



# **Estimulação magnética do nervo periférico e a sua influência na condução nervosa**

**David Manuel Vicente Marques**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(Mestrado Integrado)

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria da Assunção Morais e Cunha Vaz Patto

Coorientador: Prof. Doutor Nuno Filipe Cardoso Pinto

Coorientador: Prof. Doutor Jorge Manuel dos Reis Gama

**Abril de 2022**



## **Agradecimentos**

À minha família, pelo apoio nesta longa caminhada e por me permitirem chegar até aqui.

À Beatriz, por toda a ajuda e apoio incondicional nas boas alturas e nas alturas menos boas.

Aos meus orientadores, Professora Doutora Maria Assunção Vaz Patto e Professor Doutor Nuno Pinto, pela disponibilidade e paciência na orientação deste trabalho.

Ao Professor Doutor Jorge Gama, pela ajuda no tratamento dos resultados.

A todos os voluntários que participaram neste trabalho, pela disponibilidade em ajudar, e sem os quais este trabalho não seria possível.



# Resumo

**Introdução:** A estimulação magnética repetitiva (EMr) e a sua variante *theta burst stimulation* (TBS) são técnicas que apareceram no contexto da insuficiência de terapêuticas médicas alternativas para patologias do foro psiquiátrico, onde a sua aplicação tem sido útil. Apesar de cada vez mais estudada, o resultado fisiológico do processo não está totalmente esclarecido a nível central e/ou periférico.

**Objetivo:** O objetivo deste estudo foi tentar perceber se uma sessão de TBS produz alterações na função nervosa do nervo periférico em indivíduos jovens saudáveis, avaliada por estudos eletroneurográficos.

**Metodologia de Investigação:** Este estudo incluiu um total de 25 voluntários, 15 submetidos a TBS contínua excitatória (iTBS) do nervo mediano e 10 pertencendo ao grupo de controlo não submetido a TBS. Foram realizadas avaliações eletroneurográficas do nervo mediano antes e após a estimulação, avaliando 9 variáveis divididas entre a resposta motora, sensitiva e autonómica.

**Resultados:** A iTBS sobre o nervo periférico provocou um aumento estatisticamente significativo da latência das respostas F ( $p=0,001$ ) e da resposta simpática da pele ( $p=0,025$ ), assim como a diminuição da velocidade de condução sensitiva ( $p=0,023$ ). Apesar disto, a comparação entre os grupos de intervenção e controlo não apresentou qualquer diferença estatisticamente significativa. Nenhuma alteração foi encontrada ao nível das amplitudes

**Conclusão:** Neste estudo concluiu-se que a iTBS do nervo periférico parece ter provocado uma lentificação da função nervosa. Contudo, verificamos ausência de diferenças na comparação com o grupo de controlo e diminuída magnitude das variações observadas em termos absolutos e clínicos. Poderia ser vantajoso um estudo com uma maior amostra de forma a obter resultados mais robustos, para melhor entender os mecanismos subjacentes a esta técnica a nível periférico.

## Palavras-chave

Estimulação magnética; nervo periférico; condução nervosa; potencial de ação; jovens saudáveis



# Abstract

**Introduction:** Repetitive magnetic stimulation and its variant theta burst stimulations (TBS) are techniques that appeared in the context of the insufficiency of alternative medical therapies for psychiatric conditions, where its application has been useful. Despite being increasingly studied, the physiological outcome of the process is not entirely known at a central and peripheral level.

**Objective:** The objective of this study was to try to understand if a TBS session produces changes in peripheral nerve function in healthy young subjects, assessed by electroneurographic studies.

**Investigation Methodology:** This study included a total of 25 volunteers, 15 undergoing continuous excitatory TBS of the median nerve and 10 belonging to the control group, not submitted to TBS. Electroneurographic assessments of the median nerve were performed before and after stimulation, evaluating 9 variables divided between the motor, sensory and autonomic responses.

**Results:** Peripheral nerve iTBS caused a statistically significant increase in the latency of the F response ( $p=0,001$ ) and sympathetic skin response ( $p=0,025$ ), as well as a decrease in sensory conduction velocity ( $p=0,023$ ). Despite this, the comparison between the intervention and control groups showed no statistical difference. No changes were found in terms of amplitudes.

**Conclusion:** In this study we concluded that iTBS of the peripheral nerve seems to have caused a slowing of nerve function. However, we found no differences in the comparison with the control group and a reduced magnitude of the variations observed in absolute and clinical terms. A study with a larger sample would be advantageous to obtain more robust results, to better understand the mechanisms underlying this technique at a peripheral level.

## Keywords

Magnetic stimulation; peripheral nerve; nerve conduction; action potential; healthy young subjects



# Índice

<b>Resumo</b> .....	v
<b>Abstract</b> .....	vii
<b>Lista de Figuras</b> .....	xi
<b>Lista de Tabelas</b> .....	xiii
<b>Lista de Acrónimos</b> .....	xv
<b>1. Introdução</b> .....	1
<b>1.1 Fisiologia da resposta motora e sensitiva central e periférica</b> .....	1
<b>1.2 Neuromodulação</b> .....	3
<b>1.3 Estimulação magnética</b> .....	4
<b>1.4 Objetivo</b> .....	6
<b>2. Metodologia de investigação</b> .....	7
<b>2.1 Critérios de inclusão</b> .....	7
<b>2.2 Critérios de exclusão</b> .....	8
<b>2.3 Instrumentos</b> .....	8
<b>2.4 Nervo mediano</b> .....	10
<b>2.5 Protocolo de estimulação periférica</b> .....	10
<b>2.7 Análise estatística</b> .....	13
<b>3. Resultados</b> .....	15
<b>4. Discussão</b> .....	21
<b>5. Conclusão</b> .....	25
<b>6. Bibliografia</b> .....	27
<b>Anexos</b> .....	29
<b>Anexo 1 – Consentimento Informado</b> .....	29



# Lista de Figuras

<b>Figura 1:</b> Eletromiógrafo Dantec Keypoint (Keypoint.net v.2.03.)	8
<b>Figura 2:</b> Bobina formato borboleta MCF-B70	9
<b>Figura 3:</b> MagVenture MagPro G3 X100 (v5.0.1)	9
<b>Figura 4:</b> Imagem representativa dos elétrodos de superfície utilizados	9
<b>Figura 5:</b> UNI-T, Infrared Thermometer UT30R	9
<b>Figura 6:</b> Representação de uma parte da técnica de eletroneurografia para os estudos de condução nervosa	11



# Lista de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Análise descritiva, pré e pós estimulação ou controlo.	16
<b>Tabela 2:</b> Efeitos pré-pós (tempo), efeitos de grupo e interação tempo versus tipo de grupo na latência, amplitude, velocidade de condução dos nervos motores e dos nervos sensitivos e respostas FM e SSR – nparLD	17
<b>Tabela 3:</b> Comparação pré-pós estimulação da latência, amplitude, velocidade de condução dos nervos motores e dos nervos sensitivos e respostas FM e SSR em cada grupo – nparLD.	18
<b>Tabela 4:</b> Comparação da latência, amplitude, velocidade de condução dos nervos motores e dos nervos sensitivos e respostas FM e SSR entre grupos, pré e pós estimulação.	19



## Lista de Acrónimos

AVC	Acidente Vascular Cerebral
cm	Centímetros
cTBS	<i>Continuous Theta Burst Stimulation</i>
DP	Desvio Padrão
EM	Estimulação Magnética
EMr	Estimulação Magnética repetitiva
FCS	Faculdade de Ciências da Saúde
Hz	Hertz
iTBS	<i>Intermittent Theta Burst Stimulation</i>
LTD	<i>Long Term Depression</i>
LTP	<i>Long Term Potentiation</i>
m/s	Metros por segundo
$\mu V$	MicroVolts
ms	Milissegundos
mV	MiliVolts
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SSR	<i>Sympathetic Skin Response</i>
TBS	<i>Theta Burst Stimulation</i>
UBI	Universidade da Beira Interior



# 1. Introdução

As doenças neuropsiquiátricas são um dos maiores desafios da medicina moderna, tanto pelo tipo de incapacidade que produzem nos pacientes, como pela sua dificuldade no tratamento ou a baixa eficácia das terapêuticas indicadas. A estimulação magnética repetitiva (EMr) é uma técnica que surgiu no contexto da insuficiência de terapêuticas médicas para patologias do foro psiquiátrico, onde a sua aplicação transcraniana tem sido útil. Contudo, cada vez mais é estudada a sua utilização em doenças degenerativas ou traumáticas do sistema nervoso. O resultado fisiológico do processo é ainda mal compreendido, quer a nível central quer a nível periférico<sup>1</sup>.

