



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

FERNANDA NATACHA RUFINO NOGUEIRA

**ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA COMBINADA AO
TREINO DE MARCHA EM ESTEIRA COM SUSPENSÃO PARCIAL DO PESO
CORPORAL NA RECUPERAÇÃO DA MARCHA EM PACIENTES COM LESÃO
MEDULAR INCOMPLETA CRÔNICA**

**Recife
2019**

FERNANDA NATACHA RUFINO NOGUEIRA

**ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA COMBINADA AO
TREINO DE MARCHA EM ESTEIRA COM SUSPENSÃO PARCIAL DO PESO
CORPORAL NA RECUPERAÇÃO DA MARCHA EM PACIENTES COM LESÃO
MEDULAR INCOMPLETA CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito à obtenção do título de Mestre em Fisioterapia.

Área de concentração: instrumentação e intervenção fisioterapêutica.

Orientador: Prof^a Dr^a Kátia Karina do Monte Silva.

Recife

2019

Catálogo na Fonte

Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

N778e	Nogueira, Fernanda Natacha Rufino. Estimulação magnética transcraniana repetitiva combinada ao treino de marcha em esteira com suspensão parcial do peso corporal na recuperação da marcha em pacientes com lesão medular incompleta crônica / Fernanda Natacha Rufino Nogueira. – 2019. 166 f.: il.; tab.; 30 cm. Orientadora: Kátia Karina do Monte Silva. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia. Recife, 2019. Inclui referências, apêndices e anexos. 1. Estimulação magnética transcraniana. 2. Traumatismo da medula espinal. 3. Marcha. 4. Suporte de peso corporal. I. Silva, Kátia Karina do Monte (Orientadora). II. Título. 615.8 CDD (23.ed.)UFPE (CCS2019-126)
-------	---

FERNANDA NATACHA RUFINO NOGUEIRA

***ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA COMBINADA AO
TREINO DE MARCHA EM ESTEIRA COM SUSPENSÃO PARCIAL DO PESO
CORPORAL NA RECUPERAÇÃO DA MARCHA EM PACIENTES COM LESÃO
MEDULAR INCOMPLETA CRÔNICA***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito à obtenção do título de Mestre em Fisioterapia.

Aprovada em: 27/02/2019

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Maria das Graças Rodrigues de Araújo (Examinador Interno)
Departamento de Fisioterapia/CCS/UFPE

Prof^a. Dr^a. Adriana Carla Costa Ribeiro Clementino (Examinador Externo)
Departamento de Fisioterapia/CCS/UFPB

Prof^o. Dr. Jocemar Ilha (Examinador Externo)
Departamento de Fisioterapia/CEFID/UDESC

AGRADECIMENTOS

Primeiramente eu agradeço a Deus, que me permitiu a realização de mais um sonho. Que esteve sempre presente, concedendo paciência, sabedoria e equilíbrio. Agradeço também por ter enviado alguns anjos que estiveram por perto me dando forças para que eu chegasse até aqui.

Agradeço ao meu pai, Fernando Nogueira, por sempre ter me mostrado a importância do conhecimento e dos estudos. Sua dedicação, história, valores, coragem e caráter me orgulham e servem de referência sempre. Quero que você se orgulhe de mim, assim como eu tenho orgulho de ser sua filha. E te amo, muito!

Um agradecimento especial à minha mãe, Eliana Martins, que não esteve acompanhando o meu dia a dia tão de perto, mas sempre será a minha base. Mãe, a você, dedico todo o meu amor e respeito. Não estaria aqui se não fosse por você. E te amo, muito!

Não sei nem como começar a agradecer a Caio Silva, que acreditou em mim, quando até eu mesma acreditei que não seria mais capaz. Esteve diariamente ao meu lado em todas as dificuldades enfrentadas. Obrigada por enxugar minhas lágrimas nos momentos mais difíceis. Você conseguiu me acalmar para que eu renovasse as forças e continuasse. Obrigada pelo companheirismo e por toda paciência. Te amo.

Às minhas lindas e tão amadas irmãs, Amanda Nogueira e Júlia Nogueira que enchem a minha vida de sentido, cor e alegria. Vocês me ensinam diariamente o real sentido da felicidade e que viver é mais simples do que se imagina. Eu amo vocês! Obrigada Cinthya Nogueira, pelo acolhimento, por compreender minha ausência, pelos conselhos, palavras de encorajamento e todas suas orações.

Obrigada família Nogueira e Silva Nascimento, sei que posso contar sempre com vocês, obrigada pelas palavras de conforto e paciência. Vocês são minha base e porto seguro.

À minha professora e orientadora, Kátia Karina do Monte Silva, agradeço por todo conhecimento compartilhado, você me ensinou o prazer de pesquisar. Obrigada pela confiança e o apoio que você tem me dado desde a graduação e até agora mestrado. Esse período de convivência proporcionou-me muito aprendizado, que com certeza levarei ao longo da minha vida profissional.

Não poderia deixar de agradecer à família LANA, vocês são meus companheiros diários. Juntos, nós formamos um grupo sólido que tem crescido cada vez mais do ponto de vista científico e, acima de tudo, como seres humanos. Além disso, quero levar a amizade de vocês sempre comigo. Obrigada, vocês foram fundamentais em todo esse crescimento pessoal e profissional. Obrigada a todos os alunos de iniciação científica. Em especial a Hamably e Amanda B. que têm sido pessoas que eu posso contar.

Em especial Rodrigo Brito, pelo companheirismo durante todas as etapas pesquisa, obrigada pelos seus conselhos e me por ajudar sempre. Reitero meu respeito e admiração pelas minhas eternas co-orientadoras da graduação: Livia Shirahige e Adriana Baltar. Drica tem um coração maior que o mundo, possui uma competência incomparável, tenho um imenso carinho e gratidão por você, obrigada por ser um porto seguro para todos do LANA. Shi, você é uma guerreira, sou extremamente feliz e orgulhosa de tudo que você tem conquistado, você é um exemplo de dedicação e humildade. Sou eternamente grata a vocês.

Agradeço às minhas amigas da graduação que estão presentes até hoje nas minhas conquistas e dificuldades. Em especial à Marina Berenguer, nós compartilhamos todas as etapas de crescimento e amadurecimento pessoal nestes 7 anos de convivência quase diária. Agora chegou a hora de cada uma seguir os seus objetivos profissionais específicos. Estarei sempre por perto para te ajudar e me orgulho muito de onde chegamos.

Aos funcionários do Departamento de fisioterapia da UFPE, em especial Niége Melo e Dona Carminha. Muito obrigada pela grande ajuda, paciência e disponibilidade ao longo desses dois anos.

A todos os voluntários que tão generosamente participaram deste estudo. A cada um de vocês, um agradecimento especial.

Aos professores membros da banca examinadora, Adriana Ribeiro, Jocemar Ilha e Graça Araújo. Obrigada pela presença e pelas considerações realizadas. Vossas sugestões foram imprescindíveis para o aprimoramento e finalização da presente dissertação.

RESUMO

A recuperação da marcha é prioridade para pacientes após a lesão medular (LM) e é um dos principais objetivos na reabilitação. Têm-se investido em técnicas que promovam neuroplasticidade nas estruturas residuais após a LM. Assim, o treino de marcha em esteira com suspensão de peso corporal (do inglês, *body weight-support treadmill training* - BWSTT) e a estimulação magnética transcraniana repetitiva (do inglês, *repetitive transcranial magnetic stimulation* - rTMS) têm sido estudadas. Estudos anteriores demonstraram o benefício da associação das técnicas em pacientes neurológicas, de modo a potencializar os efeitos terapêuticos com repercussão sobre a marcha. No entanto, ainda são escassas evidências em pacientes após LM. A presente dissertação apresenta dois artigos originais realizados a fim de verificar os efeitos da associação entre BWSTT e rTMS na recuperação da marcha em pacientes após LM (Artigo 1: estudo de caso; Artigo 2: ensaio clínico, randomizado, controlado e duplo cego). Artigo 1: o participante foi submetido ao protocolo: BWSTT/rTMS real do ensaio clínico. Artigo 2: Pacientes com LM incompleta e crônica foram randomizados em dois grupos: BWSTT/rTMS real e BWSTT/rTMS *sham*. O tratamento foi constituído por 12 sessões (≈1h, 3x semana). Avaliações foram realizadas antes, após 6 e 12 sessões e 30 dias pós intervenção, através do(a): (i) *Walking index for spinal cord injury*: WISCI-II (independência na marcha); (ii) *ASIA Impairment Scale*: AIS (comprometimento sensório-motor), (iii) *Lower Extremities Motor Scale*: LEMS (função motora dos membros inferiores), (iv) escores sensitivos da ASIA: *Ligth Touch* (LT) e *Pin Prick* (PP), (v) *Modified Ashworth scale*: MAS, (espasticidade); (vi) *Spinal Cord Independence Measure, self-report version III*: SCIM-III (independência funcional), (vii) *Short Form Health Survey 36*: SF-36 (qualidade de vida) e (viii) *Patient Global Impression of Change Scale*: PGICS (percepção de melhora). Achados do artigo 1 demonstraram que o paciente aumentou a independência da marcha (23%), deixou de ser deambulador domiciliar com e tornou-se um deambulador comunitário após a intervenção. Melhorou função motora (50%), independência funcional (12%), reduziu espasticidade membros inferiores, acompanhada de melhor qualidade de vida e considerável percepção de melhora. No que diz respeito aos resultados do estudo 2, 15 pacientes participaram do estudo (BWSTT/rTMS real= 7 e BWSTT/rTMS *sham*= 8). Resultados revelaram aumento na independência da marcha após a 6ª sessão para o grupo BWSTT/rTMS real em comparação ao *sham* (Mann Whitney test; $p = 0,028$). Foi verificada diferença significativa intergrupo, indicando melhora da função motora do membro inferior direito para o grupo BWSTT/rTMS real (Mann Whitney test; $p = 0,007$). Também foi observado maior independência funcional para o grupo BWSTT/rTMS real comparado ao *sham* 30 dias após (Mann Whitney test; $p = 0,029$). Os resultados demonstram a combinação de rTMS e BWSTT promoveu efeitos benéficos sobre a independência da marcha, função motora de membros inferiores e independência funcional nos pacientes após LM incompleta crônica. No futuro, essas abordagens poderiam ser

inseridas em programas de reabilitação para promover uma recuperação mais rápida e eficaz da marcha, ajudando-os a retornar às atividades e à participação.

Palavras-chave: Estimulação magnética transcraniana. Traumatismos da medula espinal. Marcha. Suporte de peso corporal.

ABSTRACT

Walking function recovery is a priority for patients after incomplete spinal cord injury (SCI) and is also one of the main objectives in rehabilitation programs. Techniques that promote neuroplasticity in residual neural structures after SCI have been investigated. For this purpose, body weight-support treadmill training (BWSTT) and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) have been studied. Previous studies have demonstrated the benefit of this association in neurological patients, in order to potentiate therapeutic effects. However, there is still limited evidence in patients with SCI. The present dissertation presents two original articles to verify the effects of the association between BWSTT and rTMS on gait recovery in patients after SCI (Article 1: case study, Article 2: clinical trial, randomized, controlled and double-blind). Article 1: the participant was submitted to the protocol: BWSTT/rTMS real of clinical trial. Article 2: Patients with incomplete and chronic SCI were randomized into two groups: BWSTT/rTMS real and BWSTT/rTMS sham. BWSTT was performed with moderate intensity and manual assistance was provided by two therapists in the lower extremities. The treatment consisted of 12 sessions (3 times/week). Assessments were performed before, after 6th and 12th sessions and 30 days post-intervention, through: (i) Walking index for spinal cord injury (WISCI-II) to assess gait; (ii) ASIA Impairment Scale (AIS) to assess sensory-motor impairment, (iii) ASIA Lower Extremities Motor Scale (LEMS), to assess lower limb motor function, (iv) ASIA sensory scores: Light Touch (LT) and Pin Prick (PP) to assess sensory function, (v) Modified Ashworth scale (MAS), to assess spasticity; (vi) Short Form Health Survey 36 (SF-36) for the analysis of patients' quality of life and (vii) the Spinal Cord Independence Measure (SCIM-III) and (viii) Patient Global Impression of Change Scale (PGICS) to measure the perception of patient improvement. Findings from article 1 showed that the patient increased gait independence (23%), stopped being a household ambulator and became a community ambulator after the intervention. Improved motor function (50%), functional independence (12%), reduced lower limb spasticity, accompanied by a better quality of life and considerable perception of improvement. Article 2- 15 patients participated in the study (BWSTT/rTMS real = 7 and BWSTT/rTMS sham = 8). Regarding the results of study 2, 15 patients participated of study (BWSTT/rTMS real = 7; BWSTT/rTMS sham = 8). Results revealed an increase on gait independence after the 6th session for the BWSTT/rTMS real group compared to the sham ($p = 0.028$). The significant intergroup difference was found, indicating improvement of motor function of the right lower limb for the BWSTT/rTMS real group ($p = 0.007$). Greater functional independence was observed for the BWSTT/rTMS real group compared to BWSTT/rTMS sham 30 days after ($p = 0.029$). The results demonstrate the combination of rTMS and BWSTT promoted beneficial effects on gait independence, lower limb motor function and functional independence in patients after ISCI. In the future, such approaches could be embedded in rehabilitation programs to promote a faster and effective gait recovery, helping them to return to activities and participation.

Keywords: Transcranial magnetic stimulation. Spinal cord injuries. Walking function. Body weight-support.

LISTA DE FIGURAS

Referencial teórico

Figura 1 –	Esquematização gráfica dos principais acidentes anatômicos da medula espinal cervical	24
Figura 2 –	Representação gráfica das vias descendentes e ascendentes da medula espinal	30
Figura 3 –	Escala de classificação da lesão medular fornecida pela <i>International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury</i> (ISNCSCI) criada pela <i>American Spinal Injury Association</i> (ASIA)	35
Figura 4 –	Desenho esquemático da estimulação magnética transcraniana sobre o córtex motor primário	45
Figura 5 –	Modelo Teórico	54

Métodos

Figura 6 –	Desenho do estudo	63
Figura 7 –	Cenário rTMS	72
Figura 8 –	Monitor da esteira com feedback visual	73
Figura 9 –	Cenário do BWSTT com assistência manual	76

Resultados: artigo original 1

Figure 1 – Illustrative pictures of the patient at before, during and after 12 sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with body weight-supported treadmill training (BWSTT)	110
Figure 2 – Motor and sensory functions according to the ASIA	111

Resultados: artigo original 2

Figure 1 – CONSORT flowchart	134
Figure 2 – Median change of WISCI-II from after the 6th, 12th sessions and follow-up to baseline after BWSTT/ rTMS sham and BWSTT/ rTMS real groups.....	135

LISTA DE TABELAS

Referencial Teórico

Tabela 1 –	Protocolos dos estudos que aplicaram rTMS com desfechos motores em membros inferiores após a lesão medular	51
------------	--	----

Métodos

Tabela 2 –	Desenho esquemático com desfechos, medidas de desfechos e unidades de medida	69
------------	--	----

Resultados: artigo original 1

Tabela 1 –	Quantitative assessments of a patient with iSCI before and after 12 sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with body weight-supported treadmill training	109
------------	---	-----

Resultados: artigo original 2

Table 1 –	Demographic and clinical characteristics of groups at baseline	130
Table 2 –	Secondary outcomes (change median with interquartile range) measured before (baseline), after the 12th session and 4 weeks after the intervention (follow-up) in the BWSTT/rTMS real and BWSTT/rTMS sham groups	131
Table 3 –	Differences within and between the BWSTT/rTMS real and BWSTT/rTMS sham groups (change median with interquartile range)	132

Tabela 4 –	Number of participants in each of the items on Patient's global impression of change scale (PGICS)	133
Supplementary table –	Initial functional status.....	136

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BWSTT	<i>Body weight-support treadmill training</i>
GPC	Gerador de padrão central-
rTMS	<i>repetitive Transcranial Magnetic Stimulation</i>
AVE	Acidente vascular encefálico
TNF	Fator de necrose tumoral
CIF	Classificação Internacional de Funcionalidade
ISNCSCI	<i>International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord</i>
Injury	
ASIA	<i>American Spinal Injury Association</i>
UEMS	<i>Upper extremities motor score</i>
LEMS	<i>Lower extremities motor score</i>
LT	<i>Light touch</i>
PP	<i>Pin prick</i>
AIS	<i>ASIA impairment score</i>
NIBS	<i>Non-invasive brain stimulation</i>
tDCS	<i>Transcranial direct continuous stimulation</i>
M1	Córtex motor primário
TMS	<i>Transcranial magnetic stimulation</i>

V1	Córtex visual primário
NMDA	N-metil D-Aspartato
LTP	<i>Long-term potentiation</i>
LTD	<i>Long-term depression</i>
AMPA	Alfa-Amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol Propiônico
MAS	<i>Modified Ashworth Scale</i>
SCI-SET	<i>Spinal cord injury spasticity evaluation tool</i>
SCAT	Spinal cord injury assessment tool for spasticity
LANA	Laboratório de Neurociência Aplicada
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
CCS	Centro de Ciências da Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
WISCI-II	<i>Walking Index Spinal Cord Injury II</i>
SCIM-III	<i>Spinal Cord Independence Measure (Self-Reported) III</i>
EMA	Escala Modificada de Ashworth
MDCI	Mínima diferença clinicamente importante
SF-36	<i>Short-Form Health Survey</i>
PCS	<i>Physical Component Summary</i>

MCS	<i>Mental Component Summary</i>
PGICS	<i>Patient Global Impression of Change Scale</i>
LER	<i>Lower Extremities Right</i>
LEL	<i>Lower Extremities Left</i>
LTL	<i>Ligth Touch Left</i>
PPR	<i>Pin Prick Right</i>
PPL	<i>Pin Prick Left</i>
LMR	Limiar motor de repouso
AFO	<i>Ankle-foot orthoses</i>
FC	Frequência cardíaca
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
2	REFERENCIAL TEÓRICO	23
2.1	Anatomofisiologia da medula espinal	23
2.1.1	Vias descendentes	25
2.1.2	Vias ascendentes	28
2.2	Lesão medular	30
2.3	Reabilitação: neuroplasticidade adaptativa após a lesão medular	35
2.3.1	Marcha após a lesão medular.....	36
2.4	Treino de marcha como abordagem terapêutica	39
2.4.3	Outras abordagens terapêuticas após a lesão medular.....	43
2.5	NIBS como abordagem terapêutica:.....	44
2.5.1	Histórico da rTMS.....	44
2.5.2	Princípios e mecanismo de ação da rTMS.....	46
2.5.3	Evidências científicas da rTMS na reabilitação	48
3	MODELO TEÓRICO.....	54
5	PERGUNTA CONDUTORA	56
6	HIPÓTESE	57
7	OBJETIVOS	58
7.1	Objetivo geral	58
7.2	Objetivos específicos.....	58
8	MÉTODOS	59
8.1	Desenho dos estudos	59
8.2	Local e período dos estudos.....	59
8.3	Aspectos éticos	59
8.4	População / Amostra do estudo:.....	60
8.4.1	Amostragem	60
8.4.2	Tamanho da amostra do ensaio clínico.....	60
8.4.3	Crítérios de elegibilidade.....	61
8.5	Crítérios para descontinuação o estudo.....	61
8.6	Coleta de dados	62
8.6.1	Triagem presencial	62

8.6.2	Randomização e sigilo de alocação do ensaio clínico	62
8.6.3	Avaliação clínica.....	64
8.6.4	Procedimentos da intervenção.....	70
8.7	Análise de dados.....	76
9	RESULTADOS	78
9.1	Artigo original 1 – “Independent community walking after a short protocol of repetitive transcranial magnetic stimulation associated to body weight-support treadmill training in a patient with chronic spinal cord injury.”.	78
9.2	Artigo original 2 – “Repetitive transcranial magnetic stimulation associated to body weight-support treadmill training enhances walking independence in patients with incomplete chronic spinal cord injury.”.	78
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS	79
	REFERÊNCIAS	81
	APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	89
	APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO DE EFEITOS ADVERSOS.	93
	APÊNDICE C – ARTIGO ORIGINAL 1 – “INDEPENDENT COMMUNITY WALKING AFTER A PROTOCOL OF REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION ASSOCIATED TO BODY WEIGHT-SUPPORT TREADMILL TRAINING IN A PATIENT WITH CHRONIC SPINAL CORD INJURY.”	94
	APÊNDICE D – ARTIGO ORIGINAL 2 – “REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION ASSOCIATED TO BODY WEIGHT-SUPPORT TREADMILL TRAINING ENHANCES WALKING INDEPENDENCE IN PATIENTS WITH INCOMPLETE CHRONIC SPINAL CORD INJURY.”	112
	ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	137
	ANEXO B– APROVAÇÃO DO CLINICAL TRIALS	138
	ANEXO C - ESCALA DE COMPROMETIMENTO SENSÓRIO-MOTOR	138
	ANEXO D - ESCALA DE ASHWORTH MODIFICADA	141
	ANEXO E - ÍNDICE DE MARCHA PARA LESADOS MEDULARES II	142
	ANEXO F - MEDIDA DE INDEPENDÊNCIA NA LESÃO MEDULAR	145
	ANEXO G - VERSÃO BRASILEIRA DA SF-36	154

ANEXO H - VERSÃO BRASILEIRA DA ESCALA DE PERCEPÇÃO GLOBAL DE MUDANÇA	159
ANEXO I - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO	160
ANEXO J - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO	161
ANEXO K - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO	162
ANEXO L - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO	163
ANEXO M - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO	164
ANEXO N - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO	165

1. INTRODUÇÃO

A lesão medular (LM) pode ser definida como o agravo às estruturas contidas no canal medular que interrompe, total ou parcialmente, a sua continuidade com o encéfalo (KOKOTILO; ENG; CURT, 2009). Todos os anos, em todo o mundo, entre 250.000 e 500.000 pessoas sofrem LM e cerca de 90% das lesões possuem causa traumática (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013). Estima-se que a incidência da LM no Brasil seja em torno de 71 novos casos por milhão de habitantes ao ano, sendo a região Nordeste responsável pela maior incidência do país (MASINI, 2001). Dentre as principais causas, as evitáveis são as mais frequentes, tais como acidentes automobilísticos e violência urbana (RODRIGUES; HERRERA, 2004).

A independência funcional é o objetivo primário do programa de reabilitação e a recuperação da marcha o mais almejado pelos pacientes (DITUNNO et al., 2008). O restabelecimento da mobilidade funcional depende de um conjunto de estratégias focadas no prognóstico individual dependente do nível da lesão neurológica (KIRSHBLUM et al., 2004). As estratégias visam prevenção de danos secundários e promoção de plasticidade, mas especificamente o brotamento axonal (BOULENGUEZ; VINAY, 2009). Após a lesão medular existe um período precoce marcado pela recuperação espontânea (WEIDNER et al., 2001). Passado esse período, já na fase crônica da lesão, tarefas específicas como as terapias baseadas em atividade são necessárias para a continuidade do potencial neuroplástico do sistema nervoso central (BARBEAU; ROSSIGNOL, 1987; HARKEMA; BEHRMAN; BARBEAU, 2012).

Dentre as técnicas baseadas em atividade utilizadas para recuperação da função locomotora, o treino de marcha em esteira com suporte de peso corporal (do

inglês, *body weight-support treadmill training* - BWSTT) tem-se destacado nos programas de reabilitação de pacientes após LM (ALEXEEVA et al., 2011; HARKEMA et al., 2012; HICKS et al., 2005). Este treino consiste na realização da marcha em esteira com um sistema de suspensão capaz de reduzir parcialmente ou totalmente a carga do peso corporal sobre o aparelho musculoesquelético (MORAWIETZ; MOFFAT, 2013).

O BWSTT surge de estudos com gatos com LM nos quais foram identificados circuitos espinais potenciais para recuperação da marcha (BARBEAU; ROSSIGNOL, 1987). Estes circuitos são conhecidos como geradores de padrão central (GPC) e são ativados por estímulos aferentes oferecidos durante o treino locomotor, responsáveis pela ativação recíproca dos músculos durante a caminhada (DIMITRIJEVIC; GERASIMENKO; PINTER, 1998). Estudos em humanos afirmam que entradas aferentes são capazes de gerar sequência de movimentos rítmicos e também promovem plasticidade necessária para recuperação funcional da marcha (BOULENGUEZ; VINAY, 2009; MINASSIAN et al., 2017).

Promover plasticidade das vias neurais residuais na LM também é o objetivo das técnicas de estimulação não invasiva do sistema nervoso central, dentre elas a estimulação magnética transcraniana repetitiva (do inglês, *repetitive transcranial magnetic stimulation* - rTMS). A rTMS é uma ferramenta de estimulação do tecido neural baseada no princípio da indução eletromagnética, postulada por Michael Faraday em 1838 (VALERO-CABRÉ et al., 2017). Quando a aplicação dos estímulos magnéticos é realizada a intervalos regulares, a estimulação é capaz de promover plasticidade (SADOWSKI, 2008). A rTMS de alta frequência aplicada sobre o córtex motor primário de pacientes com LM foi capaz de alterar a excitabilidade dos circuitos

intracorticais inibitórios o que pode ter facilitado a recuperação funcional e sensório-motora (BELCI et al., 2004).

Considerando que a recuperação da marcha dos pacientes com LM é atribuída à promoção de plasticidade e que a rTMS e a BWSTT são capazes de promovê-la, é possível associação das técnicas possam potencializar os efeitos terapêuticos. O benefício desta associação já foi demonstrado em outras populações de pacientes neurológicos, como em pacientes após o acidente vascular encefálico (AVE) (MANJI et al., 2018). No entanto, são escassos os ensaios clínicos controlados e randomizados que apresentem esta evidência em pacientes com LM. Diante disso, a presente pesquisa propõe-se investigar, através de um ensaio clínico controlado, randomizado e duplo-cego, a inovação terapêutica da associação do BWSTT com a rTMS na tentativa de promover uma recuperação da marcha mais efetiva e rápida dos pacientes com LM.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

Esse tópico aborda uma revisão detalhada sobre os aspectos envolvidos na fisiopatologia da LM, bem como a repercussão da redução da mobilidade funcional e qualidade de vida desses pacientes. Além disto, esta seção também contempla as abordagens terapêuticas disponíveis para otimização da independência funcional dos pacientes com lesão medular incompleta crônica.

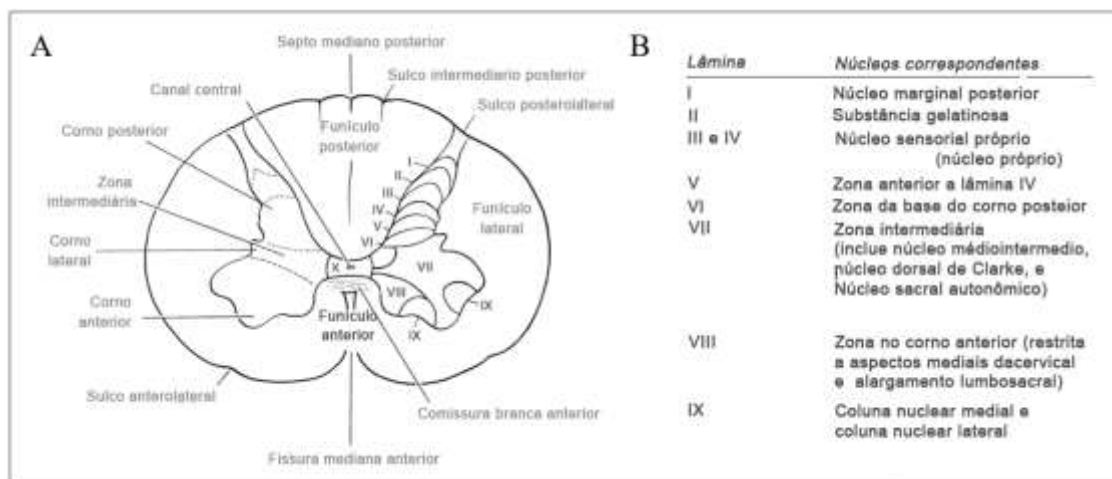
2.1 Anatomofisiologia da medula espinal

A medula espinal consiste numa estrutura cilíndrica achatada no sentido ântero-posterior e intumescida a alguma distância de suas extremidades (intumescência cervical e lombar) (MACHADO, 2005). No sentido cranial, a delimitação entre bulbo e medula não é conhecida, ao passo que o seu sentido caudal termina formando o cone terminal que é circundado pelos pares lombossacrais da cauda equina (DELMAS, 1973). A medula espinal é dividida em 31 segmentos (8 cervicais, 12 torácicos, 5 lombares e 1 coccígeo) e ocupa mais da metade do canal medular (DIAZ; MORALES, 2016; NÓGRÁDI, A.; VRBOVÁ, 2006).

Topograficamente a medula é dividida por uma fissura mediana anterior e sulco mediano posterior no eixo sagital numa estrutura simetricamente distribuída e conectadas por duas porções centrais (comissuras anterior e posterior) (Figura 1A) (NÓGRÁDI, A.; VRBOVÁ, 2006). É possível ainda observar no corte transversal da medula, sulcos ântero-laterais e pósterio-laterais dos quais originam-se as raízes ventrais e dorsais dos nervos espinais (NÓGRÁDI, A.; VRBOVÁ, 2006). Do ponto de vista morfológico, a medula é formada por uma porção mais central, denominada substância cinzenta, a qual possui a forma de “H” e distribuída em regiões simétricas conhecidas por cornos anteriores, laterais e posteriores e organizada funcionalmente

em 10 lâminas denominadas lâminas de Rexed (nove estão dispostas da região dorsal para ventral na substância cinzenta e uma, a Lâmina X, consiste em um círculo de células ao redor do canal central) (Figura 1B) (BICAN; MINAGAR; PRUITT, 2013; DIAZ; MORALES, 2016).

Figura 1- A: esquematização gráfica dos principais acidentes anatômicos da medula espinal cervical. B: tabela com especificações de cada uma das lâminas de Rexed presentes na substância cinzenta.



