

Estimulação Magnética Transcraniana sobre a espasticidade na Esclerose Múltipla – protocolo para um estudo de viabilidade para um ensaio clínico, crossover e randomizado

Transcranial Magnetic Stimulation on spasticity in Multiple Sclerosis – protocol for a feasibility study for a randomized, crossover clinical trial

Estimulación Magnética Transcraneal sobre la espasticidad en la Esclerosis Múltiple – protocolo para un estudio de factibilidad de un ensayo clínico, cruzado y aleatorizado

Fernanda Ishida Corrêa¹, Amanda Cristina da Silva Reis², Bruno Paulino Venâncio³, João Carlos Ferrari Corrêa⁴

RESUMO | A espasticidade é uma sequela comum na esclerose múltipla (EM) a qual pode causar dor, deformidades e interferir em movimentos. A estimulação magnética transcraniana (EMT) tem sido investigada para tratamento da espasticidade; no entanto, carece de mais investigações. O objetivo é comparar o efeito da EMT de alta e baixa frequência sobre a espasticidade do quadríceps na EM. Indivíduos adultos com diagnóstico de EM e que apresentem espasticidade em quadríceps bilateral serão submetidos a duas sessões de tratamento com EMT. A primeira sessão é randomizada para receber EMT de alta (≥ 5 Hz) ou baixa frequência (≤ 1 Hz) sobre o córtex motor esquerdo; após uma semana, receberá a segunda sessão, oposta à primeira. A espasticidade será avaliada bilateralmente, antes e após cada intervenção, pela escala de Ashworth, pela latência da EMT ao músculo quadríceps, pela amplitude do potencial evocado motor, pelo tempo de condução motora central, pelo tempo de latência do reflexo patelar e pela amplitude do teste do pêndulo do quadríceps. As análises estatísticas serão realizadas pelo programa SPSS Statistic versão 26, com nível de significância de

$p < 0,05$. Será utilizado o teste de Shapiro-Wilk para a análise de normalidade das variáveis. Os dados paramétricos são representados em média e desvio-padrão e os não paramétricos em mediana e intervalo interquartil, e frequência e porcentagem para as variáveis categóricas. Para o desfecho primário, será utilizado o teste de análise de variância (Anova) de duas vias para os dados paramétricos, e o teste de Friedman para os dados não paramétricos.

Descritores | Esclerose Múltipla, Espasticidade Muscular, Estimulação Magnética Transcraniana

ABSTRACT | Spasticity is a common sequela of multiple sclerosis (MS) that can cause pain, deformities, and impair movement. Transcranial magnetic stimulation (TMS) has been investigated for the treatment of spasticity; however, further investigation is needed. This study aimed to compare the effect of high and low frequency TMS on quadriceps spasticity in MS. Adults diagnosed with MS and who present bilateral quadriceps spasticity will undergo two treatment sessions with TMS. The first session will be randomized to receive high (≥ 5 Hz) or low frequency (≤ 1 Hz) TMS over the

¹Universidade Nove de Julho. São Paulo, (SP), Brasil. Programa de Pós-Graduação em Ciência da Reabilitação. Email: fecorrea@uninove.br. ORCID: 0000-0001-7321-6257

²Universidade Nove de Julho. São Paulo, (SP), Brasil. Programa de Pós-Graduação em Ciência da Reabilitação. Email: manfisio@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4090-2792

³Universidade Nove de Julho. São Paulo, (SP), Brasil. Programa de Pós-Graduação em Ciência da Reabilitação. Email: bruno.paulino@uni9.edu.br. ORCID: 0009-0005-6999-0828

⁴Universidade Nove de Julho. São Paulo, (SP), Brasil. Programa de Pós-Graduação em Ciência da Reabilitação. Email: jcorrea@uninove.br. ORCID: 0000-0002-8642-9814

left motor cortex; after one week they will receive the second session, which will be the opposite. Spasticity will be assessed bilaterally, before and after each intervention, using the Ashworth scale, the latency of TMS to the quadriceps muscles, the amplitude of the motor evoked potential, the central motor conduction time, the latency time of the patellar reflex, and the amplitude of the quadriceps pendulum test. Statistical analyses will be carried out using the SPSS Statistic program, version 26, with a significance level of $p < 0.05$. The Shapiro-Wilk test will be used to analyze the normality of the variables. Parametric data will be represented as mean and standard deviation and non-parametric data will be represented as median and interquartile range, and frequency and percentage for categorical variables. For the primary outcome, the two-way analysis of variance will be used for parametric data, and the Friedman's test for non-parametric data.