## 1.1 Fisiologia da resposta motora e sensitiva central e periférica

O sistema nervoso humano pode ser separado em 2 grandes divisões, sistema nervoso central e periférico. O sistema nervoso periférico inicia-se nas raízes da medula espinhal e tem fim nas terminações nervosas periféricas, junção neuromuscular ou glandular. Os nervos periféricos principais (mistos) transportam fibras das vias motora, sensitiva e autonómica<sup>2</sup>.

A via motora é caracterizada por um neurónio motor superior e inferior. O neurónio motor superior conduz o impulso nervoso do córtex motor primário até ao neurónio motor inferior, que com o corpo celular na medula espinhal, transporta o sinal até aos músculos. O neurónio motor inferior tem o seu trajeto pelas raízes medulares, plexos e nervos periféricos. Lesões nos neurónios motores inferiores podem ter várias manifestações como a fraqueza muscular, paralisia e hiporreflexia<sup>2</sup>.

As vias sensitivas, subdivididas em espinotalâmica e dorsal, são responsáveis por transmitir as informações da somestesia, tais como dor, temperatura, tato grosseiro e tato fino, vibração e propriocepção. O percurso destas vias inicia-se nas terminações nervosas periféricas, segue pelos nervos periféricos até à medula espinal, por onde ascendem, terminando no encéfalo<sup>2</sup>. As doenças adquiridas que mais afetam as vias sensitivas estão associadas a respostas imunes sistémicas, mas deficiências vitamínicas, intoxicações, cancro ou trauma são outras possíveis etiologias<sup>3</sup>.

O sistema nervoso autónomo é constituído pelo sistema nervoso simpático e parassimpático e várias são as suas funções a nível sistémico. No geral têm funções opostas que levam à regulação de processos internos como o peristaltismo gastrointestinal, frequência cardíaca e respiratória, e a nível periférico funções como a

sudorese e a vasoconstrição/dilatação<sup>2</sup>. Para efeitos deste estudo, a função mais importante e mensurável é a simpática, a nível das glândulas sudoríparas. A denominada resposta simpática da pele (*sympathetic skin response* ou SSR), é um potencial transportado por fibras C não mielinizadas e gerado pelas glândulas sudoríparas da pele mensurável por eletrofisiologia. A sua medição apresenta algumas limitações, sendo influenciado por condições de temperatura, tanto do meio ambiente como da pele onde é feita a medição (de preferência superior a 35,5°C), pela qualidade do estímulo e pelo efeito surpresa ou habituação do estímulo<sup>4</sup>.

Além disso, pode ser utilizado para avaliar diferentes neuropatias, tanto axonais como desmielinizantes<sup>4</sup>. A SSR pode assim ser utilizada para estudar neuropatias periféricas como a neuropatia diabética, alcoólica, esclerose sistémica, doença de sjogren, entre outras<sup>5</sup>.

A condução nervosa pode ser mensurada através de técnicas de neurofisiologia, onde é possível aplicar um estímulo elétrico despolarizante aos nervos e registar as suas respostas. Podem ser utilizados elétrodos em contacto com a pele para registar a atividade elétrica, ou diretamente com uma agulha a nível muscular, designando-se esta técnica por estudos de condução nervosa ou electroneurografia, fazendo parte do estudo eletromiográfico clássico. O estímulo pode ser efetuado numa zona do nervo e ser mensurado no mesmo nervo mais distalmente, sendo este um método direto de medição da resposta, como o que é realizado no nervo sensitivo. No nervo motor, é efetuada a medição do potencial de ação motor composto, ou seja, pela medição da resposta muscular resultante da estimulação de um nervo, sendo este um método indireto de medição da resposta. Dado que, ao estimular um nervo, o potencial de ação se propaga bidireccionalmente, para além da resposta motora distal, também pode ser mensurável a resposta F motora, ou seja, quando o potencial de ação viaja até à medula e volta pela mesma via até ao local estimulado<sup>6</sup>.

Para além desta diferença entre a medição nervosa motora e sensitiva, também a constituição das próprias fibras é algo diferente. As fibras motoras eferentes são fibras geralmente maiores e com maior grau de mielinização, o que leva a uma condução mais rápida do que muitas fibras aferentes. As fibras aferentes são fibras sensitivas mais pequenas em diâmetro e, em geral com menor grau de mielinização, o que levará a amplitudes e velocidades de condução menores. São diversas as características que podem ser mensuradas sobre a condução nervosa. Desde a intensidade do estímulo necessária para desencadear uma resposta no nervo estimulado, a amplitude do potencial de ação, a velocidade de condução, a latência sensitivo-motora e a latência da resposta F, entre outras. Estas características podem

variar entre circuitos nervosos, quer pelas características específicas do circuito, a sua localização anatômica ou também pela idade<sup>7</sup>.

A amplitude do potencial de ação, representada em *miliVolts (mV)* para o nervo motor e em *microVolts (uV)* para o nervo sensitivo, reflete a quantidade de fibras nervosas recrutadas na despolarização, ainda que de forma indireta no caso da resposta motora. Assim, quanto maior for a amplitude, maior o número de fibras a transportar o sinal. A velocidade de condução, representada em *metros/segundo (m/s)*, reflete o grau de mielinização das fibras nervosas e o calibre do nervo estimulado. Assim, a velocidade de condução nervosa é proporcional à mielina presente nessas fibras, servindo para avaliar alterações neste sentido. A latência distal, representada em *milissegundos (ms)*, reflete o tempo entre o estímulo e o potencial de ação (podendo ser medida ao início ou ao pico do potencial). Por fim, a latência F-M, representada em *ms*, reflete o tempo decorrente entre o registro da onda M (o potencial de ação motor composto) e a resposta F, e assim permite também testar os segmentos nervosos proximais. Genericamente, alterações na mielinização das fibras resultam em variações nas componentes de velocidade de condução e latência, enquanto que danos axonais provocam alterações na amplitude do potencial de ação<sup>6</sup>. Dependendo do grau de afetação pode existir uma sobreposição de alterações.

O nervo mediano é um nervo periférico comumente utilizado em neurofisiologia pela sua acessibilidade a nível transcutâneo. É um nervo importante no membro superior, com inervação de várias estruturas sensitivas e motoras, sendo também pouco afetado em idades jovens.

## **1.2 Neuromodulação**

A plasticidade sináptica é um processo fisiológico de neuromodulação bem estudado, onde a condução nervosa pode ser modificada através da facilitação da transmissão química nas sinapses, mais estudado a nível central. Este é, por exemplo, o processo pelo qual a nossa memória é construída. Aqui atuam os processos descritos como *Long Term Potentiation (LTP)* ou *Long Term Depression (LTD)*, que ao diminuir ou aumentar o limiar de despolarização podem alterar a transmissão nervosa de um certo neurónio ou via nervosa<sup>8</sup>. Também a nível axonal, na propagação do potencial de ação em si pode haver alterações, como o aumento do número de canais de sódio nos nodos de Ranvier, aumento do transporte de moléculas pelos axónios ou o aumento de recetores nas sinapses. Assim, o mais provável é que os vários níveis de neuroplasticidade estejam interligados, pelo que a estimulação de uma via nervosa leve a alterações nos vários mecanismos explicados acima<sup>9</sup>.

