



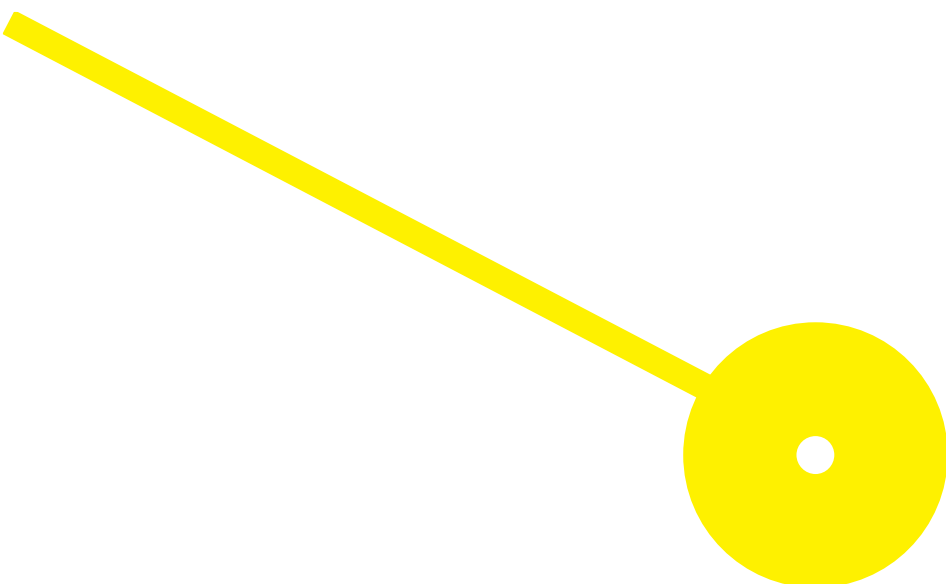
MESTRADO

EM TERAPIA OCUPACIONAL - REABILITAÇÃO FÍSICA

Comparação de Protocolos de *dual-tDCS* no Córtex Motor para Reabilitação do Acidente Vascular Encefálico: um Estudo de Modelos Computacionais.

Cristiana Vanessa Fernandes de Sá

12/2020





**ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE**

**Comparação de Protocolos de dual-tDCS no Córtex Motor para Reabilitação do Acidente
Vascular Encefálico: um Estudo de Modelos Computacionais**

Autor

Cristiana Vanessa Fernandes de Sá

Orientadores

Prof. Carlos Campos, ESS|P.PORTO

Prof. Doutora Helena Sousa, ESS|P.PORTO

Prof. Doutor Nuno Rocha, ESS|P.PORTO

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Terapia Ocupacional – Área de Reabilitação Física, pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.

Resumo

Este estudo pretende comparar os vários protocolos de dual-tDCS no córtex motor para a reabilitação do AVE, através da implementação de modelos computacionais, visando provar e aprimorar a eficácia deste tipo de estimulação.

De forma a verificar a eficácia dos 11 protocolos selecionados, os mesmos foram submetidos a um *software* de simulação individualizada – simNIBS. Os efeitos da dual-tDCS foram avaliados através dos valores médios do campo elétrico (*normE*) e dos valores do percentil 95, 99 e 99,9 do campo elétrico (V/m.), no córtex motor.

Através dos resultados de *normE* obtidos, foi possível observar que a aplicação da dual-tDCS no córtex motor pode realmente ser eficaz na reabilitação do membro superior e inferior. Em relação à corrente de estimulação medida no córtex motor referente ao membro superior, os valores dos modelos simulados variaram entre 0.092 e 0.328 V/m no M1 esquerdo e entre -0.355 e -0.115 V/m no M1 direito. Dos protocolos simulados, 3 dos mesmos demonstraram eficácia na estimulação, com valores de corrente média de 0.328 V/m, 0.194 V/m e 0.177 V/m. Relativamente à corrente de estimulação medida na representação motora cortical do membro inferior, os valores dos modelos simulados variaram entre 0.119 e 0.243 V/m no M1 esquerdo e entre -0.226 e -0.110 V/m no M1 direito. Dos protocolos simulados, 3 dos mesmos demonstraram eficácia na estimulação, com valores de corrente média de 0.243 V/m, 0.178 V/m e 0.153 V/m. Quando observados os valores da focalidade, foi verificado que os estudos mais focais não são os mesmos que os estudos considerados eficazes.

Com o presente estudo, é possível concluir que existem protocolos de dual-tDCS capazes de estimular eficazmente o córtex motor primário, modulando a sua excitabilidade cortical. Isto sugere que este procedimento poderá ser utilizado como ferramenta clínica para sujeitos que se encontrem em processo de reabilitação pós-AVE.

Palavras-chave: dual-tDCS, Reabilitação, Acidente Vascular Encefálico (AVE), Modelos Computacionais, simNIBS.

Abstract

This study aims to compare the various protocols of dual-tDCS in the motor cortex for the rehabilitation of stroke, through the implementation of computational models, aiming to prove and improve the effectiveness of this type of stimulation.

In order to verify the effectiveness of the 11 selected protocols, they were submitted to an individual simulation software – simNIBS. The effects of dual-tDCS were evaluated through the mean values of the electric field (normE) and the values of the percentiles 95, 99 and 99.9 of the electric field (V / m.), In the motor cortex. Kang et al.⁽⁶³⁾

Through the normE results obtained, it was observed that the application of dual-tDCS in the motor cortex can really be effective in the rehabilitation of the upper and lower limbs. In relation to the stimulation current measured in the upper limb motor cortex, the values of the simulated models varied between 0.092 and 0.328 V / m in the left M1 and between -0.355 and -0.115 V / m in the right M1. Of the simulated protocols, three of them showed efficacy in stimulation, with average current values of 0.328 V / m, 0.194 V / m and 0.177 V / m. Regarding the stimulation current measured in cortical motor representations of the lower limb, the values of the simulated models varied between 0.119 and 0.243 V / m in the left M1 and between -0.226 and -0.110 V / m in the right M1. Of the simulated protocols, three of them showed efficacy in stimulation, with average current values of 0.243 V / m, 0.178 V / m and 0.153 V / m. When the focus values were observed, it was found that the most focal studies are not the same as those considered effective.

With the present study, it is possible to conclude that there are dual-tDCS protocols capable of effectively stimulating the primary motor cortex, modulating its cortical excitability. This suggests that this procedure could be used as a clinical tool for subjects who are in the process of post-stroke rehabilitation.

Keywords: dual-tDCS, Rehabilitation, Stroke, Computational Models, simNIBS.

Lista de Siglas

AVE – Acidente Vascular Encefálico

NIBS – Estimulação Cerebral Não Invasiva (*Non-invasive Brain Stimulation*)

TMS – Estimulação Magnética Transcraniana (Transcranian Magnetic Stimulation)

tDCS – Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (Transcranian Direct-Current Stimulation)

uni-tDCS – Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua Unilateral

dual-tDCS – Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua Bilateral

ROI – Raio de Região de Interesse

RM – Ressonância Magnética

Índice

1. Introdução.....	6
1.1. AVE e as suas consequências funcionais	6
1.2. Estimulação Cerebral Não-Invasiva (NIBS).....	7
1.3. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (tDCS).....	7
1.4. Modelos Computacionais	9
2. Métodos.....	10
2.2. Extração das Medidas de Interesse	16
2.3. Extração de Resultados	17
3. Resultados.....	18
3.1. Modelos de Simulação SimNIBS/Gmsh.....	18
3.2. Valores Extraídos do software MATLAB: <i>normE</i> e valores do percentil 95, 99 e 99,9 do campo elétrico	20
4. Discussão	22
5. Conclusão	27
6. Referências Bibliográficas.....	29

Índice de Tabelas

Tabela 1. Protocolos de dual-tDCS, focados no córtex motor.	12
Tabela 2. Valores da <i>normE</i> (em V/m) no córtex motor (M1) direito e esquerdo, de acordo com o protocolo simulados.	20
Tabela 3. Valores do percentil 95, 99 e 99,9 do campo elétrico (em V/m), facultando assim informação sobre a dispersão da corrente elétrica e a focalidade desse campo elétrico em 50 e 75 % para o valor de pico do campo, estipulado como o percentil.....	21

Índice de Figuras

Figura 1. <i>Software</i> simNIBS. Demonstração de uma das fases da preparação da simulação dual-tDCS...	11
Figura 2: A, B e C – Imagens de vários cortes cerebrais (A- Corte Coronal; B-Corte Sagital; C- Corte Transverso) retiradas do software NeuroSynth, ilustrando o processo de obtenção das coordenadas MNI da região motora primária do membro superior.....	16
Figura 3: A, B e C – Imagens de vários cortes cerebrais (A- Corte Coronal; B-Corte Sagital; C- Corte Transverso) retiradas do software NeuroSynth, ilustrando o processo de obtenção das coordenadas MNI da região motora primária do membro inferior.....	17
Figura 4. Modelos de Simulação simNIBS/Gmsh dos estudos Flemig et al. (2017), Del Felice, A. Et al. (2016), Kiggel et al. (2013) e Goodwill et al. (2013).....	18
Figura 5. Modelo de Simulação simNIBS/Gmsh do estudo Fusco et al. (2013).....	18
Figura 6. Modelo de Simulação simNIBS/Gmsh do estudo Kang et al. (2011).....	19
Figura 7. Modelo de Simulação simNIBS/Gmsh do estudo Karok et al. (2013).....	19
Figura 8. Modelo de Simulação simNIBS/Gmsh do estudo Naros, G. et al. (2016).....	19
Figura 9. Modelo de Simulação simNIBS/Gmsh do estudo Oshea et al. (2014).....	19
Figura 10. Modelo de Simulação simNIBS/Gmsh do estudo Prichard et al. (2014).....	19
Figura 11. Modelo de Simulação simNIBS/Gmsh do estudo Vines et al. (2008).....	19

1. Introdução

1.1. AVE e as suas consequências funcionais

O Acidente Vascular Encefálico (AVE) é definido como uma síndrome clínica de origem vascular, caracterizada por desenvolver sinais súbitos de perturbação local ou global das funções cerebrais⁽¹⁻⁵⁾. Essa perda repentina é causada por uma interrupção do fluxo sanguíneo no encéfalo, podendo a mesma ser designada por isquémica ou hemorrágica.

O AVE isquémico é o tipo mais comum, afetando cerca de 80% da população em causa, e caracteriza-se pelo bloqueio do fluxo sanguíneo, privando a chegada do oxigénio e outros nutrientes essenciais ao encéfalo. O AVE hemorrágico caracteriza-se pelo rompimento do vaso sanguíneo, resultando em derrame no interior do encéfalo^(1,2,4).

Por ser uma condição neurológica devastadora, o AVE é uma das principais causas a nível mundial de morbilidade e mortalidade em adultos e a principal causa de incapacidade a longo-prazo, sendo que aproximadamente um terço dos sobreviventes apresentam, posteriormente, uma incapacidade permanente⁽⁶⁻¹⁵⁾. A sua incidência é de 1 a 2 em 1000 indivíduos por ano, sendo que mais de metade ocorrem em idades superiores aos 75 anos⁽¹⁵⁻¹⁹⁾.

Para um correto diagnóstico neurológico de AVE, um dos primeiros procedimentos a serem realizados é a localização da lesão⁽²⁰⁾. Do ponto de vista clínico segue-se a inspeção de défices resultantes da lesão neurológica, que podem incluir alterações ao nível das funções sensoriais, motoras, cognitivas, perçetivas e da linguagem^(1,5,15). Para os mesmos serem considerados défices neurológicos provenientes de um AVE, devem persistir durante pelo menos 24 horas após o acidente^(1,2).

As principais consequências funcionais após um AVE são os défices de movimento dos membros^(11, 12); a dificuldade em realizar a marcha^(11, 12) e as transferências; a dificuldade em comunicar; as alterações do controlo postural^(21, 22); e os défices de equilíbrio^(11, 12), que dependem da integração da visão, do sistema vestibular e sistema periférico, dos comandos centrais e das respostas neuromusculares^(5, 23, 24).

Relativamente às lesões específicas do córtex motor, serão de esperar lesões nos *inputs* sensoriais, que afetam conseqüentemente as respostas motoras, alterações a nível da força muscular, da espasticidade, da tonicidade e da dor e alterações articatórias⁽²⁾. Assim, as principais consequências resultam em défices de movimento dos membros superiores e inferiores, reduzindo significativamente a funcionalidade e dependência do utente. Estima-se que aproximadamente 70% dos pacientes que têm um AVE apresentem alterações das funções dos membros superiores e que 40% dos mesmos permaneçam com uma disfunção significativa⁽⁴⁾.