A substância cinzenta é dividida em dois cornos e uma zona intermediária, enquanto a branca é composta por três funículos (colunas).; B: tabela com especificações de cada uma das lâminas de Rexed presentes na substância cinzenta. Fonte: adaptado de Noback e colaboradores. The Human Nervous System – Structure and Function (Sixth Edition). Humana Press - Totowa, New Jersey.

A substância cinzenta possui subdivisões de acordo com localização em relação ao canal medular. Desta forma, podemos diferenciá-la de acordo com a disposição no plano transversal: (i) situada anteriormente ao canal (corno anterior), encontram-se os corpos dos neurônios motores e (ii) situada posteriormente ao canal (corno posterior), observa-se os neurônios sensitivos. No eixo longitudinal, à nível torácico e lombar alto (T1 a L2) e sacrais (S1 a S4), a região pósterolateral do corno

anterior da medula dá origem ao corno lateral dos segmentos medulares torácicos, o qual originam os neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso simpático e parassimpático (MACHADO, 2005). A proporção de substância cinzenta e branca varia a depender do nível da medula espinal, como pode ser exemplificado pela menor quantidade de substância cinzenta em níveis torácicos quando comparada aos outros níveis e toda esta região é margeada pela substância branca (DELMAS, 1973; MACHADO, 2005; NÓGRÁDI, A.; VRBOVÁ, 2006).

A substância branca encontra-se distribuída nos chamados funículos (anteriores, laterais e posteriores). Os funículos posteriores possuem uma diferenciação anatomofisiológica à nível cervical e torácica alta com a subdivisão em pares de fascículos (grácil e cuneiforme) (DELMAS, 1973). A esta região da medula está designada a função de conduzir as informações advindas dos centros neurais supra segmentares para a periferia, pelas vias descendentes; como também possibilita a comunicação através de estímulos provenientes da periferia com destino aos centros superiores, pelas vias ascendentes (DELMAS, 1973; MACHADO, 2005; NÓGRÁDI, A.; VRBOVÁ, 2006).

2.1.1 Vias descendentes

As vias descendentes (Figura 2) exercem influência sobre os interneurônios e neurônios motores oriundos do corno anterior da medula, assim como, também podem influenciar regiões sensitivas do corno posterior da substância cinzenta para possibilitar a modulação seletiva dos estímulos aferentes. A maior parte das vias descendentes é formada pelo trato corticoespinal, as quais são as vias mais significantes do trato descendente da medula espinal humana (NÓGRÁDI, A.; VRBOVÁ, 2006).

De acordo com o trajeto no sistema nervoso central, o trato corticoespinal é classificado em três diferentes denominações: (i) **trato corticoespinal lateral**, seus axônios cruzam o plano mediano ao nível do bulbo e descendem pelo funículo lateral da medula até formarem as projeções dos interneurônios e neurônios motores efetores (musculatura estriada apendicular); (ii) **trato corticoespinal anterior**, formado por fibras que não cruzam ao nível bulbar, descendem pelo funículo anterior da medula e podem cruzar o plano mediano, através da comissura branca anterior até se projetarem aos interneurônios e neurônios motores inferiores da musculatura axial e proximal dos membros e (iii) **trato corticoespinal lateral não cruzado**. Cada uma dessas três vias representam, respectivamente 90%, 8% e 2% das fibras do trato corticoespinal.

Ainda sobre as vias descendentes: (i) **trato rubroespinal**: fibras que se originam-se nos pedúnculos cerebrais, no núcleo rubro, após entrecruzar-se com o lado oposto no tronco cerebral e desce até a parte superior da cervical. Em seguida, as fibras se projetam para interneurônios que modulam movimentos proximais e em grande parte flexores do membro superior (MACHADO, 2005); (ii) **trato vestibuloespinal medial e lateral**: ambos surgem de núcleos vestibulares do tronco encefálico e, através de interneurônios que se projetam para os motoneurônios α , fornecem estímulo excitatório para os músculos extensores e antigravitacionais que controlam o tônus e a postura (MACHADO, 2005); (iii) **trato tectoespinal**: suas fibras derivam do colículo superior contralateral no tecto mesencefálico, cruza para o lado oposto e desce no feixe longitudinal ventral contralateral, fornecendo entrada neural para os interneurônios ventrais cinzas. Este trato anatômico medeia os movimentos de rotação reflexa da cabeça em reação ao surto auditivo súbito, estímulos visuais e táteis (MACHADO, 2005); e (iv) **trato reticuloespinal**: derivado da formação reticular,

a qual é constituída por uma rede de neurônios, de fibrilas em conexão com os núcleos cinzentos centrais e cerebelo e exerce sobre o corno anterior da medula uma ação facilitatória (via reticuloespinal lateral) ou inibitória (via reticuloespinal anterior) que atuam na modulação dos fusos espinais (MACHADO, 2005).

Ao longo do tempo, foi possível identificar que na substância cinzenta da medula espinal, mais especificamente o corno anterior, contêm muitos motoneurônios (células com axônios mais longos) e interneurônios (células com axônios mais curtos) e que estas estruturas possuem algumas particularidades que as diferenciam quanto ao aspecto morfológico e funcional. No diz respeito aos motoneurônios, estão classificados da seguinte maneira (LENT, 2010):

- **Motoneurônios α :** possuem corpos celulares de tamanho grande ou médio e extensas árvores dendríticas. Seus percursos emergem através das raízes ventrais medulares (ou das raízes dos nervos cranianos), se integram aos nervos até chegarem aos músculos correspondentes e inervam as fibras extrafusais de músculos estriados. Cada motoneurônio α , juntamente com as fibras musculares que ele inerva, constitui a unidade motora. Estes motoneurônios são os que, de fato, comandam a contratilidade muscular (LENT, 2010; MACHADO, 2005);
- **Motoneurônios γ :** apresentam corpos celulares de tamanho menor e árvores dendríticas correspondentemente pequenas. São responsáveis por inervar porção estriada das fibras musculares intrafusais e atuam na regulação da sensibilidade dos fusos neuromusculares. Como explicado anteriormente, esses motoneurônios não são os primordiais para que ocorra a contração muscular, no entanto participam de um mecanismo de controle indireto (coativação alfa-gama) (LENT, 2010; MACHADO, 2005);

- **Motoreunônios β :** possuem características intermediárias, ou seja, seus axônios bifurcam-se em ramos com funções semelhantes aos motoneurônios α e aos γ (LENT, 2010).

2.1.2 Vias ascendentes:

Todos os axônios aferentes possuem seus neurônios primários nos gânglios da raiz dorsal (Figura 2). O nível de decussação varia entre os sistemas ascendentes. No entanto, como regra geral, os axônios ascendentes fazem sinapse antes de decussar para o lado contralateral. O trato da coluna dorsal é responsável pela transmissão de sensações de vibração, propriocepção (senso de posição) e discriminação de dois pontos da pele das articulações (BICAN; MINAGAR; PRUITT, 2013; MACHADO, 2005).

1- **Via do fascículo grácil e cuneiforme:** cuneiforme (localizado lateralmente em níveis rostrais a T5) responsáveis pelas informações proprioceptivas e de estímulos vibratórios dos membros superiores e metade superior do tronco; grácil (localizado medialmente), informações proprioceptivas e de estímulos vibratórios dos membros inferiores e metade inferior do tronco (BICAN; MINAGAR; PRUITT, 2013; DELMAS, 1973; MACHADO, 2005).

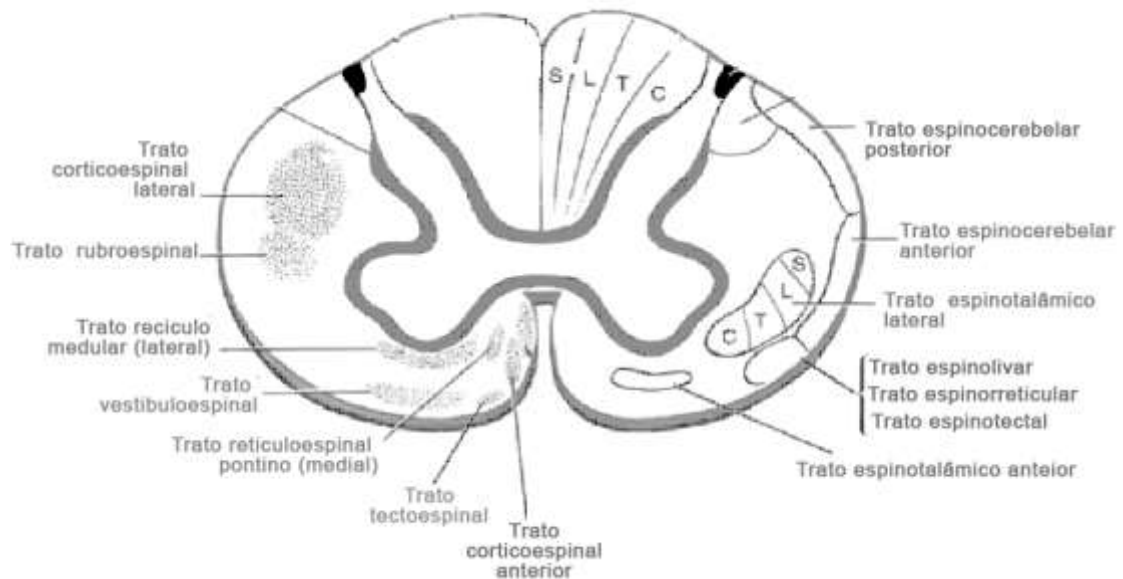
2- **Via espinotalâmica ventral e lateral:** ventral, transmite sensação de toque leve; lateral, conduz dor e temperatura (DELMAS, 1973). A organização somatotópica dos tratos espinotalâmicos é o oposto aos dos tratos da coluna dorsal: regiões rostrais (membros superiores) são representadas medialmente, enquanto regiões mais caudais estão no aspecto lateral (MACHADO, 2005). O trato espinotalâmico projeta-se para núcleos talâmicos posterolaterais e intralaminares ventrais (DELMAS, 1973).

3- **Via espinoreticular:** papel regulador na sensação de dor (difusa ou pouco discriminativa) especialmente a dor crônica profunda, bem como a reação emocional e a memória dos estímulos dolorosos (DELMAS, 1973). O trato espinoreticular se estende ipsilateralmente sem decussar dentro da porção ventro-lateral da medula espinal, terminando na formação reticular do tronco encefálico, do qual se projeta para os núcleos talâmicos intralaminares e depois para o sistema límbico (MACHADO, 2005).

4- **Via espinocerebelar dorsal e ventral:** fornecem insumos cerebelares através de dois sistemas espinocerebelares ipsilaterais aos *inputs* sensoriais e estão relacionadas com a propriocepção inconsciente através das informações provenientes do órgão neurotendíneo e fusos musculares para coordenar execução suave de movimentos (DELMAS, 1973). A via espinocerebelar ventral está responsável pela parte anterior do corpo, enquanto que o dorsal, pela parte posterior (DELMAS, 1973).

As fibras das do corno posterior se diferenciam em diferentes fibras aferentes, como as fibras Ia e Ib, as quais possuem maior calibre, são mielinizadas e conduzem informações de estiramento muscular e da tensão sobre os tendões; fibras A-beta, as quais são de médio calibre e conduzem informações dos receptores da pele e das articulações; fibras A-delta, mais finas e pouco mielinizadas e fibras C que são finas e não mielinizadas, as quais conduzem sensação térmica e dolorosa (BICAN; MINAGAR; PRUITT, 2013).

Figura 2 – Representação gráfica das vias descendentes e ascendentes da medula espinal.



Fonte: adaptado de Noback e colaboradores. *The Human Nervous System – Structure and Function (Sixth Edition)*. Humana Press - Totowa, New Jersey.

2.2 Lesão medular

A LM é definida como qualquer dano à medula espinal que impossibilite a sua continuidade de maneira temporária ou permanente e que provoca alterações em sua função (AHUJA et al., 2017). A LM pode ter etiologia traumática ou não-traumática, dentre as principais, destacam-se: impacto físico externo, tumoral, vascular e degenerativa (AHUJA et al., 2017).

Dentre estas, as causas mais prevalentes no mundo e também no Brasil, são as traumáticas, as quais são evitáveis como acidente automobilístico, ferimento por projétil de arma de fogo, quedas de alturas e lesões esportivas (PEREIRA; JESUS, 2011). No Brasil, estima-se a ocorrência de cerca de 40 novos casos por milhão de habitantes, responsável por 6 a 8 mil casos por ano com custo elevado ao sistema de

saúde devido as sequelas resultantes (MORAIS et al., 2013). Após análise de 21.000 prontuários referentes a internações por trauma de coluna no ano de 2000 a 2005, obteve-se que 68% dos pacientes eram do sexo masculino e a maioria, 40%, pertencia à faixa etária produtiva de 20 e 30 anos (TUONO, 2008).

A LM traumática possui uma divisão temporal de acordo com a fisiopatologia em: aguda (<48 horas), subaguda (48 horas a 14 dias), intermediária (14 dias a 6 meses) e crônica (> 6 meses) (AHUJA et al., 2017). O evento traumático inicial, também designado de LM primária durante a fase aguda, produz perturbação mecânica na coluna vertebral, que causa compressão ou transecção da medula espinal (AHUJA et al., 2017; BELEGU et al., 2007). Esta região focal de danos prejudica neurônios e oligodendrócitos que perturba a vascularização e compromete as meninges. Juntos, esses eventos iniciam imediatamente uma cascata de lesões secundárias, o que leva a lesão da medula espinal e disfunção neurológica (AHUJA et al., 2017).

Alterações celulares secundárias durante a fase aguda e subaguda da lesão, como disfunção e morte celular, são causados por fatores como aumento da permeabilidade celular e lesão isquêmica devido à destruição do sistema microvascular. Além disso, lesões nos vasos sanguíneos podem causar hemorragias graves, que podem expor a medula a um influxo de citocinas, como fator de necrose tumoral (TNF) e células inflamatórias, tais como macrófagos, neutrófilos e linfócitos. A subsequente formação de edema pode levar a problemas de natureza mecânica por compressão, que pode se estender por múltiplos segmentos da coluna vertebral e agravar à lesão (AHUJA et al., 2017).

As complicações mais frequentes são estabelecidas na fase intermediária e crônica. Além da diminuição ou perda da função motora e sensorial, outras deficiências importantes como dor, bexiga neurogênica, disfunção sexual, disreflexia autonômica (pressão arterial, frequência cardíaca, regulação de temperatura e disfunção neuroendócrina) afetam diferentes sistemas do organismo (BELEGU et al., 2007).

Manifestações clínicas da LM dependem do nível de lesão neurológica e da quantidade de filamentos da medula espinal remanescentes que pode resultar na perda parcial ou total da função sensório-motora abaixo do nível da lesão (AHUJA et al., 2017). A recuperação neurológica espontânea é tipicamente observada nos primeiros seis meses após a lesão, no entanto, ganhos funcionais podem ser vistos até cinco anos depois (BURNS; DITUNNO, 2001; KIRSHBLUM et al., 2004). O prognóstico da recuperação neurológica é variável e depende principalmente gravidade inicial e nível neurológico da lesão (AHUJA et al., 2017).

A maior parte dos pacientes depois da LM na fase crônica, considera a locomoção um aspecto de maior relevância (SUBBARAO, 1991) e possui grande influência sobre outros comprometimentos (RABEH; CALIRI, 2009) que refletem na atividade e participação segundo a Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF) (HAAS et al., 2016). É preciso identificar características dos pacientes que podem ser utilizados como preditivos gerais do prognóstico de recuperação, tais como: grau de espasticidade, presença de deformidades, dor neuropática, obesidade, depressão, idade avançada, úlceras por pressão, rede de apoio familiar, nível socioeconômico e dificuldade de acesso à tecnologia assistiva (MAESTRELLI; LONGO, 2014).

A determinação do nível neurológico de lesão (através da avaliação dos componentes motor e sensitivo) é outro aspecto relevante para a equipe de reabilitação, o qual pode definir o prognóstico funcional mais específico para o paciente (KAY et al., 2007). Essa classificação é geralmente realizada através da aplicação de protocolos padronizados internacionalmente para classificação da LM, como, por exemplo, as orientações fornecidas pela *International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury* (ISNCSCI) criada pela *American Spinal Injury Association* (ASIA), em 1992 (KIRSHBLUM et al., 2011). Recomenda-se que o exame ISNCSCI seja realizado no momento da admissão hospitalar assim que razoavelmente possível para servir como uma linha de base para comparação durante todo o acompanhamento (AHUJA et al., 2017).

A ASIA desenvolveu estes padrões para a classificação neurológica da LM os quais têm sido utilizados por comunidades clínicas e acadêmicas como a principal medida de desfecho neurológico em ensaios clínicos (AHUJA et al., 2017). A ISNCSCI (Figura 3) compreende três sub-escores:

- (i) ASIA *Upper ou Lower Extremities Motor Score* (respectivamente, UEMS e LEMS), que avaliam o componente motor através do grau força dos 10 músculos chaves;
- (ii) ASIA *Light touch e Pin prick* (respectivamente, LT e PP) que avaliam o componente sensitivo de toque leve e estímulo doloroso em 28 dermatômos de C2 a S4 ou S5;
- (iii) ASIA *Impairment Score* (AIS) que é usada para determinar a grau de comprometimento da LM que engloba a extensão dos filamentos remanescentes correspondentes a função sensório-motora de cada

segmento, caracterizando a lesão como completa ou motora e sensitiva incompleta (KIRSHBLUM et al., 2011).

A AIS utiliza os achados do exame neurológico para identificar os tipos de lesão dentro de cinco categorias (KIRSHBLUM et al., 2011):

- (i) **A = Lesão completa:** não existe função motora e sensitiva nos segmentos medulares abaixo da lesão, incluindo os segmentos sacrais (S4-S5);
- (ii) **B = Lesão sensitiva incompleta:** sensibilidade (total ou parcialmente) preservada com extensão através dos segmentos sacrais (S4-S5), sem função motora abaixo do nível neurológico;
- (iii) **C = Lesão motora incompleta:** função motora preservada abaixo do nível da lesão com a maior parte dos músculos-chaves abaixo do nível neurológico apresentando um grau de força muscular menor que 3;
- (iv) **D = Lesão motora incompleta:** função motora preservada abaixo do nível da lesão com a maior parte dos músculos-chaves abaixo do nível neurológico apresentando um grau de força muscular maior ou igual a 3;
- (v) **E = Função motora e sensitiva normal** (KIRSHBLUM et al., 2011).

Figura 3 – Escala de classificação da lesão medular fornecida pela *International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI)*.

The form is titled 'INTERNATIONAL STANDARDS FOR NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY (ISNCSCI)'. It includes a central diagram of a human body with key sensory points marked. The form is divided into 'RIGHT' and 'LEFT' sides, each with 'MOTOR' and 'SENSORY' sections. The 'MOTOR' section lists key muscles and their innervation levels (C2 to S1). The 'SENSORY' section lists key sensory points and their innervation levels (C2 to S1). There are also sections for 'U/L' (Upper Limb) and 'L/L' (Lower Limb) scores, and a 'NEUROLOGICAL LEVEL' section at the bottom.

Fonte: Kirshblum (2011).

Em geral, os pacientes com AIS A, independentemente do nível neurológico, têm 5% menos chance de recuperar a função de locomoção por meio da marcha após 1 ano da lesão. O prognóstico de pacientes ambulatoriais com lesões incompletas é melhor, no entanto é variável e depende do nível inicial de lesão neurológica (KAY et al., 2007).

2.3 Reabilitação: neuroplasticidade adaptativa após a lesão medular

A reabilitação é a forma mais importante de promover ganhos funcionais após a LM, e deve ser iniciada tão cedo quanto possível, com o objetivo de prevenir complicações e otimizar o processo de recuperação (MCDONALD; SADOWSKY,

2002). Com a descoberta da plasticidade neural, também descrita como neuroplasticidade – capacidade de adaptação e reorganização dinâmica do sistema nervoso central – novas perspectivas surgiram na reabilitação de pessoas com LM (MCDONALD; SADOWSKY, 2002; SADOWSKI, 2008).

Anteriormente acreditava-se que o sistema nervoso central consistia numa estrutura funcionalmente imutável e anatomicamente estática (STAHNISCH; NITSCH, 2002) por décadas e guiou as estratégias de reabilitação. Atualmente, diversos mecanismos de reorganização do sistema nervoso em nível cortical, subcortical, medular e nos nervos periféricos são conhecidos em indivíduos que sofreram LM (DING; KASTIN; PAN, 2005; KOKOTILO; ENG; CURT, 2009; NARDONE et al., 2015).

Esses mecanismos exercem um papel fundamental na reabilitação sensório-motora, sobretudo, na regeneração das fibras no local da lesão, na formação de novos circuitos neuronais e na potencialização da atividade das vias remanescentes (DING; KASTIN; PAN, 2005; NARDONE et al., 2015; RAINETEAU; SCHWAB, 2001). Nas lesões completas, a plasticidade parece preparar a medula desconectada do controle central, para uma reinervação. Enquanto que nas lesões incompletas, o processo neuroplástico resulta na recuperação de uma variada extensão de funções envolvendo o sistema sensório-motor (ONIFER; SMITH; FOUAD, 2011).

2.3.1 Marcha após a lesão medular

A locomoção é uma característica dos animais, é o processo pelo qual o animal se move de uma posição geográfica para outra. Este deslocamento inclui início, parada, alterações de velocidade e de direção e modificações para alterações de inclinações (ROSE; GAMBLE, 2006). No caso da marcha humana, esta é uma tarefa aprendida relativamente de forma prolongada com a integração de numerosas

variáveis que a natureza concedeu ao sistema musculoesquelético de forma individual para um funcionamento harmônico (ROSE; GAMBLE, 2006).

No ato da marcha há dois requisitos básicos: (1) forças contínuas de reação ao solo que apoiam o corpo e (2) movimentos periódicos dos pés de uma posição de apoio para a seguinte, na direção do movimento. Esses elementos são necessários para qualquer forma de marcha bípede, por mais que seja alterada por alguma incapacidade física. São também necessários quando são utilizados próteses e órteses (ROSE; GAMBLE, 2006). A esta função é atribuída a atividade funcional mais complexa do ser humano, contendo uma série de movimentos repetitivos dos membros inferiores que englobam períodos de apoio e de balanço (DIETZ et al., 1998).

Os músculos fornecem a força motriz para a locomoção humana. Suas estruturas anatômica, molecular e química fornecem uma fonte eficiente de potência controlada para a organização igualmente sofisticada dos circuitos nervosos centrais e periféricos, com diversos sensores e alças de *feedback* (ROSE; GAMBLE, 2006). A LM afeta a mobilidade e a eficiência muscular da marcha, com isso os pacientes desenvolvem padrões de marcha com compensações (AHUJA et al., 2017; DIETZ et al., 1998). A limitação física varia de acordo com o grau da lesão, do segmento medular e das vias nervosas e neurônios da medula envolvidos (AHUJA et al., 2017).

Além disto, a marcha depende de um sistema complexo de controle motor, os quais permitem a atividade voluntária e involuntária. Sinais motores se originam no córtex cerebral e passam pelos centros neurais profundos e pela medula espinal antes de alcançar os músculos (ROSE; GAMBLE, 2006). De forma mais detalhada, os circuitos celulares do córtex cerebral planejam primeiramente o movimento e se

comunicam com células do córtex motor primário para execução do movimento. Essas células, sob monitoração e orientação de outros grupos celulares corticais e subcorticais, geram um potencial de membrana eletroquímico, esse potencial de ação percorre os axônios motores ao longo do tronco encefálico e da medula espinal para formar uma sinapse com uma célula motora na medula espinal. Os potenciais de ação das células do corno anterior seguem ao longo de axônios do nervo periférico (neurônio motor alfa) para a placa motora e estimulam a contração muscular (ROSE; GAMBLE, 2006).

Células sensoriais especializadas fornecem informações contínuas sobre a posição das articulações e dos músculos para o cérebro e a medula espinal, onde os sinais motores podem ser modificados para produzir contrações musculares suaves e coordenadas necessárias para os movimentos complexos envolvidos na marcha (ROSE; GAMBLE, 2006).

Recuperar a marcha é uma tarefa difícil, os pacientes muitas vezes têm diminuição ou perda da força muscular necessária para manter o equilíbrio estático e dinâmico (VIEIRA et al., 2011). A deambulação pode ser dividida em quatro níveis funcionais:

1. **Deambulador comunitário:** Esses pacientes caminham em ambientes internos e externos para a maioria das atividades e podem necessitar de dispositivos auxiliares de marcha e órteses, ou ambos. Eles usam cadeira de rodas somente para longas distâncias em ambientes externos na comunidade.
2. **Deambulador domiciliar:** realizam a marcha com independência, dentro de casa, com auxílio de órteses e dispositivos auxiliares de locomoção, mas necessitam de cadeira de rodas para locomoção na comunidade. Podem

utilizar cadeira de rodas para algumas atividades em ambientes internos em casa, escola e para todas as atividades na comunidade.

3. **Deambulador não funcional:** deambulam durante o tempo da terapia em casa, na escola ou no hospital. Realizam treino em barras paralelas ou com um andador na fisioterapia, necessitando da cadeira de rodas para a locomoção durante a maioria de suas atividades.
4. **Não deambulador:** estes pacientes são limitados à cadeira de rodas, mas, usualmente, podem se transferir da cadeira para cama. Mesmo com uso de órteses, não são capazes de realizar marcha nem como forma de exercício. Podem ser beneficiados com o treino de ortostatismo.

Essa classificação, apesar de originalmente ter sido desenvolvida para classificar a marcha na mielomeningocele (HOFFER et al., 1973), foi também descrita para classificar a marcha em pacientes com LM. Outros conceitos envolvidos no nível de classificação funcional da marcha: (i) **deambulador comunitário** é aquele capaz de percorrer longas distâncias (superiores a 150 m) na comunidade com ou sem o uso de órteses, podendo ou não utilizar muletas ou bengalas, e pode também utilizar cadeira de rodas em alguma situação na comunidade (MAESTRELLI; LONGO, 2014); (ii) pacientes com lesão medular que realizam marcha comunitária e apresenta pelo menos grau 3 de força para os músculos flexores de quadril bilateral, algum controle da musculatura pélvica e, pelo menos, um dos joelhos com grau 3 de força de quadríceps (MAESTRELLI; LONGO, 2014).

2.4 Treino de marcha como abordagem terapêutica

Uma vez que a habilidade locomotora e diminuição da mobilidade são frequentemente afetados e causam forte impacto na vida de pacientes com LM, tem-

se investido na reabilitação através de tarefas específicas, como o treino de marcha (MORAWIETZ; MOFFAT, 2013). A regeneração do sistema nervoso pode acontecer através de estímulos externos repetitivos, como treino de marcha livre utilizando barras paralelas, esteira com auxílio de suporte de peso corporal parcial ou total, equipamento robóticos, além da estimulação elétrica funcional (BURNS et al., 2017).

Como aponta a literatura, a recuperação da marcha pode beneficiar o paciente com LM em vários aspectos, tais como na prevenção de deformidades e de úlceras de pressão, melhora do equilíbrio de tronco e do desempenho nas transferências, incremento cardiovascular, redução da osteoporose, assim como auxilia no treinamento vesical e intestinal devido à ação da gravidade (GANT et al., 2017).

A recuperação da marcha apresenta grande impacto na vida de pacientes com LM, pois muitas das limitações de atividade de vida diária e aspectos sociais de participação são devido à perda desta função (GANT et al., 2017). A depender no nível funcional do paciente após a LM, o treino de marcha convencional em solo pode levar ao desenvolvimento de padrões assimétricos de movimento e principalmente à dificuldade de percorrer maiores distâncias (VIEIRA et al., 2011).

Desta forma, diferentes modalidades de treinamento de marcha como o em esteira (com ou sem suspensão do peso corporal) têm sido utilizados em programas de reabilitação para pacientes com LM incompleta (HARKEMA et al., 2012; MORAWIETZ; MOFFAT, 2013). O treino de marcha realizado na esteira é uma das possibilidades que facilita a iniciação do movimento, visto que esta função é relacionada com centros superiores do sistema nervoso central e que está prejudicada após a LM (FIELD-FOTE; ROACH, 2011).

O treino em esteira com os movimentos contínuos e as repetições das passadas estimulam os circuitos neurais de controle de locomoção como respostas motoras, que é chamado de gerador de padrão central (GPC) (MINASSIAN et al., 2017). Por esta razão, as respostas sinápticas celulares dos circuitos do GPC podem ser ativadas e moduladas de forma mais adequada com o treino na esteira do que no solo (DUTRA et al., 2013).

O GPC é definido como circuito neural presente na medula espinal capaz de produzir comandos periódicos necessários para a execução de movimentos rítmicos como os da marcha, sensíveis a perturbações do ambiente externo (KUO, 2002). Estudos pioneiros que investigaram este fenômeno observaram que esta estrutura está presente em animais vertebrados como gatos pode funcionar até mesmo sem a participação do cérebro (GRILLNER; WALLEN, 1985; SHIK; SEVERIN; ORLOVSKIĬ, 1966).

Estes circuitos locais na medula espinal possuem contribuição indireta no controle motor e são capazes de coordenar padrões complexos de movimento e promover ajustes às circunstâncias variadas. São responsáveis pela sincronização temporal do movimento de cada membro com precisão e pela alternância entre flexão e extensão do membro durante a locomoção (MARDER; CAIABRESE, 1996).

Centros no tronco encefálico, como a região locomotora mesencefálica estão envolvidos na função da marcha e atuam alteração de a velocidade do movimento alterando a quantidade de aferências à medula. Reforçam a existência de padrões rítmicos básicos de movimentos coordenados independentes destes estímulos sensoriais ou de projeções descendentes de centros superiores. Desta forma, oferecendo a cada membro um próprio gerador central de padrão, capaz de gerar

alternância entre flexão e extensão do membro durante a marcha (SZÜCS et al., 2005).

A esteira, como já foi mencionada nesta revisão, facilita a iniciação do movimento e o suporte de peso atua de forma a diminuir as compensações presentes na marcha de pacientes com LM através de ajustes biomecânicos. Dentre os treinamentos de marcha, o realizado em esteira com suspensão do peso corporal em esteira elétrica (do inglês: *Body Weight-Support Treadmill Training*, BWSTT) possui destaque por permitir iniciação precoce da marcha, cadência constante e padrão de marcha simétrico (NAM et al., 2017).