Keywords | Multiple Sclerosis, Muscle Spasticity, Transcranial Magnetic Stimulation

RESUMEN | La espasticidad es una secuela común en la esclerosis múltiple (EM) y puede provocar dolor, deformidades e interferir en los movimientos. Se ha investigado la estimulación magnética transcraneal (EMT) para el tratamiento de la espasticidad; sin embargo, requiere más investigaciones. El objetivo es comparar

el efecto de la EMT de alta y baja frecuencia sobre la espasticidad del cuádriceps en la EM. Adultos diagnosticados con EM y que presenten espasticidad en cuádriceps bilateral se someterán a dos sesiones de tratamiento con EMT. La primera sesión es aleatorizada para recibir EMT de alta (≥ 5 Hz) o baja frecuencia (≤ 1 Hz) sobre la corteza motora izquierda; tras una semana, recibirá la segunda sesión, contraria a la primera. Se evaluará la espasticidad bilateralmente, antes y después de cada intervención, mediante la escala de Ashworth, la latencia de la EMT al músculo cuádriceps, la amplitud del potencial evocado motor, el tiempo de conducción motora central, el tiempo de latencia del reflejo rotuliano y la amplitud de la prueba del péndulo del cuádriceps. Los análisis estadísticos se realizarán a través del programa SPSS Statistic versión 26, con nivel de significación de $p < 0,05$. Se utilizará la prueba de Shapiro-Wilk para el análisis de normalidad de las variables. Los datos paramétricos se representan en media y desviación estándar; los datos no paramétricos, en mediana y rango intercuartílico; y las variables categóricas, en frecuencia y porcentaje. Para el resultado primario, se utilizará la prueba de análisis de varianza (Anova) bidireccional para los datos paramétricos, y la prueba de Friedman para los datos no paramétricos.

Palabras clave | Esclerosis Múltiple, Espasticidad Muscular, Estimulación Magnética Transcraneal

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória autoimune de etiologia desconhecida que acomete o sistema nervoso central (SNC), caracterizada pela destruição da bainha de mielina e graus variáveis de perda axonal. Os sinais e sintomas clínicos dependem do local acometido, que pode ser o sistema piramidal, o cerebelo e a medula espinhal, sendo a espasticidade um dos sintomas prevalentes em aproximadamente 80% a 90% dos pacientes acometidos pela doença¹⁻⁵.

A espasticidade é definida como um aumento dependente da velocidade dos reflexos de estiramento tônicos com movimentos exagerados devido à hiperexcitabilidade dos reflexos de estiramento⁶. Essa característica é resultante de uma alteração nas vias descendentes inibitórias do sistema nervoso central⁷. A espasticidade, se não tratada, pode reduzir a mobilidade articular, podendo levar a contraturas difíceis de corrigir, deformidades, dor, dificuldades de higiene e relações sexuais e perda da qualidade de vida^{2,6,7}. Em aproximadamente um terço dos pacientes com EM, a espasticidade leva à

limitação moderada, grave ou total na capacidade física, que pode estar associada à dor, à fadiga, a distúrbios da marcha, ao sono prejudicado e à disfunção da bexiga⁵.

Há uma variedade de tratamentos disponíveis para diminuir a espasticidade. Os tratamentos não médicos, incluindo terapias físicas, terapias ocupacionais e medicina alternativa são complementos eficazes aos principais agentes orais, pois, embora os agentes orais sejam mais baratos e mais fáceis de usar a curto prazo, a longo prazo, podem apresentar efeitos sistêmicos indesejados como sedação, fraqueza e problemas cognitivos^{8,9,10}. Na EM, em alguns casos, o efeito colateral de um medicamento para tratar um sintoma pode exacerbar outro sintoma produzido pela doença. Por exemplo, vários tratamentos utilizados para espasticidade, fadiga, dor e depressão podem causar problemas eréteis, disfunção e diminuição da libido¹¹.

Dessa forma, recentemente, um dos métodos não farmacológicos para tratamento da espasticidade investigado é a estimulação magnética transcraniana (EMT)¹²⁻¹⁴. Trata-se de uma estimulação cerebral não invasiva baseada no princípio de indução eletromagnética. Por meio de uma bobina posicionada na superfície da

cabeça, gera-se um campo magnético que induz uma diferença de potencial através da membrana neuronal e, conseqüentemente, despolarização da membrana^{5,15}. Ao utilizar uma frequência igual ou menor que 1Hz, causa inibição cortical, enquanto uma frequência igual ou maior que 5Hz aumenta a excitabilidade cortical¹⁶.

