

Estimulação transcraniana para transtornos do sono: uma revisão sistemática

Rosana Araújo Viotti¹, Thiago Augusto de Souza Bonifácio², Renata M. T. B. Lyra Nogueira³ e Michael Jackson O. de Andrade¹

¹ Departamento de Psicologia, Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG)

² Departamento de Psicologia, Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

³ Universidade Federal de Pernambuco (Ufpe)

Submissão: 22 jul. 2021.

Aceite: 14 fev. 2022.

Editora de seção: Carolina Andrea Ziebold Jorquera.

Notas dos Autores

Rosana Araújo Viotti  <https://orcid.org/0000-0002-4960-7378>

Thiago Augusto de Souza Bonifácio  <https://orcid.org/0000-0003-4594-119X>

Renata M. T. B. Lyra Nogueira  <https://orcid.org/0000-0002-1249-8710>

Michael Jackson O. de Andrade  <https://orcid.org/0000-0002-2650-451X>

Correspondências referentes a este artigo devem ser enviadas para Thiago Augusto de Souza Bonifácio, Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento, Departamento de Psicologia, Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes, Universidade Federal da Paraíba, *campus* I, Cidade Universitária, João Pessoa, PB, Brasil. CEP 58051-900. Email: thiago.bonifacio@estudantes.ufpb.br

Resumo

Os transtornos do sono podem ter várias consequências para a cognição, o comportamento e a vida social das pessoas. No entanto, a terapia utilizada para avaliar esses transtornos e intervir neles ainda não está consolidada. Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi verificar a aplicabilidade e eficácia da estimulação transcraniana (ETCA, ETCC e EMTr) nos transtornos do sono. Realizou-se uma busca sistemática de acordo com as diretrizes do PRISMA nas bases de dados Web of Science, PubMed, LILACS e SciELO. Inicialmente, encontraram-se 448 artigos, de acordo com os critérios de elegibilidade. O banco de dados de evidências de fisioterapia (PEDro) foi utilizado para avaliar a qualidade metodológica dos 11 artigos finais. Em geral, os resultados indicam que há tanto relatos favoráveis quanto desfavoráveis à eficácia do uso terapêutico das técnicas de estimulação transcraniana nos transtornos do sono. Portanto, esse procedimento ainda se configura como uma questão em aberto, dependendo de múltiplos fatores metodológicos e conceituais.

Palavras-chave: transtornos do sono, estimulação transcraniana, ETCC, EMTr, neuromodulação

TRANSCRANIAL STIMULATION IN SLEEP DISORDERS: A SYSTEMATIC REVIEW

Abstract

Sleep disorders can have several consequences on people's cognition, behavior and social life. However, the therapy used to assess and intervene in these disorders is not yet consolidated. In this context, the aim of this study was to verify the applicability and effectiveness of transcranial stimulation (tACS, tDCS and rTMS) in sleep disorders. A systematic search was performed according to PRISMA guidelines in the Web of Science, PubMed, LILACS, and SciELO databases. Initially, 448 articles were found, according to the eligibility criteria. The physiotherapy evidence database (PEDro) was used to assess the methodological quality of the 11 final articles. In general, the results indicate that there are both favorable and unfavorable reports on the effectiveness of the therapeutic use of transcranial stimulation techniques in sleep disorders and, therefore, it is still an open question, depending on multiple methodological and conceptual factors.

Keywords: sleep disorders, transcranial stimulation, tDCS, rTMS, neuromodulation

ESTIMULACIÓN TRANCRANEAL PARA LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Resumen

Trastornos del sueño pueden tener varias consecuencias para la cognición, el comportamiento y la vida social de las personas. La terapia utilizada para evaluar e intervenir en estos trastornos aún no está consolidada. En este contexto, el objetivo de este estudio fue verificar la aplicabilidad y efectividad de la estimulación transcranial (ETCA, ETCC y EMTr) en los trastornos del sueño. Se realizó una búsqueda sistemática según las guías PRISMA en las bases de datos Web of Science, PubMed, LILACS y SciELO. Inicialmente se encontraron 448 artículos, según los criterios de elegibilidad. Se utilizó la base de datos PEDro para evaluar la calidad metodológica de los 11 artículos finales. En general, los resultados indican que existen informes tanto favorables como desfavorables sobre la efectividad del uso terapéutico de las técnicas de estimulación transcranial en los trastornos del sueño y, por tanto, sigue siendo una cuestión abierta, dependiendo de múltiples factores metodológicos y conceptuales.

Palabras clave: trastornos del sueño, estimulación transcranial, ETCC, EMTr, neuromodulación

O sono é um estado comportamental e fisiológico caracterizado por modificações transitórias do nível da mobilidade, da motricidade e, sobretudo, da consciência em comparação à vigília. Dentre suas várias funções em níveis neurobiológicos, o sono reduz a atividade da excitação cortical em áreas frontoparietais do sistema nervoso central (Worley, 2018). Além disso, como ferramenta de sincronização de ritmos biológicos, possui a função de controle dos processos homeostáticos e circadianos (Neves et al., 2013). Assim, o sono tem um papel significativo no fortalecimento da conexão entre neurônios, favorecendo a plasticidade neuronal e, conseqüentemente, a consolidação de processos mnemônicos aprendidos (Worley, 2018). Portanto, está correlacionado a vários fatores biológicos, emocionais, físicos e ambientais, sendo necessário que ocorra em qualidade e quantidade suficientes (Buysse, 2014).

Em um adulto, o sono normal é constituído por duas estruturas que se subdividem nas fases do sono sincronizado, ou sem movimentos oculares rápidos (*non-rapid eye movement* – NREM), e do sono dessincronizado, ou com movimentos oculares rápidos (*rapid eye movement* – REM). O sono NREM é subdividido em fases nas quais a atividade cerebral, o movimento dos olhos e o tônus muscular esquelético diminuem progressivamente, colocando o indivíduo em um estado de sono mais profundo (isto é, fases N1, N2 e N3) (Buysse, 2014). Quando o indivíduo entra no sono REM, a atividade elétrica no encéfalo aumenta, contribuindo para o aumento do fluxo sanguíneo local, as taxas respiratórias e cardíacas sofrem alterações, e emergem os sonhos.

As regiões encefálicas e os circuitos regulatórios envolvidos no sono e na excitação cerebral são mediadas por diferentes sistemas neurais e por uma ampla variedade de substâncias químicas (Hobson & Pace-Schott, 2002). Em humanos saudáveis, o sono REM se correlaciona com as atividades do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (HPA) e do sistema nervoso simpático (Lie et al., 2015). Essa interação complexa e ordenada assume funções importantes e opostas no ciclo sono-vigília. Por exemplo, no prosencéfalo e no hipotálamo, os neurônios liberam ácido gama-aminobutírico (GABA) e histamina. O aumento nos níveis de GABA e a diminuição da liberação de histamina induzem o sono NREM, desativando o córtex e o tálamo. O ciclo sono-vigília também é afetado por neurotransmissores liberados pelos neurônios do sistema ativador reticular ascendente (SARA), como acetilcolina, norepinefrina e serotonina. Esses neurotransmissores, por sua vez, contribuem para manter a vigília e diminuem significativamente durante o sono REM. Por fim, também é possível discutir o papel sincronizador da melatonina como um hormônio que desempenha um papel fundamental na ritmicidade biológica, pois sincroniza o corpo com o ciclo claro-escuro do ambiente (Worley, 2018).

Atualmente, o tratamento dos transtornos do sono é comumente realizado por meio de intervenções farmacológicas (Proctor & Bianchi, 2012), combinadas ou não com terapias comportamentais baseadas na modificação do comportamento e de distorções cognitivas (Babson et al., 2010). Contudo, tem-se discutido que terapias não invasivas de estimulação cerebral – como a estimulação transcraniana por corrente alternada (ETCA), a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) e a estimulação magnética transcraniana (EMTr) – também poderiam ser utilizadas como estratégias terapêuticas complementares (Nardone, Sebastianelli et al.,

2020; Nardone et al., 2020; Sun et al., 2021). Essa proposta sugere que tais técnicas promoveriam, pela modulação da excitabilidade cerebral, processos subjacentes ao sono normal que estivessem comprometidos em pacientes que possuem algum transtorno do sono – como a síndrome das pernas inquietas (SPI), na qual há um distúrbio neurológico crônico causado pela desregulação na ativação de neurônios motores, o que resulta em uma desordem sensório-motora caracterizada pela necessidade incontrolável de mover as pernas (Lanza et al., 2018).