Para realizar o BWSTT, faz-se necessário uma esteira elétrica, um colete abdominal e um sistema de suporte de peso corporal, que mantém o ortostatismo enquanto os membros inferiores reproduzem os movimentos da marcha com segurança (BARBEAU, 2003). O BWSTT é um sistema de suspensão que tem a função de reduzir a força resultante entre a força gravitacional e a força de suspensão, reduzindo a carga sobre o aparelho musculoesquelético, tornando assim a marcha facilitada durante o treino de marcha (BARBEAU, 2003).

Esta técnica inicialmente foi utilizada num estudo com gatos com LM incompleta, incapazes de movimentar as patas traseiras (BARBEAU, 2003). Após serem submetidos a um treino de marcha com suporte de peso, os animais apresentaram melhora significativa na capacidade de dar passos de forma rítmica (BARBEAU, 2003). Os resultados obtidos foram atribuídos à capacidade do suporte de peso corporal de ativar circuitos neurais na medula responsáveis pela marcha por meio do movimento contínuo e da repetição das passadas (BARBEAU, 2003).

Já foi demonstrado que o BWSTT mostrou ser eficaz na recuperação motora em indivíduos com LM (ALEXEEVA et al., 2011; HARKEMA et al., 2012; HICKS et al., 2005). Estudos que estão sendo desenvolvidos apontam que o BWSTT, além de promover neuroplasticidade (LAM; NOONAN; ENG, 2008), beneficia a: capacidade aeróbica (BHAMBHANI, 2002), densidade mineral óssea (DE CARVALHO et al., 2006), força dos membros inferiores (HICKS et al., 2005) e modulação da atividade reflexa segmentar (PHADKE et al., 2009). Outros estudos realizados recentemente utilizando suporte de peso parcial e treinamento motor, mostraram uma melhora na capacidade de locomoção no solo em pacientes na fase subaguda e crônica (ALEXEEVA et al., 2011).

2.4.3 Outras abordagens terapêuticas voltadas para pacientes com lesão medular

Tradicionalmente, os objetivos do programa de reabilitação motora de pacientes com LM visa: manutenção a preservação da amplitude de movimento das articulações, fortalecimento muscular, treino de marcha convencional e paralelamente à prescrição de dispositivos de assistência apropriados para a compensação dos déficits motores (FIELD-FOTE, 2000). No entanto, intervenções convencionais, como estas, muitas vezes não são suficientes para melhorias significantes na função locomotora (FIELD-FOTE, 2000).

As diversas mudanças plásticas em diferentes níveis dos circuitos neurais do sistema nervoso que correm após a LM, não são apenas a nível da própria medula espinal, também alteram as estruturas de ordem superior (NARDONE et al., 2015). Assim, outras abordagens terapêuticas que também promovam neuroplasticidade apresentam-se como estratégias coadjuvantes das terapias convencionais para o futuro da reabilitação da marcha em pacientes com LM.

Dentre as abordagens, as estimulações cerebrais não invasivas (do inglês, *non-invasive brain stimulation*: NIBS), podem atuar sinergicamente às terapias convencionais, permitindo potencialização dos efeitos na reabilitação neurológica. Visto que, as estimulações de áreas corticais motoras já são utilizadas para aumentar o efeito de prática de aprendizagem motora em adultos saudáveis (REIS et al., 2009).

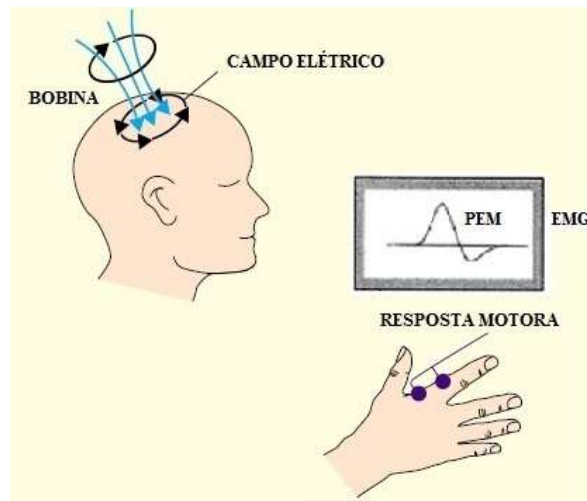
2.5 NIBS como abordagem terapêutica:

As NIBS são indolores e seguras (NITSCHKE et al., 2008; ROSSI et al., 2012), embasadas no potencial de modular a excitabilidade do sistema nervoso central e induzir plasticidade (BOROS et al., 2008; LEFAUCHEUR et al., 2014). Estas ferramentas têm sido amplamente utilizadas como terapias alternativas na reabilitação da LM incompleta, visto que a resposta corticoespinal apesar de diminuída ainda seja existente (PH; BLAZAK, 2016). Dentre estas técnicas, destacam-se a estimulação transcraniana por corrente contínua (do inglês, *transcranial direct continuous stimulation*) e a estimulação magnética transcraniana repetitiva (do inglês: *repetitive transcranial magnetic stimulation*: rTMS) que estão sendo empregadas isoladamente ou associadas a treinos específicos (RAITHATHA et al., 2016; TAZOE; PEREZ, 2015).

2.5.1 Histórico da rTMS

A estimulação magnética transcraniana (do inglês: *transcranial magnetic stimulation*: TMS) foi proposta pela primeira vez como uma ferramenta potencial de estimulação cerebral por Barker e seus colegas em 1985, os quais demonstraram que um único pulso aplicado sobre o córtex motor primário (M1) é capaz de induzir respostas musculares captadas por eletromiografia de superfície através dos princípios do eletromagnetismo (Figura 4) (BARKER; JALINOUS; FREESTON, 1985).

Figura 4 Desenho esquemático da estimulação magnética transcraniana sobre o córtex motor primário.



Adaptado de: Kobayashi & Pascual-Leone (2003).

Estas respostas são baseadas em princípios de indução magnética descobertos por Faraday na primeira metade do século XIX (BARKER; JALINOUS; FREESTON, 1985): uma corrente elétrica de alta intensidade é passada por um laço de fio condutor dentro de uma caixa protegida através de uma bobina que pode ser aplicada sobre qualquer área do escalo. Tal corrente gera um poderoso campo magnético que penetra no escalo e é capaz de induzir uma corrente elétrica em tecidos excitáveis. Aplicada a áreas corticais, a corrente induzida despolariza conjuntos de neurônios localizados abaixo da bobina e é capaz de gerar efeitos neurofisiológicos e/ou comportamentais, dependendo de suas funções contribuintes.

Como já discutido, quando os pulsos únicos da TMS são aplicados de forma única no córtex motor primário (M1), os pulsos de TMS podem ativar o trato corticoespinal e os circuitos associados, induzindo contrações musculares cuja representação é alvo da estimulação (AMASSIAN; CRACCO, 1987; BARKER;

JALINOUS; FREESTON, 1985; MACCABEE et al., 1990). Em adição, quando aplicada sobre o córtex visual primário (V1), a TMS pode induzir percepções visuais, os chamados fosfenos, em locais específicos do campo visual (FRIED et al., 2011). A técnica consiste na aplicação de estímulos magnéticos a intervalos regulares e é capaz de dificultar ou facilitar as funções das estruturas do sistema nervoso. Os efeitos da técnica estão relacionados com alguns parâmetros da estimulação, como a área alvo, intensidade e frequência utilizada (MÜLLER et al., 2013). Existem diferentes modalidades de TMS, porém duas se destacam: TMS-p (pulso único) e a rTMS (pulso repetitivo), utilizadas para avaliação e para modulação, respectivamente.

O tratamento de várias doenças neurológicas que afetam a excitabilidade corticoespinal já foram alvo desta ferramenta neuromodulatória (VALERO-CABRÉ et al., 2017). Ela pode ter uma influência facilitadora ou perturbadora na atividade neural, as quais podem ser utilizadas como estratégias voltadas para a modulação ou reversão da reorganização sensório-motora com alto potencial terapêutico (VALERO-CABRÉ et al., 2017).

2.5.2 Princípios e mecanismo de ação da rTMS como ferramenta terapêutica

Os regimes de rTMS estão sendo cada vez mais usados em aplicações terapêuticas em neurologia e reabilitação, para: (1) Engajar-se em mecanismos de plasticidade de danos cerebrais focais ou generalizados capazes de conduzir o remapeamento de funções perdidas em regiões poupadas de lesões; processos compensatórios, e (2) Entregar ou restaurar níveis adequados de excitabilidade, processos locais de codificação e padrões de conectividade funcional, que se revelam adaptativos para a recuperação da função (VALERO-CABRÉ et al., 2017).

A rTMS é capaz de modular a atividade elétrica cortical e promover neuroplasticidade (VALERO-CABRÉ et al., 2017) com efeitos adversos mínimos (WASSERMANN, 1998). Os efeitos desta técnica são dependentes dos parâmetros empregados, como: frequência em que são liberados os pulsos e área cortical de interesse (GROPPA et al., 2012; ROSSINI et al., 2015). Assim, quando frequências mais altas são empregadas (em geral ≥ 5 Hz), a rTMS é denominada de alta frequência e promove a facilitação temporária da atividade cerebral, e quando frequências menores (≤ 1 Hz) são utilizadas, rTMS de baixa frequência, o efeito oposto é obtido (DU et al., 2018).

Os efeitos da rTMS atuam na atividade dos receptores de N-metil D-Aspartato (NMDA), desta forma, podem direcionar os mecanismos neuroplásticos baseados em dois importantes mecanismos de ação: o potencial de longa duração (LTP, do inglês *long-term potentiation*) e a depressão de longa duração (LTD, do inglês *long-term depression*) (VALERO-CABRÉ et al., 2017). O LTP é capaz de promover um aumento da excitabilidade da transmissão sináptica, enquanto o LTD, é o processo oposto e diminui a excitabilidade da transmissão sináptica.

Estes mecanismos dependem da liberação de glutamato e da concentração de cálcio no meio intracelular. O glutamato é liberado e se liga aos receptores de AMPA (alfa-Amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol Propiônico) e NMDA, incorporados na membrana pós-sináptica. No LTP ocorre aumento da concentração de cálcio na membrana pós-sináptica e ativação das proteínas quinases, resultando em aumento da eficácia das conexões através de uma maior ativação da quantidade de receptores AMPA. Já na LTD se observa uma menor concentração de cálcio e a ativação das fosfatases, resultando em uma diminuição da eficácia (SADOWSKI, 2008). Diante destas características, a rTMS se apresenta como uma ferramenta potencial para a

recuperação sensório-motora de indivíduos com sequelas neurológicas, como a LM (TAZOE; PEREZ, 2015).

2.5.3 Evidências científicas da rTMS na reabilitação neurológica após a lesão medular

A diminuição ou perda da integridade do trato corticoespinal causa alterações na comunicação dos centros neurais a níveis superiores e periféricos estabelecida pelas vias ascendentes e descendentes, que por sua vez, participa diretamente das etapas do controle motor na modulação dos reflexos. Consequentemente, estabelece dificuldades funcionais aos pacientes com LM, como a perda da marcha (KUMRU et al., 2013).

Neste contexto, o número de publicações de artigos que utiliza a rTMS como ferramenta neuromodulatória na reabilitação de pacientes após a LM tem crescido (BELCI et al., 2004; BENITO et al., 2012; GOMES-OSMAN; FIELD-FOTE, 2015; MARDER; CAIABRESE, 1996). No que diz respeito à recuperação da função motora de membros inferiores, Benito e colaboradores relataram melhora significativa na força motora de membros inferiores em 10 pacientes com LM incompleta com o protocolo de rTMS de alta frequência (20 Hz, 90% LMR, 1.600 pulsos), com uma bobina de duplo cone sobre o vértex por 15 dias combinada com treino de marcha em o solo. No entanto não foi observada diferença significativa para independência da marcha, que repercutiria na recuperação funcional para os pacientes (BENITO et al., 2012).

Em outro estudo, Kumru e colaboradores aplicaram rTMS em 20 Hz por 20 dias antes do treino de marcha com Lokomat® em 15 pacientes com LM incompleta e relataram melhora na força motora dos membros inferiores; essa melhora foi

significativamente maior para o grupo que recebeu rTMS real do que o grupo rTMS *sham*. Neste mesmo estudo, houve melhora da marcha (10MWT) em 71,4% dos pacientes após rTMS real e em 40% dos pacientes após rTMS *sham*, mas não houve diferença significativa entre os grupos (KUMRU et al., 2016).

Além da recuperação funcional, a espasticidade é uma das condições mais incapacitantes das lesões que acometem o motoneurônio superior. Geralmente é definida como um aumento dependente da velocidade do tônus muscular e se apresenta com reflexos tendíneos exagerados, clônus e espasmos, que resultam no aumento da excitabilidade do reflexo de estiramento (ELBASIOUNY et al., 2010). O estudo de Kumru e colaboradores investigou os efeitos do protocolo de rTMS sobre a espasticidade como desfecho primário (KUMRU et al., 2010). Outros dois estudos examinaram a espasticidade juntamente com escores motores e independência na marcha (BENITO et al., 2012; KUMRU et al., 2016).

Após o uso da rTMS de alta frequência (20 Hz) durante 5 dias em 14 pacientes com LM incompleta, Kumru e colaboradores relataram melhora significativa na espasticidade (MAS, SCI-SET e SCAT); entretanto, estudos neurofisiológicos não mostraram alterações significativas. A melhora na espasticidade foi mantida por 1 semana, conforme medido pelo SCI-SET (KUMRU et al., 2010). No estudo de Benito e colaboradores, os 10 pacientes que receberam a rTMS de alta frequência durante 3 semanas também apresentou melhora na espasticidade em membros inferiores através da Modified Ashworth Scale (MAS) (BENITO et al., 2012).

Até o presente momento como discutido acima, as evidências são provenientes de estudos que associam diferentes modalidades de treino de marcha com a rTMS em pacientes após a LM em fases distintas de tempo de lesão com resultados

heterogêneos. A tabela 1, mostra de forma sintetizada estudos que utilizaram a rTMS associado ou não a fisioterapia convencional / modalidades de treinos de marcha com desfechos voltados para membros inferiores em pacientes com lesão medular incompleta.

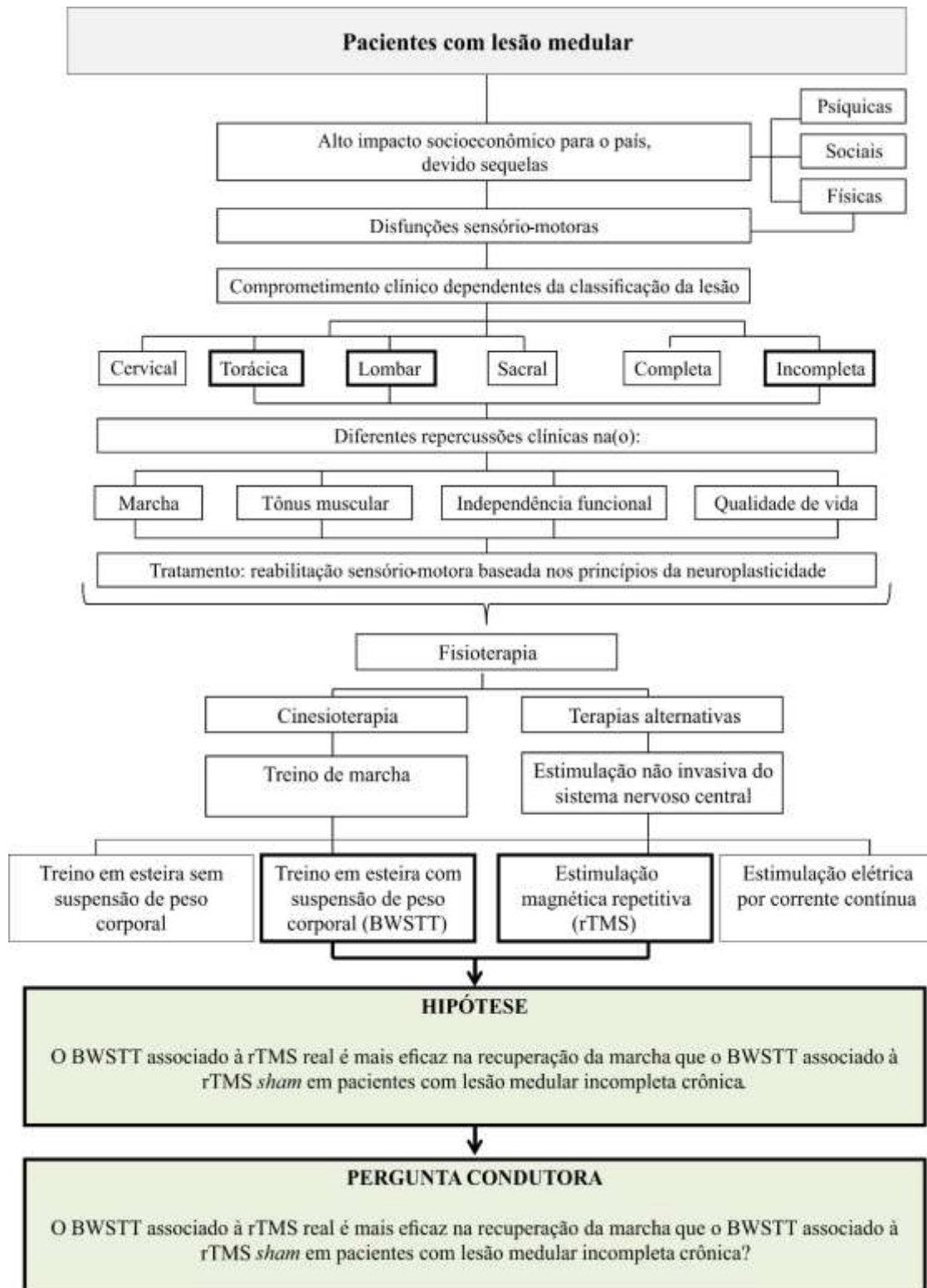
	Autor (ano)	Características do estudo	N	Idade (anos)	Tempo de lesão (anos)	AIS	Área de estimulação da rTMS	Frequência/ Intensidade da rTMS	Medidas de Desfechos
Função motora e independência na marcha	Benito et al. (2012)	Experimental Controle (sham)	20	18-60	0,4-1	D	Leg M1	20 Hz / 90% do LMR	LEMS, MAS, TUG, 10MWT e WISCI II
	Kumru et al. (2016)	Experimental Controle (sham)	34	19-69	1-6 (meses)	C, D	Leg M1	20 Hz / 90% do LMR	MAS, UEMS, LEMS, WISCI II e 10MWT
	Calabro et al. (2017)	Estudo de caso	1	31	1,5	C	Cz	10 Hz / 90% do LMR	AIS, LEMS e PEM
	Alexeeva and Calancia (2016)	Estudo de caso	3	26-52	0,75-3	B, C, D	Vertex	QuadroPulse TMS / 80- 90% do LMR	2-minute treadmill walking, TUG, EMG, PEM, onda H/F
Espasticidade	Nardone et al. (2014)	Crossover (sham- controlled)	9	28-68	4-17	C, D	Vertex	20 Hz / 90% do LMR	MAS, SCI-SET e inibição recíproca.
	Kumru et al. (2010)	Experimental Controle (sham)	15	15-68	0,17- 1,5	C, D	Leg M1	20 Hz / 90% do LMR	MAS, SCAT, SCI-SET, VAS e reflexo de retirada

Tabela 1 – Protocolos dos estudos que aplicaram rTMS com desfechos motores para membros inferiores em pacientes com lesão medular. LEMS: *lower extremities motor scale*; MAS: *modified Ashworth scale*; TUG: *timed up and go test*; 10MWT: *10 meters walk test*; WISCI II: *walking index for spinal cord injury II*; UEMS: *upper extremities motor scale*; ASIA: *American spinal injury association*; AIS: *ASIA impairment scale*; PEM: *potencial evocado motor*; EMG: *eletromiografia*; SCI-SET: *spinal cord injury spasticity evaluation tool*; SCAT: *spinal cord injury assessment tool for espasticity*; VAS: *visual analogic scale*.

No presente cenário, faz-se necessária a investigação da temática que aponta para a seguinte pergunta condutora: O BWSTT associado à rTMS real é mais eficaz na recuperação da marcha que o BWSTT associado à rTMS *sham* em pacientes com lesão medular incompleta crônica?

3. MODELO TEÓRICO

Figura 5 – Modelo teórico.



Fonte: o autor.

4. JUSTIFICATIVA

A lesão medular é uma doença de elevada incidência no mundo e causadora de grande impacto na funcionalidade e qualidade de vida dos indivíduos acometidos, a partir disso, é muito importante buscar estratégias terapêuticas para a recuperação da marcha destes pacientes. Visto que a lesão incompleta do canal medular além de interferir na eficácia sináptica, também promove disfunção do sistema nervoso central (SNC), têm-se investido na utilização de técnicas capazes de promover o neuroplástico na reabilitação. Recentemente, estudos em outras populações neurológicas têm demonstrado que a combinação das técnicas de estimulação do SNC com as terapias que utilizem tarefas específicas pode potencializar os efeitos terapêuticos.

Dentre as abordagens terapêuticas, o treino de marcha em esteira com suspensão de peso corporal e as estimulações não invasivas do SNC têm sido largamente estudadas. No entanto, até o presente momento, nenhum estudo buscou compreender os efeitos benéficos da associação destas duas abordagens terapêuticas na recuperação da marcha em pacientes com lesão medular incompleta na fase crônica. Diante do exposto, o objetivo desta pesquisa foi investigar os efeitos sobre a recuperação da marcha resultante da associação da estimulação magnética transcraniana repetitiva ao treino de marcha em esteira com suspensão de peso corporal em pacientes com lesão medular incompleta crônica.

5. PERGUNTA CONDUTORA

O BWSTT combinado à rTMS real é superior em relação à eficácia na recuperação da marcha quando comparado ao BWSTT associado à rTMS *sham* em pacientes com lesão medular incompleta crônica?

6. HIPÓTESE

O BWSTT combinado à rTMS real é mais eficaz na recuperação da marcha que o BWSTT associado à rTMS *sham* em pacientes com lesão medular incompleta crônica.

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo geral

Verificar a eficácia do BWSTT associado à rTMS na recuperação da marcha de pacientes com lesão medular incompleta crônica.

7.2 Objetivos específicos

Em pacientes com lesão medular incompleta crônica:

- i. Comparar a eficácia do BWSTT combinado à rTMS real com o BWSTT combinado à rTMS *sham* no que diz respeito a:
 - aumentar a independência da marcha;
 - recuperar a função sensório-motora;
 - recuperar a independência funcional;
 - diminuir a espasticidade;
 - melhorar a qualidade de vida;
 - percepção de melhora do paciente após a intervenção
- ii. Investigar a curto e longo prazo os efeitos do BWSTT associado à rTMS real com o BWSTT combinado à rTMS *sham*;
- iii. Observar os efeitos adversos causados pela associação BWSTT com a rTMS;
- iv. Descrever e comparar os dados demográficos (idade, gênero, dominância manual), características da doença (classificação, etiologia e tempo da lesão) e medidas de controle avaliadas a cada sessão (percentual de suporte de peso, pressão arterial, percepção de esforço ao exercício, frequência cardíaca) dos grupos.

8. MÉTODOS

8.1 Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, controlado e duplo-cego.

8.2 Local e período dos estudos

Os estudos foram realizados no Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). A duração do estudo foi de novembro de 2017 a janeiro de 2019.

8.3 Aspectos éticos

Os procedimentos experimentais dos estudos foram elaborados respeitando as diretrizes da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e serão conduzidos respeitando a Declaração de Helsinki de 1964. A pesquisa foi aprovada (CAE: 70875117.7.0000.5208 e parecer: 2.208.656 ANEXO A) pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) e registrado no www.clinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov ID: NCT03394560 – ANEXO B). Antes de iniciar os experimentos, os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A)

Antes de assinar o TCLE, todos os indivíduos foram esclarecidos acerca dos objetivos e procedimentos experimentais, assim como dos riscos e benefícios da sua participação. Também foram instruídos que a qualquer momento durante a realização do estudo poderiam retirar-se do mesmo, sem nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição que apoiou este estudo.

8.4 População / Amostra do estudo:

8.4.1 Amostragem

A população do estudo foi composta por pacientes diagnosticados com lesão medular incompleta crônica. Os pacientes foram convidados a participar do estudo a partir da divulgação da pesquisa por meio de mídia impressa e digital nos hospitais da região metropolitana do Recife. Os pacientes interessados contataram a nossa equipe por ligações telefônicas ou por e-mail, os possíveis pacientes elegíveis agendarão uma triagem presencial composta por exame físico. A partir disto, foram selecionados participantes por meio de amostragem não probabilística que obedecem aos critérios de elegibilidade do referido estudo.

8.4.2 Tamanho da amostra do ensaio clínico

Um estudo piloto com 10 pacientes foi realizado como parâmetro para determinação do tamanho da amostra. Para este, foi utilizado o software GPower, versão 3.1.3 para Windows (Franz Faul, Universität Kiel, Germany), considerando um poder estatístico (β) de 80% e um nível de significância (α) de 5%. Para isso, foram utilizados os resultados da escala de avaliação ***Walking Index Spinal Cord Injury II*** (WISCI-II), medida do desfecho primário do presente estudo. O teste de Mann-Whitney apontou que para comparação dos dois grupos, BWSTT/rTMS real ($18 \pm 2,0$) e BWSTT/rTMS sham ($11 \pm 5,0$), seria necessária uma amostra de 6 voluntários por grupo, 12 participantes no total. Considerando 20% de perdas, o número amostral final seria de 16 pacientes.

8.4.3 Critérios de elegibilidade

▪ Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes: (i) com diagnóstico clínico de lesão medular incompleta tóraco-lombar, fornecido por neurologista (abaixo do nível T1); (ii) na fase crônica de recuperação (tempo de lesão > 8 meses); (iii) com idade entre 18-55 anos sem distinção de sexo; (iv) com grau de comprometimento sensório-motor C ou D segundo a escala *ASIA Impairment Scale (AIS)* da *American Spinal Cord Injury Association*, avaliado no exame físico da triagem presencial; (v) que não fosse deambulador comunitário (HOFFER et al., 1973), mas que também não possuísse déficit severo para deambulação independente e (vi) que fosse capaz de permanecer em ortostatismo por 30 segundos sem assistência (COVARRUBIAS-ESCUDERO et al., 2017a) ou que conseguisse sustentar-se na posição ortostática com a suspensão máxima de 60% do peso corporal.

▪ Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes: (i) com patologias neurológicas e/ou ortopédicas que tivessem repercussão sobre a marcha e os desfechos avaliados; (ii) que apresentasse contraindicação para rTMS (ROSSI et al., 2012) e (vi) com disfunção cardíaca, angina ou distúrbios hemodinâmicos.

8.5 Critérios para descontinuação o estudo

Os participantes que (i) relataram algum desconforto durante a intervenção; (ii) alteraram a medicação durante a execução do estudo; (iii) desistiram de participar do estudo durante coleta de dados e (iv) não compareceram no máximo duas vezes nas datas agendadas para as sessões experimentais foram excluídos do estudo.

8.6 Coleta de dados

8.6.1 Triagem presencial

Os possíveis pacientes elegíveis contatados por ligação telefônica ou por e-mail foram convidados a participar de uma triagem presencial composta pela coleta dos dados demográficos, características da LM e exame físico baseada nos critérios de elegibilidade do referido estudo. Os pacientes elegíveis concederam a autorização para participação no estudo através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

8.6.2 Randomização e sigilo de alocação do ensaio clínico

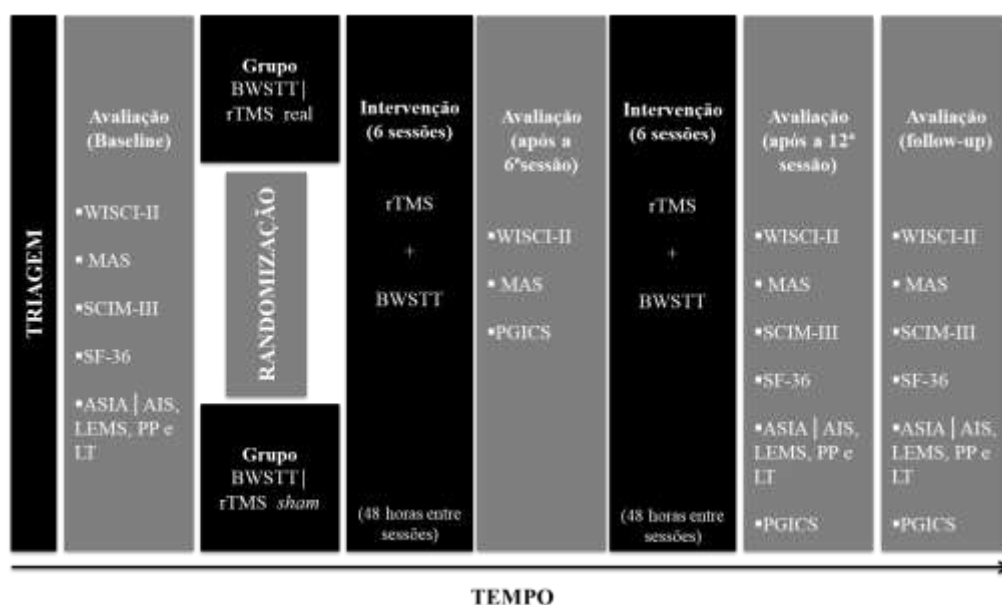
Os pacientes foram randomizados e alocados em dois grupos de mesmo tamanho:

- (i) Grupo BWSTT/rTMS real;
- (ii) Grupo BWSTT/rTMS *sham*.

Para randomização, foi utilizada duas tabelas randômicas geradas pelo site www.randomization.com que determinou o grupo de alocação dos pacientes. Cada uma das tabelas representa diferentes estratos, nos quais os pacientes foram alocados de acordo com o tempo da LM: (i) Estrato 1- ≤ 7 anos e (ii) Estrato 2- > 7 anos, para garantir que pacientes com diferentes tempos de lesão fossem distribuídos igualmente nos grupos. Os grupos de tratamento foram codificados e a alocação foi transferida para envelopes opacos numerados aos pacientes selecionados para o estudo. Os envelopes foram encaminhados ao pesquisador 1, responsável pela aplicação da rTMS, mantendo o pesquisador 2 (responsável pelo acompanhamento do treino de marcha e avaliações) mascarado quanto ao tipo de estimulação que o paciente foi submetido.