### 1.3 Estimulação magnética

A Estimulação Magnética (EM), especificamente a forma de EM repetitiva (EMr) é uma técnica de neuroestimulação não invasiva que consiste na produção de pulsos magnéticos de baixa intensidade através de uma bobine com o intuito de criar um campo elétrico local. Se este pulso magnético for criado próximo de um feixe nervoso, irá levar ao influxo de iões para a célula, originando a produção de um potencial de ação. Uma das grandes vantagens desta técnica é o facto de não ser invasiva, ser indolor e ter o poder de penetração em tecidos moles<sup>10</sup>.

As variáveis da EMr que se podem manipular são a frequência, a intensidade e o número total de estímulos, sendo que o tipo de bobine utilizada também pode alterar o resultado da estimulação, originando estimulação mais focal (bobina tipo 8) ou mais difusa (bobina circular). A frequência é medida em Hertz (Hz) e sabe-se que de forma genérica as frequências baixas (abaixo de 1 Hz) podem originar efeitos inibitórios enquanto altas frequências (normalmente acima de 5 Hz) podem originar efeitos excitatórios nas células neuronais, efeitos esses normalmente encontrados com a estimulação cortical<sup>11</sup>.

O padrão de aplicação é o conjunto das variáveis descritas, e como estas são aplicadas. Um dos padrões de estimulação mais promissores - pela sua maior eficácia na modificação da atividade cerebral, facilidade e rapidez na aplicação<sup>12</sup> - é chamado *Theta Burst Stimulation* (TBS), que é definido pela aplicação de um conjunto de estímulos a alta frequência (3 pulsos a 50Hz repetidos) repetidos a cada 200ms (5Hz)<sup>10</sup>. Existem 2 padrões de aplicação dos pulsos de TBS, a TBS contínua (cTBS) e a TBS intermitente (iTBS), com efeitos aparentemente opostos. A cTBS consiste na administração de pulsos de forma contínua, ou seja, sem interrupções e provoca na maior parte dos casos um efeito inibitório, na medida em que reduz a excitabilidade cortical. A iTBS consiste na administração de pulsos de forma intermitente, ou seja, são administrados ciclos de pulsos com pausas entre eles, e provocando um efeito excitatório, na medida em que aumenta a excitabilidade cortical<sup>12</sup>.

Alguns efeitos terapêuticos da EMr transcraniana são conhecidos e comprovados. A sua aplicação tem sido principalmente em doentes psiquiátricos com depressão, distúrbios alimentares, alucinações ou bipolaridade. Outras doenças neurológicas também parecem beneficiar deste tratamento como certas doenças neurodegenerativas (Parkinson, Alzheimer) ou epilepsia<sup>13</sup>. Também têm sido demonstrados bons resultados no controlo da dor crónica neuropática<sup>14</sup>. Quando a afecção é maior a nível muscular também pode haver melhorias, como em algumas

distonias ou em termos sequelares como em doentes pós Acidente Vascular Cerebral, este último cada vez mais estudado<sup>13</sup>. Apesar do teste mais estudado ser a EM Transcraniana, pode ser aplicado tanto na estimulação do nervo periférico como de raízes da medula espinhal. Apesar disso, os estudos a nível periférico são mais escassos, sendo que muitos dos pressupostos utilizados são transpostos dos estudos feitos a nível transcraniano, como por exemplo, os protocolos de segurança são baseados nos realizados para a EMr transcraniana<sup>1</sup>.

Em termos técnicos a intensidade utilizada na EMr depende da localização da estimulação. O consenso é que deve ser usada uma intensidade suficiente para levar a uma contração muscular, mas fraca o suficiente para não provocar dor ou desconforto ao utente<sup>15</sup>. O número total de estímulos pode ter uma influência significativa na eficácia do procedimento. Pode variar dentro da mesma sessão ou entre várias sessões de tratamento.

A EM a nível central ou a nível periférico pode atuar a diferentes níveis da condução nervosa. O mecanismo de ação da estimulação periférica não é completamente compreendido. As hipóteses vão desde a ativação de aferências propriocetivas periféricas que, por condução retrógrada, podem influenciar a ativação cerebral e neuroplasticidade. A ativação de aferências propriocetivas é feita através de duas formas: por ativação direta das vias sensoriomotoras (pela despolarização do nervo) e pela ativação de mecanorreceptores musculares: por exemplo, foi mostrado em doentes pós AVC que a estimulação de músculos paréticos provocou aumento do fluxo sanguíneo cerebral, assim como a redução de espasticidade muscular<sup>16</sup>.

A estimulação do nervo periférico vai provocar um potencial de ação bidirecional, ou seja, ao estimular um neurónio este vai despolarizar-se nas duas direções do mesmo, estimulando a nível distal os músculos que inerva (na junção neuromuscular), e a nível proximal o seu corpo celular na medula espinhal. Assim, existem algumas dúvidas e suposições sobre o resultado que a estimulação periférica pode ter a nível local e/ou central<sup>1</sup>.

Vários grupos trabalham com EMr a nível medular. A aplicação de EMr a nível medular em ratos com lesões medulares resultou numa diminuição do número de células apoptóticas e alguma recuperação da função motora<sup>17</sup> e em ratos com lesões no nervo ciático também reduziu o número de células apoptóticas e aumentou a reparação de fibras de mielina danificadas, assim como reduziu a inflamação e desmielinização<sup>18</sup>. Quando usada como adjuvante a uma injeção de neurotropina (usada como potencial tratamento para danos em nervos, dado induzirem a sobrevivência, desenvolvimento e

função neuronal), a estimulação magnética a nível medular levou a que estes animais tivessem melhores índices funcionais e maior número de fibras mielinizadas<sup>19</sup>.

Em humanos, ao realizar estimulação do nervo femoral foram demonstrados resultados “aceitáveis e viáveis, mas pouco reprodutíveis” em idosos com deficiência funcional (sarcopenia)<sup>20</sup>. Em doentes com hipertonia muscular ou espasticidade a EM do nervo periférico demonstrou uma redução na amplitude dos reflexos tendinosos<sup>21</sup>. Um estudo em sujeitos saudáveis mostrou que a EM do músculo gastrocnémio não resultou em alterações na excitabilidade da medula espinhal, mas sim uma alteração das fibras musculares responsáveis pela geração da onda M (diminuindo o threshold para atingir a onda M máxima)<sup>22</sup>.

Assim, o estudo desta técnica de EMr a nível do nervo periférico foi predominantemente aplicado em doentes com neuropatia periférica e nervos periféricos danificados, o que continua a levantar várias dúvidas sobre a sua aplicação e os seus efeitos nos neurónios periféricos saudáveis.

#### **1.4 Objetivo**

O objetivo deste estudo foi tentar perceber se uma sessão de TBS é capaz de modificar a função nervosa do nervo periférico em indivíduos jovens saudáveis, avaliada por estudos eletroneurográficos.

## **2. Metodologia de investigação**

Para a realização do estudo foram reunidos 25 voluntários, todos estudantes do curso de Medicina na Faculdade de Ciências da Saúde (FCS) da Universidade da Beira Interior (UBI).

Os voluntários preencheram um questionário onde foram avaliados alguns critérios que poderiam excluir candidatos não aptos para o estudo. Também foi questionado oralmente acerca da presença recente de quaisquer sinais ou sintomas neurológicos e seriam excluídos no caso de resposta afirmativa. O questionário foi revisto pela equipa antes dos voluntários serem chamados para o estudo. Foi explicado sucintamente o procedimento e assinado o consentimento informado (Anexo 1).