A ETCC é uma técnica de estimulação cerebral que fornece, de maneira contínua, uma corrente elétrica de baixa intensidade (1–2 mA) por meio de eletrodos acoplados ao escalpo (Woods et al., 2016). A corrente pode ser positiva (isto é, anódica) ou negativa (isto é, catódica), e a posição dos eletrodos ânodo e cátodo na cabeça é usada para definir como a corrente flui para regiões específicas do encéfalo (Coffman et al., 2012). A principal hipótese sobre seu mecanismo de ação afirma que, em nível neurofisiológico, a ETCC modula o potencial de repouso das membranas e fortalece a transmissão sináptica entre os neurônios, modificando a plasticidade sináptica local, a excitabilidade cortical e, conseqüentemente, o comportamento (Giordano et al., 2017; Stagg, Antal, & Nitsche, 2018).

A ETCC e ETCA compartilham os mesmos princípios e objetivos básicos, mas diferem em relação ao mecanismo de ação que utilizam para modificar a excitabilidade cortical. Na ETCA, a estimulação é realizada por meio de correntes sinusoidais que possuem uma frequência específica (Herrmann et al., 2013). Em termos práticos, supõe-se que ela é capaz de sincronizar o disparo de uma determinada rede neuronal em relação a uma fase específica da corrente elétrica (Herrmann et al., 2013).

Diferentemente, a EMT cria um campo magnético por meio de uma bobina mantida sobre a cabeça e, a partir disso, produz pulsos elétricos capazes de atravessar o crânio e atingir o tecido cortical que derivam do campo elétrico criado perpendicularmente ao campo magnético (Chail et al., 2018). Diferentes parâmetros da estimulação (local, intensidade, frequência e número de pulsos, duração da estimulação, tipo de bobina etc.) influenciam de maneira significativa os efeitos observados. Quando a estimulação é produzida por meio de pulsos repetitivos (isto é, EMTr), acredita-se que se torna capaz de modular significativamente a excitabilidade da área estimulada e de áreas conectadas a ela (Chail et al., 2018). Assim como nas demais técnicas de neuromodulação, acredita-se que o impacto da EMTr envolve a alteração de propriedades elementares da plasticidade sináptica, especificamente nos mecanismos de potenciação e depressão de longo prazo.

Considerando o possível potencial terapêutico das técnicas de estimulação cerebral não invasivas, o presente estudo objetivou realizar uma revisão sistemática sobre o uso da estimulação transcraniana como estratégia de intervenção no tratamento de transtornos do sono. Buscou-se verificar, de maneira exploratória, relatos que descreveram efeitos das técnicas de estimulação transcraniana sobre os principais desfechos clínicos de interesse no tratamento dos transtornos do sono. Portanto, buscamos reunir relatos sobre alterações na sintomatologia que fossem descritos com base: 1. na avaliação realizada pelo próprio participante por meio dos

instrumentos de autorrelato; e 2. na avaliação realizada a partir de indicadores eletrofisiológicos da arquitetura do sono, como a latência até o início do sono e a duração total do sono.

Método

Critérios de elegibilidade

Para a realização desta pesquisa, conduziu-se uma revisão sistemática, seguindo as diretrizes do PRISMA (Liberati et al., 2009; Moher et al., 2009), que foi submetida à plataforma PROSPERO sob protocolo CRD42021258040. Dessa forma, utilizaram-se termos ou palavras-chave que agregam, em determinados estudos, a sumarização conceitual relacionada à estimulação transcraniana e suas variáveis. A seleção de artigos ocorreu a partir da classificação de critérios de inclusão e exclusão.

Adotaram-se os seguintes critérios de elegibilidade: 1. artigos que apresentaram diagnóstico de transtorno do sono de acordo com os critérios da Classificação Internacional de Doenças (CID-11) e/ou do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-5) e/ou da Classificação Internacional dos Transtornos do Sono (International Classification of Sleep Disorders – ICSD-3); 2. ensaios clínicos, estudos de intervenção e pesquisas experimentais de comparações com placebo ou controle simulado; 3. transtorno do sono primário ou independente; 4. utilização da estimulação transcraniana (ETCA, ETCC ou EMTr), sozinha ou em combinação com outra terapia; 5. desfechos clínicos relacionados à sintomatologia do transtorno, por meio de instrumentos de autorrelato ou de medidas eletrofisiológicas; 6. artigos publicados em inglês, português ou espanhol; 7. artigos *full-text*; 8. artigos publicados durante o período de 2010 a 2020 – pois consideramos que a compreensão sobre os mecanismos subjacentes aos efeitos das técnicas e aos parâmetros utilizados evoluiu consideravelmente nesse período (Chail et al., 2018; Kekic et al., 2016; Stagg et al., 2018; Woods et al., 2016).

Utilizaram-se os seguintes critérios de exclusão: 1. descrição insuficiente do protocolo de estimulação utilizado, como intensidade da estimulação, frequência, área-alvo, método de localização, dose e duração; 2. ausência de informações relevantes, tais como análise estatística ou procedimentos metodológicos; 3. estudos com métodos qualitativos; 4. estudos de revisão, cartas, editoriais, revisões sistemáticas e revisões bibliográficas.

Procedimentos de coleta dos dados

Realizou-se uma busca eletrônica de artigos abrangente nas bases de dados Web of Science, PubMed, LILACS e SciELO, durante o período de setembro a dezembro de 2020. Os descritores específicos utilizados foram: (“transcranial direct current stimulation” OR “transcranial current stimulation” OR “tDCS” OR “transcranial magnetic stimulation” OR “rTMS” OR “non-invasive brain stimulation”) AND (“sleep disorders” OR “sleep disturbances” OR “insomnia” OR “hypersomnia” OR “obstructive sleep apnea” OR “narcolepsy” OR “circadian rhythm sleep-wake disorders” OR “restless legs syndrome”). As palavras-chave foram escolhidas mesmo na ausência do termo específico, objetivando priorizar a sensibilidade das buscas.

Procedimentos de análise e seleção

Após a realização da busca inicial, foram excluídos artigos idênticos encontrados em todos os *databases*. Para a leitura inicial, houve a participação de dois voluntários que contribuíram de forma independente com a leitura e avaliação de critérios. Por causa do risco de viés, os artigos selecionados foram lidos na íntegra pelos pesquisadores e detalhados em tabelas individuais para comparação. As tabelas foram reunidas, e, após a identificação de conflitos, um terceiro pesquisador avaliou os artigos. Os estudos dessa seleção final foram lidos na íntegra para sua análise, na qual se verificaram os objetivos, o modelo utilizado, os dados dos participantes e os resultados encontrados para a elaboração da tabela de apresentação de resultados e para a discussão.

A avaliação da qualidade dos artigos foi realizada por meio do Physiotherapy Evidence Database (PEDro). A escala PEDro é um instrumento de avaliação da qualidade metodológica de estudos na área da saúde, como o emprego correto dos critérios de elegibilidade, alocação aleatória e oculta dos grupos, cegamento dos participantes e avaliadores, entre outras características (Morton, 2009). Os seguintes critérios compõem a referida escala: 1. elegibilidade e origem dos participantes do estudo; 2. distribuição aleatória dos participantes do estudo; 3. alocação secreta; 4. similaridade ao ponto de partida do estudo; 5. cegamento de sujeitos; 6. cegamento de terapeutas; 7. cegamento dos avaliadores; 8. análise por intenção de tratamento; 9. análise estatística intergrupos; e 10. medidas de precisão e variabilidade. A pontuação total é gerada por meio do somatório dos critérios 2 a 10. O critério 1 está relacionado com a validade externa do estudo. Essa escala indica que o ensaio tem uma melhor qualidade metodológica (9–10 = excelente, 6–8 = bom, 4–5 = regular e < 4 = ruim). Dois investigadores pontuaram os artigos de forma independente, e as discrepâncias foram resolvidas por meio de discussão. A escala PEDro considera dois aspectos relativos à qualidade do estudo clínico: a validade interna e a informação estatística fornecida pelo estudo (Maher et al., 2003).