A EMT mostra ser uma terapia segura, com efeitos positivos para a redução da espasticidade na EM^{2,13,14}. Em indivíduos saudáveis, vários estudos eletrofisiológicos evidenciaram que a estimulação do córtex motor primário (M1) impacta na excitabilidade da região homóloga contralateral^{17,18}. Watanabe et al.¹⁹ relataram, em indivíduos saudáveis, que a EMT repetitiva (EMTr) excitatória sobre o M1 induziu uma diminuição na conectividade funcional inter-hemisférica de M1 estimulado em estado

de repouso, associada a um aumento nos potenciais evocados motores (MEPs) dessa região, enquanto a EMTr inibitória induziu um aumento na conectividade funcional. A diminuição relativa na conectividade de M1 com outras áreas do cérebro poderia, por sua vez, estimular a atividade descendente corticoespinal, resultando na melhora da espasticidade.

Esse mecanismo pode explicar a correlação encontrada entre as alterações do equilíbrio inter-hemisférico e a melhora da espasticidade nos pacientes. Os estudos eletrofisiológicos que evidenciaram como a estimulação com EMT theta-burst tem um efeito oposto nos córtices motores primários estimulados e contralaterais foram realizados em indivíduos saudáveis^{17,18,20}. Faltam mais estudos que avaliem esses efeitos na EM.

Figura 1. Cronograma do desenvolvimento, intervenções e avaliações (modelo SPIRIT).

PONTO TEMPORAL	Inscrição	Alocação	Pós-alocação Cross over		Close-out
	-t1	0	t1	t2	t3
INSCRIÇÃO:					
Elegibilidade	X				
Consentimento informado	X				
Alocação		X			
INTERVENÇÕES:					
[EMT* de alta frequência]			X	X	
[EMT de baixa frequência]			X	X	
AVALIAÇÕES:					
Escala de Ashworth					
Potencial evocado motor		X			X
Tempo de condução motora central					
Reflexo Patelar					

*EMT: estimulação magnética transcraniana

Um dos poucos estudos com EM² testou o efeito da estimulação intermitente *theta-burst* (iTBS) aplicado sobre M1. Como resultado, observou-se que a estimulação combinada com terapia melhorou a espasticidade, sugerindo que o efeito está associado à reorganização funcional transitória dos córtices motores primários homólogos bilaterais. Porém, um ponto negativo destacado pelos autores é que a espasticidade foi avaliada apenas pela escala visual analógica e não pela escala modificada de Ashworth.

Portanto, mais estudos para entender os efeitos da EMT na espasticidade da EM são necessários, o que é reforçado por Centonze et al.¹², os quais relatam que a avaliação bilateral dos membros acometidos pela espasticidade é importante, pois, devido à comunicação inter-hemisférica, é possível que o membro homolateral também seja beneficiado pela terapia, e isso merece ser investigado. Recente revisão sistemática reforça a

importância de mais estudos clínicos aleatorizados com EMT para a espasticidade nesta população²¹.

Assim, este estudo visa contribuir com os estudos já existentes na literatura, investigando os efeitos da EMT de alta e baixa frequência sobre a espasticidade bilateral do músculo quadríceps de indivíduos adultos com esclerose múltipla, e investigará qual dos dois protocolos (alta ou baixa frequência) seria o mais indicado para essa população.

METODOLOGIA

Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo clínico, randomizado, cruzado e cego (participante), no qual adultos com diagnóstico de esclerose múltipla e espasticidade do quadríceps femoral

receberão dois protocolos de intervenção com sessões únicas para cada intervenção (Figura 1)

Participantes

Os participantes adultos com diagnóstico de esclerose múltipla serão recrutados “RETIRADO” onde a pesquisa também será realizada.

Crítérios de elegibilidade

Os participantes deverão ser maiores de 18 anos, ter diagnóstico confirmado de EM e espasticidade mínima de grau 3 bilateralmente no músculo quadríceps, medida pela escala de Ashworth, além de serem motoramente destros (para que seja uma população mais homogênea). Não serão incluídos indivíduos cujos limiares motores não sejam obtidos por estimulação magnética transcraniana, indivíduos que tenham contra-indicação para EMT (implante metálico na região do crânio, marcapasso cardíaco, histórico de epilepsia)²², que façam uso de medicação oral para espasticidade ou que tenham recebido aplicação de botox ou fenol no quadríceps nos últimos seis meses.

