

**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

THIAGO XAVIER CORREA

Efeitos da Estimulação Anódica Transcraniana por Corrente Contínua (a-ETCC) sobre Cerebelo e Córtex Motor Primário para Tratamento da Discinesia Tardia em Pacientes com Esquizofrenia: Um Estudo Piloto

**Brasília, Distrito Federal
2019**

Thiago Xavier Corrêa

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO ANÓDICA TRANSCRANIANA POR
CORRENTE CONTÍNUA (a-ETCC) SOBRE CEREBELO E CÓRTEX MOTOR
PRIMÁRIO PARA TRATAMENTO DA DISCINESIA TARDIA EM PACIENTES
COM ESQUIZOFRENIA: UM ESTUDO PILOTO**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de Brasília,
como parte das exigências do Programa
de Pós Graduação em Ciências Médicas
para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Raphael Boechat Barros

Brasília, Distrito Federal

2019

THIAGO XAVIER CORRÊA

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO ANÓDICA TRANSCRANIANA POR
CORRENTE CONTÍNUA (a-ETCC) SOBRE CEREBELO E CÓRTEX MOTOR
PRIMÁRIO PARA TRATAMENTO DA DISCINESIA TARDIA EM PACIENTES
COM ESQUIZOFRENIA: UM ESTUDO PILOTO**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de Brasília,
como parte das exigências do Programa
de Pós Graduação em Ciências Médicas
para a obtenção do título de Mestre.

Aprovado em 10 de Dezembro de 2019

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Raphael Boechat Barros
Orientador

Profa. Maria Cecília da Silva Freitas
Membro 1

Prof. Rivadávio Fernandes B Amorim
Membro 2

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a algumas pessoas que fizeram parte da minha vida de maneira especial e contribuíram à sua maneira para a realização deste projeto.

AGRADECIMENTOS

À minha família, em especial, minha esposa, Tatiane, minha filha, Alice, e meus pais, pelo contínuo apoio para superar os desafios.

Ao meu orientador Prof. Raphael Boechat, pelo conhecimento e oportunidade.

Aos colegas que me ajudaram nas sessões de estimulação, em especial, ao Dr. Marcio Jupuriti e Dr. Helio Gonçalves.

Aos alunos da UnB e UCB pela disponibilidade e interesse em participar da pesquisa.

À Universidade pelo ambiente criativo e amigável que proporciona.

A todos os que se disponibilizaram a participar neste estudo, especialmente aos doentes a quem este trabalho se dirige.

Acima de tudo, agradeço a Deus por iluminar meu caminho.

EPÍGRAFE

*“A vida é um meio de conhecimento;
quando se tem este princípio no coração, pode
viver-se não somente corajoso mas feliz, pode-
se rir alegremente!”*

Friedrich Nietzsche, em “A Gaia Ciência”

RESUMO

INTRODUÇÃO: Apesar dos avanços da psicofarmacologia, as medicações antipsicóticas continuam contribuindo para o surgimento da Discinesia Tardia (DT). Ela é considerada uma condição iatrogênica como resultado do uso prolongado de antipsicóticos ou de outros medicamentos antagonistas da dopamina. Atualmente, as estratégias de tratamento da DT são focadas principalmente na farmacologia. Dentro deste contexto, são necessárias novas abordagens de tratamento para DT e a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) se torna uma alternativa viável. Portanto, esta pesquisa tem como objetivo explorar os potenciais benefícios da ETCC anódica (a-ETCC) sobre o cerebelo e o córtex motor primário (M1) em pacientes com esquizofrenia e DT. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Estudo piloto do tipo ensaio clínico aberto, não controlado. Utilizou-se uma a-ETCC, 2mA, 35cm², 20min, por cinco dias consecutivos. Na Etapa I, o eletrodo anódico foi posicionado sobre o cerebelo, enquanto na Etapa II, sobre o M1 esquerdo (C3). Nas duas fases, o eletrodo de referência foi posicionado sobre a região supraorbital direita (Fp2). A mensuração do desfecho primário ocorreu através da Escala de Movimentos Involuntários Anormais (AIMS), enquanto que os desfechos secundários, analisados pela Impressão Clínica Global-Esquizofrenia (CGI-SH) e a Escala de Síndromes Positiva e Negativa (PANSS). **RESULTADOS:** Ao todo, 7 pacientes participaram da Etapa I e 8 da Etapa II, a média de idade foi de 48,4 ± 11,4 (I) e 53,1 ± 7,2 (II) com dosagem média de antipsicótico 450,7 ± 167,2 (I) e 413,1 ± 188,7 (II). A a-ETCC diária sobre o cerebelo e o M1 por cinco dias consecutivos apresentou diferenças significativas ($p < 0,05$) sobre os sintomas motores, medidos pela AIMS, nas comparações da linha de base (T0) e após a quinta sessão (T2). Uma única sessão de a-ETCC em ambas as posições do eletrodo não mostrou diferenças estatísticas nos sintomas de DT. No entanto, uma única sessão foi suficiente para melhorar a CGI-SH e a PANSS. Ambos os protocolos tiveram um efeito significativo na redução do CGI-SH no T0xT2. Além disso, foram encontrados resultados positivos na PANSS em todas as comparações e domínios. Em geral, as sessões de estimulação foram bem toleradas e não houve evidências de disfunção cerebelar. **CONCLUSÃO:** Os desfechos primários e secundários deste estudo piloto foram significativos. A a-ETCC sobre o cerebelo e o M1 melhorou a DT e também teve benefícios para os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. Este estudo apresenta características inéditas, pois explora os aspectos motores da esquizofrenia e utiliza protocolos de estimulação incomuns a esse distúrbio. No entanto, para aumentar o nível de evidência deste protocolo, são necessários ensaios clínicos duplo cego sham controlado com quantidade adequada de participantes.

PALAVRAS CHAVE

ETCC, Esquizofrenia, Discinesia Tardia, Cerebelo, Córtex Motor Primário, Neuromodulação

ABSTRACT

INTRODUCTION: Despite advances in psychopharmacology, antipsychotic drugs still contribute to the onset of tardive dyskinesia (TD). TD is considered an iatrogenic condition, secondary to prolonged use of antipsychotics or other dopamine antagonist drugs. Most DT treatment strategies currently used rely on medicines. As new treatment approaches for TD are required, Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) presents itself a viable alternative. Therefore, this study aims to explore the potential benefits of anodic tDCS (a-tDCS) on the cerebellum and primary motor cortex (M1) in patients with schizophrenia and DT. **MATERIALS AND METHODS:** This pilot study is an open-label, uncontrolled clinical trial. Researchers used an a-tDCS, 2 mA, 35 cm², 20 min, for five consecutive days. In Stage I, the anodic electrode was positioned over the cerebellum, while in Stage II, over the left M1 (C3). In both phases, the reference electrode was positioned over the right supraorbital region (Fp2). The primary outcome was measured by the Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), while the secondary outcomes were assessed using two scales: Clinical Global Impression-Schizophrenia (CGI-SCH) and Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). **RESULTS:** A total of 7 patients participated in Stage I and 8 patients in Stage II, with mean age of 48.4 ± 11.4 (I) and 53.1 ± 7.2 (II). The average antipsychotic dosage was 450.7 ± 167.2 (I) and 413.1 ± 188.7 (II). Daily a-tDCS over cerebellum and M1 for five consecutive days showed significant difference ($p < 0.05$) on motor symptoms, when comparing the AIMS score in baseline (T0) and after the fifth session (T2). A single a-tDCS session with both electrode positions showed no statistical differences in TD symptoms. However, a single session was sufficient to improve CGI-SCH and PANSS scores. Both protocols had a significant effect on reducing CGI-SCH in T2 compared to T0. Furthermore, positive PANSS results were found in all comparisons and domains. Stimulation sessions, in general, were well tolerated and there was no evidence of cerebellar dysfunction. **CONCLUSION:** This pilot study showed significant findings in primary and secondary outcomes. Treatment with a-tDCS over cerebellum and M1 improved DT and also decreased the positive and negative symptoms of schizophrenia. This study presents unprecedented characteristics, as it explores the motor aspects of schizophrenia and uses stimulation protocols that are uncommon in the treatment of such disorder. Nonetheless, to increase the level of evidence of this protocol, further studies with a double blind, sham-controlled clinical trial design and adequate number of participants are required.

PALAVRAS CHAVE

tDCS, Schizophrenia, Tardive Dyskinesia, Cerebellum, Primary Motor

Cortex, Brain Stimulation

SUMÁRIO

Resumo	
Abstract	
Sumário	
Lista de Figuras	
Lista de Tabelas	
Lista de Abreviaturas e Siglas	
1. Introdução	Pag. 13
2. Discinesia Tardia (DT)	Pag. 13
2.1. Neurobiologia da DT	Pag. 15
2.2. Papel dos antipsicóticos	Pag. 16
2.3. Tratamento da DT	Pag. 17
3. Neuromodulação	Pag. 20
3.1. Relação Cerebelo e Córtex Motor Primário (M1).....	Pag. 21
3.2. ETCC	Pag. 22
3.3. Segurança	Pag. 26
4. Justificativa	Pag. 28
5. Objetivos	Pag. 30
6. Materiais e métodos	Pag. 31
6.1. Critérios de Inclusão e Exclusão	Pag. 32
6.2. Protocolo de Estimulação	Pag. 32
6.3. Escalas	Pag. 34
6.3.1. Desfecho Primário	Pag. 34
6.3.2. Desfechos Secundários	Pag. 35
6.6. Aspectos Éticos	Pag. 35
6.7. Análise Estatística	Pag. 36
7. Resultados	Pag. 39
7.1. Características da Amostra	Pag. 39
7.2. AIMS	Pag. 40
7.3. CGI-SH	Pag. 41
7.4. PANSS	Pag. 42
7.5. Efeitos Adversos	Pag. 45
8. Discussão	Pag. 46
8.1. Características da Amostra	Pag. 46
8.2. AIMS	Pag. 46
8.3. CGI-SH	Pag. 47
8.4. PANSS	Pag. 47
8.5. Efeitos Adversos	Pag. 48
8.6. Limitações	Pag. 48
8.7. Perspectivas Futuras	Pag. 50
9. Conclusões e Considerações Finais	Pag. 54
10. Referências	Pag. 56

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Conexão entre o cerebelo com diversas estruturas corticais e subcortical..... Pag. 21
- Figura 2:** Conexões estruturais entre os gânglios da base e o Cerebelo..... Pag. 22
- Figura 3.** Visão posterior e lateral do campo elétrico distribuído na área do Cerebelo..... Pag. 33
- Figura 4.** Posicionamento dos eletrodos orientado pelo Sistema 10/20 do EEG, o ânodo está representado em vermelho e o cátodo em azul..... Pag. 34
- Figura 5.** Fluxograma de participantes no estudo..... Pag. 33
- Figura 6:** Gráfico com diferenças na media dos escores de AIMS em ambas etapas..... Pag. 40
- Figura 7:**Gráfico com diferenças na media dos escores de CGI-SH em ambas etapas..... Pag. 42
- Figura 8:** Gráfico com diferenças na media dos escores de PANSS em ambas etapas..... Pag. 44

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:**Valores-p com os testes de Kolmogorov-Smirnov (K-S) e Shapiro-Wilk(S-W) nas medidas repetidas..... Pag. 37
- Tabela 2:** Teste de Mauchly para a esfericidade..... Pag. 37
- Tabela 3:** Teste de normalidade das diferenças de médias..... Pag. 38
- Tabela 4:**Características dos pacientes incluídos na pesquisa.....
Pag. 39
- Tabela 5:** Comparações de diferença de médias de AIMS..... Pag. 41
- Tabela 6:** Comparações de diferença de médias de CGI-S..... Pag. 41
- Tabela 7:** Comparação de diferença de médias da PANSS total e seus domínios em T0xT2 Pag. 42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIMS – Abnormal Involuntary Movement Scale

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATP – adenosina trifosfato

AVE – acidente vascular encefálico

CAPS – Centro de Apoio Psicossocial

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CFM – Conselho Federal de Medicina

CGI-SH – Clinical Global Impression - Schizophrenia

COFFITO – Conselho Federal de Fisioterapia

CPFDLE – Córtex Pré-frontal Dosolateral Esquerdo

DBS – Estimulação Cerebral Profunda (Deep Brain Stimulation)

DP – desvio padrão

DSM-V – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition

DT – Discinesia Tardia

ECT – Eletroconvulsoterapia

EEG – Eletroencefalograma

EMTr – Estimulação Magnética Transcraniana de repetição

ETCC – Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

FDA – Federal Drug Administration

HSVP – Hospital São Vicente de Paulo

MEP – Potencial Motor Evocado

NAP – Neurolépticos de Ação Prolongada

NIBS – Estimulação Cerebral Não Invasiva (non-invasive brain stimulation)

NMDA – N- metil-D-aspartato

PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale

RNM – Ressonância Nuclear Magnética

rTMS – repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

SES/DF – Secretaria de Saúde do Distrito Federal

SNC – Sistema Nervoso Central

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

tDCS – Transcranial Direct Current Stimulation

VMAT2 – vesicular monoamine transporter 2

α -DHTBZ - α -di-hidrotetrabenazina

1. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma desordem mental crônica e incapacitante, que afeta aproximadamente 1% da população mundial (CHARLSON et al., 2018). Não obstante, apesar dos avanços da psicofarmacologia, as medicações antipsicóticas continuam contribuindo para o surgimento da Discinesia Tardia (DT) (D'ABREU; AKBAR; FRIEDMAN, 2018).

Vale lembrar que a primeira descrição da DT ocorreu em meados de 1950, pouco tempo depois da introdução dos antipsicóticos (SCHONECKER, 1957). No entanto, somente após algumas décadas que surgiram as primeiras investigações sobre a sua prevalência, incidência e prognóstico. Inicialmente, houve muitas polêmicas e resistências em relação aos riscos associados à DT, bem como a sua associação com o uso contínuo dos neurolépticos (FAURBYE et al., 1964).

As considerações feitas nos tópicos abaixo revelam dados fundamentais para o adequado entendimento de todo o conteúdo desta pesquisa, tais como: conceitos; neurobiologia e tratamentos da DT; aspectos sobre neuroplasticidade e conectividade cerebral; metodologia científica e protocolos de neuromodulação - em especial a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC).

2. DISCINESIA TARDIA (DT)

A DT é caracterizada por movimentos estereotipados, involuntários e repetitivos, geralmente na face, língua, braços, pernas e outras partes do corpo (WALN; JANKOVIC, 2013). Ela é considerada uma condição iatrogênica, uma vez que costuma ser resultante do uso prolongado de antipsicóticos, usados com frequência para tratamento de esquizofrenia, transtorno bipolar ou outros transtornos psiquiátricos. Medicamentos antieméticos, como a metoclopramida, também podem causar DT, devido ao antagonismo dos receptores de dopamina (KIRIAKAKIS et al., 1998). Acredita-se, que estas medicações causem uma sinalização irregular da dopamina na região cerebral dos gânglios da base - uma área que controla o movimento (VAN HARTEN, 2018).

Quanto à sua incidência, a DT ocorre em 20-25% dos pacientes que recebem tratamento com neurolépticos clássicos. Esta estatística aumenta consideravelmente com a idade, tendo em vista uma prevalência acima de 50% descrita para pacientes com mais de 50 anos, principalmente se institucionalizados (CORRELL; KANE; CITROME, 2017). Após o início do quadro, os sintomas podem persistir por anos, ou décadas. A remissão espontânea pode ocorrer em cerca de 5,8% dos pacientes que continuaram com a medicação, e em 22% dos que a descontinuaram (KIRIAKAKIS et al., 1998; WALN; JANKOVIC, 2013).

Em alguns pacientes, os movimentos involuntários característicos da DT podem surgir até mesmo após a interrupção, mudança ou redução da dosagem do medicamento. Nestes casos, a condição é chamada de discinesia emergente ou dissimulada - e geralmente dura de 4 a 8 semanas. No entanto, a discinesia que persiste para além deste período passa a ser considerada tardia (CORRELL; KANE; CITROME, 2017; DSM-V, 2013).