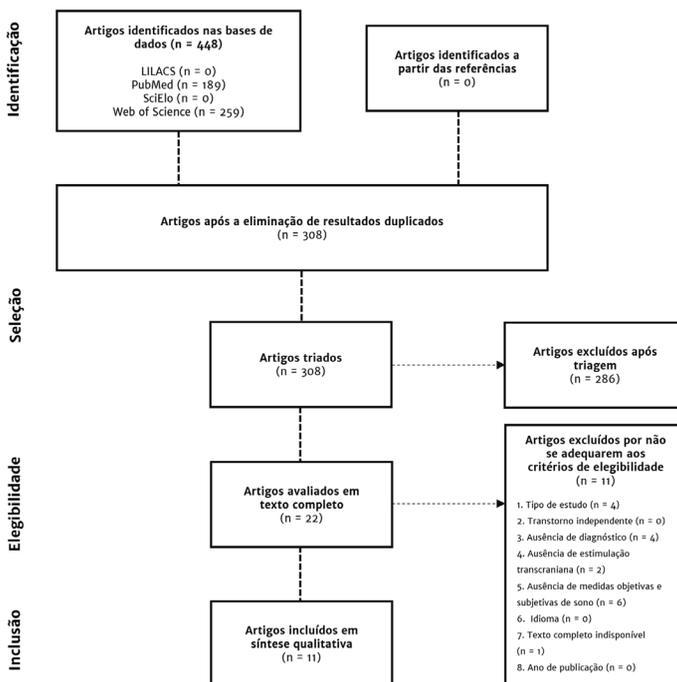
Resultados

Resultados gerais

A busca inicial das bases de dados identificou 448 artigos. Após triagem, analisaram-se 22 artigos em texto completo. Desses, considerou-se um total de 11 artigos que se adequaram aos critérios de elegibilidade para esta revisão.

Figura 1

Fluxograma da seleção de estudos para revisão sistemática



Conforme a Figura 1, quatro estudos utilizaram a estimulação transcraniana por corrente elétrica, contínua ou alternada, como intervenção para a SPI e a insônia (Fraser et al., 2019; Koo et al., 2015; Saebipour et al., 2015; Wang et al., 2020), e sete utilizaram a EMTr aplicada também à SPI e à insônia (Altunrende et al., 2014; Feng et al., 2019; Jiang et al., 2013; Lanza et al., 2018; Lin et al., 2015; Song et al., 2019; Zhang et al., 2018). A maior parte dos protocolos foi realizada entre 2018 e 2020 (54,5 %; n = 6). Nos protocolos de ETCC, a quantidade total de participantes por tipo de estimulação foi de: 1. anódica, 35 participantes; 2. catódica, 29 participantes; e 3. simulada, 36 participantes. Em relação à ETCA, 31 participantes compuseram o grupo de estimulação ativa; e 31, o grupo de estimulação simulada. Por fim, nos protocolos de EMTr, a quantidade total de participantes por tipo de estimulação foi de 181 na de baixa frequência e 14 na de alta frequência (tabelas 1 e 2).

Tabela 1

Descrição dos estudos sobre estimulação transcraniana por corrente elétrica aplicada aos transtornos do sono

Estudo	Na (idade ± DP)	% Mulheres	Diagnóstico	Design do estudo			Protocolo de estimulação					Desfecho primário	Conclusões
				Tipo de estudo	Grupos/ condições	Ânodo	Cátodo	ER	Corrente	TE (cm)	Duração, sessões e frequência		
Frase et al. (2019)	19 (43,8 ± 15,1)	31,5%	TI	Medidas repetidas, duplo-cego, controle simulado	(i) ETCC anódica; (ii) ETCC catódica; (iii) ETCC sham	Bilateral frontal (Fp1/Fp2)	Bilateral frontal (Fp1/Fp2)	P3/P4	1 mA	5 x 7	2 x 11 min para o GS e 2 x 13 min para os GA (5 noites consecutivas, por 3 semanas)	PSG	A ETCC não modificou o TST.
Koo et al. (2015)	31 (45,8 ± 11,2)	100%	SPI	Medidas repetidas, duplo-cego, controle simulado	(i) ETCC anódica; (ii) ETCC catódica; (iii) ETCC sham	CMP (Cz)	CMP (Cz)	Área SO	2 mA	5 x 5	20 min, 5 sessões (1 vez por dia, 5 dias consecutivos, 17-19 PM)	IRLS, CGI-I	Não foram observados efeitos significativos.
Saebipour et al. (2015)	6 (34 ± 7)	33,3%	TIP	Medidas repetidas, duplo-cego randomizado, controle simulado	(i) ETCC ativa; (ii) ETCC sham	F3/F4	Mastoide	-	260 µA	-	5 min, 4 sessões	PSG	A ETCC alterou de maneira significativa a arquitetura do sono dos participantes.
Wang et al. (2020)	62 (-)	75%	TIP	Grupos independentes, duplo-cego randomizado, controle simulado	(i) ETCA ativa; (ii) ETCA sham	Eletrodos ativos sobre Fpz/Fp1/Fp2		Mastoide	15 mA	4.45 x 9.53	40 min, 20 sessões (1 por dia, de SEG-SEX, por 4 semanas consecutivas)	PSQI	O grupo ativo obteve redução significativa no escore total do PSQI.

Nota. CGI-I = *Clinical Global Impressions-Improvement*; CMP = córtex motor primário; ER = eletrodo de referência; ES = eficiência do sono; ETCA = estimulação transcraniana por corrente alternada; ETCC = estimulação transcraniana por corrente contínua; GA = grupo ativo; GS = grupo sham; IRLS = *International RLS Group Rating Scale*; PSG = polissonografia; PSQI = *Pittsburgh Sleep Quality Index*; SEG = segunda-feira; SEX = sexta-feira; SO = suboccipital; SPI = síndrome das pernas inquietas; TE = tamanho do eletrodo; TI = transtorno de insônia; TIP = transtorno de insônia primária; TST = tempo total de sono.

^a N = número de participantes incluídos no estágio final de análises (idade média da amostra ± DP).

Tabela 2

Descrição dos estudos sobre estimulação magnética transcraniana aplicada aos transtornos do sono