Intervenção

Os participantes elegíveis para o estudo receberão todas as informações sobre os procedimentos e riscos, dando consentimento informado por escrito para participar da pesquisa. Em seguida, serão coletados dados dos participantes, como gênero, idade, tempo de diagnóstico, subtipo da EM, se tem alguma doença associada, se faz uso de medicação e quais, se faz alguma terapia intervencionista e qual tipo, se sente dor, o que sente quando tem espasticidade. Também será realizada a avaliação dos desfechos, como a escala de Ashworth para a avaliação clínica da espasticidade do quadríceps, avaliação da excitabilidade medular pela resposta do reflexo patelar e do teste do pêndulo, avaliação da excitabilidade cortical pelos parâmetros do potencial evocado motor (latência e amplitude).

Ao término da primeira avaliação (basal) dos desfechos, o participante receberá a primeira sessão de intervenção que poderá ser I1 (estimulação magnética de alta frequência) ou I2 (estimulação magnética de baixa frequência) conforme a randomização. Em seguida, serão repetidas as avaliações desfecho (pós-intervenção)

Os participantes receberão uma sessão única de cada protocolo com intervalo de uma semana entre elas. As avaliações e intervenções ocorrerão sempre no mesmo

horário do dia para que isso não seja um fator que interfira na espasticidade.

Estimulação Magnética Transcraniana – EMT

Antes de iniciar a intervenção, será necessário identificar o *hotspot* (local sobre o couro cabeludo em que a EMT produz consistentemente os potenciais evocados motores de maior amplitude)²³ do músculo Quadríceps dominante (direito) de cada participante.

Para isso, será utilizado um equipamento de EMT Magpro R20 (Magventure –Dinamarca), uma bobina satélite modelo MMC-140-II, um aparelho de eletromiografia (EMG System) que será acoplado ao EMT e a um computador (Lenovo 300e 2nd Gen), eletrodos descartáveis e adesivos Ag-AgCl de eletromiografia.

O participante será posicionado sentado em uma cadeira, com os membros superiores e inferiores relaxados. Será colocada uma touca de tecido branca em sua cabeça, na qual será marcada a posição anatômica correspondente à área motora (M1) e o ponto CZ de acordo com as referências do *International Electroencephalogram System (EEG) 10-20*²⁴. Os eletrodos de eletromiografia serão posicionados no músculo reto femoral de ambas as pernas, seguindo o posicionamento do SENIAM (acrônimo de *surface EMG for a non-invasive assessment of muscles*)²⁵, que recomenda a utilização de uma fita métrica para medir a distância entre a crista ilíaca superior até a linha da borda superior da patela; dessa forma, os eletrodos serão posicionado sobre o reto femoral a 50% da distância entre a patela e a espinha ilíaca ântero-superior com eletrodo terra posicionado sobre a crista ilíaca.

Então, para achar o *hotspot*, a bobina será movida lentamente sobre o córtex motor esquerdo durante o estado de repouso, e o local em que aparecer, após uma série de pulso único de EMT, uma contração maior do músculo-alvo (quadríceps direito), será identificado como *hotspot* motor. Uma vez identificado, será marcado na touca para que todos os estímulos de EMT (avaliação e tratamento), sejam aplicados sobre esse ponto exato. Em seguida, será identificado o limiar motor de cada participante, que será definida como a menor intensidade (μV) para eliciar uma contração no músculo com amplitude de pico do potencial evocado motor (PEM) acima de $50\mu V$ em pelo menos cinco de 10 pulsos únicos aplicados sobre a área do *hotspot*. Obtido esse dado, será iniciado o tratamento.

Protocolo de alta frequência -Excitabilidade

O participante deverá estar sentado em uma poltrona com encosto, com os braços e as pernas relaxadas, e será

instruído a permanecer relaxado, a não falar e não se mover durante a estimulação. O terapeuta irá posicionar a bobina do equipamento EMT no hemisfério esquerdo, sobre o *hotspot* do músculo quadríceps. Os parâmetros que serão utilizados para essa estimulação são frequências de 5Hz, 50 pulsos, 18 trens, com intervalo de 40 segundos entre os trens e a intensidade do estímulo de 90% do limiar motor em repouso¹².

Protocolo de baixa frequência

Para o protocolo de tratamento com EMT de baixa frequência, o posicionamento e as orientações serão as mesmas do protocolo de alta frequência. No entanto, os parâmetros serão de 1Hz, 100 pulsos por trem, nove trens, com um intervalo de um segundo e intensidade de estímulo de 90% do limiar motor em repouso¹².