1.2. Estimulação Cerebral Não Invasiva (NIBS)

Recentemente, as técnicas tradicionais de reabilitação relacionadas com o AVE foram aprimoradas pelo uso de novas metodologias. Destacamos o desenvolvimento da estimulação cerebral não invasiva (NIBS), que se refere aos conjuntos de técnicas destinadas a modular a plasticidade cerebral, aumentando dessa forma a possibilidade da neuro-reabilitação do membro lesado^(25, 26).

Até o momento, várias tecnologias foram desenvolvidas neste domínio, nomeadamente a estimulação magnética transcraniana (TMS) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS)^(26, 27). Ambas as técnicas têm como finalidade a aplicação de uma corrente elétrica nos neurónios corticais, modulando a excitabilidade dos circuitos corticais^(26, 28). Além do efeito instantâneo da modulação da excitabilidade focal após a estimulação, sendo ela TMS ou tDCS, estas também demonstram efeitos pós-estimulação na rede cerebral, que facilitam a neuroplasticidade.⁽²⁶⁾

1.3. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (tDCS)

A tDCS é uma técnica que se tem tornado bastante útil na evolução e aprimoramento da recuperação motora após AVE em fases subagudas e crónicas^(9, 29-34). As revisões sistemáticas de estudos que aplicam a tDCS como método emergente na reabilitação do AVE demonstraram que a mesma modifica significativamente a função e a conectividade estrutural no córtex motor em casos de AVE, em que a recuperação motora apresenta impacto, comprovando assim a sua eficácia⁽³⁵⁻³⁷⁾. Além disso, a tDCS é um método de reabilitação com baixo custo, o que a torna de acesso mais facilitado. Também o facto de o material necessário para a sua aplicação apresentar tamanho reduzido, permite que o seu transporte seja facilitado, flexibilizando também o local de intervenção.

A tDCS realiza a modulação da excitabilidade cortical através da aplicação de correntes elétricas contínuas de baixa intensidade (0.5 – 2.0 mA). Esta não induz despolarização suficiente para gerar o disparo neuronal, contudo realiza modulação da atividade neuronal espontânea, através de alterações do potencial de repouso da membrana^(38, 39).

Para que haja um ótimo funcionamento da região cerebral, é necessária uma interação eficiente entre os circuitos excitatórios e inibitórios, ou seja, o equilíbrio entre as vias glutamatérgicas (via pela qual circula o principal neurotransmissor excitatório- Glutamato) e GABAérgicas (via pela qual circula o principal neurotransmissor inibitório- GABA). Contudo, após um AVE, é de esperar que haja alteração dessas vias, resultando na disfunção de determinada região cerebral^(38, 39). Nesse sentido, a tDCS permite a modulação do equilíbrio cortical de excitação e

inibição, o que possibilita a obtenção de resultados positivos na reabilitação em casos de AVE, uma vez que os efeitos prolongados da tDCS estão relacionados com a excitabilidade cortical através dos recetores NMDA e atividade GABAérgica^(38, 39).

A tDCS tem como base a utilização de um neuroestimulador e de dois elétrodos, inseridos em esponjas no caso de utilização de solução salina, com áreas compreendidas entre 25 – 70 cm², denominados de ânodo (carga positiva) e cátodo (carga negativa)⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Estudos realizados em animais e humanos demonstraram que a estimulação anódica produz um aumento da excitabilidade neuronal, enquanto que a estimulação catódica produz o efeito oposto⁽⁴³⁾. A intensidade da estimulação aplicada tipicamente varia entre 0,500–2,000 mA^(42, 44), como já anteriormente mencionado, e a sua duração varia entre 5 a 60 minutos. De acordo com a literatura existente^(3, 40, 45), o protocolo mais comum tem uma duração de 20 minutos e administra uma corrente de 2,000 mA.

Apesar de existir evidência que sugere que a tDCS é eficaz para a reabilitação do AVE, os resultados são ainda inconsistentes, o que seria de esperar tendo em consideração a variabilidade das lesões. Assim, existe necessidade de identificar os protocolos potencialmente mais eficazes ou de otimizar os protocolos existentes.

A aplicação de neuroestimulação pode ser realizada segundo protocolos de estimulação unilateral (uni-tDCS) ou bilateral (dual-tDCS) sendo que a aplicação de um destes protocolos é um dos principais fatores que pode afetar os efeitos modulatórios das intervenções com tDCS. A uni-tDCS envolve a aplicação de um elétrodo ativo sobre a região-alvo e um elétrodo de retorno sobre a área orbital supra contralésada. Dependendo do tipo de polaridade apresentada, a estimulação uni-tDCS pode aumentar ou diminuir a excitabilidade cortical⁽³⁷⁾.

Por outro lado, os protocolos de dual-tDCS têm surgido como alternativa promissora para maximizar os efeitos desta técnica na população com AVE. Esta estimulação envolve a aplicação do elétrodo de carga positiva sobre a região cerebral lesada e um elétrodo de carga negativa sobre a região contralateral à lesão. Deste modo, a região lesada seria estimulada de forma a alterar a sua excitabilidade cortical e, simultaneamente, reduzir a inibição inter-hemisférica promovida pela região não lesada^(37, 46). Hipoteticamente, a dual-tDCS poderia promover mais benefícios adicionais do que a uni-tDCS, tendo em conta que ambos os hemisférios são estimulados simultaneamente. No entanto, o impacto da colocação dos elétrodos, a organização e aprendizagem motora e as melhorias após AVE não são claras e requerem mais investigação⁽⁴⁷⁾.

Uma revisão sistemática recente⁽³⁷⁾ realizou a comparação dos efeitos da uni-tDCS e da dual-tDCS no desempenho e aprendizagem motora em indivíduos saudáveis e com AVE, concluindo que ambas podem ter efeitos positivos, dependendo da tipologia de população em estudo. Apesar da

uni-tDCS ter demonstrado melhores resultados em caso de lesões cerebrais, a dual-tDCS demonstrou melhores resultados no desempenho e aprendizagem motora de indivíduos saudáveis.

Outro estudo recente⁽⁴⁶⁾, revela que ambos os tipos de estimulação têm efeitos positivos na recuperação pós-AVE. Contudo, salienta que a uni-tDCS revela mais efeitos positivos que a dual-tDCS, sugerindo uma otimização dos protocolos de estimulação bilateral de forma a demonstrarem a sua real eficácia.

Esta necessidade de otimizar os protocolos de dual-tDCS deve-se ao facto de existir uma variabilidade considerável nos parâmetros utilizados, como a intensidade, localização, tamanho e posição dos elétrodos, entre outros, o que por sua vez influenciam os resultados.

1.4. Modelos Computacionais

Apesar de muitos estudos demonstrarem eficácia nas metodologias aplicadas nos diversos protocolos de estimulação, surgiu a necessidade de otimizar os mesmos e assim reforçar também a qualidade de intervenção. Esta otimização e reforço podem passar pelo estudo de vários modelos computacionais, que consistem em testar hipóteses mecanicistas do efeito da tDCS em regiões específicas do cérebro, contribuindo para a validação das montagens da estimulação^(28, 48). A estrutura dos mesmos é articulada tendo em conta os parâmetros dos protocolos previamente selecionados, e permite interpretar metodologias incorretas antes da aplicação efetiva. Isto sugere que os modelos computacionais têm uma interpretação rigorosa que não pode ser ignorada, servindo como justificação válida para o reajustamento dos protocolos⁽⁴⁹⁾.

A realização de um modelo computacional focado na tDCS permite a elaboração de uma estimulação personalizada e individualizada, podendo focar em objetivos específicos de reabilitação^(28, 48). Esta personalização e individualização passa essencialmente pelos ajustes necessários no número, forma, tamanho e localização dos elétrodos, bem como da intensidade de estimulação. O aprimoramento destes parâmetros leva a que a estimulação cerebral da região em foco seja mais eficiente. Estes modelos variam em complexidade, dependendo sempre dos recursos computacionais disponíveis, e das questões clínicas dos utentes submetidos a estimulação⁽²⁸⁾.

A principal vantagem da otimização dos protocolos de estimulação é o aumento da eficácia da estimulação aplicada em determinada região uma vez que, quanto melhor for a intervenção, melhores serão os resultados obtidos⁽²⁸⁾. Assim, o objetivo do presente estudo consiste em comparar vários protocolos de dual-tDCS no córtex motor através da realização de modelos computacionais, visando o aperfeiçoamento da sua eficácia com a finalidade da translação futura para a reabilitação após AVE.

2. Métodos

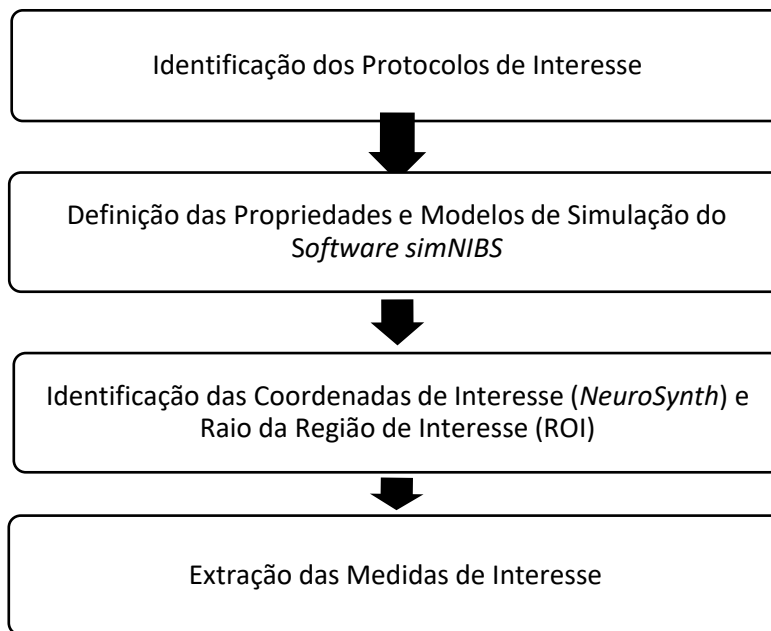
Para implementar os modelos computacionais, foi necessária a realização de uma revisão da literatura recente que incluísse estudos com protocolos direcionados para dual-tDCS e o córtex motor. Após essa revisão foi selecionada uma revisão sistemática recente⁽³⁷⁾ que aborda 12 protocolos, contudo foi excluído um protocolo⁽⁵⁰⁾ que, apesar de apresentar um protocolo de dual-tDCS, não apresentava o córtex motor como foco de estudo.

Posteriormente, iniciou-se a recolha de dados dos protocolos selecionados, visando as características dos elétrodos, como a posição e sistema de posicionamento, tamanho, espessura e material; a intensidade e duração da estimulação, bem como densidade da corrente; a utilização de solução salina ou gel condutor; e ainda os *outcomes* e resultados. Os mesmos encontram-se descritos na tabela 1.

De forma a verificar a eficácia dos protocolos realizados, os mesmos foram submetidos a um *software* de simulação individualizada – simNIBS, que configura as simulações de campo elétrico produzidas pela tDCS e permite visualizar e posteriormente processar os resultados da estimulação⁽⁵¹⁾.

Para que as simulações sejam realizadas, é necessário introduzir no *software* os parâmetros recolhidos dos protocolos de tDCS anteriormente descritos, mais concretamente o tamanho do eletrodo, posição e corrente elétrica (figura 1). Após adicionar os parâmetros, são verificadas as espessuras dos elétrodos, bem como as condutividades dos materiais utilizados, ou seja, dos elétrodos de borracha e do material condutor adicionado (esponjas embebidas em solução salina ou Gel Tenpast20). Antes de selecionar a opção "*Run simulation*", foi ativada a opção "*transform to MNI space*", de forma a possibilitar a recolha de outros dados, nomeadamente as coordenadas da região a estudar, através de um *software* designado *Neurosynth*, e ainda a opção "*open on gmsh*", que possibilita uma avaliação qualitativa da zona estimulada, através de um outro *software* associado ao simNIBS, designado Gmsh.

O seguinte esquema 1 permite visualizar, em suma, o enquadramento geral realizado no processo de simulação, identificação e recolha de dados dos modelos.



Esquema 1. Enquadramento geral dos modelos.