Os voluntários foram divididos aleatoriamente em 2 grupos, grupo de intervenção e grupo de controlo. O grupo de intervenção foi constituído por 15 voluntários e o grupo de controlo foi constituído por 10 voluntários.

O estudo foi efetuado na Faculdade de Ciências da Saúde, no laboratório de Neurofisiologia. O protocolo foi explicado de novo antes do mesmo se iniciar, altura em que os voluntários assinaram o consentimento informado. Devido ao contexto pandémico de SARS COV-2, os candidatos efetuaram a higienização das mãos na entrada do laboratório e a medição da temperatura corporal. O protocolo apenas se iniciou caso a temperatura medida fosse superior a 35,5°C e inferior a 37,5°C medida na palma da mão com o aparelho UT30R.

Foram agendadas as horas para que houvesse contacto mínimo entre os candidatos e foi pedido para não darem informações sobre a sua experiência, de forma a reduzir algum tipo de vieses da recolha de dados.

### **2.1 Critérios de inclusão**

- Homens ou mulheres saudáveis entre os 18 e os 30 anos
- Membro superior direito sem limitações para realização do protocolo
- Consentimento informado para o procedimento assinado

## 2.2 Critérios de exclusão

- Terapêutica habitual ou recente com medicação ou drogas alteradoras do potencial de ação (ex: anti-epiléticos, bloqueadores dos canais de cálcio)
- Ter realizado EMr recentemente
- Presença de sintomas neurológicos (disestesias, alterações de força ou tônus muscular)
- Presença de doenças neurológicas (epilepsia, doenças neurodegenerativas)
- Presença de infecção ativa em tratamento
- Gravidez ou suspeição da mesma
- Cirurgia prévia ao braço em estudo/presença de conteúdo metálico no braço (próteses, placas...)
- Temperatura inferior a 35.5°C ou superior a 37.5°C

## 2.3 Instrumentos

1- Eletromiógrafo Dantec Keypoint (Keypoint.net v.2.03.) – Utilizado nos estudos de condução nervosa e SSR. (Figura 1)



**Figura 1:** Eletromiógrafo Dantec Keypoint (Keypoint.net v.2.03.) Fonte: Sano-técnica Medical

2- Bobina formato borboleta MCF-B70 (Figura 2) e um equipamento de estimulação magnética MagVenture MagPro G3 X100 (v5.0.1) (Figura 3).



**Figura 2:** Bobina formato borboleta MCF-B70



**Figura 3:** MagVenture MagPro G3 X100 (v5.0.1)

Fonte: Sano-técnica Medical

3- Eléttodos de superfície (zona de contacto com a pele banhada a ouro)



**Figura 4:** Imagem representativa dos eléctrodos de superfície utilizados Fonte: Proarlife

4- UNI-T, Infrared Thermometer UT30R - Instrumento utilizado para a medição da temperatura dos voluntários



**Figura 5:** UNI-T, Infrared Thermometer UT30R Fonte: UNI-T

## **2.4 Nervo mediano**

O nervo mediano tem início no plexo braquial, recebendo contribuições dos cordões lateral e medial do mesmo. Passa pela fossa ante-cubital e medialmente no antebraço. Além disso, enerva também músculos da eminência tenar. Recebe fibras sensitivas dos primeiros 3 dedos e metade do quarto dedo da face ventral da mão e das falanges distais dos mesmos dedos na face dorsal da mão. Para além destas, recebe também fibras autonómicas, não existindo, contudo, mapeamento anatómico das regiões enervadas<sup>23</sup>.

Assim, o facto da sua localização ser de fácil acesso e o seu mapeamento bem conhecido tornam este nervo um bom candidato para a estimulação magnética transcutânea e a sua utilização neste estudo.

## **2.5 Protocolo de estimulação periférica**

Para a realização do protocolo os voluntários colocaram-se em decúbito dorsal numa maca, tendo os braços ao longo do corpo e mantendo uma posição alinhada e centrada. O protocolo foi explicado aos candidatos antes de ser iniciado e efetuado no membro superior direito em todos os voluntários.

O protocolo de estimulação periférica passa pela fase dos estudos de condução nervosa, onde são feitas as avaliações eletroneurográficas, e pela fase de estimulação magnética. De reforçar que a fase de avaliação é realizada antes e após a fase de estimulação magnética.

A fase de avaliação é dividida em 3 partes: avaliação motora, sensitiva e SSR. Para a parte motora é feito o registo do potencial de ação motor composto do músculo curto abductor do polegar. Para isso é colocado um eléctrodo ativo no músculo curto abductor do polegar, um eléctrodo de referência na falange proximal do polegar e um eléctrodo terra no dorso da mão. São enviados estímulos elétricos no pulso 8 centímetros (cm) proximal ao eléctrodo ativo no pulso, entre os tendões do músculo flexor radial do carpo e do músculo longo palmar, e no cotovelo no espaço antecubital, lado medial do tendão bicípital e proximal à artéria braquial.

Para a parte sensitiva é colocado um eléctrodo ativo na superfície palmar da base do 3º dedo, um eléctrodo de referência 4cm distalmente em relação ao eléctrodo ativo e um eléctrodo terra no dorso da mão. É dado um estímulo eléctrico ao nível do pulso, entre os tendões do músculo flexor radial do carpo e do músculo longo palmar, distanciado 14 cm entre o cátodo e o eléctrodo ativo.

Para a parte da SSR um eletrodo ativo é colocado na face palmar da mão e um eletrodo de referência no dorso da mão. São dados pelo menos 3 estímulos elétricos com um intervalo de 30 segundos entre eles. A estimulação elétrica para a SSR foi ipsilateral, no II dedo, com intensidade entre 10-20 mA.



**Figura 6:** Representação de uma parte da técnica de eletroneurografia para os estudos de condução nervosa <sup>24</sup> (adaptado de Choi et al. 2021)

Na fase de estimulação magnética a bobina em formato borboleta foi colocada acima da fossa antecubital direita e foi iniciado EMr com um padrão iTBS (forma excitatória) com 600 estímulos. A intensidade usada correspondeu à intensidade mínima que conseguia efetuar um abalo mínimo do polegar em 5 pulsos seguidos, mas correspondendo no mínimo de 30% de intensidade máxima do equipamento.

O protocolo é assim executado da seguinte forma:

- 1- Fase de medição pré estimulação- SSR + Sensitivo + Motor + respostas F
- 2- Fase de Estimulação magnética repetitiva + (pausa de 1 minuto)
- 3- Fase de medição pós estimulação - SSR+ Sensitivo + Motor + respostas F

### **Grupo de intervenção:**

No grupo de intervenção foram realizadas as medições da condução nervosa inicial com recurso a eletroneurografia (protocolo previamente explicado), de forma a obter as medições pré-estimulação. Após terminadas as medições iniciais, foi explicado de forma sucinta a estimulação magnética e foi iniciada esta fase do protocolo. Finalizada a estimulação, foi feito um pequeno intervalo de 1 minuto, onde o voluntário se manteve na mesma posição, após o qual foram feitas as medições eletroneurográficas no nervo mediano, agora pós-estimulação.

### **Grupo de controlo:**

Para obtermos medições sem a estimulação e existir um grupo de controlo ao qual comparar os resultados - avaliação da flutuação dos estudos de condução ao longo do tempo e a sua reprodutibilidade-, os voluntários foram sujeitos ao mesmo protocolo que o grupo de intervenção, retirando a fase específica da estimulação magnética com TBS. Foram realizadas as medições pré-estimulação e, na altura que iria ser feita a estimulação magnética, os voluntários mantiveram-se na mesma posição na maca, aguardando cerca de 5 minutos, o tempo que demoraria a preparar e realizar o protocolo de estimulação magnética. Após esse período foram feitas as medições “pós-estimulação”, sendo que neste grupo não houve TBS.