Ao término da estimulação de cada protocolo, que deve demorar aproximadamente 30 minutos, será aplicado um questionário de efeitos adversos²².

Desfechos

As avaliações serão aplicadas antes e após cada sessão de intervenção.

Desfecho primário – escala Ashworth

A avaliação clínica da espasticidade do músculo quadríceps bilateral será realizada por meio da escala de Ashworth²⁶, por um fisioterapeuta apto ao seu uso.

O participante deverá estar deitado em decúbito lateral com o quadril em posição neutra, enquanto o fisioterapeuta

realiza o movimento de flexão do joelho. Os resultados da resistência muscular ao alongamento passivo poderão ser classificados como :1 – tônus normal; 2 – discreto aumento do tônus muscular quando a articulação é movida em flexão ou extensão; 3 – aumento mais acentuado no tônus, mas o membro é facilmente flexionado; 4 – aumento considerável do tônus muscular e a movimentação passiva é realizada com dificuldade; 5 – articulação afetada rígida em flexão ou extensão.

A espasticidade entre o quadríceps direito (contralateral ao estímulo com EMT) e esquerdo (homolateral ao estímulo com EMT) serão comparados pré e pós-intervenção.

Desfechos secundários

Avaliação da Espasticidade pela variação da angulação da articulação do joelho

Para esta avaliação, será utilizado o teste de pêndulo desenvolvido por Badj e Vodovnik²⁷. O teste oferece uma abordagem simples em que a gravidade induz o reflexo de estiramento, sendo possível observar seu movimento oscilatório ao longo do movimento passivo. Quanto maior a oscilação durante a queda, maior é o grau da espasticidade.

Para realizá-lo, o participante deve estar deitado em decúbito dorsal, o examinador solicita que o participante fique com os joelhos para fora da maca. O participante é solicitado a deixar a perna relaxada, o examinador deve estender a articulação do joelho até a posição horizontal e soltá-la (Figura 2).

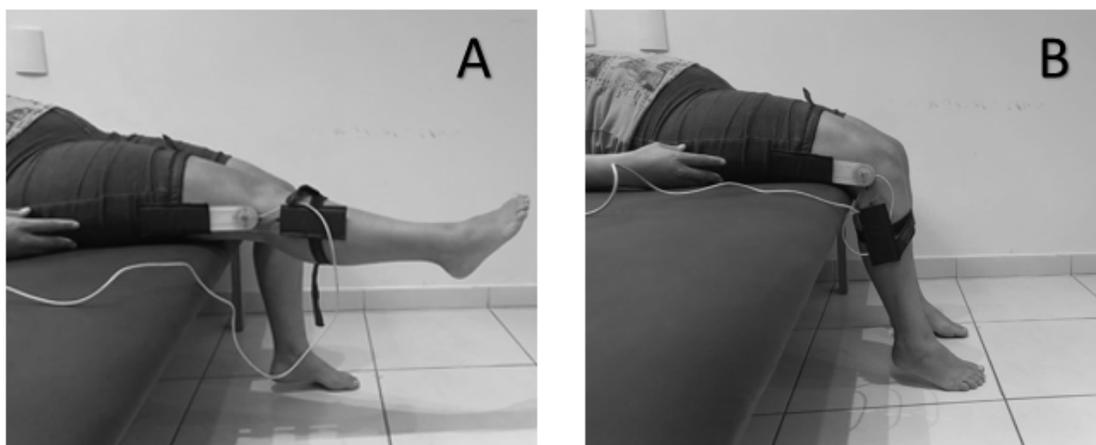


Figura 2. Teste de pêndulo.

(A) posição inicial; (B) posição final do teste.

A medida do ângulo do joelho será realizada por meio de um eletrogoniômetro posicionado no côndilo lateral da articulação do joelho e conectado a um equipamento de eletromiografia (EMG) de superfície (EMG System), utilizado para captar a atividade do músculo quadríceps durante o teste do pêndulo. O equipamento EMG será utilizado com taxa de amostragem de 4.000Hz e duração de captura de 10 segundos. Será utilizado um filtro passa-alta de 23Hz e um filtro passa-baixa de 500Hz, não será utilizado filtro de 60% durante a captura dos sinais filtragem de ruídos da rede elétrica, pois o aparelho tem bateria interna e não será conectado diretamente na tomada.

Os dados goniométricos para cada teste do pêndulo serão analisados de acordo com a média do número de oscilações senoidais captadas pelo EMG e produzidas pelo membro oscilante após a liberação do calcanhar do membro avaliado. O critério para cada oscilação será um deslocamento da articulação do joelho em pelo menos três angulações no sentido da extensão.