Para efeitos de simulação, foi utilizada uma ressonância magnética (RM) modelo fornecida pelo software, designada *Ernie*. Esta RM modelo foi criada tendo em conta *T1-weighted* e *T2-weighted*, identificados através de um 3T scanner (*Phillips Achieva™*) com uma bobina de cabeça de 32 canais, no Hospital da Universidade *Copenhagen Hvidovre*, na Dinamarca, onde também foi aprovada a sua utilização no software *simNIBS*^(52, 53). Esta ressonância modelo consiste na demonstração de cinco compartimentos homogêneos, incluindo a substância branca, substância cinzenta, líquido cefalorraquidiano, crânio e pele⁽⁵⁴⁾.

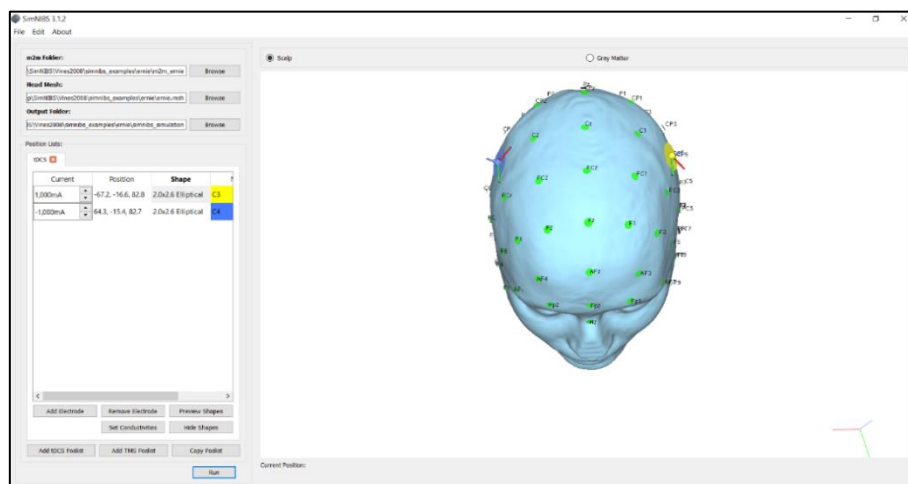


Figura 1. *Software simNIBS*. Demonstração de uma das fases da preparação da simulação dual-tDCS, nomeadamente da colocação dos elétrodos, tendo em conta o tamanho, posição e corrente elétrica. Na imagem podemos observar a colocação de dois elétrodos ovais, estando o ânodo inserido em C3 e o cátodo em C4, com uma corrente elétrica de 1.0 mA.

Tabela 1. Protocolos de dual-tDCS, focados no córtex motor.

Artigo	Eléttodos					Estimulaçãoo			Soluçãoo Salina ou Gel?	Outcomes	Resultados
	Posiçãoo	Como foi determinada a posiçãoo	Tamanho (cm)	Espessura (mm)	Material	I (mA)	Duraçãoo (min)	densidade da corrente (mA/cm ²)			
Fleming et al. (2017) ⁽⁴⁷⁾	Ânodo- C3 Cátodo- C4	<i>TMS (M1 and cM1 first dorsal interosseus muscle) or 10-20 EEG System</i>	5x5	Sem referênciãoo.	Eléttodos de Carbono inseridos em esponja.	1,000	20	0.04	Soluçãoo Salina	MS (Jebson Taylor)	Melhorias na tDCS Anódica e Catódica. Sem resultados na bilateral tDCS.
Del Felice, A et al. (2016) ⁽⁵⁵⁾	Ânodo - over M1 Cátodo - over cM1	<i>TMS (M1 and cM1 first dorsal interosseus muscle)</i>	5x5	Sem referênciãoo.	Eléttodos de borracha inseridos em esponja.	1,000	20	Sem referênciãoo.	Soluçãoo salina	Espasticidade MS	Resultados positivos, embora com maior evidênciãoo na tDCS Catódica.
Naros, G et al. (2016) ⁽⁵⁶⁾	Ânodo- C4 Cátodo- C3	<i>10-20 EEG System</i>	4x4	Sem referênciãoo.	Sem referênciãoo.	1,000	20	Sem referênciãoo.	Gel - Ten20 past (5mm)	MS - Aprendizagem motora	Bitateral tDCS mais eficaz que unilateral tDCS
Prichard et al. (2014) ⁽⁵⁷⁾	Ânodo - M1 Cátodo - cM1	<i>TMS (M1 and cM1 first dorsal interosseus muscle)</i>	4x4	Sem referênciãoo.	Eléttodos de Carbono inseridos em esponja (16cm ²).	1,000	20	0.0625	Soluçãoo Salina	MS - Aprendizagem motora	Resultados positivos nas duas montagens (uni e bilat), contudo os resultados foram mais evidentes na unilateral.
O'Shea et al. (2014) ⁽⁵⁸⁾	Ânodo - M1 Cátodo - cM1	<i>The M1 electrode was centred over standard scalp coordinates for M1, 5 cm lateral from the vertex, with the long axis oriented anterior-posteriorly.</i>	5x7	Sem referênciãoo.	Eléttodos de borracha inseridos em esponja.	1,000	20	Sem referênciãoo.	Soluçãoo Salina	MS - Funçãoo da mão	Resultados da tDCS anódica e catódica superiores à tDCS-bilateral
Kiggell et al. (2013) ⁽⁵⁹⁾	Ânodo - M1 Cátodo - cM1	<i>TMS (M1 and cM1 extensor carpi radialis longus muscle)</i>	5x5	Sem referênciãoo.	Eléttodos de borracha inseridos em esponja.	1,000	13	0.040	Soluçãoo Salina	MS- Funçãoo motora da mão não-dominante	Resultados positivos e semelhantes n unilateral e bilateral tDCS

Goodwill et al. (2013) ⁽⁶⁰⁾	Ânodo – M1 Cátodo – cM1	<i>TMS (M1 and cM1 extensor carpi radialis longus muscle)</i>	5x5	Sem referência.	Sem referência.	1,000	15	0.040	Solução Salina	Plasticidade e Performance motora do MS Distal não dominante	Resultados positivos e semelhantes em ambas as estimulações.
Fusco et al. (2013) ⁽⁶¹⁾	Ânodo – M1 Cátodo – cM1	<i>M1 and cM1 projection of hand knob area (no information on how this was defined)</i>	5x7	Sem referência.	Esponjas embebidas em solução Salina.	1,500	15	Sem referência.	Solução Salina	MS – Destreza Manual, pega e força de preensão.	Todas demonstraram efeitos positivos, contudo a menos eficiente é a bilateral tDCS.
Karok et al. (2013) ⁽⁶²⁾	Ânodo- C4 Cátodo- C3	<i>TMS (centered at first dorsal interosseus muscle "hotspot") 10-20 EEG System</i>	5x5	Sem referência.	<i>Sponge eletrodes</i>	1,500	10	0.06	Solução Salina	Coordenação de sequências de dedos	tDCS bilateral demonstra efeitos mais positivos que unilateral.
Kang et al. (2011) ⁽⁶³⁾	Ânodo- C3 Cátodo- C4	<i>10-20 EEG System</i>	5x5	Sem referência.	<i>Sponge eletrodes</i>	2,000	20	Sem referência.	Solução Salina	Aprendizagem de sequências de dedos.	Bilateral tDCS não apresentou melhores resultados que a unilateral tDCS.
Vines et al. (2008) ⁽⁶⁴⁾	Ânodo- C4 Cátodo- C3	<i>10-20 EEG System</i>	Oval 16,3 cm ² 2,00x2,60 cm	Sem referência.	Sem referência.	1,000	20	0.07	Solução Salina	Performance motora da mão não dominante – sequências de dedos.	tDCS bilateral com melhores resultados que a tDCS Unilateal.

Tendo em conta o posicionamento dos eléctrodos foram possíveis de verificar diferentes métodos de posicionamento dos mesmos, existindo protocolos que utilizaram o 10–20 EEG System e outros que utilizaram a TMS.

Nos estudos em que foi utilizado o 10–20 EEG System as posições definidas dos eléctrodos foram C3 e C4. Contudo, há um estudo⁽⁶³⁾ que aplica o eléctrodo anódico na região C3 e o eléctrodo catódico em região C4 e outros estudos^(55,64) que aplicaram o inverso, ou seja, o eléctrodo anódico em C4 e o eléctrodo catódico em C3. Neste caso, assumindo que a eficácia da estimulação e a conectividade inter-hemisférica são semelhantes independentemente da direcção⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾, foi definido para efeitos de simulação uma posição única para os diversos protocolos que utilizam este método de posicionamento, ou seja, o eléctrodo anódico foi colocado em C3 e o catódico em C4. Deste modo, será possível comparar a eficácia da estimulação no córtex motor esquerdo, nos diversos protocolos.

Nos estudos em que foi utilizada a TMS, visto que os mesmos identificaram sempre o local a estimular através da ativação de musculatura responsável pelo movimento dos dedos (*first dorsal interosseus muscle*) ou da mão (*extensor carpi radialis longus*), foi decidido colocar o eléctrodo anódico diretamente em cima de uma região do córtex motor designada *hand knob*, que foi identificada visualmente através da ressonância do *Ernie*. Apesar de um estudo⁽⁶¹⁾ não mencionar diretamente a utilização da TMS, assumimos, perante a descrição feita, que os eléctrodos foram colocados diretamente por cima da região *hand knob*. Sendo que as seguintes coordenadas Z para a posição dos eléctrodos são diretamente referentes à posição no escalpes, não sendo comparáveis com as coordenadas de estudos de ativação de ressonância, as posições definidas dessa região foram as seguintes:

- *Hand Knob* Esquerda (M1): X=-40.9; Y=-29.1; Z=106.1 (conversão para MNI; X=40; Y=-21; Z=89*)
- *Hand Knob* Direita (M1): X=41.43; Y=-25.01; Z=103.99 (conversão para MNI: X=44; Y=-19; Z=86*)

As coordenadas anteriormente mencionadas são extremamente próximas das posições identificadas numa meta-análise⁽⁶⁸⁾ que avaliou as coordenadas de ativação máxima na posição *hand knob* lateral (MNI: X=-44; Y=-16; Z=62) e medial (MNI: X=-32; Y=-26; Z=58), validando desta forma as posições seleccionadas.

Apesar dos dois métodos de posicionamento já mencionados, existe ainda um estudo cujo as coordenadas foram obtidas através de outro método. Neste caso, tendo em conta a descrição realizada, as coordenadas foram definidas manualmente e calculadas com base nas coordenadas

de Cz (coordenadas X ajustadas 5mm para esquerda ou para a direita. Coordenadas Z ajustadas para os eléttodos ficarem a 5 mm do escalpe), resultando em:

- Left M: X=-51,23; Y=-15,81; Z=101,99
- Right M1: X=48.77; Y=-15,81; Z=100,53

No que remete ao tamanho dos eléttodos, os mesmos variam enquanto forma e tamanho. Dos protocolos selecionados, 6 apresentam eléttodos com tamanho 5,0x5,0 cm, 2 apresentam um tamanho 4,0x4,0 cm, 2 apresentam tamanho 5,0x7,0 cm e apenas um protocolo apresenta eléttodos ovais com 16,0 cm² de área. Nos eléttodos com forma retangular, tendo em conta a uniformização dos estudos, os mesmos foram dispostos no sentido ântero-posterior da cabeça, ou seja, o lado mais comprido do eléttodo encontra-se ao longo do plano ântero-posterior^(69, 70). Deste modo, também foi definido que o posicionamento do conector de todos os eléttodos se encontra posicionado posteriormente. No caso dos eléttodos com forma oval, dado que os autores não fornecem nenhum dado exato das dimensões e direção dos mesmos, e após consultar o catálogo de várias empresas que comercializam este tipo de eléttodos, não foi verificado uma concordância das medidas reais destes eléttodos, pelo que optamos por assumir para efeitos de estimulação as dimensões de 2,0x2,6cm, com orientação ântero-posterior.

Relativamente ao material dos eléttodos, 3 estudos utilizaram eléttodos de borracha inseridos em esponja, 2 estudos⁽⁴⁷⁾ mencionam ter utilizado eléttodos de carbono inseridos esponjas, 3 estudos^(62, 63) mencionaram que utilizaram eléttodos de esponja e 3 estudos^(56, 60, 64) não descreveram o material. Dado que simulações prévias realizadas pela equipa de investigação não demonstraram diferenças significativas no padrão de distribuição da corrente entre os materiais, foi assumido para efeitos de simulação que todos os estudos utilizaram eléttodos de borracha inseridos em esponja e posteriormente embebidos em solução salina. Contudo, há a exceção de um estudo⁽⁵⁶⁾ que utiliza gel *Past Ten20*, e por esse motivo o eléttodo de borracha não se encontra inserido em esponja.

