



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA
E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

TALITA CRISTINA VERONA PINTO FERNANDES

**EFEITO DA ÓRTESE EXOESQUELETO COMBINADA À ESTIMULAÇÃO
MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA SOBRE A RECUPERAÇÃO DA
FUNÇÃO MOTORA DO MEMBRO SUPERIOR DE PACIENTE COM ACIDENTE
VASCULAR ENCEFÁLICO CRÔNICO: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO,
RANDOMIZADO, DUPLO CEGO**

Recife

2019

TALITA CRISTINA VERONA PINTO FERNANDES

**EFEITO DA ÓRTESE EXOESQUELETO COMBINADA À ESTIMULAÇÃO
MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA SOBRE A RECUPERAÇÃO DA
FUNÇÃO MOTORA DO MEMBRO SUPERIOR DE PACIENTE COM ACIDENTE
VASCULAR ENCEFÁLICO CRÔNICO: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO,
RANDOMIZADO, DUPLO CEGO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Área de Concentração: Neurociências.

Orientador:

Prof.^o Dr. Marcelo Cairrão Araujo Rodrigues

Co-Orientador (a):

Prof.^a Dr^a Kátia Karina do Monte-Silva

Recife

2019

Catálogo na fonte:
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4:1790

F363e	<p>Fernandes, Talita Cristina Verona Pinto</p> <p>Efeito da órtese exoesqueleto combinada à estimulação magnética transcraniana repetitiva sobre a recuperação da função motora do membro superior de paciente com acidente vascular encefálico crônico: ensaio clínico controlado, randomizado, duplo cego/ Talita Cristina Verona Pinto Fernandes. – 2019. 107 f.; il.</p> <p>Orientador: Marcelo Cairrão Araujo Rodrigues. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Recife, 2019. Inclui referências, apêndice e anexos.</p> <p>1. Imagética motora exoesqueleto. 2. Estimulação magnética transcraniana repetitiva. 3 Acidente vascular encefálico. I. Rodrigues, Marcelo Cairrão Araujo (orientador). II. Título.</p> <p>616.8 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2020 - 025)</p>
-------	--

TALITA CRISTINA VERONA PINTO FERNANDES

**EFEITO DA ÓRTESE EXOESQUELETO COMBINADA À ESTIMULAÇÃO
MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA SOBRE A RECUPERAÇÃO DA
FUNÇÃO MOTORA DO MEMBRO SUPERIOR DE PACIENTE COM ACIDENTE
VASCULAR ENCEFÁLICO CRÔNICO: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO,
RANDOMIZADO, DUPLO CEGO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Aprovada em: 27/02/2019.

BANCA EXAMINADORA

Profª Dra Alana Elza da Gama
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Wellington Pinheiro dos Santos
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues
(Presidente da Banca)
Universidade Federal de Pernambuco

Aos pacientes que estiveram envolvidos nessa jornada em busca de
novas perspectivas,

Dedico

AGRADECIMENTOS

A presente dissertação de mestrado não poderia chegar em bom porto sem o importante apoio de várias pessoas.

Primeiramente agradeço ao meu orientador, Professor Marcelo Cairrão pela oportunidade e grande missão dada. Foi uma oportunidade de muito aprendizado e experiências. Agradeço à Professora Kátia Monte-Silva por ter cedido sua sala e seu laboratório para que toda a pesquisa acontecesse.

Desejo igualmente agradecer aos meus colegas de mestrado que ao longo dessa jornada estiveram sempre por perto, cujo apoio e amizade estiveram presentes em todos os momentos.

Agradeço à toda equipe Neurobots, em especial a Vitor, José e Júlio, que toparam embarcar nessa grande missão e que não pouparam esforços em contribuir para que tudo se tornasse concreto. Agradeço também a todos os alunos que contribuíram de maneira efetiva para que tudo desse certo.

À família Lana, com quem estive convivendo por mais de um ano, meus sinceros agradecimentos. Ao longo dessa jornada conheci e convivi com pessoas muito queridas. Esta equipe é especial! Dedicados, acolhedores e dispostos sempre a ajudar a todos. Em especial, a Drika e a Shi que se fizeram sempre presentes em momentos de apuros.

Ao meu marido, Thiago, agradeço o imensurável apoio dado ao longo desses anos. Ciente desse momento particular da minha vida, agradeço pôr em muitos momentos ter tentado suprir meu papel de mãe e por estar sempre ao meu lado.

À minha pequena e doce Laura, peço desculpas, por ter permanecido por muito tempo ausente. Gostaria que soubesse que o esforço para me tornar presente nesse período foi imenso e todos eles intensamente aproveitados.

Agradeço aos meus pais, Jorge e Valéria, que sempre investiram e confiaram nos caminhos que trilhei. Em especial, agradeço por estarem sempre presentes como avós nos momentos que precisei para que eu conseguisse me dedicar ao mestrado. Agradeço ao meu irmão, Fernando, e à minha cunhada, Wanessa, por estarem sempre na torcida.

E por fim, aos amigos de longas datas que sempre torceram por mim, agradeço de coração. Às amigas que a profissão me deu, agradeço por todo apoio e estímulo.

Vocês são especiais! Obrigada!

RESUMO

A perda de função motora dos membros superiores causada por acidente vascular encefálico (AVE) é uma situação que afeta a qualidade de vida de muitos pacientes, devido à dificuldade ou até mesmo incapacidade de realizar atividades cotidianas. Uma estratégia emergente na recuperação de áreas motoras comprometidas por AVE é o uso de exoesqueletos que têm como função permitir movimentos prejudicados ou perdidos, por meio de imagética motora e interface cérebro-máquina (ICM). Aliados a isto, sabe-se que estas áreas motoras afetadas por AVE, especialmente muitos anos depois do incidente, precisam de ativação por estímulo excitatório tal como a Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (rTMS) de alta frequência. O objetivo desta pesquisa foi avaliar o efeito combinado destas intervenções na recuperação da função motora do membro superior afetado de pacientes com AVE. Para tanto, voluntários foram randomizados entre os Grupo Controle (GC) (n=7, rTMS *verum* e órtese *sham*), e Grupo Experimental (GE) (n=6, rTMS *verum* e órtese *verum*), e Grupo Experimento Controle (GEC) (n=8, apenas órtese *verum*). Como avaliação clínica adotaram-se as seguintes escalas: EFM (Escala de Fugl-Meyer); TCB (Teste de Caixas e de Blocos); e TFMJT (Teste da Função motora de Jebsen-Taylor), em três momentos: T1 (primeira avaliação), T2 (reavaliação) e T3 (*follow up* 30 dias após a primeira avaliação). Como avaliações eletrofisiológicas dos tratamentos foi realizado o mapa motor (quantifica a excitabilidade do córtex motor do hemisfério afetado através do potencial evocado motor e estimulação magnética), e a acurácia do acionamento da órtese ao longo do protocolo. Esta última medida reflete também o aprendizado do paciente em acionar a órtese. Os resultados mostraram que para o teste da EFM, apenas o GEC (órtese real sem rTMS) apresentou melhora da função motora do membro superior entre T1 e T3, o que indica que o protocolo com exoesqueleto permitiu a persistência do ganho motor no *follow up*. Também foi possível inferir que a rTMS com treino *sham* com a órtese exoesqueleto estimulou o córtex motor, mas esta ativação não persistiu no *follow up*. Conclusões: a órtese por interface cérebro-máquina causa aprendizado e aumento da resposta cortical que se mantém no *follow up*, possivelmente graças a fenômenos de plasticidade. A rTMS potencializa resposta eletrofisiológica, mas com efeito de curta duração. A combinação dos dois protocolos parece ser uma alternativa promissora para a recuperação da função

motora de membro superior parético de pacientes que sofreram AVE, mesmo muitos anos após o incidente. Tal representa esperança na melhora da reabilitação.

Palavras-chave: Imagética motora exoesqueleto. Estimulação magnética transcraniana repetitiva. Acidente vascular encefálico.

ABSTRACT

The loss of motor function of the upper limbs caused by stroke is a situation that affects the quality of life of many patients due to the difficulty or even inability to perform daily activities. An emerging strategy in the recovery of motor areas compromised by stroke is the use of exoskeletons that allow damaged or lost movements through motor imagery and brain-machine interface (ICM). In addition, it is known that these motor areas affected by stroke, especially many years after the incident, require activation by an excitatory stimulus such as high-frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS). The aim of this study was to evaluate the combined effect of these interventions on the recovery of upper limb motor function in patients with stroke. For this, volunteers were randomized between Control Group (CG) (n = 7, rTMS verum and sham orthosis), and Experimental Group (SG) (n = 6, rTMS verum and orthosis verum), and Group Experiment Control (GEC) (n = 8, verum orthosis only). As a clinical evaluation, the following scales were adopted: EFM (Fugl-Meyer Scale); TCB (Test of Boxes and Blocks); and TFMJT, in three moments: T1 (first evaluation), T2 (reassessment) and T3 (follow up 30 days after the first evaluation). As electrophysiological evaluations of the treatments the motor map was performed (quantifies the excitability of the motor cortex of the affected hemisphere through motor evoked potential and magnetic stimulation), and the accuracy of bracing of the orthosis throughout the protocol. The latter measure also reflects the patient's learning to trigger the orthosis. The results showed that for the EFM test, only the GEC (real orthosis without rTMS) showed improvement of the motor function of the upper limb between T1 and T3, indicating that the protocol with exoskeleton allowed the persistence of the motor gain in the follow-up. It was also possible to infer that the rTMS with sham training with the exoskeleton bracing stimulated the motor cortex, but this activation did not persist in the follow-up. Conclusions: the orthosis through a brain-machine interface causes learning and increase of the cortical response that is maintained in the follow-up, possibly due to phenomena of plasticity. The rTMS potentiates electrophysiological response, but with short duration effect. The combination of the two protocols appears to be a promising alternative for recovery of upper limb motor function from patients who suffered from stroke even many years after the incident. This represents hope for improved rehabilitation.

Keywords: Motor imagery. Transcranial magnetic stimulation. Stroke.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ilustração dos fluxos de corrente em uma bobina magnética e a indução de corrente no cérebro	26
Figura 2 – Esquema de um procedimento de mapeamento cortical	31
Figura 3 – Representação esquemática de um dispositivo neuroprotético cortical .	33
Figura 4 – Componentes básicos de um sistema de Interface Cérebro-Máquina ...	34
Figura 5 – Mapeamento cerebral resultante de eletrodos de ECoG em áreas corticais responsáveis pelo movimento dos dedos	34
Figura 6 – Controle em tempo real dos movimentos da mão em uma dimensão	36
Figura 7 – Componentes de um sistema de interface cérebro máquina para reabilitação com base em imagética motora	38
Figura 8 – Setup da Imagética Motora baseada em sistema de Interface Cérebro-Máquina.....	39
Figura 9 – Desenho do estudo	46
Figura 10 – Escala de imaginação visual e cinestésica para pontuação para pontuação do KVIQ	48
Figura 11 – Caixa de madeira utilizada no Teste de Caixa e de Blocos	51
Figura 12 – Teste de Função Manual de Jebsen-Taylor	52
Figura 13 – Representação esquemática do posicionamento dos eletrodos durante o procedimento de treino com a órtese exoesqueleto	53
Figura 14 – Disposição dos eletrodos de superfície para captação da atividade eletromiográfica do Músculo Primeiro Interósseo Dorsal (PID). Eletrodo (A) ventre muscular, (B) articulação interfalangeana do polegar e (C) processo estiloide da ulna	54
Figura 15 – Posicionamento da bobina em oito para determinação da área de representação cortical do Músculo Interósseo Dorsal (PID) realizado no hemisfério	

lesionado através da Estimulação Magnética Transcraniana (TMS)	54
Figura 16 – Representação da touca em PVC com marcação da grade de 10 x 10 cm (A) e procedimento de avaliação da área de representação cortical	56
Figura 17 – Representação esquemática do sistema internacional de marcação 10-20	58
Figura 18 – Parâmetros utilizados durante a Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (rTMS) de alta frequência sobre o hemisfério lesionado	58
Figura 19 – Demonstração da aplicação da Estimulação Transcraniana repetitiva (rTMS) de alta frequência sobre o hemisfério lesionado	59
Figura 20 – Diagrama de blocos referente ao processo de reconhecimento da imagética motora	60
Figura 21 – Demonstração durante sessão de treinamento de imagética motora com órtese exoesqueleto	61
Figura 22 – Fluxograma do estudo	63
Figura 23 – Escala de Fugl-Meyer (EFM) aplicada nos momentos T1 (avaliação), T2 (reavaliação) e T3 (<i>follow up</i>) de voluntários submetidos aos protocolos do estudo	65
Figura 24 – Teste de Caixas e Blocos aplicado nos momentos T1 (avaliação), T2 (reavaliação) e T3 (<i>follow up</i>) de voluntários submetidos aos protocolos do estudo	66
Figura 25 – Teste de Função Manual de Jebsen-Taylor aplicado nos momentos T1 (avaliação), T2 (reavaliação) e T3 (<i>follow up</i>) de voluntários submetidos aos protocolos do estudo	67
Figura 26 – Representação das médias do Potencial Motor Evocado dos grupos do estudo representado através do mapa motor do hemisfério lesionado apresentado em escala de cores	68
Figura 27 – Análise do potencial evocado motor dos mapas motores, em matriz de 5 x 5 cm tendo como referência os pontos C3 e C4	69

Figura 28 - Acurácia em porcentagem do treinamento com a órtese ao longo do protocolo de 10 sessões69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tabela de caracterização da amostra	64
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADM – Amplitude de Movimento

ANOVA – Análise de variância

AVE – Acidente Vascular Encefálico

C3 – Córtex motor primário esquerdo segundo o sistema internacional 10-20 de posicionamento de eletrodos

C4 – Córtex motor primário direito segundo o sistema internacional 10-20 de posicionamento de eletrodos

CAAE – Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CCS – Centro de Ciências da Saúde

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

cm – centímetros

CoG – Centro de Gravidade

CONEP – Conselho de Ensino, Pesquisa e Extensão

DC – *Direct Current*

DP – Desvio padrão

ECoG – Eletrocortigrama

EEG – Eletroencefalograma

EET – Estimulação Elétrica Transcraniana

EFM – Escala de Fugl-Meyer

EP – Erro padrão

ERD – Dessincronização Relacionada ao Evento

ERS – Sincronização Relacionada ao Evento

fMRI – Ressonância Magnética Funcional

FTT – *Fourier Fast Transform*

GABA – Ácido Gama-Aminobutírico

GC – Grupo Controle

GE – Grupo Experimental

GEC – Grupo Experimento Controle

h – Hora

ICM – Interface Cérebro-Máquina

IM – Imagética Motora

KVIQ – Questionário de Imaginação Visual e Cinestésica

LANA – Laboratório de Neurociência Aplicada

LMR – Limiar Motor de Repouso

LTD – Depressão de Longo-Prazo

LTP – Potenciação de Longo-Prazo

M1 – Córtex Motor Primário

MARA – *Multiple Artifact Rejection Algorithm*

MEP – *Motor Evoked Potential*

MoCA – *Montreal Cognitive Assessment*

PEM – Potencial Evocado Motor

PET – Tomografia por Emissão de Pósitrons

PID – Primeiro Interósseo Dorsal

PM – Prática Mental

pTMS – Estimulação Magnética Transcraniana por Pulso Único

PVC – Policloreto de Polivinila

rTMS – Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva

SENIAM – *Surface Electromyography for the Non-Invasive Assessment of Muscles*

SNC – Sistema Nervoso Central

T1 – Avaliação

T2 – Reavaliação

T3 – *Follow up* 30

TCB – Teste de Caixas e de Blocos

TFMJT – Teste de Função Manual de Jebsen-Taylor

TMS – Estimulação Magnética Transcraniana

UFPE – Universidade Federal de Pernambuco

µs – microssegundos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1	Acidente Vascular Encefálico (AVE)	21
2.2	Estimulação cerebral na melhora da função motora	22
2.3	Estimulação cerebral não invasiva na melhora da função motora	24
2.3.1	Estimulação Magnética Transcraniana (TMS)	24
2.3.2	Fisiologia	26
2.3.3	Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (rTMS)	28
2.3.4	Mapeamento cortical de representação motora	30
2.4	Interface Cérebro-Máquina (ICM) na recuperação da função motora	32
2.5	Imagética Motora (IM) aliado à Interface Cérebro-Máquina (ICM) na recuperação motora	36
3	HIPÓTESE	41
4	OBJETIVOS	42
4.1	Objetivo geral	42
4.2	Objetivos específicos	42
5	MATERIAL E MÉTODOS	43
5.1	Desenho do estudo	43
5.2	Local e período do estudo	43
5.3	Aspectos éticos	43
5.4	População do estudo	44
5.5	Amostra	44
5.5.1	Amostragem	44
5.5.2	Tamanho da amostra	44
5.6	Critérios de elegibilidade	44
5.6.1	Critérios de inclusão	44
5.6.2	Critérios de exclusão	45
5.7	Delineamento metodológico	45
5.7.1	Triagens e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)	46
5.7.2	Avaliação, reavaliação e <i>follow up</i>	49

5.7.2.1	<i>Desfecho primário</i>	49
5.7.2.2	<i>Desfechos secundários</i>	50
5.7.3	Randomização e sigilo de alocação e cegamento	56
5.7.4	Procedimentos experimentais	57
5.7.4.1	<i>Estimulação Magnética Transcraniana de Pulso Repetitivo (rTMS)</i>	57
5.7.4.2	<i>Imagética motora captada por eletroencefalograma e integração com exoesqueleto</i>	59
5.8	Processamento de dados	62
6	RESULTADOS	63
6.1	Resultados Clínicos	65
6.2	Resultados Eletrofisiológicos	67
7	DISCUSSÃO	70
7.1	Desfechos Clínicos	70
7.2	Desfechos Eletrofisiológicos	71
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	74
	REFERÊNCIAS	75
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSETIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	86
	APÊNDICE B – TRIAGEM CLÍNICA	88
	APÊNDICE C – AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL	92
	ANEXO A – COMPROVANTE DE APROVAÇÃO D COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	97
	ANEXO B – SUBMISSÃO DO ARTIGO CIENTÍFICO	98

1 INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Encefálico (AVE) é um tipo de lesão do sistema nervoso central (SNC) que causa perdas importantes de função que são, pelos meios terapêuticos convencionais, consideradas atualmente irreversíveis. O AVE leva a um elevado custo para a sociedade, uma vez que impacta a vida não só dos pacientes como de seus familiares, trazendo dores físicas e emocionais (WIELOCH; NIKOLICH, 2006).

O grande esforço atual como recurso terapêutico para tratamento de AVE é com base em agentes farmacológicos que possam vir a auxiliar na restauração das funções perdidas, uma vez que este tipo de lesão interrompe circuitarias internas intrincadas do cérebro associadas às funções sensório-motoras essenciais (WIELOCH; NIKOLICH, 2006). As possíveis terapias farmacológicas são o uso de ativadores dos sistemas noradrenérgicos, dopaminérgicos e colinérgicos, que promovem a plasticidade funcional, a exemplo dos fatores de crescimento e atenuadores de inibição de crescimento axonal que aceleram a plasticidade neuroanatômica (WIELOCH; NIKOLICH, 2006).

Em contrapartida, nem sempre a resposta farmacológica é eficaz na restauração da função, como no AVE crônico, e novas abordagens começam a emergir. Essas novas abordagens visam suprimir mecanismos inibitórios que bloqueiam a regeneração e, com isso, aumentar a plasticidade neuronal (WIELOCH; NIKOLICH, 2006). Com isso, novas tecnologias baseadas na ação de agentes físicos (não químicos) têm surgido, tal como a Estimulação Magnética Transcraniana (TMS), que é capaz de induzir a um aumento da excitabilidade das células neuronais, por exemplo, de uma dada região do córtex motor e, com isso, aumentar a plasticidade neuronal e a resposta motora (CHANG et al., 2012; DU et al., 2016).

A Estimulação Magnética Transcraniana (TMS) é uma ferramenta neurofisiológica bem estabelecida para examinar a integridade da via córtico-motora em uma série de doenças associadas a disfunções motoras, tal como pacientes que sofreram um AVE. O campo magnético gera um fluxo de íons eletricamente carregados através da membrana de axônios, que leva a uma deflagração do potencial de ação. Os potenciais de ação gerados pela TMS nos axônios corticais se espalham trans-sinápticamente para outros neurônios, resultando na ativação

neuronal de outras áreas corticais e subcorticais conectadas (GROPPA et al., 2012).

Pacientes apenas submetidos à Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (rTMS) a 1 e 5 Hz de frequência já apresentam resultados benéficos na recuperação motora, que pode ser traduzido clinicamente como uma melhoria significativa das deficiências físicas manifestadas após o AVE (EMARA et al., 2010).

Além desta abordagem, uma tecnologia de potencial promissor neste contexto é a utilização de órteses robóticas controladas por Interface Cérebro Máquina (ICM). A ICM utiliza geralmente um sinal de eletroencefalograma (EEG) para gerar um sinal controle em tempo real, que transmite a informação para um dispositivo externo. O uso de EEG é facilmente empregado por meio de eletrodos externos, e o sinal é controlado por meio da Imagética Motora (IM) (i.e., imaginando os movimentos do corpo), que é uma prática mental (PM) comumente empregada em vários estudos clínicos para melhorar a recuperação de pacientes com alguma deficiência física (MOLOUIN et al., 2013). A realização da IM quando acoplada a uma ICM permite o controle de um cursor Avatar em casos de reabilitação pós-AVE (GUGER et al., 2015).

A associação, portanto, de uma imagética motora acoplada a uma interface cérebro-máquina combinada com rTMS de alta frequência em um paciente que sofreu um AVE são estratégias tecnológicas potentes que se aliam na busca pela restauração da função motora destes pacientes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Acidente Vascular Encefálico (AVE)

Danos ao sistema nervoso central (SNC), tal como um Acidente Vascular Encefálico (AVE), podem causar danos severos para a função motora. AVE afeta uma larga população de pacientes com significativos sofrimentos emocionais e físicos tanto para os pacientes quanto para os seus parentes, e um custo significativo para a sociedade. Estes eventos, além de causar significativo dano tecidual, interrompem intrincados circuitos cerebrais e conexões neuronais externas que estão envolvidas com a cognição e outras funções superiores, em adição àquelas envolvidas com funções sensório-motoras cruciais. Até o presente, não há nenhum agente farmacológico aprovado que permita recuperar a perda destas funções. Novas terapias vêm emergindo a partir do conhecimento de como surgem os mecanismos inibitórios que bloqueiam a regeneração e do conhecimento dos mecanismos que levam ao aumento da plasticidade neuronal (WIELOCH; NIKOLICH, 2006).

A literatura mais relevante atualmente está relacionada aos mecanismos pós-AVE, no entanto, tais processos envolvidos com a lesão são relevantes também para outros tipos de dano ao SNC, que envolvem dano a medula espinhal e traumatismo craniano (WIELOCH; NIKOLICH, 2006).

Durante e imediatamente após um AVE, as funções neurológicas relacionadas com a área afetada são perdidas. Durante os meses subsequentes certas funções neurológicas podem ser recuperadas, mas aproximadamente 50% dos pacientes que sofrem AVE ainda mantêm hemiparesis, 30% permanecem sem a capacidade de andar, e 26% permanecem severamente desabilitados e requerem atenção diária. A recuperação é mais proeminente dentro dos primeiros 30 dias, mas continua por pelo menos 6 meses (DUNCAN et al., 2000). A recuperação da função é dependente do grau de perda tecidual e de sua preservação, e/ou do desempenho da rede neural que serve de substrato para a restauração das perdas de funções cerebrais.

A perda da função motora durante o AVE é devido parcialmente à morte neuronal do tecido afetado, mas também à disfunção das células circunvizinhas à área afetada (WIELOCH; NIKOLICH, 2006).

2.2 Neuroplasticidade na recuperação da função motora

A recuperação da função envolve três fases distintas: ativação de células de reparo, segundo a plasticidade celular funcional, e terceiro, a plasticidade neuroanatômica, levando a formação de novas conexões (WIELOCH; NIKOLICH, 2006).

A recuperação da função neurológica é dinâmica e multifatorial, e depende da severidade da isquemia. Portanto, o início e localização dos processos de recuperação são variáveis. A recuperação das células circunvizinhas à área afetada (chamada área de penumbra) depende da extensão do estresse celular imposto pelas despolarizações repetitivas que ocorrem por várias horas após a isquemia, bem como do processo de edema e inflamação. Neurônios sobreviventes que foram danificados por processos catabólicos são rapidamente reparados (KATSMAN et al., 2003), e retomam sua função metabólica, mas podem ainda exibir neurotransmissão aberrante, parcialmente por conta da disfunção de suas ramificações, pois a isquemia pode causar agrupamentos dendríticos com agregação de actina (ZHANG et al., 2005; GISSELSSON et al., 2005).

Comprometimentos motores, incluindo hemiparesia, incoordenação motora e espasticidade, são os achados mais comuns no acidente vascular encefálico (AVE). A maioria dos pacientes recupera com o passar do tempo pelo menos alguma das suas funções motoras inicialmente comprometidas, embora o grau de recuperação seja variável. Há evidência de que aumentando a intensidade da terapia após um AVE pode melhorar a recuperação motora. Estudos de mapeamento cerebral de pacientes têm mostrado que o cérebro se reorganiza após o AVE com relação à recuperação da função motora, e isto se deve à plasticidade neuronal (SCHAECHTER, 2004).

A reabilitação motora de membro hemiparético após AVE tipicamente envolve uma combinação de abordagens existentes, incluindo técnicas de neurofacilitação, treinamento de tarefa específica e treinamento orientado à tarefa. Técnicas de neurofacilitação englobam várias abordagens objetivando treinar novamente o controle motor pela promoção do movimento normal e inibindo o movimento anormal. O treinamento de tarefa específica objetiva melhorar a habilidade em realizar tarefas ou movimentos selecionados. O treinamento orientado à tarefa foca em treinar tarefas funcionais levando em consideração a interação de muitos

sistemas – incluindo os sistemas muscoesquelético, perceptual, cognitivo e neural (SCHACHTER, 2004).