Estudo	N ^a	% Mulheres	Diagnóstico	Design do estudo			Protocolo de estimulação					Desfecho primário	Conclusões
				Tipo de estudo	Grupos/ condições	DE (mm)	Área	Amplitude (μ)	Frequência (Hz)	Estímulos	Duração, sessões e follow-up		
Altunrende et al. (2014)	18	68.4 %	SPI	Medidas repetidas	(i) EMTr ativa; (ii) EMTr sham	(i) EMT 75; (ii) Sham 100	SMA esquerda	50	5	1.000	15 m, 10 SS intercaladas por 3 dias; FU após 3 meses	IRLS-RS	A EMTr melhorou significativamente o escore da IRLS-RS.
Feng et al. (2019)	32	62.5 %	TIP	Medidas repetidas	(i) EMTr ativa	70	DLPFC bilateral	50	1	800	15 m, 5 SS/ semana, durante 2 semanas consecutivas	PSQI	Redução significativa no escore do PSQI após EMTr.
Jiang et al. (2013)	120	55.5 %	TIC	Medidas repetidas	(i) EMTr; (ii) medicação; (iii) psicoterapia	70	DLPFC esquerdo	50	1	1.800	30 m, 1 SS/dia diária, durante 2 semanas; FU após 3 meses	PSG	A EMTr induziu amplificação do estágio N3 e do REM.
Lanza et al. (2018)	23	76.9 %	SPI	Medidas repetidas	(i) EMTr ativa M1; (ii) EMTr ativa S1	80	M1 e S1 esquerdo	50	1	1.000	3 SS intercaladas por 3 dias, durante 1 semana	rMT, MEPS	EMTr foi capaz de aliviar os sintomas de pacientes com SPI.
Lin et al. (2015)	14	71.4 %	SPI	Medidas repetidas	(i) EMTr ativa	-	Bifrontal	50	15	750	10 m, 14 SS durante 18 dias	IRLS-RS, PSQI, HAMA	EMTr foi capaz de melhorar os escores em ambas as escalas.
Song et al. (2019)	40	40%	TIP	Medidas repetidas	(i) EMTr ativa; (ii) EMTr sham	70	PPC (P4) direito	50	1	1.500	34 m, 5 SS/ semana, durante 2 semanas consecutivas	ESS, ISI, PSQI	Os escores de todas as escalas reduziram significativamente após EMTr ativa.
Zhang et al. (2018)	75	89.3 %	TIC	Medidas repetidas	(i) EMTr ativa; (ii) EMTr sham	-	DLPFC direito	-	1	1.200	30 m, 3 SS/ semana, durante 4 semanas consecutivas	ISI, PSQI	Após o tratamento, os escores dos dois grupos obtiveram melhoras, maiores para o grupo de EMTr ativa.

Nota. ^a N = número de participantes incluídos no estágio final de análises; DE = diâmetro externo; DLPFC (Dorsolateral Pre-Frontal Cortex) = córtex pré-frontal dorsolateral; EMTr = estimulação magnética transcraniana repetitiva; ESS = *Epworth Sleepiness Scale*; ISI = *Insomnia Severity Index*; M1 = córtex motor primário; MEPS (Evoked Motor Potentials) = potenciais motores evocados; PPC = córtex parietal posterior; PSQI = *Pittsburgh Sleep Quality Index*; rMT = limiar motor em repouso; S1 = área somatossensorial; SMA (*left supplementary motor area*) = área motora suplementar esquerda; SPI = síndrome das pernas inquietas; SS = sessões; TIC = transtorno de insônia crônica; TIP = transtorno de insônia primária.

Em relação aos desfechos investigados para verificar a eficácia dos protocolos de intervenção, observaram-se os seguintes aspectos: 1. registros de polissonografia (PSG), para compreender a atividade de ondas lentas (SWA), complexos K, o tempo de vigília após o início do sono (WASO), latência do início do sono (SOL), tempo total de sono (TST) e fases estruturais do sono N1, N2, N3, REM (Frase et al., 2019; Koo et al., 2015; Saebipour et al., 2015); 2. medidas comportamentais subjetivas, por meio de instrumentos de autorrelato sobre o sono ou sintomas específicos, como o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), a Escala de Sonolência de Epworth (ESS), o Índice de Gravidade de Insônia (IGI), a Escala de Gravidade de Sintomas da SPI e a Escala Internacional de Avaliação de SPI – IRLS (Altunrende et al., 2014; Feng et al., 2019; Jiang et al., 2013; Lanza et al., 2018; Wang et al., 2020); 3. avaliações neuropsicológicas (Song et al., 2019; Zhang et al., 2018); e 4. avaliações hormonais – por exemplo, medidas de cortisol e hormônio adrenocorticotrófico (Feng et al., 2019; Jiang et al., 2013; Koo et al., 2015).

Protocolos de ETCC e ETCA

Em seu estudo, Koo et al. (2015) conduziram um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e com controle simulado durante o período de duas semanas. Nesse estudo, 33 mulheres com SPI receberam cinco sessões de ETCC catódica, anódica ou simulada. Durante a fase de tratamento, a ETCC real (isto é, anódica ou catódica) ou simulada foi administrada em cinco sessões de tratamento por semana (uma vez por dia, de segunda a sexta-feira, com corrente de 2 mA, entre as 17 e 19 horas, e com duração de 20 min). As avaliações de acompanhamento foram feitas três dias (T1) e 13 dias (T2) após o término da quinta sessão de tratamento. Como o objetivo era estimular o córtex motor primário (M1), o eletrodo ativo foi colocado na posição Cz cobrindo, bilateralmente, sua porção medial. O eletrodo de referência foi colocado sobre a região suboccipital. Independentemente da condição, não foram encontradas diferenças nos desfechos primários (por exemplo, escore total na IRLS) e secundários após a ETCC.

De modo semelhante, Frase et al. (2019), Saebipour et al. (2015) e Wang et al. (2020) realizaram protocolos de intervenção para avaliar os efeitos da estimulação transcraniana sobre o transtorno de insônia. Saebipour et al. (2015) realizaram um desenho de medidas repetidas, cruzadas e randomizadas durante quatro noites não consecutivas com estimulação transcraniana oscilatória lenta (0,75 Hz) aplicada apenas na terceira noite. A corrente contínua foi aplicada em seis pacientes, durante o estágio 2 do sono NREM, por um período de 25 minutos, aproximadamente às 23h30. O eletrodo ânodo ativo foi colocado em F3 e F4 e os cátodos nas mastoides, com tensão máxima de estimulação de 10 V e resistência entre os locais de estimulação ipsilateral entre 5 e 15 kOhm. Os resultados apresentaram um papel estabilizador da ETCC, que, quando comparada com a estimulação simulada, promoveu efeitos positivos sobre a duração do estágio N1 do sono NREM, a eficiência do sono e a probabilidade de transição entre os estágios N2 e N3 do sono NREM.

Com base na modulação da atividade cortical, Frase et al. (2019) buscaram elucidar a neurobiologia do transtorno de insônia por meio de um protocolo experimental de medidas repetidas, em ordem contrabalanceada (isto é, estimulação anódica, catódica ou simulada) e com

intervalo de uma semana para evitar efeitos colaterais. Os autores utilizaram a ETCC bifrontal (Fp1/Fp2), anódica e catódica, e simulada (isto é, com eletrodos inativos em P3/P4), com uma corrente constante de 1 mA e blocos randomizados de 11–13 min de estimulação para condição. De acordo com os autores, não foram observados efeitos significativos da ETCC sobre a arquitetura e a continuidade do sono de participantes insones.

Por fim, Wang et al. (2020) realizaram um ensaio randomizado de oito semanas, duplo-cego, entre grupos de ETCA ativa e simulada. Os participantes receberam 20 sessões diárias (de segunda a sexta-feira) de 40 min com corrente de 15 mA por quatro semanas consecutivas, seguidas por um período de acompanhamento de quatro semanas. Foram utilizados eletrodos ativos de 4,45 × 9,53 cm em Fpz, Fp1 e Fp2 e dois eletrodos simulados de 3,18 × 3,81 cm sobre as áreas da mastoide. Os autores relatam que, em comparação à ETCA simulada, a estimulação ativa produziu efeitos positivos sobre todos os desfechos ao final da quarta semana de *follow-up*. Nesse sentido, afirmam que a ETCA possui potencial como uma intervenção segura e eficaz para quadros crônicos de insônia.

Protocolos de EMTr

Em um estudo-piloto com delineamento duplo-cego de medidas repetidas em pacientes com SPI, Altunrende et al. (2014) utilizaram EMTr ativa e simulada a cada três dias em um total de dez sessões. Ao final da intervenção, todos os pacientes no grupo de EMTr simulada foram remanejados para o grupo de EMTr ativa. Os autores utilizaram uma bobina com um diâmetro 75 mm para estimulação ativa e de 100 mm para estimulação simulada na área motora primária (M1) alinhada à área sagital média. Foi utilizado um total de mil pulsos, com frequência de 5 Hz e intervalos de 50 segundos entre cada pulso. Os resultados indicam que, após as dez sessões, apenas a EMTr ativa melhorou significativamente os escores totais na IRLS.