De acordo com os critérios clínicos, o diagnóstico deve ser realizado a partir da presença dos movimentos após, no mínimo, algumas semanas. Por outro lado, nos idosos, os sintomas costumam surgir em um intervalo mais curto após o início do neuroléptico (DSM-V, 2013).

Até agora não se sabe ao certo porque determinadas pessoas que tomam medicamentos bloqueadores de dopamina desenvolvem DT, e outras não. Sabe-se, contudo, que os fatores de risco incluem idade avançada; nível de ocupação dos receptores D2; sexo feminino; uso de agentes anticolinérgicos e antiparkinsonianos; lesão orgânica cerebral; sintomas negativos da esquizofrenia e desenvolvimento de sintomas extrapiramidais precocemente durante o uso do antipsicótico (TARSY; BALDESSARINI, 2006).

Nos casos de pacientes idosos tratados com baixa dose de neurolépticos, os sintomas de DT estiveram associados ao sexo feminino combinado com menopausa, transtorno afetivo e presença de comorbidade clínica (JESTE et al., 1999). Os pacientes com transtornos de humor também parecem ter risco aumentado (KANE, 1999). Outro dado é que a DT está mais relacionada com a duração do tratamento com antipsicótico, do que em relação a dose diária total (CORRELL; KANE; CITROME, 2017).

Não há evidências de que qualquer antipsicótico típico esteja menos relacionado ao desenvolvimento da DT do que outro. Porém, experiências recentes sugerem que os antipsicóticos atípicos têm um risco menor de desenvolvimento de DT (KAPLAN; SADOCK; GREBB, 2007; TARSY; BALDESSARINI, 2006). A razão para esta menor incidência parece estar relacionada com o antagonismo simultâneo dos receptores de serotonina 5HT2A e de receptores dopaminérgicos D2 pós sinápticos, particularmente na via dopaminérgica nigroestriatal. Possivelmente, o antagonismo de 5HT2A reverte a ação do bloqueio D2, modulando a liberação da dopamina na região (STAHL, 2013).

De acordo com estudo de acompanhamento, a presença de DT em pacientes com esquizofrenia em uso de Olanzapina foi de 2,3%, enquanto que no tratamento convencional foi de 16,7%, segundo avaliação através da *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS) (MARI et al., 2004). Em especial, a Clozapina está associada a menor probabilidade de causar DT (HAZARI; KATE; GROVER, 2013).

Vale ressaltar que a DT gera estigma em pacientes com transtorno mental, e causa impacto significativo na qualidade de vida dessas pessoas. Sobretudo em condições mais avançadas, o indivíduo pode apresentar perda de autonomia causada pelas limitações físicas, incoordenação motora e dificuldade de deglutição ou respiração (HAUSER; TRUONG, 2018).

Em geral, a presença de DT em pacientes com esquizofrenia está associada a taxas mais baixas de remissão de sintomas, aumento da mortalidade, taxas mais altas de recidiva, hospitalizações prolongadas e maiores déficits cognitivos (ASCHER-SVANUM et al., 2008; CHONG et al., 2009).

2.1. Neurobiologia da DT

Várias hipóteses têm sido propostas para explicar a fisiopatologia da DT, e é possível que mecanismos diferentes estejam relacionados ao seu desenvolvimento (CUESTA et al., 2018; KIRIAKAKIS et al., 1998; SAVITT; JANKOVIC, 2018).

Os conceitos de gânglios da base mudaram acentuadamente nas últimas décadas, devido a avanços no campo do conhecimento estrutural e

funcional (ALEXANDER; CRUTCHER, 1990). Embora os achados de estudos de neuroimagem não sejam consistentes sobre as estruturas envolvidas, conexões disfuncionais em regiões dos núcleos da base estão relacionadas à patofisiologia da DT (HIRJAK et al., 2015). Evidências sugerem que os gânglios da base estão organizados em vários circuitos que o ligam ao córtex e tálamo (ALEXANDER; CRUTCHER, 1990).

Outra estrutura importante no surgimento da DT é a área motora suplementar, que se localiza na região medial do giro frontal superior, integra a via corticoespinhal e está associada com movimentos apendiculares complexos. Suas principais conexões são com o corpo estriado via tálamo, através de interneurônios dos gânglios da base e com o córtex motor primário (M1) (MACHADO; HAERTEL, 2006).

A neuroanatomia das vias neuronais dopaminérgicas pode explicar, tanto os efeitos terapêuticos, quanto os efeitos colaterais dos antipsicóticos. Existem quatro vias dopaminérgicas bem definidas no cérebro: mesolímbica, mesocortical, nigroestriatal e tuberoinfundibular. Porém, as vias mais comumente correlacionadas à DT são as mesolímbica e nigroestriatal (STAHL, 2013).

2.2. Papel dos Antipsicóticos

Na hipótese do antagonismo de receptores de dopamina, presume-se a ocorrência de um bloqueio dos receptores D2 por todo o cérebro. Este bloqueio, ao nível pós-sináptico da via mesolímbica, resulta na ação sobre os sintomas positivos da psicose. Quando os receptores D2 pós-sinápticos da via mesocortical são bloqueados, ocorrem embotamento afetivo e problemas cognitivos (síndrome deficitária induzida por neurolépticos). Quando os receptores D2 são bloqueados na via nigroestriatal, observam-se distúrbios de sintomas extrapiramidais, ou parkinsonismo secundário. Na via tuberoinfundibular, o bloqueio dos receptores D2 provoca aumento de prolactina e galactorréia (STAHL, 2013).

Já na hipótese da hipersensibilidade dopaminérgica, postula-se que o bloqueio em longo prazo dos receptores D2, por antagonistas na via dopaminérgica nigroestriatal, pode causar supra regulação desses receptores. Em resposta a este bloqueio crônico, há um aumento compensatório do

número e sensibilidade dos receptores dopaminérgicos, levando a um estado hiperdopaminérgico e a manifestações clínicas como, por exemplo, a DT (CAVALLARO; SMERALDI, 1995). Essa hipótese, no entanto, possui limitações quanto a algumas questões não esclarecidas: o porquê de a DT se desenvolver apenas em alguns pacientes; por que ela demora anos para se desenvolver; por que ainda persiste, mesmo após a interrupção do tratamento; e, finalmente, por que alguns fatores como idade, gênero, diabetes mellitus e outros aumentam o seu risco.

A pressuposição da alteração na transmissão gabaérgica, foi uma das primeiras hipóteses propostas para a DT - e refere-se a alterações provocadas por neurolépticos nos gânglios da base (FIBIGER; LLOYD, 1984). Esta hipótese baseia-se em relatos de que macacos e ratos, com movimentos orofaciais induzidos por neurolépticos, apresentavam diminuição na atividade da enzima glutamato descarboxilase (GAD), na substância negra, no globo pálido e no núcleo subtalâmico (GUNNE; HAGGSTROM, 1983; JOHANSSON et al., 1990).

A conjectura da excitotoxicidade propõe que, a utilização em longo prazo de neurolépticos, aumenta a liberação de glutamato a partir dos terminais córtico-estriatais, levando a excitotoxicidade estriatal (DE KEYSER, 1991). O envolvimento da excitotoxicidade no dano neuronal agudo já é bem descrito - no entanto, o exato mecanismo, para a excitotoxicidade na neurodegeneração crônica e DT, permanece desconhecido. Uma possibilidade é o prejuízo do metabolismo energético, o qual é um dos efeitos dos neurolépticos convencionais (BURKHARDT et al., 1993). A interrupção da síntese de adenosina trifosfato (ATP) leva a diminuição do potencial de membrana que facilita a ativação de receptores N- metil-D-Aspartato (NMDA), devido ao menor bloqueio do Mg^{2+} dependente da voltagem. Dessa forma, níveis fisiológicos de glutamato podem induzir um influxo de Ca^{2+} excessivo, o qual desencadeia uma cascata de reações tóxicas que levam à morte celular (BOIKO; IVANOVA; SEMKE, 2016).

Segundo a hipótese dos radicais livres, os neurolépticos induzem um aumento no “*turnover*” de dopamina - o que pode levar a superprodução de espécies reativas de oxigênio (EROS) (ANDREASSEN; JORGENSEN, 2000). Estes níveis aumentados de EROS podem afetar negativamente a

neurotransmissão e a viabilidade celular. Vários estudos dão suporte a esta hipótese: 1) relatos da redução nos ácidos graxos essenciais em fosfolípidios, no plasma de pacientes com DT (HORROBIN et al., 1989); 2) aumento nos níveis de peroxidação lipídica, no fluído cérebro-espinhal de pacientes com DT (LOHR et al., 1990); 3) possíveis efeitos benéficos da vitamina E, bem como outros antioxidantes na DT (BURGER et al., 2003); e 4) a importância da idade, diabetes, fumo e dano cerebral como fatores de risco (BURGER et al., 2004).

2.3. Tratamento da DT

Atualmente, as estratégias de tratamento da DT são focadas principalmente na farmacologia e outros métodos invasivos, como a estimulação cerebral profunda (do inglês, *deep brain stimulation* - DBS). Entretanto, há poucas evidências científicas que demonstram a eficácia destas intervenções (WITTER; HOLBERT; SURYADEVARA, 2017).

Até o momento, estudos de acompanhamento a longo prazo disponíveis sugerem que a DT, de uma forma geral, não é uma condição necessariamente progressiva, porém seu tratamento é muito difícil. Os estudos são incapazes de prever quais pacientes se beneficiam com o tratamento. A DT é, acentuadamente, heterogênea em suas respostas a terapia medicamentosa (BHIDAYASIRI et al., 2018).

Apesar das particularidades de cada paciente psicótico crônico, a melhor decisão clínica continua sendo manter o antipsicótico. No entanto, tentar reduzir lentamente a dose ou trocar o medicamento pode ser recomendável para manejo dos efeitos adversos. Com a exposição contínua a antipsicóticos de primeira geração, sem redução da dose após o desenvolvimento de DT, a probabilidade de reversibilidade diminui, mas não é perdida (KAPLAN; SADOCK; GREBB, 2007).

A Valbenazina é o primeiro medicamento aprovado pelo FDA (U.S. Food and Drug Administration) para DT em adultos, e foi lançada em abril de 2017 (VOELKER, 2017). Ela é uma inibidora seletiva da “*vesicular monoamine transporter 2*” (VMAT2), com afinidade relativamente baixa, e é metabolizada lentamente em α -di-hidrotetabenazina (α -DHTBZ), um antagonista potente e seletivo de VMAT2 (O'BRIEN et al., 2015). A eficácia clínica deste medicamento foi demonstrada em um estudo de fase 3, incluindo 234

pacientes com DT, a maioria dos quais tinha esquizofrenia e estava tomando antipsicótico típico ou atípico. Após 6 semanas, os pacientes demonstraram melhora significativos escores da AIMS, em comparação com os pacientes do grupo placebo(HAUSER et al., 2017).

Os efeitos adversos da Valbenazina incluem sonolência e prolongamento do intervalo QT. Portanto, pacientes com síndrome do QT longo congênita, ou arritmias associadas a um intervalo QT prolongado, são contra indicados a fazerem uso do medicamento (VOELKER, 2017). Adicionalmente, faltam dados sobre os seus efeitos a longo prazo e, atualmente, este fármaco não se encontra disponível em alguns países, como no Brasil, o que elevaria os custos com o tratamento (HAUSER et al., 2017).

DADOS COM TETRABENAZINA, demais inibidores de VMAT2

Um outro medicamento com evidência substancial de eficácia na DT é a Clozapia(HAZARI; KATE; GROVER, 2013) e resultados menos robustos com a gabapentina também têm sido demonstrados(HARDOY et al., 2003). O uso de medicamentos antiparkinsonianos, profilaticamente, é mais seguro em jovens e pode ser preventivo contra a DT. Já em pacientes mais idosos, há uma maior probabilidade de efeitos colaterais neurológicos graves relacionados a estas drogas (BARAK et al., 1998). Os resultados mostram também que, apesar dos dados sugerindo benefício, o uso do baclofeno e levodopa é desaconselhado, devido aos efeitos adversos importantes. De outra parte, achados positivos de uma série de pequenos estudos indicam que a vitamina E reduz a DT (BHIDAYASIRI et al., 2018), especialmente nos casos da doença presente por menos de cinco anos (BARAK et al., 1998).

No entanto, uma revisão sistemática identificou centenas de diferentes intervenções para DT, além da Valbenazina, e muitas não tinham nenhuma base científica sólida. Outro aspecto importante é que a maioria dos ensaios clínicos randomizados encontrados, não apresenta uma metodologia robusta com demonstração clara da eficácia da intervenção(BHIDAYASIRI et al., 2018).

3. NEUROMODULAÇÃO

Diversos estudos estão sendo desenvolvidos para entender o complexo mecanismo que envolve a Discinesia Tardia (DT). Conforme demonstrado, alguns sugerem que a DT ocorre em função da hiperativação de receptores dopaminérgicos (WALN; JANKOVIC, 2013). Dessa forma, tratamentos que buscam atingir diretamente as áreas cerebrais correspondentes a transmissão dopaminérgica, têm grande potencial terapêutico.

A neuromodulação, por exemplo, utiliza técnicas específicas, de acordo com a estrutura a ser estimulada (medula espinhal, núcleos cerebrais profundos ou regiões corticais). Entre as técnicas de neuromodulação atuais, incluem-se a Estimulação Cerebral Profunda (DBS) (GIACOBBE; KENNEDY, 2006), a Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMTr) (GUO; LI; WANG, 2017) e a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) (MOFFA et al., 2018). A estimulação cortical é especialmente interessante, visto que pode ser alcançada por via não-invasiva, através da estimulação transcraniana magnética ou elétrica (LEFAUCHEUR, 2008).

A terapêutica com a Estimulação Cerebral Não Invasiva (do inglês, *non-invasive brain stimulation* - NIBS) vem sendo muito utilizada como uma ferramenta adjuvante, no tratamento de diversas doenças neurológicas e psiquiátricas, principalmente quando os medicamentos não são eficazes (MOFFA et al., 2018). Além disso, diversos estudos têm demonstrado significativo efeito das diferentes abordagens de NIBS nos distúrbios de movimento (LEFAUCHEUR et al., 2017).

Os benefícios da NIBS surgem além do paradigma de tratamento baseado na substituição, como ocorre na farmacologia clássica. A ideia de que alguma substância esteja faltando e precisa ser substituída é inapropriada, pois isso não acontece *in vivo* e o organismo traz uma adaptação frente aos estímulos gerados. A teoria atualmente aceita, sobre a neuromodulação, é a de que ela estabelece uma interação dinâmica com o Sistema Nervoso Central (SNC) (KOCH et al., 2009). Alterações da neuroplasticidade e excitabilidade cortical são fatores fisiopatológicos importantes em muitas doenças neuropsiquiátricas (TEO; EDWARDS; BHATIA, 2012). Assim, modificar as atividades corticais usando NIBS pode ser uma abordagem terapêutica valiosa. O desafio é encontrar qual área cerebral está alterada em determinadas

doenças neuropsiquiátricas, para se criar um protocolo de estimulação que seja eficaz.

3.1. Conexão entre Cerebelo e Córtex Motor Primário (M1)

Atualmente, o cerebelo tem sido considerado um alvo promissor para neuromodulação, no tratamento de diversas desordens neuropsiquiátricas. As evidências da neuroestimulação cerebelar demonstram redução dos sintomas de ataxia, tremor, distonia, discinesia induzida por levodopa, e também na Doença de Parkinson, na Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP) e em outros distúrbios do movimento (FRANCA et al., 2018).

A presença de transmissão dopaminérgica e receptores de dopamina D1–3 no cerebelo foi amplamente demonstrado (GIOMPRES; DELIS, 2005; HURLEY; MASH; JENNER, 2003). Além disso, o cerebelo tem papel fundamental na execução dos movimentos e no controle motor em humanos. Isso porque as áreas cerebelares estão conectadas com diversas estruturas corticais e subcorticiais, incluindo o M1, área motora suplementar, córtex cingulado e gânglios da base (figura 1) (FRANCA et al., 2018).

