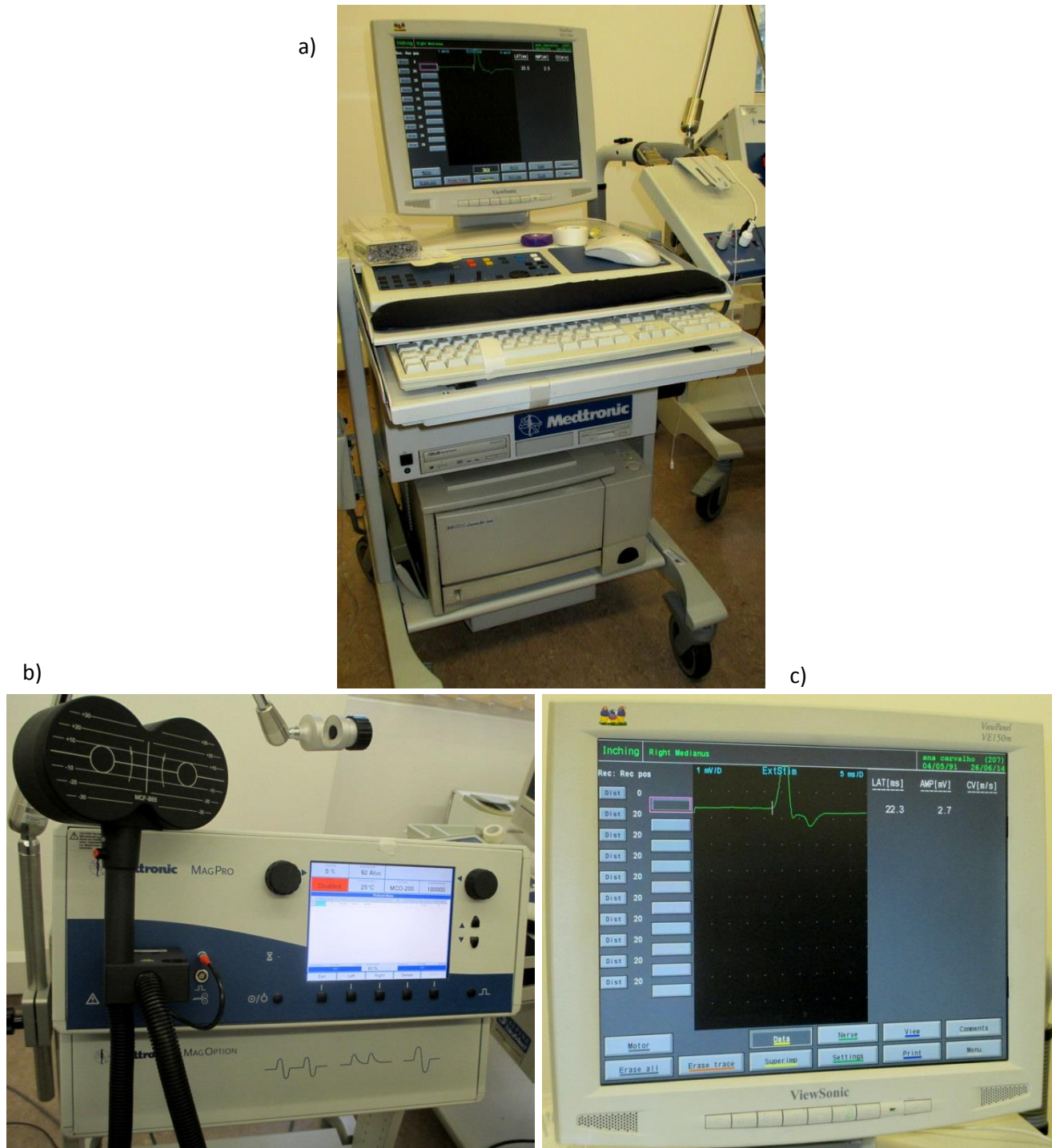


Figura 23: Imagens retiradas durante as sessões experimentais, apresentando o equipamento electrónico necessário para a experiência; (a) aparelho de electromiografia (*Medtronic*); (b) estimulador magnético (*Medtronic, MagPro*); (c) ecrã de visualização (*Medtronic, ViewSonic – ViewPanel VE150m*)

Protocolos de aquisição de dados

Para a execução da tDCS, é utilizado um *software* computacional intrínseco ao *Startim*, *NIC* (*Neuroelectrics Instrument Controller*) versão 1.2, no qual é programada a estimulação.



Figura 24: Apresentação do NIC, *software* associado ao *Startim* [33]

Foram estabelecidos dois protocolos no referido *software*, designados *Sham_Protocol* e *Nitsche_Protocol*. O primeiro protocolo só difere do segundo na activação da opção *sham*. Os eléctrodos utilizados na estimulação são definidos no programa, sendo o C3 definido para a aplicação de estimulação anódica e o Fp2 definido como o eléctrodo de retorno. O eléctrodo posicionado em C3 associa-se ao fio condutor 1 e o eléctrodo posicionado em Fp2 liga-se ao fio número 2. No item correspondente ao valor de intensidade de corrente definiu-se um valor de 1000 μ A, com uma percentagem de estimulação de 100%. A duração da estimulação é definida para 5 minutos, sendo que se estabelece uma duração de 30 segundos para a fase de *ramp up* e *ramp down*.



Figura 25: Janela pertencente ao *software* NIC, referente ao *Sham_protocol*.