### **Tipo de estudo**

O presente trabalho de investigação corresponde a um estudo experimental prospetivo randomizado controlado, cego para o investigador (que analisou as respostas nervosas).

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Universidade da Beira Interior (CE-FCS-2011-001), em conformidade com a Declaração de Helsínquia.

## 2.7 Análise estatística

Os dados do estudo foram analisados através dos programas IBM SPSS Statistics 27 e R Statistics 4.0.4.

Os dados das variáveis quantitativas consideradas do estudo foram descritos pelas médias, desvios padrão (DP), medianas, máximos e mínimos, enquanto os dados das variáveis categóricas foram descritos por frequências e percentagens.

Para a análise das latências, amplitudes, velocidades de condução dos nervos motores e dos nervos sensitivos e respostas FM e SSR recorreu-se a uma ANOVA de medidas repetidas não paramétrica (Nonparametric Longitudinal Data in Factorial Experiments<sup>25</sup>) através do package “nparLD”<sup>26</sup>, versão 2.1, para o R. Com esta metodologia foram obtidas estatísticas tipo ANOVA e tipo de Wald para cada efeito (pré-pós estimulação, tipo de estimulação – grupo – e interação estimulação versus tipo de estimulação), que, devido ao facto de o presente estudo considerar somente uma única repetição de cada medida, resultam nos mesmos valores de prova. Esta metodologia também tem disponível uma medida de efeito relativa (relative treatment effect, RTE), cujo valor 0,5 corresponde à ausência de efeito. Para a comparação entre os dois grupos (iTBS vs. Controlo) em cada momento (pré e pós estimulação) recorreu-se ao teste de Mann-Whitney. Não houve necessidade de se corrigirem os valores de prova que resultaram das comparações aos pares, já que, para cada variável, tendo em conta os efeitos estimulação (pré vs. pós) ou grupo de estimulação (iTBS vs. Controlo), somente foi efetuada para cada caso uma única comparação.

Foi necessária esta abordagem não paramétrica devido ao facto de ter sido violado o pressuposto da normalidade para algumas variáveis, verificado pelo teste de Shapiro-Wilk, em consequência da existência de alguma assimetria e outliers significativamente influentes (distância de Cook superior a 0,5). É sabido que a ANOVA de medidas repetidas não paramétrica usada na análise estatística do presente estudo é robusta nestas circunstâncias, em particular para amostras pequenas e grupos com dimensões amostrais distintas<sup>25</sup>.

Foram considerados significativos os testes de hipóteses cujo valor de prova (p-value, p) não excedeu o nível de significância de 5% e os intervalos de confiança nos gráficos foram considerados a 95%.



### 3. Resultados

O total da amostra contabilizou com 13 indivíduos do sexo masculino (52%) e 12 do sexo feminino (48%). A média total de idades foi de 23,16 anos com um desvio padrão de 3,06, sendo que a idade mínima foi de 20 anos e a idade máxima de 30 anos. A temperatura dos voluntários registada contou com uma média de 36,03°C com desvio padrão de 0,25, sendo que os valores estiveram entre os 35,7°C e os 36,6°C, estando todos dentro dos valores alvo para o estudo.

Na Tabela 1 foram avaliadas as variáveis de estudo da condução nervosa para o grupo de intervenção e para o grupo de controlo. Os resultados são apresentados na forma de média com desvio padrão, mediana, valor mínimo e máximo. As variáveis estão descritas da seguinte forma: resposta do nervo a avaliar; variável; local de medição; grandeza da variável.

Representadas por um  $i$  e por um  $f$ , estão, respetivamente, as medições pré estimulação e pós estimulação.

Tabela 1: Análise descritiva, pré e pós estimulação ou controlo.

Variável	Intervenção (n=15)		Controlo (n=10)	
	Média±DP	Mediana (mín.; máx.)	Média±DP	Mediana (mín.; máx.)
Motor Lat. Punho <sup>i</sup> (ms)	3,20±0,43	3,3 (2,4; 3,8)	3,21±0,40	3,1 (2,5; 3,9)
Motor Lat. Punho <sup>f</sup>	3,28±0,46	3,4 (2,4; 4,1)	3,26±0,44	3,2 (2,6; 3,9)
Motor Amp. Punho <sup>i</sup> (mV)	13,07±3,19	12,2 (9,0; 21,8)	10,99±2,46	10,3 (8,1; 15,8)
Motor Amp. Punho <sup>f</sup>	12,05±2,18	12,1 (8,0; 15,3)	10,33±1,54	10,4 (7,9; 12,9)
MotorFM Lat. Punho <sup>i</sup> (ms)	22,12±1,84	22,1 (19,1; 25,7)	22,24±2,26	21,7 (19,2; 27,1)
MotorFM Lat. Punho <sup>f</sup>	22,41±1,85	22,3 (19,2; 25,2)	22,39±2,10	21,8 (20,1; 27,3)
Motor Vel. Cotov. <sup>i</sup> (m/s)	61,14±3,82	60,9 (53,4; 67,2)	60,60±4,63	59,1 (54,5; 19,9)
Motor Vel. Cotov. <sup>f</sup>	60,61±4,05	60,1 (53,9; 68,8)	60,07±4,33	61,2 (50,7; 65,8)
Sens. Lat. Pulso <sup>i</sup> (ms)	3,03±0,29	3,0 (2,5; 3,6)	3,10±0,31	3,1 (2,7; 3,7)
Sens. Lat. Pulso <sup>f</sup>	3,05±0,31	3,1 (2,6; 3,7)	3,07±0,34	3,1 (2,6; 3,6)
Sens. Amp. Pulso <sup>i</sup> (µV)	52,80±17,52	47,6 (31,3; 94,4)	61,78±1,97	58,7 (33,1; 90,3)
Sens. Amp. Pulso <sup>f</sup>	58,29±19,05	54,7 (30,1; 108,0)	61,83±18,52	62,3 (22,5; 93,4)
Sens. Vel. Pulso <sup>i</sup> (m/s)	58,99±5,33	58,3 (50,4; 68,6)	57,78±4,84	58,4 (50,5; 66,4)
Sens. Vel. Pulso <sup>f</sup>	58,22±4,50	57,9 (50,5; 67,0)	57,84±6,45	58,2 (48,1; 67,3)
SSR Lat. Punho <sup>i</sup> (ms)	1384,47±315,88	1394,5 (779,5; 2095,5)	1560,50±209,16	1514,3 (1342,0; 2111,5)
SSR Lat. Punho <sup>f</sup>	1685,57±605,57	1537,5 (1125,0; 3682,0)	1695,55±308,23	1639,0 (1293,5; 2287,5)
SSR Amp. Punho <sup>i</sup> (mV)	0,74±0,67	0,4 (0,3; 2,7)	1,13±1,74	0,8 (0,1; 6,0)
SSR Amp. Punho <sup>f</sup>	0,86±0,60	0,7 (0,3; 2,3)	0,76±0,46	0,7 (0,3; 1,7)

Legenda: <sup>i</sup> Pré estimulação; <sup>f</sup> Pós estimulação

Da análise da Tabela 1 salienta-se na generalidade uma aparente proximidade entre as médias e medianas inter e intra grupos, igualmente com baixa flutuação dos desvios padrão.

Na Tabela 2 foi realizada, na primeira coluna, a análise estatística dos efeitos sobre todos os indivíduos, das possíveis diferenças entre a primeira e a segunda avaliação, se existiu um possível efeito do grupo, de forma a verificar se o facto de estar num grupo teve algum efeito, e ainda a possível interação tempo-grupo.

Tabela 2 – Efeitos pré-pós (tempo), efeitos de grupo e interação tempo versus tipo de grupo na latência, amplitude, velocidade de condução dos nervos motores e dos nervos sensitivos e respostas FM e SSR – nparLD.