A intensidade da reabilitação motora padrão, envolvendo terapias físicas e ocupacionais, varia consideravelmente entre pacientes em diferentes fases pós-AVE, embora tipicamente é de cerca de 30 a 60 minutos por dia logo após a AVE, e tende a diminuir em tempos posteriores pós-AVE. O período de tempo no qual pacientes que sofreram AVE geralmente passam por uma reabilitação motora, depende do seu grau de comprometimento funcional, e geralmente não continua por mais do que 6 meses. Sob essas condições típicas de cuidados de reabilitação pós-AVE, a recuperação da função motora tem sido observada mais durante o primeiro mês pós-AVE, e diminui durante os meses subsequentes, atingindo um platô 6 meses após o AVE (HENDRICKS et al., 2002 apud SCHAECHTER, 2004).

A severidade do AVE muda substancialmente com o passar do tempo, de tal maneira que pacientes que sofreram AVE com déficits motores mais moderados não apresentam necessariamente um tempo de recuperação menor. Após o término da reabilitação padrão, aproximadamente 50-60% dos pacientes que sofreram AVE ainda apresentam algum grau de deficiência motora (HENDRICKS et al., 2002 apud SCHAECHTER, 2004).

Evidências sugerem que a reabilitação motora intensiva impacta favoravelmente na recuperação motora em pacientes hemiparéticos devido ao AVE, pois a terapia está relacionada ao grau pelo qual o sistema neuromuscular é repetido pelo movimento voluntário repetitivo (BARRECA et al., 2003 apud SCHAECHTER, 2004).

Há várias abordagens de reabilitação de acordo com a prática corrente, para promover uma reabilitação intensa pelo aumento de desafios musculares para estes pacientes que sofreram AVE. Além disso, estas intensivas reabilitações têm mostrado eficácia na melhoria motora pós-AVE. O controle da função motora e de sua função tem mostrado melhora pelo treinamento assistido por robótica (FASOLI et al.; 2003 apud SCHAECHTER, 2004) e por treinamento com realidade virtual (MERIANS et al., 2002 apud SCHAECHTER, 2004).

O entendimento atual da plasticidade neuronal relacionada à recuperação motora tem largamente surgido de três tecnologias de mapeamento cerebral: Estimulação Magnética Transcraniana (TMS); Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET); e Ressonância Magnética Funcional (fMRI). A TMS pode ser aplicada para

avaliar a excitabilidade do córtex motor em pacientes com AVE (revisado mais adiante, no item 2.3.3). Antes, faz-se necessário revisar a os métodos de estimulação cerebral.

2.3 Estimulação cerebral não invasiva na melhora da função motora

A estimulação do cérebro humano envolve a despolarização das membranas dos neurônios de maneira a iniciar potenciais de ação. A experiência de estimulações invasivas durante neurocirurgias ou monitoramento de epilepsia mostra que parâmetros de estimulação para o sistema nervoso central são relativamente similares àqueles necessários para os nervos periféricos, ou seja, curtos pulsos com uma duração de menos de um milissegundo e com uma amplitude de poucos miliampere. Métodos transcranianos para estimulação cerebral enfrentam a dificuldade do estímulo vir a atravessar a alta resistência da barreira das camadas periencefálicas, incluindo o escalpe, crânio, meninges e fluido cérebro-espinhal (ROSSINI et al., 2015).

Abordagens recentes envolviam a aplicação de estímulos elétricos de alta voltagem no escalpe. Embora uma larga proporção das correntes viaje ao longo do escalpe entre os eletrodos, uma pequena proporção da corrente penetra o cérebro e ativa os neurônios. Este método pioneiro de Merton e Morton (1980) é conhecido como estimulação elétrica transcraniana (TES). A TES teve um grande mérito por introduzir a técnica eletrofisiológica para estudar pela primeira vez as propriedades de excitabilidade e propagação ao longo das fibras do sistema nervoso central. Entretanto, este campo de aplicação declina rapidamente com a introdução da estimulação magnética transcraniana (TMS) em 1985 por Barker et al. (1985), uma vez que a TES de alta voltagem é desconfortável para o paciente. Tendo em vista que a presente pesquisa se baseia na TMS, e não TES faz-se necessária uma breve revisão da fisiologia, tipos e aplicações da TMS.

2.3.1 Estimulação Magnética Transcraniana (TMS)

A TMS utiliza a indução eletromagnética como um mecanismo indolor de gerar correntes supralimiais no cérebro. Um dispositivo de TMS consiste em poucos fios de cobre com voltas circulares conectado por um interruptor a um

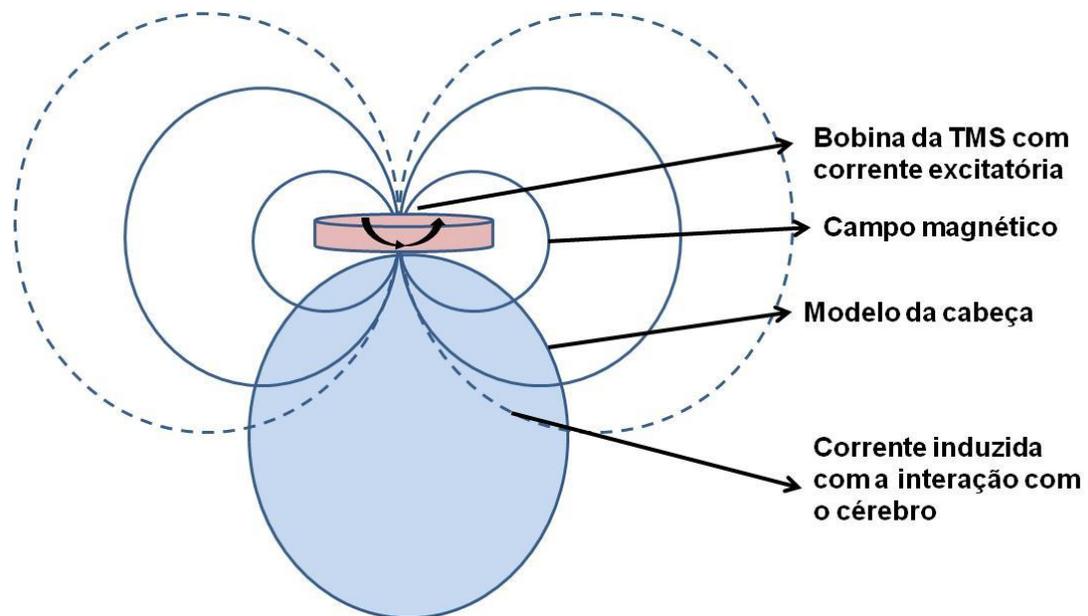
terminal de elevada capacitância elétrica. A capacitância é descarregada pelo fechamento do interruptor de modo que uma corrente elétrica de grande intensidade, de vários amperes, flui transientemente através da bobina de fio de cobre por um período menor que um milissegundo. Esta larga corrente pode ter uma configuração de pulso monofásico ou bifásico (ROSSINI et al., 2015).

O pulso de corrente monofásico consiste em uma corrente inicial forte que é balanceada por uma corrente de retorno. Apenas a primeira fase do estímulo produz um fluxo de corrente no cérebro estimulado: a corrente reversa não produz nenhuma estimulação neuronal (ROSSINI et al., 2015).

Na configuração de pulso bifásico, um aumento de corrente aumenta seguido pela corrente reversa e pelo subsequente aumento da corrente: portanto, a direção da corrente é revertida duas vezes durante o pulso bifásico. Ambas as fases do pulso bifásico induzem fisiologicamente significativos fluxos de corrente no tecido cerebral, e estes fluem na mesma direção ou em direções opostas. Uma vez que a fase reversa é mais longa e mais larga do que a fase inicial, a segunda fase é mais efetiva para a TMS bifásica (KAMMER et al., 2001; GROPPA et al., 2012).

O pulso de corrente monofásico e bifásico produzem mudanças rapidamente e um campo magnético num ângulo ortogonal ao plano da bobina. O pico da força do campo magnético é similar àquela do campo estático de imagens por escâneres de fMRI (1-2 T). O campo magnético rapidamente penetra dentro do cérebro sem atenuação pelo escalpe ou crânio e gera uma corrente de acordo com a lei de Faraday de indução eletromagnética, conforme ilustrado na Figura 1.

Figura 1. Ilustração dos fluxos de corrente em uma bobina magnética e a indução de corrente no cérebro.



Fonte: a autora.

2.3.2 Fisiologia

A recuperação sensório-motora após um dano cerebral inclui vários mecanismos, tal como a expressão de fatores de crescimento, brotamento axonal, sinaptogênese, e fortalecimento sináptico (BERRETTA et al., 2014).

A TMS atua em estimular os axônios ao invés dos corpos celulares de neurônios, uma vez que este último possui um limiar maior. Isto tem sido evidenciado por experimentos em que medidas realizadas com durações variadas de pulsos em nervos e no córtex sugerem que o alvo de campos magnéticos são axônios com largos diâmetros de mielina (BURKE et al., 2000).

Dois características-chave devem ser consideradas. A primeira é que as correntes induzidas no cérebro pela TMS têm um importante componente direcional. No caso da TMS, estudos iniciais de modelagem do campo elétrico induzido mostraram que a carga acumulada nas regiões de superfície faz com que a maior parte do fluxo de corrente induzida seja paralela à superfície do cérebro, ao invés de perpendicular à massa cinzenta (TOFTS; BRANSTON, 1991). O segundo conceito é que o limiar para a estimulação de neurônios depende fortemente da direção da corrente: axônios são melhor estimulados pelo componente que corrente que flui

aproximadamente paralelo com sua orientação principal. Isto explica porque a estimulação elétrica ocorre melhor com o anodo e o catodo posicionados ao longo do comprimento do nervo periférico do que perpendicular a ele (ROSSINI et al., 2015).

De fato, a física do estímulo nervoso diz que se considerarmos um axônio, este será ativado em um ponto em que o campo elétrico ao longo do seu comprimento é máximo. Com respeito à TMS, isto significa que a estimulação frequentemente ocorre no ponto em que o axônio se alinha ao campo e a mudança na carga elétrica é maior (MACCABEE et al., 1993).

Day e colaboradores (1989) inicialmente argumentaram que a estimulação com TMS provavelmente ocorre na região do córtex motor que é mais próxima à superfície do escalpe, que corresponderia à coroa da margem anterior do sulco central. Se a TMS induzisse um fluxo de corrente horizontal nesta região, então seria improvável ativar neurônios piramidais diretamente. Ao invés disso, foi postulado que a TMS deve preferencialmente ativar axônios dos interneurônios corticais orientados horizontalmente que ativaram neurônios piramidais trans-sinápticamente.

Tendo em vista que os axônios neuronais têm uma elevada densidade de canais iônicos, eles são preferencialmente ativados durante um pulso magnético. Quando um axônio se torna eletricamente ativo, um potencial de ação viaja através do seu eixo até encontrar o terminal pré-sináptico. Neste ponto, neurotransmissores são liberados para o neurônio pós-sináptico. A maioria dos neurônios corticais utilizam o neurotransmissor glutamato e são classificados como neurônios excitatórios. Uma pequena fração dos neurônios corticais liberam ácido gama-aminobutírico (GABA) e são classificados como neurônios inibitórios (HUERTA; VOLPE, 2009).

Há ainda um outro grupo de neurônios que projetam longos axônios de diferentes núcleos cerebrais para o córtex, e liberam neuromoduladores, tal como a acetilcolina, dopamina, norepinefrina e serotonina. Portanto, a TMS ativa neurônios excitatórios e inibitórios e tem o potencial de ativar vias modulatórias. Além disso, devido à elevada densidade da conectividade dos circuitos corticais, o pulso de TMS potencialmente ativa uma cadeia de neurônios, gerando *loops* de *feedbacks* de excitação e inibição (HUERTA; VOLPE, 2009).

A força das sinapses no hipocampo pode aumentar significativamente após estímulos com alta frequência. O reforço sináptico pode persistir por horas ou dias, e

é chamado de potenciação de longo-prazo (LTP). Isto ocorre, por exemplo, num estímulo com frequência de 100 Hz por 1 s. O que ocorre neste tipo de resposta é que o glutamato se liga ao seu receptor, abrindo um poro na membrana, permitindo a entrada de íons Na^+ e Ca^+ gerando uma larga despolarização nos dendritos por centenas de milissegundos (HUERTA; VOLPE, 2009).

A força das sinapses também pode diminuir persistentemente após estimulações com baixas frequências, processo este denominado de depressão de longo-prazo (LTD). Isto ocorre com estímulos, por exemplo, de 1 Hz por 10 minutos. A LTD também induz uma elevação de íons Ca^+ e pode induzir plasticidade neuronal (HUERTA; VOLPE, 2009).

2.3.3 Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (rTMS)

A TMS repetitiva foi introduzida em 1989 utilizando estímulos consecutivos com curtos intervalos entre estímulos (ROSSINI; CARAMIA, 1992). É necessário um conjunto específico de estimuladores capazes de superar o tempo de recarga para manter o mesmo estímulo com intervalos entre estímulos extremamente breves (i.e., 10 ou 20 ms). A rTMS tem um efeito modulatório na excitabilidade cortical, que supera o período de estimulação e pode ser usada em uma variedade de formas, tanto regiões cerebrais motoras quanto não motoras, e com efeitos locais e não locais sobre a atividade cerebral (ROSSINI et al., 2015).

A maioria das pesquisas que tem estudado os efeitos da rTMS sobre a atividade cortical tem focado nos efeitos da estimulação em M1, como a excitabilidade cortical desta região cerebral pode ser facilmente medida. Há um consenso relativo de que a estimulação com frequências abaixo de 1 Hz pode ser principalmente inibitória, enquanto que taxas de repetição de 5 Hz e acima são principalmente facilitadoras, pelo menos à saída motora corticoespinal. Evidências quanto ao efeito da rTMS em outras regiões do cérebro têm surgido a partir da neuroimagem e de estudos de eletroencefalograma (EEG). Estes estudos têm sido conduzidos predominantemente em grupos clínicos em que mudanças induzidas por estimulação não podem necessariamente refletir em mudanças vistas em indivíduos saudáveis (ROSSINI et al., 2015).

O uso de rTMS como uma ferramenta de reabilitação pós-AVE tem aumentado em anos recentes (LE et al., 2014; SMITH; STINEAR, 2016). A rTMS é um método

indolor e não invasivo, que modula a excitabilidade cortical na área cerebral estimulada. É capaz de liberar uma corrente elétrica através de uma bobina isolada, que pode regular positivamente ou negativamente a excitabilidade neuronal em um padrão de longo prazo. A modulação da excitabilidade depende dos parâmetros do rTMS e pode resultar na facilitação ou supressão. Por exemplo, rTMS de alta frequência (> 5 Hz, rTMS excitatório) facilita a excitabilidade cortical, enquanto que a rTMS de baixa frequência (1 Hz, rTMS inibitório) diminui a excitabilidade cortical (HUMMEL; COHEN, 2006).

Duas estratégias têm sido usadas para melhorar a função motora após o AVE, com base no modelo de competição inter-hemisférica, que consiste em aumentar a excitabilidade do hemisfério acometido ou diminuir a excitabilidade do hemisfério não lesionado (TAKEUCHI et al., 2009).

Um grande número de estudos, especialmente no início do ano 2000, explorou os efeitos da rTMS de alta frequência na excitabilidade cortical M1. Um experimento típico foi acessar a excitabilidade cortical antes e após a aplicação de estimulações de alta frequência. Estes estudos aplicaram intensidades de estimulação com valores variando bem abaixo e acima do limiar de repouso motor (~ 150% do limiar de repouso motor). Eles também aplicaram frequências de estímulos de alcance diverso, de 2 a 20 Hz ou mais. No geral, esta literatura sugere que a maioria dos protocolos de estimulação com alta frequência produz um aumento da excitabilidade cortical, medido pelo tamanho do potencial evocado motor dentro do trem da estimulação de rTMS (FITZGERALD et al., 2006).

Takeuchi e colaboradores (2009) relatou que rTMS de baixa frequência na área M1 contra-lesional (hemisfério não lesionado) aliada ao treinamento motor levou a um aumento do movimento de pinça na mão afetada de pacientes com AVE, enquanto que não foi observada nenhuma melhora quando a rTMS é realizada como protocolo único.

Alguns protocolos de rTMS podem levar a efeitos que persistem por muitos minutos. Certos protocolos podem produzir mudanças de longo-prazo que podem induzir à plasticidade neuronal ao nível do hipocampo. Isto sugere que a rTMS pode ser responsável por mudanças de conexões sinápticas da rede cortical (HUERTA; VOLPE, 2009).

Estudos recentes têm demonstrado que o treinamento de membros superiores, tal como o fortalecimento muscular, técnicas de facilitação, treinamentos orientados

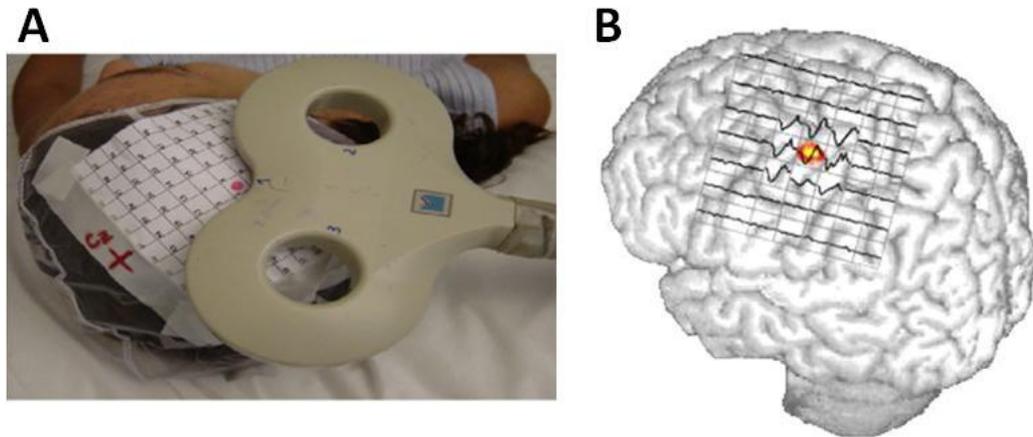
à tarefa, terapia induzida por restrição de movimento e imagética motora (IM) contribuem para a melhoria da função motora de membro superior após AVE quando combinada à rTMS (VAN DER LEE et al., 2001; TEOSEL; KOLVA, 2004).

Mesmo embora todos os protocolos de exercício usados na literatura enfatizem atividades funcionais de membros superiores, os protocolos são diversos e incluem principalmente a terapia induzida por restrição de movimento, tarefa de treinamento sequencial dos dedos, contração motora voluntária, treinamento funcional e treinamento orientado à tarefa. Considerando o potencial das duas formas de reabilitação (rTMS e treinamento do membro superior) para a recuperação de membro superior, estudos têm avaliado os benefícios de combinar estas duas técnicas (SENIÓW et al., 2012; ABO et al., 2014).

2.3.4 Mapeamento cortical de representação motora

A TMS também pode ser utilizada para mapear funções cerebrais e explorar a excitabilidade de diferentes regiões corticais. A única experiência amplamente empregada no mapeamento cerebral com TMS tem sido no córtex motor. Em tese, qualquer efeito da TMS pode ser mapeado com sua localização cortical correspondente, mas a mais utilizada é o córtex homunculus uma vez que o potencial motor evocado (do inglês “MEPs” – “motor evoked potentials”) constitui uma medida de ‘saída’ do sinal. No córtex motor, o MEP constitui à área estimulada que corresponde à resposta motora do lado oposto do corpo. Para o mapeamento motor, a região onde os MEPs podem ser produzidos é identificada. A intensidade do estímulo geralmente fixada num percentual de saída máxima do estimulador abaixo do limiar de repouso. Os estímulos são aplicados em vários pontos da cabeça, e a amplitude dos MEPs evocados em músculos contralaterais é medida (ROSSINI et al., 2015). A Figura 2 mostra uma representação deste procedimento.

Figura 2. Esquema de um procedimento de mapeamento cortical. (A) Estímulos não-invasivos por estimulação magnética transcraniana na área do córtex-motor; (B) Registro da amplitude dos potenciais motores evocados (MEPs).



Fonte: modificado de: ROSSINI et al., 2015.

Com isso, tem-se o mapa das regiões do escalpe de onde as respostas são obtidas para cada músculo de interesse. A maioria dos relatos na literatura concorda que os músculos de membros superiores e mãos são praticamente simétricos em termos de coordenadas espaciais nos dois hemisférios (WASSERMANN et al., 1992; WILSON et al., 1993; CICINELLI et al., 1997 apud ROSSINI et al., 2015).

Isto significa que diferenças de mapeamentos inter hemisférios e intra-individual são normalmente pequenas ou ausentes, independentemente de variações inter-individuais nos valores absolutos destas coordenadas. Portanto, em caso de uma lesão ou de mudanças de excitabilidade afetando o sistema cortical motor de um hemisfério, as características espaciais dos mapas do hemisfério não envolvidas com a lesão podem ser usadas como referência para um dado indivíduo (TRAVERSA et al., 1997; 1998), embora mudanças plásticas possam impactar no hemisfério não afetado via influência transcalosa. Portanto, os hemisférios direito/esquerdo, afetado/não afetado, podem ser comparados de maneira confiável em estudos de follow-up, se o mapeamento for rigorosamente realizado (e.g., com sistemas de navegação) (TRAVERSA et al., 1997; CICINELLI et al., 2000 apud ROSSINI et al., 2015).

Estudos de mapeamento cerebral conduzidos em pacientes hemiparéticos têm promovido a melhor compreensão, apesar de incompleta, a respeito das funções cerebrais modificadas em função do AVE. Estudos de mapeamento cerebral

com TMS evidenciam modificações imediatas na excitabilidade do córtex motor ipsilesional (i.e. o córtex motor do mesmo lado do AVE), que tende a diminuir com o tempo em associação com a recuperação motora. Logo após o AVE (aproximadamente 2 semanas), Turton e colaboradores (1996) encontraram uma excitabilidade do córtex motor ipsilesional diminuída, quando comparada àquela do córtex motor contralesional, evidenciado pelo elevado limiar, reduzida amplitude, prolongada latência do potencial motor evocado registrado da mão parética contralateral. Avaliações de “follow-up” (após o primeiro ano da ocorrência do AVE), mostraram melhoras do potencial motor evocado registrado da mão parética que coincide com a recuperação da função motora. Em contraste, registro do potencial motor evocado da mão não afetada foi relativamente estável após este período de tempo, sugerindo que a normalização da excitabilidade do córtex motor ipsilesional foi funcionalmente relacionada à recuperação motora da mão parética.

Traversa e colaboradores (1997, 1998) também observaram que logo após o AVE (aproximadamente 2 meses), a excitabilidade do córtex ipsilesional foi reduzida, e também foi observado que o tamanho do seu mapa motor foi reduzido. Tempo após o AVE (aproximadamente 4 meses), em associação com a melhora da avaliação clínica, a excitabilidade do córtex motor ipsilesional e o tamanho do mapa motor aumentaram com relação às medidas encontradas nos indivíduos normais (controle). Além disso, no subgrupo de pacientes com AVE subcortical, a extensão do aumento do tamanho do mapa ao longo do tempo foi correlacionada com o grau de recuperação motora da mão parética (TRAVERSA et al., 1997).

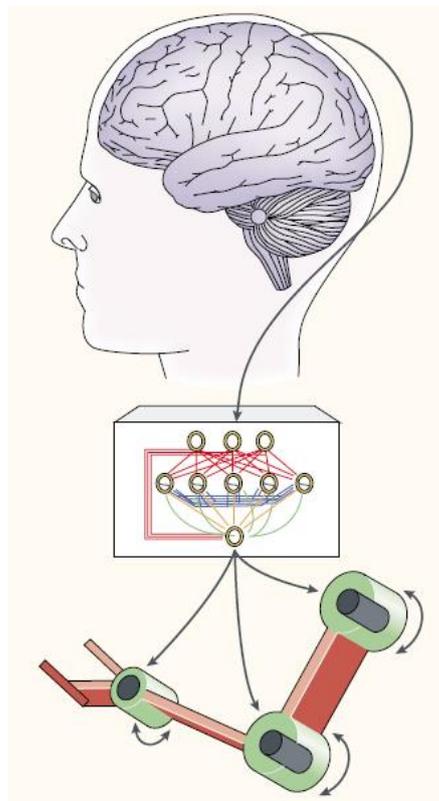
Com isso, a TMS aliada ao mapeamento cerebral é uma importante ferramenta de avaliação da recuperação da excitabilidade do córtex motor associada a recuperação do membro parético, e uma alternativa de menor custo e de execução mais prática, quando comparada às convencionais técnicas de imagens, tal qual o PET (Tomografia por Emissão de Pósitrons) e fMRI (Ressonância Magnética Funcional).

2.4 Interface Cérebro-Máquina (ICM) para a recuperação da função motora

Estudos recentes têm mostrado que é possível criar interfaces em tempo real entre o cérebro e dispositivos artificiais, método conhecido como Interface Cérebro-Máquina (ICM) (NICOLELIS, 2003).

A ICM é uma promissora ferramenta para a restauração de funções motoras em pacientes severamente paralisados (ZACKSENHOUSE et al., 2007). Sistemas de ICM baseiam-se nos mais recentes avanços de técnicas eletrofisiológicas e de algoritmos de decodificação neuronal. Ensaios com multi-eletrodos permitem registrar simultaneamente centenas de neurônios em múltiplas áreas corticais. Sinais relacionados ao movimento modulados pelas atividades destes neurônios são extraídos utilizando técnicas de decodificação neuronal e utilizados para controlar um atuador externo em tempo real. Esta abordagem foi primeiramente proposta por Eduard Schmidt (1980). A Figura 3 mostra um desenho geral de um dispositivo neuroprotético para a restauração de membros superiores.