Lanza et al. (2018) e Lin et al. (2015) também utilizaram EMTr em pacientes com SPI. Lanza et al. (2018) utilizaram EMTr ativa e de baixa frequência (1 Hz) em sessões noturnas (20 pulsos, 50 estímulos para cada *trial*). A EMTr ativa foi administrada sobre o M1 esquerdo e sobre a área S1 esquerda. As intervenções de EMTr foram repetidas após cada modalidade de estimulação. Cada participante realizou três sessões em três dias diferentes, cada um separado por um intervalo de uma semana. Os autores utilizaram uma bobina com diâmetro de 70 mm tangenciada a 45 graus da superfície do escalpo. Quando comparado com as medidas de linha de base, os participantes relataram uma melhora significativa no início e na manutenção do sono na noite posterior à EMTr sobre S1, mas não após a EMTr sobre M1.

Lin et al. (2015) realizaram uma EMTr de alta frequência (15 Hz) na área do córtex motor por 14 sessões durante 18 dias. A estimulação foi realizada em ambos os hemisférios com 75 pulsos administrados em um intervalo de dez minutos. De acordo com os autores, os resultados do estudo sugerem que a EMTr de alta frequência também é capaz de aliviar os sintomas motores, as queixas relacionadas ao sono e a ansiedade de pacientes com SPI – todas as medidas foram realizadas por meio de instrumentos de autorrelato.

Outros estudos investigaram o uso da EMTr como estratégia de intervenção para o transtorno do sono de insônia. Feng et al. (2019) realizaram dez sessões diárias e matinais de EMTr sequencial e de baixa frequência (1 Hz). O DLPFC foi estimulado bilateralmente, com intensidade de 50 μ V ao longo de dez segundos e intervalos de dois segundos entre os pulsos. A duração total de cada sessão foi de 30 min. A bobina utilizada possuía 70 mm de diâmetro e foi posicionada tangencialmente ao escalpo, com a alça na direção occipital. No total, foram aplicados 1.500 pulsos. Após a intervenção, o escore total no PSQI diminuiu significativamente e correlacionou-se negativamente com a alteração observada nos níveis de GABA.

Jiang et al. (2013) realizaram uma intervenção de baixa frequência (1 Hz) por dia durante o período de duas semanas. Foram utilizados 30 pulsos por sequência, com intervalos de dois segundos entre cada sequência de estimulação sobre o DLPFC. No total, foram realizados 1.800 pulsos. Segundo os autores, quando comparada às duas condições de controle (isto é, medicação e psicoterapia), a EMTr melhorou significativamente a arquitetura do sono e os índices hormonais dos participantes. Além disso, os pacientes que receberam a EMTr apresentaram níveis menores de recaída e recorrência.

Por fim, diferentemente dos estudos anteriores, Song et al. (2019) realizaram um tratamento com EMTr de baixa frequência (1 Hz) por 14 dias consecutivos entre as 14 e 16 horas. As estimulações foram realizadas no córtex parietal posterior direito (P4) utilizando uma bobina de 70 mm de diâmetro e três pulsos com intervalos de um segundo. No total, 1.500 pulsos foram realizados em cada sessão. Após a estimulação, os escores de todos os instrumentos de autorrelato diminuiriam significativamente, e, segundo os autores, os efeitos duraram por pelo menos um mês.

Qualidade dos estudos

Em geral, os estudos investigados apresentaram protocolos de intervenção bem delimitados, estabelecendo: amostra e seus critérios de elegibilidade, recrutamento e randomização controlada, tipos de intervenção e seus respectivos métodos para avaliação da eficácia. A Tabela 3 resume a qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise final dos estudos que relatam as informações que atendem a cada critério individual da escala PEDro. Os estudos apontam uma boa média ($M = 7,75$; $DP = 1,8$) em relação aos escores da escala PEDro. Destes, podemos observar que o maior escore de qualidade metodológica (11) foi associado ao estudo sobre a ETCC aplicada ao transtorno de insônia primária (Wang et al., 2020), e o escore de menor qualidade metodológica (5) foi associado aos estudos sobre a EMTr aplicada à insônia e SPI (Feng et al., 2019; Lin et al., 2015).

Tabela 3*Avaliação da qualidade por meio da escala PEDro*

Estudo	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	Total
Altunrende et al. (2014)	S	S	N	S	N	N	N	S	S	S	S	7
Feng et al. (2019)	S	N	N	N	N	N	N	S	S	S	S	5
Frase et al. (2019)	S	S	S	S	S	N	N	S	N	S	S	8
Jiang et al. (2013)	S	S	N	S	N	N	S	S	S	S	S	8
Koo et al. (2015)	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	10
Lanza et al. (2018)	S	S	S	N	S	N	N	S	S	S	S	8
Lin et al. (2015)	S	N	N	N	N	N	S	S	S	N	S	5
Saebipour et al. (2015)	S	S	S	S	S	N	N	S	N	S	S	8
Song et al. (2019)	S	N	N	N	N	S	N	S	S	S	S	6
Wang et al. (2020)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11
Zhang et al. (2018)	S	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S	8

Discussão

O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática sobre a eficácia e a aplicabilidade das técnicas de estimulação transcraniana (isto é, ETCA, ETCC e EMTr) como intervenção nos transtornos do sono. Uma vez que os estudos sintetizados nesta revisão apresentam tanto resultados favoráveis quanto desfavoráveis à eficácia da estimulação transcraniana, sugerimos que a eficácia do seu uso terapêutico permanece como uma questão em aberto, dependendo de múltiplos fatores, como: 1. os parâmetros de cada tipo de estimulação; 2. a conceitualização sobre os mecanismos etiológicos de cada transtorno; 3. os tipos de desfechos analisados; e 4. os fatores interindividuais dos participantes.

Além disso, destacamos que, apesar do crescente interesse pelo uso terapêutico das técnicas de estimulação transcraniana, ainda há uma relativa incipiência de estudos ou protocolos que investiguem a intervenção por ETCC, ETCA e EMTr nos transtornos do sono. Esses aspectos indicam que, na realidade, essa agenda de pesquisa está em fase exploratória – o que pode ser percebido ao quando se observa o período de publicação da maior parte dos estudos analisados. Apesar de existirem múltiplos transtornos do sono, as técnicas de estimulação transcraniana foram utilizadas apenas no tratamento de dois transtornos: 1. SPI (Altunrende et al., 2014; Koo et al., 2015; Lanza et al., 2018; Lin et al., 2015); e 2. insônia primária (IP) ou crônica – IC (Feng et al., 2019; Frase et al., 2019; Jiang et al., 2013; Saebipour et al., 2015; Song et al., 2019; Wang et al., 2020; Zhang et al., 2018).

A SPI é um distúrbio neurológico crônico e de ordem sensorio-motora, caracterizado, sobretudo, por uma necessidade incontrolável de mover as pernas, geralmente acompanhada por sensações desagradáveis que são aliviadas pelo movimento das pernas (Lanza et al., 2018). Considerando os mecanismos propostos como subjacentes aos efeitos da EMTr e o histórico do uso da técnica no estudo dos transtornos do movimento (Chail et al., 2018), era esperado que

encontrássemos relatos sobre os efeitos da EMTr nos sintomas característicos da SPI. De acordo com a síntese final da presente revisão, três estudos investigaram os efeitos da EMTr sobre parâmetros subjetivos e objetivos do sono de participantes diagnosticados com SPI (Altunrende et al., 2014; Lanza et al., 2018; Lin et al., 2015). Menos previsível, talvez, seria o interesse dos pesquisadores pelo uso da ETCC em pacientes com SPI, descrito em um estudo sintetizado nesta revisão (Koo et al., 2015).