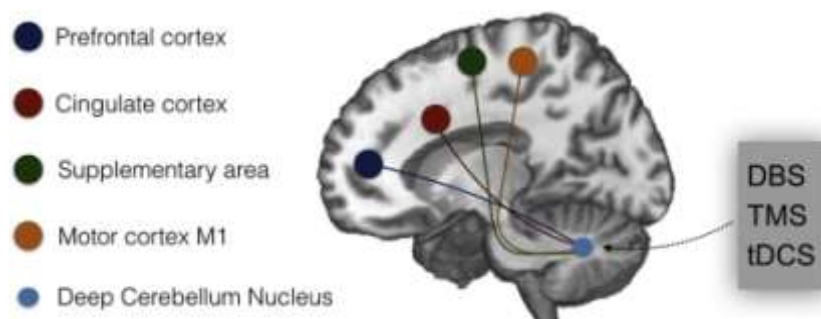


Figura 1: Conexão entre o cerebelo com diversas estruturas corticais e subcortical. Adaptado de FRANCA et al., 2018.

Em estudos mais recentes, a administração de correntes elétricas fracas, sobre a fossa posterior, também mostrou ser eficaz na modulação do cerebelo (HAMADA et al., 2012). Esse achado indica que o cerebelo pode estar envolvido na modulação da entrada sensorial e da saída motora.

No entanto, as bases neurofisiológicas da estimulação do cerebelo, para a melhora dos sintomas de distúrbios do movimento, ainda são incertas e carecem de comprovação experimental. Possivelmente, a estimulação

aumenta o fluxo e metabolismo sanguíneo cerebelar, que por sua vez influencia o M1 e várias outras áreas do cérebro (FRANCA et al., 2018). O cerebelo é uma fonte importante de estímulo inibitório para M1 e, quando é estímulo, ocorre redução da excitabilidade cortical (FRANCA et al., 2018; IWATA; UGAWA, 2005).

A estimulação EMT de pulso pareado foi previamente estudada para demonstrar um aumento da excitabilidade de M1 após a ETCC catódica, enquanto uma redução da excitabilidade de M1 foi medida após a ETCC anódica (TREMBLAY et al., 2016). A ideia é de uma respectiva diminuição e aumento da inibição de M1, mediada por células de Purkinje. As células de Purkinje representam a única saída do cerebelo e sua ativação leva à inibição do núcleo denteado, diminuindo a excitabilidade do M1, um fenômeno conhecido como *cerebellar brain inhibition* (UGAWA et al., 1991).

As associações entre o cerebelo e os gânglios da base também fornecem uma explicação funcional para o envolvimento cerebelar em distúrbios de movimentos comumente associados à disfunção dos gânglios da base, por exemplo, a DT e Doença de Parkinson (figura 2) (WU; HALLETT, 2013). Pesquisas relacionadas a neuroanatomia demonstram que o núcleo denteado se projeta para o estriado (HOSHI et al., 2005) e o núcleo subtalâmico dos gânglios da base se projetam para o córtex cerebelar (BOSTAN; DUM; STRICK, 2010).

Atualmente, a Doença de Parkinson é o distúrbio de movimento mais estudado no campo da neuromodulação, e os resultados podem fornecer dados valiosos sobre a relação entre as diferentes estruturas cerebrais. Um interessante trabalho científico investigou a ETCC para tratamento da Discinesia induzida por levodopa, e os resultados foram significativamente positivos após a aplicação anódica, durante 5 dias consecutivos, em áreas do cerebelo e M1 (FERRUCCI et al., 2016).

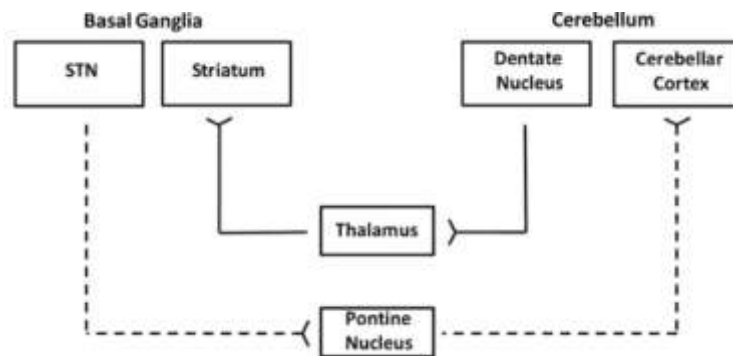


Figura 2: Conexões estruturais entre os gânglios da base e o cerebelo. A linha tracejada indica as projeções do núcleo subtalâmico (STN) ao cerebelo, enquanto a linha contínua sinaliza a projeção do núcleo denteado ao estriado. Adaptado de Wu e Hallett, 2013 (WU; HALLETT, 2013).

Outras pesquisas em pacientes com Doença de Parkinson sugerem, também, que a modulação da resposta cortical aos estímulos dos gânglios da base, núcleos talâmicos e áreas pré-motoras poderia melhorar a preparação do movimento voluntário e aumentar o limiar para o início do movimento involuntário, restaurando o equilíbrio da transmissão neuronal (CARLSEN; EAGLES; MACKINNON, 2015).

Ademais, as conexões entre o cerebelo e o tronco cerebral envolvem alguns mecanismos fisiológicos importantes na aprendizagem motora e na coordenação. Várias estruturas do tronco cerebral recebem saídas cerebelares, como substância cinzenta periaquedutal, área rubra, ponte e núcleo reticular (TEUNE et al., 2000).

3.2. ETCC

Descrita pela primeira vez no início do século XIX, a técnica de ETCC tem sido aperfeiçoada continuamente. Em 1804, Giovanni Aldini iniciou um estudo para demonstrar que a ETCC poderia melhorar o humor de pacientes melancólicos. Luigi Galvani e Alessandro Volta são exemplos de dois pesquisadores que utilizaram a tecnologia de ETCC para explorar a influência da eletricidade em células animais. Deve-se, portanto, a esses estudos iniciais, o fato dessa abordagem ter sido trazida ao contexto médico (ZAGO et al., 2008).

O aparelho de ETCC recebeu aprovação no Brasil pela Agência

Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em 2014. Mas até agora, a ETCC ainda não foi aprovada para uso clínico pelo Conselho Federal de Medicina (CFM), no Brasil; nem pelo FDA, nos Estados Unidos (EUA) (FREGNI et al., 2015). Apesar da técnica ser costumeiramente usada como tratamento clínico "off-label", ela somente está aprovada, para uso em pesquisas científicas, após a devida validação pelo comitê de ética responsável. Já o Conselho Federal de Fisioterapia (COFFITO) aprovou, em 2013, a uniformização do uso da ETCC - e viabilizou a sua utilização pelos profissionais da área, para controle de dor e reabilitação motora (BRUNONI et al., 2019).

A ETCC é uma poderosa ferramenta de neuromodulação não invasiva, que interage com o funcionamento cerebral através da passagem de uma corrente elétrica contínua de baixa intensidade (1 a 2 mA), entre os eletrodos cátodo e ânodo, posicionados sobre o escalpe. O procedimento de estimulação, normalmente, dura cerca de 10 a 20 minutos (YAVARI et al., 2018).

Uma variável experimental, que exerce um forte efeito sobre o impacto comportamental ou fisiológico da ETCC, é o posicionamento e o tamanho dos eletrodos empregados. Tais achados foram confirmados através de potenciais evocados motores (MEPs) e potenciais evocados de EMT (RICH et al., 2017).

Estudos em animais e humanos, mostraram que a estimulação anódica faz com que o potencial de membrana se torne mais positivo, gerando a excitabilidade neural e diminuição dos níveis do neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA). Ao passo que, a estimulação catódica, gera impactos opostos ao ânodo, ou seja, causa hiperpolarização (BINDMAN; LIPPOLD; REDFEARN, 1964; PURPURA; MCMURTRY, 1965). Os efeitos de inibição cortical sugerem que a ETCC modula a excitabilidade, tanto dos interneurônios inibitórios quanto dos neurônios excitatórios (NITSCHKE et al., 2008).

A esquizofrenia e a depressão são rotineiramente usadas como exemplos, mas é possível observar que a ETCC pode ter uma aplicabilidade quase universal nos transtornos psiquiátricos, seja para investigação fisiopatológica ou para tratamento. Como demonstrado, ela tem se revelado uma técnica segura em diversos estudos clínicos, com potencial benefício terapêutico para depressão, dor crônica, zumbido e déficit motor pós AVE, e

até mesmo para epilepsia (LEFAUCHEUR et al., 2017).

Não há, até o momento, nenhum ensaio clínico envolvendo a ETCC anódica cerebelar para a esquizofrenia. Porém, resultados significativos foram encontrados no Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC)(BATION et al., 2016).

Um ensaio clínico crossover, incluindo 10 pacientes com doença de Parkinson, utilizou ETCC anódica sobre M1 esquerdo (C3) e eletrodo de referência na região supraorbital direita, através de uma corrente elétrica de 2 mA, durante 20 min, em 5 sessões consecutivas. Os autores observaram melhora significativa da performance motora (medida pela escala UPDRS), marcha e tempo de caminhada (VALENTINO et al., 2014).

Estudo randomizado, duplo cego, sham controlado, envolvendo 43 pacientes esquizofrênicos com alucinações auditivas refratárias a tratamento, utilizando corrente de 2mA, eletrodos de 35cm² e duração de 20 minutos por 10 dias consecutivos, demonstrou que a ETCC anódica, em córtex temporoparietal esquerdo, reduziu significativamente os sintomas negativos e melhorou a cognição dos participantes (MONDINO et al., 2016).

Um outro estudo de larga escala, randomizado, duplo cego, sham controlado, utilizando corrente de 2mA, eletrodos de 25cm² e duração de 30 minutos por 10 dias, demonstrou que a ETCC anódica, em córtex pré-frontal dosolateral esquerdo (CPFDLE) combinada com sertralina, foi superior a ETCC ou sertralina utilizadas isoladamente (VALIENGO et al., 2013). Os mesmos pesquisadores demonstraram a não inferioridade da ETCC, quando comparada ao Escitalopram para o tratamento da depressão (BRUNONI et al., 2017).

Teoricamente, a ETCC poderia melhorar a função motora em pacientes com DT, através de mecanismos altamente complexos de neuroplasticidade. Embora o mecanismo de ação específico da ETCC ainda não seja completamente esclarecido, postula-se que estas mudanças na neuroplasticidade envolvam uma combinação de alterações da função sináptica e na polarização da membrana a nível celular (GODINHO et al., 2017).

Os efeitos da ETCC são capazes de se prolongar após o fim da estimulação. Quando uma corrente contínua de baixa intensidade é aplicada por uma duração de pelo menos alguns minutos, a função cortical pode

permanecer alterada para além do período de estimulação, mas por um curto período de tempo. Porém, algumas variáveis - como duração, frequência e intensidade da aplicação - podem influenciar no tempo de ação dos efeitos, após cessada a estimulação (NITSCHE et al., 2008).

Os efeitos produzidos pela ETCC podem induzir processos neuroplásticos sinápticos, por meio, por exemplo, da potenciação de longa duração, ou *long-term potentiation (LTP)* (KRONBERG et al., 2017; LIU et al., 2018). Acredita-se que os efeitos pós-ETCC podem ser em decorrência da modulação da atividade de receptores do ácido *N-metil-D-Aspartato* (NMDA) (NITSCHE et al., 2003b).

3.3.Segurança

Comparada com outras técnicas de neuroestimulação, a ETCC tem a vantagem de ser não invasiva, simples, bem tolerada, portátil, de baixo custo e oferecer condições adequadas de sham (estimulação simulada). Em relação a segurança, a ETCC é considerada segura e adequada para a utilização em pesquisas, ou na prática clínica. Não há evidências de que a ETCC possa ser prejudicial ou induzir crises convulsivas. As alterações detectadas são apenas de natureza funcional, e nenhum indício de morte celular ou destruição de tecido foi encontrado (GODINHO et al., 2017).

Tendo em vista os dados obtidos em experimentos com animais, em que foram estudadas alterações morfológicas no tecido cerebral após ETCC prolongada, os protocolos de estimulação propostos em humanos são considerados seguros. O limiar de ETCC para produzir lesões cerebrais em ratos foi estimado em 52400 C/m², o que é muito maior do que a densidade de carga utilizada na atual pesquisa (por exemplo 343-960 C/m² no protocolo padrão: 1-2 mA x 20 minutos com elétrodos de 25-35 cm²) (LIEBETANZ et al., 2009). Além disso, o protocolo utilizado neste estudo possui uma intensidade e duração que não excedem os limites de segurança estabelecidos na literatura (AGNEW; MCCREERY, 1987).

Como descrito anteriormente, as densidades de corrente inferiores a 25 mA/cm² não induzem lesões nos tecidos cerebrais, mesmo aplicada uma estimulação de alta frequência ao longo de várias horas (MCCREERY et al., 1990). Os danos nos tecidos foram detectados com uma carga total mínima de

216 C / cm² (YUEN et al., 1981). Neste protocolo de pesquisa, foi utilizada uma densidade de corrente máxima de 0,02857 mA/cm², o que é mil vezes menor do que esse limite, egera cargas totais máximas de 0,022 C/cm² e, novamente, muito abaixo desses limites.

Os parâmetros de uso da ETCC não costumam causar efeitos de aquecimento sob os eletrodos (NITSCHKE; PAULUS, 2000), não elevam marcadores específicos de dano neuronal e não resultam em alterações da estrutura cerebral na Ressonância Nuclear Magnética (RNM)(NITSCHKE et al., 2003a). Há descrição de um caso em que, depois de se estimular o tronco encefálico, o paciente evoluiu com alterações respiratórias, modificação da fala e psicose. Da mesma forma, não se pode descartar completamente a possibilidade de que um fluxo de corrente interfira no ritmo cardíaco (LIPPOLD; REDFEARN, 1964). Assim, de acordo com o conhecimento atualmente disponível, não apenas o eletrodo de estimulação cortical, como também o eletrodo de referência, devem ser colocados numa posição que evite fluxo de corrente através do tronco encefálico e coração.

4. JUSTIFICATIVA

Apesar do desenvolvimento dos antipsicóticos atípicos, a Discinesia Tardia (DT) continua sendo um problema muito frequente - e de grande preocupação na prática clínica atual (WOODS et al., 2010). Em geral, o curso da DT é de difícil manejo, pois os pacientes que desenvolvem os sintomas necessitam permanecer em uso de antipsicóticos para manter a estabilidade psiquiátrica e prevenir recaídas (PENNINGTON; MCCRONE, 2017). Dentro deste contexto, são necessárias novas abordagens de tratamento para DT - e a ETCC se torna uma alternativa viável (KRONBERG et al., 2017).

No entanto, até o momento não há nenhuma publicação relativa ao potencial benefício da ETCC para a redução da DT. Recentemente, alguns pesquisadores investigaram o uso da ETCC para tratamento de pacientes com esquizofrenia, mas a maioria desses estudos analisou apenas os sintomas do próprio transtorno psiquiátrico (negativos e positivos) ou exploraram áreas cerebrais diferentes do cerebelo e M1 (YANG et al., 2019).

Atualmente, há um entendimento restrito das bases neurofisiológicas da ETCC nos circuitos cerebrais. No entanto, esta ferramenta, quando usada nos distúrbios neuropsiquiátricos, tem um potencial de construir novos conhecimentos das conexões cerebrais e padrões de funcionamento elétrico nestes circuitos (LISANBY, 2017).

Por outro lado, outro grupo de pesquisadores realizou um estudo que evidenciou que, a ETCC anódica em cerebelo e M1 bilateral, durante 5 dias consecutivos, está associada a redução da discinesia causada pela levodopa, em paciente com Doença de Parkinson (FERRUCCI et al., 2016). Dessa maneira, espera-se também que a ETCC anódica, em região cerebelar e em M1, seja igualmente capaz de reduzir os escores de DT, medido pela escala AIMS, em pacientes com esquizofrenia. A possibilidade de se atingir de forma não invasiva o cerebelo humano, com ETCC, introduz novas oportunidades para se estudar o seu papel nas funções motoras, e também não motoras (TREMBLAY et al., 2016).