Ambos os grupos do ensaio clínico (BWSTT/rTMS real e BWSTT/rTMS *sham*) foram submetidos a 12 sessões, três vezes por semana, com intervalo de 48 horas entre as sessões (totalizando 1 mês de intervenção). Todo o protocolo utilizado no estudo de caso foi baseado no grupo BWSTT/rTMS real. A Figura 6 esquematiza o desenho do presente estudo.

Figura 6. Desenho do estudo.



rTMS: estimulação magnética transcraniana repetitiva; BWSTT: treino de marcha em esteira com suspensão de peso corporal; *Baseline*: avaliação antes da primeira sessão de intervenção; *follow-up*: avaliação realizada 1 mês após o término das 12 sessões da intervenção. **Fonte:** a autora.

8.6.3 Avaliação clínica

A avaliação clínica aconteceu em quatro momentos: (i) antes da primeira sessão de intervenção (*baseline*); (ii) após a 6ª sessão; (iii) após a 12ª sessão e (iv) um mês após o término das sessões de intervenção (*follow-up*).

– **Desfecho primário:**

i. **Marcha:** a marcha foi avaliada no *baseline*, após a 6ª e 12ª sessões e no *follow-up* por meio da segunda edição do *Walking Index for Spinal Cord Injury II* (WISCI-II) – Índice para Marcha para Pacientes com Lesão Medular (ANEXO C). WISCI-II é uma escala que quantifica melhoria na deambulação de pacientes com LM, por meio da quantidade de assistência física externa, órteses ou dispositivos auxiliares de marcha necessários para caminhar 10 metros. A WISCI-II é uma escala amplamente validada internacionalmente (DITUNNO et al., 2000), elaborada para identificar melhora na habilidade de realizar a marcha em indivíduos com LM sob condições ambientais padronizadas (MARINO et al., 2010). A WISCI-II é considerada padrão-ouro para avaliação da marcha de pacientes com LM inseridos em ensaios clínicos (ALEXANDER et al., 2009). A quantificação dos resultados desta ferramenta de avaliação é atribuída à pontuação de 0 a 20, nos quais: Nível 0: “o paciente não pode ficar de pé e/ou participar da caminhada” até o Nível 20: “deambular sem órtese, dispositivos auxiliares de marcha e assistência física externa”. Desta forma, quanto maior o nível de classificação da WISC II, maior a independência na marcha.

– **Desfechos secundários:**

ii. **Função sensório-motora:** a avaliação foi realizada no *baseline*, após a 12ª sessão e no *follow-up* por meio da *ASIA Impairment Scale* (AIS). Esta medida de avaliação faz parte das orientações fornecidas pela *International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury* (ISNCSCI) criada pela *American Spinal Injury Association* (ANEXO A). A AIS é o padrão ouro para a classificação da LM e é utilizada mundialmente (KIRSHBLUM et al., 2011; VAN MIDDENDORP et al., 2011). De acordo com a preservação sensório-motora, a AIS categoriza ordinalmente a lesão desde a LM completa (AIS=A) até o grau normal (AIS=E) passando por 3 graus (B, C, D).

O resultado da AIS é obtido a partir da avaliação e interpretação dos componentes da função motora e sensitiva separadamente seguindo os passos descritos nos manuais padronizados pela ISNCSCI (KIRSHBLUM et al., 2011), as quais também são medidas de desfecho secundário.

- **Função motora:** foi calculado o escore motor de membros inferiores (*Lower Extremities Motor Scale* - LEMS). O LEMS é composto pela soma do grau de força dos cinco músculos chaves dos membros inferiores (flexores do quadril, extensores do joelho, extensores longo do hálux, dorsiflexores e flexores plantares) da ASIA. O escore de cada músculo pode variar de “0” a “5” de acordo com a escala manual para avaliação da força muscular, e o escore total da LEMS pode variar de “0 a 50”, para isso, deve-se somar o escore dos cinco músculos de cada membro inferior (SHIN et al., 2011).
- **Função sensitiva:** esta avaliação foi realizada através de estímulos ofertados nos dermatômos padronizados pelo manual da ASIA por meio da utilização de alfinete

e pincel. Os componentes sensitivos avaliados foram os “*light touch* (LT)” e “*pin prick* (PP)”, para investigação dos respectivos, “tato leve” e “dor”. A pontuação de cada dermatomo componente varia de “0 a 2”: 0 = sensibilidade ausente, 1 = sensibilidade alterada e 2 = sensibilidade preservada. O LT e o PP total de cada hemicorpo pode variar de “0 a 52” (KIRSHBLUM et al., 2011).

i. **Independência Funcional:** foi realizada no *baseline*, após a 12^a sessão e no *follow-up* por meio da terceira edição da *Spinal Cord Independence Measure (Self-Reported)* III (SCIM-III) – Medida de Independência Funcional (ANEXO D). A escala é traduzida e adaptada culturalmente para o Brasil (ILHA et al., 2016), avalia a capacidade de desempenhar tarefas cotidianas diárias inerentes aos pacientes com LM e detecta melhoras em relação a sua funcionalidade (RIBERTO et al., 2014). As atividades de vida diária correlacionam-se com os níveis de funcionalidade relacionados a atividade e participação da Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF) (HAAS et al., 2016). A SCIM-III é uma escala de 0 a 100 pontos que se divide em três grandes domínios: (i) auto-cuidado (alimentação, banho, vestir-se e asseio), (ii) respiração e controle dos esfíncteres e (iii) mobilidade (transferências, locomoção dentro e fora de casa). Pontuações mais elevadas da SCIM III refletem níveis mais altos de independência.

ii. **Espasticidade:** foi avaliada no *baseline*, após a 6^a e 12^a sessões e e no *follow-up* nos músculos flexores e extensores do quadril, flexores e extensores do joelho, dorsiflexores e flexores plantares do membro inferior mais afetado através da *Modified Ashworth Scale* (MAS) proposta por Bohannon e Smith (BOHANNON; SMITH, 1987) (ANEXO B). O membro mais afetado foi determinado como aquele que apresentasse maior nível de espasticidade no *baseline*. A escala é uma medida clínica para avaliação do tônus ao movimento passivo com velocidade dependente e

apresenta boa validade e reprodutibilidade (ANSARI et al., 2009). O instrumento categoriza a espasticidade em seis diferentes graus, variando desde “0” (tônus muscular normal) até “4” (articulação rígida em flexão ou extensão). A visualização da variação dos graus da espasticidade foi vista através da categorização dos resultados numa variável dicotômica: músculos que alcançaram ou não a mínima diferença clinicamente importante (MDCI) de pelo menos um grau na escala (LANG et al., 2008).

iii. **Qualidade de vida:** foi realizada no *baseline*, após a 12ª sessão e no *follow-up*, por meio da versão validada para o Brasil do questionário *Short-Form Health Survey* (SF-36) (CICONELLI et al., 1999) e validado para esta população de pacientes (PARIMBELLI et al., 2017) (ANEXO E). O SF-36 é um questionário multidimensional formado por 36 itens, englobados em oito escalas ou componentes: i. Capacidade funcional (10 itens), ii. Limitação por aspectos físicos (4 itens), iii. Dor (2 itens), iv. Estado geral de saúde (5 itens) v. Vitalidade (4 itens) vi. Aspectos sociais (2 itens), vii. Limitação por aspectos emocionais (3 itens), viii. Saúde mental (5 itens) e mais uma questão de avaliação comparativa entre as condições de saúde atual e um ano atrás. O SF-36 também pode ser utilizado através da interpretação dos resultados baseados em pontuações resumidas, num escore do físico (do inglês *Physical Component Summary*, PCS) que engloba os componentes i,ii,iii,iv da SF-36 e do mental (*Mental Component Summary*, MCS), que engloba os demais componentes. No presente estudo apenas o PCS foi considerado na análise dos resultados. Para cada componente, o escore total varia de “0 a 100”, no qual o zero corresponde ao pior estado geral de saúde e 100 o melhor estado geral de saúde.

iv. **Percepção de mudança:** a percepção quanto às limitações de atividades, sintomas, emoções e qualidade de vida em relação à saúde após o tratamento foi avaliada após a 6^a e 12^a sessões e no *follow-up* a partir do questionário respondido pelo próprio paciente: *Patient Global Impression of Change Scale* (PGICS). (DOMINGUES; CRUZ, 2011). A PGICS é uma medida unidimensional na qual os indivíduos classificam a sua melhoria associada à intervenção numa escala de 7 itens que varia entre “1 = sem alterações” e “7 = muito melhor. Esta escala já é validada no Brasil e tem sido utilizada em ensaios clínicos prévios com pacientes com lesão medular (STAMPACCHIA et al., 2016).

A tabela 2 esquematiza de forma sintetizada os desfechos com as respectivas medidas de mensuração e unidades.

Desfechos	Medidas de mensuração (Variáveis dependentes)	Unidade de medida
<i>Primário</i>		
Independência na marcha	WISCI II	Escore obtido (0-20)
<i>Secundário</i>		
Função sensório-motora	- Motora LEMS=LER+LEL	Escore obtido (0-50)
	- Sensório LT=LTR+LTL	Escore obtido (0-112)
	PP=PPR+PPL	Escore obtido (0-112)
Espasticidade	MAS	Categórica dicotômica (alcançou ou não a MCID)
Independência funcional	SCIM III	
	▪ Autocuidado	Escore obtido (0-20)
	▪ Controle de esfíncteres	Escore obtido (0-40)
	▪ Mobilidade	Escore obtido (0-40)
Qualidade de vida	SF-36 short form	Escore obtido (0-100)
	▪ PCS	
	- Capacidade funcional	
	- Limitação por aspectos físicos	
	- Dor	
	- Estado geral de saúde	
Percepção de melhora	PGICS	Escore obtido (0-7)

Tabela 2 – Desenho esquemático dispondo os diferentes desfechos, suas respectivas medidas de mensuração e as unidades de medida. Fonte: própria. Legenda: WISCI II, *Walking Index for Spinal Cord Injury II*; LEMS, *Lower Extremities Motor Scale* = LER,

Lower Extremities Right + LEL, Lower Extremities Left; LT, Ligth Touch=LTR, Ligth Touch Right + LTL, Ligth Touch Left; PP, Pin Prick = PPR, Pin Prick Right + PPL, Pin Prick Left; EMA, Modified Ashworth Scale; MCID, Mínima diferença clinicamente importante; SCIM III, Spinal Cord Injury Measure III; SF-36, Short-Form Health Survey; PCS e MCS (Physical e Mental Component Summary); PGICS, Patient Global Impression of Change Scale.

8.6.4 Procedimentos da intervenção

De modo a permitir o controle de variáveis de confundimento que poderiam ter interferido na interpretação dos resultados, antes de cada sessão, os pacientes foram indagados a respeito da ingestão de alimentos contendo cafeína (quantidade, frequência e tipo de alimentos) durante as últimas 24 horas antes da sessão, medicação em uso (tipo de medicamento e dosagem), quantidade de horas de sono na noite anterior a sessão, nível de fadiga, atenção e motivação para sessão.

Após ser feito o controle das variáveis de confundimento, o pesquisador 1 aplicou a rTMS no escalpe do paciente (de forma a garantir o cegamento do pesquisador 2).

▪ Estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS)

Aplicada através de uma bobina refrigerada em forma de oito conectada a um estimulador (MagStim Rapid² magnetic stimulator/UK). Inicialmente a bobina foi posicionada sobre a área motora de C3 (segundo o sistema internacional de marcação 10-20) (KLEM et al., 1999) que corresponde à área cortical de representação motora do membro superior direito. Posteriormente, foi determinado o *hotspot*, o qual é definido como área de representação cortical do músculo alvo, onde são observadas as maiores amplitudes de potencial evocado motor (GROPPA et al., 2012). Foi determinado o *hotspot* do músculo primeiro interósseo dorsal direito através de pulsos

únicos de TMS administrados no escalpe dos pacientes. Após a determinação do *hotspot*, foi realizado o limiar motor de repouso (LMR), considerado a menor saída do estimulador suficiente para promover um potencial evocado motor visual em pelo menos cinco de dez tentativas (GROPPIA et al., 2012). O LMR foi determinado em cada sessão. A bobina foi posicionada manualmente sobre a área motora de CZ (área cortical de representação motora dos membros inferiores), segundo o sistema internacional de marcação 10-20 (Figura 7).

Para a rTMS, foram utilizados os parâmetros similares baseados em protocolos já utilizados em estudo prévio para recuperação motora de pacientes com LM (BENITO et al., 2012).

- Grupo BWSTT/ rTMS real: 45 trens de 4 segundos numa frequência de 10Hz (40 pulsos/trem) e intensidade de 90%LMR, com um intervalo entre os trens de 28s, perfazendo um total de 1800 pulsos (totalizando aproximadamente 24 minutos de rTMS).

- *Grupo BWSTT/rTMS sham*: para garantir o cegamento do paciente, quanto ao tipo de estimulação, o estimulador posicionado atrás do paciente foi desligado imediatamente após a determinação do LMR, no entanto, a bobina permaneceu posicionada sobre o escalpe dos pacientes. Um computador equipado com alto-falantes reproduziu uma gravação de áudio com o som característico da rTMS e nenhuma corrente foi induzida no cérebro.

Após a aplicação da estimulação nos grupos *BWSTT/rTMS* real ou *sham*, os voluntários responderam um questionário de efeitos adversos (APÊNDICE B) e imediatamente após foram submetidos ao BWSTT.

Figura 7 – Cenário rTMS.



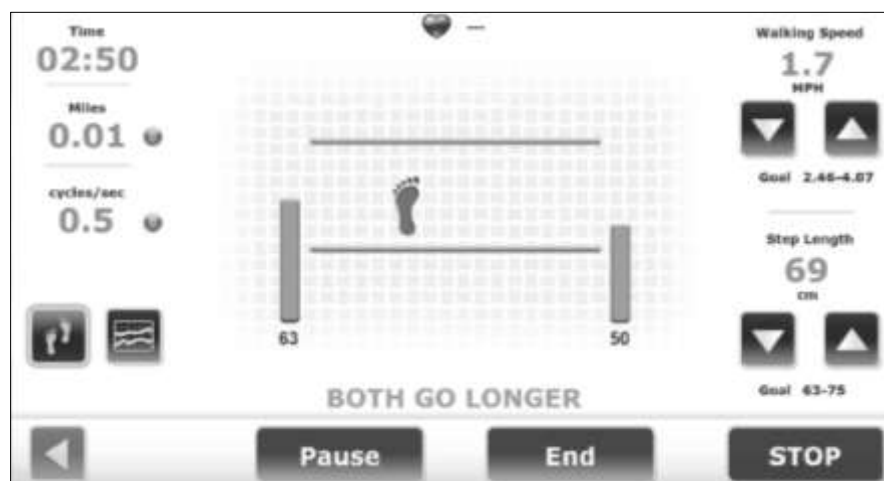
Fonte: a autora.

▪ **Treino de marcha em esteira com suspensão de peso (BWSTT)**

O BWSTT foi realizado em uma esteira (*Biodex Rehabilitation treadmill*) com um sistema de suspensão parcial do peso corporal (*Biodex NxStep Unweighing System*). A esteira foi programada na função *Gait Trainer 3 Biodex*, a qual fornece *feedback* visual por meio de alvos delimitados por duas linhas horizontais mostradas numa tela e os pacientes foram motivados a produzir passos que as alcançassem. O software do equipamento calculava o espaço entre estas duas linhas para cada paciente baseado no sexo, altura e idade por médias de algoritmos baseados nos dados normalizados disponíveis. Duas imagens de pés (direito e esquerdo) também foram reproduzidas alternadamente na tela, representando o comprimento de cada passo do paciente, captada por sensores da esteira por todo o treino. A partir disso,

a esteira forneceu o *feedback* visual baseado numa meta predeterminada de comprimento a ser atingida, sincronizado com *feedback* auditivo fornecido por bips, numa frequência de 0,5 c/s (Figura 8).

Figura 8 – Monitor da esteira com feedback visual através dos parâmetros de comprimento de passo fornecidos durante o BWSTT.



Fonte: a autora.

O paciente foi vestido com um colete composto por uma faixa torácica, duas faixas pélvicas. Dois cabos elásticos presos na lateral da faixa torácica foram conectados ao corrimão do suporte de peso de modo a estabilizar o quadril do paciente (Figura 9). O apoio mínimo das mãos nos corrimãos laterais foi permitido durante o treino e os pacientes que necessitassem do uso das órtese tornozelo-pé (*ankle-foot*, AFO) também poderiam utilizá-las (COVARRUBIAS-ESCUADERO et al., 2017b).

Na primeira sessão a porcentagem do suporte de peso foi ajustado para cada paciente baseado no grau de força muscular do quadríceps (KNIKOU, 2013). Desta forma, para pacientes que apresentarem grau de força (MRC) ≥ 3 foi utilizada a suspensão de 30-49% do peso corporal. Enquanto que para pacientes com força <3 foi utilizada uma suspensão de 50-60% do peso corporal (KNIKOU, 2013). Este referencial de valores de suspensão do peso corporal foi utilizado como parâmetro inicial e modificado de acordo com a necessidade de cada paciente para que tolerasse o exercício com bom desempenho motor, biomecânica adequada e segurança a partir da análise observacional de um pesquisador treinado.

A velocidade da esteira inicialmente foi de 0,5 km/h e gradativamente foi modificada com incrementos de 0,1 km/h por medida de segurança (COVARRUBIAS-ESCUDERO et al., 2017a). Durante o treino, a velocidade foi ajustada de modo a permitir um exercício em intensidade moderada de acordo com o guia para prescrição de atividade física do *American College of Sports Medicine* (GARBER et al., 2011). O ajuste da velocidade foi guiado pela percepção subjetiva de esforço do paciente através da Escala Borg não ultrapassando os limites inferior de 11 e superior a 13 (BORG, 1982). Em adição, a velocidade também poderia ser ajustada pela frequência cardíaca (FC) de modo a não ultrapassar os limites inferior de 64% e superior a 76% da FC máxima, determinada pela fórmula $FC \text{ máxima} = 220 - \text{idade}$ (GELLISH et al., 2007). Os dados da Borg e FC foram registrados a cada 3 minutos durante o treino de marcha.

Durante o treino assistência manual foi oferecida por dois pesquisadores treinados (um de cada lado). Essa assistência manual objetivou a colocação do pé no solo, extensão do joelho e alinhamento da pelve e do tronco. Para isso, os

pesquisadores posicionavam uma mão (em posição de concha) na fossa poplíteia do paciente e a outra mão no dorso do pé do paciente.

Para evitar episódios de hipotensão postural principalmente com os pacientes cadeirantes que não estavam habituados a ficar por muito tempo na posição ortostática, foi utilizado o protocolo de adaptação à posição ortostática:

- Nas duas primeiras semanas, o paciente realizou o treino de marcha (com duração de 15 minutos) com pausa na posição sentada (com duração de 5 minutos) exatamente na metade do tempo de treino (DITOR et al., 2005);
- Nas duas últimas semanas o paciente realizou o treino de marcha (com duração de 20 minutos) com pausa na posição sentada (com duração de 5 minutos) exatamente na metade do tempo de treino (BEHRMAN; HARKEMA, 2000).

Os pacientes poderiam solicitar a interrupção do treino a qualquer momento, caso sentissem a necessidade de descanso.

Figura 9 – Cenário do treino de marcha em esteira com suspensão parcial do peso corporal com assistência manual em membros inferiores.



Fonte: a autora.

8.7 Análise de dados

Análises descritivas foram realizadas para apresentar as características demográficas e clínicas dos dois grupos. Medidas contínuas, discretas e categóricas foram analisadas respectivamente pelos testes t para amostras independentes, Mann-Whitney e Qui-quadrado. A caracterização da amostra foi expressa em médias com desvio padrão para as variáveis quantitativas contínuas, medianas com intervalo interquartil (percentis 25-75%) para as variáveis quantitativas discretas e frequências para as variáveis categóricas.

Medidas de desfechos primário foi analisada usando a diferença de mediana das avaliações de depois da 6^a, 12^a sessão e no *follow-up* (30 dias após a intervenção) em relação ao *baseline*. O restante das medidas de desfechos secundários foi analisado com dados das avaliações de depois da 12^a sessão e no *follow-up* em relação ao *baseline*. Para isto, o teste Mann-Whitney foi utilizado para comparar as diferenças de medianas com os respectivos percentis de 25% 75% entre os dois grupos (BWSTT/rTMS real e *sham*). Em adição, o teste Wilcoxon foi realizado para as diferenças intragrupos utilizando as medianas com os respectivos percentis de 25% 75%.

Para MAS e PGICS, frequência foram analisadas através dos testes teste Q de *Cochran* e Qui-quadrado para comparações intragrupos e intergrupos, respectivamente. Em todas as análises foi considerado um poder estatístico (β) de 80% com nível de significância (α) de 5% e foi utilizado o pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 20.0 para Windows.

9. RESULTADOS

Os resultados dos estudos são apresentados em forma de dois artigos originais:

9.1 Artigo original 1 – *“Independent community walking after a short protocol of repetitive transcranial magnetic stimulation associated to body weight-support treadmill training in a patient with chronic spinal cord injury.”*

Este artigo (APÊNDICE C) foi submetido a revista *Spinal Cord Series and Cases* (qualis B1 para área 21 da CAPES e fator de impacto: 1,936) e sua formatação está de acordo com as normas exigidas pela revista.

9.2 Artigo original 2 – *“Repetitive transcranial magnetic stimulation associated to body weight-support treadmill training enhances walking independence in patients with incomplete chronic spinal cord injury.”*

Este artigo (APÊNDICE D) será submetido à revista *Spinal Cord* (qualis B1 para área 21 da CAPES e fator de impacto: 1,936).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mediante os resultados apresentados pelo estudo 1 desta dissertação (estudo de caso), pode-se inferir que 12 sessões terapêuticas utilizando a combinação da rTMS de alta frequência ao BWSTT foi o suficiente para mudar o nível funcional de um paciente com LM incompleta e crônica. O participante deixou de ser deambulador domiciliar (dependente de cadeira de rodas para a maioria das atividades) e tornou-se deambulador comunitário (utilizando um par muletas como principal dispositivo auxiliar de marcha). Este fato permitiu ao participante uma maior independência na marcha e participação.

Em relação aos resultados apresentados no estudo 2 (ensaio clínico randomizado controlado e duplo-cego), a rTMS associada ao BWSTT foi capaz de adiantar os efeitos benéficos sobre a independência da marcha na metade das 12 sessões do protocolo de intervenção em pacientes com LM na fase de recuperação tardia. Este ganho funcional foi acompanhado do aumento na função motora de membros inferiores, independência funcional no grupo que recebeu a rTMS real combinada ao BWSTT. Além disso, o protocolo foi bem tolerado por todos os participantes e não foram observados efeitos adversos.

Considera-se que os resultados dos estudos 1 e 2 contribuíram para a confirmação da hipótese de que estratégias de facilitação da neuroplasticidade podem ser utilizadas como ferramentas terapêuticas, com o propósito de adiantar os efeitos benéficos do programa de reabilitação após aLM. O fato do BWSTT ter sido realizado imediatamente após a rTMS sugere que a neuromodulação pode ter funcionado como um *priming* que facilitou o aprendizado motor.

Desta maneira, o uso da rTMS associada a terapia com a utilização de tarefa-específica (BWSTT) é uma abordagem válida para a recuperação da marcha em pacientes com LM incompleta crônica. Entretanto, o tamanho da amostra apontada pelo cálculo amostral neste estudo, ainda não foi atingida e, por isto, o reduzido número de participantes é uma limitação.

Como sugestões para estudos futuros, a inserção de técnicas de avaliação com neuroimagem e/ou medidas eletrofisiológicas por meio da TMS seriam relevantes para identificação da correlação entre modificações no funcionamento da estruturas neuronais e ganhos funcionais. Bem como, para direcionar os ajustes finos de duração, frequência e número de sessões são necessários utilizando a combinação do BWSTT com a rTMS para a recuperação da marcha após a LM incompleta crônica.

REFERÊNCIAS

- AHUJA, C. S. et al. Traumatic spinal cord injury. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, n. 2, p. 17018, 27 abr. 2017.
- ALEXANDER, M. S. et al. Outcome Measures in Spinal Cord Injury: Recent Assessments and Recommendations for Future Directions. **Spinal Cord**, v. 47, n. 8, p. 582–591, 2009.
- ALEXEEVA, N. et al. Comparison of training methods to improve walking in persons with chronic spinal cord injury: a randomized clinical trial. **The Journal of Spinal Cord Medicine**, v. 34, n. 4, p. 362–379, 19 jul. 2011.
- AMASSIAN, V. E.; CRACCO, R. Q. Human cerebral cortical responses to contralateral transcranial stimulation. **Neurosurgery**, v. 20, n. 1, p. 148–55, jan. 1987.
- ANSARI, N. N. et al. Assessing the reliability of the Modified Modified Ashworth Scale between two physiotherapists in adult patients with hemiplegia. **NeuroRehabilitation**, v. 25, n. 4, p. 235–240, 2009.
- BARBEAU, H. Locomotor training in neurorehabilitation: emerging rehabilitation concepts. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 17, n. 1, p. 3–11, 2003.
- BARBEAU, H.; ROSSIGNOL, S. Recovery of locomotion after chronic spinalization in the adult cat. **Brain Research**, v. 412, n. 1, p. 84–95, 1987.
- BARKER, A. T.; JALINOUS, R.; FREESTON, I. L. Non-Invasive Magnetic Stimulation of Human Motor Cortex. **The Lancet**, v. 325, n. 8437, p. 1106–1107, 1985.
- BEHRMAN, A. L.; HARKEMA, S. J. Locomotor training after human spinal cord injury: a series of case studies. **Physical Therapy**, v. 80, n. 7, p. 688–700, 2000.
- BELCI, M. et al. Magnetic brain stimulation can improve clinical outcome in incomplete spinal cord injured patients. **Spinal Cord**, v. 42, p. 417–419, 2004.
- BELEGU, V. et al. Restoring Function After Spinal Cord Injury: Promoting Spontaneous Regeneration with Stem Cells and Activity-Based Therapies. **Neurosurgery Clinics of North America**, v. 18, n. 1, p. 143–168, 2007.
- BENITO, J. et al. Motor and Gait Improvement in Patients With Incomplete Spinal Cord Injury Induced by High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. **Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation**, v. 18, n. 2, p. 106–112, abr. 2012.
- BHAMBHANI, Y. Physiology of Wheelchair Racing in Athletes with Spinal Cord Injury. **Sports Medicine**, v. 32, n. 1, p. 23–51, 2002.
- BICAN, O.; MINAGAR, A.; PRUITT, A. A. The Spinal Cord. A Review of Functional Neuroanatomy. **Neurologic Clinics**, v. 31, n. 1, p. 1–18, 2013.
- BOHANNON, R. W.; SMITH, M. B. Inter rater reliability of a modified Ashworth Scale of muscle spasticity. **Phys Ther**, v. 67, p. 206–207, 1987.

BORG, G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 14, n. 5, p. 377–81, 1982.

BOROS, K. et al. Premotor transcranial direct current stimulation (tDCS) affects primary motor excitability in humans. **European Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 5, p. 1292–1300, 2008.

BOULENGUEZ, P.; VINAY, L. Strategies to restore motor functions after spinal cord injury. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 19, n. 6, p. 587–600, 2009.

BURNS, A. S. et al. Type and Timing of Rehabilitation Following Acute and Subacute Spinal Cord Injury: A Systematic Review. **Global Spine Journal**, v. 7, n. 3_supplement, p. 175S–194S, 2017.

BURNS, A. S.; DITUNNO, J. F. Establishing Prognosis and Maximizing Functional Outcomes After Spinal Cord Injury. **Spine**, v. 26, n. Supplement, p. S137–S145, 2001.

COVARRUBIAS-ESCUADERO, F. et al. Effects of body weight-support treadmill training on postural sway and gait independence in patients with chronic spinal cord injury. v. 0268, n. October, 2017a.

COVARRUBIAS-ESCUADERO, F. et al. Effects of body weight-support treadmill training on postural sway and gait independence in patients with chronic spinal cord injury. **The Journal of Spinal Cord Medicine**, p. 1–12, 23 out. 2017b.

DE CARVALHO, D. C. L. et al. Improvement of metabolic and cardiorespiratory responses through treadmill gait training with neuromuscular electrical stimulation in quadriplegic subjects. **Artificial Organs**, v. 30, n. 1, p. 56–63, 2006.

DELMAS, A. **Vias e centros neurais: introdução à Neurologia**. 9ª Edição ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 1973.

DIAZ, E.; MORALES, H. Spinal Cord Anatomy and Clinical Syndromes. **Seminars in Ultrasound, CT and MRI**, v. 37, n. 5, p. 360–371, 2016.

DIETZ, V. et al. Locomotor pattern in paraplegic patients: training effects and recovery of spinal cord function. **Spinal cord**, v. 36, n. 6, p. 380–90, jun. 1998.

DING, Y.; KASTIN, A. J.; PAN, W. Neural Plasticity After Spinal Cord Injury. p. 1441–1450, 2005.

DITOR, D. S. et al. Original Article The effects of body-weight supported treadmill training on cardiovascular regulation in individuals with motor-complete SCI. p. 664–673, 2005.

DITUNNO, J. F. et al. Walking index for spinal cord injury (WISCI): an international multicenter validity and reliability study. **Spinal cord**, v. 38, n. 4, p. 234–43, abr. 2000.

DITUNNO, P. L. et al. Who wants to walk? Preferences for recovery after SCI: a longitudinal and cross-sectional study. **Spinal Cord**, v. 46, n. 7, p. 500–506, 22 jul. 2008.

DOMINGUES, L.; CRUZ, E. Adaptação Cultural e Contributo para Avaliação da Escala Patient Global Impression of Change. **Ifisionline**, v. 2, n. 1, 2011.