Relativamente à espessura dos eléttodos e das esponjas envolventes, visto que os protocolos selecionados não referem especificamente estes parâmetros, foram assumidos para efeito de estimulação os valores padrão já definidos pelo software, ou seja, todos os eléttodos apresentaram a espessura de 1mm, e as esponjas a espessura de 8mm (4mm na superfície inferior do eléttodo e 4mm na superfície superior)⁽⁷⁰⁾. O mesmo se verificou no caso do protocolo que utilizou o gel *Past Ten20*, assumindo o valor definido pelo software, ou seja, o eléttodo apresentava 1mm de espessura e o gel apresentava uma espessura de 5mm⁽⁷⁰⁾.

No decorrer das simulações no *software SimNIBS*, o valor de condutividade definido para os eléttodos de borracha foi 29.400 S/m, que é um valor padrão previamente definido pelo software⁽⁷⁰⁾.
⁷¹⁾ Nas simulações dos protocolos que utilizam os eléttodos inseridos em esponja, embebida em

solução salina, foi definido o valor de condutividade de $1,000 \text{ S/m}^{(70)}$. Na simulação do protocolo que utiliza o eletrodo com gel *Past Ten20*, tendo em conta que a condutividade pode variar entre 1,5 e 8 S/m , foi assumido o valor intervalar de $4,000 \text{ S/m}^{(70, 72, 73)}$. Para além destes materiais, foi também assumido para efeitos de estimulação os valores de condutividade do couro cabeludo, no valor de 0.465 S/m , da massa cinzenta, no valor de 0.275 S/m e da massa branca, no valor de 0.126 S/m , valores estes já previamente assumidos pelo *software*^(70, 74).

Posteriormente à realização das simulações, foi realizada uma análise da região de interesse (ROI) utilizando o *software Neuro Synth*, obtendo então as coordenadas MNI. Estas coordenadas irão possibilitar a avaliação dos efeitos da dual-tDCS na região de interesse, nomeadamente no córtex motor, nos diversos protocolos, através dos valores médios do campo elétrico (*normE*). Estes valores serão retirados através de outro *software*, nomeado de MATLAB.

2.1. Extração das Medidas de Interesse

Neste estudo optou-se por calcular separadamente a corrente elétrica média para a região motora primária do membro superior e do membro inferior, de forma a perceber melhor os efeitos da dual-tDCS em ambas as regiões. Para calcular a corrente média para determinada área cerebral é necessária a coordenada MNI central dessa área. Assim, as coordenadas MNI para as regiões mencionadas foram extraídas utilizando a base de dados *NeuroSynth*⁽⁷⁵⁾. A *NeuroSynth* é uma plataforma que sintetiza a informação fornecida por vários estudos de neuroimagem, determinando coordenadas MNI para as diferentes áreas cerebrais, através de um analisador automático⁽⁷⁵⁾. As coordenadas extraídas para o membro superior e inferior foram:

- M1 Membro Superior Esquerdo: $X=-38; Y=-24, Z=60$
- M1 Membro Superior Direito: $X=38; Y=-24; Z=60$

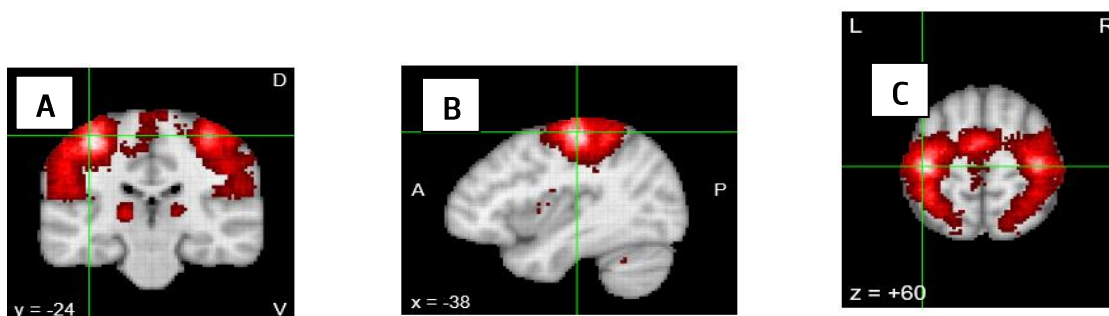


Figura 2: A, B e C – Imagens de vários cortes cerebrais (A– Corte Coronal; B–Corte Sagital; C– Corte Transverso) retiradas do *software NeuroSynth*, ilustrando o processo de obtenção das coordenadas MNI da região motora primária do membro superior. Para definir as coordenadas do lado direito, foi invertido o valor da coordenada de X. As coordenadas MNI desta região são então $X=-38; Y=-24, Z=60$ para o membro esquerdo, e $X=38; Y=-24; Z=60$ para o membro direito. Estes valores são a conclusão de uma meta-análise com 879 estudos, com um z-score de 18.3.

- M1 Membro Inferior Esquerdo: X=-4; Y=-28; Z=74
- M1 Membro Inferior Direito: X=4; Y=-28; Z= 74

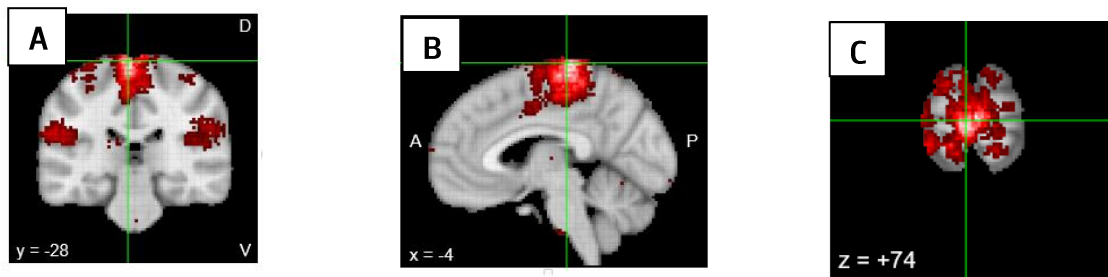


Figura 3: A, B e C – Imagens de vários cortes cerebrais (A- Corte Coronal; B-Corte Sagital; C- Corte Transverso) retiradas do software NeuroSynth, ilustrando o processo de obtenção das coordenadas MNI da região motora primária do membro inferior. Para definir as coordenadas do lado direito, foi invertido o valor da coordenada de X. As coordenadas MNI desta região são então X=-4; Y=-28; Z=74 para o membro esquerdo, e X=4; Y=-28; Z= 74 para o membro direito. Estes valores são a conclusão de uma meta-análise com 83 estudos, com um z-score de 20.58.

Além destas coordenadas mencionadas, foi necessário também definir o raio à volta deste ponto sobre o qual queremos calcular a corrente média. O cálculo do raio para cada uma destas sub-regiões foi definido com base nos valores identificados numa meta-análise recente⁽⁷⁶⁾, de forma a garantir que o cálculo da corrente média é específico para cada uma das áreas. Assim, o raio definido foi de 4.5 mm para o membro superior e 4.3 mm para o membro inferior.

2.2. Extração de Resultados

Para comparar os diferentes protocolos e posteriormente retirar conclusões quanto à dispersão da corrente média das regiões estimuladas em seguimento dos modelos computacionais de dual-tDCS, avaliaram-se os valores de *normE* e os valores do percentil 95, 99 e 99,9 do campo elétrico. Os valores de *normE* fornecem informação sobre o comprimento e magnitude do campo elétrico, tendo em conta determinado protocolo, revelando-se sempre positivos⁽⁵¹⁾. Os valores do percentil 95, 99 e 99,9 do campo elétrico revelam a dispersão do campo elétrico e a existência de picos de campo elétrico. Já a focalidade deste em 50 e 75% para o percentil 99,9 corresponde ao volume de matéria cinzenta com um campo elétrico maior ou igual a 50% ou 75% do valor de pico, definido como sendo o percentil 99,9, para evitar valores discrepantes da focalidade. Para a extração destes valores foi utilizado um *software* de programação moderno, nomeado de MATLAB⁽⁷⁷⁾.

3. Resultados

3.1. Modelos de Simulação simNIBS/Gmsh

De seguida, nas figuras 4 a 11, podemos observar os modelos de simulação realizados através do *software* simNIBS e observados qualitativamente através do *software* Gmsh. Estas figuras permitem-nos descrever um padrão de resultados, visto que visualmente permite avaliar quais os modelos que apresentam uma maior ou menor dispersão de corrente. Comparando, por exemplo, os modelos das figuras 4, 5, 7 e 10 com os modelos das figuras 6, 8 e 11, é possível visualizar que os primeiros apresentam uma dispersão de corrente menor que os restantes, isto pode levar a conclusões iniciais relativamente à focalidade de cada modelo de estimulação, tendo em conta a ROI.

As figuras seguintes também permitem visualizar as regiões cerebrais que efetivamente estão a receber corrente elétrica, sendo que alguns modelos que apresentam uma grande área de dispersão de corrente, demonstram que as áreas envolventes à ROI também podem estar a receber corrente. O anteriormente citado pode, por exemplo, ser visualizado nos modelos de simulação das figuras 6, 8 e 11, onde uma parte da corrente elétrica está dispersa numa região muito próxima ao lobo temporal.

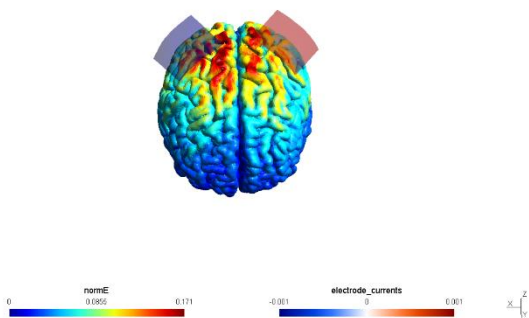


Figura 4. Modelos de Simulação simNIBS/Gmsh dos estudos Flemig et al. ⁽⁴⁷⁾, Del Felice, A. et al. ⁽⁵⁵⁾, Kiggel et al. ⁽⁵⁹⁾ e Goodwill et al. ⁽⁶⁰⁾. A imagem permite observar qualitativamente a intervenção realizada com dual-tDCS com elétrodo anódico em C3 e elétrodo catódico em C4, com tamanho 5x5cm, embebidos em solução salina e com uma intensidade de corrente de 1,000 mA.

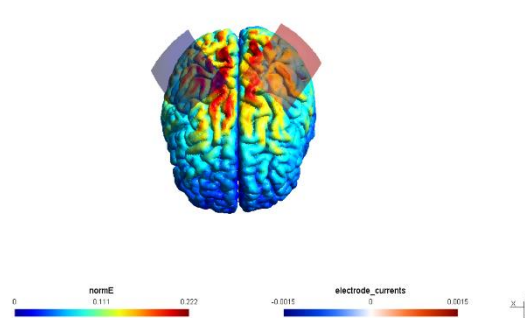


Figura 5. Modelo de Simulação simNIBS/Gmsh do estudo Fusco et al. ⁽⁶¹⁾. A imagem permite observar qualitativamente a intervenção realizada com dual-tDCS com elétrodo anódico em C3 e elétrodo catódico em C4, com tamanho 5x7cm, embebidos em solução salina e com uma intensidade de corrente de 1,500 mA.

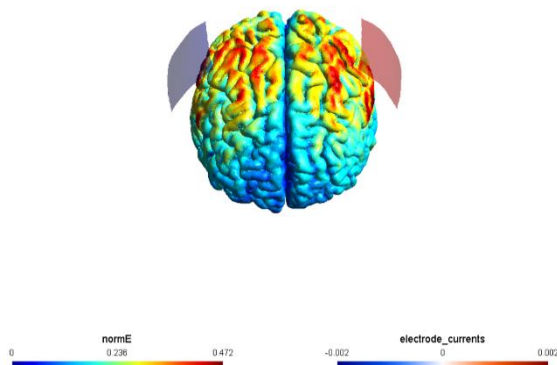


Figura 6. Modelo de Simulação simNIBS/Gmsh do estudo Kang et al. ⁽⁶³⁾. A imagem permite observar qualitativamente a intervenção realizada com dual-tDCS com elétrodo anódico em C3 e elétrodo catódico em C4, com tamanho 5x5cm, embebidos em solução salina e com uma intensidade de corrente de 2,000 mA.