Figura 3. Representação esquemática de um dispositivo neuroprotético cortical.

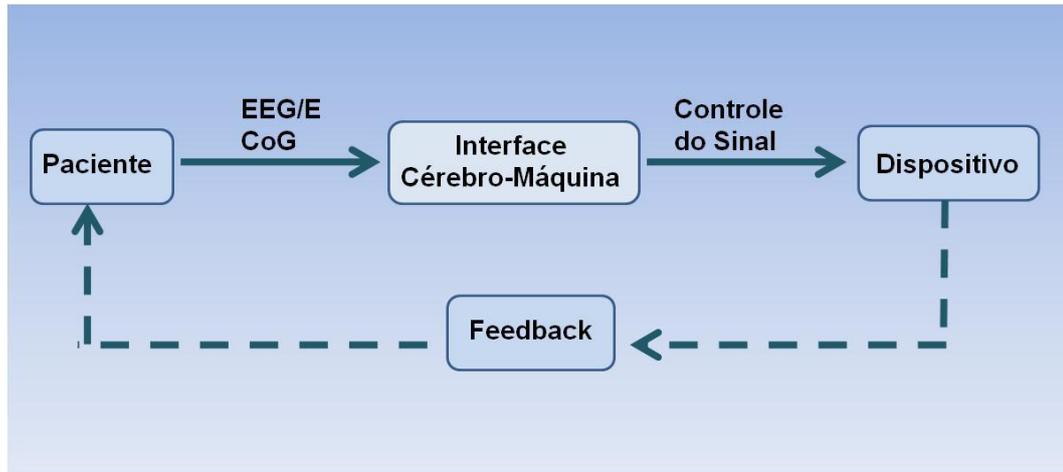


Fonte: NICOLELIS, 2003.

A ICM tipicamente utiliza o Eletroencefalograma (EEG) ou o Eletrocorticograma (ECoG) para gerar um sinal de controle em tempo real. A Figura 4 ilustra os componentes básicos de uma ICM. Sistemas baseados em EEG podem

facilmente ser utilizados em indivíduos saudáveis ou em pacientes, uma vez que o EEG é medido com eletrodos de superfície localizados na cabeça, solução salina, ou outros materiais que asseguram o bom contato.

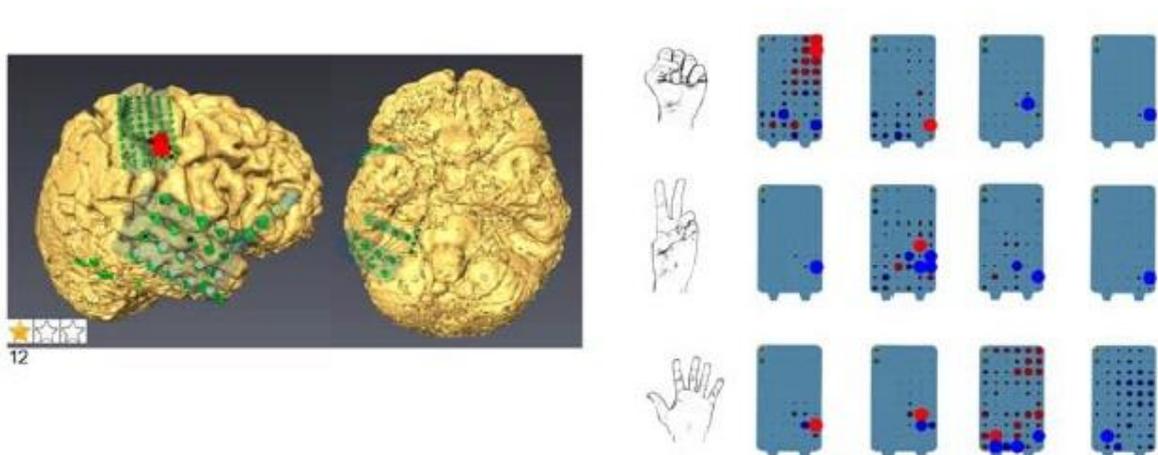
Figura 4. Componentes básicos de um sistema de Interface Cérebro-Máquina.



Fonte: adaptado de GUGER et al., 2015.

Já o ECoG baseado em sistemas de ICM são mais amplamente empregados em pacientes submetidos à cirurgia cerebral ou mapeamento cerebral invasivo, que utilizam implantes de eletrodos (Figura 5) (ZACKSENHOUSE et al., 2007).

Figura 5. Mapeamento cerebral resultante de eletrodos de ECoG em áreas corticais responsáveis pelo movimento dos dedos.



Fonte: GUGER et al., 2015.

Com isso, os eletrodos de EEG/ECOG são conectados a um amplificador de sinal biológico, que são transmitidos para um computador para análise em tempo real. Durante o planejamento e execução dos movimentos, as modulações das taxas de disparos dos neurônios motores corticais refletem múltiplas variáveis motoras, sensoriais e cognitivas (GEORGOPOULOS, 2000; GOMEZ et al., 2000; JOHNSON et al., 2001; SCOTT, 2003).

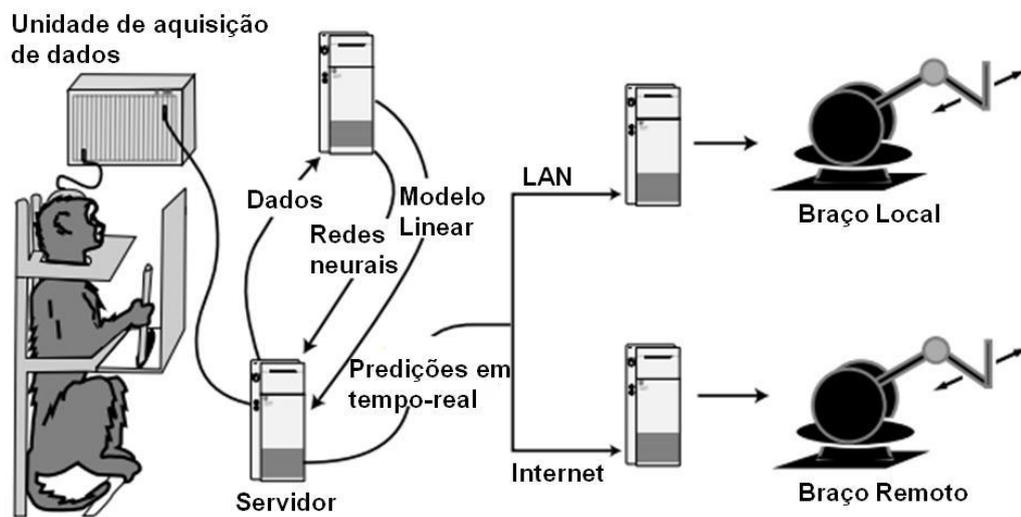
Há duas maneiras em que a tecnologia de ICM pode vir a auxiliar pacientes que sofreram AVE. A primeira, que tem sido o foco de um número considerável de pesquisas, é substituir a perda de funções motoras pelo uso de sinais cerebrais do paciente com AVE para interagir com o meio ao seu redor, ao invés de seus músculos comprometidos. Por exemplo, uma ICM pode ser usada por um paciente com AVE para controlar o cursor de um computador ou uma órtese robótica, para processar palavras ou acessar à internet, ou para funções que envolvem o controle de objetos. Uma segunda maneira, que só mais recentemente vem sendo estudada, é o uso da ICM para reabilitação de funções motoras de pacientes com AVE. Uma vez que AVE afeta partes do cérebro e não os músculos *per se*, a ICM poderia ser utilizada para induzir e guiar atividades dependentes de plasticidade cerebral de pacientes com AVE pela atenção completa de uma dada tarefa motora que requer a ativação e a desativação de sinais cerebrais específicos (ANG; GUAN, 2013).

O crescente interesse por esta área de neuroengenharia se deve às expectativas de que sua implementação se dará em um futuro breve, e devido ao sucesso de implantes de estimuladores cerebrais em neurocirurgias, tal como implantes cocleares para a restauração de funções auditivas, estimuladores profundos do cérebro para o controle de dor e de desordens motoras (tal como a doença de Parkinson), e estimuladores do nervo vago para o tratamento de epilepsia crônica. Na medida em que o número de pacientes beneficiados por esta abordagem em neurociências aumenta, maior é o interesse por estas tecnologias de modulação e estimulação cerebral (NICOLELIS, 2003).

Em um estudo envolvendo sinais do córtex motor de ratos, foi possível controlar movimentos unidirecionais de um braço robótico (CHAPIN et al., 1999 apud WESSBERG et al., 2000). Em outro estudo, um dispositivo robótico com os movimentos mais complexos foi utilizado por um primata para pegar objetos no espaço. Neste trabalho, foi registrada simultaneamente uma larga população de neurônios, distribuídos na área pré-motora, motora primária e cortical parietal

posterior. Predições em tempo real do braço robótico, tanto em uma quanto em três dimensões, foram obtidas pela aplicação de algoritmos (e.g. redes neurais artificiais) tanto lineares quanto não-lineares, do registro do conjunto de atividade neuronal cortical de cada animal. Sinais derivados do córtex foram efetivos para o controle do braço robótico em tempo real, tanto localmente quanto através da internet, conforme ilustrado na Figura 6 (WESSBERG et al., 2000).

Figura 6. Controle em tempo real dos movimentos da mão em uma dimensão.



Fonte: WESSBERG et al., 2000.

Além das aplicações destes dispositivos neuroprotéticos para pacientes severamente paralisados, há a possibilidade de por meio da imagética motora (IM) em ICMs, de se restaurar movimentos do próprio membro superior afetado. Com base nisso, faz-se necessária uma breve revisão deste tipo de prática mental, a IM, aliada à ICM, na recuperação motora.

2.5 Imagética Motora (IM) aliada à Interfaces Cérebro-Máquina (ICM) na recuperação motora

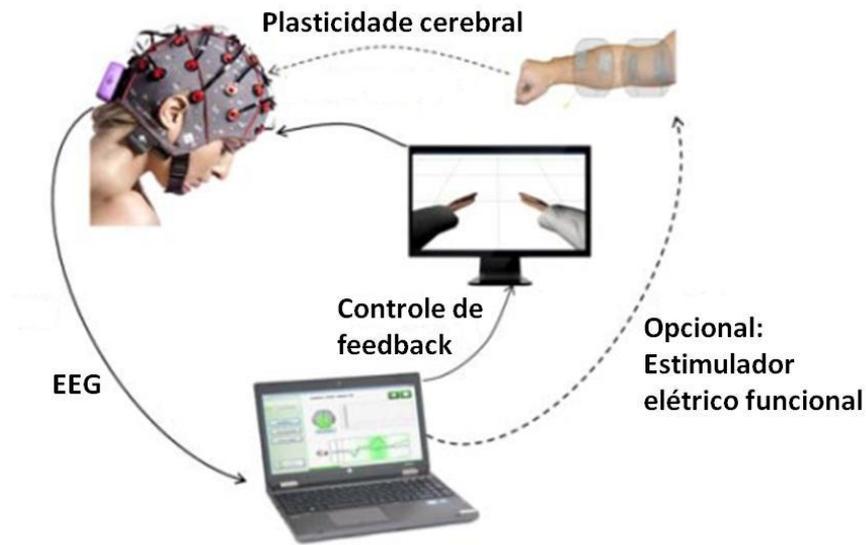
Sistemas de ICM baseados em Imagética Motora (IM) implicam na imaginação do movimento da mão direita, mão esquerda, ou movimento dos pés. Isto produz um evento relacionado à sincronização/dessincronização sobre o córtex sensório-motor, em que a ICM pode analisar e inferir a intenção do usuário.

Portanto, os eletrodos são posicionados sobre a região sensório-motora, e os usuários são treinados com paradigmas de feedback para ganhar controle. No caso de sistemas baseados em EEG, os sistemas de ICM utilizam ambas derivações bipolares sobre o córtex motor (GUGER et al., 2015) ou uma grade de eletrodos sobre o córtex motor analisado com padrões espaciais comuns (GUGER et al., 2015).

Para muitos pacientes com AVE, o movimento de membros afetados é muito difícil, ou mesmo impossível, mesmo após um programa intensivo de reabilitação. Portanto, a IM pode ser usada para realizar repetições mentais dos movimentos, ao nível cerebral, sem que para tanto haja nenhuma demanda física (JACKSON et al., 2001).

A IM requer mais treinamentos que os sistemas baseados em potenciais evocados, mas também produzem melhores acurácias. Esta pode ser utilizada para contínuas aplicações de controle ou para a detecção de movimentos motores. Destaca-se aqui três aplicações: (i) reabilitação motora após acidente vascular encefálico (AVE); (ii) avaliação de pacientes com distúrbios de consciência; (iii) controle avatar para aumentar a incorporação de um braço robótico, por exemplo. Para a reabilitação motora, o sistema pode detectar comandos motores do cérebro em tempo real, que podem ser utilizados para acionar um estimulador elétrico funcional ou um avatar imediatamente após a imagética do movimento, conforme ilustrado na Figura 7. Esta abordagem garante uma relação próxima entre a imagética do movimento e outras atividades do sistema (DALY, 2013; MRACHACZ-KERSTING, 2013; THOMPSON, 2013 apud GUGER et al., 2015).

Figura 7. Componentes de um sistema de interface cérebro máquina para reabilitação com base em imagética motora.



Fonte: GUGER et al., 2015.

Com o propósito de avaliação, o paciente pode ser instruído a imaginar repetidamente a imagética de um dado movimento motor. O sistema de ICM calcula com certa acurácia de classificação que reflete a capacidade de processamento cognitivo do paciente (KOTCHOUBEY et al., 2005; KÜBLER et al., 2007; LAUREYS et al., 2010).

Portanto, a interface com o computador pode ser usada objetivamente para avaliar o desempenho da IM. Neurofisiologistas têm mostrado que a IM resulta numa compressão dos ritmos μ e β em sinais de eletroencefalograma (EEG). Este fenômeno é conhecido como sincronização relacionada ao evento (ERS) ou evento de dessincronização relacionada ao evento (ERD), e vários sistemas baseados em ICM têm sido desenvolvidos para detectar estes achados eletrofisiológicos de EEG durante a IM. O desafio consiste na detecção da IM devido ao baixo sinal que pode confundir-se a um ruído externo, e avanços recentes em processamento de sinais é métodos de aprendizagem de máquina (“machine learning”) têm permitido o desenvolvimento clínico de ICM para reabilitação de AVE (ANG; GUAN, 2013).

O controle da ICM pode ser realizado diretamente pelo mapeamento da IM, convertendo-a em ações motoras reais de um avatar robótico ou de uma representação virtual no computador. A IM para aplicações em ICM garante uma

boa incorporação de um avatar artificial ou de um cursor no computador (Figura 8) (GUGER et al., 2015).

Figura 8. Setup da Imagética Motora baseada em sistema de Interface Cérebro-Máquina. O paciente imagina o movimento da mão, que é traduzida em um controle de sinal pela ICM em tempo.



Fonte: GUGER et al., 2015.

Ainda há uma variabilidade quanto ao tempo de treinamento com IM e de ensaios dedicados à prática mental. Além disso, para a maioria dos estudos, é impossível estimar o número de repetições mentais durante o período de treinamento (dose) uma vez que este é raramente contabilizado. Não há apenas muita variabilidade na quantidade de tempo dedicada ao treinamento por IM e o modelo de IM adotado, como também se deve levar em consideração se o ensaio mental foi realizado corretamente. Há poucos estudos em que foi avaliada a habilidade de IM dos participantes, portanto, não há uma certeza de que os pacientes eram capazes de se empenhar na IM desde o início da pesquisa. Além disso, mesmo que eles realizem uma boa IM, sem verificar se eles estão realmente seguindo o protocolo, torna-se impossível confirmar se estão realizando de fato o treinamento de IM (MALOUIN et al., 2013).

O monitoramento de que os pacientes estão seguindo uma conformidade com o treinamento é especialmente importante principalmente quando os pacientes não estão interagindo com o (a) fisioterapeuta ou com estes estão utilizando dispositivos externos (e.g., imagética mediada por um computador) por 20 a 60 minutos, enquanto escuta instruções logo após o período de relaxamento.

Pacientes com AVE hemorrágico podem imaginar tarefas 2 a 3 vezes quando eles as executam fisicamente (WU et al., 2010), sugerindo que eles tinham dificuldade em representar mentalmente tarefas complexas com acurácia (GUILLLOT; COLLET, 2005). Uma pergunta freqüente sobre IM em reabilitação neurológica é quanto desta prática é necessária para promover efeitos de aprendizado? De fato, efeitos espetaculares podem ser obtidos com menos de 2 horas de treinamento por IM (NILSEN et al., 2012 apud MALOUIN et al., 2013). A discrepância de tempos relatada por Wu e colaboradores (2010) é motivo de se preconizar os tempos necessários para a IM em estudos posteriores.

3 HIPÓTESE

A hipótese que emerge neste estudo é, portanto, que combinando as estratégias terapêuticas de se utilizar a TMS combinada ao uso da órtese exoesqueleto haveria um efeito ainda mais benéfico na recuperação da função motora do membro superior destes pacientes, por se abrir janelas de oportunidade para a restauração das funções perdidas de pacientes com AVE crônico. Diante disso, o presente estudo busca combinar a estimulação magnética transcraniana (TMS), a imagética motora (IM), o uso de órtese exoesqueleto e a interface cérebro-máquina (ICM), na recuperação funcional do membro superior afetado de pacientes com AVE crônico por indução da excitabilidade neuronal do córtex motor destes pacientes.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar o impacto de um protocolo de treinamento através do uso de órtese exoesqueleto controlado por interface cérebro máquina combinada com a estimulação magnética transcraniana repetitiva de alta frequência na recuperação da função motora do membro superior afetado de pacientes com AVE em fase crônica.

4.2 Objetivos específicos

- (i) Verificar os efeitos clínicos do treinamento baseado no uso de órtese exoesqueleto com interface cérebro-máquina combinada à rTMS sobre a função sensório-motora, destreza manual grossa e função motora global do membro superior de pacientes com AVE crônico;
- (ii) Quantificar a excitabilidade cortical entre os grupos com base no potencial evocado motor e mapa cortical, nos tempos: inicial (T1), logo após tratamento (T2) e *follow up* de 30 dias (T3);
- (iii) Verificar o grau de aprendizado no acionamento da órtese pela interface cérebro-máquina.

5 MATERIAL E MÉTODOS

Abaixo será descrito o desenvolvimento metodológico do presente estudo, que foi dividida em dois estudos – estudo experimental e estudo experimento controle, respectivamente.

5.1 Desenho do estudo

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

5.2 Local e período do estudo

Estudo foi realizado no Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA) do Departamento de Fisioterapia desenvolvido em parceria com o Grupo de Neurodinâmica do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, ambos da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) – Campus Recife, entre os meses de março e dezembro de 2018.

5.3 Aspectos éticos

Os procedimentos experimentais do presente estudo foram elaborados e desenvolvidos de acordo com as diretrizes da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e conduzidos conforme a declaração de Helsinki (1964). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde Universidade Federal de Pernambuco, CEP/CCS/UFPE – CAAE nº 80352217.5.1001.5208 (ANEXO I).

Todos os indivíduos participaram de forma voluntária e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (APÊNDICE I) antes de iniciarem os experimentos. Conforme o termo, os voluntários foram informados sobre o objetivo da pesquisa, bem como ficaram cientes dos riscos e benefícios do estudo e que a qualquer momento da pesquisa poderiam retirar-se do estudo sem nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição que apoia este estudo.

5.4 População do estudo

A população do estudo foi composta por voluntários com diagnóstico clínico de Acidente Vascular Encefálico (AVE) que estivessem em fase crônica (mais de 6 meses de lesão).

5.5 Amostra

5.5.1 Amostragem

Os voluntários foram recrutados por meio de divulgação da pesquisa em mídias sociais. Os interessados entraram em contato com os laboratórios envolvidos através dos telefones e e-mails disponíveis. Os possíveis voluntários elegíveis, detectados por ligação telefônica, tiveram sua triagem presencial agendada composta por um exame físico e entrevista (pertencente aos critérios de elegibilidade). A partir disto, foram selecionados aqueles voluntários por meio de amostragem não probabilística que obedeceram aos critérios de elegibilidade do referido estudo.

5.5.2 Tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi constituído de 24 de ambos os sexos.

5.6 Critérios de elegibilidade

5.6.1 Critérios de inclusão

Para inclusão no presente estudo, os voluntários tiveram que atender aos seguintes critérios: (i) diagnóstico clínico médico de AVE; (ii) estar na fase crônica de recuperação (tempo de lesão > 6 meses); (iii) idade entre 20 e 80 anos sem distinção de sexo; (iv) grau de espasticidade 1, 1+ e 2 de acordo com a Escala de *Ashworth* Modificada; (v) pontuação mínima de 24 pontos, conforme *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA); (vi) apresentar capacidade imaginativa determinado pelo Questionário de Imaginação Visual e Cinestésica (KVIQ).

5.6.2 Critérios de exclusão

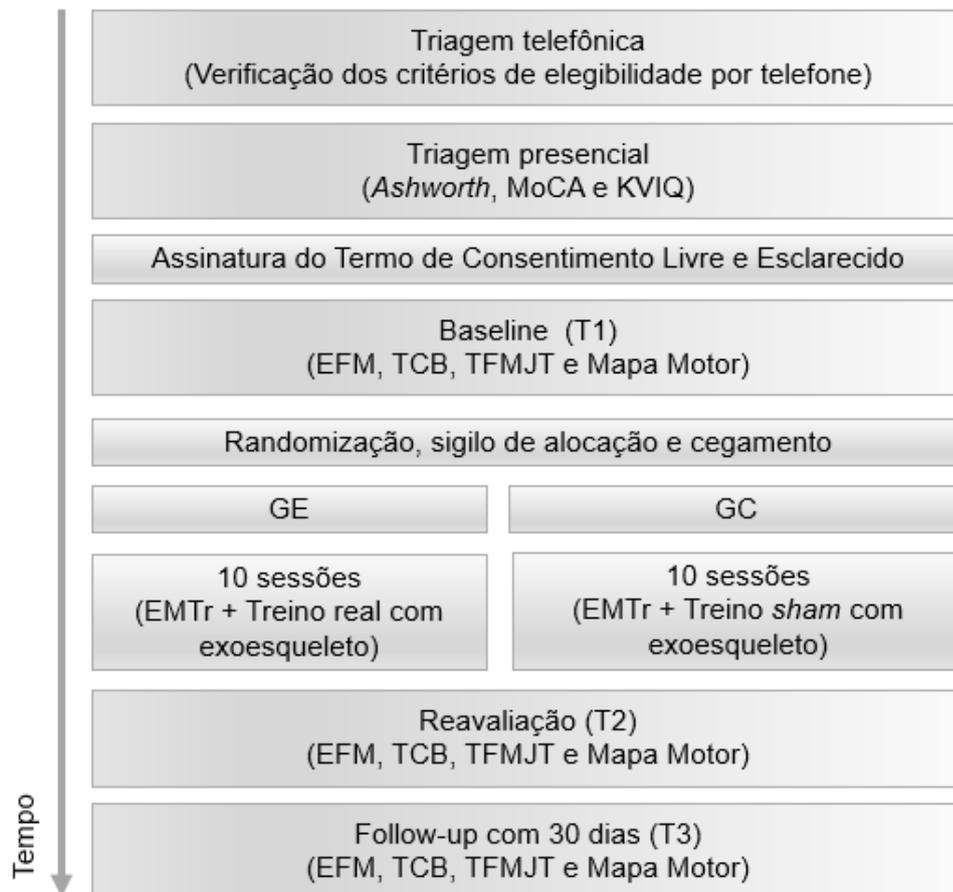
Os voluntários que atendessem aos seguintes critérios: (i) presença de marcapasso cardíaco; (ii) presença de implantes metálicos na cabeça; (iii) crise convulsiva; (iv) gravidez; (v) alcoolismo; (vi) doença cardíaca severa; (vii) estar realizando fisioterapia em outros serviços, foram excluídos do estudo.

5.7 Delineamento metodológico

Estudo experimental

Na figura 9, abaixo, observa-se o desenvolvimento do ensaio clínico com todas as etapas descritas desde a triagem, assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) quanto os procedimentos experimentais do estudo. Todas as etapas citadas na Figura 2 estão detalhadas em seguida.

Figura 9. Desenho do estudo. *Ashworth*: Escala de *Ashworth* Modificada; *MoCA*: *Montreal Cognitive Assessment*; *KVIQ*: Questionário de Imagética Visual e Cinestésica; *EFM*: Escala de Avaliação de *Fulg-Mayer*; *TCB*: Teste de Caixa e de Blocos; *TFMJT*: Teste de Função Manual de *Jebsen-Taylor*; *GE*: Grupo Experimental; *EMTr + Exoesqueleto*: grupo estimulação magnética transcraniana repetitiva combinada com treino real com órtese exoesqueleto de membro superior; *GC*: Grupo Controle; *EMTr + Exoesqueleto sham*: grupo estimulação magnética transcraniana repetitiva combinada com treino *sham* com órtese exoesqueleto de membro superior; *Baseline (T1)*: avaliação antes da primeira sessão de intervenção; *(T2)*: reavaliação após a décima sessão de intervenção e *(T3)*: *follow up* com 30 dias após a realização de *T2*.



Fonte: a autora.

5.7.1 Triagem e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

Para a seleção da amostra do estudo, foi realizada inicialmente uma triagem telefônica, afim de verificar alguns critérios de elegibilidade como as contra indicações para realizar a TMS, tempo de lesão de AVE, comprometimento motor do membro superior por consequência do AVE. Posteriormente, uma vez o voluntário

elegível por contato telefônico, outra triagem, desta vez presencial, era agendada com objetivo de coletar dados demográficos (idade, sexo, estado civil, grau de escolaridade), características da doença (hemicorpo acometido, aplicação de bloqueio muscular periférico, uso de órteses e de medicamentos), assim como classificado o grau de espasticidade através da Escala de *Ashworth* Modificada, aplicado questionário *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), o Questionário de Imaginação Visual e Cinestésica (KVIQ) (APÊNDICE I).