DU, J. et al. Effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery in early stroke patients: Evidence from a randomized controlled trial with clinical, neurophysiological and functional imaging assessments. **NeuroImage: Clinical**, 3 dez. 2018.

DUTRA, C. M. R. et al. Locomotor training with partial body weight support in spinal cord injury rehabilitation: literature review. **Fisioterapia em Movimento**, v. 26, n. 4, p. 907–920, 2013.

E.LANG, C. Estimating Minimal Clinically Important Differences of Upper-Extremity Measures Early After Stroke. v. 89, n. September, p. 1693–1700, 2008.

ELBASIOUNY, S. M. et al. Management of spasticity after spinal cord injury: current techniques and future directions. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 24, n. 1, p. 23–33, jan. 2010.

FIELD-FOTE, E. C. Spinal Cord Control of Movement : Implications for Locomotor. **Physical Therapy**, v. 80, n. 5, p. 477–484, 2000.

FIELD-FOTE, E. C.; ROACH, K. E. Influence of a Locomotor Training Approach on Walking Speed and Distance in People With Chronic Spinal Cord Injury: A Randomized Clinical Trial. **Physical Therapy**, v. 91, n. 1, p. 48–60, 2011.

FLECK, M. P. et al. Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref. **Revista de Saúde Pública**, v. 34, n. 2, p. 178–183, abr. 2000.

FRIED, P. J. et al. Characterization of Visual Percepts Evoked by Noninvasive Stimulation of the Human Posterior Parietal Cortex. **PLoS ONE**, v. 6, n. 11, p. e27204, 8 nov. 2011.

GANT, K. et al. Body System Effects of a Multi-Modal Training Program Targeting Chronic, Motor Complete Thoracic Spinal Cord Injury. **Journal of Neurotrauma**, v. 33136, p. neu.2017.5105, 2017.

GARBER, C. E. et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 43, n. 7, p. 1334–1359, 2011.

GELLISH, R. L. et al. Longitudinal modeling of the relationship between age and maximal heart rate. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 39, n. 5, p. 822–829, 2007.

GOMES-OSMAN, J.; FIELD-FOTE, E. C. Cortical vs. afferent stimulation as an adjunct to functional task practice training: a randomized, comparative pilot study in people with cervical spinal cord injury. **Clinical Rehabilitation**, v. 29, n. 8, p. 771–782, 2015.

GRILLNER, S.; WALLEN, P. Central Pattern Generators for Locomotion, with Special

Reference to Vertebrates. **Annual Review of Neuroscience**, v. 8, n. 1, p. 233–261, mar. 1985.

GROPPIA, S. et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. **Clinical Neurophysiology**, v. 123, n. 5, p. 858–882, maio 2012.

HAAS, B. et al. Rehabilitation goals of people with spinal cord injuries can be classified against the International Classification of Functioning, Disability and Health Core Set for spinal cord injuries. **Spinal Cord**, v. 54, n. 4, p. 324–328, 2016.

HARKEMA, S. J. et al. Balance and Ambulation Improvements in Individuals With Chronic Incomplete Spinal Cord Injury Using Locomotor Training–Based Rehabilitation. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 93, n. 9, p. 1508–1517, set. 2012.

HARKEMA, S. J.; BEHRMAN, A.; BARBEAU, H. Evidence-based therapy for recovery of function after spinal cord injury. In: **Handbook of Clinical Neurology**. 1. ed. [s.l.] Elsevier B.V., 2012. v. 109p. 259–274.

HICKS, A. et al. Long-term body-weight-supported treadmill training and subsequent follow-up in persons with chronic SCI: effects on functional walking ability and measures of subjective well-being. **Spinal Cord**, v. 43, p. 291–298, 2005.

HOFFER, M. M. et al. Functional ambulation in patients with myelomeningocele. **The Journal of bone and joint surgery. American volume**, v. 55, n. 1, p. 137–48, jan. 1973.

ILHA, J. et al. Tradução e adaptação transcultural da versão brasileira da Spinal Cord Independence Measure – Self- Reported Version (brSCIM-SR). v. 52, n. 1, p. 2–17, 2016.

KAY, E. D. et al. Predicting Walking at Discharge From Inpatient Rehabilitation After a Traumatic Spinal Cord Injury. v. 88, n. June, 2007.

KIRSHBLUM, S. et al. Late neurologic recovery after traumatic spinal cord injury. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 85, n. 11, p. 1811–1817, 2004.

KIRSHBLUM, S. C. et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (revised 2011). **The journal of spinal cord medicine**, v. 34, n. 6, p. 535–46, nov. 2011.

KLEM, G. H. et al. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. **Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement**, v. 52, p. 3–6, 1999.

KNIKOU, M. Functional reorganization of soleus H-reflex modulation during stepping after robotic-assisted step training in people with complete and incomplete spinal cord injury. **Experimental Brain Research**, v. 228, n. 3, p. 279–296, 2013.

KOKOTILO, K. J.; ENG, J. J.; CURT, A. Reorganization and Preservation of Motor Control of the Brain in Spinal Cord Injury: A Systematic Review. **Journal of**

Neurotrauma, v. 26, n. 11, p. 2113–2126, nov. 2009.

KUMRU, H. et al. Reduction of Spasticity With Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Spinal Cord Injury. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 24, n. 5, p. 435–441, 1 jun. 2010.

KUMRU, H. et al. Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor and gait improvement in incomplete spinal cord injury patients. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 27, n. 5, p. 421–9, 15 jun. 2013.

KUMRU, H. et al. Placebo-controlled study of rTMS combined with Lokomat® gait training for treatment in subjects with motor incomplete spinal cord injury. **Experimental Brain Research**, v. 234, n. 12, p. 3447–3455, 28 dez. 2016.

KUO, A. D. The Relative Roles of Feedforward and Feedback in the Control of Rhythmic Movements. p. 129–145, 2002.

LAM, T.; NOONAN, V. K.; ENG, J. J. A systematic review of functional ambulation outcome measures in spinal cord injury. **Spinal Cord**, v. 46, n. 4, p. 246–254, 9 abr. 2008.

LEFAUCHEUR, J.-P. P. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). **Clin Neurophysiol**, v. 125, n. 11, p. 2150–2206, 2014.

LENT, R. **Cem bilhões de neurônios? Conceitos fundamentais de neurociência**. 2ª edição ed. [s.l.] Editora Atheneu, 2010.

M, CICONELLI; I, FERRAZ; M, SANTOS; W, M. I.; QUARESMA. Brazilian-portuguese Version Of The Sf-36 Questionnaire: A Reliable And Valid Quality Of Life Outcome Measure. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 39, n. 9, p. 143–150, 1 set. 1999.

MACCABEE, P. J. et al. Spatial distribution of the electric field induced in volume by round and figure “8” magnetic coils: relevance to activation of sensory nerve fibers. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, v. 76, n. 2, p. 131–41, ago. 1990.

MACHADO, A. **Neuroanatomia funcional**. 2ª Edição ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005.

MAESTRELLI, B. AND; LONGO, E. TECNOLOGIA ASSISTIVA – UMA REVISÃO DO TEMA. In: JANAINA VALL (Ed.). **Lesão medular : reabilitação e qualidade de vida**. [s.l.] Atheneu, 2014. v. 6p. 170.

MANJI, A. et al. Effects of transcranial direct current stimulation over the supplementary motor area body weight-supported treadmill gait training in hemiparetic patients after stroke. **Neuroscience Letters**, v. 662, n. September 2017, p. 302–305, 2018.

MARDER, E.; CAIABRESE, R. L. **Principles of Rhythmic Motor Pattern Generation** **REVIEWS**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://www.biology.emory.edu/research/Calabrese/papers/MarderCalabrese1996.pdf>>

f>. Acesso em: 20 dez. 2018.

MARINO, R. J. et al. Walking index for spinal cord injury version 2 (WISCI-II) with repeatability of the 10-m walk time: Inter- and intrarater reliabilities. **American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists**, v. 89, p. 7–15, 2010.

MASINI, M. Estimativa da incidência e prevalência de lesão medular no Brasil. **Jornal Brasileiro de Neurocirurgia**, v. 12, n. 2, p. 97–100, 2001.

MCDONALD, J. W.; SADOWSKY, C. Spinal-cord injury. **The Lancet**, v. 359, n. 9304, p. 417–425, 2002.

MINASSIAN, K. et al. The Human Central Pattern Generator for Locomotion: Does It Exist and Contribute to Walking? **Neuroscientist**, v. 23, n. 6, p. 649–663, 2017.

MORAIS, D. F. et al. Perfil epidemiológico de pacientes com traumatismo raquimedular atendidos em hospital terciário. **Coluna/Columna**, v. 12, n. 2, p. 149–152, 2013.

MORAWIETZ, C.; MOFFAT, F. Effects of locomotor training after incomplete spinal cord injury: a systematic review. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 94, n. 11, p. 2297–308, nov. 2013.

NAM, K. Y. et al. Robot-assisted gait training (Lokomat) improves walking function and activity in people with spinal cord injury : a systematic review. p. 1–13, 2017.

NARDONE, R. et al. Descending motor pathways and cortical physiology after spinal cord injury assessed by transcranial magnetic stimulation: a systematic review. **Brain Research**, v. 1619, p. 139–154, 2015.

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

NÓGRÁDI, A.; VRBOVÁ, G. Anatomy and Physiology; the spinal cord. In: **Transplantation of Neural Tissue into the Spinal Cord**. [s.l.] Springer, 2006. p. 1–23.

ONIFER, S. M.; SMITH, G. M.; FOUAD, K. Plasticity After Spinal Cord Injury: Relevance to Recovery and Approaches to Facilitate It. **Neurotherapeutics**, v. 8, n. 2, p. 283–293, 2011.

PARIMBELLI, E. et al. Computer-Assessed Preference-Based Quality of Life in Patients with Spinal Cord Injury. **BioMed Research International**, v. 2017, 2017.

PEREIRA, C. U.; JESUS, R. M. Epidemiologia do Traumatismo Raquimedular Epidemiology of spinal injury in Aracaju . A prospective series . **Jornal brasileiro de neurocirurgia**, v. 22, n. 2, p. 26–31, 2011.

PH, D.; BLAZAK, B. It Takes Two: Non Invasive Brain Stimulation Combined with Neurorehabilitation. v. 96, n. 4 0, p. 1–9, 2016.

PHADKE, C. P. et al. Comparison of Single Bout Effects of Bicycle Training Versus Locomotor Training on Paired Reflex Depression of the Soleus H-Reflex After Motor Incomplete Spinal Cord Injury. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 90, n. 7, p. 1218–1228, 2009.

RAINETEAU, O.; SCHWAB, M. E. Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 2, n. 4, p. 263–273, 1 abr. 2001.

RAITHATHA, R. et al. Non-invasive brain stimulation and robot-assisted gait training after incomplete spinal cord injury : A randomized pilot study. v. 38, p. 15–25, 2016.

REIS, J. et al. Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 106, n. 5, p. 1590–5, 3 fev. 2009.

RIBERTO, M. et al. Validation of the Brazilian version of the Spinal Cord Independence Measure III. **Arq Neuropsiquiatr**, 2014.

RODRIGUES, D.; HERRERA, G. Physiotherapy resources on bone mineral density loss prevention in patients with spinal cord injuries. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 12, n. 3, p. 183–188, 2004.

ROSE, J.; GAMBLE, J. G. **Human walking**. 3rd editio ed. [s.l.] Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

ROSSI, S. et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. **Clinical Neurophysiology**, v. 120, n. 12, p. 323–330, 2012.

ROSSINI, P. M. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. **Clinical Neurophysiology**, v. 126, n. 6, p. 1071–1107, 2015.

SADOWSKI, B. Plasticity of the cortical motor system. **Journal of Human Kinetics**, v. 20, n. 1, p. 5–22, 2008.

SHIK, M. L.; SEVERIN, F. V; ORLOVSKIĬ, G. N. [Control of walking and running by means of electric stimulation of the midbrain]. **Biofizika**, v. 11, n. 4, p. 659–66, 1966.

SHIN, J. C. et al. Comparison of lower extremity motor score parameters for patients with motor incomplete spinal cord injury using gait parameters. **Spinal cord: the official journal of the International Medical Society of Paraplegia**, v. 49, n. 4, p. 529–533, 2011.

STAHNISCH, F. W.; NITSCH, R. **Santiago Ramon y Cajal's concept of neuronal plasticity: the ambiguity lives on.** **Trends in Neurosciences** Springer, , nov. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12392934>>. Acesso em: 4 abr. 2017

STAMPACCHIA, G. et al. Walking with a powered robotic exoskeleton: Subjective

experience, spasticity and pain in spinal cord injured persons. **NeuroRehabilitation**, v. 39, n. 2, p. 277–283, 2016.

SUBBARAO, J. V. Walking after spinal cord injury. Goal or wish? **The Western journal of medicine**, v. 154, n. 5, p. 612–4, maio 1991.

SZÜCS, A. et al. Dopamine modulation of spike dynamics in bursting neurons. **European Journal of Neuroscience**, v. 21, n. 3, p. 763–772, 2005.

TAZOE, T.; PEREZ, M. A. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on recovery of function after spinal cord injury. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 96, n. 4, p. S145–S155, 2015.

TUONO, V. L. **Traumas de coluna no Brasil: análise das internações hospitalares**. São Paulo: Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo, 25 jun. 2008.

VALERO-CABRÉ, A. et al. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 83, n. October, p. 381–404, 2017.

VAN MIDDENDORP, J. J. et al. Diagnosis and prognosis of traumatic spinal cord injury. **Global spine journal**, v. 1, n. 1, p. 1–8, 2011.

VIEIRA, R. T. et al. **Treino locomotor com suporte de peso corporal na lesão medular incompleta** *Revista Neurociências*, 2011. Disponível em: <http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2011/RN1904/revisao_19_04/567_revisao.pdf>. Acesso em: 4 jan. 2019

WASSERMANN, E. M. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: Report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology - Evoked Potentials**, v. 108, n. 1, p. 1–16, 1998.

WEIDNER, N. et al. Spontaneous corticospinal axonal plasticity and functional recovery after adult central nervous system injury. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 98, n. 6, p. 3513–3518, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Spinal Cord Injury**. Disponível em: <www.who.int>. Acesso em: 17 jul. 2017.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Modelo para maiores de 18 anos; de acordo com a Resolução 466/12 - CNS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa “ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA ASSOCIADA AO TREINO DE MARCHA EM ESTEIRA COM SUSPENSÃO DO PESO CORPORAL NA RECUPERAÇÃO SENSÓRIO-MOTORA DE PACIENTES LESADOS MEDULARES.”, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Fernanda Natacha Rufino Nogueira, endereço residencial: Rua Dona Maria José do Amaral Leite, número 3100, apartamento 101, Candeias, Joaboatão dos Guararapes (CEP: 54440-121) – PE..Endereço profissional: Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Departamento de Fisioterapia. Av. Prof. Moraes Rego, 1235 – Cidade Universitária. Recife/PE- Brasil CEP: 50670-901. Telefone profissional: (81) 2126-7579. Telefone celular: (81) 9 9989-2636 e e-mail pessoal: fernandanrn@hotmail.com. O projeto está sob a orientação da professora Kátia Karina do Monte-Silva, Telefone profissional: (81) 2126-757 e e-mail: monte.silvakk@gmail.com.

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Caso não concorde, não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

➤ O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa com o objetivo de analisar os efeitos da combinação de duas técnicas da Fisioterapia (caminhada na esteira e estimulação não invasiva do sistema nervoso central). Serão realizadas 12 sessões (três vezes por semana, com intervalo mínimo de 48 horas entre elas), totalizando um mês de intervenção. O senhor(a) será avaliado(a) em quatro momentos: (i) antes da primeira sessão de intervenção; (ii) após a 6ª sessão de intervenção; (iii) após a 12ª sessão de intervenção e (iv) um mês após o término das sessões de intervenção. Durante as 12 sessões os pacientes com lesão medular serão divididos em dois grupos. Todos os pacientes receberão tratamento fisioterapêutico na esteira com o suporte de peso corporal (equipamento que o ajudará a permanecer de pé). A diferença entre os grupos está na técnica de estimulação cerebral não-invasiva aplicada, existindo dois grupos estimulação cerebral não-invasiva: real e fictícia (sham). É importante esclarecer que, para garantir a neutralidade durante a execução do projeto, não será permitido que o senhor(a) e o(a) fisioterapeuta tenham o conhecimento sobre qual grupo o senhor(a) pertence.

➤ **RISCOS:** a pesquisa fornecerá risco mínimo à saúde, uma vez que as técnicas são consideradas seguras de acordo com a literatura científica e os pesquisadores possuem experiência na área. O(a) senhor(a) poderá experimentar cansaço após as sessões de fisioterapia ou leve dor de cabeça, formigamento e/ou prurido após as sessões de estimulação magnética transcraniana repetitiva, porém sem prejuízo a sua saúde. Além disto, se caso ocorra qualquer outro efeito adverso, o senhor(a) terá assistência imediata de primeiros socorros e, caso o senhor(a) sinta-se lesado e mediante comprovação denexo-causal, haverá indenização ou ressarcimento de despesas e danos.

➤ **BENEFÍCIOS:** a pesquisa fornecerá avaliação e tratamento (com a utilização de equipamentos diferenciados e fisioterapeutas pós-graduandos) gratuitos durante o período da intervenção. Dentre os principais benefícios oferecidos pelo estudo estão as doze sessões de treinamento de marcha na esteira com suporte de peso corporal que será oferecido a todos os pacientes incluídos no estudo. O treinamento com suporte de peso corporal já possui evidências na recuperação sensório-motora de pacientes com lesão medular incompleta, no entanto, devido ao seu alto custo aquisição apenas é encontrado em grandes centros de reabilitação. Além disso, as informações geradas no estudo serão úteis ao paciente para acompanhamento médico e fisioterapêutico, como por exemplo, força muscular, função motora e independência nas atividades de vida diárias. O(a) senhor(a) e seus familiares também poderão esclarecer suas dúvidas sobre a doença e receber orientações sobre os cuidados com a pele e prevenção de úlceras de pressão, exercícios para evitar a instalação de contraturas musculares e deformidades articulares.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo. Desta forma, asseguramos o sigilo sobre seus dados, que ficarão armazenados empastados de arquivo sob a responsabilidade da orientadora Prof^a Dr^a Kátia Karina do Monte-Silva no Laboratório de Neurociência Aplicada pelo período de 5 anos (Avenida Jornalista Aníbal Fernandes, Departamento de Fisioterapia da UFPE, CEP:50670-900. Cidade Universitária, PE).

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

(assinatura do pesquisador)

Consentimento da participação da pessoa como voluntário (a)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com a pesquisadora responsável, concordo em participar do estudo “ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA ASSOCIADA AO TREINO DE MARCHA EM ESTEIRA COM SUSPENSÃO DO PESO CORPORAL NA RECUPERAÇÃO SENSÓRIO-MOTORA DE PACIENTES LESADOS MEDULARES.” como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pela pesquisadora sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa

e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO DE EFEITOS ADVERSOS.

Questionário sobre efeitos adversos da aplicação da EMTr:

PACIENTE: _____ SESSÃO: _____

Você experimentou alguns dos sintomas seguintes?	Pontue com valores de 1 a 4 no espaço abaixo: 1-ausente; 2-leve; 3-moderado e 4-severo.	Se presente, está relacionado a EMTr? 1-nenhum; 2-remoto; 3-possível e 4-definitivo.
Dor de cabeça		
Dor no pescoço		
Dor no couro cabeludo		
Prurido		
Formigamento		
Sensação de queimação		
Vermelhidão na pele		
Sonolência		
Dificuldade de concentração		
Mudança repentina de humor		
Outros (especificar)		
Você acha que foi submetido à estimulação <i>sham</i> (fictícia) ou real? () <i>sham</i> ()real		

Adaptado de Brunoni *et al.*, 2011

APÊNDICE C – ARTIGO ORIGINAL 1

INDEPENDENT COMMUNITY WALKING AFTER A SHORT PROTOCOL OF REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION ASSOCIATED TO BODY WEIGHT-SUPPORT TREADMILL TRAINING IN A PATIENT WITH CHRONIC SPINAL CORD INJURY

Spinal Cord Series and Cases (Impact Factor: 1.936)

Authors: Nogueira, Fernanda¹; Shirahige, Livia¹; Brito, Rodrigo¹; Lima, Hamably¹ Monte-Silva, Kátia^{1,2}

Affiliation: ¹Applied Neuroscience Laboratory, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil

Contact information: ²Katia Monte-Silva; ¹Applied Neuroscience Laboratory, Universidade Federal de Pernambuco, Department of Physical Therapy. Av. Prof. Moraes Rego s/n 50670-900 Recife, Brazil. , phone: +55 81-2126 7579 / FAX: +55 81-2126 8491.

Conflict interest statement: All authors declare no potential conflict of interest and this research was not supported by any funding source.

Title: Independent community walking after a short protocol of repetitive transcranial magnetic stimulation associated to body weight-support treadmill training in a patient with chronic spinal cord injury.

Running title: transcranial magnetic stimulation and walking training in spinal cord injury.

Authors: Fernanda Nogueira¹ – fernandanrn@hotmail.com

Lívia Shirahige¹ – livia.sgm@gmail.com

Rodrigo Brito¹ – rmbrito1@gmail.com

Katia Monte-Silva¹ – monte.silvakk@gmail.com

Affiliation: ¹Applied Neuroscience Laboratory, Universidade Federal de Pernambuco, Brazil.

Contact information:

Katia Monte-Silva - Avenida Jornalista Aníbal Fernandes s/n, 50670-900, Applied Neuroscience Laboratory, Universidade Federal de Pernambuco, Department of Physical Therapy, Recife, Brazil. Phone: +55 81-2126 7579 / FAX: +55 81-2126 8491; e-mail: monte.silvakk@gmail.com

Abstract

Introduction: restoration of gait is often considered as the main therapeutic target in long-term rehabilitation after incomplete spinal cord injury (iSCI). Studies have investigated innovative therapeutic approaches that could facilitate the recovery of this function. Our study describes the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined to body weight-supported treadmill training (BWSTT) on independent gait recovery in an iSCI patient.

Case presentation: a 31-year-old male, household ambulator (aid walker) and community wheelchair user due to traumatic iSCI (T8, AIS D, time since the lesion: 8.5 years) underwent to 12 sessions (three times/week) of rTMS (1800 pulses, 10 Hz, intensity of 90% resting motor threshold) associated to BWSTT (15-20 min, moderate intensity). After treatment, the patient increased 3 points on Walking Index for Spinal Cord Injury II (walking independence) and became community ambulator with crutches. The ASIA lower extremities motor score (motor function) raised from 33 to 45 points and the Spinal cord independence measure III (functional independence) from 23 to 29 for the mobility indoors/outdoors subscale. The patient also reduced the spasticity in lower limb joints, improved the quality of life, and showed considerable perception of improvement.

Discussion: rTMS is a safe and feasible approach that could promote a faster and more effective gait recovery in iSCI and help patients to return to their activities and participation. Our study demonstrated that a short protocol of rTMS combined with BWSTT improves walking independence, motor function, spasticity, functional mobility and quality of life in a patient with iSCI.

1. Introduction

Non-invasive brain stimulation (NIBS), such as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), alone or associated with conventional physiotherapy, has been employed to improve motor function in patients with spinal cord injury (SCI) [1,2]. rTMS is a neuromodulatory tool based on the application of magnetic stimuli able to promote central nervous system plasticity [3]. Considering that sensory-motor recovery of patients with SCI is attributed to the promotion of neuroplasticity [4] and rTMS is able to promote it, perhaps the application of stimulation enhance the therapeutic effects of conventional rehabilitation techniques.

Body weight-supported treadmill training (BWSTT) has been widely used for the rehabilitation of patients with SCI [5–7]. The BWSTT consists of harness partial or full body weight support to facilitate the gait training. The BWSTT activates the spinal central pattern generator (CPG) by producing the cyclic gait pattern, even after SCI [8]. SCI patients who train with BWSTT have demonstrated enhancement balance [6], increased muscle volume [7], decreased spasticity [9] and quality of life [5].

The benefit of the association of NIBS and BWSTT has already been demonstrated in patients after stroke [10]. However, no study has been carried out in patients with SCI. In the current study, we report the effects of a short protocol of rTMS combined with BWSTT on gait recovery, motor function and quality of life in a patient with chronic incomplete SCI.

2. Case presentation

The current case report was approved by the local ethical committee in research with human of Universidade Federal de Pernambuco. All study procedures were conducted in accordance with the declaration of Helsinki. After providing informed written consent, the patient underwent to sessions of rTMS combined with BWSTT

The participant (male, 31-year-old, height: 1.90 m, weight: 110 kg, body mass index: 30,5 kg/m², right-handed), walker user indoors and wheelchair user outdoors due to traumatic motor incomplete SCI at T8 level (AIS D, time since the lesion: 8.5 years) underwent 12 therapeutic sessions, three times a week (48 hours between the sessions) for 1 month in the morning (between 8 and noon). The classification of SCI was determined using the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI) of ASIA (American Spinal Injury Association): sensory level was classified at T12, motor level at L2 on both the right and left sides and neurologic level at T12.

Before treatment, the patient spent the day sitting in the wheelchair (about seven hours/day) in his home office and did not perform physiotherapy. Even with considerable physical exertion, the patient tried to maintain a minimum level walking mobility on small distances (about eight meters). He was totally independent in activities of daily living such as self-care, dressing, feeding and making transfers. In addition, he usually practiced leisure outdoor activities with the use of a manual wheelchair and reported to have great participation and social interaction with friends and family.

rTMS protocol

The participant was seated in a comfortable chair in rest. The rTMS was performed with a figure-of-eight coil attached to a MagStim Super Rapid magnetic stimulator (MagStim Company Whitland, UK) and held over the vertex (Cz, International 10-20 system). Before the beginning of rTMS, the rest motor threshold (RMT) from the first dorsal interosseous muscle was determined. The RMT was defined as the lowest single-pulse TMS intensity required to produce motor-evoked potentials in more than 5 of 10 trials. Four-second train of 10Hz with intertrain intervals of 28s at 90 % RMT were applied for 24min (1800 pulses). This protocol was based on previous studies, which provided an improvement in sensory-motor function in SCI [11,12].

BWSTT protocol

The gait training was performed on a medical treadmill (Gait Trainer 3 Biodex, Biodex Medical System, USA) with a partial body weight suspension system (Biodex NxStep Unweighing System, USA). The treadmill training was performed with visual feedback of the real-time stride length given by the treadmill software. Moreover, visual feedback was provided through a mirror in front of the patient during training to maintain symmetry of the steps and control of postural compensations. Each BWSTT session consisted of two series of 7.5 minutes each (until the 6th session) and of 10min (from 7th to 12th session) with about 3 minutes breaks between each series. In the first training session, a trained therapist selected the appropriate amount of BWS and velocity, based on motor impairment and exercise tolerance. Two therapists gave manual assistance for foot placement, knee flexion and extension and pelvis alignment during treadmill training (Fig 2b). The therapists recorded and controlled the exercise moderate intensity by rating of perceived exertion (RPE, 6-20 Borg scale) and heart

rate (HR) every three minutes of training. In each session, the medium arterial pressure (MAP) was measured before and after the BWSTT. The participant was instructed to communicate any discomfort. The BWSTT was performed immediately after the rTMS.

Assessment

The walking independence was evaluated by Walking Index for Spinal Cord Injury II (WISCI II) before, immediately after 6th, and 12th session. Moreover, the sensory-motor impairment (ASIA Impairment Scale (AIS) of ISNCSCI), motor function of lower extremities (Lower Extremities Motor Scale (LEMS) of ISNCSCI), spasticity (Modified Ashworth Scale (MAS)) of lower extremities (Hip and knee flexion and extension, ankle dorsiflexion and plantar flexion), functional independence (Spinal cord independence measure III (SCIM III) only Mobility Domain), and quality of life including its Physical (PCS) and Mental Component Summaries (MCS) of Short-Form Health Survey (SF-36). The PCS includes the following sub-domains: Physical Functioning (PF), General Health (GH); Role Physical (RP), Bodily pain (BP). With the exception of WISCI, all other evaluations were before and immediately after 12 sessions. The patient global perception of change (Patient Global Impression of Change Scale: PGICS) and the presence of adverse effects were also monitored after treatment.

The patient was instructed to maintain a regular sleep schedule, intake of foods and medications, fatigue, and motivation level during all the experiment.

3. Results

During the BWSTT, mean of HR (121 ± 12.2 bpm) and RPE (11 ± 1.71) indicated that training was performed at moderate intensity. Indeed, mean of MAP was 102 mmHg before and 112 mmHg after the BWSTT. Body weight support of 48Kg and treadmill speed mean of 0.7 ± 0.14 Km/h was used during treadmill training.

The stride length was gradually increased during the sessions (Right: 1st=41cm, 6th=44cm, 12th=53cm; Left: 1st=41cm, 6th= 46cm, 12th=54cm). The average distance achieved during the BWSTT was 177±61.5 meters (1st session=100 m and 12th=268 m).

Quantitative assessments

According to WISCI II, the patient was classified at 13 level (walker aid; Fig1A) before and at 16 level (Canadian crutch aid; Fig1C) after 6th and 12th session (Table 1). After sessions, the patient using Canadian crutches (physical assistance and any braces) was able to walk 10 meters with comfort and safety.

In addition, improvement of motor function (Fig 2), functional independence, quality of life, and reduction of spasticity were found after treatment (Table 1). The patient reported no significant adverse effect.

(Figure 1)

(Table 1)

(Figure 2)

Qualitative assessments

Using the International Classification of Functioning, Disability and Health from the World Health Organization, SCI rehabilitation needs to focus on improving activity limitations and participation restrictions.

Some qualitative aspects reported by the patient related to the activity and participation cannot be observed by the measures of outcome used and, therefore, will also be approached.

Some patient's reports indicated that he improved the activity limitations and participation restrictions considering the International Classification of Functioning, Disability and Health from the World Health Organization. After treatment, the patient became community ambulator with crutches. Also, he was able to walk around 70 meters outdoors and to climb at least three stair steps safely, comfortably and with more independence (Fig.2). Perception of clinical improvement of the patient reached 6 level (definite improvement that has made a real and worthwhile difference).