Avaliação da excitabilidade medular

Para avaliar a excitabilidade medular, será realizado o reflexo de estiramento tendinoso patelar. O participante ficará sentado com o joelho flexionado a 90°, formando um pêndulo. Com o uso de um martelo de reflexo, o pesquisador percutirá o tendão patelar do participante (Figura 3).



Figura 3. Avaliação do reflexo patelar registrado com o uso de eletromiógrafo.

Serão medidas a latência do reflexo (ms) e a amplitude do sinal eletromiográfico (ms) do músculo, as quais serão registrados pelo aparelho de eletromiografia EMG System,

com taxa de amostragem de 4.000Hz e 10 segundos de duração da captura. Será utilizado um filtro passa-alta de 23Hz e um filtro passa-baixa de 500Hz.

O sinal eletromiográfico será captado por meio de dois eletrodos bipolares, redondos, adesivos e descartáveis, um deles posicionado sobre o reto femoral a 50% da distância entre a patela e a espinha íliaca ântero-superior do paciente, conforme descrição do SENIAM, e o outro logo abaixo com uma distância de 20mm entre eles.

Para a análise da espasticidade, será avaliado o tempo de latência entre a percussão do tendão e a resposta muscular. Quanto maior a resposta de latência, maior a espasticidade. O reflexo do quadríceps de indivíduos com espasticidade foi definido em três fatores: excitação dependente a velocidade; inibição dependente do comprimento e fadigabilidade; e quanto maior a velocidade do estiramento, maior será a magnitude do reflexo patelar, sendo assim maior a latência desse reflexo²⁸.

Excitabilidade Cortical

A excitabilidade cortical da área motora do quadríceps será medida pelo tempo de latência (ms), tempo de condução motora central do potencial evocado motor (ms) e amplitude e duração do pico do PEM versus o tempo da taxa de amostragem do EMG. Para essa avaliação, será utilizado o equipamento de EMT MagPro R20 (Magventure, Dinamarca) com o modelo de bobina parabólica MMC-140-II em sua face côncava (Figura 4), usando a média de cinco pulsos simples de 120% e 140% do limiar do motor.



Figura 4. Avaliação do potencial evocado motor do músculo quadríceps.

A bobina será posicionada sobre o *hotspot* do músculo quadríceps. O PEM será registrado pelo sistema EMG, com uma taxa de entrada de 4.00Hz e 10 segundos de duração da captura, um filtro de passagem alta de 500Hz e um filtro de baixa de 500Hz será usado.

O sinal eletromiográfico será obtido por meio de dois eletrodos bipolares redondos, adesivos e descartáveis, posicionados no reto femoral com uma distância de 20mm entre eles, a 50% da distância entre a patela e a crista ilíaca superior, seguindo a marcação SENIAM. O local dos eletrodos será higienizado previamente com álcool e algodão, e o excesso de pelos será retirado.

Avaliações para caracterização dos sujeitos

Avaliação da frequência de espasmos

A frequência de espasmos será avaliada pelo *Penn Spasm Frequency Scale*²⁹ antes de cada protocolo de intervenção. A *Penn Spasm Frequency Scale* é uma escala caracterizada como *patient outcome report (PRO)*, no qual o indivíduo classifica seu número de espasmos em um período de uma hora; a escala é pontuada de 0 a 4, sendo: 0 – nenhum espasmo por hora; 1 – espasmos leves; 2 – espasmos completos ocorrendo menos de um por hora; 3 – espasmos completos ocorrendo mais de uma vez por hora; e 4 – mais de 10 espasmos espontâneos por hora. A escala foi desenvolvida para medir o relato do indivíduo em relação à sua experiência com a espasticidade.

Percepção do paciente com relação a sua espasticidade

Para esta avaliação, será utilizada a *Escala de Classificação Numérica para Espasticidade, do inglês Numerical Rating Scale for Spasticity (NRS-S)*³⁰, que é uma variação da *Visual Analog Scale* e da *Numeric Rating Scale for Pain*. A NRS-S pede que o participante classifique a gravidade de seu sintoma em uma escala de 0 a 10, sendo 0 para nenhuma espasticidade e 10 a pior espasticidade possível em um período de 24 horas. A avaliação será aplicada antes de cada protocolo de intervenção.

Fatores confundidores

Antes de iniciar cada sessão, será aplicado o índice de qualidade do sono de Pittsburgh (*Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI*)³¹, pois a falta do sono pode interferir na fadiga e no controle voluntário dos membros, aumentando o número de espasmos e a espasticidade ao longo do dia.