A seguir estão descritas detalhadamente as avaliações comportamentais utilizadas na triagem presencial:

(i) **Espasticidade:** esta foi classificada por meio da Escala de *Ashworth* Modificada, que tem como objetivo verificar o grau do tônus muscular. Esta manobra foi realizada para os músculos responsáveis em realizar a extensão dos dedos da mão envolvida. Neste caso, para avaliação o paciente encontrava-se sentado em cadeira confortável e o membro superior parético posicionado sobre uma mesa de forma que o pesquisador pudesse realizar o teste. Esta classificação dá-se da seguinte forma: 0 – tônus normal; 1 – aumento do tônus no início ou final do arco de movimento; 1+ - aumento do tônus em menos da metade do arco de movimento; 2 – aumento do tônus em mais da metade do arco de movimento, mas a movimentação passiva é facilmente realizada; 3 – aumento considerável do tônus muscular e a movimentação passiva é realizada com dificuldade; 4 – articulação afetada rígida em flexão ou extensão (BOHANNON e SMITH; PANDYAN et al., 1999).

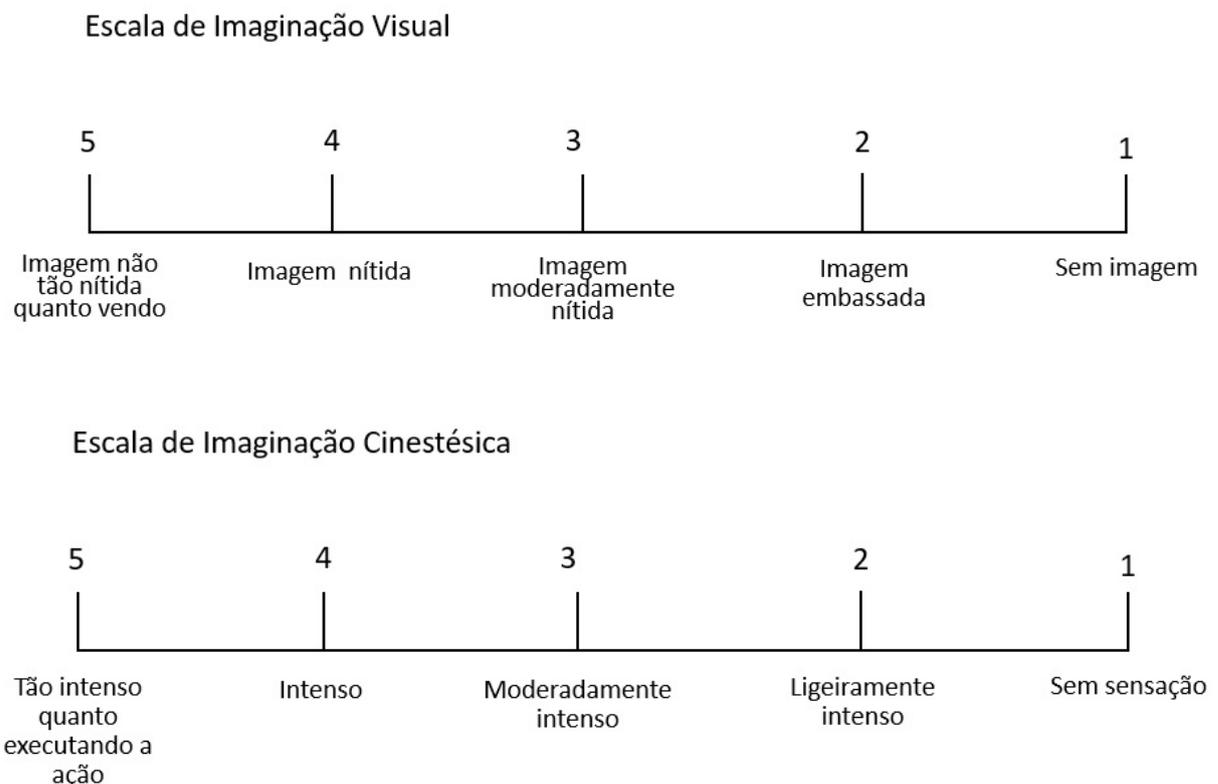
(ii) **Rastreio cognitivo:** foi avaliado através do Questionário *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), que abrange oito domínios cognitivos, através de onze tarefas: função executiva; capacidade visioespacial; memória; atenção, concentração e memória do trabalho; linguagem e orientação. A pontuação máxima deste instrumento é de 30 pontos. Pontuação inferior a 24 pontos indicam que refletem função cognitiva comprometida (FREITAS et al., 2010).

(iii) **Capacidade imaginativa:** foi avaliada através do Questionário de Imaginação Visual e Cinestésica (KVIQ), que tem como objetivo avaliar a capacidade imaginativa nos domínios visual e cinestésico. Este instrumento foi

desenvolvido para ser utilizado em pessoas com mobilidade reduzida ou com deficiência física. O questionário é composto por 10 itens que avaliam a percepção cinestésica (intensidade da sensação de movimento) e visual (clareza da imagem) cuja pontuação varia de 1 a 5 pontos (MALOUIN *et al.*, 2007). Na avaliação de percepção cinestésica, o escore 1 significa “sem sensação” e o 5 “tão intenso quanto executar a ação”, já na avaliação visual, o escore 1 significa “sem imagem” e o 5 “imagem clara como ver” (MALOUIN *et al.*, 2007; MALOUIN *et al.*, 2008).

As instruções do questionário devem ser lidas pelo examinador, assim como também marcada a pontuação atingida em cada item pelo voluntário durante o teste. Para cada item testado, o examinador demonstra e em seguida o voluntário executa fisicamente uma única vez. Após a execução de cada item, o voluntário deve imaginar o mesmo movimento previamente executado e assim marcar o quão vívida foi sua capacidade de visualizar ou sentir o movimento pontuando de 1 a 5. Sendo assim, os voluntários que obtiveram índice com valores acima de 14 no escore estavam aptos no que diz respeito a formação de imagens mentais.

Figura 10. Escala de imaginação visual e cinestésica para pontuação para pontuação do KVIQ.



Fonte: a autora.

Caso os voluntários obedecessem aos critérios acima descrito, o TCLE era assinado e posteriormente agenda a avaliação (Baseline – T1).

5.7.2 Avaliação, reavaliação e *follow-up*

Após a inclusão dos voluntários no estudo, foi agendada a avaliação referente aos desfechos traçados. De acordo com a Figura 2, observa-se que as avaliações do estudo como medidas de desfechos foram realizadas em três momentos: (i) antes da primeira sessão de intervenção (*baseline* – T1), (ii) após a 10ª sessão (T2) e (iii) 30 dias após T2 (*follow up* 30 – T3).

Medidas de desfechos

5.7.2.1 Desfecho primário

O presente estudo teve como desfecho primário, a recuperação sensório-motora do membro superior, que foi medida através da Escala de Avaliação de *Fugl-Meyer* (EFM), que é um instrumento de mensuração que tem como função avaliar de maneira quantitativa a recuperação sensório-motora após AVE (VAN DER LEE et al.; 2001; GLADSTONE, DANIELLS, BLACK; 2002). As medidas propostas na EFM são baseadas no exame neurológico e na atividade sensório-motora de membros superiores e inferiores, buscando identificar a atividade seletiva e padrões sinérgicos de pacientes que sofreram AVC.

A escala é dividida em seções que avaliam a amplitude de movimento e dor (Seção I), sensibilidade medida através da exterocepção e propiocepção (Seção II), função motora das extremidades superior e inferior (Seções III e V), coordenação e velocidade dos membros superiores e inferiores (seção IV e VI), além do equilíbrio (Seção VII), que totalizam 226 pontos. Uma escala ordinal de três pontos é aplicada em cada item: 0- não pode ser realizado, 1- realizado parcialmente e 2- realizado completamente (FUGL-MEYER; 1980). Esta escala tem um total de 100 pontos para a função motora normal, sendo 66 pontos para membro superior e 34 para membro inferior. A avaliação motora inclui mensuração do movimento, coordenação e atividade reflexa de ombro, cotovelo, punho, mão, quadril, joelho e tornozelo

(GLADSTONE, DANIELLS, BLACK; 2002). De acordo com Woobury e colaboradores (2013), a pontuação < 19 indica um comprometimento motor severo; 20-46 pontos, moderado; e > 47 pontos, leve. No presente estudo serão mensuradas as sessões referentes a avaliação dos membros superiores (seções III e IV).

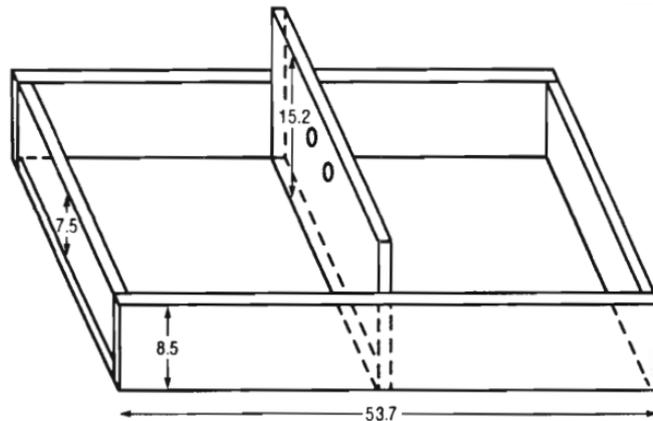
Para aplicação da EFM, o paciente deve estar sentado em uma cadeira sem apoio de braços e o avaliador deve estar também sentado em sua frente. Ao iniciar a avaliação, o avaliador deve demonstrar o movimento solicitado pelo teste e o voluntário pode realizá-lo com o membro saudável afim de compreender a atividade solicitada. Em seguida, a atividade é testada com o membro comprometido para que assim o item possa ser pontuado.

5.7.2.2 *Desfechos secundários*

O estudo teve como desfechos secundários: (i) destreza manual grossa; (ii) função manual global; (iii) dessincronização do ritmo de oscilação M μ ; (iv) área de representação cortical do primeiro interósseo dorsal.

(i) **Destreza manual grossa:** tal função foi avaliada pelo instrumento chamado de Teste de Caixas e de Blocos (TCB) através da quantidade de blocos transferido de um compartimento para outro da caixa durante 1 minuto. É considerado um teste de fácil confecção e aplicação. O material utilizado para a aplicação do teste é uma caixa de madeira com as dimensões externas padronizadas, sendo 53,7cm de comprimento, 25,4cm de largura e bordas com 7,5cm de altura, com divisória central vertical de 15,2cm de altura separando a caixa em dois compartimentos de tamanhos iguais. A espessura da madeira usada para confecção da caixa é de 1,0cm. Os blocos em madeira medem 2,5cm de lado que totalizam 150 blocos (MATHIOWETZ et al., 1985).

Figura 11: Caixa de madeira utilizada no Teste de Caixa e de Blocos.



Fonte: a autora.

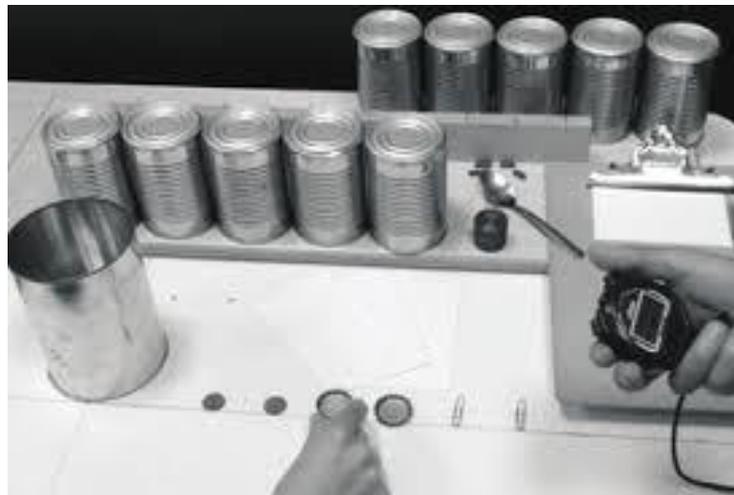
Durante a aplicação do teste, a caixa permanece horizontalizada em cima de uma mesa estando a caixa posicionada na linha média do paciente e afastada 10 cm da borda da mesa. O paciente deve estar sentado em uma cadeira sem apoio de braços e com as mãos apoiadas sobre a mesa, de maneira que o paciente tenha a visão total da área do equipamento. Antes de início do teste, o paciente pode realizar um treino por 15 segundos com o membro saudável. O teste deve ser iniciado com o membro superior saudável e em seguida com o membro comprometido. O examinador utilizou um cronômetro digital a fim de interromper a tarefa após 1 minuto para cada membro testado. O resultado do teste é expresso por um escore que indica o número de blocos transportados de um compartimento para o outro por minuto.

(ii) **Função Manual Global:** foi realizada por meio do Teste de Função Manual de *Jebsen-Taylor* (TFMJT), que é composto por tarefas manipulativas semelhantes a atividades realizadas cotidianamente. A avaliação é dividida em sete subtestes: 1- escrita; 2- simulação de uma tarefa de virar cartas; 3- levantamento de objetos pequenos (2 clips de papel, 2 tampas, 2 moedas); 4- simulação do uso de colher para a alimentação; 5- empilhar copos (peças de dama); 6- levantamento de objetos grandes e leves (latas vazias); e 7- levantamento de objetos grandes e pesados (latas cheias). Para todos os itens avaliados inicia-se primeiramente com o membro superior saudável e em seguida com o membro superior afetado. O tempo de execução de cada um dos subtestes do TFMJT foi registrado por um cronômetro

digital e o voluntário foi comunicado previamente que o tempo de cada atividade seria marcado. O tempo máximo permitido para cada atividade é de 2 minutos.

A prancha em madeira para aplicação do teste apresenta as seguintes características: 105,4cm de comprimento, 28,6cm de largura e 1,1cm de espessura. Uma barreira vertical com 50,8cm de comprimento, 5,08cm de largura e 1,3cm de espessura fixada à prancha a 11,7cm da extremidade direita e 15,2cm da frente da prancha. A distância entre a borda frontal da prancha e a borda da mesa é de 10cm e distância entre os objetos do teste deve ser de 5cm.

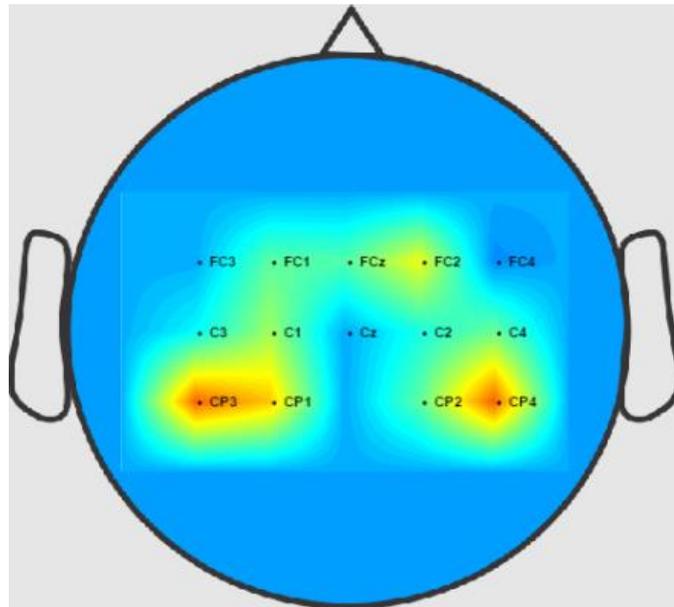
Figura 12. Teste de Função Manual de Jebsen-Taylor.



Fonte: Lima et al., 2012.

(iii) **Dessincronização do ritmo de oscilação $M\mu$** - os pacientes do estudo passaram por uma análise para verificar sua capacidade em realizar a imaginação de movimentos. A imagética motora se dá através da dessincronização do ritmo $M\mu$ no córtex motor. Sendo assim para avaliar a capacidade de imagética do paciente, foi quantificado a amplitude da potência do ritmo durante a ativação e em estado parado, podendo, portanto, visualizar a diferença entre as duas fases e identificar a área cerebral com maior dessincronização a partir da análise nos 14 eletrodos.

Figura 13. Representação esquemática do posicionamento dos eletrodos durante o procedimento de treino com a órtese exoesqueleto.



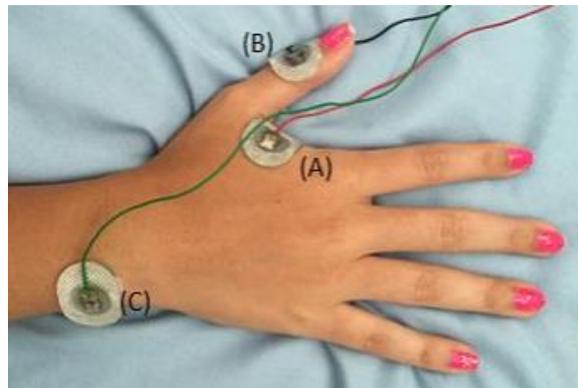
Fonte: acerco Neurobots.

(iv) **Área de representação cortical** - foi realizada através da estimulação magnética transcraniana por pulso único (pTMS). Para a análise da excitabilidade do córtex motor foi necessário determinar: (a) o Limiar Motor de Repouso (LMR) no lado comprometido pelo AVE. A aplicação da pTMS, tem como objetivo avaliar a excitabilidade cortical, sendo utilizado o estimulador magnético (Neuro MS/Neurosoft - Rússia). Durante o procedimento os pacientes permaneceram sentados em uma cadeira em posição confortável. Inicialmente estímulos simples de TMS foram administrados sobre o córtex motor no hemisfério lesionado para determinar a área de representação cortical do músculo primeiro interósseo dorsal (PID) - região cuja resposta de Potencial Evocado Motor (PEM) se dá de forma mais intensa, observada através de eletromiógrafo. Os eletrodos, com diâmetro de 10 mm foram colocados sobre o ventre do músculo alvo, e o eletrodo de referência posicionado na articulação interfalangeana do polegar. Todos os cuidados para a aquisição do sinal eletromiográfico serão tomados de acordo com os critérios do *Surface Electromyography for the Non-invasive Assessment of Muscles* (SENIAM) (HERMENS et al., 2000).

Para a localização da região cortical representativa do músculo PID, a bobina em forma de oito com uma angulação de 45 graus, foi posicionada a uma distância de 20% do ponto Cz (segundo o sistema internacional de marcação 10-20), em

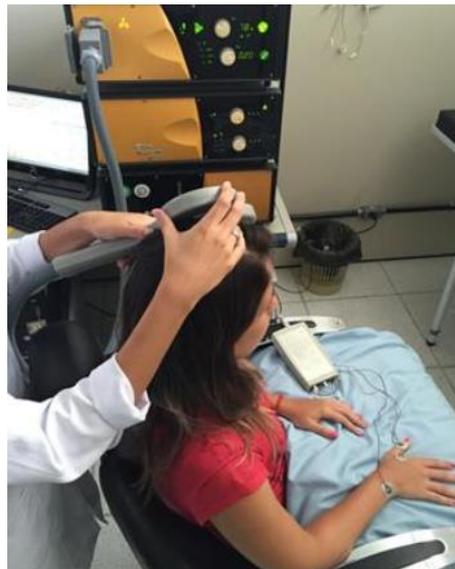
direção ao trago contralateral ao músculo a ser avaliado (PELLICCIARI ; BRIGNANI; MINIUSSI, 2013). Este posicionamento da bobina é capaz de gerar uma corrente iônica induzida na região neuronal subjacente de direção pósterio-anterior, indicada como o melhor posicionamento para avaliação do músculo PID em estudos anteriores (GROPPIA et al., 2012).

Figura 14. Disposição dos eletrodos de superfície para captação da atividade eletromiográfica do Músculo Primeiro Interósseo Dorsal (PID). Eletrodo (A) ventre muscular, (B) articulação interfalangeana do polegar e (C) processo estiloide da ulna.



Fonte: acerco LANA.

Figura 15. Posicionamento da bobina em oito para determinação da área de representação cortical do Músculo Interósseo Dorsal (PID) realizado no hemisfério lesionado através da Estimulação Magnética Transcraniana (TMS).



Fonte: acerco LANA.

As avaliações eletrofisiológicas foram realizadas por investigadores previamente treinados, a fim de evitar viés de aferição. Para avaliar a excitabilidade cortical do hemisfério lesionado, as seguintes medidas são realizadas:

(a) **Limiar Motor de Repouso (LMR)** - Para o LMR, foi utilizado o software *Motor Threshold Assessment Tool*, versão 2.0 (<http://www.clinicalresearcher.org/software>) (GROPPA et al., 2012). O limiar motor representa uma medida de excitabilidade dos neurônios piramidais (PASCUAL-LEONE et al., 1992).

(b) **Mapa Motor** - Para a avaliação do mapa motor a intensidade do estimulador magnético foi ajustada para 120% do LMR. Os participantes foram equipados com uma touca de PVC (Policloreto de Polivinila) em que uma grade de 10 x 10 cm centrada no vértice (posição Cz do sistema internacional de posicionamento EEG 10/20), que foi desenhada para permitir uma identificação simples das coordenadas de estimulação para locais separados por 1 cm cada. Nesta grade observa-se dois eixos perpendiculares onde o eixo x é horizontal e o eixo y é vertical. Os pontos de estimulação serão definidos seguindo eixos x e y e se tornando coordenadas (x,y) na grade (AMANEGUAL et al., 2013).

A representação topográfica do mapa motor do músculo alvo foi calculada com a média da amplitude PEM de pico a pico obtida por estimulação em todos os locais ativos do couro cabeludo (BYRNES et al., 1999; AMANEGUAL et al., 2013) com cinco ensaios cada um com estimulação de 120% do LMR. O Centro de Gravidade (CoG) foi considerado como as coordenadas ponderadas em amplitude do mapa (WASSERMANN et al., 1992), onde as coordenadas CoGx e CoGy, indicam a posição do ponto no eixo horizontal x e o eixo vertical y da grade. As coordenadas do centro de gravidade do mapa (CoGx e CoGy) serão calculadas como uma soma ponderada das amplitudes obtidas no mapa (BYRNES et al., 1999; BUTLER et al. 2005; AMANEGUAL et al., 2013).

Portanto o mapa motor expressa a representação da atividade cortical, pois está correlacionado com a ativação muscular de acordo com a média de cada ponto representado do córtex motor. Os resultados foram expressos em forma de escala de cores, em que imagem vermelha (cor quente) representou maior ativação muscular e imagem azul (cor fria) representou menor ativação.

Figura 16. Representação da touca em PVC com marcação da grade de 10 x 10 cm (A) e procedimento de avaliação da área de representação cortical.



Fonte: a autora.

5.7.3 Randomização e sigilo de alocação e cegamento

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

- (i) Grupo Experimental - GE (rTMS + treino real com órtese exoesqueleto);
- (ii) Grupo Controle - GC (rTMS + treino *sham* com órtese exoesqueleto).

Para randomização, foi utilizada uma tabela randômica gerada pelo site www.randomization.com que determinou o grupo de alocação dos pacientes. Com o intuito de garantir uma distribuição homogênea dos voluntários nos grupos, a randomização realizada foi do tipo estratificada, levando em consideração a idade dos pacientes (< 60 anos e ≥ 60 anos). Em seguida, cada grupo de tratamento foi codificado e a alocação foi transferida para uma série de envelopes opacos numerados aos pacientes selecionados para o estudo. Os envelopes foram encaminhados ao pesquisador 2, responsável pelo uso da órtese exoesqueleto,

mantendo o pesquisador 1 cego quanto ao tipo de treinamento com a órtese, que o paciente foi submetido.

5.7.4 Procedimentos experimentais

O protocolo de intervenção constou de 10 sessões diárias ao longo de duas semanas com intervalo de dois dias entre a quinta e sexta sessão. Cada sessão foi composta de duas etapas: rTMS de alta frequência + treino (real ou *sham*) com órtese exoesqueleto, que durava em torno de 40 minutos e 1 hora e 20 minutos, respectivamente.

5.7.4.1 Estimulação Magnética Transcraniana de Pulso Repetitivo (rTMS)

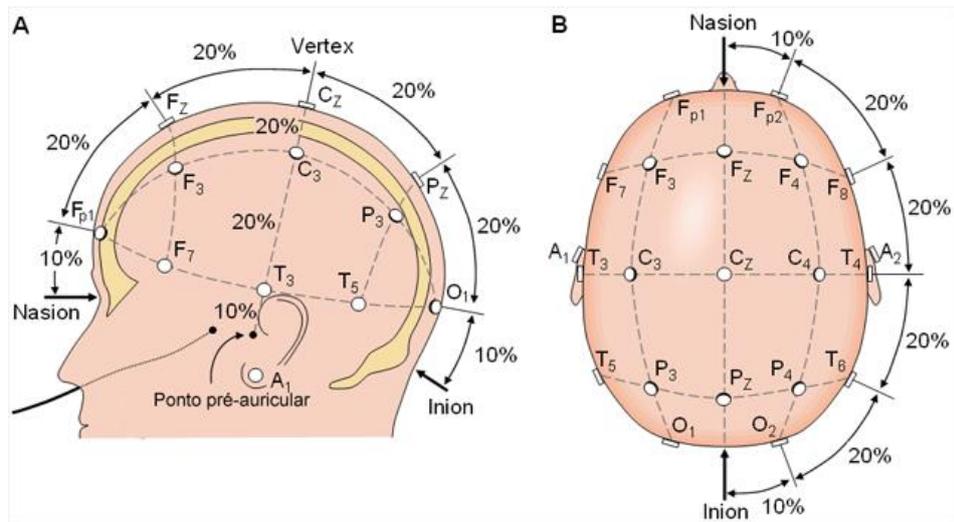
O equipamento de TMS utilizado no estudo foi o Estimulador *Rapid² – Magstim*. No início das sessões de Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (rTMS), os voluntários foram acomodados em cadeira em posição confortável. Inicialmente, foi aplicada a TMS de pulso simples (pTMS) sobre o Córtex Motor Primário (M1), mais precisamente na área de representação cortical do primeiro interósseo dorsal do hemisfério sadio, que corresponde ao ponto C3 ou C4 no sistema internacional de marcação 10-20 (JASPER, 1958) para identificar o *hotspot*, ou seja, a região com resposta de potencial evocado motor (PEM) de maior amplitude, que foi medida através da visualização de contrações musculares (ROSSINI et al., 1994).