Variável	nparLD		
	Efeito tempo* pré-pós p-value	Efeito do grupo p-value	Interação tempo-grupo p-value
Motor Lat. Punho	0,102	0,860	0,941
Motor Amp. Punho	0,169	<b>0,019</b>	0,977
MotorFM Lat. Punho	0,023	0,868	0,253
Motor Vel. Cotov.	0,813	0,727	0,419
Sens. Lat. Pulso	0,713	0,773	0,469
Sens. Amp. Pulso	0,119	0,184	0,306
Sens. Vel. Pulso	0,321	0,802	0,537
SSR Lat. Punho	<b>0,003</b>	0,095	0,651
SSR Amp. Punho	0,353	0,839	0,379

\* *ENG inicial vs final*

Na análise do efeito da estimulação é possível verificar uma alteração estatisticamente significativa na latência da *SSR* ( $p=0,003$ ). Pode-se verificar também uma alteração estatisticamente significativa no efeito do grupo na resposta da amplitude motora ( $p=0,019$ ).

Na Tabela 3 pode ser visualizada a análise do efeito da estimulação (intervenção com iTBS) sobre os grupos, ou seja, a comparação de antes e após a estimulação para ambos os grupos, de intervenção e de controlo.

Tabela 3 – Comparação pré-pós estimulação da latência, amplitude, velocidade de condução dos nervos motores e dos nervos sensitivos e respostas FM e SSR em cada grupo – nparLD.

Variável	Intervenção			Controlo		
	Pré Média Ranks	Pós Média Ranks	p-value	Pré Média Ranks	Pós Média Ranks	p-value
Motor Lat. Punho	14,37	16,63	0,085	9,95	11,05	0,349
Motor Amp. Punho	16,50	14,50	0,307	11,00	10,00	0,544
MotorFM Lat. Punho	14,67	16,33	<b>0,001</b>	10,15	10,85	0,303
Motor Vel. Cotov.	16,50	14,50	0,494	10,40	10,60	0,910
Sens. Lat. Pulso	14,97	16,03	0,170	10,70	10,30	0,676
Sens. Amp. Pulso	14,00	17,00	0,051	10,20	10,80	0,638
Sens. Vel. Pulso	16,50	14,50	<b>0,023</b>	10,55	10,45	0,940
SSR Lat. Punho	12,77	18,23	<b>0,025</b>	8,70	12,30	0,070
SSR Amp. Punho	13,63	17,37	0,055	10,40	10,60	0,911

Nesta análise podemos ver algumas alterações estatisticamente significativas no grupo de intervenção, sendo umas delas um aumento da latência F motora ( $p=0,001$ ). Em relação à velocidade das respostas sensitivas também se verificou uma alteração estatisticamente significativa, sendo que a velocidade diminuiu ( $p=0,023$ ). Por fim, pode verificar-se também uma alteração estatisticamente significativa na latência na *SSR*, que aumentou ( $p=0,025$ ).

No grupo de controlo, não houve alterações estatisticamente significativas pré-pós estimulação em nenhuma das variáveis.

Na Tabela 4 foi feita a comparação entre as médias do grupo de intervenção e do grupo de controlo para todas as variáveis, pré e pós estimulação, sinalizadas com um *i* e um *f* respetivamente.

Tabela 4 – Comparação da latência, amplitude, velocidade de condução dos nervos motores e dos nervos sensitivos e respostas FM e SSR entre grupos, pré e pós estimulação.

Variável	Intervenção Média Ranks	Controlo Média Ranks	p-value <sup>1</sup>
Motor Lat. Punho <sup>i</sup>	13,40	12,40	0,765
Motor Lat. Punho <sup>f</sup>	13,20	12,70	0,881
Motor Amp. Punho <sup>i</sup>	15,30	9,55	<b>0,056</b>
Motor Amp. Punho <sup>f</sup>	15,43	9,35	<b>0,043</b>
MotorFM Lat. Punho <sup>i</sup>	12,97	13,05	0,989
MotorFM Lat. Punho <sup>f</sup>	13,43	12,35	0,734
Motor Vel. Cotov. <sup>i</sup>	13,83	11,75	0,504
Motor Vel. Cotov. <sup>f</sup>	12,47	13,80	0,673
Sens. Lat. Pulso <sup>i</sup>	12,53	13,70	0,713
Sens. Lat. Pulso <sup>f</sup>	12,80	13,30	0,881
Sens. Amp. Pulso <sup>i</sup>	11,20	15,70	0,144
Sens. Amp. Pulso <sup>f</sup>	11,87	14,70	0,367
Sens. Vel. Pulso <sup>i</sup>	13,50	12,25	0,693
Sens. Vel. Pulso <sup>f</sup>	13,20	12,70	0,881
SSR Lat. Punho <sup>i</sup>	10,93	16,10	0,091
SSR Lat. Punho <sup>f</sup>	11,80	14,80	0,338
SSR Amp. Punho <sup>i</sup>	12,47	13,80	0,683
SSR Amp. Punho <sup>f</sup>	13,30	12,55	0,817

Legenda: <sup>i</sup> Pré estimulação; <sup>f</sup> Pós estimulação; <sup>1</sup> teste de Mann-Whitney

Na amplitude motora pós estimulação verificou-se uma alteração estatisticamente significativa ( $p=0,043$ ), verificando-se também que os valores da mesma variável pré estimulação já apresentavam um resultado no limite da significância estatística ( $p=0,056$ ), sugerindo a existência de uma potencial diferença entre os grupos pré estimulação.



## 4. Discussão

Neste estudo, de entre as variáveis estudadas, encontramos um aumento estatisticamente significativo na latência das respostas F motoras e na latência da SSR, assim como uma diminuição na velocidade de condução sensitiva no grupo que foi intervencionado com iTBS, sugerindo haver um efeito inibitório da função nervosa por iTBS. No grupo de controlo, não se observou nenhuma alteração estatisticamente significativa em nenhuma das variáveis. No entanto, quando comparados os resultados do grupo de intervenção com o grupo de controlo, a alteração do grupo de intervenção não diferiu da alteração do grupo de controlo em nenhuma variável.

### **Latência das respostas F**

Na análise dos resultados da latência das respostas F motoras, podemos ver que a estimulação provocou, no grupo de intervenção, um aumento nas médias de 22,12 ms pré estimulação para 22,41 ms pós estimulação, sendo que o desvio padrão foi de 1,84 ms e 1,85 ms respetivamente. Neste caso, a variação em termos absolutos foi de apenas 0,29 ms. Apesar de estatisticamente significativo, este resultado revela uma alteração muito pequena em termos de grandeza, normalmente desvalorizável na aplicação clínica deste método de diagnóstico. A título de exemplo, a alteração de normalidade aceite entre os dois membros superiores no mesmo indivíduo é de 2,2 ms, segundo alguns autores<sup>27</sup>.

Peter Siao et al. demonstram que neuropatias com latência F do nervo mediano muito prolongadas estão na ordem de grandeza dos 45-47 ms, ou seja, muito superiores às alterações verificadas no presente estudo, reforçando a provável insignificância clínica destes resultados.

É importante sublinhar que a resposta F é um reflexo motor tardio que, após a estimulação elétrica do respetivo nervo, surge após o potencial de ação motor composto e é registado nas extremidades. Assim, apresenta-se como um potencial que viaja proximalmente até à medula, retornando para ativar o músculo distalmente<sup>28</sup>. Adicionando o facto de não se ter observado nenhuma alteração na velocidade de condução motora (dependente predominantemente da mielina axonal), entende-se que no nosso estudo poderá haver um processo de neuromodulação inibitória, não se excluindo um efeito a nível medular. Também é de notar que o tipo de EMr utilizado, a iTBS, é associado a um efeito excitatório cortical<sup>28</sup>, pelo que este resultado parece contrariar este efeito, pelo menos a nível periférico. No entanto, a alteração encontrada quando comparada com o grupo de controlo não revelou qualquer diferença, o que

parece desvalorizar os resultados encontrados e torna difícil apoiar a hipótese neuromodulatória.