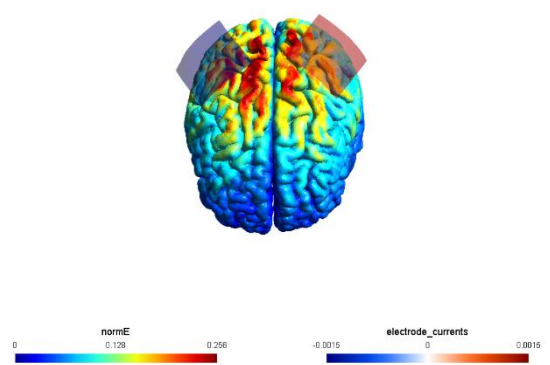


Figura 7. Modelo de Simulação simNIBS/Gmsh do estudo Karok et al. ⁽⁶²⁾. A imagem permite observar qualitativamente a intervenção realizada com dual-tDCS com elétrodo anódico em C3 e elétrodo catódico em C4, com tamanho 5x5cm, embebidos em solução salina e com uma intensidade de corrente de 1,500 mA.

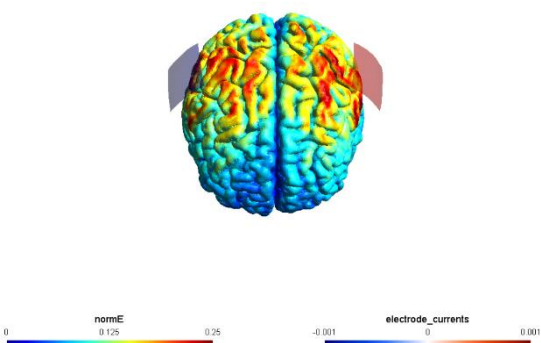


Figura 8. Modelo de Simulação simNIBS/Gmsh do estudo Naros, G. et al. ⁽⁵⁶⁾. A imagem permite observar qualitativamente a intervenção realizada com dual-tDCS com elétrodo anódico em C3 e elétrodo catódico em C4, com tamanho 4x4cm, utilizando gel condutor Tenpast20, e com uma intensidade de corrente de 1,000 mA.

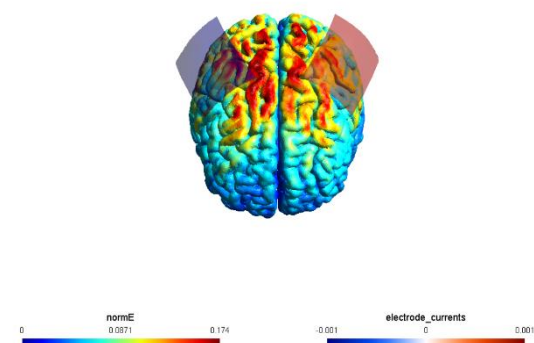


Figura 9. Modelo de Simulação simNIBS/Gmsh do estudo Oshea et al. ⁽⁵⁸⁾. A imagem permite observar qualitativamente a intervenção realizada com dual-tDCS com elétrodo anódico em C3 e elétrodo catódico em C4, com tamanho 5x7cm, embebidos em solução salina, e com uma intensidade de corrente de 1,000 mA.

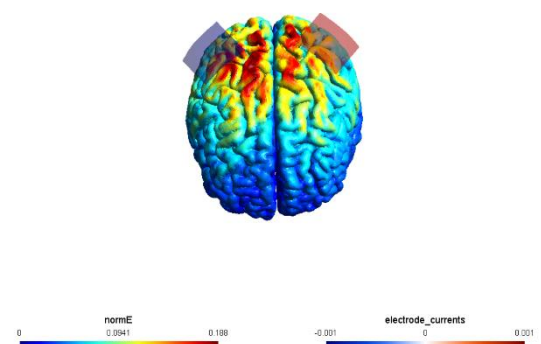


Figura 10. Modelo de Simulação simNIBS/Gmsh do estudo Prichard et al. ⁽⁵⁷⁾. A imagem permite observar qualitativamente a intervenção realizada com dual-tDCS com elétrodo anódico em C3 e elétrodo catódico em C4, com tamanho 4x4cm, embebidos em solução salina, e com uma intensidade de corrente de 1,000 mA.

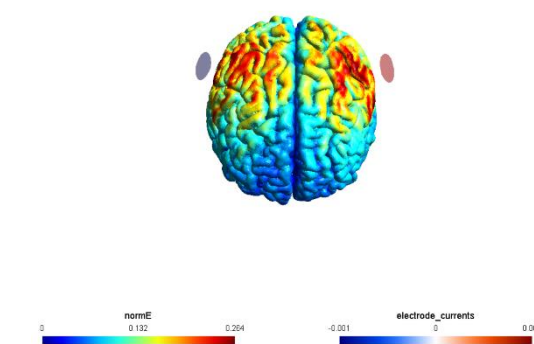


Figura 11. Modelo de Simulação simNIBS/Gmsh do estudo Vines et al. ⁽⁶⁴⁾. A imagem permite observar qualitativamente a intervenção realizada com dual-tDCS com elétrodo oval anódico em C3 e elétrodo oval catódico em C4, com tamanho 2,0x2,6cm, embebidos em solução salina, e com uma intensidade de corrente de 1,000 mA.

3.2. Valores Extraídos do *software* MATLAB – *normE* e Valores do percentil 95, 99 e 99,9 do campo elétrico

Na tabela 2 seguem-se os valores de *normE*, do “Córtex Motor Membro Superior” e “Córtex Motor Membro Inferior”, sendo que cada um se subdivide em “M1 Esquerdo” e “M1 Direito”. É de salientar que quanto mais positivo for o valor de “M1 esquerdo” e, conseqüentemente, mais negativo for o valor de “M1 direito”, maior será a eficácia da dual-tDCS.

Em relação à corrente de estimulação medida no membro superior, os valores dos modelos simulados variaram entre 0.092 e 0.328 V/m no M1 esquerdo e entre -0.355 e -0.115 V/m no M1 direito. Os protocolos com maior valor de *normE* foram Kang et al.⁽⁶³⁾, Vines et al.⁽⁶⁴⁾ e Naros, G. et al.⁽⁵⁶⁾, com valores de corrente média de 0.328 V/m, 0.194 V/m e 0.177 V/m, respetivamente. Relativamente à corrente de estimulação medida no membro inferior, os valores dos modelos simulados variaram entre 0.119 e 0.243 V/m no M1 esquerdo e entre -0.226 e -0.110 V/m no M1 direito. Os protocolos com maior valor de *normE* foram Kang et al.⁽⁶³⁾, Karok et al.⁽⁶²⁾ e Fusco et al.⁽⁶¹⁾, com valores de corrente média de 0.243 V/m, 0.178 V/m e 0.153 V/m, respetivamente.

Artigo	Córtex Motor – Membro Superior		Córtex Motor – Membro Inferior	
	M1 Esquerdo	M1 Direito	M1 Esquerdo	M1 Direito
Fleming et al. (2017) ⁽⁴⁷⁾	0.0927	-0.115	0.119	-0.110
Del Felice, A et al. (2016) ⁽⁵⁵⁾	0.0927	-0.115	0.119	-0.110
Naros, G et al. (2016) ⁽⁵⁶⁾	0.177	-0.191	0.126	-0.117
Prichard et al (2014) ⁽⁵⁷⁾	0.103	-0.131	0.130	-0.121
O'Shea et al. (2014) ⁽⁵⁸⁾	0.111	-0.128	0.113	-0.106
Kiggell et al (2013) ⁽⁵⁹⁾	0.092	-0.115	0.119	-0.110
Goodwill et al (2013) ⁽⁶⁰⁾	0.0927	-0.115	0.119	-0.110
Fusco et al (2013) ⁽⁶¹⁾	0.117	-0.145	0.153	-0.142
Karok et al (2013) ⁽⁶²⁾	0.139	-0.172	0.178	-0.166
Kang et al (2011) ⁽⁶³⁾	0.328	-0.355	0.243	-0.226
Vines et al (2008) ⁽⁶⁴⁾	0.194	-0.209	0.128	-0.118

Tabela 2. Valores da *normE* (em V/m) no córtex motor (M1) direito e esquerdo, de acordo com o protocolo simulados.

De seguida, na tabela 3, estão sistematizados os percentis 95, 99 e 99,9 do campo elétrico e a focalidade deste em 50 e 75% para o percentil 99,9. Assim sendo, sabe-se que, para todos os

valores medidos, 95, 99 e 99,9% desses valores serão inferiores ou iguais ao valor apresentado na tabela, conforme o percentil analisado.

Para tais valores, é de salientar que quanto mais baixo for o valor da focalidade em determinada área menor será a sua dispersão de corrente.

Entre todos os modelos, o percentil 95 do campo elétrico variou entre 0.097 e 0.314 V/m, sendo que os três estudos com maior valor foram o Kang et al.⁽⁶³⁾ (0.314 V/m), Vines et al.⁽⁶⁴⁾ (0.173 V/m) e Naros, G et al.⁽⁵⁶⁾ (0.165 V/m). Em contraste, os estudos com menos percentil foram o de Fleming et al.⁽⁴⁷⁾, Del Felice et al.⁽⁵⁵⁾, Kiggel et al.⁽⁵⁹⁾ e Goodwill et al.⁽⁶⁰⁾, com um valor de percentil 95 do campo elétrico de 0.097 V/m.

Relativamente à focalidade em 75%, os valores da mesma variaram entre 1.8×10^4 e $7.91 \times 10^3 \text{ mm}^3$, sendo que os estudos que apresentaram uma maior focalidade são o de Prichard et al.⁽⁵⁷⁾ ($7.91 \times 10^3 \text{ mm}^3$), os estudos Fleming et al.⁽⁴⁷⁾, Del Felice, A et al.⁽⁵⁵⁾, Kiggel et al.⁽⁵⁹⁾, Goodwill et al.⁽⁶⁰⁾ e Karok et al.⁽⁶²⁾ ($7.97 \times 10^3 \text{ mm}^3$), pois apresentaram os mesmos parâmetros de estimulação, e por fim, o estudo Fusco et al.⁽⁶¹⁾ ($8.57 \times 10^3 \text{ mm}^3$). Em contrapartida, os estudos que apresentaram menor focalidade foram o Kang et al.⁽⁶³⁾ ($1.8 \times 10^4 \text{ mm}^3$), Naros, G et al.⁽⁵⁶⁾ ($1.73 \times 10^4 \text{ mm}^3$) e Vines et al.⁽⁶⁴⁾ ($1.7 \times 10^4 \text{ mm}^3$).

Artigo	Percentil 95 do Campo Elétrico (V/m)	Percentil 99 do Campo Elétrico (V/m)	Percentil 99.9 do Campo Elétrico (V/m)	Focalidade 50% (mm ³)	Focalidade 75% (mm ³)
Fleming et al. (2017) ⁽⁴⁷⁾	0.0979	0.133	0.175	5.75×10^4	7.97×10^3
Del Felice, A et al. (2016) ⁽⁵⁵⁾	0.0979	0.133	0.175	5.75×10^4	7.97×10^3
Naros, G et al. (2016) ⁽⁵⁶⁾	0.165	0.202	0.245	1.42×10^5	1.73×10^4
Prichard et al (2014) ⁽⁵⁷⁾	0.106	0.147	0.193	5.22×10^4	7.91×10^3
O'Shea et al. (2014) ⁽⁵⁸⁾	0.113	0.145	0.18	9.67×10^4	1.23×10^4
Kiggell et al (2013) ⁽⁵⁹⁾	0.0979	0.133	0.175	5.75×10^4	7.97×10^3
Goodwill et al (2013) ⁽⁶⁰⁾	0.0979	0.133	0.175	5.75×10^4	7.97×10^3
Fusco et al (2013) ⁽⁶¹⁾	0.13	0.175	0.228	6.43×10^4	8.57×10^3
Karok et al (2013) ⁽⁶²⁾	0.147	0.2	0.263	5.75×10^4	7.97×10^3
Kang et al (2011) ⁽⁶³⁾	0.314	0.383	0.462	1.56×10^5	1.8×10^4
Vines et al (2008) ⁽⁶⁴⁾	0.173	0.215	0.26	1.22×10^5	1.7×10^4

Tabela 3. Valores do percentil 95, 99 e 99,9 do campo elétrico (em V/m), facultando assim informação sobre a dispersão da corrente elétrica e a focalidade desse campo elétrico em 50 e 75 % para o valor de pico do campo, estipulado como o percentil 99,9 (em mm³)

4. Discussão

Este estudo teve como principal objetivo comparar vários protocolos de dual-tDCS no córtex motor através da realização de modelos computacionais, visando o aperfeiçoamento da sua eficácia com a finalidade da translação futura para a reabilitação após AVE.. Foram avaliados 11 modelos computacionais referentes a 11 protocolos de dual-tDCS, com vista a estimulação do córtex motor. A variabilidade existente entre os modelos testados foi evidente nos resultados obtidos nos modelos de simulação, quer no que concerne à corrente elétrica média estimada para o córtex motor, quer ao nível da focalidade de estimulação.