Figura 26: Janela pertencente ao *software NIC*, referente ao *Nitsche_protocol*

Após seleccionado o protocolo, coloca-se o estimulador posicionado na região posterior da touca, ligando os fios condutores referentes a cada eléctrodo. É testada a impedância existente em cada eléctrodo, sendo que o aparecimento da cor verde nos locais dos eléctrodos visualizados no *software* indica a adequação dos valores das impedâncias para uma eficiente estimulação. De seguida, procede-se ao início da estimulação eléctrica.

Protocolos de estimulação

Foram estabelecidos dois protocolos uma vez que os dados recolhidos através do primeiro protocolo não foram satisfatórios.

O primeiro protocolo consiste numa fase de tDCS precedida por uma primeira fase de TMS e seguida por uma segunda fase de TMS. O ensaio demora aproximadamente 30 minutos, sendo que cada fase estimulatória, de origem magnética ou eléctrica, corresponde a 5 minutos.

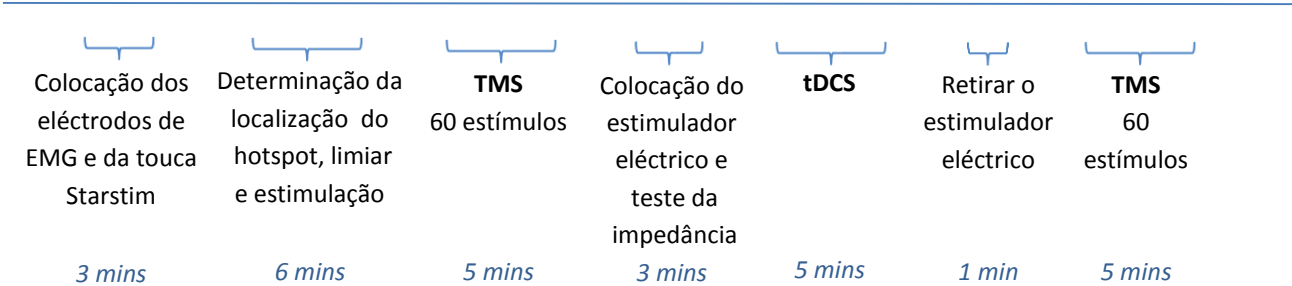
O segundo protocolo torna-se mais moroso, ocupando uma duração de aproximadamente 60 minutos. É composto por quatro séries independentes de TMS e duas fases de tDCS. De modo análogo, cada fase estimulatória tem a duração de 5 minutos.

Uma das diferenças deste segundo protocolo relativamente ao primeiro é que se experimenta o efeito placebo na aplicação da tDCS – *sham tDCS* – num momento anterior a uma estimulação eléctrica real. A razão da adição da fase SHAM na experiência deve-se principalmente ao facto de ter sido perceptível que ao longo da experiência o candidato aumenta o seu grau de relaxamento e os valores das amplitudes eléctricas registadas diminuem, de um modo geral, ao longo do tempo, factor exterior aos efeitos consequentes da tDCS. Outra característica que distingue os dois protocolos corresponde à existência de dois conjuntos de registo das

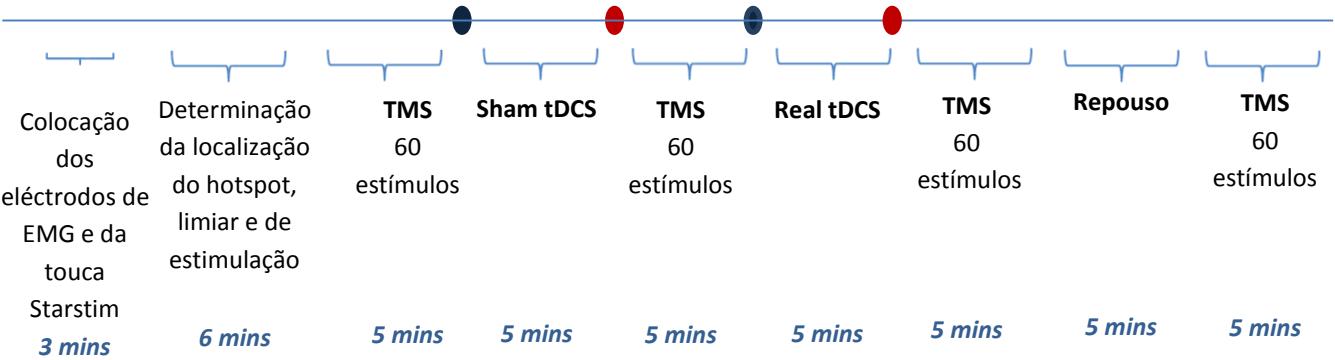
amplitudes dos MEPs através da TMS, após a fase de tDCS real, intercalados por uma distância temporal de 5 minutos. O duplo registo dos valores eléctricos dos 60 estímulos tem como finalidade analisar a duração dos efeitos pós-estimatórios da tDCS, comparando os valores estatísticos entre os dois grupos.

De seguida apresenta-se um esquema representativo de cada protocolo.

Protocolo 1



Protocolo 2



● Colocação do estimulador eléctrico e teste da impedância
3 mins

● Retirar o estimulador eléctrico
1 min

Candidatos

O primeiro protocolo foi experimentado em 13 sujeitos saudáveis (7 do sexo masculino e 6 do sexo feminino), de idade média de 25,9 anos. O protocolo 2 foi aplicado em 21 sujeitos igualmente saudáveis (9 do sexo masculino, 12 do sexo feminino), de idade média de 23,4 anos. À exceção de apenas um dos 34 candidatos que participaram na experiência, todos os sujeitos se apresentaram como indivíduos destros. Relativamente ao momento de cada sessão experimental, todos os candidatos participaram neste estudo entre as 9h e 12h. Todos eles foram informados, antes da experiência, acerca do objectivo do estudo e os procedimentos da mesma.