Após determinar o *hotspot*, foi realizado o registro do LMR, que se dá utilizando pTMS sobre a área de representação cortical do músculo encontrada. O LMR foi considerado como a menor intensidade dada em percentagem da capacidade máxima do estimulador magnético capaz de desencadear ao menos cinco contrações musculares visíveis do primeiro interósseo dorsal da mão em 10 tentativas (PASCUAL-LEONE et al., 1998).

Para a aplicação da rTMS, a bobina de estimulação foi segurada manualmente, encostada no escalpe, em um ângulo de 45 graus da linha média e apontada para a região cortical correspondente a área motora primária do hemisfério lesionado. Foram adotados como parâmetros de estimulação, a frequência de 10

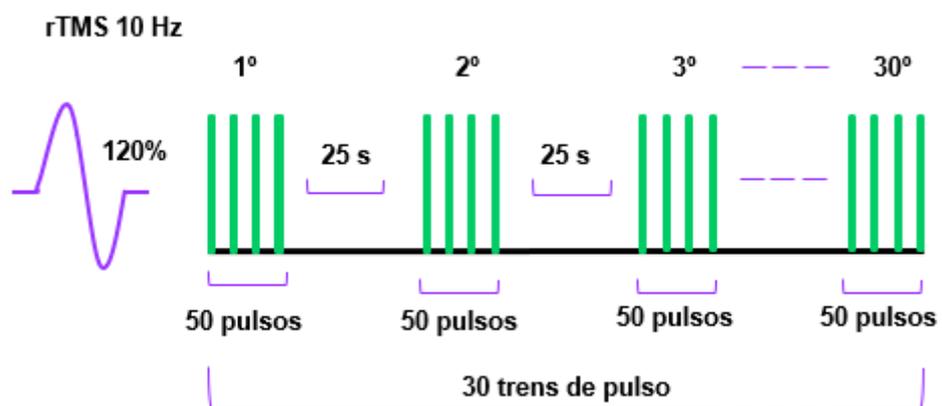
Hz sobre o hemisfério afetado pelo AVE; 1500 pulsos com intensidade de 120% do LMR. Ambos os grupos do presente estudo fizeram parte do protocolo de rTMS de alta frequência, que foi precedido ao treino com a órtese exoesqueleto. Este protocolo está dentro dos critérios de segurança (ROSSI et al., 2009).

Figura 17. Representação esquemática do sistema internacional de marcação 10-20.



Fonte: <https://kandel.com.br>.

Figura 18. Parâmetros utilizados durante a Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (rTMS) de alta frequência sobre o hemisfério lesionado



. Fonte: a autora.

Figura 19. Demonstração da aplicação da Estimulação Transcraniana repetitiva (rTMS) de alta frequência sobre o hemisfério lesionado.



Fonte: acerco LANA.

5.7.4.2 *Imagética motora captada por eletroencefalograma e integração com o exoesqueleto*

Os sinais elétricos cerebrais foram captados de forma não invasiva durante todo o experimento com os eletrodos da *EasyCap* e pelo *software* desenvolvido pela Neurobots, programa que realizava a aquisição, a calibração e o exercício. Os sinais foram captados utilizando uma touca elástica contendo 14 eletrodos, posicionados de acordo com o Sistema Internacional 10-10, referência nos processos mastóides, eletrodo *ground* na posição AFz, com taxa de amostragem de 128 Hz e utilizando um gel eletrolítico (*ElectroGel*). Os eletrodos foram posicionados ao redor da área sensório-motora. A impedância elétrica foi mantida abaixo de 5 kOhms.

Os voluntários passaram por uma calibração, por meio do programa, antes de iniciar o exercício com o exoesqueleto no intuito de alimentar o classificador com os sinais de cada participante em cada sessão. Durante este processo, o voluntário foi instruído a tentar manter o membro superior parético o mais relaxado possível durante o primeiro marcador, e solicitado que imaginasse sua mão se movendo no segundo marcador.

Para realizar o reconhecimento da imagética motora, o sistema utilizou um filtro temporal na faixa onde ocorre a dessincronização (*Event Related Dessynchronization*) da potência (8-13Hz) no córtex motor. O atributo utilizado no algoritmo foi a própria dessincronização da potência (Pfurtscheller et al, 1999), e o classificador foram redes neurais artificiais.

Figura 20. Diagrama de blocos referente ao processo de reconhecimento da imagética motora.



Fonte: a autora.

O ExoBots (Neurobots Pesquisa e Desenvolvimento LTDA) era composto por peças produzidas em impressora 3D e por motores por corrente contínua (DC) que eram ativados para o fechamento dos dedos. O voluntário vestia o exoesqueleto na mão parética de acordo com comprometimento motor devido ao AVE. Os motores fechavam os dedos em uma angulação máxima de 90 graus, que impossibilitava levar os dedos do voluntário a uma Amplitude de Movimento (ADM) excessiva de modo que não ocasionasse desconforto. Foram disponibilizados 3 tamanhos do exoesqueleto.

Durante as sessões do grupo experimental, foi gerada uma instrução auditiva pelo sistema para o voluntário iniciar a imagética motora relacionada a atividade específica de tentar abrir e fechar a mão tendo como alvo uma garrafa. Quando o sistema identificava o padrão cerebral referente à imagética, semelhante às fases de aquisição e calibração, a órtese era acionada automaticamente para fechar ou abrir a mão do voluntário.

No entanto, para o grupo controle (*sham*), em que o voluntário acreditava no resultado e acaba interferindo nos desfechos, realizou-se como controle a intervenção falsa (ou *sham*). Os voluntários que foram encaminhados para o grupo controle, vestiram a mesma órtese e colocavam os eletrodos no escalpo da mesma forma que o grupo experimental. No entanto, eles não praticaram a imagética motora, uma vez que não foram orientados e nem estimulados verbalmente para isso. A órtese era acionada independente da imagética motora cerebral, em um ritmo parecido ao de abertura e fechamento, semelhante àqueles apresentados pelo

grupo experimental no dia da primeira intervenção. Dessa forma, possíveis efeitos obtidos através do treino real com a órtese exoesqueleto não foram atribuídos simplesmente ao fato dos voluntários terem movimentado a mão, mas sim ao treino de imagética motora.

Em cada sessão de intervenção, foi quantificada a acurácia de acertos no controle do exoesqueleto de todos os grupos do estudo, parâmetro este que serviu para acompanhamento da evolução do treinamento do estudo.

Figura 21. Demonstração durante sessão de treinamento de imagética motora com órtese exoesqueleto.



Fonte: a autora.

Estudo experimento controle

Este estudo teve como objetivo verificar o treino com a órtese exoesqueleto afim de avaliar os efeitos da prática isolada do treinamento da IM baseado em ICM. Uma vez que este treinamento induz plasticidade neural, por meio deste estudo pode-se analisar essas respostas de forma isolada. Portanto, para a seleção da amostra deste estudo, foram obedecidos os mesmos critérios e etapas do procedimento experimental do estudo experimental supracitado.

5.8 Processamento de dados

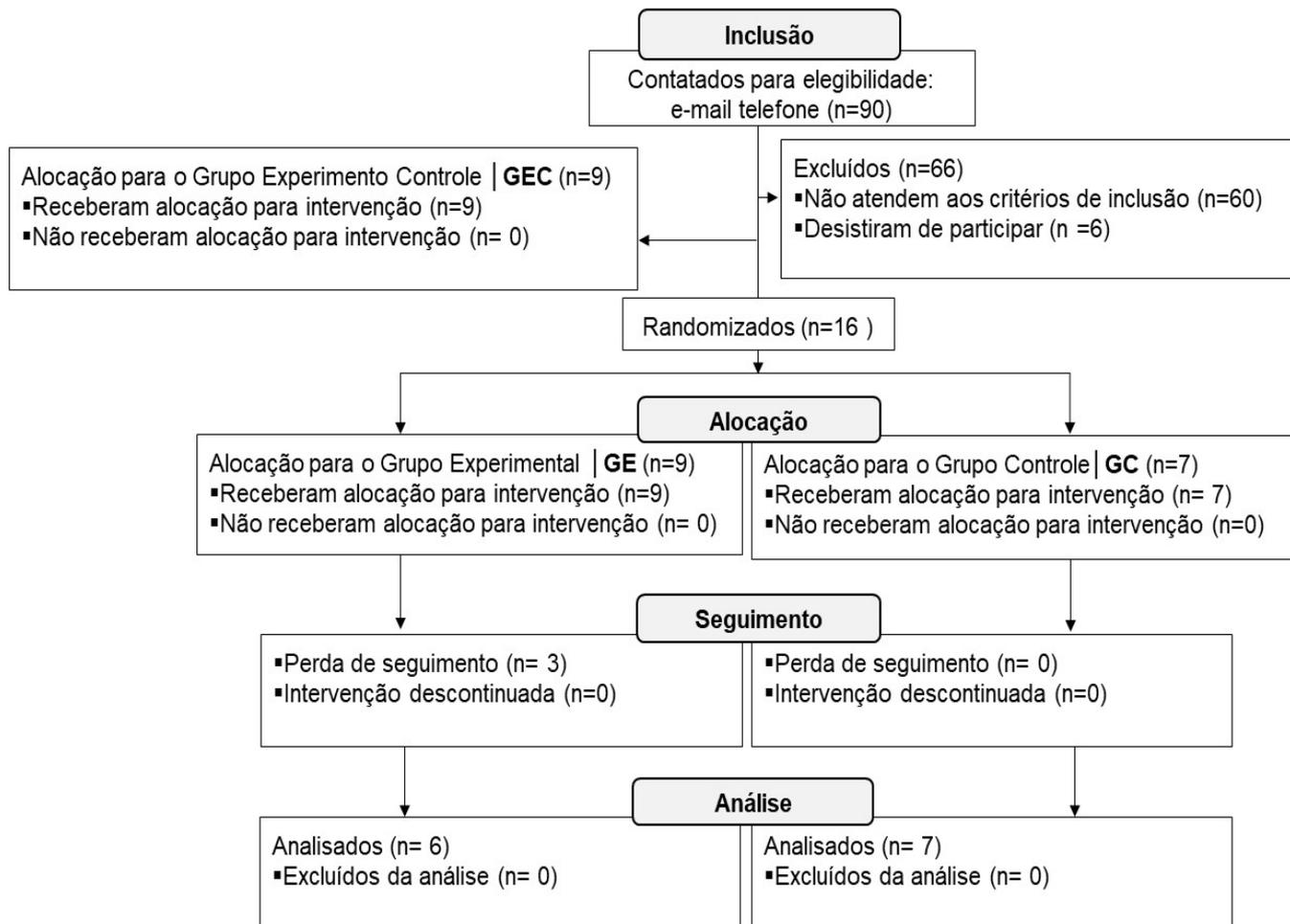
Uma análise descritiva foi realizada para caracterização da amostra, utilizando medidas de tendência central (média) e dispersão (desvio padrão) para as variáveis quantitativas. Já para as variáveis qualitativas, foram utilizados os valores absolutos e percentuais. As variáveis quantitativas foram comparadas pelo teste qui-quadrado, ANOVA one way (para dados que seguem uma distribuição normal) e Kruskal-wallis (para dados que não seguem uma normal).

Também foram calculadas as médias e desvios dos escores dos testes (Escala de Fugl-Meyer, Teste de Função Manual de Jebsen-Taylor, e os testes Kolmogorov-Smirnov (KS) e Shapiro-Wilks (SW) para verificar se os dados seguiam uma distribuição normal. Para os dados que seguiram uma distribuição normal, foi utilizado o teste paramétrico ANOVA (Análise de Variância), e para os dados que não seguiram uma normal, foi utilizado o teste não-paramétrico de Friedman, para verificar se havia diferença estatisticamente significativa intragrupo, ou seja, nos momentos T1 (avaliação), T2 (reavaliação) e T3 (*follow up*). Por fim, foi calculada a acurácia média (em percentual) da órtese exoesqueleto ao longo do protocolo de intervenção, para cada grupo do presente estudo.

6 RESULTADOS

De acordo com o fluxograma da pesquisa, mostrado na Figura 22, pode-se verificar que 90 voluntários foram triados, dos quais 66 foram excluídos e 24 atenderam aos critérios de elegibilidade. Dentre esses, 16 voluntários foram randomizados e alocados entre os GC (n=7) e GE (n=9). Após exclusão das perdas, 7 voluntários permaneceram no GC e 6 no GE. Os outros 8 voluntários incluídos na pesquisa fizeram parte do estudo experimento controle.

Figura 22: Fluxograma do estudo.



Fonte: Modelo com base em CONSORT, 2010.

A Tabela 1 apresenta a caracterização da amostra dos voluntários do presente estudo. Nota-se que houve diferença estatisticamente significativa no que diz respeito ao tempo de lesão ($p=0,016$) e à dominância ($p=0,026$).

Tabela 1. Tabela de caracterização da amostra.

Características	rTMS + órtese real (n=6)	rTMS + órtese <i>sham</i> (n=7)	Órtese real (n=8)	p-valor
Sexo , n (%)				
Feminino	3 (50)	4 (57,1)	3 (37,5)	0,742 ¹
Idade (anos) , média (DP)	56,5 (5,5)	58,9 (6,3)	55 (12,2)	0,709 ²
Tempo da lesão (meses) , média (DP)	21,2 (14,2)	19,7 (17,4)	67,9 (36,1)	0,016³
Dominância , n (%)				
Direita	5 (83,3)	5 (71,4)	7 (87,5)	0,026¹
Hemisfério acometido , n (%)				
Esquerdo	2 (33,3)	2 (28,6)	3 (37,5)	0,935 ¹
Espasticidade , n (%)				
0	0 (0)	3 (42,9)	5 (62,5)	0,106 ¹
1	2 (33,3)	4 (57,1)	2 (25)	
1+	3 (50)	0 (0)	1 (12,5)	
2	1 (16,6)	0 (0)	0 (0)	
Fugl- Meyer (escore)	26,4 (10,5)	44,7 (13,0)	38,3 (19,2)	0,38 ³
JTT parético (em segundos)	561,5 (246,3)	306,9 (330,4)	331,3 (307,4)	0,139 ³
BOX parético (número de blocos)	11,7 (16,0)	22,7 (15,6)	16,7 (15,4)	0,35 ³

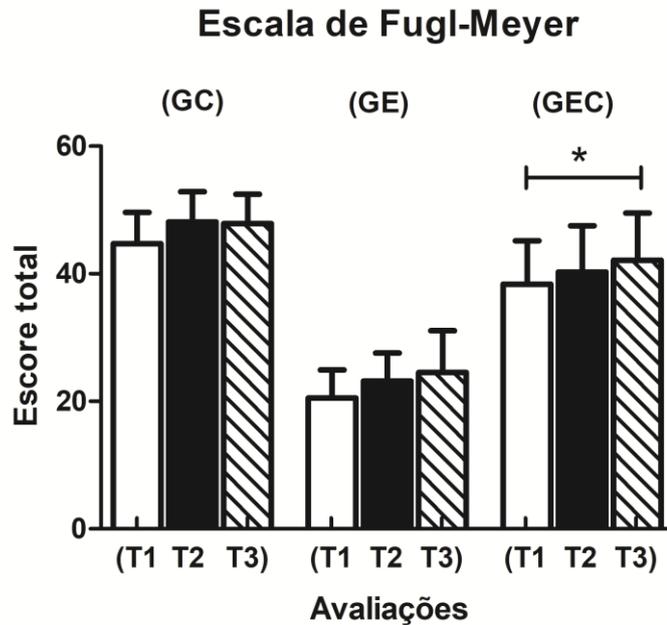
DP, desvio padrão; TMS: estimulação magnética transcraniana repetitiva. 1: teste qui-quadrado; 2: ANOVA *one-way*; 3: teste Kruskal-wallis.

A média e desvios padrão dos escores das avaliações comportamentais da pesquisa foram expressos na forma gráfica, a fim de ilustrar se houve alterações intragrupos, entre os momentos T1 (avaliação), T2 (reavaliação) e T3 (*follow up*). Aqueles escores que apresentaram valores estatisticamente significativos foram mostrados no gráfico como contendo um asterisco.

6.1 Resultados clínicos

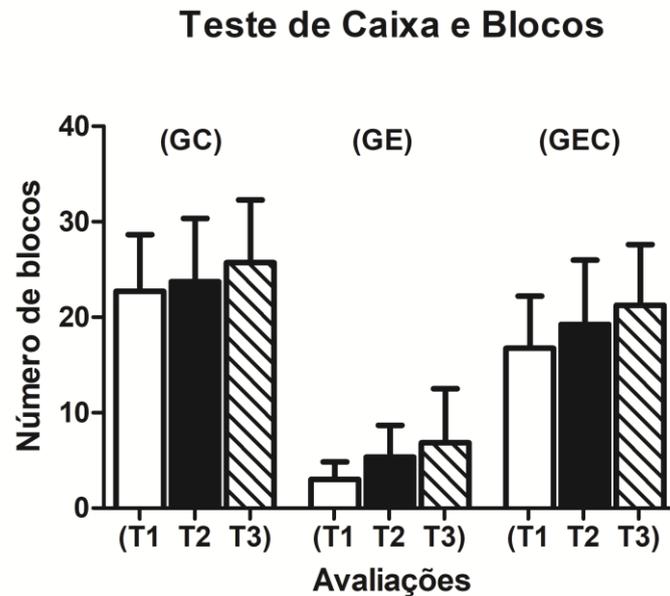
Nota-se na Figura 23 (escala EFM), o único grupo que mostrou um aumento estatisticamente significativo ($p < 0,05$) entre o *follow up* e a primeira avaliação do paciente foi o GEC (Grupo Experimento Controle), em que foi realizado apenas o treino real com órtese de exoesqueleto e sem rTMS. Este protocolo, *per se*, já foi suficiente para em média promover uma melhora persistente (i.e., 30 dias após a terapia) e estatisticamente significativa para estes voluntários.

Figura 23. Escala de Fugl-Meyer (EFM) aplicada nos momentos T1 (avaliação), T2 (reavaliação) e T3 (*follow up*) de voluntários submetidos aos protocolos do estudo. GC: grupo controle; GE: grupo experimental; GEC: grupo experimento controle.



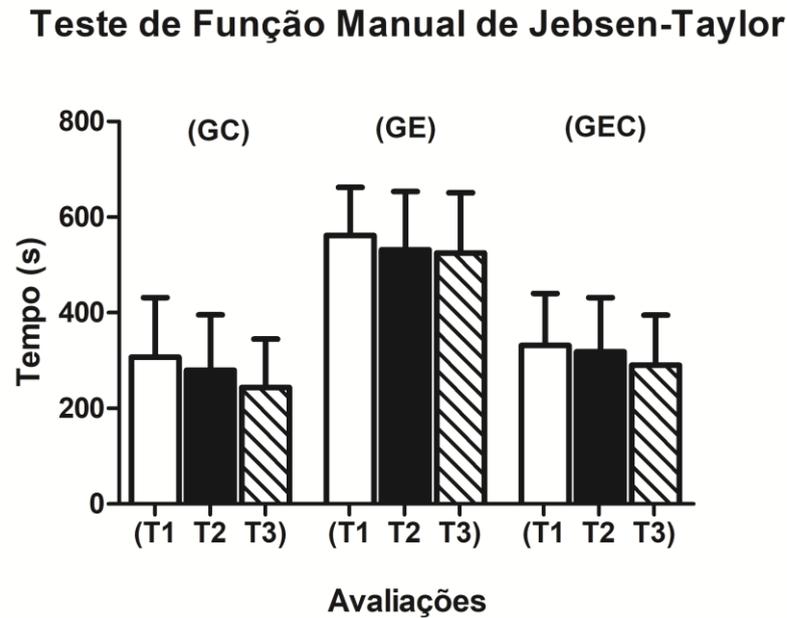
Já pelo Teste de Caixa e Blocos (TCB), não houve diferença estatisticamente significativa intragrupos, para T1, T2 e T3, porém, de maneira análoga nota-se na Figura 24 o mesmo efeito de aumento gradual dos escores entre os três momentos. Mais uma vez, este aparente aumento pode se dar pela heterogeneidade de resposta entre os voluntários ou por este acréscimo do escore ser ténue.

Figura 24. Teste de Caixas e Blocos aplicado nos momentos T1 (avaliação), T2 (reavaliação) e T3 (*follow up*) de voluntários submetidos aos protocolos do estudo. GC: grupo controle; GE: grupo experimental; GEC: grupo experimento controle.



Para o Teste de Função Manual de Jebsen-Taylor (TFMJT), em todos os grupos, houve uma redução aparente do tempo de resposta de execução da tarefa entre T1, T2 e T3. Isto demonstra melhora na função manual global, no entanto, quando comparados os escores totais intragrupo, esta redução dos escores não foram estatisticamente significativas. Para este teste também foi realizada análise intragrupo para cada tarefa individualmente, sendo obtidos resultados estatisticamente significativos ($p < 0,05$) para o GEC nas tarefas de “virar cartões”, “pegar objetos”, “levantamento de latas leves” e “levantamento de latas pesadas”, e para o GC, apenas diferença para a tarefa “levantamento de latas pesadas”.

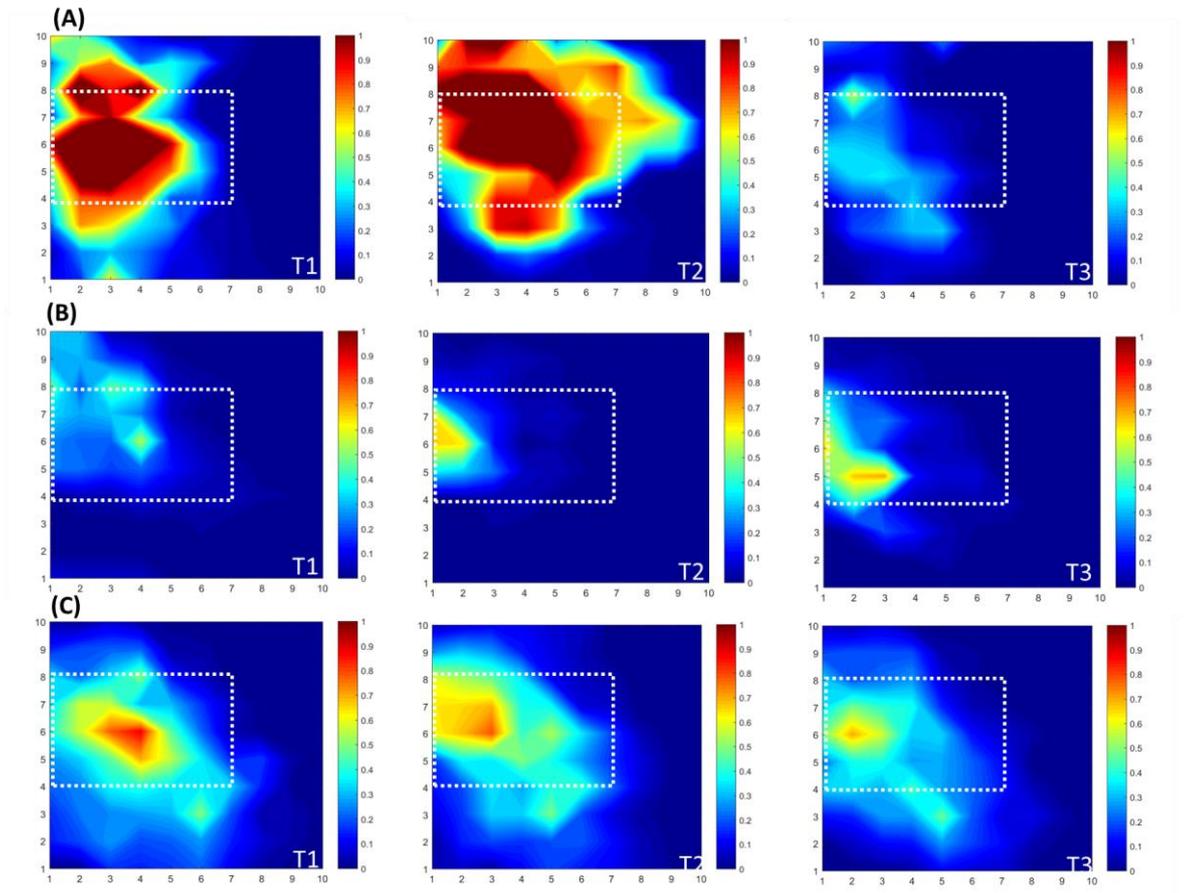
Figura 25. Teste de Função Manual de Jebsen-Taylor aplicado nos momentos T1 (avaliação), T2 (reavaliação) e T3 (*follow up*) de voluntários submetidos aos protocolos do estudo. GC: grupo controle; GE: grupo experimental; GEC: grupo experimento controle.