O PSQI contém 19 questões de autoavaliação e cinco questões avaliadas pelo parceiro de cama ou companheiro de quarto (se houver um disponível). Apenas as perguntas de autoavaliação são incluídas na pontuação.

Os 19 itens de autoavaliação são combinados para formar sete pontuações “componentes”, cada uma com uma faixa de zero a três pontos. Em todos os casos, uma pontuação de “0” indica nenhuma dificuldade, enquanto uma pontuação de “3” indica dificuldade severa. As pontuações dos sete componentes são somadas para produzir uma pontuação “global”, com uma faixa de zero a 21 pontos, “0” indica nenhuma dificuldade e “21” indica dificuldades severas em todas as áreas.

Questionário de Efeitos Adversos da EMT

Será aplicado um questionário de efeitos adversos após cada sessão de tratamento. O questionário é composto por uma escala de intensidade de 1 a 4 (1 – ausente; 2 – leve; 3 – moderado; 4 – severo) e por uma escala do quanto o participante acha que aquele sintoma seja da EMT de 1 a 5 (1 – nenhuma chance; 2 – remota; 3 – possível; 4 – provável; 5 – definitiva.)²²

Os sintomas da escala são dor de cabeça, dor no pescoço, tensão muscular, dor no couro cabeludo, queimação no couro cabeludo, enjoo, tontura, dificuldade auditiva, dificuldade de concentração, confusão mental, humor positivo, humor negativo e convulsão²².

Randomização

A ordem das intervenções E1 (EMT de alta frequência) e E2 (EMT de baixa frequência) será escolhida por meio de uma ordenação aleatória realizada por um pesquisador não envolvido na avaliação e intervenção, o qual utilizará o site: www.randomizer.org.

Tamanho da amostra

Para este estudo de viabilidade, serão recrutados 10 indivíduos, com base em estudo de Centonze et al.¹².

Análise de dados

As análises estatísticas serão realizadas com o auxílio do programa SPSS Statistic versão 26, com nível de significância estabelecido para as análises de $p < 0.05$. Será utilizado o teste de Shapiro-Wilk para a análise de normalidade das variáveis. Os dados paramétricos serão representados em média e desvio-padrão,

para as variáveis não paramétricas mediana e intervalo interquartil e frequência e porcentagem para as variáveis categóricas. Para o desfecho, será utilizado o teste de análise de variância (Anova) de duas vias para os dados paramétricos, e o teste de Friedman para os dados não paramétricos.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Nove de Julho, pelo apoio durante a pesquisa. À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), pelo financiamento com bolsa para o primeiro autor.