6.3. Resultados

Protocolo 1

Para cada indivíduo e em cada aquisição das amplitudes dos MEPs, foram calculadas as médias dos MEPs obtidos em cada minuto (12 MEPs), desvios-padrão e erros da média padrão. Numa segunda fase, recorreu-se à normalização dos valores através da média das amplitudes obtidas anteriormente à fase de estimulação eléctrica. Dos 13 candidatos, 7 participaram duas vezes na experiência. Deste modo, a análise de dados destes indivíduos incidiu sobre os dados da sessão experimental que mais se adequou ao esperado. Na tabela seguinte apresentam-se os dados de cada participante na experiência.

Nº Candidato	Nº Sessão	Tempo (minutos)				
		1	2	3	4	5
1	2	1,06	0,91	1,02	0,99	0,52
2	1	0,67	0,77	0,62	0,85	0,97
3	1	0,58	1,14	1,54	1,50	2,15
4	1	0,78	1,04	0,76	0,70	1,00
5	1	1,22	0,98	1,09	0,84	1,04
6	2	3,93	3,25	2,64	2,75	2,78
7	1	1,59	1,72	1,48	1,42	1,04
8	1	0,97	1,29	0,83	0,99	0,70
9	2	0,51	0,48	0,87	0,68	0,80
10	1	1,02	1,02	0,94	0,92	0,75
11	1	0,81	0,43	0,24	0,32	0,20
12	1	0,55	0,53	0,34	0,31	0,75
13	1	0,93	0,49	0,61	0,77	0,65
Média		1,13	1,08	1,00	1,00	1,03
Média do erro padrão		0,25	0,21	0,17	0,17	0,19

Tabela 11: Valores normalizados das amplitudes dos MEPs registados após final da estimulação relativos ao protocolo 1. A normalização foi feita segundo o valor médio das amplitudes registados como *baseline* para cada candidato.

A média dos valores segue a tendência que se apresenta de seguida.

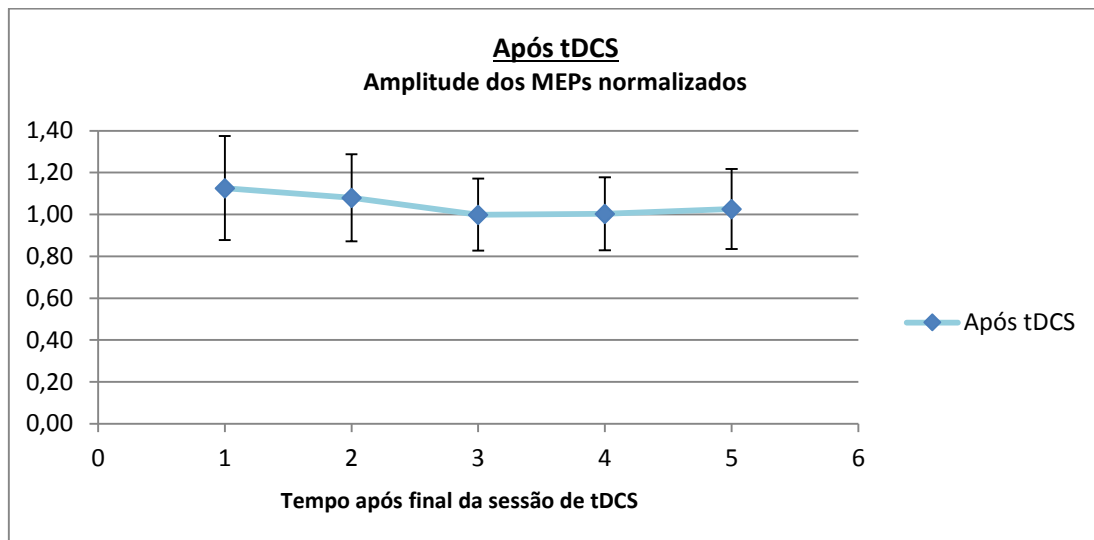


Gráfico 5: Representação da média dos valores normalizados ao longo dos 5 minutos após final da estimulação (retirados da *tabela 10*)

A diferença entre a amplitude do sinal eléctrico do primeiro e último minuto traduziu-se numa diminuição de aproximadamente 10,9%.

O gráfico seguinte (*Gráfico 6*) tem como finalidade apresentar, em simultâneo, os resultados provenientes dos 13 candidatos, evidenciando uma forte variabilidade de dados entre cada sujeito. [42]