### **Latência da SSR**

Na análise realizada acerca do efeito da estimulação sobre esta variável também foi encontrado um resultado estatisticamente significativo. Este efeito é corroborado ao verificar os resultados da latência da SSR, onde podemos ver que a estimulação provocou, no grupo de intervenção, um aumento nas médias de 1384,47 ms pré estimulação para 1685,57 pós estimulação com um  $p=0,025$ , sendo que o desvio padrão foi de 315,88 ms e 605,57, respetivamente. Neste caso, a variação em termos absolutos é de 301,1 ms, correspondendo a perto de 1 desvio padrão pré estimulação e 50% do desvio padrão pós estimulação. Assim como na variável anterior, o resultado de aumento da latência, indicativo de algum tipo de efeito inibitório, não se apresenta em concordância com o tipo de EMr aplicada, a iTBS excitatória. A latência da SSR representa não só a condução nas fibras C não mielinizadas, como também um longo eixo multineuronal e pode ser alterada em variadas condições fisiológicas<sup>29</sup>, o que torna esta variável pouco sensível em termos de estudos clínicos<sup>5</sup>. Também podemos verificar que a comparação da alteração do grupo de intervenção com o grupo de controlo não revelou diferenças significativas, o que mais uma vez parece desvalorizar os resultados observados. Estes achados apoiam a pouca significância clínica destas variações, por estarmos a referir-nos a variações muito pequenas em termos absolutos. A ausência de estudos semelhantes em relação à SSR limita a valorização excessiva do resultado, assim como a comparação com dados em publicação.

### **Velocidade de condução sensitiva**

Na análise dos resultados da velocidade de condução sensitiva, podemos ver que a estimulação provocou, no grupo de intervenção, uma alteração estatisticamente significativa. Observou-se uma diminuição nas médias de 58,99 m/s pré estimulação para 58,22 pós estimulação, sendo que o desvio padrão foi de 5,33 m/s e 4,50 m/s, respetivamente. Assim, a estimulação provocou neste grupo uma diminuição da velocidade, em valor absoluto, de 0,77 m/s em média. Este efeito não se verificou no grupo de controlo. De notar que a velocidade de condução sensitiva é uma medida direta, ao contrário das respostas motoras, pelo que uma alteração nesta variável sem a modificação da latência sugere que os resultados não deverão ser provocados por um fenómeno direto de neuromodulação. Novamente, este resultado de diminuição da velocidade de condução pode sugerir algum tipo de efeito inibitório, não se apresentando em concordância com o tipo de EMr aplicada, a iTBS excitatória.

Ao analisar os resultados obtidos de forma mais genérica, entende-se que todos eles poderão ter por base algum tipo de efeito inibitório, pelo aumento das latências ou diminuição da velocidade de condução, o que não deixa de ser interessante pois esperar-se ia que o tipo de EMr utilizado, a iTBS, provocasse um efeito excitatório, o que já é conhecido a nível cortical<sup>12</sup>. É de realçar que a escassa literatura a nível periférico não permite tirar ilações sobre o resultado da TBS a nível periférico, assim como fazer comparações mais aprofundadas com os resultados obtidos neste estudo. Era importante a realização de estudos mais aprofundados sobre este efeito, para melhor entender se o efeito da iTBS a nível periférico difere do seu conhecido efeito a nível cortical. Seria importante também comparar com um grupo submetido a cTBS para observar as diferenças destes dois tipos de estimulação.

Em suma, através da análise dos vários resultados, a EMr do nervo periférico, sob a forma de iTBS, parece ter um possível e incipiente efeito inibitório nos circuitos estimulados. O facto de todas as alterações se terem verificado no mesmo sentido - aumento da latência F e da resposta SSR, redução da velocidade sensitiva, sugere algum efeito específico.

Os resultados muito pouco expressivos podem em parte dever-se ao facto de a amostra ser pequena e pelo facto das médias serem muito próximas e os desvios padrão também muito pequenos. A comparação da variação do grupo de intervenção com o grupo de controlo não verificou nenhuma alteração. Pode-se colocar a hipótese que a pouca expressão dos resultados seja relacionada com a aplicação de apenas uma sessão de estimulação de baixa duração. Assim, seria vantajoso um estudo mais robusto com uma maior amostra para clarificar o eventual efeito da EMr sobre o nervo periférico, um estudo com um protocolo mais extenso ou uma eventual normalização dos resultados do grupo intervencionado.

Até aos dias de hoje, muito poucos estudos existem sobre a influência da estimulação magnética do nervo periférico nos parâmetros de condução nervosa em indivíduos saudáveis, portanto é difícil encontrar estudos de comparação com os resultados obtidos. Apesar disso, o facto de existirem estudos sobre a medula espinhal que comprovaram melhorias na regeneração pós traumática em ratinhos<sup>17,18</sup>, e alguns resultados funcionais a nível periférico como a melhoria da rigidez e hipertonia muscular<sup>21</sup>, levam a crer que vale a pena estudar melhor o mecanismo e influência desta técnica na condução nervosa.

## **Considerações gerais**

De forma a diminuir os vieses de medição, foi feito um esforço para manter as condições de estudo o mais semelhante possível em todos os momentos. Garantiu-se condições de temperatura adequadas na sala onde se realizou o procedimento, assim como uma temperatura corporal idêntica, tendo sido o protocolo iniciado quando esta era acima de 35,5°C. O investigador que realizou os estudos foi sempre o mesmo, tendo formação e experiência para realizar os procedimentos.

Tenda em conta o contexto por SARS-COV2, houve uma dispersão temporal na recolha dos dados devido ao plano de contingência. Todavia, assumimos que este fator não teve influência sobre os dados, não sendo tido em conta.

Foi pedido aos voluntários para reportarem qualquer efeito adverso ou sensação fora da normalidade, ao qual nenhuma situação foi reportada.

### **Limitações do estudo:**

O presente estudo foi efetuado em indivíduos jovens saudáveis, que aceitaram ser voluntários no mesmo. O facto de ser algo voluntário sem ganhos externos e devido ao contexto pandémico, tornou difícil o recrutamento de voluntários, pelo que a amostra é considerada pequena para o tipo de estudo. Uma amostra pequena pode levar a resultados pouco conclusivos e apresentar maior dispersão de dados.

Apesar de ter sido feito um esforço para controlar fatores ambientais que pudessem influenciar os resultados, admite-se que existam fatores do contexto pessoal do voluntário que possam provocar tal alteração. Alguns destes fatores fora do controlo dos investigadores poderão ser a ansiedade, cansaço ou outra condição física/psicológica dos voluntários<sup>5</sup>.

### **Fiabilidade/reprodutibilidade:**

O estudo presente estudo foi elaborado segundo os princípios do método científico. Foi desenhado no seu início, seguindo outros estudos já efetuados e evidência científica para a escolha do protocolo. As medições eletroneurográficas foram efetuadas por investigadores com vários anos de experiência, pelo que não consideramos o fator do operador como fator de não reprodutibilidade, dado também suportado pelos achados do grupo de controlo. Os dados foram avaliados de forma cega para o investigador. Desta forma, os resultados deste estudo podem ser considerados fiáveis e reprodutíveis.

## 5. Conclusão

A estimulação magnética repetitiva periférica é uma técnica não invasiva que tem vindo cada vez mais a ser estudada, por ser uma técnica indolor, de abordagem fácil e com boa penetração em tecidos moles, sendo útil para condições neurológicas e musculoesqueléticas.