Por sua vez, a IP é um transtorno multideterminado, caracterizado pela presença da sensação de sono não restaurador, acompanhada de problemas no início ou na manutenção do sono que não são explicados por outros distúrbios clínicos, neurológicos ou psiquiátricos (Saebipour et al., 2015). De acordo com Buysse et al. (2017), a principal característica da IP é a insatisfação com a qualidade ou quantidade do sono, relacionada à dificuldade em adormecer, manter o sono e/ou despertar precoce, que afeta as funções diurnas. Na IP, o funcionamento encefálico é caracterizado por conexões anormais entre redes cerebrais, sendo a hiperexcitação cortical – especialmente em áreas frontoparietais – uma das principais alterações neurofisiológicas associadas à sintomatologia ao transtorno (Yuan et al., 2020). Tal hiperexcitação seria refletida por meio do funcionamento cognitivo e do relato verbal dos sujeitos insones, e, nesse sentido, a intervenção a partir de técnicas de estimulação transcraniana seria utilizada para reduzir o estado crônico de hiperexcitação ao fortalecer as sinalizações inibitórias por meio da estimulação de neurônios GABAérgicos (Song et al., 2019). Na presente revisão, sete estudos investigaram o uso das técnicas de estimulação transcraniana no tratamento da insônia, e, de fato, quando se observam as áreas de estimulação nos estudos que utilizaram ETCC ou ETCA, percebe-se a preferência por utilizar a estimulação ativa sobre as regiões frontoparietais do córtex (Feng et al., 2019; Frase et al., 2019; Jiang et al., 2013; Saebipour et al., 2015; Song et al., 2019; Wang et al., 2020; Zhang et al., 2018).

Desfechos e eficácia

Nas duas últimas décadas, estudos têm sugerido que as técnicas de estimulação transcraniana podem ser integradas à prática clínica, tornando-se ferramentas eficazes no tratamento de diferentes condições por meio da modulação transitória da excitabilidade cortical (Kekic et al., 2016). Como descrito anteriormente, acredita-se que os efeitos das técnicas de estimulação transcraniana podem ser atribuídos, em parte, à sua interação com os mecanismos de plasticidade neuronal, envolvendo a LTP (isto é, o fortalecimento da conexão e otimização da transmissão entre dois neurônios) e a LTD (isto é, o enfraquecimento duradouro da conexão entre dois neurônios) (Chail et al., 2018; Giordano et al., 2017). Desse modo, com base no estado fisiopatológico que caracteriza a arquitetura do sono e o comportamento de pacientes com transtornos do sono, parece razoável sugerir que a estimulação transcraniana poderia promover efeitos positivos sobre diferentes aspectos da sintomatologia por meio da neuromodulação.

Na presente revisão, oito estudos apresentaram resultados sugerindo algum grau de eficácia das técnicas de estimulação cerebral não invasivas no tratamento da insônia ou da SPI

(Altunrende et al., 2014; Jiang et al., 2013; Feng et al., 2019; Lanza et al., 2018; Lin et al., 2015; Saebipour et al., 2015; Song et al., 2019; Wang et al., 2020). Considerando os desfechos primários analisados por meio das medidas de autorrelato, observa-se que os estudos descreveram efeitos da estimulação sobre indicadores relacionados à qualidade subjetiva do sono, principalmente o escore total no PSQI (Feng et al., 2019; Lin et al., 2015; Song et al., 2019; Wang et al., 2020; Zhang et al., 2018), e aos sintomas característicos de um determinado transtorno, em especial o escore total na IRLS (Altunrende et al., 2014; Koo et al., 2015; Lin et al., 2015). De maneira complementar, três estudos indicaram a presença de efeitos significativos das técnicas de estimulação transcraniana sobre os desfechos primários descritos por meio de medidas eletrofisiológicas, sendo um no transtorno de insônia (Saebipour et al., 2015) e dois na SPI (Jiang et al., 2013; Lanza et al., 2018). Ainda que esses resultados sejam observados, é importante destacar que poucos estudos relataram medidas de tamanhos de efeito em complemento aos dados de significância estatística (Frase et al., 2019; Koo et al., 2015; Wang et al., 2020; Zhang et al., 2018). Na literatura médica, já é consenso que a análise e a descrição dos dados de tamanho de efeito em relação às intervenções realizadas são condutas indispensáveis para a compreensão adequada de sua significância clínica (Kraemer & Kupfer, 2006).

Em contraste, três estudos não encontraram efeitos estatisticamente significativos da estimulação transcraniana sobre diferentes parâmetros do sono de pacientes com insônia (Frase et al., 2019; Zhang, 2018) e SPI (Koo et al., 2015). Por exemplo, Frase et al. (2019) relatam que não observaram efeitos da ETCC (anódica e catódica) sobre parâmetros eletrofisiológicos (isto é, continuidade, arquitetura e traçados de sono REM) e subjetivos (isto é, eficiência, latência e tempo total de sono) do sono de pacientes com insônia. Ainda assim, discutem que, ao compararem os resultados da linha de base dos participantes insones com dados de participantes saudáveis, é possível observar um estado de hiperexcitação persistente nos participantes insones. Segundo os autores, os níveis elevados de excitação predizem a ausência de efeito da ETCC sobre os parâmetros de sono dos pacientes com insônia, e, por isso, estudos futuros devem propor protocolos adaptados aos níveis de excitação observados na linha de base dos participantes.

Outros estudos de revisão já sugeriram que os efeitos terapêuticos da ETCC também dependem, necessariamente, de fatores interindividuais diversos, como o estado da atividade neuronal anterior à estimulação (Li et al., 2015). Relatos como esses são importantes porque, de maneira cumulativa, indicam a importância de considerar as especificidades de cada participante ou a condição durante a elaboração de um protocolo de intervenção. Além disso, ajudam a elucidar fatores determinantes para o sucesso terapêutico da estimulação. No contexto dos transtornos do sono, variáveis como idade e níveis de excitação cortical e de atividade cognitiva nos momentos anteriores ao início do sono já possuem relação bem estabelecida com o funcionamento disfuncional do ciclo-sono vigília (Wuyts et al., 2012). Portanto, para além dos próprios parâmetros da estimulação, fatores interindividuais também devem ser considerados como variáveis de interesse no desenvolvimento de novos protocolos de intervenção.

Reações adversas

Como citado anteriormente, todas as técnicas de estimulação não invasiva modificam a excitabilidade cerebral por meio de alterações na sua atividade elétrica. Dessa forma, faz-se necessário estabelecer parâmetros seguros e bem delimitados para que a estimulação não comprometa a atividade de outros circuitos cerebrais, seja em condições de aplicação experimental ou clínica. Para a ETCC, de acordo com Nitsche e Bikson (2017), correntes maiores que 2 mA devem ser evitadas porque estão associadas a múltiplos efeitos colaterais. Ainda assim, mesmo utilizando uma corrente contínua de 2 mA, Koo et al. (2015) registraram que 43,8% dos participantes experimentaram algum efeito adverso, como cefaleia, fadiga, sensação de coceira, formigamento e queimação. Adicionalmente, Saebipour et al. (2015) também relataram cefaleia transitória leve após dois dias de estimulação com uma corrente baixa (260 μ A). Contudo, é válido destacar que os autores relatam que nenhum participante solicitou que a estimulação fosse interrompida. Por fim, Wang et al. (2020) identificaram descargas epileptiformes como efeitos adversos. Segundo os autores, outros efeitos adversos observados foram: calor, beliscão, coceira, cócegas, formigamento, dor ou sensação de ardor; e outros menos frequentes, como tontura e náusea.

Em relação aos efeitos adversos da EMTr, cinco dos estudos sumarizados nesta revisão não relataram qualquer efeito adverso observado durante ou após a intervenção (Alturnde et al., 2014; Feng et al., 2019; Lanza et al., 2018; Lin et al., 2015; Zhang et al., 2020). Entretanto, os estudos de Jiang et al. (2013) e Song et al. (2019) não apresentaram possíveis efeitos adversos causados pela EMTr em seus protocolos nem discutiram sobre isso – o que pode ser considerado um ponto de fragilidade considerável desses estudos.