6.2 Resultados eletrofisiológicos

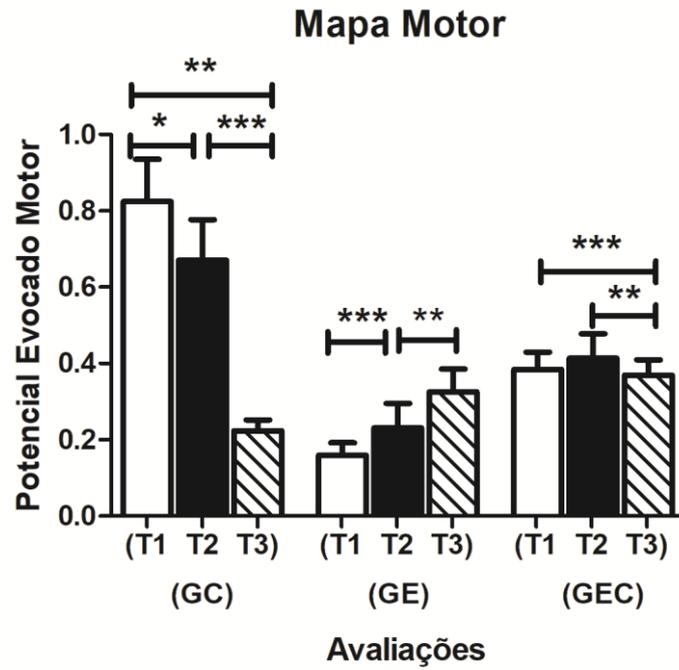
Quando comparado o mapa motor de cada grupo nos três momentos distintos, é possível notar na Figura 26 abaixo que no GC, há uma ativação do córtex motor dos voluntários que recebem apenas rTMS, porém, esta ativação não persiste 30 dias após a intervenção (*follow up*) (Figura 26-A). Já quando a rTMS é combinada com o treino real com a órtese de exoesqueleto, é possível notar que a ativação cortical persiste no *follow up* (Figura 26-B). Quando o treino real com a órtese exoesqueleto é empregado no GEC, sem estímulo da rTMS, é possível notar uma constância da atividade cortical entre T1, T2 e T3 (Figura 26-C).

Figura 26. Representação das médias do Potencial Motor Evocado dos grupos do estudo representado através do mapa motor do hemisfério lesionado apresentado em escala de cores. T1: avaliação; T2: reavaliação; T3: *follow up*. (A) grupo controle (GC); (B) grupo experimental (GE); e (C) grupo experimento controle (GEC). A linha pontilhada representa a área da matriz 5 x 7 cm analisada. Esta matriz demarca a Região de Interesse (ROI), uma área ao redor do córtex motor primário (ponto de referência - CZ).



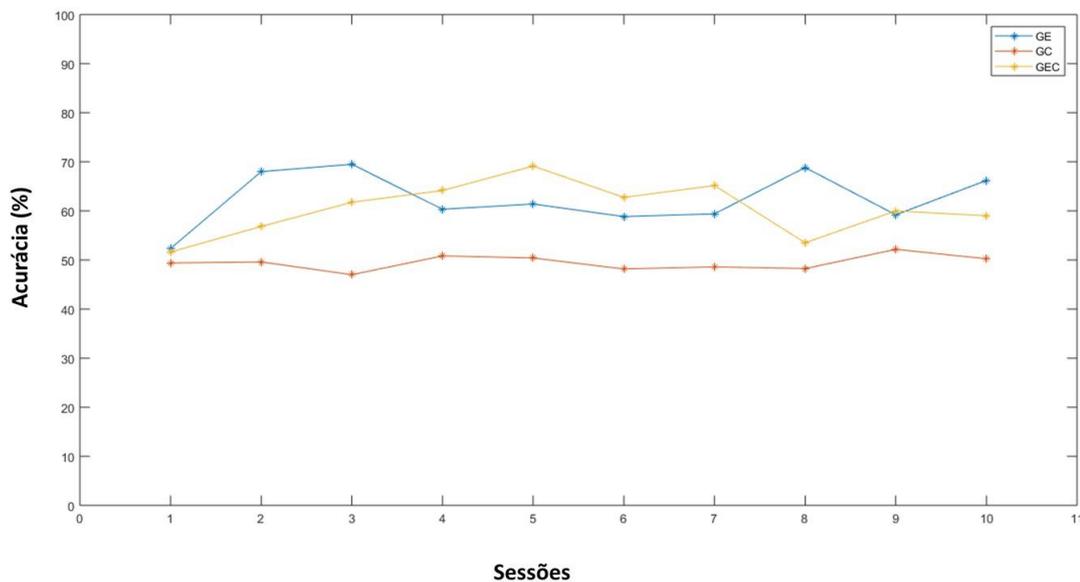
A Figura 27 contém os histogramas das médias das ativações em uma matriz 5 x 7 cm dos mapas motores (região de interesse, ROI), em área representada do córtex motor primário. É possível observar que as diferenças das ativações do córtex motor foram, em média, estatisticamente significativas.

Figura 27. Análise do potencial evocado motor dos mapas motores, em matriz de 5 x 7 cm tendo como referência o ponto CZ (a ROI, região de interesse). Nota-se que no grupo GC, houve uma redução estatisticamente significativa em T3 (*follow up*) em relação à T2 (reavaliação). No grupo GE, houve um aumento estatisticamente significativo entre T2 (reavaliação) em reação à T1 (avaliação) e T3 (*follow up*) em relação à T2. Já o GEC houve redução estatisticamente significativa em T3 (*follow up*) em relação à T1 (avaliação) e T2 (reavaliação).



Quanto ao cálculo da acurácia média do treinamento com a órtese (Figura 28). É possível observar que o grupo GE aparenta uma maior acurácia média do uso da órtese.

Figura 28. Acurácia em porcentagem do treinamento com a órtese ao longo do protocolo de 10 sessões. GC: grupo controle; GE: grupo experimental; GEC: grupo experimento controle.



7 DISCUSSÃO

7.1 Desfechos clínicos

Os resultados referentes à função motora mostraram uma melhora estatisticamente significativa na Escala de *Fugl-Meyer* (EFM), entre T1 e T3, para o grupo que realizou o treinamento real da órtese exoesqueleto (GEC), em acordo com os resultados obtidos por Frolov et al. (2017) e Dzhalagoniya e colaboradores (2018). Em contrapartida, os grupos que utilizaram a rTMS com treinamento *sham* da órtese (GC) e o que utilizou o treinamento real com a órtese combinado à rTMS (GE) não obtiveram melhora da função motora da mão parética pela escala EFM, em média. Este resultado não corrobora com o de Askin e colaboradores (2017), que verificaram uma melhora pela EFM em pacientes com AVE crônico que se submeteram à rTMS apenas, porém, os autores utilizaram baixa frequência na região contra-lesional, diferentemente da presente pesquisa, que utilizou alta frequência na região ipis-lesional. Mesmo que não tenha sido estatisticamente significativo, há de se ressaltar em todos os grupos houve sim certa de melhora dos escores pela EFM. Mas tal não ocorre uniformemente entre os pacientes, ou a aparente recuperação da função motora ocorre de forma menos acentuada.

Já com relação à escala de teste de função manual de *Jebesen-Taylor* (TFMJT), resultados na literatura mostraram que quando a fisioterapia é realizada após a rTMS, os resultados são melhores do que a fisioterapia antes da rTMS, o que sugere mais uma vez que a rTMS auxiliaria no aprendizado (AVENANTI et al., 2012). No entanto, isto não foi observado na presente pesquisa para o grupo GC, que combinou a rTMS com o treinamento real da órtese exoesqueleto. Na presente pesquisa, os resultados que deram significância estatística para a escala TFMJT foram apenas para o grupo com treinamento com a órtese exoesqueleto (GEC) e o GC, com rTMS apenas e treinamento *sham* da órtese exoesqueleto.

Vale salientar que apenas alguns dos testes da escala TFMJT tiveram uma diferença significativa como apresentados no tópico de Resultados, sendo o GEC o que teve maior número de respostas positivas para distintos testes, a citar: virar cartões; pegar objetos; levantamento de latas leves e levantamento de latas pesadas. Este resultado sugere que a órtese exoesqueleto pode *per se*, ter sido a de maior benefício para os pacientes na execução destas tarefas, na melhora da função

motora da mão parética. Isto provavelmente se deve ao uso mais frequente do membro parético, proporcionado pela órtese exoesqueleto, aliado à prática mental de imagética motora, proporcionando assim maior desempenho para a realização de tarefas diárias por parte destes pacientes. Também é de se ressaltar que há trabalhos na literatura que mostram resultados positivos com relação à escala TFMJT e o uso de rTMS, porém, mais uma vez, estes trabalhos realizaram a rTMS de baixa frequência na área contra-lesional do cérebro (CONFORTO et al., 2012).

Um fato digno de nota é a não homogeneidade da amostra entre os grupos. Apesar de termos seguido a randomização e o cegamento durante o experimento, os grupos acabaram com perfis e acometimento não-homogêneo. O grupo com apenas órtese real (GEC) é composto por pacientes com mais tempo de lesão do que os grupos controle (GC) e grupo experimental (GE). No entanto esta distorção acaba por reforçar a efetividade da órtese por interface cérebro-máquina, pois mesmo com maior tempo de lesão, este foi o único grupo com melhora clínica estatisticamente significativa na escala EFM.

7.2 Desfechos eletrofisiológicos

Com relação ao protocolo do GC, houve indução da atividade na área do córtex motor principalmente em T2, porém, este aumento declina em T3, em termos de valor médio intragrupo. A interpretação para este dado é que a rTMS de alta frequência eleva a atividade cortical na área acometida, mas esta não persiste por longo prazo, em acordo com os resultados de Yoo e colaboradores (2008), que verificaram apenas efeitos de curto prazo com rTMS de alta frequência.

Já com relação ao sistema de órtese exoesqueleto por meio de ICM, o *feedback* visual gerado pelo movimento da órtese induzido pela intenção do voluntário permite avaliar se a imagética motora está sendo de fato efetiva, o que pode vir a repercutir na melhora da função motora do membro acometido (SHINDO et al., 2012). Os resultados desta pesquisa reforçam a ideia de que o *feedback* extrínseco tanto no grupo GE quanto no grupo GEC foi importante para promover a persistência do aprendizado motor e a melhora na recuperação motora de membro superior após AVE (Figuras 26 e 27), corroborando com a estudos de Subramanian e colaboradores (2010), que também observou a melhora de longo prazo, e com os resultados de Takeuchi e colaboradores (2009), que verificaram que a rTMS só

promove a melhora do movimento de pinça de pacientes que sofreram AVE quando combinada ao treinamento motor.

Estudos prévios constataram que a tecnologia de ICM produziu algumas mudanças na plasticidade no ritmo motor sensorial (SMR) (BUCH, et al., 2008; BROETZ et al., 2010) e melhorou o desempenho motor (ANG et al., 2009; DALY et al., 2009). Além disso, a intervenção com ICM pode tornar os pacientes mais conscientes do uso do membro superior acometido para realizar de tarefas diárias, além de ajudá-los a relaxar o membro nos períodos de repouso (SHINDO et al., 2012). Isto se dá porque é comum de se observar em pacientes que possuem um membro parético, que estes passem a não perceber mais tal membro, buscando ignorá-lo e não tentar usá-lo em atividades diárias, uma condição conhecida na literatura por negligência do membro afetado (TAUB et al., 2006).

Na presente pesquisa, foi observado um aumento da atividade cortical dos pacientes que realizaram o treino real com o exoesqueleto, principalmente no *follow up*, sendo possível observar correlação com as avaliações comportamentais. Estes resultados reforçam que a este protocolo pode melhor atuar na potenciação de longo-prazo (LTP) (HUERTA; VOLPE, 2009).

Os dados dos mapas motores, mostrados nas Figuras 26 e 27, corroboram com Shindo e colaboradores (2012), que observaram um aumento da atividade cortical em pacientes com membro superior parético, com mudanças no EEG mais significativas quando a imagética motora é realizada juntamente com ICM e exoesqueleto, embora as mudanças sejam indivíduo-dependente. Na presente pesquisa, a variabilidade interindividual tanto da atividade cortical quanto da função motora também foi notória, o que pode ser um 'fator de confusão' se for realizada alguma comparação intergrupos. Em virtude disso, a atual pesquisa comparou os resultados de T1 (avaliação), T2 (reavaliação) e T3 (*follow up*) intragrupos, uma vez que cada um deles apresentou *baseline* heterogêneo.

Sabe-se que a imagética motora (IM) ativa a área lesionada do cérebro de maneira similar à real execução motora, induzindo à excitabilidade cortical em indivíduos saudáveis e em pacientes após AVE (MULDER, 2007). Por isso, é de se esperar que esta prática mental seja aplicável para pacientes com perdas significativas da função motora, embora sua aplicação clínica seja mais empregada em pacientes com hemiparesia moderada (ZIMMERMANN-SCHLATTER et al., 2008).

O sistema de treinamento por *neurofeedback* por meio de ICM em EEG, utilizado da presente pesquisa, induziu melhoras na função motora do membro parético dos pacientes com AVE, mas as mudanças na função motora parecem estar relacionadas à gravidade do comprometimento motor de cada indivíduo. Por esta razão, é bem possível que quadros motores moderado e leve são mais efetivamente recuperáveis do que quadros motores mais grave, com qualquer tipo de intervenção, corroborando com Zimmermann-Schlatter e colaboradores (2008) e Oujamaa e colaboradores (2009).

A imagética motora de abrir e fechar a mão parética levou a uma melhora da função motora e aumento da ativação cortical em pacientes com paresia grave (LINDBERG et al., 2004). Na presente pesquisa, no grupo GE, o qual receberam rTMS e treino real com a órtese de exoesqueleto, é possível notar que a atividade do córtex motor persistiu no *follow up*. Este resultado indica que a rTMS de fato ativa o córtex motor, porém, a manutenção desta ativação só se dá, ou se dará de maneira mais efetiva, se houver aprendizado por imagética motora com o uso de órtese de exoesqueleto.

É possível inferir com o presente estudo, pelo menos preliminarmente, que a rTMS promove excitabilidade neuronal de curto-prazo, e quando combinado à órtese-exoesqueleto, promoveu maior acurácia da órtese (Figura 28). Outro fator favorável para a combinação dos dois protocolos, rTMS e órtese exoesqueleto no grupo GE, é o da persistência do estímulo quando se faz uso da órtese exoesqueleto (Figura 27). Mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos fisiológicos envolvidos com a combinação dessas duas ferramentas.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sistema de *neurofeedback* da presente pesquisa, utilizando Interface Cérebro-Máquina (ICM) com base em EEG e órtese de exoesqueleto, aliado à Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (rTMS), induziram uma melhora da função motora e da neuroplasticidade de pacientes que sofreram AVE. Sugere-se que este treinamento pode ser útil na restauração de longo prazo de pacientes pós AVE, uma vez que o estímulo proporcionado pela rTMS isolada não persistiu sem que haja efetivo aprendizado, além de que o uso do exoesqueleto permitiu uma maior conscientização do membro parético. Mais ensaios controlados são necessários no futuro para elucidar os mecanismos fisiológicos envolvidos com o protocolo desenvolvido e aplicado no presente estudo.

REFERÊNCIAS

ABO, M.; KAKUDA, W.; MOMOSAKI, R.; HARASHIMA, H.; KOJIMA, M.; WATANABE, S.; SATO, T.; YOKOI, A.; UMEMORI, T.; SASANUMA, J. Randomized, multicenter, comparative study of NEURO versus CIMT in post stroke patients with upper-limb hemiparesis: the NEURO-VERIFY study. **Int. J. Stroke**, v. 9, n. 5, p. 607-612, 2014.

AMENGUAL, J. L.; ROJO, N.; VECIANA de LAS HERAS, M.; MARCO-PALLARÉS, J.; GRAU-SÁNCHEZ, J.; SCHNEIDER, S.; VAQUERO, L.; JUNCADELLA, M.; MONTERO, J.; MOHAMMADI, B.; RUBIO, F.; RUEDA, N.; DUARTE, E.; GRAU, C.; ALTENMÜLLER, E.; MÜNTE, T. F.; RODRÍGUEZ-FORNELLS, A. Sensorimotor plasticity after music-supported therapy in chronic stroke patients revealed by transcranial magnetic stimulation. **PLoS One.**, v. 8, n. 4, p. e61883, 2013.

ANG, K. K.; GUAN, C.; CHUA, K. S.; ANG, B. T.; KUAH, C.; WANG, C.; et al. A clinical study of motor imagery-based brain-computer interface for upper limb robotic rehabilitation. **Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.**, v. 2009, p. 5981-5984, 2009.

ANG, K. K.; GUAN, C. Brain-computer interface in stroke rehabilitation. **Journal of Computing Science and Engineering**, v. 7, n. 2, p. 139-146, 2013.

ASKIN, A.; TOSUN, A.; DEMIRDAL, U. S. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper extremity motor recovery and functional outcomes in chronic stroke patients: a randomized controlled trial. **Somatosensory & Motor Research**, v. 34, n. 2, p. 102-107, 2017.

AVENANTI, A.; COCCIA, M.; LADAVAS, E.; PROVINCIALI, L.; CERAVOLO, M. G. Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke. **Neurology**, v. 78, p. 256-264, 2012.

BERRETTA, A.; TZENG, Y. C.; CLARKSON, A. N. Post-stroke recovery: the role of activity-dependent release of brain-derived neurotrophic factor. **Expert. Rev. Neurother.**, v. 14, n. 11, p. 1335-1344, 2014.

BARKER, A. T.; JALINOUS, R.; FREESTON, I. L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. **Lancet**, v. 1, p. 1106-7, 1985.

BROETZ, D.; BRAUN, C.; WEBER, C.; SOEKADAR, S. R.; CARIA, A.; BIRBAUMER, N. Combination of brain-computer interface training and goal-directed physical therapy in chronic stroke: a case report. **Neurorehabil. Neural Repair**, v. 24, p. 674-679, 2010.

BUCH, E.; WEBER, C.; COHEN, L. G.; BRAUN, C.; DIMYAN, M. A.; ARD, T.; et al. Think to move: a neuromagnetic brain-computer interface (BCI) system for chronic stroke. **Stroke**, v. 39, p. 910-917, 2008.

BURKE, D.; BARTLEY, K.; WOODFORTH, I. J.; YAKOUBI, A.; STEPHEN, J. P. H. The effects of a volatile anaesthetic on the excitability of human corticospinal axons. **Brain**, v. 123, p. 992-1000, 2000.

BUTLER, A. J.; KAHN, S.; WOLF, S. L.; WEISS, P. Finger extensor variability in TMS parameters among chronic stroke patients. **Journal of Neuroengineering Rehabilitation**, v. 31, p. 2-10, 2005.

BYRNES, M. L.; THICKBROOM, G. M.; PHILLIPS, B. A.; WILSON, S. A.; MASTAGLIA, F. L. Physiological studies of the corticomotor projection to the hand after subcortical stroke. **Clin Neurophysiol**, v. 110, p. 487-498, 1999.

CHANG, W. H.; KIM, Y. H.; YOO, W. K.; GOO, K. H.; PARK, C. H.; KIM, S. T.; PASCUAL-LEONE, A. rTMS with motor training modulates cortico-basal ganglia-thalamocortical circuits in stroke patients. **Restor Neurol Neurosci.**, v. 3, p. 179-189, 2012.

CONFORTO, A. B.; ANJOS, S. M.; SAPOSNIK, G.; MELLO, E. A.; NAGAYA, E. M.; SANTOS Jr., W.; FERREIRO, K. N.; MELO, E. S.; REIS, F. I.; SCAFF, M.; COHEN, L. G. Transcranial magnetic stimulation in mild to severe hemiparesis early after

stroke: a proof of principle and novel approach to improve motor function. **J. Neurol.**, v. 259, n. 7, p. 1399-1405, 2012.

DALY, J. J.; CHENG, R.; ROGERS, J.; LITINAS, K.; HROVAT, K.; DOHRING, M. Feasibility of a new application of noninvasive brain computer interface (BCI): a case study of training for recovery of volitional motor control after stroke. **J. Neurol. Phys. Ther.**, v. 33, p. 203-211, 2009.

DALY, J. J. Brain-computer interface applied to motor recovery after brain injury. **In: Introduction to neural engineering for motor rehabilitation**, Ed. Farina D., Jensen, W., Akay, M., IEEE Press Wiley, p. 463-476, 2013.

DELORME, A.; MAKEIG, S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. **J. Neurosci Method**, v. 134, n. 1, p. 9-21, 2004.

DU, J.; TIAN, L.; LIU, W.; HU, J.; XU, G.; MA, M.; FAN, X.; YE, R.; JIANG, Y.; YIN, Q.; ZHU, W.; XIONG, Y.; YANG, F.; LIU, X. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery and motor cortex excitability in patients with stroke: a randomized controlled trial. **European Journal of Neurology**, v. 23, p. 1666-1672, 2016.

DUNCAN, P. W.; LAI, S. M.; KEIGHLEY, J. Defining post-stroke recovery: implications for design and interpretation of drug trials. **Neuropharmacology**, v. 39, p. 835-841, 2000.

DZHALAGONIYA, I.; BIRYUKOVA, E.; BUSHKOVA, Y.; KURGANASKAIA, M.; BOBROV, P.; FROLOV, A. Biomechanical assessment of fugal-meyer score: the case of one post stroke patient who has undergone the rehabilitation using hand exoskeleton controlled by brain-computer interface. **International Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, v. 6, n. 3, p. 1-9, 2018.

EMARA, T. H.; MOUSTAFA, R. R.; ELNAHAS, N. M.; ELGANZOURY, A. M.; ABDO, T. A.; MOHAMED, S. A.; ELETRIBI, M. A. Repetitive transcranial magnetic

stimulation at 1 Hz and 5 Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischaemic stroke. **European Journal of Neurology**, v. 17, p. 1203-1209, 2010.

FILIPOVIĆ, S. R.; ROTHWELL, J. C.; BHATIA, K. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and off-phase motor symptoms in Parkinson's disease. **J Neural Sci**, v. 291, n. 1-2, p. 1-4, 2010.

FITZGERALD, P. B.; FOUNTAIN, S.; DASKALAKIS, Z. J. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. **Clin. Neurophysiol.**, v. 117, p. 2584-96, 2006.

FREITAS, S.; SIMÕES, M. R.; MARTINS, C.; VILAR, M.; SANTANA, I. Estudos de adaptação do Montreal Cognitive Assessment (MoCA) para a população portuguesa. *Avaliação Psicológica*, v. 9, n. 3, p. 345-357, 2010.

FROLOV, A. A.; MOKIENKO, O.; LYUKMANOV, R.; BIRYUKOVA, E.; KOTOV, S.; TURBINA, L.; NADAREYSHVILY, G.; BUSHKOVA, Y. Post-stroke rehabilitation training with a motor-imagery-based brain-computer interface (BCI)-controlled hand exoskeleton: a randomized controlled multicenter trial. **Frontiers in Neuroscience**, v. 11, p. 1-11, 2017.

FUGL-MEYER, A. R.; JAASKO, L.; LEYMAN, I.; OLSSON, S.; STEGLIND, S. The post-stroke hemiplegic patient: 1. A method for evaluation of physical performance. **Scand J Rehab Med**, v. 7, p. 13-31, 1975.

FUGL-MEYER, A. R. Post stroke hemiplegia: Assessment of physical properties. **Scand J Rehab Med**, v. 7, p. 85-93, 1980.

GLADSTONE, D. J.; DANIELLS, C. J.; BLACK, S. E. The Fugl-Meyer Assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties. **Neurorehabil Neural Repair**, v. 16, p. 232-240, 2002.

GISSELSSON, L. L.; MATUS, A.; WIELOCH, T. Actin redistribution underlies the sparing effect of mild hypothermia on dendritic spine morphology after in vitro ischemia. **Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism**, v. 25, p. 1346-1355, 2005.

GROPPIA, S.; OLIVIERO, A.; EISEN, A.; QUARTARONE, A.; COHEN, L. G.; MALL, V.; KAELIN-LANG, A.; MIMA, T.; ROSSI, S.; THICKBROOM, G. W.; ROSSINI, P. M.; ZIEMANN, U.; VALLS-SOLÉ, J.; SIEBNER, H. R. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. **Clinical Neurophysiology**, v. 123, p. 858-882, 2012.

GUGER, C.; KAPPELLER, C.; ORTNER, R.; KAMADA, K. Motor imagery with brain-computer interface neurotechnology. In: **Motor Imagery**, Ed. Brandon M. Garcia, 2015.

GUILLOT, A.; COLLET, C. Duration of metally simulated movement: a review. **J. Mot. Behav.**, v. 37, p. 10-20, 2005.

HERMENS, H. J.; FREIKS, B.; DISSELHORST-KLUG, C.; RAU, G. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. **J Electromyogr Kinesiol.**, v. 10, n. 4, p. 361-74, 2000.

HUERTA, P. T.; VOLPE, B. T. Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations. **Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation**, v. 6, n. 7, p. 1-10, 2009.

HUMMEL, F. C.; COHEN, L. G. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke. **Lancet Neurol.**, v. 5, p. 708-712, 2006.

JACKSON, P. L.; LAFLEUR, M. F.; MALOUIN, F.; RICHARDS, C.; DOYON, J. Potential role of mental practice using motor imagery in neurologic rehabilitation. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 82, n. 8, p. 1133-1141, 2001.

JASPER, H. H. "The ten twenty electrode system of the international federation." **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, v. 10, p. 371-375, 1958.

KAMMER, T.; BECK, S.; THIELSCHER, A.; LAUBIS-HERRMANN, U.; TOPKA, H. Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. **Clinical Neurophysiology**, v. 112, p. 250-8, 2001.

KATSMAN, D.; ZHENG, J.; SPINELLI, J.; CARMICHAEL, S. T. Tissue microenvironments within functional cortical subdivisions adjacent to focal stroke. **Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism**, v. 23, p. 997-1009, 2003.

KOTCHOUBEY, B.; LANG, S.; MEZGER, G.; SCHMALOHR, D.; SCHNECK, M.; SEMMLER, A.; et al. Information processing in severe disorders of consciousness: vegetative state and minimally conscious state. **Clinical Neurophysiology**, v. 116, n. 10, p. 2441-2453, 2005.