Dessa forma, o desenvolvimento desta pesquisa possibilita a geração de conhecimento para se entender, prevenir e aliviar os sintomas que afetam o bem-estar dos doentes pesquisados, e de tantos outros indivíduos que apresentam a DT. Vale dizer que a aprovação de um método não invasivo,

seguro e de baixo custo para o tratamento da DT, como a ETCC, seria um importante avanço para os pacientes que sofrem com esta condição.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo Geral

Explorar os potenciais benefícios da ETCC anódica sobre o cerebelo e córtex motor primário (M1) em relação aos sintomas da DT em pacientes com esquizofrenia.

5.2. Objetivos Específicos

Verificar o impacto da ETCC sobre os sintomas da esquizofrenia.

Ampliar o conhecimento sobre a fisiopatologia da DT.

6. MATERIAIS E METODOS

Trata-se de estudo piloto, do tipo ensaio clínico, aberto, não controlado por placebo. A pergunta de pesquisa ("*research question*") deste trabalho foi construída a partir do método que utiliza o acrônimo **PICOT**, para que fosse mais adequada aos objetivos e que traduzisse melhor o desenho do estudo (LIRA; ROCHA, 2019).

- (P): população, amostra
- (I): intervenção, tratamento
- (C): comparação, grupo de referência/controle
- (O): *outcome*, desfecho
- (T): tempo e duração da coleta de dados

Posto isto, a seguinte pergunta de pesquisa foi estabelecida: "*Em pacientes com esquizofrenia, a ETCC anódica sobre o Cerebelo e o M1 reduz os sintomas de DT após 5 dias consecutivos de estimulação?*"

Vale salientar que neste estudo foram analisados pacientes ambulatoriais, cadastrados e acompanhados no serviço de Neurolépticos de Ação Prolongada (NAP) do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), localizado em Taguatinga, Distrito Federal, Brasil. O protocolo foi integralmente realizado neste hospital, considerado um local adequado de suporte. O HSVP é uma instituição que faz parte do Sistema Único de Saúde (SUS), e está incluído na rede da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES/DF). O HSVP normalmente recebe pacientes da rede pública, como ambulatórios de especialidades, Centro de Apoio Psicossocial (CAPS) e atenção primária.

A amostra foi selecionada por conveniência, e não foi possível estabelecer o cálculo amostral por não haver estudos prévios sobre o tema. Todos os pacientes apresentavam diagnóstico de Esquizofrenia, de acordo com os critérios do DSM-V (Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais, 5^o edição) (DSM-V, 2013). O diagnóstico de esquizofrenia foi feito por dois psiquiatras, ambos pesquisadores com experiência no diagnóstico e tratamento desse transtorno mental crônico. As doses das medicações antipsicóticas continuaram as mesmas durante todo o estudo. Além das

consultas clínicas regulares, os pacientes foram avaliados durante as sessões para a aplicação das escalas.

6.1. Critérios de inclusão e exclusão

Durante o recrutamento da amostra, foram incluídos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia (de acordo com o DSM-V), que atendiam aos critérios para DT (SCHOOLER; KANE, 1982), com idade entre 18 e 65 anos e que não tiveram nenhuma alteração no tratamento com antipsicóticos nas últimas 4 semanas.

Para a apresentação clínica da DT, foram utilizados os critérios de Schooler-Kane, que é a ferramenta de diagnóstico mais comumente usada em pesquisas e na prática clínica. Os critérios exigem pelo menos três meses cumulativos de medicação bloqueadora de dopamina, pontuação moderada de AIMS em uma parte do corpo, ou pontuações menores de AIMS em mais de uma parte do corpo, e exclusão de outras razões para os movimentos involuntários (SCHOOLER; KANE, 1982).

Por outro lado, os critérios de exclusão foram: gestantes, portadores de implante metálico, doença de pele na região dos eletrodos, relevante comorbidade psiquiátrica (dependência química, risco de suicídio), doenças neurológicas (epilepsia, AVE, demência) e doenças clínicas (tumores malignos, infecções, insuficiência cardíaca).

6.2. Protocolos de Estimulação

Um aparelho de ETCC, de fabricação nacional (Transcranial®), aferido por profissionais de Engenharia Elétrica da Universidade de Brasília (UnB), foi utilizado durante a pesquisa. A ETCC foi administrada a uma corrente elétrica de 2 mA, durante 20 minutos, em 5 dias consecutivos. Em todas as sessões, os pacientes permaneceram em repouso, sentados numa cadeira.

Uma corrente gradativa e regressiva (+15s *fade-in* e *fade-out*) foi utilizada durante o ligamento e desligamento, respectivamente. O fluxo de corrente contínua foi controlado por voltímetro. Os eletrodos de superfície eram de 35cm², cobertos por esponjas embebidas em solução salina.

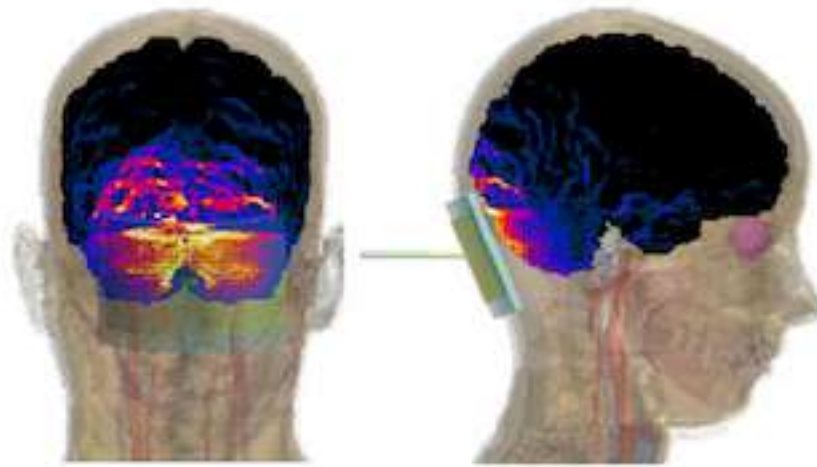


Figura 3. Visão posterior e lateral do campo elétrico distribuído na área do Cerebelo. Adaptado de FERRUCCI et al., 2013.

As intervenções foram realizadas em duas etapas, em intervalo de 3 meses entre elas, para efeito de “washout”. A posição do eletrodo foi determinada pelo Sistema Internacional 10/20 para eletrodos, do EEG. Na Etapa I (figura 3), o eletrodo anódico foi posicionado sobre a região central do cerebelo (2cm abaixo no inion), enquanto na Etapa II, o eletrodo anódico foi posicionado sobre o M1 esquerdo (C3). No entanto, em ambas as etapas, o eletrodo de referência foi posicionado sobre a região supraorbital direita (Fp2), pois trata-se de uma localização comumente empregada nos ensaios clínicos sobre o tema, e se refere a uma região que não demonstra estar envolvida em algum processo neurológico (figura 4).

Vale ressaltar que, as marcações e a montagem dos eletrodos foram sempre executadas pelo pesquisador principal e as escalas aplicadas por outro psiquiatra pesquisador, previamente treinado para esta função. Adicionalmente, todas as estimulações foram gravadas em formato de vídeo.

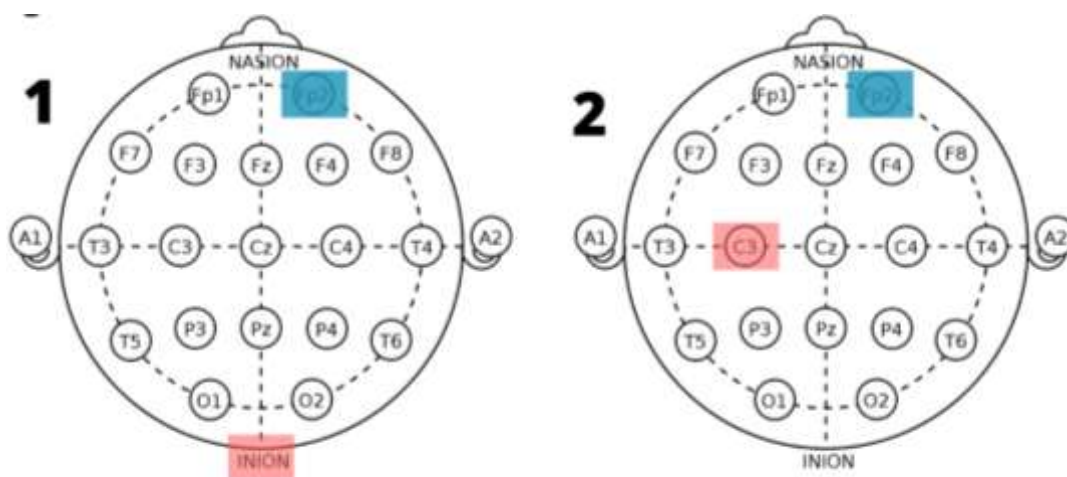


Figura 4. Posicionamento dos eletrodos orientado pelo Sistema Internacional 10/20 do EEG, o ânodo está representado em vermelho e o cátodo em azul. A) Etapa I, ânodo localizado 2cm abaixo do inion e eletrodo de referência na região supraorbital direita (Fp2); B) Etapa II, cátodo sobre o M1 a esquerda, em C3, e eletrodo de referência na região supraorbital direita (Fp2).

6.3. Escalas

Escalas comumente empregadas para pesquisas experimentais, e na prática clínica, foram utilizadas neste estudo. Os momentos ou tempos de avaliação, para as duas etapas, foram definidos da seguinte forma:

- T0 – *baseline*, antes da primeira sessão
- T1 – após a primeira sessão
- T2 – após a 5^o sessão

6.3.1. Desfecho primário

A Escala de Movimentos Involuntários Anormais (do inglês, *Abnormal Involuntary Movement Scale* - AIMS) (GUY, 1988) foi utilizada neste estudo para mensurar os sintomas da DT como desfecho primário. Este instrumento de classificação foi projetado na década de 1970 para avaliar os movimentos involuntários da DT, principalmente os orofaciais, de extremidades e tronco. A AIMS é largamente utilizada em pesquisas clínicas (BARAK et al., 1998; HAUSER et al., 2017; KANE et al., 2018) e, em geral, é usada para detectar e acompanhar a evolução da DT numa avaliação seriada (GUY, 1988). Através

dela, é possível registrar a ocorrência de DT em indivíduos que fazem uso de medicação neuroléptica.

A aplicação da escala dura menos de 10 minutos. O teste possui 12 itens, classificados numa escala de 0 a 4, conforme a gravidade. Inicia-se com um exame geral do paciente em repouso, sentado numa cadeira. Em seguida, observa-se os movimentos orofaciais, de extremidades e tronco do paciente em repouso e em movimento. As pontuações mais altas indicam maior gravidade e uma classificação de 2 ou mais é evidência de DT, ou seja, se o paciente tiver DT leve em duas áreas distintas ou moderada em apenas uma área, ele recebe o diagnóstico de DT (GUY, 1988).

6.3.2. Desfechos secundários

Por sua vez, o teste de Impressão Clínica Global – Esquizofrenia (do inglês, *Clinical Global Impression - CGI-SH*) (DE LIMA et al., 2007) e a Escala das Síndromes Positiva e Negativa (do inglês, *Positive and Negative Syndrome Scale- PANSS*) (KAY; FISZBEIN; OPLER, 1987) foram utilizadas para avaliação clínica dos pacientes, consideradas como desfechos secundários.

A CGI-SH é um instrumento de fácil e rápida aplicação com o objetivo de obter uma impressão clínica do paciente. Esta escala também vem sendo utilizado com muita frequência nos ensaios clínicos em psiquiatria, mas também pode ser utilizada na prática clínica. No total, são 5 itens avaliados e classificados numa escala de 1 a 7, conforme a gravidade. (LIMA et al., 2007)

Por outro lado, a PANSS foi escolhida para este estudo por se tratar de um instrumento preciso, validado e amplamente utilizado em pesquisas em psiquiatria. Ela permite discriminar os sintomas em três principais grupos: negativos, positivos e globais (MCGLASHAN; FENTON, 1992). Nenhuma outra escala permite identificar qual a predominância relativa entre os grupos de sintomas positivos e negativos. Dessa forma, a PANSS foi dividida para análise descritiva em 4 partes, N de sintomas "negativos", P de sintomas "positivos", G de sintomas globais e TOTAL.

6.4. Aspectos Éticos

O estudo respeita os todos os preceitos éticos da autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade. A pesquisa foi submetida e

aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (FM/UnB), através da Plataforma Brasil, e está registrada sob o número do CAAE 70663617.7.0000.5558. Adicionalmente, o presente estudo está cadastrado na plataforma do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), através do número do UTN: U1111-1222-7301.

Vale frisar que todos os participantes da pesquisa, ou os seus representantes legais, concordaram em assinar o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), documento feito exclusivamente para este fim. O próprio médico assistente foi quem definiu se o paciente seria o responsável pela assinatura do TCLE, ou o seu representante legal, em casos de incapacidade.

Este estudo não recebeu financiamento, bem como não houve custos diretos para a sua realização, uma vez que as sessões de estimulação foram feitas utilizando-se aparelho próprio, pelo pesquisador responsável e nas dependências do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP).

6.5. Análise Estatística

A discriminação da amostra por idade, tempo de diagnóstico e dose do antipsicótico foram descritos de acordo com a média e desvio padrão (DP). Foram consideradas como variáveis dependentes as pontuações nas escalas AIMS, PANSS e CGI-SCH. A análise descritiva dos resultados ocorreu através da diferença das médias das escalas aplicadas em T0, T1 e T2. O pacote estatístico utilizado foi o SPSS.

As variáveis AIMS e CGI-SH, por terem sido medidas em três momentos, foram analisadas através de um modelo linear generalizado de medidas repetidas. Os pré-requisitos deste modelo são a normalidade e a esfericidade dos dados. A primeira foi testada utilizando os testes de Kolmogorov-Smirnov (K-S) e Shapiro-Wilk (S-W) (tabela 1).

Tabela 1: Valores-p com os testes de Kolmogorov-Smirnov (K-S) e Shapiro-Wilk (S-W) nas medidas repetidas.

	<i>Etapa I</i>		<i>Etapa II</i>	
	K-S	S-W	K-S	S-W
AIMS T0	0,200 *	0,886	0,200 *	0,405
CGI-SH T0	0,200 *	0,099	0,200 *	0,192
AIMS T1	0,200 *	0,505	0,200 *	0,369
CGI-SH T1	0,200 *	0,616	0,114	0,02
AIMS T2	0,200 *	0,188	0,200 *	0,798
CGI-SH T2	0,112	0,023	0,045	0,003

Com exceção de três variáveis, não foi rejeitada a hipótese de normalidade para todas as outras em ambos os testes. A variável CGI-SH, quando medida no instante T2 na etapa I, rejeita-se a hipótese de normalidade apenas no teste S-W; quando é medida na outra fase, também no instante T2, a hipótese de normalidade é rejeitada nos dois testes. Ainda na etapa II, também na variável CGI-SH, porém no instante T1, rejeitou-se a normalidade apenas no teste S-W.

No caso dos modelos de medidas repetidas, mais importante do que normalidade dos dados é a necessidade de que as variâncias das diferenças entre os grupos sejam iguais, o que é chamado na estatística de esfericidade. A hipótese de esfericidade foi testada através do teste de Mauchly (tabela 2).

Tabela 2: Teste de Mauchly para a esfericidade.

	<i>Etapa I</i>	<i>Etapa II</i>
AIMS	0,615	0,234
CGI-SH	0,236	0,596

Como podemos observar na tabela acima, há homogeneidade nas variâncias das diferenças dentro dos conjuntos de medidas. Valores menores que 0,05 violariam a hipótese nula de esfericidade, o que não aconteceu em nenhum dos conjuntos. Então, apesar da premissa de normalidade não ter sido cumprida para todas as variáveis, como há esfericidade nos dados, seguiu com o ajuste do modelo de medidas repetidas.