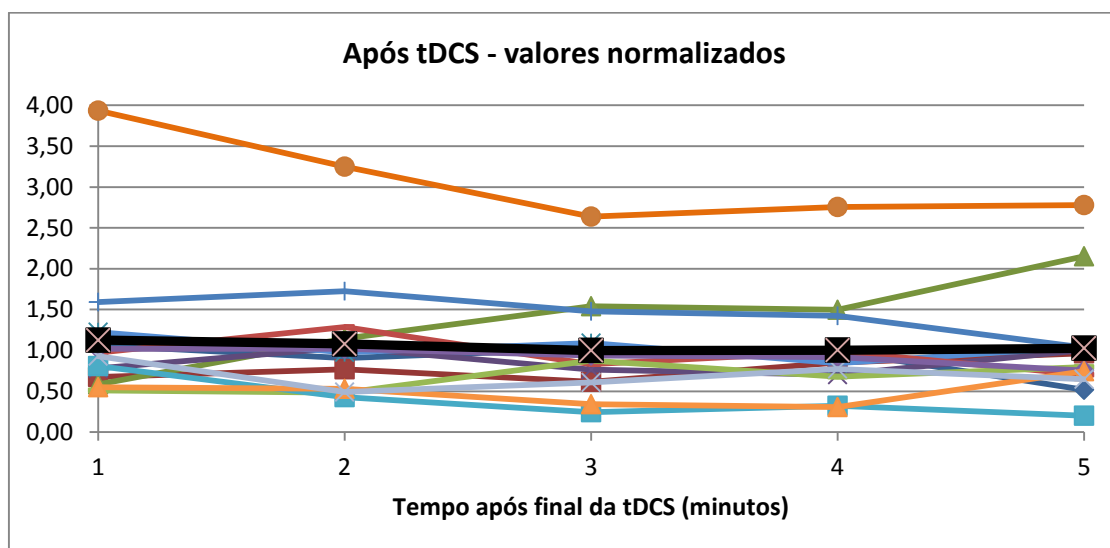


Gráfico 6: Representação dos valores normalizados ao longo dos 5 minutos após final da estimulação e provenientes de toda a amostra populacional – 13 candidatos.

Um teste estatístico foi aplicado através do *software R*, versão 3.0.2. Assumindo uma distribuição normal para a população, recorreu-se ao teste t para amostras emparelhadas, correspondendo aos valores registados antes e depois da estimulação. Os dois grupos de valores foram elaborados segundo a média de valores correspondentes aos 5 minutos de TMS antes (60 MEPs) e 1 min após o final da sessão de tDCS (60 MEPs).

Candidato	Antes	Depois
1	1.58	1.12
2	0.72	0.56
3	1.34	1.86
4	0.52	0.45
5	0.87	0.90
6	1.01	0.87
7	0.89	1.28
8	0.64	0.61
9	0.76	0.41
10	0.82	0.76
11	1.09	0.44
12	0.93	0.46
13	0.37	0.19
Média	0.89	0.76

Tabela 12: Relação entre a média dos valores constituintes da baseline e a média dos valores obtidos após final de estimulação, referente a cada candidato

A hipótese nula e alternativa encontram-se definidas abaixo, consistindo num teste unilateral à esquerda de nível de significância $\alpha = 0.05$. Mais especificamente, a hipótese nula (H_0) define que a diferença das médias μ_D ($Valores_{antes} - Valores_{depois}$) é igual ou maior do que zero, sendo que a hipótese alternativa (H_1) estabelece que μ_D é inferior do que zero (e deste modo, se aprovada, comprova uma subida estatisticamente significativa dos valores registados após estimulação).

$$H_0: \mu_D \geq 0$$

$$H_1: \mu_D < 0$$

O resultado da aplicação do teste paramétrico apresenta-se de seguida.

Paired t-test

```
data: antes and depois
t = 1.3823, df = 12, p-value = 0.904
alternative hypothesis: true difference in means is less than 0
95 percent confidence interval:
 -Inf 0.2870501
sample estimates:
mean of the differences
0.1253846
```

Como o valor para p é maior do que 0.05, o valor correspondente ao nível de significância α , não se pode rejeitar a hipótese nula H_0 . Conclui-se que a aplicação da tDCS não resultou num aumento da amplitude dos MEPs.

Protocolo 2

Analogamente ao que foi feito na análise dos dados do primeiro protocolo, obteve-se para cada candidato os valores das amplitudes dos MEPs. Tal como foi referido, neste protocolo estabeleceu-se uma parte inicial de estimulação fictícia, *sham tDCS*, para posterior aplicação de uma estimulação verdadeira. Assim, foram adquiridos quatro conjuntos de 60 valores: período antes e após a estimulação fictícia, seguido da aquisição de valores após a estimulação activa. Os valores referentes ao momento pós-estimulação verdadeira encontram-se divididos em dois conjuntos, obtidos aproximadamente 1 minuto e 11 minutos após final da sessão de tDCS, respectivamente. Os valores foram normalizados através da média do segundo grupo de aquisição.

Nº Candidato	Tempo				
	1	2	3	4	5
1	1,01	0,88	1,00	0,68	0,56
2	1,41	1,13	1,48	1,56	1,65
3	1,38	0,77	0,63	0,49	0,70
4	0,74	0,94	0,74	0,69	0,64
5	0,84	1,14	0,87	0,97	1,23
6	1,46	1,44	1,04	1,21	1,08
7	0,69	0,77	0,49	1,01	1,03
8	1,48	1,13	1,34	0,89	1,33
9	1,05	0,83	1,56	0,91	0,86
10	1,34	1,06	1,17	0,94	1,16
11	0,92	0,71	1,63	1,16	0,73
12	1,25	1,21	1,14	1,40	1,00
13	2,19	1,72	2,09	1,90	1,89
14	1,13	1,23	0,95	0,76	0,56
15	0,94	1,06	0,84	0,90	0,75
16	1,33	0,75	0,51	0,67	0,50
17	1,77	0,89	0,77	0,77	0,93
18	1,51	2,13	1,85	2,12	1,87
19	0,44	0,75	0,91	0,82	0,77
20	1,24	2,49	2,37	1,51	1,72
21	0,94	1,05	1,16	0,89	1,40
Média	1,19	1,15	1,17	1,06	1,06
Média do erro padrão	0,09	0,07	0,09	0,08	0,07

Tabela 13: Valores normalizados das amplitudes dos MEPs registados após final da estimulação relativos ao protocolo 2. A normalização foi feita segundo o valor médio das amplitudes registados como *baseline* para cada candidato.