KÜBLER, A.; KOTCHOUBEY, B. Brain-computer interfaces in the continuum of consciousness. **Current Opinion in Neurology**, v. 20, p. 643-649, 2007.

LAUREYS, S.; CELESIA, G. G.; COHADON, F.; LAVRIJSEN, J.; LEÓN-CARRIÓN, J.; SANNITA, W. G.; SAZBON, L.; SCHMUTZHARD, E.; VON WILD, K. R.; ZEMAN, A.; DOLCE, G. European task force on disorders of consciousness. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. **BMC Med.**, v. 1, p. 8-68, 2010.

LE, Q.; QU, Y.; TAO, Y.; et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on hand function recovery and excitability of the motor cortex after stroke: a meta-analysis. **Am. J. Phy. Med. Rehabil.**, v. 93, p. 422-430, 2014.

LINDBERG, P.; SCHMITZ, C.; FORSSBERG, H.; ENGARDT, M.; BORG, J. Effects of passive-active movement training on upper limb motor function and cortical activation in chronic patients with stroke: a pilot study. **J. Rehabil. Med.**, v. 36, p. 117-123, 2004.

MACCABEE, P. J.; AMASSIAN, V. E.; EBERLE, L. P.; CRACCO, R. Q. Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro: locus of excitation. **J. Physiol.**, v. 460, p. 201-19, 1993.

MALOUIN, F.; RICHARDS, C. L.; JACKSON, P. L.; LAFLEUR, M. F.; DURAND, A.; DOYON, J. The Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire (KVIQ) for assessing motor imagery in persons with physical disabilities: a reliability and construct validity study. **J Neurol Phys Ther.**, v. 3, n. 1, p. 20-9, 2007.

MALOUIN F.; RICHARDS, C. L.; DURAND, A.; DOYON, J. Clinical assessment of motor imagery after stroke. **Neurorehabil Neural Repair**, v. 22, n. 4, p. 330-40, 2008.

MALOUIN, F.; JACKSON, P. L.; RICHARDS, C. L. Towards the integration of mental practice in rehabilitation programs. A critical review. **Frontiers in human neuroscience**, v. 7, n. 576, p. 1-20, 2013.

MATHIOWETZ, V.; VOLLAND, G.; KASHMAN, N.; WEBER, K. Adult norms for the Box and Block Test of manual dexterity. **Am J Occup Ther.**, v. 39, n. 6, p. 386-91, 1985.

MERTON, P. A.; MORTON, H. B. Stimulation of cerebral cortex in the intact human subject. **Nature**, v. 285, p. 227, 1980.

MRACHACZ-KERSTING, N. Paired associative stimulation. **In: Introduction to neural engineering for motor rehabilitation**, Ed. Farina, D., Jensen, W., Akay, M., IEEE Press Wiley, p. 529-548, 2013.

MULDER, T. Motor imagery and action observation: cognitive tools for rehabilitation. **J. Neural Transm.**, v. 114, p. 1265-1278, 2007.

NICOLELIS, M. A. L. Brain-machine interfaces to restore motor function and probe neural circuits. **Nature Reviews**, v. 4, p. 417-422, 2003.

OUJAMAA, L.; RELAVE, I.; FROGER, J.; MOTTET, D.; PELISSIER, J. Y. Rehabilitation of arm function after stroke. Literature Review. **Ann. Phys. Rehabil. Med.**, v. 52, p. 269-293, 2009.

PASCUAL-LEONE, A.; BRASIL-NETO, J. P.; VALLS-SOLÉ, J.; COHEN, L. G.; HALLETT, M. Simple reaction time to focal transcranial magnetic stimulation. Comparison with reaction time to acoustic, visual and somatosensory stimuli. **Brain**, v. 1, p. 109-22, 1992.

PASCUAL-LEONE, A., J. M. TORMOS, et al. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 15, n. 4, p. 333-343, 1998.

PELLICCIARI, M. C.; BRIGNANI, D.; MINIUSSI, C. Excitability modulation of the motor system induced by transcranial direct current stimulation: a multimodal approach. **Neuroimage**, v. 83, p. 569-80, 2013.

PFURTSCHELLER, G.; LOPES da SILVA, F. H. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. **Clin. Neurophysiol.**, v. 110, n. 11, p. 1842-57, 1999.

ROSSI, S; HALLETT, M.; ROSSINI, P. M.; PASCUAL-LEONE, A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. **Clinical Neurophysiology**. v. 120, p. 2008-2039, 2009.

ROSSINI, P. M.; CARAMIA, M. D. Central conduction studies and magnetic stimulation. **Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.**, v. 5, p. 697-703, 1992.

ROSSINI P. M.; BARKER A. T.; BERARDELLI A.; CARAMIA M. D.; CARUSO G.; CRACCO R. Q.; Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 91, n. 2, p. 79-92, 1994.

ROSSINI, P. M.; BURKE, D.; CHEN, R.; COHEN, L. G.; DASKALAKIS, Z.; DI IORIO, R.; DI LAZZARRO, V.; FERRERI, F.; FITZGERALD, P. B.; GEORGE, M. S.; HALLETT, M.; LEFAUCHEUR, J. P.; LANGGUTH, B.; MATSUMOTO, H.; MINIUSI, C.; NITSCHKE, M. A.; PASCUAL-LEONE, A.; PAULUS, W.; ROSSI, S.; ROTHWELL, J. C.; SIEBNER, H. R.; UGAWA, Y.; WALSH, V.; ZELMANN, U. 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 update report from an I.F.C.N. Committee. **Clinical Neurophysiology**, v. 126, p. 1071-1107, 2015.

SENIÓW, J.; BILIK, M.; LESNIAK, M.; WALDOWSKI, K.; IWANSKI, S.; CZLONKOWSKA, A. Transcranial magnetic stimulation combined with physiotherapy in rehabilitation of poststroke hemiparesis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Neurorehabil. Neural Repair**, v. 26, n. 9, p. 1072-1079, 2012.

SCHAECHTER, J. D. Motor rehabilitation and brain plasticity after hemiparetic stroke. **Progress in Neurobiology**, v. 73, p. 61-72, 2004.

SHINDO, K.; KAWASHIMA, K.; USHIBA, J.; OTA, N.; ITO, M.; OTA, T.; KIMURA, A.; LIU, M. Effects of neurofeedback training with an electroencephalogram-based brain-computer interface for hand paralysis in patients with chronic stroke: a preliminary case series study. **J. Rehabil. Med.**, v. 43, p. 951-957, 2011.

SCHMIDT, E. M. Single neuron recording from motor cortex as a possible source of signals for control of external devices. **Ann. Biomed. Eng.**, v. 8, p. 339-349, 1980.

SMITH, M. C.; STINEAR, C.M. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in stroke: ready for clinical practice? **J. Clin. Neurosci.**, v. 31, p. 10-14, 2016.

SUBRAMANIAN, S. K.; MASSIE, C. L.; MALCOLM, M. P.; LEVIN, M. F. Does provision of extrinsic feedback result in improved motor learning in the upper limb poststroke? A systematic review of the evidence. **Neurorehabil. Neural Repair**, v. 24, p. 113-124, 2010.

TAKEUCHI, N.; TADA, T.; TOSHIMA, M.; MATSU, Y.; IKOMA, K. Repetitive transcranial magnetic stimulation over bilateral hemispheres enhances motor function and training effect of paretic hand in patients after stroke. **J. Rehabil. Med.**, v. 41, p. 1049-1054, 2009.

TAUB, E.; USWATTE, G.; MARK, V. W.; MORRIS, D. M. The learned nonuse phenomenon: implications for rehabilitation. **Eura. Medicophys.**, v. 42, p. 241-256, 2006.

TEOSELL, R. W.; KOLVA, L. What's a new in stroke rehabilitation. **Stroke**, v. 35, p. 383-385, 2004.

THOMPSON, A. K.; WOLPAW, J. Operant conditioning of spinal reflexes for motor rehabilitation after CNS damage. **In: Introduction to neural engineering for motor rehabilitation**, Ed. Farina, D., Jensen, W., Akay, M., IEEE Press Wiley, p. 549-570, 2013.

TOFTS, P. S.; BRANSTON, N. M. The measurement of electric field, and the influence of surface charge, in magnetic stimulation. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, v. 81, p. 238-239, 1991.

VAN DER LEE, J. H.; BECKERMAN, H.; LANKHORST, G. J.; BOUTER, L. M. The responsiveness of the Action Research Arm Test and the FuglMeyer assessment scale in chronic stroke patients. **J Rehab Med**, v. 33, p. 110-113, 2001.

WASSERMANN, E. M.; McSHANE, L. M.; HALLETT, M.; COHEN, L. G. Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section**, v. 85, n. 1, p. 1-8, 1992.

WESSBERG, J.; STAMBAUGH, C. R.; KRALIK, J. D.; BECK, P. D.; LAUBACH, M.; CHAPIN, J. K.; KIM, J.; BIGGS, S. J.; SRINIVASAN, M. A.; NICOLELIS, M. A. L.

Real-time prediction of hand trajectory by ensembles of cortical neurons in primates. **Letters to Nature**, v. 408, p. 361-65, 2000.

WIELOCH, T.; NIKOLICH, K. Mechanisms of neural plasticity following brain injury. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 16, p. 1-7, 2006.

WINKLER, I.; DEBENER, S.; MÜLLER, K. R.; TANGERMANN, M. On the influence of high-pass filtering on ICA-based artifact reduction in EEG-ERP. **Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.**, p. 4101-5, 2015.

WOOBURY et al. (2013).

WU, A. J.; HERMANN, V.; YING, J.; PAGE, S. J. Chronometry of metally versus physically practiced tasks in people with stroke. **Am. J. Occup. Ther.**, v. 64, p. 929-34, 2010.

YOO, W. K.; YOU, S. H.; KO, M. H.; TAE KIM, S.; PARK, C. H.; PARK, J. W.; HOON, O. S.; HALLETT, M.; KIM, Y. H. High frequency rTMS modulation of the sensorimotor networks: behavioral changes and fMRI correlates. **Neuroimage**, v. 39, n. 4, p. 1886-1895, 2008.

ZHANG, S.; BOYD, J.; DELANEY, K.; MURPHY, T. H. Rapid reversible changes in dendritic spine structure in vivo gated by the degree of ischemia. **Journal of Neurosciences**, v. 25, p. 5333-5338, 2005.

ZIMMERMANN-SCHLATTER, A.; SCHUSTER, C.; PUHAN, M. A.; SIEKIERKA, E.; STEURER, J. Efficacy of motor imagery in post-stroke rehabilitation: a systematic review. **J. Neuroeng. Rehabil.**, v. 14, n. 5, p. 8, 2008.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

Convidamos você para participar, como voluntário(a), da pesquisa “**Efeito de órtese exoesqueleto baseado em interface cérebro máquina somado a estimulação magnética transcraniana sobre a reabilitação de paciente com Acidente Vascular Encefálico Crônico**”, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Talita Cristina Verona Pinto Fernandes. Endereço da pesquisadora responsável: Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Fisiologia, Avenida Profº Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária - Recife/PE-Brasil CEP: 50670-901. Telefone: (81) 2126-8530 ou 8531/ e-mail: talita.verona@hotmail.com, (81) 988044264. Também participa desta pesquisa: Marcelo Cairrão Araujo Rodrigues – pesquisador do Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento (contatos: (81)98206-9779/e-mail: marcelo.carodrigues@ufpe.br).

Este termo de consentimento pode conter informações que você não entenda. Caso fique com dúvidas, pergunte à pessoa que está lhe entrevistando para que esteja bem esclarecido(a) sobre sua participação na pesquisa. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, caso aceite em fazer parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é da pesquisadora responsável. Em caso de recusa, você não será penalizado(a) de forma alguma. Também garantimos que você tem o direito de retirar o consentimento da sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Objetivo da pesquisa: Avaliar o protocolo de utilizar uma órtese exoesqueleto (que parece uma luva que envolve a mão de forma bem adequada), combinada à estimulação magnética transcraniana (que é um ímã que se aproxima da cabeça mas que não causa nenhum desconforto), na melhoria sensorio-motora (ou seja, nos movimentos e na sensação) do membro superior afetado (ou seja, das mãos) de pacientes com hemiparesia crônica decorrentes de AVE (ou seja, de pacientes que tiveram um tipo de derrame).

Procedimentos da Pesquisa: Se concordar, você participará de uma avaliação que incluirá os seguintes testes, medidas e questionários: um teste para avaliação de suas capacidades de entendimento, um teste da capacidade de você imaginar, avaliação da sua habilidade de usar as mãos utilizando caixas e blocos, e da sensibilidade de suas mãos, e uma avaliação através do estimulador magnético transcraniano (que é o ímã que já mencionamos). Todos esses métodos avaliativos já foram utilizados anteriormente e são seguros à saúde. A duração da avaliação poderá variar de duas a três horas aproximadamente, porém poderão ser realizados intervalos para repouso, caso você se sinta cansado. Todas os parâmetros acima citados são instrumentos de avaliação que antecederão a proposta de tratamento. Este constará de 10 sessões de estimulação magnética transcraniana seguida do treino com a órtese de membro superior (que é a luva que mencionamos), que será acionada quando o voluntário imaginar o movimento de abrir e fechar a mão que sente dificuldade de mexer. Cada sessão terá duração de uma hora.

Riscos: O estudo oferece pouco risco à saúde dos participantes, uma vez que as avaliações que serão realizadas já são bem estabelecidas na literatura científica e serão realizadas sob a supervisão de pesquisadores experientes na área. Pode-se considerar um risco que alguns questionários propostos para avaliação dos voluntários possam deixá-los desconfortáveis, porém todas as informações obtidas mediante a coleta serão mantidas sob total sigilo, respeitando assim a privacidade dos participantes.

Benefícios: Através da sua participação na pesquisa, você estará contribuindo para o aprimoramento de novos recursos de tratamento, que irão auxiliar outros profissionais de forma a implementar novas condutas de tratamento no que diz respeito ao uso da órtese controlada por imagética motora associada à estimulação transcraniana para pacientes que sofreram AVE, que se encontram na fase crônica.

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, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (entrevistas e questionários) ficarão armazenados em pastas de arquivo e computadores do

Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA), sob a responsabilidade do pesquisador Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues, no endereço acima informado, pelo período mínimo de 5 anos.

Deixamos claro que você não pagará nenhuma quantia para participar desta pesquisa, sendo as despesas de alimentação e transporte, do voluntário e acompanhante, assumidas pelos pesquisadores. O ressarcimento das despesas será realizado mediante apresentação de recibo aos pesquisadores. Fica também garantida indenização em casos de danos, além da prestação de assistência integral e gratuita, devido a danos decorrentes da participação na pesquisa (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II).

Informamos que será garantido ao voluntário o tratamento no intervalo entre o término da participação individual e o final do estudo, de acordo com análise devidamente justificada do seu médico assistente do participante. Em caso de benefício para o participante e indicação profissional, o tratamento proposto na pesquisa será fornecido pelo pesquisador sem custos ao participante.

O Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas com seres humanos, assim como visa salvaguardar a dignidade, os direitos, a segurança e bem-estar do sujeito da pesquisa.

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 – 1 andar, sala 4 – Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br)**. Horário de funcionamento: 8 às 12 horas.

Assinatura do pesquisador

Eu, _____
_ CPF _____, idade _____, declaro que fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) sobre a pesquisa **“Efeito de órtese exoesqueleto baseado em interface cérebro máquina somado a estimulação magnética transcraniana sobre a reabilitação de paciente com Acidente Vascular Encefálico Crônico”**, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido(a) que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade. Estou ciente que os resultados deste estudo poderão ser aproveitados para fins de ensino e pesquisa, desde que minha identidade não seja revelada. Enfim, tendo sido orientado(a) quanto à natureza e o objetivo do estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação.

Local e Data: _____

Assinatura do participante: _____

IMPRESSÃO
DIGITAL

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do voluntário em participar (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____ Nome: _____

Assinatura: _____ Assinatura: _____



APÊNDICE B – TRIAGEM CLÍNICA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA
PROJETO EMT + EXOESQUELTO

Triagem Clínica

DATA: ___ / ___ / _____

IDENTIFICAÇÃO Nº: _____

AVALIADOR: _____ **PACIENTE: () aceito () enquadrado () excluído**

Nome: _____

Peso: _____ Altura: _____ Data de Nasc.: ___ / ___ / _____ Idade: _____

Gênero: _____ Estado civil: _____

Endereço: _____

Telefone: _____ Naturalidade: _____ Nacionalidade: _____

Escolaridade: _____ Profissão: _____

Responsável: _____

Médicos acompanhantes: _____

Encaminhado por: _____

Acompanhante/cuidador: _____

2. História da Doença

HD:

Número(s) de AVE: _____ Tempo de lesão: _____

QP: _____

Laudo do exame de imagem (tirar foto dos exames, incluir dados de local e volume de lesão):

Lado dominante: E () D () Lado hemiparético: E () D ()

Possui: HAS () Diabetes () Labirintite () Outros () Quais? _____

Bloqueio periférico (musculatura e mês/ano):

Medicação (qual/horários):

Realiza ou já realizou algum tipo de terapia? () Sim () Não | Especificar:

Já foi submetido a alguma técnica de estimulação cerebral não invasiva? Se sim, há quanto tempo? Qual a técnica?

2. Instrumentos de avaliação de elegibilidade do estudo:

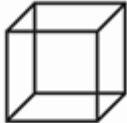
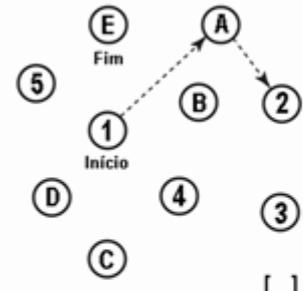
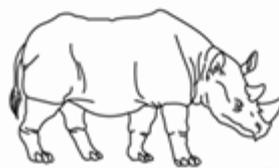
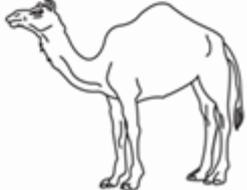
a) Escala Modificada de *Ashworth* - _____

b) Questionário de Imagética Visual e Cinestésica (*KVIQ*) - _____

ITEM	ESCALA IMAGÉTICA VISUAL		ESCALA IMAGÉTICA CINESTÁSICA	
	Dominante _____	Não-dominante _____	Dominante _____	Não-dominante _____
1.Flexão/Extensão do pescoço				
2.Elevação dos ombros				
3.Flexão de ombro para frente				
4.Flexão de cotovelo				
5.Movimento de pinça				
6.Flexão do tronco para frente				
7.Extensão do joelho				
8.Abdução do quadril				
9.Bater o pé				
10.Rotação externa do pé				

c) Montreal Cognitive Assessment (Moca) - _____

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Versão Experimental Brasileira
 Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____
 Escolaridade: _____ Data de avaliação: ____/____/____
 Sexo: _____ Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		 Copiar o cubo		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)		Pontos		
		[]		[]		[]		
NOMEAÇÃO		 []		 []		 []		_ / 3
MEMÓRIA	Leia a lista de palavras. O sujeito de repeti-la, faça duas tentativas. Evocar após 5 minutos.	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Sem Pontuação	
	1ª tentativa							
	2ª tentativa							
ATENÇÃO	Leia a sequência de números (1 número por segundo). O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta [] 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta [] 7 4 2						_ / 2	
	Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.	[] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B					_ / 1	
	Subtração de 7 começando pelo 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto						_ / 3	
LINGUAGEM	Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. []	O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala. []					_ / 2	
	Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [] _____ (N ≥ 11 palavras)						_ / 1	
ABSTRAÇÃO	Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta [] trem - bicicleta [] relógio - régua						_ / 2	
EVOCAÇÃO TARDIA	Deve recordar as palavras SEM PISTAS	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS	
		[]	[]	[]	[]	[]		
OPCIONAL	Pista de categoria							
	Pista de múltipla escolha							
ORIENTAÇÃO	[] Dia do mês [] Mês [] Ano [] Dia da semana [] Lugar [] Cidade						_ / 6	
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luísa Rosas Sarmento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman (UNIFESP-SP 2007)						TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade _____ / 30		

3. Critérios de elegibilidade do estudo:

Critérios de exclusão:

() presença de marcapasso cardíaco; () presença de implantes metálicos na cabeça; () crise convulsiva; () gravidez; () alcoolismo; () doença cardíaca severa; () estar realizando fisioterapia em outros serviços.

Critérios de inclusão:

() diagnóstico clínico de AVE; () estar na fase crônica de recuperação (tempo de lesão > 6 meses); () idade entre 20 e 80 anos sem distinção de sexo; () grau de espasticidade 1, 1+ de acordo com a Escala de *Ashworth* Modificada; ausência de déficit cognitivo grave comprovados pelo escore mínimo de 24 no *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (); índices com valores acima de 14 no escore referente ao Questionário de Imagética Visual e Cinestésica (KVIQ) (); assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE ().



APÊNDICE C – AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA
PROJETO EMT + EXOESQUELTO



Avaliação Comportamental

AV () REAV () Follow up 30 ()

DATA: ____ / ____ / ____ HORÁRIO: _____ IDENTIFICAÇÃO (Nº paciente): _____

AVALIADOR: _____

Você acha que este paciente pertenceu a que grupo? Experimental () Sham ()

PACIENTE: _____

EXAME FÍSICO

Pressão arterial: _____ Frequência cardíaca: _____ Frequência respiratória: _____

Membro dominante: _____ Membro acometido: _____

Escala Modificada de Ashworth: _____

AVALIAÇÕES

1) MAPA MOTOR (Controle de ondas)

LMR: _____ 120%: _____

DATA: _____ / _____ / _____ HORÁRIO: _____
 AVALIADOR: _____

CONTROLE DAS ONDAS

Linha 1		Linha2		Linha 3		Linha 4	
Pontos	Nº de ondas	Pontos	Nº de ondas	Pontos	Nº de ondas	Pontos	Nº de ondas
1		1		1		1	
2		2		2		2	
3		3		3		3	
4		4		4		4	
5		5		5		5	
6		6		6		6	
7		7		7		7	
8		8		8		8	
9		9		9		9	
10		10		10		10	

Linha 5		Linha 6		Linha 7		Linha 8	
Pontos	Nº de ondas						
1		1		1		1	
2		2		2		2	
3		3		3		3	
4		4		4		4	
5		5		5		5	
6		6		6		6	
7		7		7		7	
8		8		8		8	
9		9		9		9	
10		10		10		10	

Linha 9		Linha 10	
Pontos	Nº de ondas	Pontos	Nº de ondas
1		1	
2		2	
3		3	
4		4	
5		5	
6		6	
7		7	
8		8	
9		9	
10		10	

2) ESCALA DE AVALIAÇÃO DE FULG-MEYER (SEÇÕES III e IV)

III. Função Motora MMSS (posição sentada):

1. Motricidade Reflexa: Bíceps/tríceps () Máx = 2

Pontuação: (0) Sem atividade reflexa (2) Atividade reflexa pode ser avaliada

2. Sinergia Flexora: Elevação (); Retração de ombro (); Abdução > 90° (); Rot. Externa (); Flexão de cotovelo (); Supinação () Total () Máx = 12

Pontuação: (0) Tarefa não pode ser realizada completamente (1) Tarefa pode ser realizada parcialmente (2) Tarefa é realizada perfeitamente

3. Sinergia extensora: Adução do ombro (); Rotação interna (); Extensão do cotovelo (); Pronação ()

Máx = 8 Total ()

Pontuação: (0) Tarefa não pode ser realizada completamente (1) Tarefa pode ser realizada parcialmente (2) Tarefa é realizada perfeitamente

Total ()

4. Movimentos com e sem sinergia:

A) Mão a coluna lombar ()

Pontuação: (0) Tarefa não pode ser realizada completamente (1) Tarefa pode ser realizada parcialmente (2) Tarefa é realizada perfeitamente

B) Flexão de ombro até 90° ()

Pontuação: (0) se o início do movimento o braço é abduzido ou o cotovelo é fletido (1) se na fase final do movimento o ombro abduz e /ou ocorre flexão de cotovelo (2) a tarefa é realizada perfeitamente.

C) Prono-supinação (cotovelo a 90° e ombro a 0°) ()

Pontuação: (0) não ocorre posicionamento correto do cotovelo e ombro e/ou pronação e supinação não pode ser realizada completamente (1) prono-supino pode ser realizada com ADM limitada ao mesmo tempo em que ombro e cotovelo estão corretamente posicionados (2) a tarefa é realizada perfeitamente.

D) Abdução de ombro a 90° com o cotovelo estendido e pronado ()

Pontuação: (0) não é tolerada nenhuma flexão de ombro ou desvio da pronação do antebraço (1) realiza parcialmente ou ocorre flexão do cotovelo e o antebraço não se mantém pronado na fase TARDIA do movimento (2) a tarefa pode ser realizada sem desvio.