Para comparação das variáveis do tipo PANSS entre T0 e T2 foram calculadas as diferenças entre os valores médios nestes instantes para as 4 variáveis nos dois grupos e, em seguida, a normalidade destas diferenças foi testada. Em todas as análises foi utilizado o nível de significância de 5%.

Os testes de normalidade empregados para a PANSS também foram o Kolmogorov-Smirnov (K-S) e Shapiro-Wilk (S-W). O teste de K-S é mais comumente usado para testar a normalidade de amostras com mais de 30 observações, pois em amostras menores o teste tende a não rejeitar a hipótese nula mais vezes do que deveria, sendo o S-W mais adequado para esta análise (tabela 3).

A única diferença onde há rejeição da hipótese de normalidade é a encontrada entre os momentos T0 e T2 na variável PANSS P da etapa I. Apesar do teste K-S trazer um valor-p que permitiria utilizar o teste paramétrico, o teste K-W, que é mais sensível no caso de amostras pequenas, indica que é necessário rejeitar a hipótese de normalidade com valor-p igual a 0,005.

Tabela 3: Teste de normalidade das diferenças de médias.

	<i>Etapa I</i>		<i>Etapa II</i>	
	K-S	S-W	K-S	S-W
Diferença de PANSS P entre T0 e T2	0,062	0,005	0,200*	0,388
Diferença de PANSS N entre T0 e T2	0,200*	0,305	0,200*	0,716
Diferença de PANSS G entre T0 e T2	0,200*	0,872	0,200*	0,532
Diferença de PANSS T entre T0 e T2	0,200*	0,852	0,200*	0,82

LEGENDA: O resultado "0,200" do teste Kolmogorov-Smirnov no SPSS representa que o valor-p obtido é maior que 0,200.*

Nessa situação, é adequado utilizar um teste não paramétrico para testar se o efeito do tratamento no tempo é estatisticamente diferente de zero. Sendo assim, utilizaremos o Teste de Postos Sinalizados de Wilcoxon para a variável não normal e o teste T-Pareado para as outras variáveis:

7. RESULTADOS

7.1. Características da Amostra

Durante a etapa experimental da pesquisa, foram realizadas 75 sessões, totalizando 1500 minutos de estimulação. No total, 11 pacientes se envolveram na pesquisa, mas apenas 4 seguiram nas duas etapas, os demais voluntários não tiveram disponibilidade. Nesse caso, novos participantes (4) foram recrutados. Vale ressaltar que, apenas 1 paciente faltou um dia de sessão, o que resultou no cancelamento das estimulações nos dias subsequentes (*drop out*) (figura 5).

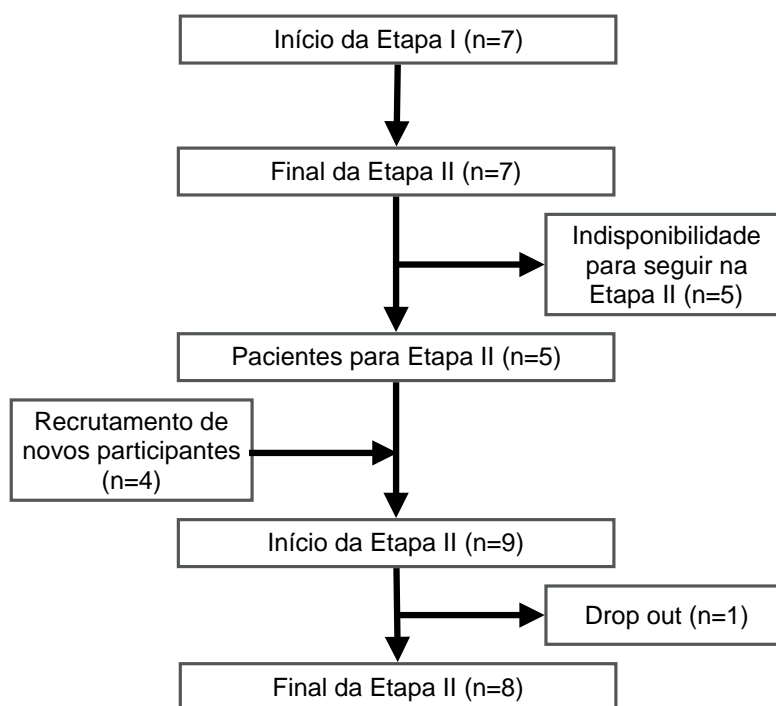


Figura 5. Fluxograma de participantes no estudo.

Tabela 4: Características dos pacientes incluídos na pesquisa.

ID	Gênero	Idades (anos)	Duração da esquizofrenia (anos)	Dose equivalente* (mg)
<i>Etapa I: Cerebelo</i>				
C1	M	60	28	350
C2	M	27	4	375
C3	M	60	35	700
C4	M	52	27	355
C5	M	42	12	475
C6	M	49	18	250
C7	M	49	17	650
Media ± DP		48,4 ± 11,4	20,1 ± 10,6	450,7 ± 167,2
<i>Etapa II: Córtex Motor Primário</i>				
M1	M	60	28	350
M2	M	66	20	700
M3	M	52	27	355
M4	M	42	12	475
M5	M	46	30	300
M6	M	57	5	350
M7	M	53	17	125
M8	M	49	17	650
Media ± DP		53,1 ± 7,2	19,5 ± 8	413,1 ± 188,7

DP, desvio padrão; * em relação a Clorpromazina

As amostras de participantes nas duas etapas eram homogêneas com relação à idade em anos, com média de 48,4 ± 11,4 na etapa I e 53,1 ± 7,2 na etapa II, sendo todos do sexo masculino. Com relação a dose de antipsicótico, em proporções equivalentes a Clorpromazina (DAVIS, 1974; LEUCHT et al., 2015), a média foi de 450,7 mg ± 167,2 na etapa I e 413,1 mg ± 188,7 na etapa II (tabela 4).

No entanto, observou-se que a grande maioria dos pacientes avaliados estavam em uso de outras medicações psicotrópicas. As mais comuns na etapa I foram os anticolinérgicos (71,43%), como biperideno, prometazina e amantadina, anticonvulsivantes (28,57%), como carbamazepina e valproato de sódio, e benzodiazepínicos (28,57%), como diazepam e clonazepam. Já na etapa II, os mais comuns foram também os anticolinérgicos (75%), seguidos pelos anticonvulsivantes (50%), benzodiazepínicos (25%) e antidepressivo tricíclico (12,5%).

7.2. AIMS

Os resultados demonstraram um efeito significativo na comparação dos escores da AIMS nos tempos T0xT2 na etapa I ($p=0,002$) e II ($p=0,012$). No entanto, não houve efeito do tratamento nas comparações T0xT1, nem em T1xT2, a partir da análise nos dois grupos de estimulação (figura 6).

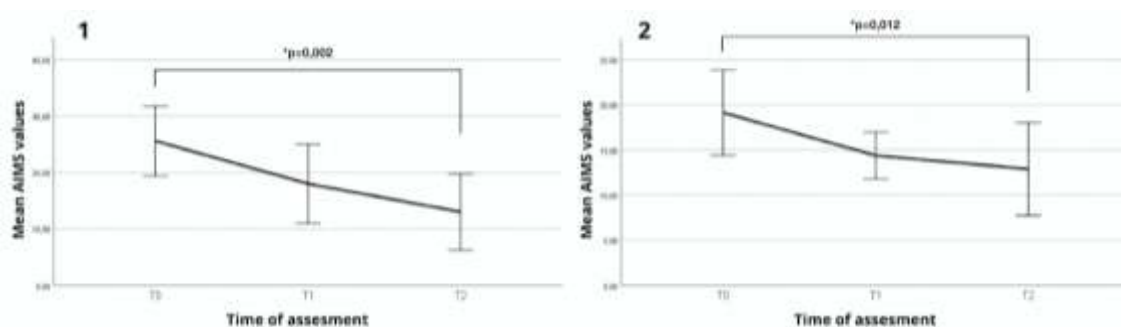


Figura 6: Gráfico com diferenças na média dos escores de AIMS em ambas etapas.

Observamos efeito variável AIMS na etapa I apenas quando comparamos os tempos T2 e T0. A diferença média entre as medidas nos dois instantes é 12,57 ($\pm 1,93$).

Tabela 5: Comparações de diferença de médias de AIMS.

	Efeito [^]	DP	p-value	LI (95%)	LS (95%)
<i>Etapa I: Cerebelo</i>					
T0 x T1	7,57	2,67	0,089	-1,21	16,35
T0 x T2	12,57	1,93	0,002	6,24	18,9
T1 x T2	5	2,07	0,157	-1,81	11,81
<i>Etapa II: Córtex Motor Primário</i>					
T0 x T1	4,75	1,78	0,096	-0,82	10,32
T0 x T2	6,25	1,5	0,012	1,57	10,93
T1 x T2	1,5	2,49	1	-6,3	9,3

DP, desvio padrão; LI, limite inferior; LS, limite superior. AIMS, Abnormal Involuntary Movement Scale; [^]diferença de médias

Igualmente na etapall, a única comparação estatisticamente significativa é a testada entre os tempos T2 e T0, com efeito médio de 6,25 ($\pm 1,50$), aproximadamente metade do valor que foi encontrado na etapa I (tabela 5).

7.3. CGI-SH

Em ambas as etapas de estimulação, as comparações dos escores de CGI-SH evidenciaram um efeito significativo em todos os momentos de avaliação, exceto na comparação de T1xT2. Na etapa I, o p-value foi de 0,046 na comparação T0xT1 e 0,037 em T0xT2 (tabela 6)

A variável CGI-SH na etapa I apresentou efeitos médios estatisticamente significantes nas comparações das medições realizadas entre T0 e os outros instantes, sendo o efeito médio da comparação com T1 3,71 ($\pm 1,11$) e 7,86 ($\pm 2,23$) com o instante T2.

Tabela 6: Comparações de diferença de médias na CGI-SH.

	Efeito [^]	DP	p-value	LI (95%)	LS (95%)
<i>Etapa I: Cerebelo</i>					
T0 X T1	3,71	1,11	0,046	0,08	7,35
T0 X T2	7,86	2,23	0,037	0,53	15,19
T1 X T2	4,14	1,97	0,24	-2,33	10,62
<i>Etapa II: Córtex Motor Primário</i>					
T0 X T1	2,63	0,63	0,012	0,67	4,58
T0 X T2	2,5	0,5	0,005	0,94	4,06
T1 X T2	-0,13	0,72	1	-2,37	2,12

DP, desvio padrão; LI, limite inferior; LS, limite superior. CGI-SH, Clinical Global Impression – Schizophrenia. [^]diferença de médias

Assim como na etapa I, a variável CGI-SH apresentou efeitos médios estatisticamente significantes nas comparações das medições realizadas em T0 com as medições dos outros instantes; 2,63 ($\pm 0,63$) para T1 e 2,50 ($\pm 0,50$) para T2 (figura 7).

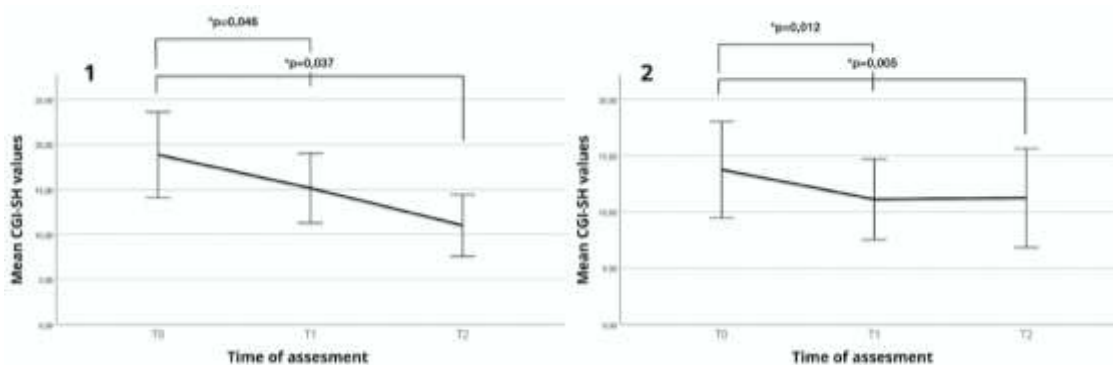


Figura76:Gráfico com diferenças na média dos escores de CGI-SH em ambas etapas

7.4. PANSS

A comparação de PANSS P T0 x T2 na etapa I não apresenta valor para t e gl , pois estes não são parâmetros para estimar o valor- p do teste não paramétrico utilizado. Da mesma forma, o intervalo de confiança obtido para esta variável foi gerado pelo método Bootstrap, enquanto as outras comparações se utilizaram da suposição de normalidade para todos os cálculos (tabela 7).

Os valores- p obtidos nas análises das diferenças nos permitem rejeitar a hipótese de igualdade de médias entre as medidas realizadas em T0 e T2 para todas as variáveis, nos dois grupos, o que, na prática, indica que há efeito estatisticamente significativo do tratamento aplicado para as variáveis do tipo PANSS.

Tabela 7: Comparação dos escores da PANSS total e seus domínios em T0xT2.

Domínios	Efeito[^]	DP	LI (95%)	LS (95%)	t	gl	p-value
<i>Etapa I: Cerebelo</i>							
Positive	7,57	9,45	2,71	14,86	-	-	0,018
Negative	9	5,63	3,8	14,2	4,231	6	0,005
Global	18,29	10,19	8,86	27,71	4,746	6	0,003
Total	34,86	19,4	16,91	52,8	4,753	6	0,003
<i>Etapa II: Córtex Motor Primário</i>							
Positive	5,63	6,26	0,4	10,85	2,544	7	0,038
Negative	3,88	4,58	0,05	7,7	2,393	7	0,048
Global	7,5	6,12	2,39	12,61	3,467	7	0,01
Total	17	13,79	5,47	28,53	3,486	7	0,01

DP, desvio padrão; LI, limite inferior; LS, limite superior; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale. [^]diferença de médias

Graficamente, os maiores tamanhos de efeitos foram sobre os sintomas negativos e globais na etapa I, em relação a etapa II. Esse dado demonstra que a ETCC anódica cerebelar tem grande potencial de benefícios sobre os sintomas negativos e globais da esquizofrenia (figura 7).