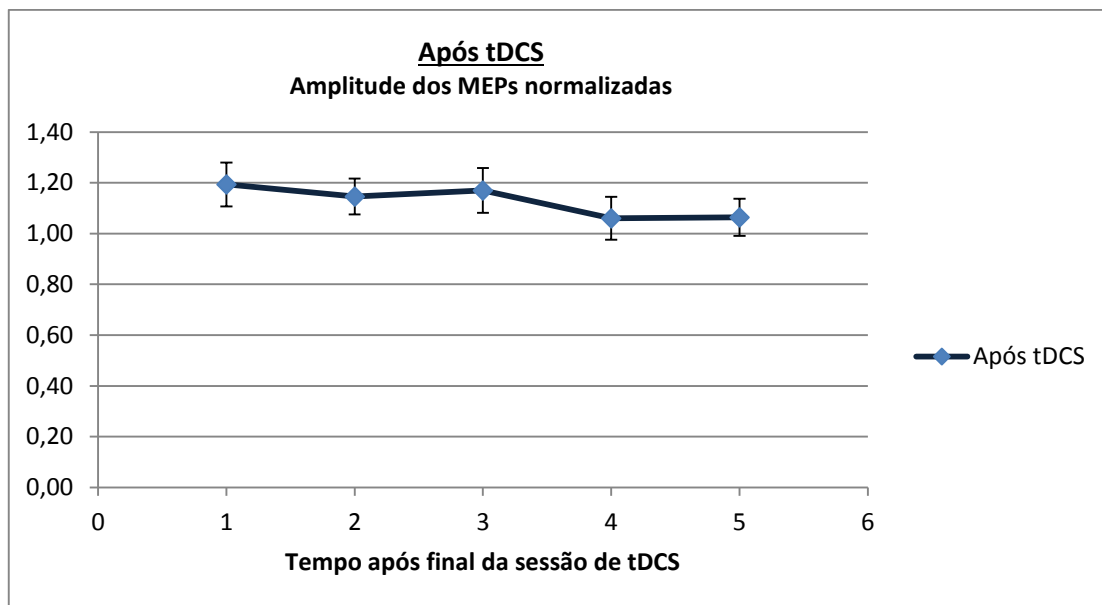


Gráfico 7: Representação da média dos valores normalizados ao longo dos 5 minutos após final da estimulação (retirados da tabela 12)

Tomando em consideração o primeiro e quinto minuto após o final da estimulação, mediu-se uma diminuição de aproximadamente 8,8%, entre os mesmos valores.

De modo análogo ao gráfico 6, o gráfico que de seguida se apresenta traduz a forte variabilidade de dados obtidos a partir de cada candidato ^[42], expondo as amplitudes normalizadas dos MEPs provenientes dos 21 sujeitos.

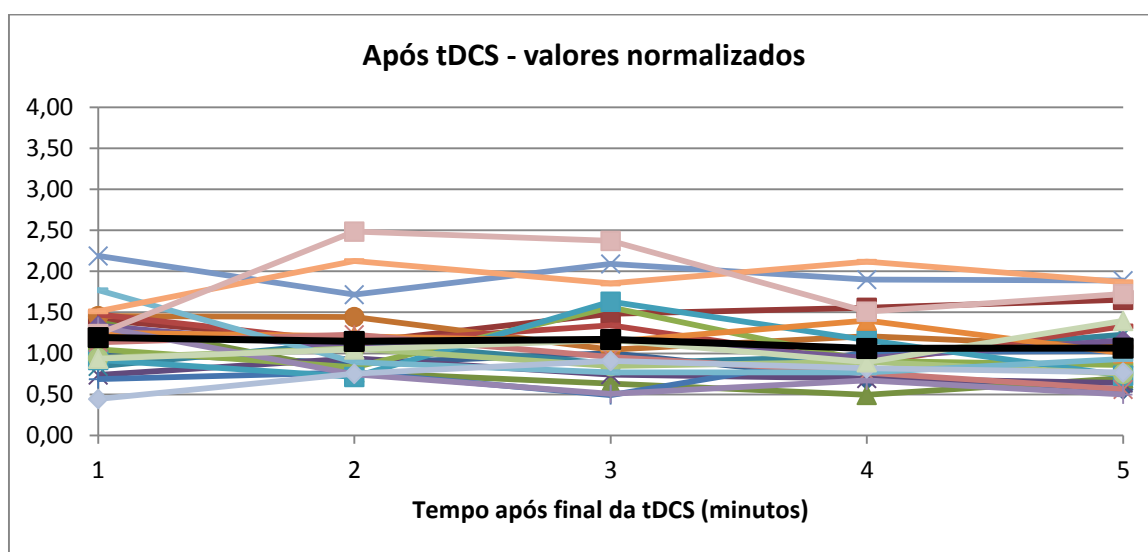


Gráfico 8: Representação dos valores normalizados ao longo dos 5 minutos após final da estimulação e provenientes de toda a amostra populacional – 21 candidatos.

Para este protocolo foi calculada a ANOVA de medidas repetidas ^{[43], [44]}, tomando como variável independente o tempo e variável dependente a amplitude dos MEPs. Relativamente aos dados utilizados no teste paramétrico, foram considerados apenas os três últimos conjuntos de valores: etapa basal, 1 minuto e 11 minutos após final da sessão de tDCS; o primeiro conjunto de valores foi desprezado pelo facto de apresentar, na maioria dos casos, maior instabilidade.

Considerando as hipóteses nula (H_0) e hipótese alternativa (H_1):

$$H_0: \mu_{basal} = \mu_{1min} = \mu_{11mins}$$

H_1 : Pelo menos duas das três médias são significativamente diferentes

Tal como na situação do protocolo 1, o teste estatístico foi calculado através do *software R*, versão 3.0.2. O resultado do teste apresenta-se de seguida.