Não obstante, torna-se importante perceber, em primeiro lugar, se os protocolos em análise são efetivamente eficazes na modulação da excitabilidade cortical do córtex motor. Os estudos apontam que, para ocorrer estimulação efetiva de uma região cerebral, o campo elétrico a passar na ROI deve ser igual ou superior a 0,14 V/m^(78, 79). Após realizar a comparação dos valores obtidos na tabela 2 e o valor mínimo do campo elétrico na ROI, tendo sempre em conta o valor de corte definido pela literatura, é possível afirmar que existem protocolos que podem ser considerados eficazes na dual-tDCS no córtex motor, na reabilitação do membro superior, nomeadamente os de Kang et al.⁽⁶³⁾, Vines et al.⁽⁶⁴⁾ e Naros, G et al.⁽⁵⁶⁾, que apresentam valores de estimulação de 0.328 V/m, 0.194 V/m e 0.177 V/m, respetivamente. Apesar de outros protocolos simulados apresentarem valores muito próximos do valor mínimo, como os protocolos de O'shea et al.⁽⁵⁸⁾, Fusco et al.⁽⁶¹⁾ e Karok et al.⁽⁶²⁾, apenas os anteriormente mencionados ultrapassam claramente o ponto de corte de 0.14 V/m.

Também estes mesmos protocolos são igualmente eficazes na estimulação inibitória no córtex motor contralateral, apresentando os valores mais baixos da estimulação, ou seja, o protocolo de Kang et al.⁽⁶³⁾ com o valor de -0.355 V/m, Vines et al.⁽⁶⁴⁾ com o valor de -0.209 V/m e Naros, G et al.⁽⁵⁶⁾ com o valor de -0,191 V/m.

Estes resultados sugerem que a dual-tDCS é efetivamente eficaz na modulação da excitabilidade do córtex motor. Embora, teoricamente, a dual-tDCS represente a junção da uni-tDCS catódica e anódica, os resultados fisiologicamente obtidos não são simplesmente consequência da junção das duas montagens. Uma das razões mais claras que corroboram o anteriormente mencionado é o facto de a corrente fluir de maneiras dispares entre os eléctrodos nas várias montagens. Na uni-tDCS a corrente encontra-se direccionada de forma dorsal para ventral, ao passo que na dual-tDCS direcciona-se de forma lateral para medial⁽⁸⁰⁾. Além do anteriormente mencionado, um outro estudo⁽⁸¹⁾ demonstrou que o padrão de mudança na conectividade de rede neuronal depende criticamente da montagem, ou seja, demonstraram que uma dual-tDCS em M1 modulou a conectividade de rede neuronal no córtex motor primário e secundário e ainda nas regiões pré-frontais, enquanto que uma uni-tDCS modulou regiões pré-frontais, parietais e cerebelares⁽⁸²⁾.

Apesar das informações mencionadas anteriormente favorecerem a eficácia da dual-tDCS, o presente estudo permite observar que diversas diferenças entre parâmetros dos diversos protocolos podem influenciar os resultados, como o caso do tamanho e posicionamento dos elétrodos, bem como a intensidade da estimulação e duração aplicada⁽⁸²⁾.

Comparando os diferentes parâmetros definidos nos três protocolos considerados mais eficazes, podemos observar que estes utilizam o mesmo sistema de posicionamento dos elétrodos, ou seja, o 10-20 *EEG System*. Esta semelhança suscita interesse e curiosidade pelo facto de estes protocolos serem os únicos a utilizar esta metodologia de posicionamento de elétrodos, visto que seria esperado que um estudo que utilizasse uma metodologia mais precisa, como o caso da TMS nos restantes estudos, se encontrasse na lista dos estudos mais eficazes, o que não se observa. Contudo, a metodologia selecionada para posicionar os elétrodos, por si só, não é um fator preponderante para a eficácia da estimulação, dependendo de outros fatores, como o tamanho, orientação e material do eléctrodo, a intensidade e duração da estimulação e ainda o tipo de condutor utilizado (solução salina ou Gel).

Relativamente ao tamanho dos elétrodos, verifica-se que o estudo considerado mais eficaz⁽⁶³⁾ apresenta um tamanho superior (5x5) comparativamente aos outros estudos igualmente eficazes. O estudo de Vines et al (2008) utiliza elétrodos ovais com 16,3 cm², o que não descarta a hipótese de elétrodos com esta morfologia serem igualmente eficazes. Apesar de poucos estudos se focarem no tamanho do eléctrodo, estes desempenham um papel importante nos efeitos corticais produzidos após a estimulação⁽⁸³⁾. Contudo, existe evidência que sugere que os elétrodos mais pequenos produzem um efeito similar, se não maior, do que elétrodos de tamanho superior, mesmo que a densidade seja constante em ambos. Existem modelos computacionais que sugerem que a densidade da corrente em zonas mais profundas do cérebro são menores aquando a utilização de elétrodos de tamanho reduzido comparativamente aquando a utilização de elétrodos de maiores dimensões com a mesma intensidade de corrente⁽⁸³⁾, logo, não sendo o córtex motor uma região cerebral profunda mas sim superficial, seria de esperar que os elétrodos de menor tamanho possam realmente ser mais eficazes na estimulação desta região. Posto isto, podemos observar que não há uma teoria linear que nos permita justificar os efeitos do tamanho dos elétrodos na excitabilidade contudo, comparando todos os protocolos deste estudo, verifica-se que os protocolos que utilizam elétrodos mais pequenos são os demonstram melhores resultados.

Relativamente à orientação e material dos elétrodos, como já mencionado na descrição deste estudo, estes encontram-se com orientação ântero-posterior, e para efeitos de simulação foi assumido que todos os elétrodos são de borracha e inseridos em esponja, exceto casos em que é utilizado gel, por não demonstrarem diferenças significativas no padrão de distribuição de corrente

entre os materiais, Deste modo, estes parâmetros consideram-se insignificantes tendo em conta que não influenciam os resultados dos diferentes protocolos.

Tendo em conta a intensidade da corrente, podemos observar que o protocolo mais eficaz apresenta uma intensidade de 2,000 mA, sendo esta superior à dos outros dois estudos eficazes que apresentam uma intensidade de 1,000mA, assim como os restantes protocolos considerados não eficazes, que apresentam uma variação entre 1,000 e 1,500mA de intensidade. Existem diferentes mecanismos inerentes à tDCS em diferentes intensidades de corrente que podem explicar o porquê da eficácia de valores mais elevados e mais baixos de intensidade. De uma forma específica, para intensidades de corrente mais baixas, é possível que os canais de cálcio sejam ativados seletivamente, deslocando assim o potencial de membrana em repouso para mais perto do nível de limiar de despolarização do neurónio. Isto deve-se à diferença relativa nos níveis de limiar de voltagem entre os recetores GABA, NMDA e os canais de cálcio. Por outro lado, quando são utilizadas intensidade de corrente mais altas, como é o caso do protocolo mais eficaz, os recetores de ácido γ -aminobutírico (GABA) e N-metil-D-aspartato (NMDA) também são ativados, ficando os resultados da estimulação dependentes dos níveis relativos de inibição ou excitação⁽⁸⁴⁾.

Como será de esperar, a intensidade da corrente bem como a duração da sua aplicação estão diretamente relacionadas com a eficácia da estimulação. De acordo com um estudo de Chew, Ho e Loo ⁽⁸⁴⁾, as taxas de resposta para uma estimulação com intensidade de 1,000 mA com 10 minutos e 20 minutos de duração são semelhantes, enquanto que uma estimulação com intensidade de 2,000 mA com duração de 20 minutos demonstra uma taxa de resposta mais alta do que em 10 minutos.

Deste modo, conseguimos verificar que protocolos que incluam eléctrodos de pequenas dimensões, embebidos em solução salina, com uma intensidade de 2,000 mA e uma duração de 20 minutos, podem efetivamente promover melhores resultados ao nível da estimulação e excitabilidade cortical em determina região cerebral, corroborando os resultados das simulações dos protocolos considerados eficazes.

Tendo em conta a focalidade, é possível afirmar que os protocolos mais focais foram os de Prichard et al.⁽⁵⁷⁾, Fusco et al.⁽⁶¹⁾ e o dos estudos Fleming et al.⁽⁴⁷⁾, Del Felice et al.⁽⁵⁵⁾, Kiggel et al.⁽⁵⁹⁾, Goodwiill et al.⁽⁶⁰⁾ e Karok el al.⁽⁶²⁾, pois os últimos mencionados apresentam os mesmos parâmetros de estimulação. Desta forma, ao compararmos visualmente as imagens 4 a 11 anteriormente descritas no ponto 3 (Resultados), é possível afirmar que para valores mais baixos de focalidade a área de dispersão de corrente é menor.

Porém, nem sempre podemos afirmar que um protocolo focal é igualmente eficaz e vice-versa. Apesar de um protocolo demonstrar-se focal, não significa que a ROI tenha sido eficazmente estimulada, ou que essa mesma área estimulada seja efetivamente a ROI. O mesmo se pode afirmar

nos casos em que a tDCS atingiu valores de estimulação efetiva numa região cerebral, onde o mesmo não significa que a sua dispersão de corrente seja reduzida ou tenha sido exclusivamente realizada na ROI.

Podemos comprovar o anteriormente descrito no protocolo de Prichard et al.⁽⁵⁷⁾, onde o mesmo foi o protocolo aparentemente mais focal ($7.91 \times 10^3 \text{ mm}^3$). No entanto, apesar dessa mesma focalidade, verifica-se que o valor *normE* na região M1 esquerdo (0.103 V/m) não atingiu sequer os 95% do percentil máximo do campo elétrico (0.106 V/m). O mesmo se verifica nos restantes estudos identificados como mais focais. Todavia, estes valores positivos de focalidade podem ser justificados pelo facto destes protocolos terem utilizado a TMS para obter as coordenadas específicas da região a estimular.

Apesar dos estudos de Naros et al.⁽⁵⁶⁾, Kang et al.⁽⁶³⁾ e Vines et al.⁽⁶⁴⁾, considerados eficazes, demonstrarem valores de *normE* superiores ao percentil 95 do campo elétrico, o que significa que pelo menos 5% da ROI foi estimulada, demonstram os maiores valores de focalidade. Isto significa que apesar de serem protocolos eficazes, apresentam uma grande dispersão de corrente, podendo assumir que a estimulação não estava apenas a ser realizada na ROI, como também em regiões envolventes.

Estas discrepâncias de valores obtidos nas simulações dos diferentes protocolos podem ser justificadas por diferentes hipóteses. As diferenças anatómicas fazem variar o campo elétrico que atinge a ROI aquando da aplicação da tDCS, pelo que para intensidades iguais, se geram diferentes campos elétricos, dependendo do indivíduo estimulado. A espessura do crânio, o tamanho do espaço preenchido pelo líquido cefalorraquidiano e a profundidade do giro são então fatores anatómicos que influenciam o campo elétrico, onde por exemplo, os crânios menos espessos promovem maior intensidade do campo elétrico. Existe, portanto, necessidade de individualizar a intensidade da estimulação para se fornecer um campo elétrico fixo^(85, 86). Neste estudo de modelos computacionais, como a imagem de RM utilizada foi uma imagem padrão fornecida pelo *software* simNIBS, a questão das diferenças anatómicas não se colocou, contudo a variabilidade dos parâmetros anteriormente mencionados devem ser tidos em conta em estudos futuros.

De acordo com a literatura, a variação do tamanho do eletrodo é um dos aspetos que leva a maiores variações nos efeitos focais. Assim, um eletrodo mais pequeno permite alcançar uma estimulação mais focal do que um eletrodo de maior diâmetro.^(86, 87) Tal possibilidade é comprovada pelos resultados obtidos, onde o estudo mais focal é o que apresenta o tamanho dos eletrodos mais reduzido.