De modo geral, é possível observar que efeitos adversos foram relatados apenas nos estudos que utilizaram ETCC ou ETCA como técnica de estimulação. Isso sugere que, mesmo que essa espécie de estimulação transcraniana seja considerada uma das mais promissoras técnicas de neuromodulação na atualidade, é importante investigar e relatar quais e como esses efeitos podem causar alterações significativas na atividade cerebral e, de forma mais ampla, no bem-estar dos participantes. Além disso, é importante que novas abordagens sejam adotadas para verificar constantemente os possíveis efeitos colaterais desse tipo de estimulação (Nitsche & Bikson, 2017). Considerando a acessibilidade de técnicas como a ETCC e a ETCA, esforços como esses fazem parte de um conjunto amplo de condutas éticas que devem ser adotadas por pesquisadores e clínicos para evitar o uso inadequado da estimulação transcraniana por corrente elétrica (Wurzman et al., 2021).

Limitações e conclusão

Resultados iniciais sugerem que técnicas não invasivas de estimulação transcraniana podem ser ferramentas terapêuticas promissoras para o tratamento clínico dos transtornos do sono, promovendo melhora em medidas objetivas e subjetivas de qualidade de sono. Contudo, considerando que ainda existem divergências entre os estudos e que essas estratégias possuem

vantagens e desvantagens, os parâmetros utilizados em cada uma das técnicas (por exemplo, localização dos eletrodos ou bobina, frequência, intensidade ou repetição da estimulação) devem ser estabelecidos a partir de ensaios clínicos fundamentados em evidências prévias, como aquelas que descrevem o papel das técnicas na facilitação sináptica e sua interação com os mecanismos neurais envolvidos na etiologia e na manutenção dos transtornos do sono. Do ponto de vista prático, é importante assegurar que os alvos ativos de ETCC, ETCA e EMTr estejam frequentemente sob os eletrodos ou a bobina, uma vez que o fluxo de corrente produzido também pode atingir regiões corticais entre os eletrodos e ao redor deles, e, portanto, não se restringe à área sob os eletrodos.

Em relação às limitações desta revisão sistemática, destacamos a ausência de uma investigação metanalítica detalhada dos dados descritos nos estudos (por exemplo, parâmetros de estimulação e desfechos principais). Considerando que a investigação sobre os efeitos da estimulação transcraniana em transtornos do sono ainda se encontra em fases iniciais, essa limitação pode ser atribuída, em parte, ao número reduzido de estudos presentes na literatura. Entretanto, também é necessário ressaltar a heterogeneidade das amostras investigadas (por exemplo, assimetria entre gêneros e faixas etárias, ausência de precisão nos diagnósticos) nos desfechos primários e secundários, e nos desenhos metodológicos descritos nos estudos analisados. Além disso, a ausência de buscas em outras bases de dados (isto é, literatura cinzenta) ou em outros idiomas pode ser fonte de vieses já conhecidos em pesquisas clínicas (por exemplo, vieses de publicação). De todo modo, apesar de ainda não serem capazes de oferecer resultados conclusivos, as evidências sintetizadas nesta revisão podem contribuir para o avanço da investigação nesse campo de estudo ao prover um direcionamento inicial para o desenvolvimento de futuros protocolos de intervenção ou desenhos clínicos, além de destacar lacunas existentes na área de estimulação não invasiva em transtornos do sono.

Os distúrbios do sono são queixas bastante frequentes na clínica, e um diagnóstico preciso é fundamental para o estabelecimento da estratégia terapêutica mais adequada. Desse modo, estudos futuros são necessários para refinar os protocolos de estimulação, traduzir conceitos fisiopatológicos para relacioná-los com seus correlatos sintomatológicos e/ou comportamentais, e adequar os parâmetros de estimulação às necessidades específicas de cada condição clínica, caracterizadas por níveis diminuídos ou elevados de excitação cortical. Estudos futuros também são necessários para investigar as relações entre os efeitos da estimulação transcraniana e diferentes fatores interindividuais (por exemplo, faixas etárias), desvendando os mecanismos neurais subjacentes à fisiopatologia dos transtornos do sono, antes e depois dos processos de intervenção.

Referências

- Altunrende, B., Yildiz, S., Cevik, A., & Yildiz, N. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation in restless legs syndrome: Preliminary results. *Neurological Sciences, 35*, 1083–1088. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1653-4>
- Babson, K. A., Feldner, M. T., & Badour, C. L. (2010). Cognitive behavioral therapy for sleep disorders. *Psychiatric Clinics, 33*(3), 629–640. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2010.04.011>
- Buyse, D. J. (2014). Sleep health: Can we define it? Does it matter? *Sleep, 37*(1), 9–17. <https://doi.org/10.5665/sleep.3298>
- Buyse, D. J., Rush, J., & Reynolds, C. F. (2017). Clinical management of insomnia disorder. *JAMA, 318*(20), 1973–1974. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.15683>
- Chail, A., Saini, R. K., Bhat, P. S., Srivastava, K., & Chauhan, V. (2018). Transcranial magnetic stimulation: A review of its evolution and current applications. *Industrial Psychiatry Journal, 27*(2), 172–180. https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_88_18
- Coffman, B. A., Trumbo, M. C., Flores, R. A., Garcia, C. M., van der Merwe, A. J., Wassermann, E. M., Weisend, M. P., & Clark, V. P. (2012). Impact of tDCS on performance and learning of target detection: Interaction with stimulus characteristics and experimental design. *Neuropsychologia, 50*(7), 1594–1602. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.03.012>
- Feng, J., Zhang, Q., Zhang, C., Wen, Z., & Zhou, X. (2019). The effect of sequential bilateral low-frequency rTMS over dorsolateral prefrontal cortex on serum level of BDNF and GABA in patients with primary insomnia. *Brain and Behavior, 9*(2), e01206. <https://doi.org/10.1002/brb3.1206>
- Frase, L., Selhausen, P., Krone, L., Tsdor, S., Jahn, F., Feige, B., Maier, G., Mainberger, F., Piosczyk, H., Kuhn, M., Klöppel, S., Sterr, A., Baglioni, C., Spiegelhalter, K., Riemann, D., Nitsche, M. A., & Nissen, C. (2019). Differential effects of bifrontal tDCS on arousal and sleep duration in insomnia patients and healthy controls. *Brain Stimulation, 12*(3), 674–683. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.01.001>
- Giordano, J., Bikson, M., Kappenman, E. S., Clark, V. P., Coslett, H. B., Hamblin, M. R., Hamilton, R., Jankord, R., Kozumbo, W. J., McKinley, R. A., Nitsche, M. A., Reilly, J. P., Richardson, J., Wurzman, R., & Calabrese, E. (2017). Mechanisms and effects of transcranial direct current stimulation. *Dose-response: a publication of International Hormesis Society, 15*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1177/1559325816685467>
- Herrmann, C. S., Rach, S., Neuling, T., & Strüber, D. (2013). Transcranial alternating current stimulation: A review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Frontiers in Human Neuroscience, 7*, 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00279>
- Hobson, J. A., & Pace-Schott, E. F. (2002). The cognitive neuroscience of sleep: Neuronal systems, consciousness and learning. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 679–693. <https://doi.org/10.1177/0748730406294627>
- Jiang, C.-G., Zhang, T., Yue, F.-G., Yi, M.-L., & Gao, D. (2013). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of patients with chronic primary insomnia. *Cell Biochemistry and Biophysics, 67*, 169–173. <https://doi.org/10.1007/s12013-013-9529-4>
- Kekic, M., Boysen, E., Campbell, I. C., & Schmidt, U. (2016). A systematic review of the clinical efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in psychiatric disorders. *Journal of Psychiatric Research, 74*, 70–86. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.12.018>
- Koo, Y. S., Kim, S. M., Lee, C., Lee, B. U., Moon, Y. J., Cho, Y. W., Im, C.-H., Choi, J. W., Kim, K. H., & Jung, K.-Y. (2015). Transcranial direct current stimulation on primary sensorimotor area has no effect in patients with drug-naïve restless legs syndrome: A proof-of-concept clinical trial. *Sleep Medicine, 16*(2), 280–287. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.07.032>
- Kraemer, H. C., & Kupfer, D. J. (2006). Size of treatment effects and their importance to clinical research and practice. *Biological Psychiatry, 59*(11), 990–996. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.09.014>
- Lanza, G., Cantone, M., Aricó, D., Lanuzza, B., Cosentino, I. I., Pací, D., Papotto, M., Pennisi, M., Bella, R., Pennisi, G., Paulus, W., & Ferri, R. (2018). Clinical and electrophysiological impact of repetitive low-frequency transcranial magnetic stimulation on the sensory-motor network in patients with restless legs syndrome. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 11*, 1–12. <https://doi.org/10.1177/1756286418759973>