REFERÊNCIAS

- Perez CA, Cuascat FX, Hutton GJ. Immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis: a clinical update. *Neurol Clin*. 2023;41(1):87-106. doi: 10.1016/j.ncl.2022.05.004
- Boutière C, Rey C, Zaaoui W, Le Troter A, Rico A, Crespy L, et al. Improvement of spasticity following intermittent theta burst stimulation in multiple sclerosis is associated with modulation of resting-state functional connectivity of the primary motor cortices. *Mult Scler*. 2017;23(6):855-63. doi: 10.1177/1352458516661640
- Oliveira EML, Souza NA. Esclerose Múltipla. *Rev Neuro*. 1998;6(3):114-8. doi: 10.34024/rnc.1998.v6.1032
- Khan F, Amaty B, Bensmail B, Yelnik A. Non-pharmacological interventions for spasticity in adults: An overview of systematic reviews. *Ann Phys Rehabil Med*. 2019;62(4):265-73. doi: 10.1016/j.rehab.2017.10.001
- Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2004;10(5):589-95. doi: 10.1191/1352458504ms1085oa
- Lance JW. What is spasticity? *The Lancet*. 1990;335(8689):606. doi: 10.1016/0140-6736(90)90389-m
- Kheder A, Nair KPS. Spasticity: pathophysiology, evaluation and management. *Pract Neurol*. 2012;12(5):289-98. doi: 10.1136/practneurol-2011-000155
- Teixeira LF, Olney SJ, Brouwer B. Mecanismos e medidas de espasticidade. *Fisioter Pesqui*. 2011;5(1):4-19. doi: 10.1590/fpusp.v5i1.76781
- Abbruzzese G. The medical management of spasticity. *Eur J Neurol*. 2002;9(Suppl 1):30-4. doi: 10.1046/j.1468-1331.2002.0090s1030.x
- Rekand T, Grønning M. Treatment of spasticity related to multiple sclerosis with intrathecal baclofen: a long-term follow-up. *J Rehabil Med*. 2011;43(6):511-4. doi: 10.2340/16501977-0811
- Fletcher SG, Castro-Borrero W, Remington G, Treadaway K, Lemack GE, Frohman EM. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis: a multidisciplinary approach to evaluation and management. *Nat Clin Pract Urol*. 2009;6(2):96-107. doi: 10.1038/ncpuro1298
- Centonze D, Koch G, Versace V, Mori F, Rossi S, Brusa L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;68(13):1045-50. doi: 10.1212/01.wnl.0000257818.16952.62
- Mori F, Ljoka C, Magni E, Codecà C, Kusayanagi H, Monteleone F, et al. Transcranial magnetic stimulation primes the effects of exercise therapy in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2011;258(7):1281-7. doi: 10.1007/s00415-011-5924-1
- Mori F, Codecà C, Kusayanagi H, Monteleone F, Boffa L, Rimano A, et al. Effects of intermittent theta burst stimulation on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2010;17(2):295-300. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02806.x
- Hugos CL, Cameron MH. Assessment and measurement of spasticity in MS: State of the evidence. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(10):79. doi: 10.1007/s11910-019-0991-2
- Şan AU, Yılmaz B, Kesikburun S. The Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Spasticity in Patients with Multiple Sclerosis. *J Clin Neurol*. 2019;15(4):461-7. doi: 10.3988/jcn.2019.15.4.461.
- Di Lazzaro V, Profice P, Pilato F, Dileone M, Oliviero A, Ziemann U. The effects of motor cortex rTMS on corticospinal descending activity. *Clin Neurophysiol*. 2010;121(4):464-73. doi: 10.1016/j.clinph.2009.11.007
- Suppa A, Ortu E, Zafar N, Deriu F, Paulus W, Berardelli A, et al. Theta burst stimulation induces after-effects on contralateral primary motor cortex excitability in humans. *J Physiol*. 2008;586(18):4489-500. doi: 10.1113/jphysiol.2008.156596
- Watanabe T, Hanajima R, Shirota Y, Ohminami S, Tsutsumi R, Terao Y, et al. Bidirectional effects on interhemispheric resting-state functional connectivity induced by excitatory and inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(5):1896-905. doi: 10.1002/hbm.22300
- Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Oliviero A, Mazzone P, et al. The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex. *J Physiol*. 2008;586(16):3871-9. doi: 10.1113/jphysiol.2008.152736
- Su D, Wang A, Zhu M, Yang F, Li W, Ma B, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of limb spasticity following multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Med Biol Res*. 2003;36:e12708. doi: 10.1590/1414-431X2023e12708
- Rossi S, Antal A, Bestmann S, Bikson M, Brewer C, Brockmüller J, et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clin Neurophysiol*. 2021;132(1):269-306. doi: 10.1016/j.clinph.2020.10.003
- Ahdab R, Ayache SS, Brugières P, Farhat WH, Lefaucheur JP. The hand motor hotspot is not always located in the hand knob: a neuronavigated transcranial magnetic stimulation study. *Brain Topogr*. 2016;29(4):590-7. doi: 10.1007/s10548-016-0486-2
- Klem GH, Lüders HO, Jasper HH, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999;52:3-6.
- Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C, Rau G. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement

- procedures. *J Electromyogr Kinesiol.* 2000;10(5):361-74. doi: 10.1016/s1050-6411(00)00027-4
26. Ashworth B. Preliminary Trial of Carisoprodol in Multiple Sclerosis. *Practitioner.* 1964;192:540-2.
27. Bajd T, Vodovnik L. Pendulum testing of spasticity. *J Biomed Eng.* 1984;6(1):9-16. doi: 10.1016/0141-5425(84)90003-7
28. Fagius J, Wallin BG, Sympathetic reflex latencies and conduction velocities in normal man. *J Neuro Sci.* 1980;47(3):433-48. doi: 10.1016/0022-510X(80)90098-2
29. Penn RD, Savoy SM, Corcos D, Latash M, Gottlieb G, Parke B, et al. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *N Engl J Med.* 1989;320(23):1517-21. doi: 10.1056/NEJM198906083202303.
30. Farrar JT, Troxel AB, Stott C, Duncombe P, Jensen MP. Validity, reliability, and clinical importance of change in a 0-10 numeric rating scale measure of spasticity: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2008;30(5):974-85. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.05.011
31. Buysse DJ, Reynolds Third CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4