Relativamente à dual-tDCS no córtex motor na reabilitação do membro inferior, também podemos afirmar que existem protocolos eficazes. Em particular os protocolos de Kang et al.⁽⁶³⁾,

Karok et al.⁽⁶²⁾ e Fusco et al.⁽⁶¹⁾, apresentam valores de estimulação anódica de 0.243654 V/m, 0.178827 V/m e 0.153040 V/m, respetivamente. Como mencionado no caso do membro superior, apesar de existirem protocolos com valores muito próximos do valor mínimo, como os protocolos de Naros et al.⁽⁵⁶⁾, Prichard et al.⁽⁵⁷⁾ e Vines et al.⁽⁶⁴⁾, apenas os protocolos inicialmente mencionados conseguem realmente demonstrar uma estimulação efetiva na região cerebral do córtex motor, na reabilitação do membro inferior.

Como verificado também no membro superior, os protocolos considerados eficazes na estimulação da região do eléctrodo com carga positiva também foram considerados eficazes na estimulação da região do eléctrodo com carga negativa, apresentados os valores mais baixo de estimulação, ou seja, o protocolo de Kang et al.⁽⁶³⁾ com o valor de -0.226275 V/m, Karok et al.⁽⁶²⁾ com o valor de -0.166156 V/m e Fusco et al.⁽⁶¹⁾ com o valor de -0.142709 V/m.

À posteriori, comparando os protocolos considerados eficazes, conseguimos concluir que o protocolo mais eficaz para a reabilitação do membro inferior é o de Kang et al.⁽⁶³⁾, apresentando o valor de 0.243654 V/m e -0.226275 V/m. Desta forma, conseguimos concluir que este protocolo é o mais eficaz em termos de valor máximo de estimulação no campo elétrico da ROI, tanto na reabilitação do membro superior como inferior.

Como limitações a este estudo, podemos mencionar o facto de apenas ter sido utilizado um modelo de RM *standart* fornecido pelo *software* e não ter sido possível realizar as simulações com uma RM com lesão neurológica a nível do córtex motor, sendo que consideramos muito importante comparar os resultados dos mesmos protocolos simulados em uma RM normal e em uma RM com lesão. A metodologia utilizada para definir a ROI também não pode ser considerada a mais eficiente, podendo existir outras metodologias mais avançadas e precisas. Por fim, o facto de alguns estudos não serem claros em alguns parâmetros dos protocolos, levaram a que alguns parâmetros fossem assumidos pelos investigadores para efeito de simulação.

Como sugestão para estudos futuros, sugerimos realizar as simulações dos mesmos protocolos em *softwares* diferentes, de forma a perceber se os resultados se mantêm ou diferem; simular os protocolos considerados mais eficazes em RM com lesão neurológica na ROI, conseguindo observar se os efeitos positivos se mantêm e se, ao existirem alterações, de que forma os protocolos podem ser ajustados de forma a serem otimizados; testar outras métricas de focalidade e dispersão de corrente; e por fim, seria interessante a criação de protocolos otimizados com mais de dois eléctrodos, onde fosse possível aumentar a eficácia da estimulação na ROI.

Os resultados observados neste estudo, permite-nos verificar que realmente é possível que a dual-tDCS demonstre eficácia na estimulação do córtex motor, interferindo na modulação da excitabilidade cortical e na neuroplasticidade, sendo então possível que a mesma demonstre efeitos positivos em lesões encefálicas adquiridas, como é o caso do AVE.

Existem estudos que colocam a hipótese da dual-tDCS conseguir aumentar a excitabilidade corticoespinal ipsilesional, modular as oscilações cerebrais relacionadas com o movimento e também reequilibrar a assimetria das interações inter-hemisféricas após o AVE subagudo. Contudo, estes efeitos são propícios em AVE ainda em fase subaguda e aguda, sendo que após 6 meses este potencial de recuperação diminui gradualmente⁽⁸⁸⁾.

Na aplicação da dual-tDCS num cérebro saudável, como é o caso da RM utilizada nas simulações deste estudo, cada hemisfério inibe igualmente o outro através do corpo caloso, contudo, após um AVE, a excitabilidade no hemisfério ipsilesional é reduzida. Por consequência, a inibição do hemisfério lesado para o hemisfério contralesional também é reduzida. Assim, o hemisfério contralesional torna-se efetivamente mais excitável e exerce uma inibição mais forte no hemisfério ipsilesional. Esses desequilíbrios de excitabilidade, na maioria dos casos, prejudicam a recuperação pós-AVE^(82, 88). Contudo, recentemente, foi demonstrada que a aplicação da dual-tDCS em M1 produz efeitos na aprendizagem motora, alterando as concentrações de GABA. Em participantes saudáveis, a concentração de GABA diminui na região cerebral M1, pelo que a inibição entre hemisférios irá diminuir, assim, por consequência a tDCS anódica poderá aumentar a excitabilidade cortical em M1⁽⁸²⁾.

Deste modo, a aplicação da dual-tDCS no córtex motor, utilizando os parâmetros de aplicação considerados mais eficazes poderão trazer benefícios em indivíduos que sofreram AVE. Contudo, tal como existem fatores que podem alterar os efeitos da tDCS entre indivíduos saudáveis, as lesões neurológicas provocadas pelo AVE podem alterar consideravelmente os efeitos da tDCS. Assim, a aplicação em indivíduos com lesão cerebral pós-AVE deve ser previamente estudada para cada indivíduo, tendo em consideração a região cerebral lesada e os parâmetros de estimulação mais eficazes.

5. Conclusão

Com o presente estudo, é possível concluir que existem protocolos de dual-tDCS capazes de estimular eficazmente o córtex motor primário, modulando a sua excitabilidade cortical. A nível mais específico, é possível concluir que existem protocolos eficazes para estimular a representação motora cortical quer do membro superior quer do membro inferior. Isto sugere que este procedimento poderá ser utilizado como ferramenta clínica para sujeitos com AVE.

Estes resultados são relevantes para o papel dos profissionais de saúde e investigadores da área da reabilitação neurológica, uma vez que permitem fomentar a aplicação de técnicas de reabilitação inovadoras, precisas e sujeitas a validação científica. Isto torna-se particularmente relevante em casos de AVE, onde há pouca evidência a nível da melhoria na funcionalidade.

O presente estudo também permitiu comparar diferentes parâmetros protocolares de estimulação, demonstrando quais os mais pertinentes e eficazes, otimizando as boas-práticas e a obtenção de resultados positivos em futuros estudos que tenham em conta estudos de modelos computacionais.

Desta forma, e tendo em conta os resultados positivos encontrados nos protocolos simulados, bem como eficácia que a literatura tende a demonstrar sobre os efeitos da dual-tDCS na reabilitação do AVE, torna-se fundamental a realização de estudos experimentais randomizados, adaptados a cada indivíduo, que permitam confirmar a eficácia e a neurodiâmica produzida pela dual-tDCS, principalmente em condições neurológicas, como o AVE.

6. Referências Bibliográficas

1. Alvarez RBP, Pires ER, Caramêz R. Acidente vascular encefálico. *UNILUS Ensino e Pesquisa*. 2014;11(25):88-9.
2. Heunis CM. Design, construction and analysis of an alternative stroke rehabilitation device based on the principles of neuroplasticity: Stellenbosch: Stellenbosch University; 2016.
3. Lefaucheur J-P, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*. 2017;128(1):56-92.
4. Party ISW. National clinical guideline for stroke: Citeseer; 2012.
5. Burke Quinlan E, Dodakian L, See J, McKenzie A, Le V, Wojnowicz M, et al. Neural function, injury, and stroke subtype predict treatment gains after stroke. *Annals of neurology*. 2015;77(1):132-45.
6. Langhammer B, Becker F, Sunnerhagen KS, Zhang T, Du X, Bushnik T, et al. Specialized stroke rehabilitation services in seven countries. *International Journal of Stroke*. 2015;10(8):1236-46.
7. Andrenelli E, Ippoliti E, Coccia M, Millevolte M, Cicconi B, Latini L, et al. Features and predictors of activity limitations and participation restriction 2 years after intensive rehabilitation following first-ever stroke. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015;51(5):575-85.
8. Guiu-Tula FX, Cabanas-Valdés R, Sitjà-Rabert M, Urrútia G, Gómara-Toldrà N. The Efficacy of the proprioceptive neuromuscular facilitation (PNF) approach in stroke rehabilitation to improve basic activities of daily living and quality of life: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ open*. 2017;7(12):e016739.
9. Rabadi MH, Aston CE. Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Severely Affected Arm-Hand Motor Function in Patients After an Acute Ischemic Stroke: A Pilot Randomized Control Trial. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2017;96(10):S178-S84.
10. Ilić NV, Dubljanin-Raspopović E, Nedeljković U, Tomanović-Vujadinović S, Milanović SD, Petronić-Marković I, et al. Effects of anodal tDCS and occupational therapy on fine motor skill deficits in patients with chronic stroke. *Restorative neurology and neuroscience*. 2016;34(6):935-45.
11. Fruhauf AMA, Politti F, Dal Corso S, Costa GC, da Conceição Teodósio A, Silva SM, et al. Immediate effect of transcranial direct current stimulation combined with functional electrical stimulation on activity of the tibialis anterior muscle and balance of individuals with hemiparesis stemming from a stroke. *Journal of Physical Therapy Science*. 2017;29(12):2138-46.
12. Geiger M, Supiot A, Zory R, Aegerter P, Pradon D, Roche N. The effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on locomotion and balance in patients with chronic stroke: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):492.
13. Azad TD, Veeravagu A, Steinberg GK. Neurorestoration after stroke. *Neurosurgical focus*. 2016;40(5):E2.
14. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(1):227-76.
15. Hatem SM, Saussez G, della Faille M, Prist V, Zhang X, Dispa D, et al. Rehabilitation of motor function after stroke: a multiple systematic review focused on techniques to stimulate upper extremity recovery. *Frontiers in human neuroscience*. 2016;10:442.
16. Saúde DGd. Unidade de AVC 2015 [Available from: <http://www.dgs.pt/planeamento-de-saude/hospitais/recomendacoes-tecnicas/unidades-de-avc.aspx>].
17. Soares I, Abecasis P, Ferro J. Outcome of first-ever acute ischemic stroke in the elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2011;53(1):7.
18. Organization WH. The Atlas of Heart Disease and Stroke [Available from: <http://www.who.int>].

19. Behrouz R, Powers C. Epidemiology of classical risk factors in stroke patients in the Middle East. *European Journal of Neurology*. 2015:8.
20. Robert Teasell M, Hussein N. Clinical consequences of stroke. Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation Ontario: Heart and Stroke Foundation and Canadian Stroke Network. 2016:1-30.
21. Antunes JE, Justo FHO, Justo AFO, Ramos GC, Prudente COM. Influência do controle postural e equilíbrio na marcha de pacientes com seqüela de acidente vascular cerebral. *Fisioterapia & Saúde Funcional*. 2016;5(1):30-41.
22. Kang N, Summers JJ, Cauraugh JH. Transcranial direct current stimulation facilitates motor learning post-stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015:jnnp-2015-311242.
23. Barcala L, Colella F, Araujo MC, Salgado ASI, Oliveira CS. Análise do equilíbrio em pacientes hemiparéticos após o treino com o programa Wii Fit. *Fisioterapia em Movimento*. 2011:337-43.
24. Soares JC. Influência de um programa de reabilitação aquática no equilíbrio postural de indivíduos com seqüelas de acidente vascular encefálico. 2014.
25. McCambridge AB, Stinear JW, Byblow WD. Revisiting interhemispheric imbalance in chronic stroke: A tDCS study. *Clinical Neurophysiology*. 2018;129(1):42-50.
26. Xu Y, Hou Q-h, Russell SD, Bennett BC, Sellers AJ, Lin Q, et al. Neuroplasticity in post-stroke gait recovery and noninvasive brain stimulation. *Neural regeneration research*. 2015;10(12):2072.
27. Dang B, Chen W, He W, Chen G. Rehabilitation treatment and progress of traumatic brain injury dysfunction. *Neural plasticity*. 2017;2017.
28. Bikson M, Rahman A, Datta A. Computational models of transcranial direct current stimulation. *Clinical EEG and neuroscience*. 2012;43(3):176-83.
29. Oveisgharan S, Organji H, Ghorbani A. Enhancement Of Motor Recovery Through Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Stimulation After Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018;27(1):185-91.
30. Bane SM. Postpartum exercise and lactation. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2015;58(4):885-92.
31. Datta A, Baker JM, Bikson M, Fridriksson J. Individualized model predicts brain current flow during transcranial direct-current stimulation treatment in responsive stroke patient. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*. 2011;4(3):169-74.
32. Fan J, Voisin J, Milot M-H, Higgins J, Boudrias M-H. Transcranial direct current stimulation over multiple days enhances motor performance of a grip task. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2017;60(5):329-33.
33. Andrade SM, Ferreira JdA, Rufino TS, Medeiros G, Brito JD, da Silva MA, et al. Effects of different montages of transcranial direct current stimulation on the risk of falls and lower limb function after stroke. *Neurological research*. 2017;39(12):1037-43.
34. Dmochowski JP, Datta A, Bikson M, Su Y, Parra LC. Optimized multi-electrode stimulation increases focality and intensity at target. *Journal of neural engineering*. 2011;8(4):046011.
35. Bornheim S, Thibaut A, Beaudart C, Maquet P, Croisier J-L, Kaux J-F. Evaluating the effects of tDCS in stroke patients using functional outcomes: a systematic review. *Disability and Rehabilitation*. 2020:1-11.
36. Adeyemo BO, Simis M, Macea D, Fregni F. Systematic review of parameters of stimulation, clinical trial design characteristics, and motor outcomes in non-invasive brain stimulation in stroke. *Frontiers in psychiatry*. 2012;3:88.
37. Halakoo S, Ehsani F, Hosnian M, Zoghi M, Jaberzadeh S. The comparative effects of unilateral and bilateral transcranial direct current stimulation on motor learning and motor performance: A systematic review of literature and meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2020.
38. Krause B, Márquez-Ruiz J, Cohen Kadosh R. The effect of transcranial direct current stimulation: a role for cortical excitation/inhibition balance? *Frontiers in human neuroscience*. 2013;7:602.

39. Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation—technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2003;56(3):255–76.
40. Matsumoto H, Ugawa Y. Adverse events of tDCS and tACS: a review. *Clinical Neurophysiology Practice*. 2017;2:19–25.
41. Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, et al. Safety of transcranial direct current stimulation: evidence based update 2016. *Brain stimulation*. 2016;9(5):641–61.
42. Klooster DC, de Louw AJ, Aldenkamp A, Besseling R, Mestrom R, Carrette S, et al. Technical aspects of neurostimulation: focus on equipment, electric field modeling, and stimulation protocols. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016;65:113–41.
43. Mervis JE, Capizzi RJ, Boroda E, MacDonald III AW. Transcranial direct current stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: a quantitative review of cognitive outcomes. *Frontiers in human neuroscience*. 2017;11:44.
44. Ruffini G, Fox MD, Ripolles O, Miranda PC, Pascual-Leone A. Optimization of multifocal transcranial current stimulation for weighted cortical pattern targeting from realistic modeling of electric fields. *Neuroimage*. 2014;89:216–25.
45. Ruffini G, de Lara CM-R, Martinez-Zalacain I, Ripolles O, Subira M, Via E, et al. Optimized multielectrode tDCS modulates corticolimbic networks. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*. 2017;10(1):e14.
46. Bachtiar V, Johnstone A, Berrington A, Lemke C, Johansen-Berg H, Emir U, et al. Modulating regional motor cortical excitability with noninvasive brain stimulation results in neurochemical changes in bilateral motor cortices. *Journal of Neuroscience*. 2018;38(33):7327–36.
47. Fleming MK, Rothwell JC, Sztrihai L, Teo JT, Newham DJ. The effect of transcranial direct current stimulation on motor sequence learning and upper limb function after stroke. *Clinical Neurophysiology*. 2017;128(7):1389–98.
48. Datta A, Baker JM, Bikson M, Fridriksson J. Individualized model predicts brain current flow during transcranial direct-current stimulation treatment in responsive stroke patient. *Brain stimulation*. 2011;4(3):169–74.
49. Humphreys P. Computational models. *Philosophy of Science*. 2002;69(S3):S1–S11.
50. Fujimoto S, Yamaguchi T, Otaka Y, Kondo K, Tanaka S. Dual-hemisphere transcranial direct current stimulation improves performance in a tactile spatial discrimination task. *Clinical Neurophysiology*. 2014;125(8):1669–74.
51. Saturnino GB, Puonti O, Nielsen JD, Antonenko D, Madsen KH, Thielscher A. Simnibs 2.1: A comprehensive pipeline for individualized electric field modelling for transcranial brain stimulation. *Brain and Human Body Modeling: Springer, Cham*; 2019. p. 3–25.
52. Alekseichuk I, Mantell K, Shirinpour S, Opitz A. Comparative modeling of transcranial magnetic and electric stimulation in mouse, monkey, and human. *Neuroimage*. 2019;194:136–48.
53. Nielsen JD, Madsen KH, Puonti O, Siebner HR, Bauer C, Madsen CG, et al. Automatic skull segmentation from MR images for realistic volume conductor models of the head: Assessment of the state-of-the-art. *Neuroimage*. 2018;174:587–98.
54. Gomez LJ, Dannhauer M, Peterchev AV. Fast computational optimization of TMS coil placement for individualized electric field targeting. *bioRxiv*. 2020.
55. Del Felice A, Daloli V, Masiero S, Manganotti P. Contralesional cathodal versus dual transcranial direct current stimulation for decreasing upper limb spasticity in chronic stroke individuals: a clinical and neurophysiological study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016;25(12):2932–41.
56. Naros G, Geyer M, Koch S, Mayr L, Ellinger T, Grimm F, et al. Enhanced motor learning with bilateral transcranial direct current stimulation: impact of polarity or current flow direction? *Clinical Neurophysiology*. 2016;127(4):2119–26.
57. Prichard G, Weiller C, Fritsch B, Reis J. Effects of different electrical brain stimulation protocols on subcomponents of motor skill learning. *Brain stimulation*. 2014;7(4):532–40.
58. O'Shea J, Boudrias M-H, Stagg CJ, Bachtiar V, Kischka U, Blicher JU, et al. Predicting behavioural response to TDCS in chronic motor stroke. *Neuroimage*. 2014;85:924–33.

59. Kidgell DJ, Goodwill AM, Frazer AK, Daly RM. Induction of cortical plasticity and improved motor performance following unilateral and bilateral transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex. *BMC neuroscience*. 2013;14(1):64.
60. Goodwill AM, Reynolds J, Daly RM, Kidgell DJ. Formation of cortical plasticity in older adults following tDCS and motor training. *Frontiers in aging neuroscience*. 2013;5:87.
61. Fusco A, De Angelis D, Morone G, Maglione L, Paolucci T, Bragoni M, et al. The ABC of tDCS: effects of anodal, bilateral and cathodal montages of transcranial direct current stimulation in patients with stroke—a pilot study. *Stroke research and treatment*. 2013;2013.
62. Karok S, Witney AG. Enhanced motor learning following task-concurrent dual transcranial direct current stimulation. *PLoS one*. 2013;8(12).
63. Kang EK, Paik N-J. Effect of a tDCS electrode montage on implicit motor sequence learning in healthy subjects. *Experimental & translational stroke medicine*. 2011;3(1):4.
64. Vines BW, Cerruti C, Schlaug G. Dual-hemisphere tDCS facilitates greater improvements for healthy subjects' non-dominant hand compared to uni-hemisphere stimulation. *BMC neuroscience*. 2008;9(1):103.
65. Koch G. Cortico-cortical connectivity: the road from basic neurophysiological interactions to therapeutic applications. *Experimental Brain Research*. 2020:1-8.
66. Gao Y, Cavuoto L, Schwaizberg S, Norfleet JE, Intes X, De S. The effects of transcranial electrical stimulation on human motor functions: A comprehensive review of functional neuroimaging studies. *Frontiers in Neuroscience*. 2020;14.
67. Ni Z, Leodori G, Vial F, Zhang Y, Avram AV, Pajevic S, et al. Measuring latency distribution of transcallosal fibers using transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimulation*. 2020;13(5):1453-60.
68. Rehme AK, Eickhoff SB, Rottschy C, Fink GR, Grefkes C. Activation likelihood estimation meta-analysis of motor-related neural activity after stroke. *Neuroimage*. 2012;59(3):2771-82.
69. Caulfield KA, Badran BW, DeVries WH, Summers PM, Kofmehl E, Li X, et al. Transcranial electrical stimulation motor threshold can estimate individualized tDCS dosage from reverse-calculation electric-field modeling. *Brain Stimulation*. 2020.
70. Saturnino GB, Antunes A, Thielscher A. On the importance of electrode parameters for shaping electric field patterns generated by tDCS. *Neuroimage*. 2015;120:25-35.
71. ELASTOSIL. Wacker Elastosil R 570/60 RUSS <https://www.wacker.com/h/en-us/c/elastosil-r-57060-oh/p/000005597>: WACKER; 2020 [Available from: <https://www.wacker.com/h/en-us/c/elastosil-r-57060-oh/p/000005597>].
72. Minhas P, Bansal V, Patel J, Ho JS, Diaz J, Datta A, et al. Electrodes for high-definition transcutaneous DC stimulation for applications in drug delivery and electrotherapy, including tDCS. *Journal of neuroscience methods*. 2010;190(2):188-97.
73. Tallgren P, Vanhatalo S, Kaila K, Voipio J. Evaluation of commercially available electrodes and gels for recording of slow EEG potentials. *Clinical Neurophysiology*. 2005;116(4):799-806.
74. Wagner TA, Zahn M, Grodzinsky AJ, Pascual-Leone A. Three-dimensional head model simulation of transcranial magnetic stimulation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2004;51(9):1586-98.
75. Yarkoni T. neurosynth.org <https://neurosynth.org/>: Neurosynth.org; [Available from: <https://neurosynth.org/>].
76. Gunduz ME, Pinto CB, Saleh Velez FG, Duarte D, Pacheco-Barríos K, Lopes F, et al. Motor Cortex Reorganization in Limb Amputation: A Systematic Review of TMS Motor Mapping Studies. *Frontiers in Neuroscience*. 2020;14:314.
77. Yang WY, Cao W, Kim J, Park KW, Park H-H, Joung J, et al. Applied numerical methods using MATLAB: John Wiley & Sons; 2020.
78. Evans C, Bachmann C, Lee JS, Gregoriou E, Ward N, Bestmann S. Dose-controlled tDCS reduces electric field intensity variability at a cortical target site. *Brain stimulation*. 2020;13(1):125-36.

79. Huang Y, Liu AA, Lafon B, Friedman D, Dayan M, Wang X, et al. Correction: Measurements and models of electric fields in the in vivo human brain during transcranial electric stimulation. *Elife*. 2018;7:e35178.
80. Wagner T, Fregni F, Fecteau S, Grodzinsky A, Zahn M, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. *Neuroimage*. 2007;35(3):1113–24.
81. Sehm B, Schäfer A, Kipping J, Margulies D, Conde V, Taubert M, et al. Dynamic modulation of intrinsic functional connectivity by transcranial direct current stimulation. *Journal of neurophysiology*. 2012;108(12):3253–63.
82. Inoue T, Taneda K. Transcranial direct current stimulation modulates GABA levels beyond the stimulated region: perspectives for stroke rehabilitation. *Journal of Neuroscience*. 2019;39(10):1768–70.
83. Ho K-A, Taylor JL, Chew T, Gálvez V, Alonzo A, Bai S, et al. The effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) electrode size and current intensity on motor cortical excitability: evidence from single and repeated sessions. *Brain stimulation*. 2016;9(1):1–7.
84. Chew T, Ho K-A, Loo CK. Inter- and intra-individual variability in response to transcranial direct current stimulation (tDCS) at varying current intensities. *Brain stimulation*. 2015;8(6):1130–7.
85. Opitz A, Paulus W, Will S, Antunes A, Thielscher A. Determinants of the electric field during transcranial direct current stimulation. *Neuroimage*. 2015;109:140–50.
86. Mikkonen M, Laakso I, Tanaka S, Hirata A. Cost of focality in TDCS: Interindividual variability in electric fields. *Brain stimulation*. 2020;13(1):117–24.
87. DaSilva AF, Volz MS, Bikson M, Fregni F. Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*. 2011(51):e2744.
88. Kuo I-J, Tang C-W, Tsai Y-A, Tang S-C, Lin C-J, Hsu S-P, et al. Neurophysiological signatures of hand motor response to dual-transcranial direct current stimulation in subacute stroke: a TMS and MEG study. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2020;17(1):1–12.