Analysis of Variance Table

Response: meps

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
as.factor(sujeitos)	20	7.4494	0.37247	6.5819	2.353e-07 ***
as.factor(tempo)	2	0.0531	0.02653	0.4688	0.6292
Residuals	40	2.2636	0.05659		

Dado que o valor F corresponde a 0.469, não se torna possível rejeitar a hipótese nula, sendo F inferior ao nível de significância de 0.05. Conclui-se que, também neste protocolo, a aplicação da tDCS não resultou num aumento da amplitude dos MEPs.

6.4. Discussão

Os dados obtidos em ambos os protocolos foram muito variáveis de indivíduo para indivíduo, constatando-se uma forte variabilidade de dados entre cada candidato. Em comparação com o estudo em que este protocolo se baseou, os valores registados em cada experiência, de um modo geral, foram mais baixos ao longo de todo o ensaio. Um facto importante que pode explicar a inferioridade dos valores consiste na forma de medição da amplitude do sinal. No protocolo de *Nitsche*, esta medida foi estabelecida pico a pico, sendo que, por defeito, o equipamento por nós utilizado calculou as amplitudes segundo as referências pico-linha de base. Esta característica de medida foi detectada num período em que já se teriam registado os valores provenientes de mais de metade dos candidatos dos protocolos 1 e 2, sendo que se decidiu não alterar o modo como os valores estariam a ser calculados: a possível mudança aumentaria a variabilidade dos dados. Outro factor que difere do protocolo apresentado pelo *Nitsche* recai sobre a localização do eléctrodo de estimulação. No protocolo descrito no artigo de 2000 ^[38], o posicionamento do ânodo correspondeu ao *hotspot* da zona representacional do músculo ADM da mão direita, estabelecido anteriormente à estimulação. De forma ligeiramente distinta, nos dois protocolos desenvolvidos no presente estudo, o posicionamento do eléctrodo de estimulação incidiu sobre a posição C3 do sistema internacional da EEG, constituindo um local fixo para todos os candidatos.

Com o decorrer das experiências, tornou-se detectável a quase aleatoriedade dos dados adquiridos. A aplicação da tDCS com as características propostas, duração e intensidade, não se traduziu numa tendência evidente quanto ao aumento dos valores iniciais dos MEPs após a estimulação. Este facto pode-se dever a inúmeros causas sendo que, tanto para o candidato como para quem prepara a experiência, não são possíveis de controlar, na sua maioria.

- Em primeiro lugar, o **estado de relaxamento** do sujeito a avaliar. A tensão muscular aparente de cada indivíduo pode ser detectada facilmente por quem lida frequentemente com avaliações deste ramo, como o caso do Professor responsável pela aplicação da TMS. Mesmo este pedindo que o candidato se descontraia, não é fácil que haja esse total relaxamento, até porque na sua maioria, seria a primeira vez que o sujeito se iria submeter a testes desta área. O receio de que haja dor e do desconhecimento da sensação fazia com que fosse difícil que o candidato, pelo menos na sua primeira sessão, se descontraísse e se mantivesse durante aproximadamente uma hora relaxado.
- O **posicionamento do eléctrodo de estimulação**, por corresponder à localização C3 e não ao hotspot do músculo ADM, pode contribuir para uma maior variabilidade dos resultados. A touca do Starstim que identifica e fixa a posição do eléctrodo em C3 tem um tamanho único e, dependendo da dimensão da caixa craniana de cada indivíduo, posiciona o eléctrodo na mesma região mas não de uma forma precisa, sendo outro aspecto variável entre cada candidato.
- Alguns factores de confundimento na eficácia do protocolo foram reconhecidos em alguns estudos, tais como a **cafeína** e **nicotina**. Deste modo, mas não desde o início das

sessões experimentais, foi pedido aos candidatos a não ingestão de café e tabaco antes da experiência. Sem saber a que profundidade estas substâncias podem actuar no resultado da estimulação eléctrica, não é fácil estudar se apenas a abstinência durante algumas horas pode intervir nos mesmos resultados.

- Os **géis do cabelo** e os tipos de **shampoo** utilizados foram também factores mencionados em palestras sobre tDCS como sendo agentes influenciadores da impedância registada.
- O **valor de limiar** estabelecido para cada sujeito pode ser considerado como um factor limitante no sucesso experimental. Isto é, valores de limiar demasiado elevados dificultam a obtenção de MEPs a rondar diferenças de potencial de 1mV.

Por outro lado, na aquisição de dados para o protocolo 2, foram excluídos, para a análise dos dados, os resultados provenientes de um candidato em que o seu valor de limiar foi demasiado baixo (58%), considerando-o um outlier. Os valores basais foram satisfatórios (0.70 mV), mas os valores desceram abruptamente com o decorrer da experiência, atingindo-se a média de 0.20 mV para o terceiro conjunto de valores registados, que ainda baixou no último conjunto de amplitudes. Neste caso não se conseguiu alcançar intensidades de MEPs da ordem de 1mV em nenhuma altura da experiência. Crê-se haver uma relação entre a facilidade de obtenção de respostas de 1mV e a eficácia da estimulação eléctrica referida. Por outro lado, verificou-se que quando o valor da intensidade de estimulação, próximo do valor de limiar, equivale aproximadamente a 100% e as amplitudes de resposta se mantêm abaixo de 0.5 mA, é muito pouco provável que os valores eléctricos registados aumentem até 1mA.

Relativamente ao primeiro protocolo, embora as médias resultantes das duas amostras (*tabela 11*) já indicariam que os valores após estimulação foram mais baixos do que valores basais registados, serviu o *teste t* para provar que não se poderia considerar rejeitada a hipótese nula.

Tal como aconteceu na aplicação do *teste t* no primeiro protocolo, o desenvolvimento da *ANOVA de medidas repetidas* não permitiu rejeitar a hipótese nula, no caso do segundo protocolo.