E) Flexão de ombro de 90° a 180° ()

Pontuação: (0) o braço é abduzido e o cotovelo fletido no início do movimento (1) o ombro abduz e/ou ocorre flexão de cotovelo na fase final do movimento (2) a tarefa é realizada perfeitamente

F) Prono-supinação (cotovelo estendido e ombro fletido de 30° a 90°) ()

Pontuação: (0). posição não pode ser obtida pelo paciente e /ou prono-supinação não pode ser realizada perfeitamente (1) atividade de prono-supinação pode ser realizada mesmo com ADM limitada e ao mesmo tempo o ombro e o cotovelo estão corretamente posicionados (2) a tarefa é realizada perfeitamente

Max: 12 Total ()

5. Atividade reflexa normal: Bíceps/tríceps/flexor dos dedos () – (Só avaliar se o paciente atingir nota 2 para os itens d,e, f)

Pontuação: (0) 2 ou 3 reflexos estão hiperativos (1) 1 reflexo está hiperativo ou dois estão vivos (2) Não mais que um reflexo está vivo e nenhum está hiperativo

Máx = 2 Total ()

6. Controle de punho:

- A) Cotovelo a 90°, ombro a 0° e pronação com resistência (assistência se necessário) ()
Pontuação: (0) paciente não pode dorsifletir o punho na posição requerida (1) a dorsiflexão pode ser realizada, mas sem resistência alguma (2) a posição pode ser mantida contra alguma resistência
- B) Máxima flexo-extensão de punho, cotovelos a 90°, ombro 0°, dedos fletidos e pronação (assistência se necessário) ()
Pontuação: (0) não ocorre movimento voluntário (1) o paciente não move ativamente o punho em todo grau de movimento (2) a tarefa pode ser realizada
- C) Dorsiflexão com cotovelo a 0°, ombro a 30° e pronação com resistência (auxílio) ()
Pontuação: (0) paciente não pode dorsifletir o punho na posição requerida (1) a dorsiflexão pode ser realizada, mas sem resistência alguma (2) a posição pode ser mantida contra alguma resistência
- D) Máxima flexo-extensão, com cotovelo a 0°, ombro a 30° e pronação (auxílio) ()
Pontuação: (0) não ocorre movimento voluntário (1) o paciente não move ativamente o punho em todo grau de movimento (2) a tarefa pode ser realizada
- E) Circundução ();
Pontuação: (0) não ocorre movimento voluntário (1) o paciente não move ativamente o punho em todo grau de movimento (2) a tarefa pode ser realizada

MÁX = 10 Total ()

7. Mão:

- A) Flexão em massa dos dedos ()
Pontuação: (0) Tarefa não pode ser realizada completamente (1) Tarefa pode ser realizada parcialmente (2) Tarefa é realizada perfeitamente
- B) Extensão em massa dos dedos ()
Pontuação: (0) nenhuma atividade ocorre (1) ocorre relaxamento (liberação) da flexão em massa (2) extensão completa (comparando com mão não afetada)
- C) Preensão 1: Articulação metacarpofalangeana (II a V) estendidas e interfalangeana distal e proximal fletidas. Preensão contra resistência (segurar um livro) ()
Pontuação: (0) posição requerida não pode ser realizada (1) a preensão é fraca (2) a preensão pode ser mantida contra considerável resistência
- D) Preensão 2: aduzir o polegar e segurar um papel interposto entre o polegar e o indicador ()
Pontuação: (0) A função não pode ser realizada (1) o papel pode ser mantido no lugar, mas não contra um leve puxão (2) o papel é segurado firmemente contra um puxão
- E) Preensão 3: oposição entre polegar e indicador com lápis interposto ()
Pontuação: (0) A função não pode ser realizada (1) o lápis pode ser mantido no lugar, mas não contra um leve puxão (2) o lápis é segurado firmemente contra um puxão
- F) Preensão 4: Segurar com firmeza um objeto cilíndrico, com a superfície volar do 1° e 2° dedos contra os demais ()
Pontuação: (0) A função não pode ser realizada (1) o objeto pode ser mantido no lugar, mas não contra um leve puxão (2) o objeto é segurado firmemente contra um puxão
- G) Preensão 5: O paciente segura firmemente uma bola de tênis ()
Pontuação: (0) A função não pode ser realizada (1) o objeto pode ser mantido no lugar, mas não contra um leve puxão (2) o objeto é segurado firmemente contra um puxão

MÁX = 14 Total ()

IV. Coordenação/Velocidade MMSS (posição sentada):

A) Tremor ()

Pontuação: (0) tremor marcante, (1).tremor leve, (2) sem tremor

B) Dismetria ()

Pontuação: (0) dismetria marcante, (1) dismetria leve (2) sem dismetria

C) Velocidade: Index-nariz 5 vezes, e o mais rápido que conseguir ()

Pontuação: (0) 6 seg mais lento que o lado não afetado, (1) de 2 a 5 seg mais lento que o lado não afetado, (2) menos de 2 seg de diferença entre os lados

Max = 6 Total ()

PONTUAÇÃO - SEÇÃO III: _____ (máx 60) SEÇÃO IV: _____ (máx 6) TOTAL: _____

3) TESTE DA CAIXA E BLOCOS

	Saudável	Afetado
Número de blocos transportados (1 min)		

***Iniciar o teste pelo membro saudável**

4) TESTE DE JEBSEN-TAYLOR

Atividades*	Tempo de realização (máx 2 min)			Tempo de realização (máx 2 min)		
	Saudável _____			Afetado _____		
	Medida 1	Medida 2	Medida 3	Medida 1	Medida 2	Medida 3
Virar cartões						
Pegar objetos						
Pegar feijões						
Empilhar fichas						
Mover latas leves						
Mover latas pesadas						

***Iniciar as atividades sempre pelo membro dominante ou menos afetado.**

ANEXO A - COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

- DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito da órtese exoesqueleto combinada à estimulação magnética transcraniana repetitiva sobre a recuperação da função motora do membro superior de paciente com Acidente Vascular Encefálico Crônico: ensaio clínico controlado, randomizado, duplo cego

Pesquisador Responsável: Talita Cristina Verona Pinto Fernandes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 80352217.5.1001.5208

Submetido em: 28/02/2018

Instituição Proponente: Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento

Situação da Versão do Projeto: Aprovado

Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1022755

Apreciação ↕	Pesquisador Responsável ↕	Versão ↕	Submissão ↕	Modificação ↕	Situação ↕	Exclusiva do Centro Coord. ↕	Ações
PO	Talita Cristina Verona Pinto Fernandes	2	28/02/2018	01/03/2018	Aprovado	Não	   

ANEXO B - SUBMISSÃO DO ARTIGO CIENTÍFICO

Physical Therapy

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

Physical Therapy
Journal of the American Physical Therapy Association

Combined therapy based on transcranial magnetic stimulation and motor imagery using exoskeleton in the rehabilitation of a patient after stroke

Journal:	<i>Physical Therapy</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Category:	Case Report
Section:	Neurology
Keywords:	Stroke, Exoskeleton Orthosis, Brain Computer Interface, Motor Imagery, Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

SCHOLARONE™
Manuscripts

Only
ew

Combined therapy based on transcranial magnetic stimulation and motor imagery using exoskeleton in the rehabilitation of a patient after stroke

Abstract

Background and Purpose.The loss of upper limb motor function after stroke is a situation that affects the quality of life. It is known that the repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a physical stimulus that allows recovering synapses that were compromised by the injury. Also, the use of exoskeleton orthosis coupled with brain computer interface (BCI) permits the activation of the injured area by motor imagery. Thus, the purpose of this case research is to evaluate the effect of these combined therapies in the functional rehabilitation of the upper limb of a patient with chronic stroke.

Case Description.This case report is of a patient woman, 43 years old, with a diagnosis of ischemic stroke for 19 months, with the dominance of the right hand. The ischemic lesion occurred in the left brain hemisphere, what lead to the hemiparesis of the right side.

Outcomes.The patient was submitted to a combined therapy with high-frequency rTMS and the orthoseskeleton. Subsequently it was seen a significant improvement for all behavioral assessments used, and those gains were persistent 30 days after the end of the protocol. It was also observed an increase in the electromyographic injured limb response verified through the cortical motor evoked potential (PEM) map during pTMS.

Discussion.The improvement of the gross manual dexterity and global manual function of the patient even after 30 days of follow up, as well as the activation of the motor area of the brain by using the exoskeleton orthosis, are good evidences of motor recovery in the patient with chronic stroke. More studies are needed in order to confirm these promising outcomes in a larger number of patients with chronic stroke.

Manuscript word count: 1956 words.

Introduction

Stroke is a central nervous system (CNS) injury that causes significant loss of function that is currently considered irreversible by conventional therapy means. Stroke carries a high cost to the society, since it impacts the life not only of the patients, but also of its relatives, bringing physical and emotional pain.¹

New technologies have emerged, such as Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), which seeks to induce an increase in excitability of neurons of a given motor cortex region and in this manner increasing neuronal plasticity.² Patients submitted to repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) at 1 and 5 Hz frequency have already shown beneficial results in motor recovery. This can be translated clinically as a significant improvement of the physical deficiencies manifested after stroke.³ Also TMS is a well-established neurophysiologic tool for examining the integrity of the rapidly conducting motor-cortical pathway in a number of diseases associated with motor dysfunction, such as patients who have suffered a stroke.⁴

Also, motor imagery (MI) coupled to an exoskeleton orthosis and brain computer interface (BCI) allows to activate the same neural systems involved in performing the actual task of the limb compromised by the injury.⁵ Combining therapies in case of stroke requires further studies to demonstrate its efficacy. The rationale for this approach is that MI-BCI with rTMS would allow a combined action to reinforce synapses of the injured area of the brain hemisphere. This would allow functional gains in the paretic upper limb. Motor imagery is already commonly used in several clinical approaches to improve the recovery of patients with some physical disability.⁶

With this, the present study aims to combine rTMS with exoskeleton orthosis in the functional recovery of the affected upper limb of a patient with chronic stroke.

Case Description and Methods

Patient Information

This case report is of a patient woman, 43 years old, with a diagnosis of ischemic stroke for 19 months, with the dominance of the right hand. The ischemic lesion occurred in the left brain hemisphere, what lead to the hemiparesis of the right side. According to the modified Scale of Ashworth, the patient presented grade 1 of spasticity of the right hand (flexion and extension of wrist and fingers); cognitive level of 26 points according to Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and a visual imagery scale of 3 and a kinesthetic imagery scale of 2.3 according to Kinesthetic Visual Imagination Questionnaire (KVIQ). Before participating in this study, the patient wasn't undergoing rehabilitation program. The patient was conducted to the Federal University of Pernambuco (UFPE-Brazil). This research began with the collaboration of different departments of this university, mainly the Physical Therapy and the Physiology and Pharmacology department. Also participated in this project the NeuroRobots Company, that develops exoskeleton orthosis coupled to Brain Computer Interfaces (BCI).

Identified Problem

We intended to evaluate if a combined use of rTMS and MI-BCI orthosis could increase cortical motor imaginary and also improve the clinical signs of a chronic and compromised patient.

Methods

Ethics

The experimental procedures of the present study were elaborated and developed according to the guidelines of resolution 466/12 of the National Health Council and conducted according to the declaration of Helsinki (1964). The study was approved by the Research Ethics Committee involving human beings of the Health Sciences Center at Federal University of Pernambuco (CAAE nº 80352217.5.1001.5208).

Methodological design

The volunteer of this research attended to the criteria of eligibility, that are present in the clinical diagnostic of stroke, that is: being at the chronic stage (time of the event more than 6 months); to present spasticity up to grade 1+ according to the modified Scale of Ashworth; age higher than 20 years old; and also to attend the criteria of safety for using TMS. After passing in all these criteria, the patient was submitted to a cognitive test by Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and to the imaginative capacity by the Kinesthetic Visual Imagination Questionnaire (KVIQ).

Clinical assessments were carried out by three different times, denominated as: evaluation (before the first session – baseline); reevaluation (after the 10^a session) and follow up (30 days after the reevaluation). The recovery of motor-sensorial function was measured by Fugl-Meyer Assessment Scale (FMAS) – sessions III and IV; the gross manual dexterity was evaluated by the Box and Block Test (BBT), and the global manual function was determined by the Jebsen& Taylor Hand Function Test (JTHFT).^{7,8}

For the electrophysiological evaluation, it was verified the cortical excitability and the area of cortical representation of the first dorsal interosseous muscle (FDIM) in the paretic hand. This region is the one which the response to the Evoked Motor Potential (EMP) occurs more intensely, observed by the electromyography. This step was carried out by a simple pulse Transcranial Magnetic Stimulation (pTMS) in the stimulator Neuro MS Neurosoft – RUS. For the analysis of the excitability of the motor cortex it was necessary to determine: the Resting Motor Limiar (RML) – software Motor Threshold Assessment Tool, version 2.0 (<http://www.clinicalresearcher.org/software>) in the brain hemisphere compromised by the stroke. Following this, it was carried out the evaluation of the motor map in which the participant was equipped with a polyvinyl chloride (PVC) cap, with a grade of 10 x 10 cm centered in the vertices (position Cz of the 10/20EEG international system). The topographical representation of the motor map of the target muscle was calculated with the mean of the PEM amplitude of the peak obtained by stimulation in all active locations of the scalp, with five assays each one with stimulation of 120 % of RML.^{9,10}

During the intervention protocol, patient receives a rTMS stimulation followed by a MI-BCI protocol. In this last one, the desynchronization of the M μ rhythm in the motor cortex was

quantified. In normally able subjects it is expected an event-related desynchronization (ERD) of this rhythm during motor imaginary. It was calculated the ration between M μ rhythm desynchronization in motorimaginary and resting epochs.

rTMS

The TMS equipment used was the Rapid2-Magstim Stimulator. At the beginning of the rTMS sessions, pTMS was applied to the Primary Motor Cortex (M1), more precisely in the cortical representation area of the first dorsal interosseous muscle of the healthy hemisphere, which corresponds to the point C3 or C4 in the international 10-20 marking system to identify the hotspot, that is, the region with the highest PEM amplitude response, which was measured by the visualization of the muscle contractions.^{11,12}

After determining the hotspot, the RML was recorded, which is done by using pTMS over the cortical representation area and analyzing the correspondent muscle response. The RML was considered as the lowest intensity given as a percentage of the maximum capacity of the magnetic stimulator capable of triggering at least five visible muscle contractions of the first dorsal interosseous of the hand in 10 trials.¹³

For the application of rTMS, the coil is held manually at a 45 degree angle from scalp in the midline, and pointed to the cortical region corresponding to the primary motor area of the injured hemisphere. The frequency of 10 Hz over the affected hemisphere was adopted as stimulation parameters, with 1500 pulses at 120% MRL intensity. Both groups of the present study were part of the high frequency rTMS protocol, which was preceded by a training with the exoskeleton orthosis. This protocol is within the safety criteria.¹⁴

Exoskeleton Orthosis

The brain electrical signals were captured noninvasively throughout the experiment with the EasyCap Electroencephalogram amplifier and software developed by NeuRobotsResearch and Development LTDA (Brazil). The signals were obtained using an elastic cap containing 14 electrodes, positioned according to the International System 10-10, with reference in the mastoid processes, with ground electrode in the position AFz, with sampling rate of 128 Hz and using an electrolytic gel (Electrogel). The electrodes were positioned around the sensorimotor area. The electrical impedance of the electrodes was kept below 5 kOhms.

For the exercise, the patient received the message to initiate motor imagery related to the specific activity of attempting to open and close the hand targeting a bottle, and when the system identified the brain pattern for imaging, the orthosis was automatically triggered for closing or opening the patient's hand.¹⁵

For the therapy protocol, 10 sessions were performed during 2 weeks of high frequency rTMS followed by training of motor imagery through the exoskeleton orthosis. In each intervention session, it was quantified the number of orthosis activations, the accuracy of hits, the maximum time of continuous activation, the latency of the first activation, as well as the degree of desynchronization of the M μ rhythm in the electroencephalogram. These parameters served for accompanying the evolution of the treatment.

Outcomes

Table 1 shows the improvement of the patient in all scales applied after the proposed protocol. The percentage increase in relation to the evaluation, reevaluation and follow up.

Table 1. Behavioral evaluations of FMAS, BBT and JTHFT scales. Baseline represents how the patient, with a chronic profile, came to our health service 19 months after stroke. Reevaluation represents how she came out of 10 sessions (2 weeks) of treatment. Follow up is her stage 30 days after finishing the treatment. There is no applied statistical method due to only one measure. FMAS and BBT scales are measured in pure numbers (better performance has higher values). JTHFT is measured in seconds (better performance has lower values). Numbers in brackets represent the percentage of variation between reevaluation/evaluation in the reevaluation column; follow up/evaluation and follow up/reevaluation in the follow up column. For the JTHFT, percentages are negative (decreases).

BehavioralScales	Evaluation (baseline)	Reevaluation (after treatment)	Follow up (30 daysafter)
FMAS	37	40 (8%)	56 (51%;40%)
BBT	11	20 (82%)	35 (218%;75%)
JTHFT	231	55 (74%)	36 (83%; 33%)

Figure 1 present the evaluations of the cortical motor map which were performed during evaluation, reevaluation and follow up.

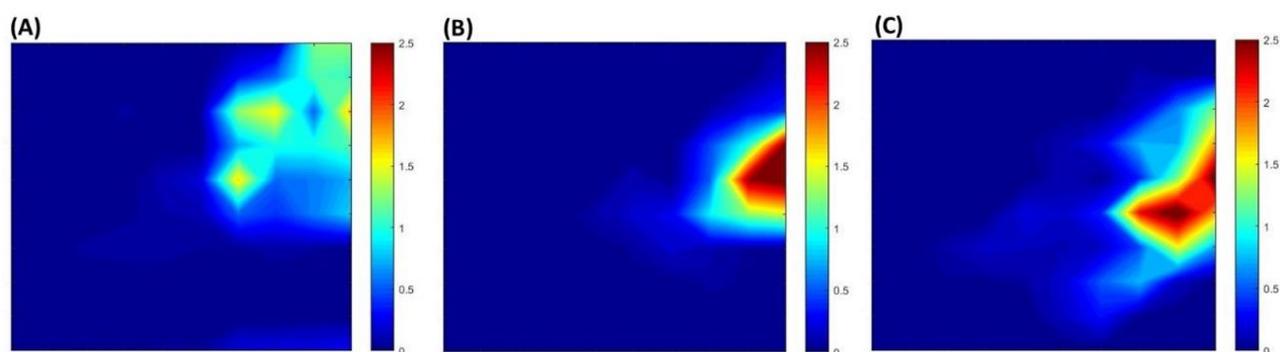


Figure 1. Cortical Map of the motor evoked potential related to the pTMS of the injured hemisphere. The scale of pseudocolor represents the intensity of the electromyographic response for the paretic limb (A – evaluation; B – reevaluation and C – follow up). All figures have the same pseudocolor scale. This figure was done in Matlab program, plotting in the x and y axes the relative response of the first dorsal interosseous muscle to contralateral cortical magnetic stimulation. It can be seen a clear cortical rearrangement in motor areas and an increase in

muscle response to stimulation after 10 sessions (B) and follow up (C) compared to the initial state of the patient (A).

Figure 2 present the images of the heat map, which represent the areas of cortical activation which were performed in adequate form from the first session (A) to the tenth session (B).

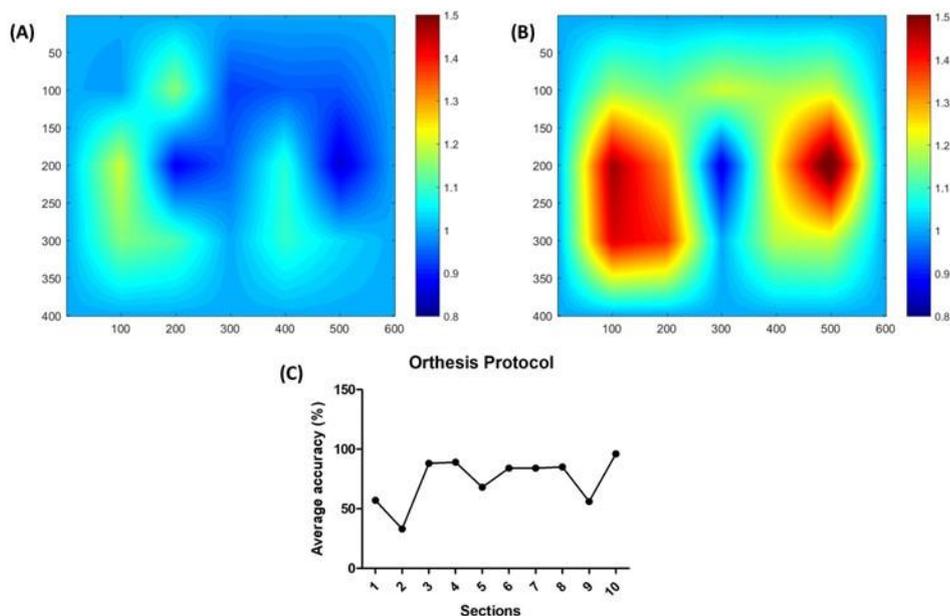


Figure 2. Motor map of the injured hemisphere during the intervention protocol with the use of exoskeleton orthosis (A – first session and B – tenth session) demonstrating the activation in pseudocolors, and the average accuracy (%) in all sessions (C).

Discussion

For FMAS, despite the small increase in reevaluation compared to evaluation (8% only), the follow up showed greater values (51 and 40%, compared to evaluation and reevaluation scales, Table 1).

In the case of JTHFT, it was seen good improves in the reevaluation compared to evaluation (74%), follow up compared to evaluation (83%). The comparison between follow up and reevaluation may seem small at first glance (33,66%), but one must notice that it is possible a reach of a floor effect, as the time followed from 231 seconds to only 36 seconds in the follow up.

In a clinical Trial with stroke patients submitted to rTMS with the frequency of 10 Hz and 1,000 pulses, the improvement of these patients with stroke were significant.² Together with this study, some authors observed that rTMS resulted in the significant increase of the motor evoked potential (MEP) and as a consequence a better precision of the motor performance.¹⁶

The magnetic stimulus has a direct action to the neuronal system. However, the motor imagery with the use of exoskeleton activates the same neural system that is used when the

real task is performed.¹⁷ That is, for example, imaging closing the fingers of the right hand activates the same group of neurons that are firing when the fingers are in fact closing. If the cerebral area responsible for performing this task was injured, and when this area is stimulated by repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, there is a modulation of the sensitivity of motor pathways for a period outlasting the stimulation itself, due to the increase in neural plasticity or a change in excitability of the motor pathway.¹⁸ This is in agreement with the present research, in which it is possible to observe in Figure 2 the emergence of expressive changes in the representation cortical area of the paretic hand muscle during the intervention protocol.

With this, the combined therapy has provided a significant functional improvement mainly in terms of gross manual dexterity and global manual function in activities performed by the upper paretic limb. Also it is possible to observe in Figure 2 that during the 10 sessions of exoskeleton orthosis protocol, the patient showed an increase in the degree of μ rhythm desynchronization in the electroencephalogram. This is especially clear comparing the end of the first treatment session (A) and the end of the tenth one (B). All pseudocolor scales in Figure 2 are the same.

As the recovery of the motor function for daily activities is a crucial step for the quality of life of those suffering from chronic stroke, this case report show clearly that it is possible to activate damaged areas of the brain by using exoskeleton orthosis coupled with BCI together with rTMS. Considering the promising results of the present study, more studies are needed to confirm the potential use of the combined therapy proposed here for patients with chronic stroke.

References

- 1-Wieloch T, NikolichK.Mechanims of neural plasticity following brain injury. *Current Opinion in Neurobiology*. 2006.16:1-7.
- 2- Chang WH, Kim YH, Yoo WK, Goo KH, Park CH, Kim ST, Pascual-Leone A.rTMS with motor training modulates cortico-basal ganglia-thalamocortical circuits in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci*. 2012.3:179-189.
- 3- Emará TH, Moustafa RR, Elnahas NM, Elganzoury AM, Abdo TA, Mohamed SA, Eletribi MA. Repetitive transcranial magnetic stimulation at 1 Hz and 5 Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischaemic stroke. *European Journal of Neurology*. 2010.17:1203-1209.
- 4- Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, Kaelin-Lang A, Mima T, Rossi S, Thickbroom GW, Rossini PM, Ziemann U, Valls-Solé J, Siebner HR. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology*. 2012.123:858-882.
- 5- Ang KK, Guan C. Brain-Computer Interface in stroke rehabilitation. 2013.7:139-146.
- 6- Malouin F, Jackson PL, Richards CL. Towards the integration of mental practice in rehabilitation programs. A critical review. *Frontiers in human neuroscience*. 2013. 7:1-20.

- 7- Mathiowetz V, Volland G, Kashman N, Weber K. Adult norms for the Box and Block Test of manual dexterity. *Am J Occup Ther.* 1985. 39:386-91.
- 8- Ferreiro KN, Santos RL, Conforto AB. Psychometric properties of the Portuguese version of the Jebsen-Taylor test for adults with mild hemiparesis. 2010. 14:377-81.
- 9- Byrnes ML, Thickbroom GM, Phillips BA, Wilson SA, Mastaglia FL. Physiological studies of the corticomotor projection to the hand after subcortical stroke. *Clin Neurophysiol.* 1999.110:487-498.
- 10- Amengual JL, Rojo N, Veciana de Las Heras M, Marco-Pallarés J, Grau-Sánchez J, Schneider S, Vaquero L, Juncadella M, Montero J, Mohammadi B, Rubio F, Rueda N, Duarte E, Grau C, Altenmüller E, Münte TF, Rodríguez-Fornells A. Sensorimotor plasticity after music-supported therapy in chronic stroke patients revealed by transcranial magnetic stimulation. *PLoS One.* 2013.8: e61883.
- 11- Jasper HH. "The ten twenty electrode system of the international federation." *Electroencephalography and clinical neurophysiology.* 1958.10:371-375.
- 12- Rossini PM, Barker AT, Berardella A, Caramia MD, Caruso G, CRACCO RQ. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. *Report of an IFCN committee. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* 1994.91:79-92.
- 13- Pascual-Leone A, Tormos JM, et al. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology.* 1998.15:333-343.
- 14- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology.* 2009.120:2008-2039.
- 15- Dickstein R, Deutsch JE. Motor Imagery in physical therapist practice. 2007.87:942-953.
- 16- Kim YH, You SH, Ko MH, Park JW, Lee KH, Jang SH, Yoo WK, Hallett M. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. 2006.37:1471-6.
- 17- Miller KJ, Schalk G, Fetz EE, Nijs M, Ojemann JG, Rao RPN. Cortical activity during motor execution, motor imagery, and imagery-based online feedback. 2010.107:4430-4435.
- 18- Matheson NA, Shemmell, JBH, Ridder DD, Reynolds JNJ. Understanding the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on neural circuits. 2016.10:1-4.