Este estudo teve como objetivo perceber se uma sessão de TBS é capaz de modificar a função nervosa do nervo periférico em indivíduos jovens saudáveis.

Neste sentido, no presente estudo concluiu-se que a estimulação magnética do nervo periférico parece ter provocado uma modificação da função nervosa sobre os circuitos estimulados, através do aumento da latência da *SSR* e das respostas F, assim como a diminuição da velocidade de condução sensitiva. Este resultado não segue o efeito encontrado para o protocolo realizado com iTBS cortical, sugerindo um potencial comportamento diferente na função nervosa periférica. Contudo, as análises estatísticas não se apresentaram suficientemente robustas para o corroborar, principalmente ao avaliarmos a comparação com o grupo de controlo, e as alterações observadas são muito pequenas em termos absolutos e clínicos para serem consideradas relevantes.

Seria vantajoso um estudo com uma maior amostra de forma a obter resultados mais robustos, para melhor entender os mecanismos que resultariam nos efeitos desta técnica. A avaliação de formas distintas de TBS, como a cTBS, com efeitos inibitórios a nível cortical, pode ajudar a perceber melhor estes resultados. A verificarem-se estes resultados no futuro, a sua aplicação na prática clínica poderá ser muito interessante, nomeadamente na tentativa de melhoria das respostas terapêuticas em termos de neuropatia periféricas, por exemplo.



## 6. Bibliografia

1. Kanjanapanang, N., Munakomi, S. & Chang, K.-V. Peripheral Magnetic Stimulation. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2021).
2. Oxford University. *Oxford Textbook of Clinical Neurophysiology*. (2017). (Capítulos 1 - 11, 14, 18 - 24)
3. Sghirlanzoni, A., Pareyson, D. & Lauria, G. Sensory neuron diseases. *Lancet Neurol.* 4, 349–361 (2005).
4. Gutrecht, J. Sympathetic Skin Response. *J. Clin. Neurophysiolgy* 11, 519–524 (1994).
5. Vetrugno, R., Liguori, R., Cortelli, P. & Montagna, P. Sympathetic skin response: Basic mechanisms and clinical applications. *Clin. Auton. Res.* 13, 256–270 (2003).
6. Mallik, A. Nerve conduction studies: essentials and pitfalls in practice. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 76, ii23–ii31 (2005).
7. Varga, I. & Mravec, B. Nerve Fiber Types. in *Nerves and Nerve Injuries* 107–113 (Elsevier, 2015). doi:10.1016/B978-0-12-410390-0.00008-1.
8. Cooke, S. F. & Bliss, T. V. P. Plasticity in the human central nervous system. *Brain* 129, 1659–1673 (2006).
9. Jamann, N., Jordan, M. & Engelhardt, M. Activity-dependent axonal plasticity in sensory systems. *Neuroscience* 368, 268–282 (2018).
10. Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M. & Pascual-Leone, A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin. Neurophysiol.* 120, 2008–2039 (2009).
11. Cruccu, G. *et al.* EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *Eur. J. Neurol.* 23, 1489–1499 (2016).
12. Chung, S. W., Hoy, K. E. & Fitzgerald, P. B. THETA-BURST STIMULATION: A NEW FORM OF TMS TREATMENT FOR DEPRESSION?: Theoretical Review: Theta-Burst Stimulation. *Depress. Anxiety* 32, 182–192 (2015).
13. Hallett, M. Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron* 55, 187–199 (2007).
14. Leung, A. *et al.* rTMS for Suppressing Neuropathic Pain: A Meta-Analysis. *J. Pain* 10, 1205–1216 (2009).
15. Beaulieu, L.-D. & Schneider, C. Repetitive peripheral magnetic stimulation to reduce pain or improve sensorimotor impairments: A literature review on parameters of application and afferents recruitment. *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol.* 45, 223–237 (2015).

16. Beaulieu, L. D. & Schneider, C. Effects of repetitive peripheral magnetic stimulation on normal or impaired motor control. A review. *Neurophysiol. Clin. Clin. Neurophysiol.* 43, 251–260 (2013).
17. Jiang, J., Guo, X., Zhang, S., Wang, X. & Wu, S. Repetitive magnetic stimulation affects the microenvironment of nerve regeneration and evoked potentials after spinal cord injury. *Neural Regen. Res.* 11, 816 (2016).
18. Zhivolupov, S. Impulse magnetic stimulation facilitates synaptic regeneration in rats following sciatic nerve injury. 10.
19. Chen, J., Zhou, X.-J. & Sun, R.-B. Effect of the combination of high-frequency repetitive magnetic stimulation and neurotrophin on injured sciatic nerve regeneration in rats. *Neural Regen. Res.* 15, 145 (2020).
20. Beveridge, L. A. *et al.* Acceptability and feasibility of magnetic femoral nerve stimulation in older, functionally impaired patients. *BMC Res. Notes* 11, 394 (2018).
21. Zschorlich, V. R. *et al.* Repetitive Peripheral Magnetic Nerve Stimulation (rPMS) as Adjuvant Therapy Reduces Skeletal Muscle Reflex Activity. *Front. Neurol.* 10, 930 (2019).
22. Behrens, M., Mau-Möller, A., Zschorlich, V. & Bruhn, S. Repetitive peripheral magnetic stimulation (15 Hz RPMS) of the human soleus muscle did not affect spinal excitability. 6.
23. K. S., Saladin. *Atlas of Human Anatomy.* (McGraw-Hill Inc., New York, 2011).
24. Choi, J. M. & Di Maria, G. Electrodiagnostic Testing for Disorders of Peripheral Nerves. *Clin. Geriatr. Med.* 37, 209–221 (2021).
25. Brunner, E., Domhof, S. & Langer, F. *Nonparametric analysis of longitudinal data in factorial experiments.* (J. Wiley, 2002).
26. Noguchi, K., Gel, Y. R., Brunner, E. & Konietzschke, F. nparLD: An R Software Package for the Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments. *J. Stat. Softw.* 50, (2012).
27. Buschbacher, R. M. & Prahlow, N. D. *Manual of nerve conduction studies.* (Demos Medical Pub., 2006).
28. Preston, D. C., Shapiro, B. E. & Shapiro, B. E. *Electromyography and neuromuscular disorders: clinical-electrophysiologic correlations.* (Elsevier Butterworth-Heinemann, 2005).
29. Kimura, J. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice.* (2013).

# Anexos

## Anexo 1 – Consentimento Informado

### Consentimento Informado

Exmo Sr(a).

Vimos por este meio solicitar a vossa participação num trabalho de investigação envolvendo a análise da transmissão nervosa do nervo periférico após um ciclo de estimulação magnética periférica. O objetivo deste estudo é verificar se existe influência da estimulação magnética do nervo periférico sobre a condução nervosa, sendo avaliados inicialmente a velocidade de condução do nervo, a amplitude e latência do potencial de ação através de electroneurografia do nervo mediano. Posteriormente será aplicado um potencial electromagnético de curta duração no braço e reavaliámos novamente os mesmos parâmetros no nervo mediano.

Informamos V. Exa que o exame não é indolor, provocando apenas as sensações ligadas ao exame electroneurográfico, contudo, não existe qualquer exame invasivo ou risco de complicações associadas.

Agradecemos a sua colaboração e informamos que o seu ganho pessoal pela participação neste estudo será nulo. Poderá desistir do estudo a qualquer altura, se assim o desejar.

Em caso de dúvidas contactar...

Eu, \_\_\_\_\_, aceito participar neste estudo sobre estimulação magnética do nervo periférico. Foi-me explicado o objetivo do estudo, assim como o protocolo. Estou ciente que poderei interromper a qualquer altura a minha participação se assim o pretender, sem que daí resulte qualquer repercussão.

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_ de \_\_\_\_ de 20\_\_\_\_