4. Discussion

Our finding demonstrated improvement in walking independence, motor function, spasticity, functional mobility and quality of life after a short-therapeutic protocol of rTMS combined with BWSTT in a patient with iSCI. The results are consistent with other studies which have found benefit of rTMS in enhancing motor function and independence [11–13] and decreasing lower extremities spasticity in SCI [14,15]. Three of these prior studies [11–13] and our result revealed that multiple sessions of rTMS combined with locomotor training improve also the walking independence in iSCI patients.

Priming motor cortex with rTMS before locomotor training seems to facilitate BWSTT-induced neuronal adaptations by activating residual corticospinal circuits, providing changes in cortical organization, corticospinal tract and other descending pathways [1]. Indeed, studies have shown that high-frequency rTMS (> 1 Hz) can

increase cortical excitability providing changes in corticospinal organization and other descending pathways mediated through the activity of N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptors [16]. rTMS-induced descending corticospinal pathways activation seems also to increase corticospinal inhibitory input and reduced segmental spinal excitability [15]. If so, these mechanisms could explain the reduction of spasticity and functional improvement in our patient. By using the same protocol (10 Hz; 90% RMT, vertex), we showed clinical improvement of gait in iSCI after a rehabilitation program shorter (12 sessions) than other studies which tested 15 [11] and 20 sessions [12]. This result suggests that only 12 rTMS sessions would be enough to increase the motor training-induced plasticity and potentiates its therapeutic effect.

In 2016, Calabrò and collaborators [13] described a similar case in a 31-year-old man with traumatic chronic iSCI who was also submitted to locomotor training and rTMS. Even after 40 sessions, Calabrò observed a therapeutic effect smaller (6 points; LEMS) than we found in our patient (15 points). Two reasons could explain this difference. First, the total number of rTMS sessions in Calabrò' study was lesser (9 sessions) than our (12 sessions), and maybe 9 sessions was not enough to augment the motor training-induced effect. The locomotor training modality was also different between studies. Both approaches (Lokomat and BWSTT) focus on continuous step movements that stimulate the activity of the spinal central pattern generator (CPG) for locomotion [8]. Locomotor CPG is responsible for producing the cyclic gait pattern, even after SCI [17]. The retraining of motor function, especially through the interaction between CPG and peripheral reflex activity, promotes neuroplasticity [18]. These approaches also promote motor learning which depends on specific sensory inputs and feedback information associated with motor training [19,20]. In this case, afferent input during the stance phase is essential for the activation of CPG [21]. However, in

contrast to BWSTT, during the Lokomat training the patients are less active. The former encourages the individual to gait control and the manual assistance is provided only when necessary (assist-as-needed concept) [22].

Conclusion

Our report supports and extends previous findings demonstrating the beneficial effects of combination of rTMS and BWSTT on the gait independence, motor function and spasticity of lower extremities in patients with chronic iSCI. In the future, these approaches could be inserted into rehabilitation programs to promote a faster and more effective gait recovery of these patients, helping them to return to activities and participation. However, randomized controlled trials are needed to produce strong evidence.

Acknowledgements

Katia Monte-Silva is supported by CNPq/Brazil (308291/2015-8).

Compliance with ethical standards

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

5. References

1. Gunduz A, Rothwell J, Vidal J, Kumru H. Non-invasive brain stimulation to promote motor and functional recovery following spinal cord injury. *Neural Regen. Res.* 2017;12:1933–8.
2. Belci M, Catley M, Husain M, Frankel H, Davey N. Magnetic brain stimulation can improve clinical outcome in incomplete spinal cord injured patients. *Spinal Cord* 2004;42:417–9.
3. Moritz CT, Ambrosio F. Regenerative Rehabilitation: Combining Stem Cell Therapies and Activity-Dependent Stimulation. *Pediatr. Phys. Ther.* 2017;29:S10–5.
4. Dietz V. Neuronal plasticity after a human spinal cord injury: Positive and negative effects. *Exp. Neurol.* 2012;235:110–5.
5. Hicks A, Adams M, Ginis KM, Giangregorio L, Latimer A, Phillips S, et al. Long-term body-weight-supported treadmill training and subsequent follow-up in persons with chronic SCI: effects on functional walking ability and measures of subjective well-being. *Spinal Cord* 2005;43:291–8.
6. Harkema SJ, Schmidt-Read M, Lorenz DJ, Edgerton VR, Behrman AL. Balance and ambulation improvements in individuals with chronic incomplete spinal cord injury using locomotor trainingbased rehabilitation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2012;93:1508–17.
7. Alexeeva N, Sames C, Jacobs PL, Hobday L, DiStasio MM, Mitchell SA, et al. Comparison of training methods to improve walking in persons with chronic spinal cord injury: a randomized clinical trial. *J. Spinal Cord Med.* 2011;34:362–79.
8. Dobkin BH. An Overview of Treadmill Locomotor Training with Partial Body Weight Support: A Neurophysiologically Sound Approach Whose Time Has Come for Randomized Clinical Trials. *Neurorehabil. Neural Repair* 1999;13:157–65.
9. Manella KJ, Field-Fote EC. Modulatory effects of locomotor training on extensor spasticity in individuals with motor-incomplete spinal cord injury. *Restor. Neurol. Neurosci.* 2013;31:633–46.
10. Manji A, Amimoto K, Matsuda T, Wada Y, Inaba A, Ko S. Effects of transcranial direct current stimulation over the supplementary motor area body weight-supported treadmill gait training in hemiparetic patients after stroke. *Neurosci. Lett.* 2018;662:302–5.
11. Benito J, Kumru H, Murillo N, Costa U, Medina J, Tormos J, et al. Motor and Gait

- Improvement in Patients With Incomplete Spinal Cord Injury Induced by High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Top. Spinal Cord Inj. Rehabil.* 2012;18:106–12.
12. Kumru H, Benito-Penalva J, Valls-Sole J, Murillo N, Tormos JM, Flores C, et al. Placebo-controlled study of rTMS combined with Lokomat® gait training for treatment in subjects with motor incomplete spinal cord injury. *Exp. Brain Res.* 2016;234:3447–55.
 13. Calabrò RS, Naro A, Leo A, Bramanti P. Usefulness of robotic gait training plus neuromodulation in chronic spinal cord injury: a case report. *J. Spinal Cord Med.* 2017;40:118–21.
 14. Kumru H, Murillo N, Samso JV, Valls-Sole J, Edwards D, Pelayo R, et al. Reduction of Spasticity With Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Spinal Cord Injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2010;24:435–41.
 15. Nardone R, Höller Y, Thomschewski A, Brigo F, Orioli A, Höller P, et al. rTMS modulates reciprocal inhibition in patients with traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord* 2014;52:831–5.
 16. Rossini PMM, Burke D, Chen R, Cohen LGG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application: An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin. Neurophysiol.* 2015;126:1071–107.
 17. Minassian K, Hofstoetter US, Dzeladini F, Guertin PA, Ijspeert A. The Human Central Pattern Generator for Locomotion: Does It Exist and Contribute to Walking? *Neuroscientist* 2017;23:649–63.
 18. Bussel B, Roby-Brami A, Rémy Nérès O, Yakovlev A. Evidence for a spinal stepping generator in man. *Spinal Cord* 1996;34:91–2.
 19. Harkema SJ. Neural Plasticity after Human Spinal Cord Injury: Application of Locomotor Training to the Rehabilitation of Walking. *Neurosci.* 2001;7:455–68.
 20. Harkema S, Behrman A, Barbeau H. Evidence-based therapy for recovery of function after spinal cord injury. *Handb. Clin. Neurol.* 2012;109:259–74.
 21. Bouyer LJ. Animal Models for Studying Potential Training Strategies in Persons with Spinal Cord Injury. 2005;29:117–25.
 22. Field-Fote EC, Roach KE. Influence of a Locomotor Training Approach on Walking Speed and Distance in People With Chronic Spinal Cord Injury: A Randomized Clinical Trial. *Phys. Ther.* 2011;91:48–60.

Titles and legends to figures

Figure 1 – Illustrative pictures of the patient at before, during and after 12 sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with body weight-supported treadmill training (BWSTT). Before treatment (A) - patient were household ambulator. During treatment (B)- two therapists provided the manual assistance to lower extremities during the BWSTT; After treatment (C) - the patient became a community ambulator with Canadian crutches, enhancing his level of walking independence.

Figure 2 – Motor and sensory functions according to the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury of American Spinal Injury Association (ASIA) at before (A) and after 12 sessions (B) of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with body weight-supported treadmill training.

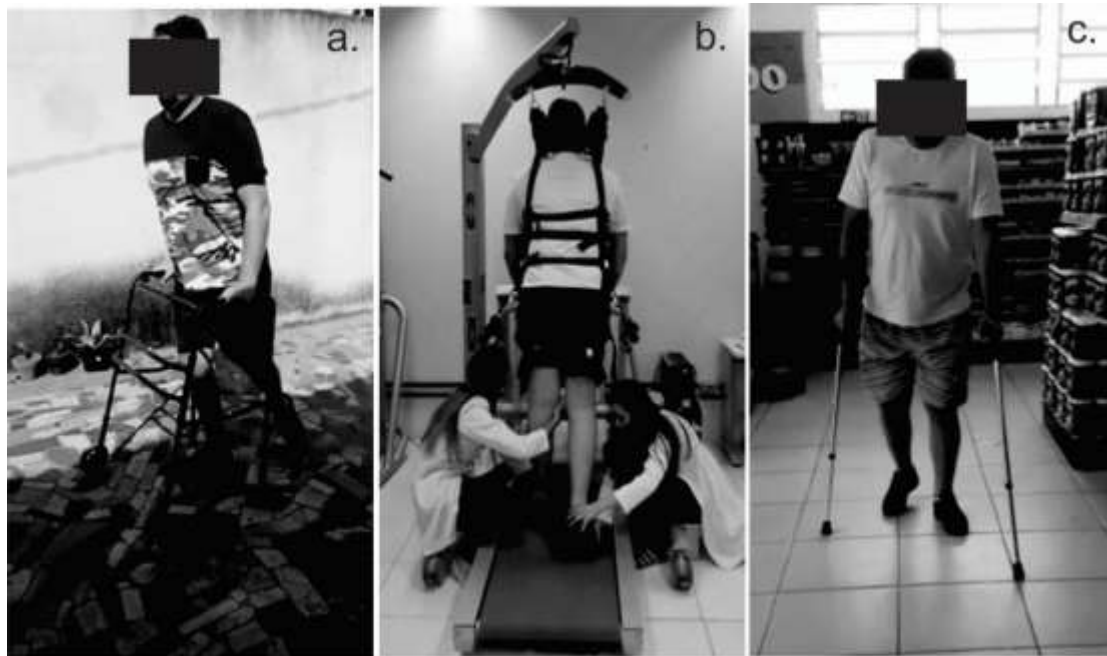
Tables

Table 1 – Quantitative assessments of a patient with iSCI before and after 12 sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with body weight-supported treadmill training.

	Before		After	
	Score		Score (% change of baseline)	
WISCI II	13		16 (23%)	
LEMS	30		45 (50%)	
SCIM III – Mobility	23		29 (7%)	
SF-36 – PCS	81		91 (12%)	
SF-36 – PF	50		65 (30%)	
SF-36 – GH	75		100 (33%)	
SF-36 – RP	100		100 (0%)	
SF-36 – BP	100		100 (0%)	
SF-36 – MCS	100		100 (0%)	
PGICS	-		6 (86%)	
MAS				
	Right	Left	Right	Left
Hip flexion	1	0	0	0
Hip extension	1	1	1	0
Knee flexion	1	2	0	1
Knee extension	1+	1	1	0
Ankle dorsiflexion	0	0	0	0
Ankle plantar flexion	1	1	0	0

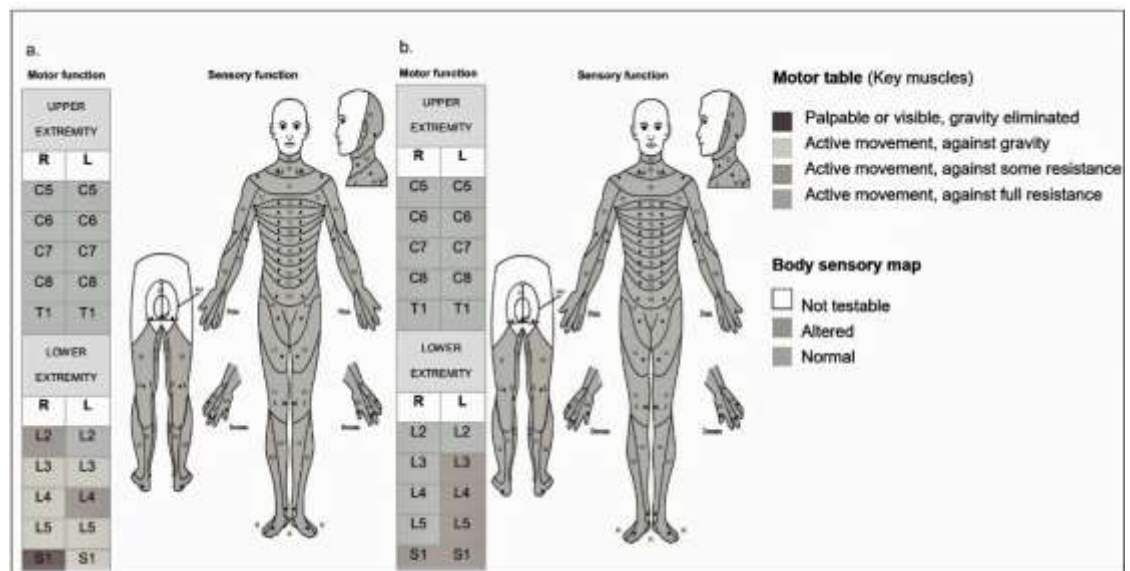
WISCI II, Walking Index for Spinal Cord Injury II; LEMS, Lower Extremities Motor Scale; SCIM III, Spinal cord independence measure III; PCS, Physical Component Summary; PF, Physical functioning; GH, General health; RP, Role physical; BP, Bodily pain; MCS, Mental Component Summary, PGICS, Patient Global Impression of Change Scale; MAS, Modified Ashworth Scale.

Figure 1 – Illustrative pictures of the patient at before, during and after 12 sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with body weight-supported treadmill training (BWSTT).



Before treatment (A) - patient were household ambulator. During treatment (B)- two therapists provided the manual assistance to lower extremities during the BWSTT; After treatment (C) - the patient became a community ambulator with Canadian crutches, enhancing his level of walking independence.

Figure 2 – Motor and sensory functions according to the ASIA.



Motor and sensory functions according to the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury of American Spinal Injury Association (ASIA) at before (A) and after 12 sessions (B) of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with body weight-supported treadmill training

APÊNDICE D – ARTIGO ORIGINAL 2

EFFECTS OF THE COMBINATION OF HIGH-FREQUENCY REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION ASSOCIATED TO BODY WEIGHT-SUPPORT TREADMILL TRAINING ON WALKING RECOVERY IN PATIENTS WITH INCOMPLETE SPINAL CORD INJURY: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLINDED, SHAM-CONTROLLED TRIAL.

Em preparação para submissão: Spinal Cord

Authors: Nogueira, Fernanda¹; Shirahige, Livia¹; Brito, Rodrigo¹; Lima, Hamably¹ Monte-Silva, Kátia^{1,2}

Affiliation: ¹Applied Neuroscience Laboratory, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil

Contact information: ²Katia Monte-Silva; ¹Applied Neuroscience Laboratory, Universidade Federal de Pernambuco, Department of Physical Therapy. Av. Prof. Moraes Rego s/n 50670-900 Recife, Brazil. , phone: +55 81-2126 7579 / FAX: +55 81-2126 8491.

Conflict interest statement: All authors declare no potential conflict of interest and this research was not supported by any funding source.

Title: Repetitive transcranial magnetic stimulation associated to body weight-support treadmill training enhances walking independence in patients with incomplete chronic spinal cord injury.

Authors: Nogueira, Fernanda¹; Shirahige, Livia¹; Brito, Rodrigo¹; Lima, Hamably¹ Monte-Silva, Kátia¹

Affiliation: 1Applied Neuroscience Laboratory, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil.

Contact information: Katia Monte-Silva; Applied Neuroscience Laboratory, Universidade Federal de Pernambuco, Department of Physical Therapy. Av. Prof. Moraes Rego s/n 50670-900 Recife, Brazil. , phone: +55 81-2126 7579 / FAX: +55 81-2126 8491.

STRUCTURED ABSTRACT

Study Design A randomized, double-blinded, sham-controlled trial.

Objectives To evaluate the efficacy of combination between body weight-support treadmill training (BWSTT) and high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in improving the walking function of patients with chronic incomplete spinal cord injury (iSCI).

Setting Applied Neuroscience Laboratory, Universidade Federal de Pernambuco – Brazil.

Methods Participants were randomly allocated to BWSTT/rTMS real or sham group. Participants performed BWSTT (15-20 min) associated with real (10Hz, 1800pulses over vertex) or sham rTMS during 12 sessions for 4 weeks. Walking independence (primary outcome) was assessed through of Walking Index for Spinal Cord Injury II (WISCI-II). As secondary outcomes, the motor function (lower extremities motor score, LEMS) and spasticity (modified Ashworth scale, MAS) of lower extremity, sensitive function (Light touch, LT and Pin prick, PP), functional independence (Spinal Cord Injury Measure III, SCIM-III), quality of life (Short-Form Health Survey-36, SF-36) and patient perception of change (Impression of Change Scale, PGICS).

Results 15 patients participated of the study (BWSTT/rTMS real group = 7 and BWSTT/rTMS sham group = 8). Walking independence (WISCI-II) after the 6th session for the BWSTT/rTMS real group was higher than the sham group (Mann Whitney; $p=.028$). A significant intergroup difference was found for the lower extremity right (Mann Whitney; $p=.007$). In addition, greater functional independence was observed in indoor and outdoor mobility sub-score (SCIM-III) for the BWSTT/rTMS real group compared to BWSTT/rTMS sham at follow-up (Mann Whitney, $p=.029$). Patients reported no significant adverse effects after the protocol.

Conclusions 12 sessions of BWSTT combined with high-frequency rTMS promoted improvement on walking independence, increased lower limb motor function and functional independence in patients after chronic iSCI.

INTRODUCTION

Walking recovery is a high priority for patients after incomplete spinal cord injury (iSCI) [1]. Therefore, locomotor training has become the important target of rehabilitation programs for iSCI [2]. The new assumption for iSCI rehabilitation based on promotion of neural adaptation have directed the development of innovative locomotor training approaches [3]. Studies points out that task-specific rehabilitative therapy is capable of augmenting intrinsic neuronal plasticity and promoting greater clinical outcome [4].

Body weight-support treadmill training (BWSTT) is one therapeutic approach that was founded on the principles of activity-dependent plasticity and task-specific rehabilitation [5]. By suspending the individual over a treadmill in a harness and overhead support system, BWSTT allows repetitive practice of complete gait cycle presuming the activation of spinal central pattern generator (CPG) [6]. The involuntary rhythmic, locomotor-like activity induced by CPG during BWSTT seems to contribute to gait recovery [6–8].

Non-invasive brain stimulation techniques, such as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), with ability to modulate cortical excitability [9,10] are gaining interest for their potential to enhance the sensitivity of brain to conventional interventions [11]. Indeed, motor outcomes have been reported iSCI patients after rTMS combined with gait rehabilitation [12,13]. Although benefits of this combination have been shown in other neurological populations [14], the effects of the combination of BWSTT with rTMS on gait recovery have not been investigated in SCI patients. Here, we hypothesized that rTMS over leg motor cortex coupled with BWSTT would facility the lower extremity motor function and gait recovery in chronic patients with iSCI.

METHODS

Study design

This randomized, double-blinded, sham-controlled clinical trial was conducted from November 2017 to January 2019 at the Applied Neuroscience Laboratory of Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). The study protocol was approved by the local institutional review board (UFPE) and registered in Clinical-Trials.gov (NCT03394560). All participants provided participation consent before being included in the study. Methods were described following the CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) [15].

The sample size was calculated using statistical software (G*Power 3.1 for Windows; Franz Faul, Universität Kiel, Germany) on the primary outcome measure (WISCI-II). This calculation was based on data of 10 iSCI participants of this trial, with 80% power, significance level of 5%. The sample estimation indicated that 12 participants would be necessary (i.e. six per group). With an adjustment to allow for a dropout rate, the total sample size was 16 participants.

Outcome measurements were administered four time (before, middle, after of study and 30 day-follow up) by a blinded researcher. Patients were randomly assigned to groups: (1) BWSTT/rTMS real; or (2) BWSTT/rTMS sham Randomization was stratified by time post-injury to avoid imbalances between groups. The randomization was generated by a neutral noninvolved researcher using the website www.randomization.com and transferred to a sequence of cards placed in numbered, opaque and sealed envelopes. The patients and the researchers involved in BWSTT and evaluations were blinded to the group allocation. Twelve sessions were applied, three days a week during one month.

Participants

Participants were recruited from the general community using advertisements on the University website and social media. The following eligibility criteria were established: (1) clinical diagnosis of incomplete spinal cord injury; (2) time since injury greater than 1 year; (3) aged 18 to 55 years, both sex; (4) classification C or D (ASIA

Impairment Scale- AIS); (5) nor community ambulator, but neither with severe deficit for independent walking, and (6) could stand in the orthostatic position with a maximum suspension of 60% of body weight. Exclusion criteria were: (1) presence of orthopedic complications that might affect treatment, and (2) presence of cardiac dysfunction, angina, or hemodynamic disorders.

Intervention

rTMS protocol

Participant were seated in a comfortable chair in rest. The rTMS was performed through a figure-of-eight coil coupled to MagStim Super Rapid magnetic stimulator (MagStim Company Whitland, UK) over the vertex (Cz, International 10-20 system). Daily before rTMS, the rest motor threshold (RMT) was determined over hotspot of first dorsal interosseous muscle. RTM was defined as the minimum stimulus intensity that produced motor evoked potentials visually in at least 5 of 10 trials. We applied the similar rTMS protocol used previously [12] to improve sensory-motor function in iSCI: 1800 pulses, 90%RMT, 10 Hz, 40 pulses/train and intertrain intervals of 28s.

For sham rTMS, patients was exposed rTMS sounds at mimicking the auditory effects of active and a coil, disconnected from stimulator, was hold over Cz during approximately 20 min. After rTMS, the participants were immediately forwarded to the BWSTT. Safety was assessed through adapted questionnaire related to adverse events after the rTMS [16].

BWSTT protocol

BWSTT was performed on a medical treadmill (Gait Trainer 3 Biodex, Biodex Medical System, USA) with partial body weight suspension system (Biodex NxStep Unweighing System, USA). The treadmill provided visual feedback of the real-time stride length. Moreover, visual feedback was provided through a mirror in front of the patient during training to maintain steps symmetry and control of postural compensations. Each BWSTT session consisted of two series 7.5 minutes each (until the 6th session) and 10 minutes (from 7th to 12th session) with about 3 minutes breaks between series. In the first training session, a trained therapist selected the appropriate

the percentage of body weight-support and velocity, based on individual motor impairment and exercise tolerance. During BWSTT, two therapists gave manual assistance to the lower limbs (foot placement, knee flexion and extension and pelvis alignment). A therapist responsible for the training recorded and controlled the intensity of exercise moderate by rating of perceived exertion (RPE, 6-20 Borg scale) [17] and participants were encouraged to target an range exertion level of 11–13, the RPE was assessed each three minutes of training. The participants were instructed to communicate any discomfort.

Outcome measures

Primary outcome

Walking independence was evaluated through the Walking Index for Spinal Cord Injury II (WISCI-II) [18]. WISCI-II I is a 20-item scale that measures the walking abilities based on the requirements for assistance, such as walking aids, personal assistance, or brace. Grade 0, the patient has neither standing nor walking abilities; grade 20, no assistance is needed to walk a distance of 10m. The assessment was conducted four times: baseline, after the 6th, 12th sessions and on follow-up (30 days after the end of intervention).

Secondary outcomes

The motor function of lower limbs was evaluated by Lower Extremities Motor (LEMS; motor component) of ASIA. The LEMS evaluates key muscles through of Scale Manual Muscle Test score (hip flexors, knee extensors, ankle dorsiflexors, long toe extensors and ankle plantar flexors). LEMS maximum score is 25 per limb (Lower Extremities Motor Right and Left, respectively LER and LEL) and 50 for both. The ASIA sensory component is evaluated through sensory scores: Pin Prick (PP) and Light touch (LT) based on 28 key points (dermatomes).

In addition, ASIA Impairment Scale (AIS) was used to evaluate the sensorimotor classification of iSCI. The sensorimotor examination was conducted based on ASIA guidelines [19].

The functional independence was assessed by Spinal Cord Independence Measure III (SCIM-III), which is composed of four sub-scores: Self-care (score ranges from 0 to 20), Mobility (score ranges from 0 to 40), Respiration and Sphincter control (score ranges from 0 to 40) and the SCIM-III total score (score ranges from 0 to 100) [20]. Quality of life was assessed including a Physical Component Summary (PCS, of Short-Form Health Survey: SF-36). PCS includes the following sub-domains: physical functioning, general health; role physical, bodily pain [21]. Spasticity of more affected lower limb (Hip and knee flexion and extension, ankle dorsiflexion and plantar flexion) was assessed by Modified Ashworth Scale (MAS) [22].

ASIA components (sensory and motor scores and AIS), SCIM-III and SF-36 were conducted three times: baseline, after 12th session and on follow-up (30 days after the end of intervention).

The patient global perception of change also was observed through the Patient Global Impression of Change Scale (PGICS). The PGICS is a 7 stage Likert scale (0 - “no change or condition has got worse”; 7 - “a great deal better, and a considerable improvement that has made all the difference”) [23]. The PGICS was applied three times (after 6th, 12th session and on follow-up).

Statistical analysis

Database management and statistical analyses were performed by an independent researcher who was blinded to groups allocation. Descriptive analyses were performed to present the demographic and clinical characteristics of patients. Chi-squared, Mann–Whitney U and Student t tests were used, respectively, for categorical, discrete and continuous variables to evaluate the differences between the groups at baseline.

Both primary and secondary outcomes were analyzed using the median change from 6th, 12th session and follow-up to baseline. Outcomes were reported as median change (25–75% percentiles) from baseline. Mann–Whitney test was used to compare the changes between the two groups and Friedman test compared the changes within each group. Chi-square test was used to compare the between-group differences for the proportions of the participants (MAS and PGICS). Cochran’s Q test analyzed

within-subject differences for MAS. The number of patients who reached the minimal clinically important difference (MCID) (1 point of scale; (LANG et al., 2008) was analyzed.

Intention-to-treat analysis was done by imputing the last evaluated data for the missing values from the dropouts. All analyses were conducted using SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0). In all analyzes were considered the statistical power (β) of 80% with a level of significance (α) of 5%. The statistical package SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 20.0 for Windows will be used.

Clinical registration

URL: <https://clinicaltrials.gov>. ClinicalTrials.gov ID: NCT03394560 (registered retrospectively).

RESULTS

Fifteen participants were randomized to the BWSTT/rTMS real (n=7) and BWSTT/rTMS sham group (n=8). Two participants from BWSTT/rTMS sham group dropped off after first and second session. Two other participants (one from real rTMS and other from BWSTT/rTMS sham group) did not go back to the follow-up assessment. The flow diagram of screening and selection process of patients enrolled in the study are shown in Figure 1.

(Figure 1)

Table 1 and Supplementary Table 1 summarizes demographic and clinical characteristics of groups, and individual characteristics of patients were showed in supplementary material. At baseline, no significant between-group differences were found. All patients tolerated the study without complications, and no adverse effects were reported.

(Table 1)

Primary outcome

When compared to baseline, the median values of WISCI-II increased significantly after the 6th, 12th session and follow-up in the BWSTT/rTMS real group (Friedman test, $P = .001$), but not in BWSTT/rTMS sham group (Friedman test, $P = .053$) (Table 2). The change of median after the 6th session was significantly higher in the BWSTT/rTMS real group compared to BWSTT/rTMS sham (Mann–Whitney test, $P = .028$) (Figure 2).

(Figure 2)

Secondary outcomes

Compared to baseline, the LEMS increased after 12 sessions in the BWSTT/rTMS real group (Friedman test, $P = .013$), but no significant difference was observed in the sham group (Friedman test, $P = .200$) (Table 2). There was no difference between the groups on change of median at 12th session and follow up (Table 3). When LEMS was analyses separately, LER increased after 12 sessions compared to baseline only for BWSTT/rTMS real (Friedman test, $P = .013$), and also the

change of median after 12th session was higher in the BWSTT/rTMS real than the sham group (Mann–Whitney U test, $P=.007$) (Table 3). No difference within and between-groups was found for ASIA sensory component (PP and LT) (Mann–Whitney U; $P>.050$) (Table 3).

(Table 2)

After 4 weeks of treatment, the ASIA classification remained the same from baseline for all participants of BWSTT/rTMS sham group, whereas 28% (2/7) of patients of BWSTT/rTMS real groups had converted to C and D. However, there was no statistical difference between the groups after the 12th session (Chi-square test; $P>.315$) and neither in the follow-up (Chi-square test; $P>.608$).

The SCIM-III mobility score raised after 12 sessions in the BWSTT/rTMS real group (Friedman test, $P=.026$), but no significant difference was observed in the sham group (Friedman test, $P=.444$) (Table 2). This difference remained intergroup, the change of median of SCIM-III mobility sub-score was significantly higher in the rTMS group than sham at follow-up (Mann–Whitney U test, $P=.029$). No difference was found for other SCIM-III sub-scores neither to total SCIM-III score ($p > 0.05$; Mann–Whitney U) (Table 3).

(Table 3)

No significant changes were observed for the MAS when compared to baseline and between groups (Cochran's Q test, $P>.050$ and Chi-square test, $P>.050$). Difference was not found between groups to the PGICS after the 6th, 12th sessions and follow-up (respectively, Chi-square test: $P=.296$, $P=.561$ and $P=.324$). Although no statistical difference was found for PGICS, it is possible to observe that the real BWSTT/rTMS group has a greater distribution of participants at levels of perception related to a greater perception of improvement after the 6th, 12th sessions and in the follow-up (table 4).