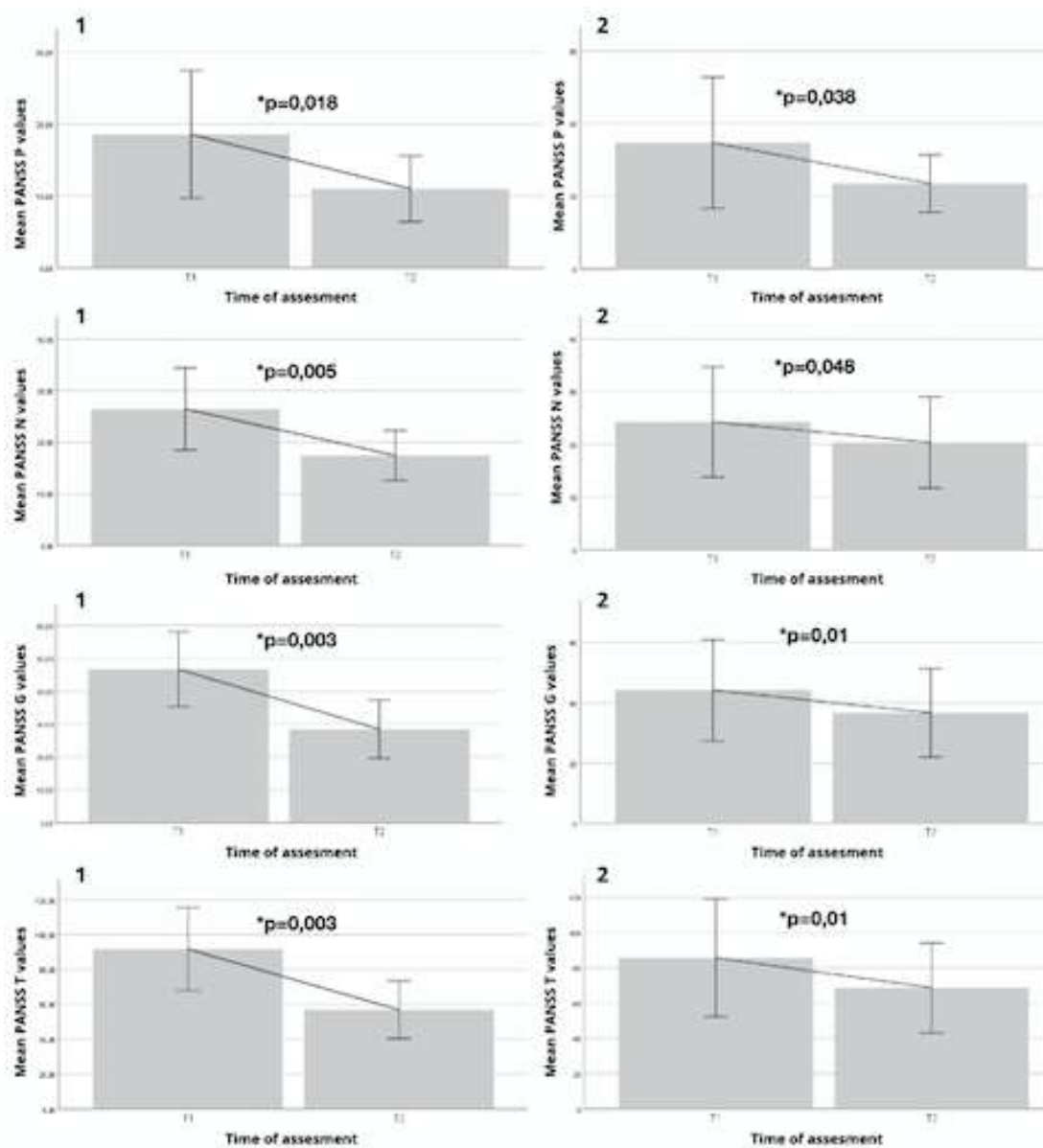


Figura 8: Gráfico com diferenças na média dos escores de PANSS total e seus domínios em ambas etapas.

7.5. Efeitos adversos

Em geral, as sessões de estimulação foram bem toleradas e não houve nenhum efeito adverso grave nem sinais de disfunção cerebelar. Entre os efeitos leves mais comuns foram tontura (1,3%), formigamento (5,3%), dor (4%), desconforto local (5,3%), leve vermelhidão (1,3%), coceira (4%) e cefaleia (4%). Raros efeitos moderados, que precisassem de intervenção, sendo que em 2,6% das sessões ocorreram discretas queimaduras na pele abaixo do eletrodo de referência (cátodo).

Das percepções subjetivas dos participantes, ou seja, sem a avaliação objetiva por escalas, durante a estimulação do cerebelo, observou-se maior conforto e bem-estar, sensação de estar mais ativo, alegre e motivado, redução dos tremores, melhora do sono, bruxismo e movimentos na boca. Já na estimulação do M1, houveram descrições de melhora do sono, redução do tremor nas mãos, sensação de tranquilidade, melhora da memória e concentração, melhora do humor, afeto mais ativo, aumento da motivação e percepção de estar conversando mais e menos repetitivo.

8. DISCUSSÃO

8.1. Características da amostra

A amostra foi composta por 11 homens adultos, com esquizofrenia crônica, em uso de antipsicóticos e portadores de DT. As doses das medicações se mantiveram estáveis durante toda a pesquisa e foram apresentadas conforme recomendações de estimativas de equivalência em relação a Clorpromazina (DAVIS, 1974; LEUCHT et al., 2015). Esta medida é importante por várias razões, em especial, para comparação em estudos científicos como ensaios clínicos e metanálises (DAVIS, 1974; LEUCHT et al., 2015). Tendo isso como pressuposto teórico, observa-se que a amostra estudada é composta por pacientes em uso de moderada dose de antipsicóticos, o que, associado ao período elevado de tempo de diagnóstico de esquizofrenia, torna esta população de risco para o desenvolvimento de DT.

8.2. AIMS

Os resultados obtidos nesta pesquisa demonstraram que, a ETCC anódica sobre cerebelo e o M1, utilizando uma corrente elétrica de 2mA, durante 20min, em sessões diárias por 5 dias consecutivos, teve um efeito com diferença significativa ($p < 0,05$) na redução dos sintomas de DT medidos pela AIMS, quando comparado o tempo do *baseline* (T0) com o após a 5ª sessão (T2). Porém, a comparação T0xT1 e T1xT2, em ambos os posicionamentos dos eletrodos, não demonstraram diferenças estatísticas nos sintomas de DT, sugerindo que apenas uma sessão não seria suficiente para uma melhora clínica. Esse resultado, embora com amostra pequena, sugere que as conexões neuronais entre o cerebelo e M1 com os gânglios da base estão de alguma forma envolvidas na fisiopatologia da DT, conforme evidências sobre os sistemas de redes cerebrais (BOSTAN; STRICK, 2018; RODRIGUEZ-SABATE et al., 2017) .

Estudos indicam que uma diminuição de 2 pontos na pontuação total da AIMS pode ser considerada clinicamente significativa (STACY et al., 2019). Porém, embora o escore total da AIMS seja o padrão atual para determinar a eficácia em ensaios clínicos com DT, traduzir esse resultado na prática clínica pode ser um grande desafio (KANE et al., 2018).

8.3. CGI-SH

Adicionalmente, resultados com diferenças significativas foram encontrados na escala CGI-SH em todos os momentos, exceto na comparação de T1 com T2 na etapa I (cerebelo). Portanto, ambos os protocolos estudados também tiveram um efeito com diferença significativa na redução dos sintomas clínicos geral da esquizofrenia, medidos pela CGI-SH, quando comparado o momento do baseline (T0) com após a 5ª sessão (T2). Ao contrário do observado pela escala AIMS, apenas uma sessão de estimulação foi suficiente para reduzir os escores da CGI-SH. Nota-se que o tamanho de efeito parece ser maior no grupo de pacientes da etapa II (M1). Esses achados fornecem evidências confiáveis de que o cerebelo não está exclusivamente relacionado à função motora, ao contrário da visão clássica das funções cerebelares (OLDRATI; SCHUTTER, 2018).

8.4. PANSS

Já a avaliação dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, foi realizada em apenas dois momentos (T0 e T2) pois, conforme orientações de aplicação da escala PANSS (KAY; FISZBEIN; OPLER, 1987), ela não poderia ser usada duas vezes no mesmo dia. Sendo assim, conforme dados apresentados, resultados com diferenças significativas foram encontrados na escala PANSS em todas as comparações.

Na análise do domínio de sintomas positivos da PANSS, este estudo obteve sucesso em demonstrar efeitos significativos na redução dos escores. Adicionalmente, a ETCC anódica cerebelar e em M1 parece apresentar benefícios para os sintomas positivos da esquizofrenia. No entanto, as evidências sobre alucinações e delírios são variadas, e nenhum trabalho envolveu estimulação do M1 ou cerebelo, apenas evidências controversas sobre ETCC anódica sobre DLPFC esquerdo e cátodo no córtex temporoparietal esquerdo (LEFAUCHEUR et al., 2017).

A ETCC anódica sobre o cerebelo e M1 também evidenciou significativa redução dos sintomas negativos, como já demonstrado anteriormente em alguns estudos com estimulação em outras regiões (BRUNELIN et al., 2012; GOMES et al., 2015). Sabe-se que há uma estreita ligação dos sintomas

negativos com a cognição (FAKRA et al., 2015). Talvez, este seja o mecanismo subjacente que contribuiu para a melhora dos sintomas negativos. Além disso, este poderia ser o componente da PANSS que mais sofre influência pelo efeito placebo, uma vez que o paciente se habitua com o pesquisador e melhora o engajamento (BURKE; KAPTCHUK; PASCUAL-LEONE, 2019).

Graficamente, os maiores tamanhos de efeitos foram sobre os sintomas negativos e globais na etapa I, em relação a etapa II. Esse dado demonstra que a ETCC anódica cerebelar tem grande potencial de benefícios sobre os sintomas negativos e globais da esquizofrenia.

Vale ressaltar que o cerebelo é, na verdade, uma massa neuronal anatomicamente delimitada, e corresponde a cerca de 90% dos neurônios do SNC, o que o torna um potencial alvo para abordagens de neuromodulação. Assim, as distribuições do campo elétrico são mais focadas em comparação com outras montagens direcionadas ao cérebro. Por outro lado, o M1 é uma localização largamente explorada, facilmente localizada com pulso único de EMT, passível de estudar a sua participação nas complexas redes cerebrais na esquizofrenia e nos distúrbios de movimento (RUOHONEN; KARHU, 2010).

8.5. Efeitos adversos

Os efeitos adversos encontrados nesta pesquisa são congruentes com outros estudos (APARÍCIO et al., 2016). Em geral, para minimizar reações químicas na interface eletrodo e pele, a ETCC deve ser realizada com eletrodos de borracha, condutores não metálicos, cobertos completamente por esponjas impregnadas de solução salina (NITSCHKE; PAULUS, 2000). Um efeito adverso moderado encontrado nesta pesquisa que merece destaque é a queimadura na pele sob o cátodo. Porém, considerando que a temperatura da pele abaixo do eletrodo, durante uma estimulação de 5 min a 1mA, se mantém constante e nenhuma alteração costuma ser encontrada (NITSCHKE; PAULUS, 2000), a hipótese de deslocamento da esponja e exposição indevida do material metálico torna-se provável.

8.6. Limitações

Este estudo apresenta diversas limitações que precisam ser reconhecidas e destacadas para o adequado delineamento de pesquisas futuras. Vale lembrar que um dos objetivos deste trabalho é conferir a viabilidade de estudos maiores, explorando os desafios para a execução de uma investigação clínica desta natureza.

Em função das dificuldades de recrutamento dos indivíduos e disponibilidade para comparecer durante 5 dias consecutivos, a amostra foi pequena e não houve participantes do gênero feminino. Durante o recrutamento, quatro mulheres apresentaram todos os critérios de inclusão, mas os familiares responsáveis por elas não tinham disponibilidade para levá-las ao hospital durante toda a semana de intervenção. Outras duas mulheres entrevistadas, eram portadoras de transtorno de humor e, portanto, foram excluídas da pesquisa.

Apesar do grupo controle ou placebo ser um componente essencial de avaliação da eficácia de um tratamento clínico (FONTENEAU et al., 2019), esta pesquisa não utilizou um grupo controle, placebo ou *sham*. Porém, dentro da área da neurociência, o melhor placebo seria o indivíduo comparado com ele mesmo devido todas as variabilidades individuais. Sabe-se que nos distúrbios de movimento, o placebo melhora devido a mudanças biológicas em receptores de dopamina, além de expectativa relacionada a cognição e condicionamento de redes neurais (LIDSTONE et al., 2010). Há estudos que demonstram que a EMT poderia aumentar o efeito placebo em alguns pacientes (DUECKER; SACK, 2015). Além disso, na ETCC, o sham recebe uma quantidade de carga elétrica que não poderia ser dispensada, uma vez que em protocolos convencionais, cada paciente recebe cerca de 1 minuto de estimulação, sendo 30s durante a fase de início e outros 30s na finalização. O efeito placebo do sham de ETCC é alto (FONTENEAU et al., 2019).

As cargas elétricas de estimulação foram iguais para todos os participantes, mas essa é uma crítica que precisa ser feita uma vez que há uma diferença de volume cortical e funcionamento cerebral. Isso interfere na resposta, diminuindo a precisão e previsibilidade dos resultados (BIKSON et al., 2018).

Como o DT é frequentemente mascarado pelo parkinsonismo, deve-se ter em mente que os efeitos colaterais parkinsonianos dos neurolépticos

podem durar muitas semanas ou até meses após a interrupção do tratamento(WITTER; HOLBERT; SURYADEVARA, 2017).Portanto, o uso de outras escalas nos estudos científicos para avaliação de sintomas extrapiramidais, como a ESRS, torna-se necessário para poder avaliar o impacto do parkinsonismo secundário sobre a DT(GHARABAWI et al., 2005). Além disso, todos os pacientes estavam em uso de neuroléptico de ação prolongada, em função disso, conforme período maior ou menor de tempo entre a última dose da medicação e a estimulação, os níveis séricos podem ser diferentes e, conseqüentemente, os sintomas de parkinsonismo secundário. Se tornando uma variável independente que necessitaria de melhor controle.

Os movimentos estereotipados da DT podem ser difíceis de distinguir dos maneirismos associados à esquizofrenia, se tornando um grande obstáculo para o diagnóstico correto ou seleção de uma amostra para pesquisa. Além disso, existe uma taxa significativa (1 a 5%) de ocorrência de discinesia em pessoas que nunca estiveram expostas a antipsicóticos, chamada de Discinesia Espontânea(CORRELL; KANE; CITROME, 2017). É possível que cada uma dessas formas de discinesia demande um tratamento diferente, por exemplo, se a DT for considerada um sintoma da esquizofrenia, poderia ser tratada com a mudança para clozapia, enquanto que a espontânea, poderia melhorar com abordagens de neuromodulação(VAN HARTEN, 2018).

Deve-se levar em consideração as interações medicamentosas.No entanto, poucos estudos evidenciaram a possível influência de medicamentos na realização de pesquisas sobre a ETCC.As pesquisas até o momento sugerem que várias classes de medicamentos podem afetar os efeitos da ETCC(MCLAREN; NISSIM; WOODS, 2018). Também é possível que a NIBS tenha um efeito sinérgico com medicamentos na depressão(VALIENGO et al., 2013).

8.7. Perspectivas futuras

Algumas observações são fundamentais para sugerir aperfeiçoamento científico e metodológico da matéria apresentada neste trabalho e, conseqüentemente, aumentar a qualidade de estudos futuros.Certamente, há a necessidade de mais ensaios clínicos randomizados, duplo cego, *sham*

controlado envolvendo um grande número de sujeitos e com período adequado de *follow-up*.

Outras questões relacionadas ao mecanismo de ação da ETCC cerebelar e em M1 precisam ser sempre levantadas: 1) se tem efeito dependente da polaridade (catódica ou anódica) e 2) se modula a atividade cerebral durante ou após uma intervenção comportamental (*online* e *off-line*, respectivamente). Sendo assim, combinar a aplicação de ETCC enquanto o participante realiza uma atividade simultânea (*online*) poderia aumentar a neuroplasticidade da rede de conexões neuronais (WOODS et al., 2016).

O paradigma “*one size fits all*” não é adequado para descrever as expectativas de um tratamento com neuromodulação. A variabilidade individual na organização somatotópica do cérebro, por influência das características físicas e da neuroplasticidade, precisa ser considerada (CHEW; HO; LOO, 2015). É de grande importância analisar os dados do cérebro que será estimulado para avaliar resposta e adaptar os parâmetros. Estabelecer um método otimizado para a localização da área alvo de estimulação cortical, em especial o M1 utilizando a EMT ou a neuronavegação para o cerebelo, é de grande interesse para o desenvolvimento de estudos mais precisos. Sendo assim, a modelagem das diferenças individuais em resposta à ETCC pode se tornar cada vez mais importante (RUOHONEN; KARHU, 2010).

Este estudo apresentou uma boa validade interna, uma vez que contribuiu para a observação prática da melhora desses pacientes. Porém, a pesquisa teve baixa validade externa, devido variabilidade elevada da população de pacientes com DT, o que necessitaria de uma seleção de amostras mais homogêneas. Atualmente, há uma baixa replicação interna dos estudos devido tais diferenças de excitabilidade (FONTENEAU et al., 2019). Será que estamos vivendo uma crise de reprodutividade? Se reduzirmos o número da amostra poderia aumentar a replicabilidade (CHEW; HO; LOO, 2015)? Além disso, a grande variabilidade dos trabalhos científicos com ETCC torna o desenvolvimento de metanálises um grande desafio e restringe a uma avaliação limitada de trabalhos publicados.