6.5. Trabalho Futuro

A exploração da parte experimental do projecto foi limitada pelo tempo disponível, pelo que para haver sessão experimental seria sempre necessário a presença de candidatos e a presença de pelo menos um especialista na monitorização do equipamento responsável pela estimulação magnética. A aquisição de mais dados consequentes de um aumento da amostra populacional para 50 indivíduos aumentaria a fidelidade do estudo, sendo que os artigos publicados mais recentemente nesta área se baseiam num grupo de candidatos desta grandeza. O aumento da intensidade da corrente aplicada e da duração de estimulação são outros factores que poderiam ser elevados, segundo os mesmos artigos. A disponibilidade dos mesmos candidatos para cada condição de estimulação permitiria um estudo comparativo dos efeitos da tDCS em cada indivíduo, sendo importante que os diferentes protocolos fossem seguidos pelos mesmos candidatos. Relativamente a procedimentos mais específicos, a colocação do eléctrodo de estimulação no *hotspot* do músculo ADM seria uma alternativa mais apropriada à localização deste eléctrodo na posição C3.

Capítulo 7

7. Conclusão

A neurociência constitui uma área interdisciplinar que compreende ramos da biologia, medicina e engenharia, entre outros. O presente trabalho teve como principal objectivo o estudo de uma técnica não invasiva de neuromodulação, através de modificações da excitabilidade cortical. Procedeu-se a um estudo experimental cujos protocolos foram seguidos, na sua grande parte, de acordo com uma investigação publicada no ano de 2000, sendo que a demonstração da possibilidade de modular de forma não invasiva a excitabilidade cortical, através de pequenas correntes eléctricas aplicadas sobre o escalpe, constituiu o objectivo desse artigo. O efeito da tDCS, a técnica referida anteriormente, é analisado através uma outra técnica mais antiga de neuroestimulação, a TMS. Por este motivo, este trabalho permitiu o estudo de duas técnicas não invasivas de estimulação do córtex cerebral, apresentadas nos capítulos III e IV, a TMS e a tDCS, respectivamente. A introdução dos princípios básicos do sistema nervoso foi desenvolvida no capítulo I, através da abordagem das divisões do sistema nervoso, do conceito de neurónio e potencial de acção. O segundo capítulo foi inserido no trabalho para apresentação dos conceitos físicos fundamentais para a compreensão do mecanismo de funcionamento das tuas técnicas mencionadas anteriormente. O capítulo V apresentou a construção de três modelos esféricos que traduzem diferentes possíveis montagens dos eléctrodos para a prática da tDCS e o sexto capítulo expôs o estudo experimental que utiliza a TMS e a tDCS. O capítulo VI constitui o resumo da maior parte da dedicação e trabalho que tive no desenvolvimento do presente projecto e, consequentemente, aquela que mais gostei de realizar. Foi importante perceber que estudos experimentais são normalmente acompanhados por factores exteriores não ponderados aquando o desenvolvimento dos protocolos experimentais, uma aprendizagem fundamental para futuros projectos de investigação.

A conclusão deste projecto levou-me a defender que a tDCS constitui um método promissor na área de neuromodulação como tratamento clínico, sendo indolor e de fácil aplicação para quem é estimulado. Para a obtenção de resultados mais positivos e estatisticamente significativos em investigações experimentais relacionadas com a que aqui se apresenta, compreendo que um estudo mais profundo, quer da TMS como da tDCS, seja um passo importante para o sucesso dos resultados. Concordo também que deverá haver uma relação mais fundamentada entre os três modelos construídos no *software COMSOL Multiphysics* e os efeitos da estimulação eléctrica estudada na parte experimental. Isto é, relacionar mais especificamente o campo eléctrico e densidade de corrente, calculados no referido programa, com os efeitos registados após estimulação anódica. Seria muito interessante, por ventura, pôr em prática o plano inicial do projecto, registando dados provenientes das três montagens descritas nas simulações numéricas: após melhores resultados do modelo 1, aplicar o protocolo experimental segundo uma montagem bipolar de eléctrodos menores e, numa terceira etapa, analisar as diferenças de uma montagem de múltiplos eléctrodos.

Para terminar, para além de ter aprendido os passos necessários num projecto de investigação, este trabalho permitiu-me perceber que o âmbito das neurociências constitui, para mim, uma área de interesse de investigação, balançando de forma muito positiva a conclusão da minha tese de mestrado.

Referências

- [1] R. Seeley, R., D. Stephenst, T., & Philip Tate. (Sixth Edition, 2004). *Anatomy and Physiology*. The McGraw-Hill Companies.
- [2] *Neurobioquímica - CEREBRO*. Obtido em Setembro de 2014, de <http://www.javeriana.edu.co>
- [3] *Doenças Neurodegenerativas*. Obtido em Outubro de 2014, de http://pt-br.infomedica.wikia.com/wiki/Doen%C3%A7as_Neurodegenerativas
- [4] *Funções Superiores do Córtex Cerebral: Sistema Nervoso*. Obtido em Setembro de 2014, de Web site do Sistema Nervoso: <http://www.sistemanervoso.com>
- [5] *Neurons*. Obtido em Outubro de 2014, de The Brain Bank: <http://thebrainbank.org.uk>
- [6] *Storify*. Obtido em Setembro de 2014, de <https://storify.com/ckim15/g-heroin>
- [7] Plonsey, R., & Barr, R. C. (third edition). *Bioelectricity: A Quantitative Approach*. Durham, North Carolina USA: Springer.
- [8] Roque, A. Células com Extensão Espacial: O Modelo do Cabo . Introdução à Neurociência Computacional (aula 7).
- [9] Malmivuo, J., & Plonsey, R. (1995). *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. Oxford University Press.
- [10] Wanchai. (2012). *10/20 System Positioning Manual*. Hong Kong : Trans Cranial Technologies ldt.
- [11] UFBA, I. d. *O Campo Eléctrico*. Obtido em Setembro de 2014, de http://www.fis.ufba.br/~ossamu/fis3/textos/Campo_Eletrico.pdf
- [12] Serway, R. A., & Jewett, a. J. *Physics for Scientists and Engineers*. Ninth Edition.
- [13] Silva, S. (2009). *Estimulação Magnética Transcraniana: Estudo da localização das Populações Celulares Estimuladas num Modelo Heterogéneo Realista do Córtex Cerebral*. Faculdade de Ciências - Universidade de Lisboa: Doutoramento em Engenharia Biomédica e Biofísica.
- [14] Ulaby, F. T. (2007). Electrostática. In *Electromagnetismo para Engenheiros* (pp. 104-108). Bookman Companhia Editora Ltda.
- [15] Ruohonen, J. (1998). *Transcranial Magnetic Stimulation: Modelling and New Techniques* . Finlândia.