(Table 4)

DISCUSSION

Our findings reinforce the evidence that techniques of the non-invasive brain stimulation can augment the motor practice-induced effects in patients with chronic neurological disease [25]. We demonstrated that the benefits of gait rehabilitation in chronic iSCI were advance, after half of treatment sessions, when the rTMS was associated with physical training. In addition, we observed long-term therapeutic effects after short protocol of rTMS combined to BWSTT (12 sessions).

To our knowledge, only two prior randomized, controlled clinical trials [12,13] have assessed the cumulative effects of sessions of rTMS associated with task-specific rehabilitation for improving gait independence and motor function of lower limbs in iSCI. Benito et al [12] and Kumru et al [13] performed daily sessions (5 times/week) of rTMS (20Hz; 90% RTM, vertex) combined with gait training in acute incomplete SCI patients. Both studies observed greater gait improvement in the group submitted to TMS than sham group. Our results corroborate the findings regarding the beneficial effects of the association of rTMS to gait training and expand these results to the chronic stage of SCI. In addition, differently of these studies which demonstrated motor gains after 15 [12] and 20 sessions [13], we revealed that only 6 sessions (short-protocol) would be enough to get significant long-term effects on gait recovery, suggesting that rTMS could somehow boost the gait training response.

The mechanisms underlying the beneficial effect of rTMS over primary motor cortex on gait recovery after iSCI are not yet completely understood. However, it is known that there is an interaction of structures of superior neural centers and spinal cord networks to constitute the locomotor central pattern generators [26]. On this way, previous studies supported corticospinal tract (CST) is capable of anatomical rearrangements that possibly promote functional recovery after incomplete lesions [27]. We hypothesized that rTMS for acting directly on the activation trigger of CST, this may have influenced the boost of gait training response with half of the sessions.

In addition, the repeated activation of the CST by rTMS for 12 sessions with the task-specific (BWSTT) may have contributed to the motor learning associated with increased motor function, as well as functional recovery on our study. The manual assistance by therapists offered to the lower limbs required that the patient perform the movement voluntarily and provided some assistance on phases over which the

individual has less control [28]. The manual assistance of a trainer can encourage the individual to generate voluntarily the movements and, thus being challenging for the patient and contributing to motor learning [2].

Our results showed that the combination between BWSTT and rTMS was able to remain for a long-term the therapeutic effects on functional independence. These results reinforce that rTMS provided potentialization effects of motor learning, which define transference of learning as transposition to a new task or to a new uncontrolled environment [29,30]. One month after the intervention, the combination of these therapies maintained the functional gains and were able to increase the activity level. All these clinical benefits provided though of association between rTMS and BWSTT with repercussion on increased gait independence and recovery of functionality were accompanied by the perception of improvement of patients.

Some limitations need to be considered in our study. The first limitation was the fact of spasticity presence not been an inclusion criterion for patients in the study. There was patient with mild or absent spasticity in both groups at baseline and this could explain the lack beneficial effects on spasticity in the present study. The second and main limitation is the reduced sample size, because the sample size indicated by the sample calculation has not yet been reached until the moment.

We conclude that neuroplasticity facilitation strategies can be used through the association between rTMS and BWSTT in a short protocol, in order to increase walking independence and promote functional recovery a long-term after chronic iSCI. As for suggestions for future studies, the insertion of evaluation techniques with neuroimaging and/or physiological measures would be relevant to identify how changes in the functioning of neuronal structures can influence functional gains.

DATA ARCHIVING

ACKNOWLEDGEMENTS

Katia Monte-Silva is supported by CNPq/Brazil (308291/2015-8).

STATEMENT OF ETHICS

We certify that all applicable institutional and governmental regulations concerning the ethical use of human volunteers were followed during the course of this research.

CONFLICTS OF INTEREST

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

FN was responsible for designing to the protocol of study, extracting and analyzing data, interpreting results, and writing and revising the manuscript. LS and HL RB was responsible for collection, analyzing of the data and revising the manuscript. KM was responsible for designing the intervention and protocol, such also she was involved on results interpretation. All authors helped shape the manuscript and provided critical feedback during revisions.

FUNDING

Katia Monte-Silva is supported by CNPq/Brazil (308291/2015-8).

LEGEND FOR SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary table 1 Group real or sham: rTMS; SCI: spinal cord injury; AIS: ASIA impairment scale; W/I: manual wheelchair independent WISCI II: walking index for spinal cord injury II; AFO: ankle-foot orthose; HKAFO: hip-knee-ankle-foot orthose

REFERENCES

1. Ditunno PL, Patrick M, Stineman M, Ditunno JF. Who wants to walk? Preferences for recovery after SCI: a longitudinal and cross-sectional study. *Spinal Cord* 2008;46:500–6.
2. Guadagnoli MA, Lee TD. Challenge Point: A Framework for Conceptualizing the Effects of Various Practice Conditions in Motor Learning. *J. Mot. Behav.* 2004;36:212–24.
3. Knikou M. Plasticity of corticospinal neural control after locomotor training in human spinal cord injury. *Neural Plast.* 2012;2012.
4. Bayona NA, Bitensky J, Salter K, Teasell R. The Role of Task-Specific Training in Rehabilitation Therapies. *Top. Stroke Rehabil.* 2005;12:58–65.
5. Dobkin BH, Harkema S, Requejo P, Edgerton VR. Modulation of locomotor-like EMG activity in subjects with complete and incomplete spinal cord injury. *J. Neurol. Rehabil.* 1995;9:183–90.
6. Minassian K, Hofstoetter US, Dzeladini F, Guertin PA, Ijspeert A. The Human Central Pattern Generator for Locomotion: Does It Exist and Contribute to Walking? *Neuroscientist* 2017;23:649–63.
7. Dobkin BH. An Overview of Treadmill Locomotor Training with Partial Body Weight Support: A Neurophysiologically Sound Approach Whose Time Has Come for Randomized Clinical Trials. *Neurorehabil. Neural Repair* 1999;13:157–65.
8. Griener A, Dyck J, Gosgnach S. Regional distribution of putative rhythm-generating and pattern-forming components of the mammalian locomotor CPG. *Neuroscience* 2013;250:644–50.
9. Valero-Cabré A, Amengual JL, Stengel C, Pascual-Leone A, Coubard OA. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017;83:381–404.
10. Siebner HR, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp. brain Res.* 2003;148:1–16.
11. Schabrun SM, Chipchase LS. Priming the brain to learn: The future of therapy? *Man. Ther.* 2012;17:184–6.
12. Benito J, Kumru H, Murillo N, Costa U, Medina J, Tormos J, et al. Motor and Gait Improvement in Patients With Incomplete Spinal Cord Injury Induced by High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Top. Spinal Cord Inj. Rehabil.* 2012;18:106–12.

13. Kumru H, Benito-Penalva J, Valls-Sole J, Murillo N, Tormos JM, Flores C, et al. Placebo-controlled study of rTMS combined with Lokomat® gait training for treatment in subjects with motor incomplete spinal cord injury. *Exp. Brain Res.* 2016;234:3447–55.
14. Manji A, Amimoto K, Matsuda T, Wada Y, Inaba A, Ko S. Effects of transcranial direct current stimulation over the supplementary motor area body weight-supported treadmill gait training in hemiparetic patients after stroke. *Neurosci. Lett.* 2018;662:302–5.
15. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int. J. Surg.* 2012;10:28–55.
16. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2011;14:1133–45.
17. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1982;14:377–81.
18. Ditunno JF, Ditunno PL, Scivoletto G, Patrick M, Dijkers M, Barbeau H, et al. The Walking Index for Spinal Cord Injury (WISCI/WISCI II): nature, metric properties, use and misuse. *Spinal Cord* 2013;51:346–55.
19. Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F, Donovan W, Graves DE, Jha A, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (revised 2011). *J. Spinal Cord Med.* 2011;34:535–46.
20. Ilha J, Cesar L, Avila M, Swarowsky A. Tradução e adaptação transcultural da versão brasileira da Spinal Cord Independence Measure – Self- Reported Version (brSCIM-SR). 2016;52:2–17.
21. M, Ciconelli; I, Ferraz; M, Santos; W MI, Quaresma. Brazilian-portuguese Version Of The Sf-36 Questionnaire: A Reliable And Valid Quality Of Life Outcome Measure. *Rev. Bras. Reumatol.* 1999;39:143–50.
22. Bohannon RW, Smith MB. Inter rater reliability of a modified Ashworth Scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987;67:206–7.
23. Domingues L, Cruz E. Adaptação Cultural e Contributo para Avaliação da Escala Patient Global Impression of Change. *Ifisionline* 2011;2.
24. E.Lang C. Estimating Minimal Clinically Important Differences of Upper-Extremity Measures Early After Stroke. 2008;89:1693–700.

25. Bolognini N, Pascual-Leone A, Fregni F. Using non-invasive brain stimulation to augment motor training-induced plasticity. *J. Neuroeng. Rehabil.* 2009;6:8.
26. Grillner S, Wallén P. Cellular bases of a vertebrate locomotor system - Steering, intersegmental and segmental co-ordination and sensory control. *Brain Res. Rev.* 2002;40:92–106.
27. Fouad K, Pedersen V, Schwab ME, Brösamle C. Cervical sprouting of corticospinal fibers after thoracic spinal cord injury accompanies shifts in evoked motor responses. *Curr. Biol.* 2001;11:1766–70.
28. Hornby TG, Campbell DD, Kahn JH, Demott T, Moore JL, Roth HR. Enhanced Gait-Related Improvements After Therapist- Versus Robotic-Assisted Locomotor Training in Subjects With Chronic Stroke. *Stroke* 2008;39:1786–92.
29. Mendes FA dos S, Pompeu JE, Lobo AM, da Silva KG, Oliveira T de P, Zomignani AP, et al. Motor learning, retention and transfer after virtual-reality-based training in Parkinson's disease – effect of motor and cognitive demands of games: a longitudinal, controlled clinical study. *Physiotherapy* 2012;98:217–23.
30. Kitago T, Krakauer JW. Motor learning principles for neurorehabilitation. 2013. page 93–103.

FIGURE LEGENDS

Fig. 1 CONSORT flowchart

Fig. 2 The boxplot shows the Median change of WISCI-II from after the 6th, 12th sessions and follow-up (30 days) to baseline after BWSTT/ rTMS sham group (white box) and BWSTT/ rTMS real group (gray box). Asterisk indicates significant difference between the groups from baseline and hashtag indicates significant time differences from baseline (p-value <0.05): respectively, Friedman and Mann–Whitney U test. Note: vertical bars indicate interquartile range [25% to 75% percentiles].

TABLES

Table 1 Demographic and clinical characteristics of groups at baseline

Characteristics	BWSTT/ rTMS real (n=7)	BWSTT/ rTMS sham (n=8)	p-value
Sex, n (%)			
<i>Feminine</i>	3 (43%)	3 (37%)	0.608 ¹
Dominant hand, n (%)			
<i>Right</i>	5 (71%)	6 (75%)	1 ¹
Age (years), mean (SD)	38.4 (11.25)	33.3 (10.53)	0.385 ²
Time post-injury (years), mean (SD)	6.4 (2.20)	6 (4.31)	0.830 ²
AIS /ASIA, n (%)			
<i>C</i>	5 (71%)	2 (25%)	0.132 ¹
Etiology, n (%)			
<i>Traumatic</i>	5 (71%)	5 (75%)	1 ¹
WISCI-II, median [IQR]	9 [6 to 9]	12 [6 to 13]	0.281 ³
LEMS /ASIA, median [IQR]	26 [22 to 33]	31 [16 to 44]	0.684 ³
<i>LER /ASIA, median [IQR]</i>	15 [8 to 18]	17 [9 to 21]	0.415 ³
<i>LEL /ASIA, median [IQR]</i>	18 [7 to 20]	16 [9 to 23]	0.523 ³
LT /ASIA, median [IQR]	97 [94 to 100]	92 [88 to 100]	0.397 ³
PP /ASIA, median [IQR]	98 [88 to 99]	91 [81 to 101]	0.694 ³
BWS% (Kg), mean (SD)	42.6 (8.44)	45.6 (9.18)	0.518 ²

n: number of participants; SD: standard deviation; AIS: ASIA Impairment Score; ASIA: American Spinal Cord Injury Association; WISCI-II: Walking Index for Spinal Cord Injury II; LEMS: Lower Extremities Motor Scale, LER: Lower Extremities Right; LEL: Lower Extremities Left; LT: Light touch; PP: Pin prick; %BWS: percentage of body weight suspended; p¹= Chi-square test e p²= independent-samples t-test, p³= Mann–Whitney U test; [IQR]: interquartile range [25% to 75% percentiles].

Table 2 Secondary outcomes (change median with interquartile range) measured before (baseline), after the 12th session and 4 weeks after the intervention (follow-up) in the BWSTT/rTMS real and BWSTT/rTMS sham groups.

Outcome Measures	Differences Within Groups					
	BWSTT/rTMS real (n=7)			BWSTT/rTMS sham (n=8)		
	Baseline	12th session	Follow-up	Baseline	12th session	Follow-up
ASIA						
LEMS	26 [22 to 33]	33 [26 to 45]*	34 [26 to 42]	33.5 [17.5 to 44]	40.5 [17.7 to 43]	37.5 [17 to 46.2]
LER	15 [8 to 18]	20 [15 to 24]*	18 [14 to 24]	17 [9 to 21.2]	18 [8.5 to 23.7]	17 [9 to 24.7]
LEL	18 [7 to 20]	17 [7 to 23]	17 [7 to 21]	16.5 [9.7 to 23]	18.5 [10.7 to 23.5]	18 [9.5 to 22.5]
LT	97 [94 to 100]	101 [97 to 102]	102 [97 to 103]	94.5 [90 to 99.7]	95.5 [90.5 to 100.7]	93.5 [90 to 99.2]
PP	98 [88 to 99]	99 [95 to 102]	99 [92 to 102]	91 [88.5 to 101.7]	93.5 [91 to 103.5]	92.5 [88.7 to 101.7]
SCIM-III score						
Mobility	20 [17 to 23]	25 [17 to 29]	27 [26 to 29]*	27 [22 to 29.2]	28 [22.5 to 30]	27 [22 to 29]
Self-care	18 [18 to 19]	19 [19 to 20]	20 [18 to 20]	19 [17.2 to 20]	20 [18 to 20]	20 [18 to 20]
Respiration and sphincter	31 [24 to 40]	31 [25 to 40]	33 [25 to 40]	35.5 [30.2 to 39.7]	35.5 [30.2 to 39.7]	37.5 [29.2 to 39.7]
SF-36 – PCS	59.3 [39.5 to 81.2]	81.7 [69 to 87.5]	85.5 [66 to 92.5]	66.7 [41.5 to 75.1]	66.6 [53.9 to 75.1]	66 [62.1 to 83.3]

LEMS, Lower Extremities Motor Scale; LER and LEL, Lower Extremities right and left; LT: light touch; PP: pin prick; SCIM III, Spinal cord independence measure III; SF-36 – PCS, Physical Component Summary of Short-Form Health Survey. Asterisk indicates significant time differences between groups (Friedman test, p-value <0.05). Interquartile range [25% to 75% percentiles].

Table 3 Differences within and between the BWSTT/rTMS real and BWSTT/rTMS sham groups (change median with interquartile range).

Outcome Measures	Differences Within Groups				Differences between groups	
	12 th session minus Baseline		Follow-up minus Baseline		12 th session minus Baseline	Follow-up minus Baseline
	BWSTT/ rTMS real (n=7)	BWSTT/ rTMS sham (n=8)	BWSTT/ rTMS real (n=7)	BWSTT/ rTMS sham (n=8)	BWSTT/ rTMS real - rTMS sham (n=7)	BWSTT/ rTMS real - rTMS sham (n=7)
LEMS	6 [3 to 10]	1.5 [0 to 4]	4 [3 to 12]	0 [-1.7 to 3.2]	4.4 [3 to 6]	4 [1.3 to 8.8]
LER	6 [3 to 7]*	0.5 [-1.5 to 2]*	3 [2 to 9]	0 [0 to 1.7]	5.5 [1.5 to 5]	3 [2 to 7.3]
LEL	1 [0 to 3]	1.5 [0 to 3.5]	2 [-3 to 4]	0 [-1 to 1.5]	-0.5 [0 to -0.5]	2 [-2 to 2.5]
LT	2 [1 to 3]	1 [0 to 2]	3 [0 to 6]	0 [-1.5 to 0.7]	1 [0 to 1]	3 [0 to 5.3]
PP	5 [0 to 9]	1.5 [0 to 3.7]	5 [-7 to 10]	0.5 [-1.5 to 2.5]	3.5 [0 to 6.3]	4.5 [-5.5 to 7.5]
SCIM-III score	2 [-1 to 6]	0 [0 to 2.7]	6 [0 to 9]	0 [-2.2 to 5.2]	2 [-1 to 3.3]	6 [0 to 3.8]
Mobility	1 [0 to 6]	0 [0 to 2.5]	6 [0 to 7]*	0 [-0.7 to 2]*	1 [0 to 3.5]	6 [0 to 5]
Self-care	1 [0 to 2]	0 [0 to 1.5]	1 [0 to 2]	0 [0 to 1.5]	1 [0 to 0.5]	1 [0 to 0.5]
Respiration and sphincter	0 [0 to 0]	0 [0 to 0]	0 [0 to 1]	0 [0 to 0.7]	0 [0 to 0]	0 [0 to 0.3]
SF-36 – PCS	11.6 [10 to 29.5]	0.6 [0 to 11.3]	18.7 [7 to 32]	5.3 [-1.8 to 23.7]	11 [10 to 18,2]	13.4 [5.2 to 5.5]

LEMS, Lower Extremities Motor Scale; LER and LEL, Lower Extremities right and left; LT: light touch; PP: pin prick; SCIM III, Spinal cord independence measure III; SF-36 – PCS, Physical Component Summary of Short-Form Health Survey. Asterisk indicates significant time differences between groups (Mann–Whitney test, p-value <0.05). Interquartile range [25% to 75% percentiles].

Table 4 Number of participants in each of the items on Patient's global impression of change scale (PGICS).

PGICS	Differences Within Groups					
	6 th session (number of participants)		12 th session (number of participants)		Follow-up (number of participants)	
	BWSTT/ rTMS real (n=7)	BWSTT/ rTMS sham (n=8)	BWSTT/ rTMS real (n=7)	BWSTT/ rTMS sham (n=8)	BWSTT/ rTMS real (n=7)	BWSTT/ rTMS sham (n=8)
No change	0	2	0	2	0	2
Almost the same	0	1	0	0	0	2
A little better	2	0	1	1	1	0
Somewhat better	1	1	0	0	1	1
Moderately better	3	4	1	1	1	1
Better	1	0	5	4	2	2
A great deal better	0	0	0	0	2	0

PGICS: Patient global impression of change scale, 1: no change (or condition has got worse); 2: almost the same, hardly any change at all; 3: a little better, but no noticeable change; 4: somewhat better, but the change has not made any difference; 5: moderately better, and a slight but noticeable change; 6: better, and a definite improvement that has made a real and worthwhile difference; 7: a great deal better, and a considerable improvement that has made all the difference.

FIGURES

Figure 1 – CONSORT flowchart

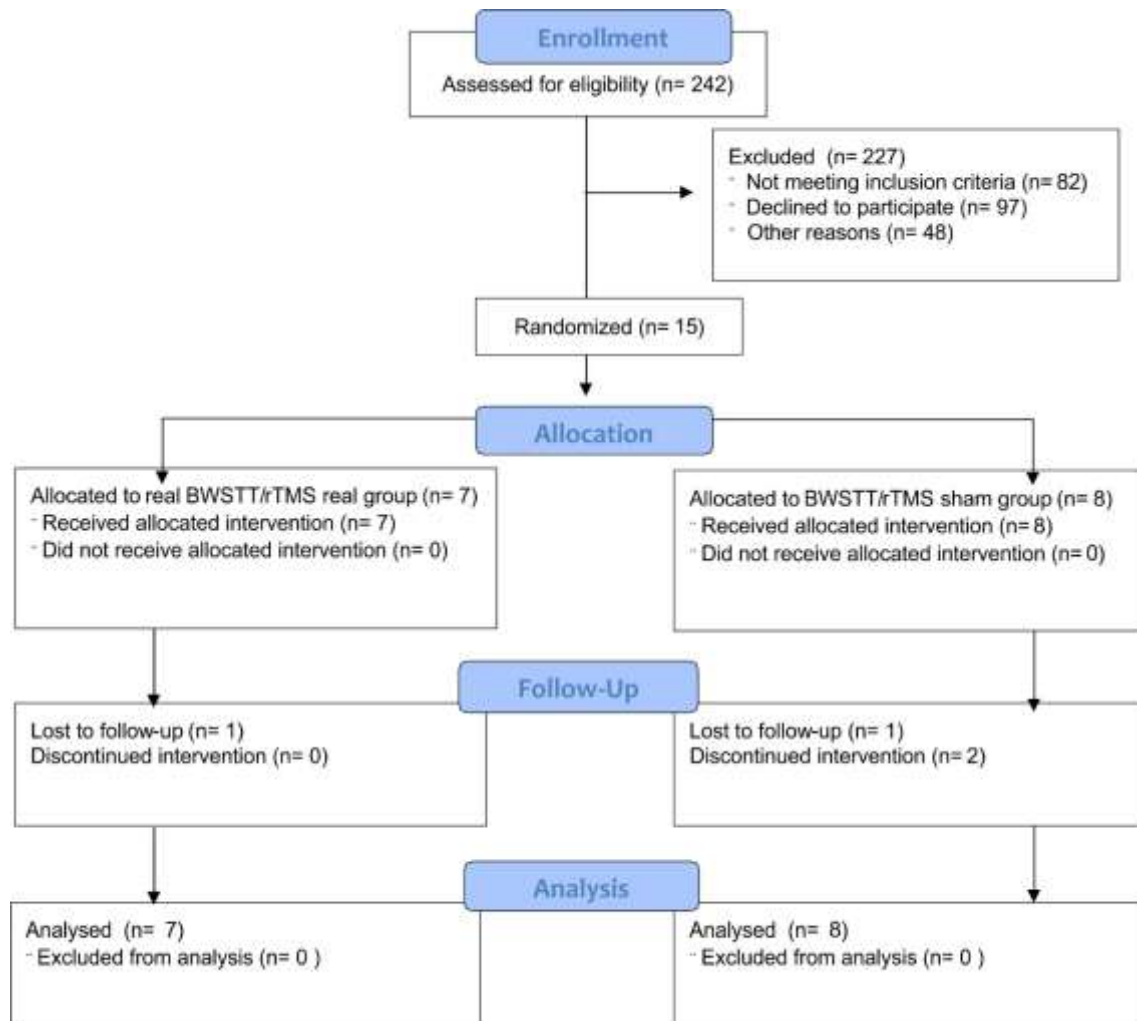
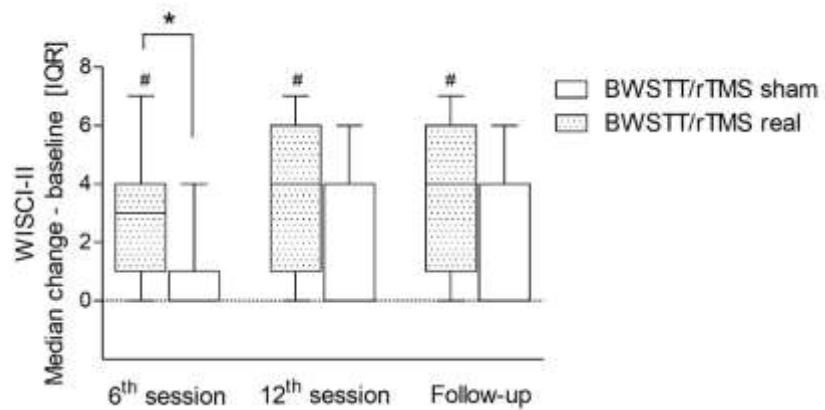


Figure 2 – Median change of WISCI-II from after the 6th, 12th sessions and follow-up to baseline after BWSTT/ rTMS sham and BWSTT/ rTMS real groups.



The boxplot shows the Median change of WISCI-II from after the 6th, 12th sessions and follow-up (30 days) to baseline after BWSTT/ rTMS sham group (white box) and BWSTT/ rTMS real group (gray box). Asterisk indicates significant difference between the groups from baseline and hashtag indicates significant time differences from baseline (p-value <0.05): respectively, Friedman and Mann–Whitney U test. Note: vertical bars indicate interquartile range [25% to 75% percentiles].

Supplementary Table 1 Initial functional status

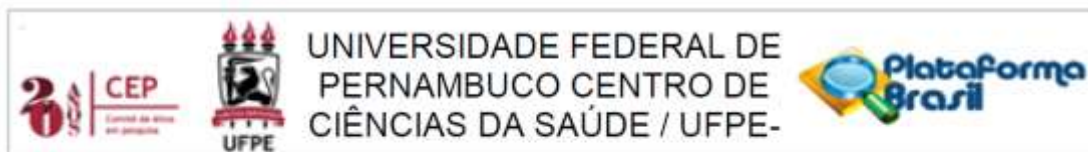
Participant	Group	SCI level	Years post-injury	AIS	Orthoses	Assistive device	Community ambulation	WISCI II
1	Sham	T7-T8	3	D	-	Walker	-	13
2	Real	T12-L1	6	C	2 AFOs	Walker	W/I	5
3	Real	L1-L2	4.5	C	2 AFOs	-	W/I	5
4	Real	T8	5	D	2 AFOs	Walker	W/I	9
5	Sham	L1-L4	4	D	2 AFOs	Crutches	-	12
6	Sham	L3-L4	1.75	D	2 AFOs	Crutches	W/I	12
7	Sham	T10-T11	9	D	-	Crutches	W/I	19
8	Real	T4-T5	7	C	HKAFO	Walker	W/I	5
9	Real	T1	10	C	-	-	W/I	5
10	Sham	T12-L1	13	D	-	Walker	W/I	13
11	Real	T8	8.5	D	-	Walker	W/I	13
12	Sham	T5	2.5	D	2 AFOs	Crutches	W/I	16
13	Sham	L4-L5	4	C	AFO	-	W/I	5
14	Real	T8	4	C	2 AFOs	-	W/I	9
15	Sham	T11	11	C	HKAFO	-	W/I	5

Group real or sham: rTMS; SCI: spinal cord injury; AIS: ASIA impairment scale;

W/I: manual wheelchair independent WISCI II: walking index for spinal cord injury

II; AFO: ankle-foot orthose; HKAFO: hip-knee-ankle-foot orthoses.

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estimulação magnética transcraniana repetitiva associada ao treino locomotor em esteira com suspensão do peso corporal na recuperação sensório-motora de pacientes lesados medulares.

Pesquisador: Fernanda Natacha Rufino Nogueira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 70875117.7.0000.5208

Instituição Proponente: Departamento de Fisioterapia - DEFISIO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.208.656

ANEXO B– APROVAÇÃO DO CLINICAL TRIALS

ClinicalTrials.gov PRS
Protocol Registration and Results System

ClinicalTrials.gov PRS **DRAFT Receipt (Working Version)**
Last Update: 01/08/2018 07:51

ClinicalTrials.gov ID: NCT03394560

Study Identification

Unique Protocol ID: rTMS_BWSTT_SCI

Brief Title: rTMS and Body Weight-support Treadmill Training After Incomplete Spinal Cord Injury

Official Title: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Combined to Body Weight-support Treadmill Training in the Sensory-motor Recovery of Patients With Chronic Incomplete Spinal Cord Injury

Secondary IDs:

ANEXO C - ESCALA DE COMPROMETIMENTO SENSORIO-MOTOR DA ASIA ASIA Impairment Scale (AIS) da American Spinal Cord Injury Association

- **Nível A** = Completa. Nenhuma função sensitiva ou motora nos segmentos sacrais S4-S5.
- **Nível B** = Sensitiva incompleta. Existe função sensorial preservada, mas não motora, abaixo do nível neurológico e inclui os segmentos sacrais S4-S5 (toque leve e dor localizada S4-S5 ou contração do esfíncter anal interno). Nenhuma função motora preservada mais do que três níveis abaixo do nível motor de cada lado do corpo.
- **Nível C** = Motor incompleta. Função motora preservada abaixo do nível neurológico e mais da metade da função dos músculos chave abaixo do nível neurológico da lesão possui grau de força inferior a três (0-2).
- **Nível D** = Motor incompleta. Função motora preservada abaixo do nível neurológico, e pelo menos a metade (metade ou mais) dos músculos chave abaixo do nível neurológico da lesão possuem grau de força ≥ 3 .
- **Nível E** = Normal. A função motora e sensitiva testada pela ASIA está normal em todos os segmentos, mas o paciente apresentou déficits anteriores ao momento da avaliação. Caso o paciente não tenha sofrido lesão medular previamente ao exame não deve ser categorizado em nenhum nível da ASIA.