Outra possibilidade seria explorar os subgrupos de pacientes com esquizofrenia, através, por exemplo, do modelo dimensional do *Research Domain Criteria* (RDoC), levando em consideração os domínios de sintomas,

ou circuitos neurobiológicos envolvidos(FROHLICH; SELLERS; CORDLE, 2015). Nesse sentido, estudar grupos de pacientes com esquizofrenia de funcionalidade alta, sintomas negativos predominantes ou padrões típicos de neuroimagem, permitira a construção de uma amostra mais homogênea.

Certos protocolos de estimulação parecem apresentar resultados mais poderosos ou diferentes, sendo passíveis de serem detectados por modelos gráficos computacionais. Tais configurações auxiliam na amplificação dos efeitos gerados pela estimulação. Nesta direção, publicações recentes têm explorado outras opções de protocolos, de modo que agora estão disponíveis montagens de alta definição (HD), além das montagens tradicionais de ânodo-cátodo. As montagens em HD podem permitir a administração de mais estímulos focais, embora seja necessárias maiores validações do impacto de diferentes montagens (DMOCHOWSKI et al., 2011).

Outro parâmetro experimental potencialmente relevante cujo entendimento teórico é restrito, mas requer uma investigação mais aprofundada, é o número de estímulos por dia e a quantidade de dias consecutivos de estimulação. Os exemplos atuais que fornecem dados que exploram melhor estes aspectos são os estudos de neurociência cognitiva (CHASE et al., 2019).

Em busca da precisão dos tratamentos dos distúrbios neuropsiquiátricos, a otimização da NIBS deve ser realizada sobre a ótica de que mais não é necessariamente melhor, apenas diferente (CHEW; HO; LOO, 2015). Como obstáculo a esta ideia, até os dias atuais, a dosagem mais eficaz de ETCC ainda é desconhecida (PETERCHEV et al., 2012). Por exemplo, certamente os pacientes teriam mais benefícios se fosse possível saber que uma dose específica de estimulação, aplicada numa área delimitada, reduziria a atividade neural em 50% e geraria um padrão de resposta clínica e comportamental de 50%. Esse raciocínio proporcionaria oportunidades para calibrar um protocolo específico e maximizar o efeito desejado(CHASE et al., 2019).

Adotar uma abordagem direcionada para rede neurais e não por região cerebral pode representar uma maior eficiência da estimulação. Esta estratégia permitiria melhorar a resposta uma vez que os comportamentos são modulados por redes e conexões(BOSTAN; STRICK, 2018). Acredita-se que a atividade

neuronal é estabilizada pela plasticidade homeostática (KARABANOV et al., 2015). Outra possibilidade seria a associações de duas técnicas diferentes de neuromodulação, como a ETCC e EMTr(BARDI; GHEZA; BRASS, 2017), ou até mesmo, utilizar duas estimulações diferentes com ETCC, uma para ativar globalmente o córtex cerebral e a outra para provocar a modulação de áreas específicas.

Há uma incipiente tentativa de desenvolver pesquisas com marcadores neurofisiológicos, como registros no EEG, mapeamento cerebral, neuroimagem funcional e potencial motor evocado, na perspectiva de triar pacientes que irão responder melhor a intervenção. Além da possível análise de biomarcadores e padrões genéticos de resposta, como polimorfismos de BDNF(BRUNONI et al, 2018).

Estudos *in vivo* com ratos refletem apenas indiretamente os efeitos em humanos e fornecem dados imprecisos sobre a resposta da estimulação sobre o comportamento. Sendo assim, o uso da neuroimagem nos ensaios clínicos desempenham um papel valioso na busca de variáveis subjacentes ao mecanismo neural. Técnicas como RNM funcional e EEG são métodos uteis neste processo pois fornecem uma medida mais global da função de uma região ou sistema neural(PELLICCIARI; BRIGNANI; MINIUSSI, 2013)

Uma outra possibilidade futura é a análise através da tomografia eletromagnética de baixa resolução e gravações em EEG de múltiplos canais, também chamada de Loreta analysis, que poderia localizar a atividade cerebral com base no potencial elétrico do couro cabeludo. É um tipo de análise que fornece uma estimativa da localização das áreas cerebrais subjacentes, como o giro cingulado anterior, giro fusiforme e áreas de Brodmann(ITOH et al., 2011).

Uma sugestão mais ampla é a análise de bancos de dados da Open Science (OSC-LMU, GCBS, PING) em busca de maior robustez metodológica e generalização dos resultados da pesquisa. Atualmente, tem crescido cada vez mais esta prática e ampliado a eficiência, validade e credibilidade dos estudos(BZDOK; NICHOLS; SMITH, 2019).

9. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, não existe alguma pesquisa científica avaliando o uso da ETCC para tratamento da DT. Isso é contraditório se pensarmos que a DT tem alta prevalência, é considerada uma iatrogenia e causa impacto importante na qualidade de vida pela incapacidade e perda de autonomia. Os estudos que exploraram este distúrbio de movimento reforçam a importância tanto da prevenção através da indicação adequada do uso de neurolépticos, como também da intervenção precoce com técnicas corretas.

O desfecho primário deste estudo open-label foi significativo, evidenciando benefícios da ETCC anódica na DT em pacientes com esquizofrenia. Ambas as áreas estimuladas, cerebelo e M1, após 5 dias consecutivos de estimulação, demonstraram resultados significativos. No entanto, houve melhorias também nos sintomas não motores, mais pronunciadas nos sintomas negativos e impressão clínica global.

Os resultados apresentados neste estudo têm características inéditas pois exploram aspectos motores da esquizofrenia e foram gerados a partir de protocolos de estimulação pouco usuais. Embora o mecanismo de interação da ETCC continue sendo investigado, a maioria das pesquisas avaliam apenas os sintomas psicóticos e cognitivos da esquizofrenia.

Há um certo otimismo de que a ETCC pode ser eficaz como estratégia de tratamento para transtornos neuropsiquiátricos, em especial, os distúrbios de movimento. Apesar desse potencial, a ETCC possui várias limitações, necessitando de mais pesquisas para otimização e direcionamento adequado da técnica, como características dos eletrodos, duração das sessões, área cerebral e neurofisiologia envolvida.

Diante dessas dificuldades, observa-se a necessidade crescente de explorar os prováveis benefícios desta intervenção, levando em consideração a investigação da viabilidade, aquisição de experiência em pesquisa, achados alternativos encontrados e potenciais desafios durante todo o processo de estudo. É importante também, diferenciar as pesquisas exploratórias e das confirmatórias pois ambas têm um papel específico na neurociência experimental (MCINTOSH, 2017).

A NIBS vem para regular redes neurais disfuncionais. Por isso, as investigações clínicas devem ser direcionadas para buscar formas de melhorar

o que está desequilibrado, em torno de uma dinâmica fisiológica. De acordo com as evidências apresentadas nos resultados, este trabalho fornece suporte quantitativo para a visão de que a ETCC pode alterar o funcionamento cerebelar e auxiliar na redução de sintomas dos distúrbios de movimento. Se a ativação do cerebelo através de ETCC anódica melhora a DT, então, imaginamos uma hipótese principal: o cerebelo tem um papel importante na sua interconexão com o M1 e os gânglios da base e na modulação dos movimentos discinéticos. Dessa forma, a modulação nestes diferentes circuitos neuronais poderia tratar patologias desta natureza.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGNEW, W. F.; MCCREERY, D. B. Considerations for safety in the use of extracranial stimulation for motor evoked potentials. **Neurosurgery**, v. 20, n. 1, p. 143–147, jan. 1987.
- ALEXANDER, G. E.; CRUTCHER, M. D. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. **Trends in neurosciences**, v. 13, n. 7, p. 266–271, jul. 1990.
- ANDREASSEN, O. A.; JORGENSEN, H. A. Neurotoxicity associated with neuroleptic-induced oral dyskinesias in rats. Implications for tardive dyskinesia? **Progress in neurobiology**, v. 61, n. 5, p. 525–541, ago. 2000.
- APARÍCIO, L. V. M. et al. A Systematic Review on the Acceptability and Tolerability of Transcranial Direct Current Stimulation Treatment in Neuropsychiatry Trials. **Brain Stimulation**, v. 9, n. 5, p. 671–681, 2016.
- ASCHER-SVANUM, H. et al. Tardive dyskinesia and the 3-year course of schizophrenia: results from a large, prospective, naturalistic study. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 69, n. 10, p. 1580–1588, out. 2008.
- BARAK, Y. et al. Vitamin E (alpha-tocopherol) in the treatment of tardive dyskinesia: a statistical meta-analysis. **Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists**, v. 10, n. 3, p. 101–105, set. 1998.
- BARDI, L.; GHEZA, D.; BRASS, M. TPJ-M1 interaction in the control of shared representations: New insights from tDCS and TMS combined. **NeuroImage**, v. 146, p. 734–740, fev. 2017.
- BATION, R. et al. Transcranial direct current stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label pilot study. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 65, p. 153–157, 2016.
- BHIDAYASIRI, R. et al. Updating the recommendations for treatment of tardive syndromes: A systematic review of new evidence and practical treatment algorithm. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 389, n. January, p. 67–75, 2018.
- BIKSON, M. et al. Rigor and reproducibility in research with transcranial electrical stimulation: An NIMH-sponsored workshop. **Brain stimulation**, v. 11, n. 3, p. 465–480, maio 2018.

BINDMAN, L. J.; LIPPOLD, O. C.; REDFEARN, J. W. THE ACTION OF BRIEF POLARIZING CURRENTS ON THE CEREBRAL CORTEX OF THE RAT (1) DURING CURRENT FLOW AND (2) IN THE PRODUCTION OF LONG-LASTING AFTER-EFFECTS. **The Journal of physiology**, v. 172, p. 369–382, ago. 1964.

BOIKO, A.; IVANOVA, S.; SEMKE, A. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia: The role of glutamatergic system. **European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists**, v. 33, n. 98–99, 2016.

BOSTAN, A. C.; DUM, R. P.; STRICK, P. L. The basal ganglia communicate with the cerebellum. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, n. 18, p. 8452–8456, maio 2010.

BOSTAN, A. C.; STRICK, P. L. The basal ganglia and the cerebellum: nodes in an integrated network. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 19, n. 6, p. 338–350, jun. 2018.

BRUNELIN, J. et al. **Efficacy and safety of bifocal tDCS as an interventional treatment for refractory schizophrenia.** **Brain stimulation** United States, jul. 2012.

BRUNONI, A. R. et al. Trial of electrical direct-current therapy versus escitalopram for depression. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 26, p. 2523–2533, 2017.

BRUNONI, A. R. et al. Noninvasive brain stimulation in psychiatric disorders: a primer. **Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)**, v. 41, n. 1, p. 70–81, 2019.

BRUNONI AR; PADBERG F, VIEIRA ELM, TEIXEIRA AL, CARVALHO AF, LOTUFO PA, GATTAZ WF, B. I. Plasma biomarkers in a placebo-controlled trial comparing tDCS and escitalopram efficacy in major depression. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 30, n. 86, p. 211–217, 2018.

BURGER, M. et al. Effects of age on reserpine-induced orofacial dyskinesia and possible protection of diphenyl diselenide. **Brain research bulletin**, v. 64, n. 4, p. 339–345, dez. 2004.

BURGER, M. E. et al. Ebselen attenuates reserpine-induced orofacial dyskinesia and oxidative stress in rat striatum. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 27, n. 1, p. 135–140, fev. 2003.

BURKE, M. J.; KAPTCHUK, T. J.; PASCUAL-LEONE, A. Challenges of differential placebo effects in contemporary medicine: The example of brain stimulation. **Annals of Neurology**, v. 85, n. 1, p. 12–20, 2019.

BURKHARDT, C. et al. Neuroleptic medications inhibit complex I of the electron transport chain. **Annals of neurology**, v. 33, n. 5, p. 512–517, maio 1993.

BZDOK, D.; NICHOLS, T. E.; SMITH, S. M. Towards Algorithmic Analytics for Large-scale Datasets. **Nature machine intelligence**, v. 1, n. 7, p. 296–306, jul. 2019.

CARLSEN, A. N.; EAGLES, J. S.; MACKINNON, C. D. Transcranial direct current stimulation over the supplementary motor area modulates the preparatory activation level in the human motor system. **Behavioural brain research**, v. 279, p. 68–75, fev. 2015.

CAVALLARO, R.; SMERALDI, E. Antipsychotic-Induced Tardive Dyskinesia. **CNS Drugs**, v. 4, n. 4, p. 278–293, 1995.

CHARLSON, F. J. et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. **Schizophrenia bulletin**, v. 44, n. 6, p. 1195–1203, out. 2018.

CHASE, H. W. et al. Transcranial direct current stimulation: a roadmap for research, from mechanism of action to clinical implementation. **Molecular Psychiatry**, 2019.

CHEW, T.; HO, K.-A.; LOO, C. K. Inter- and Intra-individual Variability in Response to Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) at Varying Current Intensities. **Brain stimulation**, v. 8, n. 6, p. 1130–1137, 2015.

CHONG, S.-A. et al. Mortality rates among patients with schizophrenia and tardive dyskinesia. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 29, n. 1, p. 5–8, fev. 2009.

CORRELL, C. U.; KANE, J. M.; CITROME, L. L. Epidemiology, Prevention, and Assessment of Tardive Dyskinesia and Advances in Treatment. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 78, n. 8, p. 1136–1147, 2017.

CUESTA, M. J. et al. Motor abnormalities in first-episode psychosis patients and long-term psychosocial functioning. **Schizophrenia Research**, v. 200, p. 97–103, 2018.

D'ABREU, A.; AKBAR, U.; FRIEDMAN, J. H. Tardive dyskinesia: Epidemiology. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 389, n. January, p. 17–20, 2018.

DAVIS, J. M. Dose equivalence of the antipsychotic drugs. **Journal of psychiatric research**, v. 11, p. 65–69, 1974.

DE KEYSER, J. Excitotoxic mechanisms may be involved in the pathophysiology of tardive dyskinesia. **Clinical neuropharmacology**, v. 14, n. 6, p. 562–565, dez. 1991.

DE LIMA, M. S. et al. The Portuguese version of the Clinical Global Impression - Schizophrenia Scale: Validation study. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 29, n. 3, p. 246–249, 2007.

DMOCHOWSKI, J. P. et al. Optimized multi-electrode stimulation increases focality and intensity at target. **Journal of neural engineering**, v. 8, n. 4, p. 46011, ago. 2011.

DSM-V. **Manual Diagnóstico E Estatístico De Transtornos Mentais - Dsm - V da Psychiatric, American**. [s.l: s.n.].

DUECKER, F.; SACK, A. T. Rethinking the role of sham TMS. **Frontiers in psychology**, v. 6, p. 210, 2015.

FAKRA, E. et al. Negative symptoms, emotion and cognition in schizophrenia. **L'Encephale**, v. 41, n. 6 Suppl 1, p. 6S18-21, dez. 2015.

FAURBYE, A. et al. NEUROLOGICAL SYMPTOMS IN PHARMACOTHERAPY OF PSYCHOSES. **Acta psychiatrica Scandinavica**, v. 40, n. 1, p. 10–27, 1964.

FERRUCCI, R. et al. Modulating human procedural learning by cerebellar transcranial direct current stimulation. **Cerebellum**, v. 12, n. 4, p. 485–492, 2013.

FERRUCCI, R. et al. Cerebellar and Motor Cortical Transcranial Stimulation Decrease Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease. **Cerebellum**, v. 15, n. 1, p. 43–47, 2016.

FIBIGER, H. C.; LLOYD, K. G. Neurobiological substrates of tardive dyskinesia: the GABA hypothesis. **Trends in Neurosciences**, v. 7, n. 12, p. 462–464, 1984.

FONTENEAU, C. et al. Sham tDCS: A hidden source of variability? Reflections for further blinded, controlled trials. **Brain stimulation**, v. 12, n. 3, p. 668–673, maio 2019.