- Li, L. M., Uehara, K., & Hanakawa, T. (2015). The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 2–19. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00181>
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, P. A., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J., & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62(10), e1–e34. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.006>
- Lie, J. D., Tu, K. N., Shen, D. D., & Wong, B. M. (2015). Pharmacological treatment of insomnia. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(11), 759–768.
- Lin, Y.-C., Feng, Y., Zhan, S.-Q., Li, N., Ding, Y., Hou, Y., Wang, L., Lin, H., Sun, Y., Huang, Z.-Y., Xue, Q., & Wang, Y.-P. (2015). Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of restless legs syndrome. *Chinese Medical Journal*, 128(13), 1728–1731. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.159344>
- Maher, C. G., Sherrington, C., Herbert, R. D., Moseley, A. M., & Elkins, M. (2003). Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Physical Therapy*, 83(8), 713–721. <https://doi.org/10.1093/ptj/83.8.713>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & the PRISMA Group (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Physical Therapy*, 89(9), 873–880. <https://doi.org/10.1093/ptj/89.9.873>
- Morton, N. A. (2009). The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *The Australian Journal of Physiotherapy*, 55(2), 129–133. [https://doi.org/10.1016/s0004-9514\(09\)70043-1](https://doi.org/10.1016/s0004-9514(09)70043-1)
- Nardone, R., Golaszewski, S., Frey, V., Brigo, F., Versace, V., Sebastianelli, L., Saltuari, L., & Höller, Y. (2020). Altered response to repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Medicine*, 72, 126–129. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.03.030>
- Nardone, R., Sebastianelli, L., Versace, V., Brigo, F., Golaszewski, S., Pucks-Faes, E., Saltuari, L., & Trinka, E. (2020). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in subjects with sleep disorders. *Sleep Medicine*, 71, 113–121. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.01.028>
- Neves, G. S. M. L., Giorelli, A. S., Florido, P., & Gomes, M. M. (2013). Transtornos do sono: Visão geral. *Revista Brasileira de Neurologia*, 49(2), 57–71.
- Nitsche, M. A., & Bikson, M. (2017). Extending the parameter range for tDCS: Safety and tolerability of 4 mA stimulation. *Brain Stimulation*, 10(3), 541–542. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.03.002>
- Proctor, A., & Bianchi, M. T. (2012). Clinical pharmacology in sleep medicine. *ISRN Pharmacology*, 2012, 1–14. <https://doi.org/10.5402/2012/914168>
- Saebipour, M. R., Joghataei, M. T., Yoonessi, A., Sadeghniaat-Haghighi, K., Khalighinejad, N., & Khademi, S. (2015). Slow oscillating transcranial direct current stimulation during sleep has a sleep-stabilizing effect in chronic insomnia: A pilot study. *Journal of Sleep Research*, 24(5), 518–525. <https://doi.org/10.1111/jsr.12301>
- Song, P., Lin, H., Li, S., Wang, L., Liu, J., Li, N., & Wang, Y. (2019). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) modulates time-varying electroencephalography (EEG) network in primary insomnia patients: A TMS-EEG study. *Sleep Medicine*, 56, 157–163. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.01.007>
- Stagg, C. J., Antal, A., & Nitsche, M. A. (2018). Physiology of transcranial direct current stimulation. *The Journal of ECT*, 1, 1–9. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000510>
- Sun, N., He, Y., Wang, Z., Zou, W., & Liu, X. (2021). The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation for insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine*, 77, 226–237. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.05.020>
- Wang, H.-X., Wang, L., Zhang, W.-R., Xue, Q., Peng, M., Sun, Z.-C., Li, L.-P., Wang, K., Yang, X.-T., Jia, Y., Zhou, Q.-L., Xu, Z.-X., Li, N., Dong, K., Zhang, Q., Song, H.-Q., Zhan, S.-Q., Min, B.-Q., Fan, C.-Q., ... Wang, Y.-P. (2020). Effect of transcranial alternating current stimulation for the treatment of chronic insomnia: A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled clinical trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 89, 38–47. <https://doi.org/10.1159/000504609>

- Woods, A. J., Antal, A., Bikson, M., Boggio, P. S., Celnik, P., Cohen, L. G., Fregni, F., Herrmann, C. S., Kappenman, E. S., Knotkova, H., Liebetanz, D., Miniussi, C., Miranda, P. C., Paulus, W., Priori, A., Reato, D., Stagg, C., Wenderoth, N., & Nitsche, M. A. (2016). A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical Neurophysiology*, 127(2), 1031–1048. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.012>
- Worley, S. L. (2018). The extraordinary importance of sleep: The detrimental effects of inadequate sleep on health and public safety drive an explosion of sleep research. *Pharmacy and Therapeutics*, 43(12), 758–763.
- Wurzman, R. P., Friedman, L. M., & Hamilton, R. H. (2021). Ethical aspects of tDCS use in neuropsychiatry and the risk of misuse. In A. R. Brunoni, M. A. Nitsche, & C. K. Loo (Eds.), *Transcranial direct current stimulation in neuropsychiatric disorders* (pp. 693–728). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-76136-3_37
- Wuyts, J., de Valck, E., Vandekerckhove, M., Pattyn, N., Bulckaert, A., Berckmans, D., Haex B., Verbraecken, J., & Cluydts, R. (2012). The influence of pre-sleep cognitive arousal on sleep onset processes. *International Journal of Psychophysiology*, 83(1), 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2011.09.016>
- Yuan, J., Wang, H., Chen, J., Lei, Y., Wan, Z., Zhao, Y., Han, Z., Liu, D., Wang, P., Luo, F., Wang, Y., & Cao, Y. (2020). Effect of low frequency repetitive magnetic stimulation at Shenmen (HT7) on sleep quality in patients with chronic insomnia. *Medicine*, 99(30), e21292. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021292>
- Zhang, Y.-P., Liao, W.-J., & Xia, W.-G. (2018). Effect of acupuncture cooperated with low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic insomnia: A randomized clinical trial. *Current Medical Science*, 38, 491–498. <https://doi.org/10.1007/s11596-018-1905-2>

EQUIPE EDITORIAL**Editora-chefe**

Cristiane Silvestre de Paula

Editores associados

Alessandra Gotuzo Seabra

Ana Alexandra Caldas Osório

Luiz Renato Rodrigues Carreiro

Maria Cristina Triguero Veloz Teixeira

Editores de seção**“Avaliação Psicológica”**

Alexandre Luiz de Oliveira Serpa

André Luiz de Carvalho Braule Pinto

Vera Lúcia Esteves Mateus

Juliana Burges Sbicigo

“Psicologia e Educação”

Alessandra Gotuzo Seabra

Carlo Schmidt

Regina Basso Zanon

“Psicologia Social e Saúde das Populações”

Enzo Banti Bissoli

Marina Xavier Carpena

“Psicologia Clínica”

Carolina Andrea Ziebold Jorquera

Julia Garcia Durand

Natalia Becker

“Desenvolvimento Humano”

Maria Cristina Triguero Veloz Teixeira

Rosane Lowenthal

Suporte técnico

Camila Fragoso Ribeiro

Giovanna Joly Manssur

Giovana Gatto Nogueira

PRODUÇÃO EDITORIAL**Coordenação editorial**

Surane Chiliani Vellenich

Estagiário editorial

Élcio Marcos de Carvalho Júnior

Preparação de originais

Carlos Villarruel

Revisão

Hebe Ester Lucas

Diagramação

Acqua Estúdio Gráfico