INTERNATIONAL STANDARDS FOR NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY (ISNCSCI)		ISCOS INDUSTRIAL SCIENCES COLLEGE OF SOUTHERN ONTARIO		Patient Name _____	Date/Time of Exam _____
				Examiner Name _____	Signature _____
RIGHT		MOTOR KEY MUSCLES		SENSORY KEY SENSORY POINTS	
				Light Touch (LTR)	Pin Prick (PPR)
		C2			
		C3			
		C4			
		C5 Elbow flexors			
		C6 Wrist extensors			
		C7 Elbow extensors			
		C8 Finger flexors			
		T1 Finger abductors (little finger)			
		T2			
		T3			
		T4			
		T5			
		T6			
		T7			
		T8			
		T9			
		T10			
		T11			
		T12			
		L1			
		L2 Hip flexors			
		L3 Knee extensors			
		L4 Ankle dorsiflexors			
		L5 Long toe extensors			
		S1 Ankle plantar flexors			
		S2			
		S3			
		S4-5			
RIGHT TOTALS		(MAXIMUM)	(50)	(56)	(56)
LEFT		MOTOR KEY MUSCLES		SENSORY KEY SENSORY POINTS	
				Light Touch (LTL)	Pin Prick (PPL)
		C2			
		C3			
		C4			
		C5 Elbow flexors			
		C6 Wrist extensors			
		C7 Elbow extensors			
		C8 Finger flexors			
		T1 Finger abductors (little finger)			
		T2			
		T3			
		T4			
		T5			
		T6			
		T7			
		T8			
		T9			
		T10			
		T11			
		T12			
		L1			
		L2 Hip flexors			
		L3 Knee extensors			
		L4 Ankle dorsiflexors			
		L5 Long toe extensors			
		S1 Ankle plantar flexors			
		S2			
		S3			
		S4-5			
LEFT TOTALS		(MAXIMUM)	(50)	(56)	(56)

Movement	Root level
Shoulder: Flexion, extension, abduction, adduction, internal and external rotation	C5
Elbow: Supination	
Elbow: Pronation	C6
Wrist: Flexion	
Finger: Flexion at proximal joint, extension	C7
Thumb: Flexion, extension and abduction in plane of thumb	
Finger: Flexion at MCP joint	C8
Thumb: Opposition, adduction and abduction perpendicular to palm	
Finger: Abduction of the index finger	T1
Hip: Adduction	L2
Hip: External rotation	L3
Hip: Extension, abduction, internal rotation	L4
Knee: Flexion	
Ankle: Inversion and eversion	
Toe: MP and IP extension	
Hallux and Toe: DIP and PP flexion and abduction	L5
Hallux: Adduction	S1



If sensation and motor function is normal in all segments, AIS=E
Note: AIS E is used in follow-up testing when an individual with a documented SCI has recovered normal function. If at initial testing no deficits are found, the individual is neurologically intact; the ASIA Impairment Scale does not apply.

ANEXO D - ESCALA DE ASHWORTH MODIFICADA

Escala Modificada de Ashworth para Graduação da Espasticidade

Graus	Descrição
0	nenhum aumento de tônus
1	leve aumento no tônus muscular, manifestado por contração e relaxamento ou mínima resistência ao final da amplitude de movimento (ADM) quando a(s) parte(s) afetada(s) é(são) movimentada(s) em flexão ou extensão
1+	Leve aumento no tônus muscular, manifestado por uma contração, seguida por mínima resistência na ADM restante(menos da metade)
2	Aumento marcado no tônus muscular na ADM, mas parte(s) afetada(s) movimenta-se facilmente
3	Considerável aumento no tônus muscular, dificuldade no movimento passivo
4	Parte(s) afetada(s) rígidas em flexão ou extensão

ANEXO E - ÍNDICE DE MARCHA PARA LESADOS MEDULARES II

Walking Index for Spinal Cord Injury II - (WISCI-II)

Nome: _____ Data: ____/____/____

Avaliador: _____

Verifique as descrições que se aplicam ao desempenho de marcha atual do avaliado, em seguida atribua o nível mais alto de desempenho (deve-se escolher o nível em que o paciente se sinta seguro, de acordo com a avaliação do terapeuta, e descrever o nível de conforto do paciente). Se outros dispositivos forem utilizados (que não se enquadram nos especificados na definição padrão), eles devem ser documentados como descritores. Se houver uma discrepância entre dois observadores, o maior nível deverá ser escolhido.

Descritores:

Dispositivos	Órteses	Assistência	Nível de conforto descrito pelo paciente
Barras < 10 metros	Tutor longo de perna (usa 1 ou 2)	Assistência máxima (2 pessoas)	Muito confortável
Barras de 10 metros	Tutor curto de perna (usa 1 ou 2)	Assistência mínima/moderada (2 pessoas)	Levemente confortável
Andador (padrão ou rolante)	Com trava de joelho _____ Joelho destravado _____	Assistência mínima/moderada (1 pessoa)	Nem confortável, nem desconfortável
Muletas (1 ou 2)	Outro: _____		Levemente desconfortável

Bengalas (4,
2 ou 1 apoio)

Muito
desconfortável

Sem
dispositivos

Não usa
órteses

Não precisa de
assistência

Nível da WISCI

Nível	Dispositivos	Órteses	Assistência	Distância
0				Não consegue andar
1	Barras paralelas	Órteses	2 pessoas	Menos que 10 metros
2	Barras paralelas	Órteses	2 pessoas	10 metros
3	Barras paralelas	Órteses	1 pessoa	10 metros
4	Barras paralelas	Não usa órteses	1 pessoa	10 metros
5	Barras paralelas	Órteses	Não precisa de assistência	10 metros
6	Andador	Órteses	1 pessoa	10 metros
7	Duas muletas	Órteses	1 pessoa	10 metros
8	Andador	Não usa órteses	1 pessoa	10 metros
9	Andador	Órteses	Não precisa de assistência	10 metros
10	Uma muleta / bengala	Órteses	1 pessoa	10 metros
11	Duas muletas	Não usa órteses	1 pessoa	10 metros
12	Duas muletas	Órteses	Não precisa de assistência	10 metros
13	Andador	Não usa órteses	Não precisa de assistência	10 metros
14	Uma muleta / bengala	Não usa órteses	1 pessoa	10 metros

15	Uma muleta / bengala	Órteses	Não precisa de assistência	10 metros
16	Duas muletas	Não usa órteses	Não precisa de assistência	10 metros
17	Sem dispositivos	Não usa órteses	1 pessoa	10 metros
18	Sem dispositivos	Órteses	Não precisa de assistência	10 metros
19	Uma muleta / bengala	Não usa órteses	Não precisa de assistência	10 metros
20	Sem dispositivos	Não usa órteses	Não precisa de assistência	10 metros

Nível: _____

ANEXO F - MEDIDA DE INDEPENDÊNCIA NA LESÃO MEDULAR – III

Spinal Cord Injury Independence Measure –III (SCIM-III)

AUTO-CUIDADO

1. Alimentação (cortar a comida, abrir recipientes, encher taças, levar a comida à boca, segurar copo com líquido)

0 - Necessita de nutrição parenteral, gastrostomia, ou total assistência para alimentação oral.

1 - Necessita de assistência parcial para comer e/ou beber, ou utiliza de adaptações

2 - Alimenta-se independente; necessita de dispositivos de adaptação ou de assistência para cortar a comida, encher taça ou abrir recipientes.

3 – Come e bebe independente, não necessita de assistência ou de dispositivo de adaptação.

2. Tomar banho (ensaboar, enxaguar e secar o corpo e a cabeça, manusear a torneira). A- Porção superior do corpo B – Porção inferior do corpo

A . 0. Requer total assistência

1. Requer assistência parcial

3. Banha-se independente, com algum dispositivo de adaptação ou adaptação local (ex. barras, cadeira)

4. Banha-se independente, não necessita de nenhum dispositivo de adaptação ou adaptação no local (que não seja habitual para indivíduos saudáveis).

B. 0. Requer total assistência

1. Requer assistência parcial

3. Banha-se independente, com algum dispositivo de adaptação ou adaptação local (ex. barras, cadeira)

4. Banha-se independente, não necessita de nenhum dispositivo de adaptação ou adaptação no local (que não seja habitual para indivíduos saudáveis)

3. Vestir-se (roupas, sapatos e órteses de uso contínuo: vestir e despir).

A- Porção superior do corpo

B – Porção inferior do corpo

A. 0. Requer total assistência

1. Requer assistência parcial com roupas sem botões, zíperes ou cadarços

2. Independente com roupas com botões, zíperes ou cadarços, mas necessita de dispositivos de adaptação ou locais específicos.

3. Independente com roupas com botões, zíperes ou cadarços, não necessita de dispositivos de adaptação ou locais específicos, mas de alguma assistência ou adaptação apenas para o zíper, botão ou cadarço.

4. Veste-se (qualquer roupa) independente. Não necessita de nenhuma assistência ou dispositivo de adaptação ou local específico.

B. 0. Requer total assistência

1. Requer assistência parcial com roupas sem botões, zíperes ou cadarços

2. Independente com roupas com botões, zíperes ou cadarços, mas necessita de dispositivos de adaptação ou locais específicos.

3. Independente com roupas com botões, zíperes ou cadarços, não necessita de dispositivos de adaptação ou locais específicos, mas de alguma assistência ou adaptação apenas para o zíper, botão ou cadarço.

4. Veste-se (qualquer roupa) independente. Não necessita de nenhuma assistência ou dispositivo de adaptação ou local específico.

4. Asseio (lavar as mãos e o rosto, escovar os dentes, pentear o cabelo, barbear-se, maquiar-se)

0. Requer total assistência

1. Requer assistência parcial

2. Realiza o asseio de forma independente com dispositivos de adaptação

3. Realiza o asseio sem dispositivos de adaptação

SUBTOTAL (0-20): _____

RESPIRAÇÃO E CONTROLE DOS ESFÍNCTERES

5. Respiração

- 0. Necessita de tubo traqueal (TT) e ventilação assistiva intermitente (VAI) ou permanente.
- 2. Respira independente com TT, necessita de oxigênio, demanda assistência para tossir ou para com os cuidados com o TT.
- 4. Respira independente com TT, necessita de pequena assistência para tossir ou para com os cuidados com o TT.
- 6. Respira independente sem TT; necessita de oxigênio, assistência com a tosse, máscara (PEEP) ou VAI (bipap)
- 8. Respira independente sem TT; necessita de pequena assistência ou estimulação para tossir
- 10. Respira independente, sem assistência ou dispositivo

6. Controle do esfíncter urinário

- 0. Cateter interno
- 3. Volume residual de urina (VRU) > 100ml, sem cateterização regular ou cateterização intermitente assistida
- 6. VRU < 100ml ou auto-cateterização intermitente, necessita de assistência para o instrumento de drenagem.
- 9. Auto-cateterização intermitente, usa instrumento de drenagem externa, não necessita de assistência para colocar.
- 11. Auto-cateterização intermitente; consegue se conter a urina entre as cateterizações, não utiliza de instrumento de drenagem externa (ex. coletor)

13. VRU<100 ml, necessita apenas de dreno urinário externo, nenhuma assistência é necessária para a drenagem

15. VRU < 100 ml, não faz uso de instrumento de drenagem externa

7. Controle do esfíncter anal

0. Tempo irregular ou muito baixa frequência (menos de uma em três dias) do trânsito intestinal.

5. Tempo regular, mas requer assistência (ex. aplicação de supositórios); acidentes raros (menos de duas vezes por mês)

8. Trânsito intestinal regular, sem assistência, acidentes raros (menos de duas vezes por mês)

10. Trânsito intestinal regular, sem assistência, sem acidentes.

8. Uso do banheiro (higiene da região perineal, vestimenta das roupas antes/após, uso de papel higiênico)

0. Requer total assistência

1. Requer assistência parcial; não é capaz de limpar-se

2. Requer assistência parcial; capaz de limpar-se de forma independente

4. Usa o banheiro independente para todas as tarefas, mas necessita de dispositivos de adaptação ou estruturas especiais (ex. barras)

5. . Usa o banheiro independente para todas as tarefas, não necessita de dispositivos de adaptação ou estruturas especiais.

SUBTOTAL (0-40): _____

MOBILIDADE

Mobilidade (quarto e banheiro) – Itens 9, 10 e 11

9. Mobilidade na cama e ações para prevenir úlceras de pressão

- 0. Necessita de assistência em todas as atividades: virar para cima e para baixo na cama; sentar-se na cama; fazer elevação a partir do apoio de braços na cadeira de rodas, com ou sem dispositivos de adaptação, mas sem auxílio de meios eletrônicos.
- 2. Realiza uma das atividades acima sem assistência
- 4. Realiza duas ou três atividades acima sem assistência
- 6. Desempenha todas as atividades de mobilidade na cama e ações para aliviar a pressão de forma independente.

10. Transferência: cama-cadeira de rodas (travar a cadeira, suspensão dos apoios dos pés, remoção e ajustes dos apoios dos braços, transferência, sustentação dos pés).

- 0. Requer total assistência
- 1. Necessita de assistência parcial e/ou supervisão, e/ou dispositivos de adaptação (ex. placa de deslizamento)
- 2. Independente (ou não necessita de cadeira de rodas).

11. Transferência: cadeira de rodas – vaso sanitário (transição para/ a partir da cadeira de banho, caso utilize; quando utilizar cadeira de rodas convencional: travar a cadeira, suspensão dos apoios dos pés, remoção e ajustes dos apoios dos braços, transferência, sustentação dos pés).

- 0. Requer total assistência

1. Necessita de assistência parcial e/ou supervisão, e/ou dispositivos de adaptação (ex. barras para segurar).
2. Independente (ou não necessita de cadeira de rodas).

Mobilidade dentro e fora de casa, em superfície plana – Itens 12 a 17

12. Mobilidade dentro da casa

0. Requer total assistência
1. Necessita de cadeira de rodas elétrica ou assistência parcial para operar a cadeira de rodas manual.
2. Move-se independente em cadeira de rodas manual
3. Necessita de supervisão enquanto caminha (com ou sem dispositivos)
4. Caminha com andador ou muletas (fazendo o balanço dos membros)
5. Caminha com muletas e duas bengalas (marcha recíproca)
6. Caminha com uma bengala
7. Apenas necessita de órtese na perna
8. Caminha sem nenhum dispositivo para marcha

13. Mobilidade para distâncias moderadas (10-100 metros)

0. Requer total assistência
1. Necessita de cadeira de rodas elétrica ou assistência parcial para operar a cadeira de rodas manual.
2. Move-se independente em cadeira de rodas manual
3. Necessita de supervisão enquanto caminha (com ou sem dispositivos)
4. Caminha com andador ou muletas (fazendo o balanço dos membros)
5. Caminha com muletas e duas bengalas (marcha recíproca)

6. Caminha com uma bengala
7. Apenas necessita de órtese na perna
8. Caminha sem nenhum dispositivo para marcha

14. Mobilidade fora de casa (mais de 100m)

0. Requer total assistência
1. Necessita de cadeira de rodas elétrica ou assistência parcial para operar a cadeira de rodas manual.
2. Move-se independente em cadeira de rodas manual
3. Necessita de supervisão enquanto caminha (com ou sem dispositivos)
4. Caminha com andador ou muletas (fazendo o balanço dos membros)
5. Caminha com muletas e duas bengalas (marcha recíproca)
6. Caminha com uma bengala
7. Apenas necessita de órtese na perna
8. Caminha sem nenhum dispositivo para marcha

15. Subir e descer degraus

0. Incapaz de subir ou descer degraus
1. Sobe e desce ao menos 3 degraus com suporte ou supervisão de outra pessoa.
2. Sobe e desce ao menos 3 degraus com suporte do corrimão e/ou muletas ou bengalas.
3. Sobe e desce ao menos 3 degraus sem suporte ou supervisão.

16. Transferência: cadeira de rodas para o carro (aproximar-se do carro, travar a cadeira, remover o suporte dos braços e pernas, transferência para ou a partir do carro, colocar e retirar a cadeira de rodas do carro).

0. Requer assistência total

1. Necessita de assistência parcial e/ou supervisão, e/ou adaptação de dispositivos

2. Transferência independente; não necessita de dispositivos adaptados (ou não utiliza cadeira de rodas).

17. Transferência do solo para a cadeira de rodas

0. Requer assistência

1. Transferência independente, com ou sem dispositivos adaptados (ou não utiliza cadeira de rodas).

SUBTOTAL (0-40): _____

TOTAL SCIM-III (0-100): _____

ANEXO G - VERSÃO BRASILEIRA DA SF-36

(FLECK et al., 2000)

QUESTIONÁRIO DE ESTADO DE SAÚDE (SF-36) - Projeto LM (FASE III)

Nome do participante: _____

Identificação do participante: _____ Código do grupo: _____

Data: ____/____/____ Avaliação: baseline () ; T1 () ou T2 ()

INSTRUÇÕES: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor tente responder o melhor que puder.

1. Em geral, você diria que sua **saúde** é:

- Excelente1
- Muito boa2
- Boa3
- Ruim4
- Muito ruim.....5

2. Comparada há um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, **agora?**

- Muito melhor agora do que há um ano atrás1
- Um pouco melhor agora do que há um ano atrás.....2
- Quase a mesma de há um ano atrás3
- Um pouco pior agora do que há um ano atrás4
- Muito pior agora do que há um ano atrás5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. **Devido a sua saúde,** você tem dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?

Atividades	Sim. Dificulta muito	Sim. Dificulta um pouco	Não.Não dificulta de modo algum
a) Atividades vigorosas , que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos	1	2	3

b) Atividades moderadas , tais como mover uma mesa , passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se , ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as **últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, **como consequência de sua saúde física?**

Atividades	Sim	Não
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria ?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo trabalho ou em outras atividades?	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (por exemplo: necessitou de um esforço extra) ?	1	2

5. Durante as **últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária, **como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)?**

Atividades	Sim	Não
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que se	1	2

dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?		
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz ?	1	2

6. Durante as **últimas 4 semanas**, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas **atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo?**

- De forma nenhuma1
- Ligeiramente2
- Moderadamente3
- Bastante4
- Extremamente5

7. Quanta dor **no corpo** você teve durante as **últimas 4 semanas?**

- Nenhuma1
- Muito leve2
- Leve3
- Moderada4
- Grave.....5
- Muito grave.....6

8. Durante as **últimas 4 semanas**, quanto a **dor** interferiu com o seu trabalho normal (Incluindo tanto o trabalho, fora de casa e dentro de casa)?

- De maneira alguma.....1
- Um pouco2
- Moderadamente.....3
- Bastante.....4
- Extremamente.....5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as **últimas 4 semanas**. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação **as últimas 4 semanas**.

Atividades	Todo tempo	A maior	Uma boa	Alguma parte	Uma pequena	Nunca
------------	------------	---------	---------	--------------	-------------	-------

		parte do tempo	parte do tempo	do tempo	parte do tempo	
a) Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas **4 semanas**, quanto do seu tempo a sua **saúde física ou problemas emocionais** interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

- Todo o tempo.....1
- A maior parte do tempo2
- Alguma parte do tempo.....3
- Uma pequena parte do tempo.....4
- Nenhuma parte do tempo5

11. O quanto **verdadeiro** ou **falso** é **cada** uma das afirmações para você?

Atividades	Definitivame nte Verdadeiro	A maioria das vezes Verdadeir o	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitivame nte Falsa

a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

ANEXO H - VERSÃO BRASILEIRA DA ESCALA DE PERCEPÇÃO GLOBAL DE MUDANÇA (PGIC)

Desde o início do tratamento nesta instituição, como é que você descreve a mudança (se houve) nas suas limitações físicas, sintomas, emoções e qualidade de vida de maneira geral, em relação à sua saúde? (Selecione UMA opção:

- | | |
|--|----------------------------|
| Sem alterações (ou a condição piorou) | ☐ 1 |
| Quase na mesma, sem qualquer alteração visível | ☐ 2 |
| Ligeiramente melhor, mas, sem mudanças consideráveis | ☐ 3 |
| Com algumas melhorias, mas a mudança não representou qualquer diferença real | ☐ 4 |
| Moderadamente melhor, com mudança ligeira mas significativa | ☐ 5 |
| Melhor, e com melhorias que fizeram uma diferença real e útil | ☐ 6 |
| Muito melhor, e com uma melhoria considerável que fez toda a diferença | ☐ 7 |

**ANEXO I - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS
REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO**



**ANEXO J - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS
REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO**



Promovendo a Troca de Conhecimento em Medicina e Saúde Pública

São Paulo, 25 de setembro de 2017

IX Simpósio Internacional em Neuromodulação

CERTIFICADO

Certifico que o resumo intitulado:

“EFEITO DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NA EFICIÊNCIA DE CIRCUITOS CORTICAIS INIBITÓRIOS EM MIGRANOSOS”,

foi aceito e apresentado sob a forma de PÔSTER durante o *IX Simpósio Internacional em Neuromodulação*, ocorrido nos dias 18 a 20 de Setembro de 2017 em São Paulo/SP, tendo como autores:

Sérgio Rocha

Amanda Tiné

Rodrigo Brito

Marina Berenguer

Fernanda Nogueira

Marcelo C. A. Rodrigues

Kátia Monte-Silva

Co-Diretor do Simpósio:

Diretor do Spaulding Neuromodulation Center,
Spaulding Rehabilitation Hospital/MGH/Harvard Medical School - Boston
Fundador e Conselheiro Educacional, Instituto Scala

ANEXO K - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS
REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO

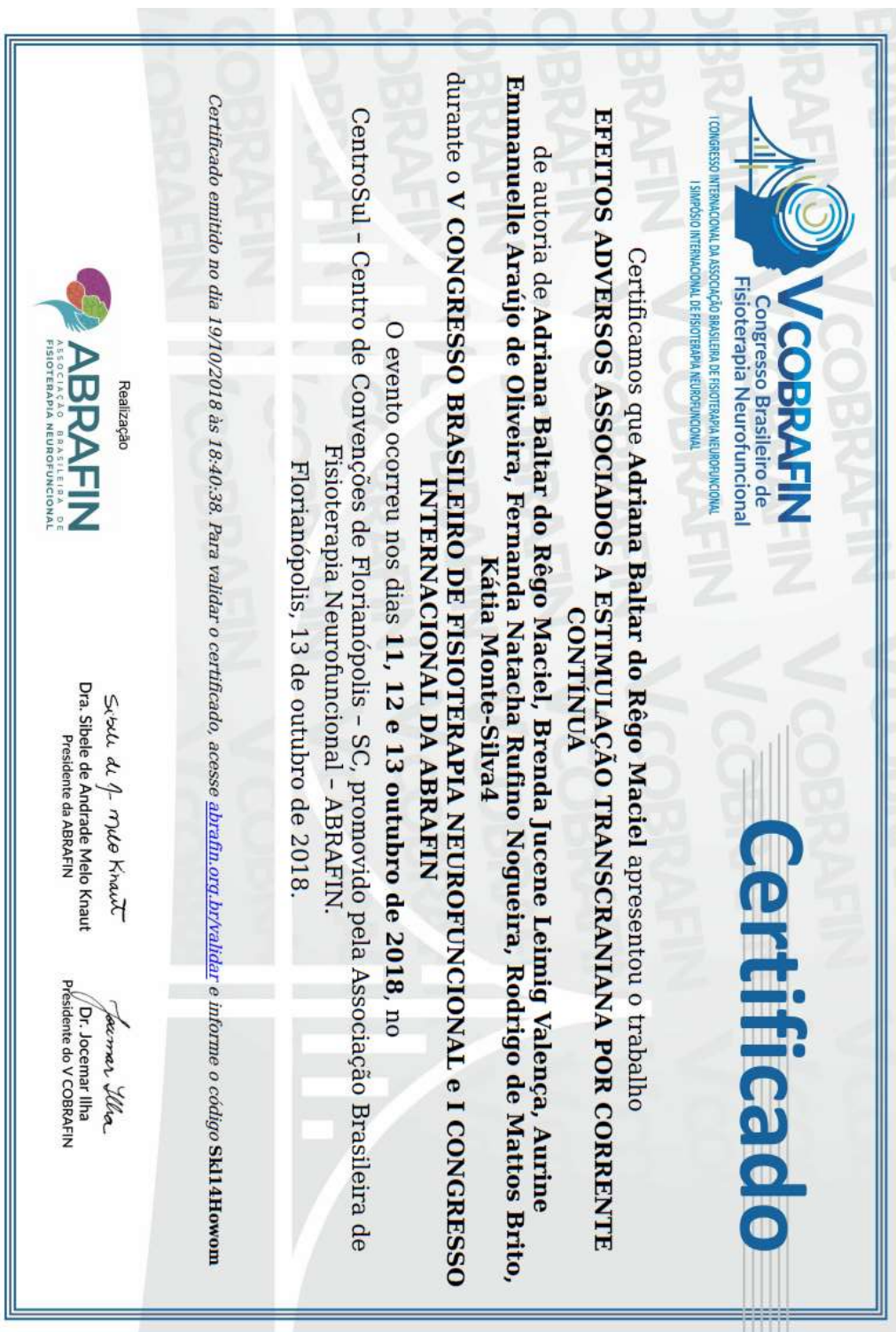
CERTIFICADO

Certificamos que a Sra. Fernanda Natacha Rufino Nogueira participou do **XVI CURSO DE REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE** realizado na Fundação Centro de Educação Comunitária e Social do Nordeste – CECOSNE, na cidade de Recife-PE nos dias 06, 07, 20 e 21 de Abril, 04 e 05 de Maio de 2018, perfazendo uma carga-horária de 30 horas/aula.

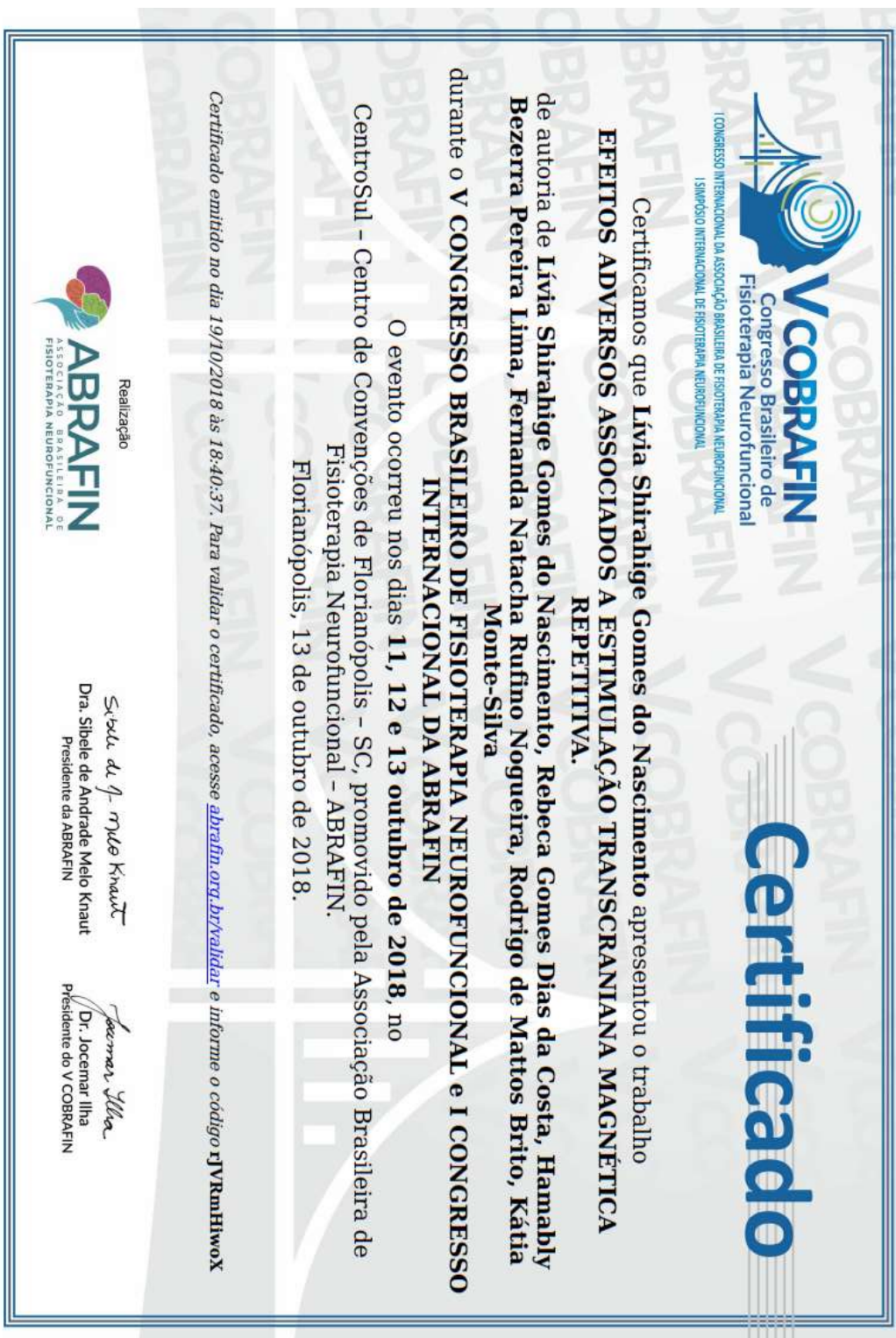


Andrea Lemos
Coordenadora Científica

**ANEXO L - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS
REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO**



**ANEXO M - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS
REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO**



ANEXO N - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO

American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Articles Ahead of Print
DOI: 10.1097/PHM.0000000000000956

Evidence of the homeostatic regulation with the combination of transcranial direct current stimulation and physical activity

Adriana Baltar¹; Fernanda Nogueira¹; Débora Marques¹; Maira Carneiro¹;
Kátia Monte-Silva¹

¹Applied Neuroscience Laboratory, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil

Contact information: Katia Monte-Silva; Applied Neuroscience Laboratory, Universidade
Federal de Pernambuco, Department of Physical Therapy, Av. Prof. Moraes Rego s/n 50670-900
Recife, Brazil, , phone: +55 81-2126 7579 / FAX: +55 81-2126 8491.

Funding: Monte-Silva K receives a grant from CNPq (308291/2015-8)

ABSTRACT

Transcranial direct current stimulation (tDCS) can optimize beneficial effects induced by motor practice in patients with neurological disorders. However, possibly due to homeostatic regulation, the conditioning effects of tDCS are often imprecise and variable, limiting its therapeutic application. **Objective:** to explore the magnitude and direction of the after-effects induced by physical activity (PA) on tDCS-preconditioned cortical excitability (CE). **Design:** First, a crossover experiment was performed with 12 subjects to determine whether a single session of low-, moderate- and high-intensity PA on a treadmill modulates the motor cortical excitability measured by transcranial magnetic stimulation. In a second crossover experiment, we investigated long-lasting changes (until 90 min) of the effects induced by PA (with intensities defined by the first experiment) on motor cortical excitability after the subject had been preconditioned by tDCS (using different polarities). **Results and conclusion:** In Experiment 1, we found that high and moderate-intensity PA modulate the CE. Experiment 2 demonstrated that preconditioning the CE using tDCS homeostatically changes the direction and magnitude of after-effects induced by subsequent PA plasticity caused by motor activity. In conclusion, the results suggest that the direction of after-effects induced by the combination of physical exercise with tDCS on the cortical excitability is regulated within a physiologically defined range.

Keywords: Transcranial direct current stimulation; neuronal plasticity; exercise.