- [16] Rossi, S., Hallet, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & Group, a. T. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 2008-2039.
- [17] Felgueiras, P. (2006). *A Excitabilidade da Matéria Branca na Estimulação Magnética Transcraniana: Um estudo de simulação*.
- [18] Wikipedia: *Transcranial Magnetic Stimulation*. Obtido em Setembro de 2014, de http://en.wikipedia.org/wiki/Transcranial_magnetic_stimulation
- [19] *MagVenture*. Obtido em Setembro de 2014, de <http://www.magventure.com/>
- [20] *tDCS - Soterix Medical*. Obtido em Setembro de 2014, de Web site de Soterix Medical: <http://soterixmedical.com/>
- [21] Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., Berpohl, F., Antal, A., Feredoes, E., et al. (2005). Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res*, 23-30.
- [22] Boggio, P. S., Ferrucci, R., Rigonatti, S. P., Cobre, P., Nitsche, M., Pascual-Leone, A., et al. (2006). Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease . *Journal of Neurological Sciences* , 31-38.
- [23] Brunoni, A. R., A.Nitsche, M., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., et al. (2012). Clinical Research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimulation*, 175-195.
- [24] Been, G., Ngo, T. T., Miller, S. M., & Fitzgerald, a. P. (2007). The use of tDCS and CVS as methods of non-invasive brain stimulation. *ScienceDirect*, 346-361.
- [25] Gandiga, P. C., Hummel, F. C., & Cohen, a. L. (2006). Transcranial DC Stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation . *Clinical Neurophysiology* , 845-850.
- [26] López-Alonso, V., Cheeran, B., Río-Rodríguez, D., & Fernández-del-Olmo, a. M. (2014). Inter-individual Variability in Response to Non-invasive Brain Stimulation Paradigms . *Brain Stimulation* , 372-380.
- [27] Nitsche, M. A., L.Niehaus, Hoffmann, K., Hengst, S., Liebetanz, D., Paulus, W., et al. (2004). MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clinical Neurophysiology* , 2419-2423.
- [28] A.Nitsche, M., Cohen, L. G., M.Wassermann, E., Priori, A., Lang, N., Antal, A., et al. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008 . *Brain Stimulation* , 206-223.

- [29] Miranda, P. C., Mekonnen, A., Salvador, R., & Ruffini, G. (2013). The electric field in the cortex during transcranial current stimulation . *NeuroImage*, 48-58.
- [30] Priori, A. (2003). Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability . *Clinical Neurophysiology*, 589-595.
- [31] Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients . *Brain Research Bulletin*, 208-214.
- [32] Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Letters to the editor. *Clinical Neurophysiology*, 2220-2222.
- [33] *Introdução ao Método dos Elementos Finitos*. (Julho de 1998). Obtido em Setembro de 2014, de Web Site de Faculdade de Engenharia Mecânica: <http://www.fem.unicamp.br/>
- [34] Chapra, S. C., & P.Canale, R. (2010, Sixth Edition). *Numerical Methods for Engineers*. The McGraw-Hill Companies.
- [35] *COMSOL Multiphysics User's Guide*. (Maio de 2012). COMSOL 4.3.
- [36] Salvador, R. , Modeling the E-field induced in tDCS. Lisboa.
- [37] Miranda, P. C., Hallet, M., & Basser, a. P. (2003). The Electric Field Induced in the Brain by Magnetic Stimulation: A 3-D Finite Element Analysis of the Effect of Tissue Heterogeneity and Anisotropy . *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* , 1074-1085, VOL.50, NO.9.
- [38] Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *Journal of Physiology*, 633-639
- [39] Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 1899-1901.
- [40] *Startim da Neuroelectronics*. Obtido em Julho de 2014, de Web site de Neuroelectronics: <http://neuroelectronics.com>
- [41] *Bio-empresas*. Obtido em Setembro de 2014, de IMM: <http://bioempresas.wikispaces.com/IMM>
- [42] Wiethoff, S., Hamada, M., & Rothwell, J. C. (2014). Variability in Response to Transcranial Direct Current Stimulation. *Brain Stimulation*, 468-475.
- [43] *Repeated Measures ANOVA: Laerd Statistics*. Obtido em Agosto de 2014, de Web site de Laerd Statistics: <https://statistics.laerd.com>

- [44] Silva, S. A. (2009). *Análise de experimento com medidas repetidas: Uma aplicação no efeito da ingestão do café no controlo do peso*. Obtido em Outubro de 2014, de <http://pt.slideshare.net/Silvaas3/anlise-de-experimento-com-medidas-repetidas>