FRANCA, C. et al. Effects of cerebellar neuromodulation in movement disorders: A systematic review. **Brain stimulation**, v. 11, n. 2, p. 249–260, mar. 2018.

FREGNI, F. et al. Regulatory Considerations for the Clinical and Research Use of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): review and recommendations from an expert panel. **Clinical research and regulatory affairs**, v. 32, n. 1, p. 22–35, mar. 2015.

FROHLICH, F.; SELLERS, K. K.; CORDLE, A. L. Targeting the neurophysiology of cognitive systems with transcranial alternating current stimulation. **Expert review of neurotherapeutics**, v. 15, n. 2, p. 145–167, fev. 2015.

GHARABAWI, G. M. et al. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) and Extrapyrarnidal Symptom Rating Scale (ESRS): cross-scale comparison in assessing tardive dyskinesia. **Schizophrenia research**, v. 77, n. 2–3, p. 119–128, set. 2005.

GIACOBBE, P.; KENNEDY, S. H. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a psychiatric perspective. **Current psychiatry reports**, v. 8, n. 6, p. 437–444, dez. 2006.

GIOMPRES, P.; DELIS, F. Dopamine transporters in the cerebellum of mutant mice. **Cerebellum (London, England)**, v. 4, n. 2, p. 105–111, 2005.

GODINHO, M. M. et al. **Safety of transcranial direct current stimulation: Evidence based update 2016.**Brain stimulationUnited States, set. 2017.

GOMES, J. S. et al. **Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Anodal tDCS Effects on Negative Symptoms in Schizophrenia.**Brain stimulationUnited States, 2015.

GUNNE, L. M.; HAGGSTROM, J. E. Reduction of nigral glutamic acid decarboxylase in rats with neuroleptic-induced oral dyskinesia. **Psychopharmacology**, v. 81, n. 3, p. 191–194, 1983.

GUO, Q.; LI, C.; WANG, J. Updated Review on the Clinical Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Psychiatric Disorders. **Neuroscience bulletin**, v. 33, n. 6, p. 747–756, dez. 2017.

GUY, R.; ASSESSMENT, W. E.; REVISED, P. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). **Psychopharmacology Bulletin**, v. 24, n. 4, p. 781–783, 1988.

HAMADA, M. et al. Cerebellar modulation of human associative plasticity. **The Journal of physiology**, v. 590, n. 10, p. 2365–2374, maio 2012.

HARDOY, M. C. et al. Gabapentin in antipsychotic-induced tardive dyskinesia: results of 1-year follow-up. **Journal of affective disorders**, v. 75, n. 2, p. 125–130, jul. 2003.

HAUSER, R. A. et al. KINECT 3: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Valbenazine for Tardive Dyskinesia. **The American journal of psychiatry**, v. 174, n. 5, p. 476–484, maio 2017.

HAUSER, R. A.; TRUONG, D. Tardive dyskinesia: Out of the shadows. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 389, n. January, p. 1–3, 2018.

HAZARI, N.; KATE, N.; GROVER, S. Clozapine and tardive movement disorders: A review. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 6, n. 6, p. 439–451, 2013.

HIRJAK, D. et al. Motor abnormalities and basal ganglia in schizophrenia: evidence from structural magnetic resonance imaging. **Brain topography**, v. 28, n. 1, p. 135–152, 2015.

HORROBIN, D. F. et al. Essential fatty acids in plasma phospholipids in schizophrenics. **Biological psychiatry**, v. 25, n. 5, p. 562–568, mar. 1989.

HOSHI, E. et al. The cerebellum communicates with the basal ganglia. **Nature neuroscience**, v. 8, n. 11, p. 1491–1493, nov. 2005.

HURLEY, M. J.; MASH, D. C.; JENNER, P. Markers for dopaminergic neurotransmission in the cerebellum in normal individuals and patients with Parkinson's disease examined by RT-PCR. **The European journal of neuroscience**, v. 18, n. 9, p. 2668–2672, nov. 2003.

ITOH, T. et al. LORETA analysis of three-dimensional distribution of delta band activity in schizophrenia: relation to negative symptoms. **Neuroscience research**, v. 70, n. 4, p. 442–448, ago. 2011.

IWATA, N. K.; UGAWA, Y. The effects of cerebellar stimulation on the motor cortical excitability in neurological disorders: a review. **Cerebellum (London, England)**, v. 4, n. 4, p. 218–223, 2005.

JESTE, D. V et al. Incidence of tardive dyskinesia in early stages of low-dose treatment with typical neuroleptics in older patients. **The American journal of psychiatry**, v. 156, n. 2, p. 309–311, fev. 1999.

JOHANSSON, P. E. et al. Neuropeptide changes in a primate model (*Cebus apella*) for tardive dyskinesia. **Neuroscience**, v. 37, n. 2, p. 563–567, 1990.

KANE, J. M. Tardive dyskinesia in affective disorders. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 60 Suppl 5, p. 43–49, 1999.

KANE, J. M. et al. **Revisiting the Abnormal Involuntary Movement Scale: Proceedings From the Tardive Dyskinesia Assessment Workshop.** **The Journal of clinical psychiatry** United States, 2018.

KAPLAN, H.; SADOCK, B.; GREBB, J. **Compêndio de Psiquiatria**. [s.l: s.n.].

KARABANOV, A. et al. Consensus Paper: Probing Homeostatic Plasticity of Human Cortex With Non-invasive Transcranial Brain Stimulation. **Brain stimulation**, v. 8, n. 3, p. 442–454, 2015.

KAY, S. R.; FISZBEIN, A.; OPLER, L. A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. **Schizophrenia bulletin**, v. 13, n. 2, p. 261–276, 1987.

KIRIAKAKIS, V. et al. The natural history of tardive dystonia. A long-term follow-up study of 107 cases. **Brain : a journal of neurology**, v. 121 (Pt 1, p. 2053–2066, nov. 1998.

KOCH, G. et al. Cerebellar magnetic stimulation decreases levodopa-induced dyskinesias in Parkinson disease. **Neurology**, v. 73, n. 2, p. 113–119, jul. 2009.

KRONBERG, G. et al. Direct Current Stimulation Modulates LTP and LTD: Activity Dependence and Dendritic Effects. **Brain stimulation**, v. 10, n. 1, p. 51–58, jan. 2017.

LEFAUCHEUR, J.-P. Principles of therapeutic use of transcranial and epidural cortical stimulation. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 119, n. 10, p. 2179–2184, out. 2008.

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

LEUCHT, S. et al. Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotic Drugs: The Classical Mean Dose Method. **Schizophrenia bulletin**, v. 41, n. 6, p. 1397–1402, nov. 2015.

LIDSTONE, S. C. et al. Effects of expectation on placebo-induced dopamine release in Parkinson disease. **Archives of general psychiatry**, v. 67, n. 8, p. 857–865, ago. 2010.

LIEBETANZ, D. et al. Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. **Clinical Neurophysiology**, v. 120, n. 6, p. 1161–1167, 2009.

LIMA, M. S. DE et al. The Portuguese version of the Clinical Global Impression – Schizophrenia Scale : validation study Versão em português da Impressão Clínica Global - Escala de Esquizofrenia : estudo de validação. 2007.

LIPPOLD, O. C.; REDFEARN, J. W. MENTAL CHANGES RESULTING FROM THE PASSAGE OF SMALL DIRECT CURRENTS THROUGH THE HUMAN BRAIN. **The British journal of psychiatry : the journal of mental science**, v. 110, p. 768–772, nov. 1964.

LIRA, R. P. C.; ROCHA, E. M. **PICOT: Imprescriptible items in a clinical research question**. **Arquivos brasileiros de oftalmologia** Brazil, 2019.

LISANBY, S. H. Noninvasive brain stimulation for depression-the devil is in the dosing. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 26, p. 2593–2594, 2017.

LIU, A. et al. Immediate neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation. **Nature communications**, v. 9, n. 1, p. 5092, nov. 2018.

LOHR, J. B. et al. Increased indices of free radical activity in the cerebrospinal fluid of patients with tardive dyskinesia. **Biological psychiatry**, v. 28, n. 6, p. 535–539, 1990.

MACHADO, A.; HAERTEL, L. **Neuroanatomia Funcional**. 3. ed ed. [s.l.] Atheneu, 2006.

MARI, J. D. J. et al. The prevalence of tardive dyskinesia after a nine month naturalistic randomized trial comparing olanzapine with conventional treatment for schizophrenia and related disorders. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 254, n. 6, p. 356–361, 2004.

MCCREERY, D. B. et al. Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation. **IEEE transactions on bio-medical engineering**, v. 37, n. 10, p. 996–1001, out. 1990.

MCGLASHAN, T. H.; FENTON, W. S. The positive-negative distinction in schizophrenia. Review of natural history validators. **Archives of general psychiatry**, v. 49, n. 1, p. 63–72, jan. 1992.

MCINTOSH, R. D. **Exploratory reports: A new article type for Cortex**. **Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior** Italy, nov. 2017.

MCLAREN, M. E.; NISSIM, N. R.; WOODS, A. J. The effects of medication use in transcranial direct current stimulation: A brief review. **Brain stimulation**, v. 11, n. 1, p. 52–58, jan. 2018.

MOFFA, A. H. et al. Transcranial Direct Current Stimulation in Psychiatric Disorders: A Comprehensive Review. **The Psychiatric clinics of North America**, v. 41, n. 3, p. 447–463, set. 2018.

MONDINO, M. et al. Effects of Fronto-Temporal Transcranial Direct Current Stimulation on Auditory Verbal Hallucinations and Resting-State Functional Connectivity of the Left Temporo-Parietal Junction in Patients With Schizophrenia. **Schizophrenia bulletin**, v. 42, n. 2, p. 318–326, mar. 2016.

NITSCHE, M. A. et al. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 114, n. 4, p. 600–604, abr. 2003a.

NITSCHE, M. A. et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. **The Journal of physiology**, v. 553, n. Pt 1, p. 293–301, nov. 2003b.

NITSCHE, M. A. et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. **Brain stimulation**, v. 1, n. 3, p. 206–223, jul. 2008.

NITSCHE, M. A.; PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. **The Journal of physiology**, v. 527 Pt 3, p. 633–639, set. 2000.

O'BRIEN, C. F. et al. NBI-98854, a selective monoamine transport inhibitor for the treatment of tardive dyskinesia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 30, n. 12, p. 1681–1687, out. 2015.

OLDRATI, V.; SCHUTTER, D. J. L. G. Targeting the Human Cerebellum with Transcranial Direct Current Stimulation to Modulate Behavior: a Meta-Analysis. **Cerebellum**, v. 17, n. 2, p. 228–236, 2018.

PELLICCIARI, M. C.; BRIGNANI, D.; MINIUSI, C. Excitability modulation of the motor system induced by transcranial direct current stimulation: a multimodal approach. **NeuroImage**, v. 83, p. 569–580, dez. 2013.

PENNINGTON, M.; MCCRONE, P. The Cost of Relapse in Schizophrenia. **PharmacoEconomics**, v. 35, n. 9, p. 921–936, set. 2017.

PETERCHEV, A. V et al. Fundamentals of transcranial electric and magnetic stimulation dose: definition, selection, and reporting practices. **Brain stimulation**, v. 5, n. 4, p. 435–453, out. 2012.

PURPURA, D. P.; MCMURTRY, J. G. INTRACELLULAR ACTIVITIES AND EVOKED POTENTIAL CHANGES DURING POLARIZATION OF MOTOR CORTEX. **Journal of neurophysiology**, v. 28, p. 166–185, jan. 1965.

RICH, T. L. et al. Determining Electrode Placement for Transcranial Direct Current Stimulation: A Comparison of EEG- Versus TMS-Guided Methods. **Clinical EEG and neuroscience**, v. 48, n. 6, p. 367–375, nov. 2017.

RODRIGUEZ-SABATE, C. et al. The Multiple Correspondence Analysis Method and Brain Functional Connectivity: Its Application to the Study of the Non-linear Relationships of Motor Cortex and Basal Ganglia. **Frontiers in neuroscience**, v. 11, p. 345, 2017.

RUOHONEN, J.; KARHU, J. Navigated transcranial magnetic stimulation. **Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology**, v. 40, n. 1, p. 7–17, mar. 2010.

SAVITT, D.; JANKOVIC, J. Tardive syndromes. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 389, n. January, p. 35–42, 2018.

SCHONECKER, M. [Paroxysmal dyskinesia as the effect of megaphen]. **Der Nervenarzt**, v. 28, n. 12, p. 550–553, dez. 1957.

SCHOOLER, N. R.; KANE, J. M. **Research diagnoses for tardive dyskinesia. Archives of general psychiatry** United States, abr. 1982.

STACY, M. et al. Abnormal involuntary movement scale in tardive dyskinesia: Minimal clinically important difference. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 34, n. 8, p. 1203–1209, ago. 2019.

STAHL, S. M. **Essencial Psychopharmacology - Neuroscientific Basis and Clinical Applications**. 4 edition ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2013.

TARSY, D.; BALDESSARINI, R. J. Epidemiology of tardive dyskinesia: is risk declining with modern antipsychotics? **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 21, n. 5, p. 589–598, maio 2006.

TEO, J. T.; EDWARDS, M. J.; BHATIA, K. Tardive dyskinesia is caused by maladaptive synaptic plasticity: A hypothesis. **Movement Disorders**, v. 27, n. 10, p. 1205–1215, 2012.

TEUNE, T. M. et al. Topography of cerebellar nuclear projections to the brain stem in the rat. **Progress in brain research**, v. 124, p. 141–172, 2000.

TREMBLAY, S. et al. Non-invasive brain stimulation as a tool to study cerebellar-M1 interactions in humans. **Cerebellum & ataxias**, v. 3, p. 19, 2016.

UGAWA, Y. et al. Modulation of motor cortical excitability by electrical stimulation over the cerebellum in man. **The Journal of physiology**, v. 441, p.

57–72, set. 1991.

VALENTINO, F. et al. Transcranial direct current stimulation for treatment of freezing of gait: a cross-over study. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 29, n. 8, p. 1064–1069, jul. 2014.

VALIENGO, L. et al. The sertraline versus electrical current therapy for treating depression clinical study (SELECT-TDCS): Results of the crossover and follow-up phases. **Depression and Anxiety**, v. 30, n. 7, p. 646–653, 2013.

VAN HARTEN, P. There has been very little progress in treating or preventing antipsychotic-induced tardive dyskinesia. **Evidence-Based Mental Health**, v. 21, n. 3, p. e10, 2018.

VOELKER, R. Tardive Dyskinesia Drug Approved. **JAMA**, v. 317, n. 19, p. 1942, maio 2017.

WALN, O.; JANKOVIC, J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. **Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.)**, v. 3, 2013.

WITTER, D. P.; HOLBERT, R. C.; SURYADEVARA, U. Pharmacotherapy for the treatment of tardive dyskinesia in schizophrenia patients. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 18, n. 10, p. 965–972, 2017.

WOODS, A. J. et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 127, n. 2, p. 1031–1048, fev. 2016.

WOODS, S. W. et al. Incidence of tardive dyskinesia with atypical versus conventional antipsychotic medications: A prospective cohort study. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 71, n. 4, p. 463–474, 2010.

WU, T.; HALLETT, M. The cerebellum in Parkinson's disease. **Brain : a journal of neurology**, v. 136, n. Pt 3, p. 696–709, mar. 2013.

YANG, F. et al. Effects and potential mechanisms of transcranial direct current stimulation (tDCS) on auditory hallucinations: A meta-analysis. **Psychiatry research**, v. 273, p. 343–349, mar. 2019.

YAVARI, F. et al. Basic and functional effects of transcranial Electrical Stimulation (tES)-An introduction. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 85, p. 81–92, fev. 2018.

YUEN, T. G. et al. Histological evaluation of neural damage from electrical

stimulation: considerations for the selection of parameters for clinical application. **Neurosurgery**, v. 9, n. 3, p. 292–299, set. 1981.

ZAGO, S. et al. Bartholow , Sciamanna , Alberti : Pioneers in the Electrical Stimulation of the Exposed Human Cerebral Cortex. v. 14, n. 5, p. 521–528, 2008.