

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

ARISTELA DE FREITAS ZANONA

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA
ASSOCIADA A TERAPIA SENSORIAL DO MEMBRO SUPERIOR PARÉTICO DE
PACIENTES PÓS ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO: ANÁLISE CLÍNICA E
NEUROFISIOLÓGICA**

Recife
2020

ARISTELA DE FREITAS ZANONA

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA
ASSOCIADA A TERAPIA SENSORIAL DO MEMBRO SUPERIOR PARÉTICO DE
PACIENTES PÓS ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO: ANÁLISE CLÍNICA E
NEUROFISIOLÓGICA**

Tese 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 Doutor em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento.

Área de concentração: Neurociências

Orientadora: Prof^{fa} Dr^a Kátia Karina do Monte-Silva Machado

Recife

2020

Catálogo na fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

Z33e Zanona, Aristela de Freitas.
 Efeitos da estimulação magnética transcraniana repetitiva associada
 a terapia sensorial do membro superior parético de pacientes pós
 acidente vascular encefálico: análise clínica e neurofisiológica / Aristela
 de Freitas Zanona. – 2020.
 137 f.: il.; tab.; gráf.; 30 cm.

 Orientadora: Kátia Karina do Monte-Silva Machado.
 Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
 Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do
 Comportamento. Recife, 2020.
 Inclui referências, apêndices e anexos.

 1. Córtex Somatossensorial. 2. Estimulação Magnética Transcraniana
 repetitiva. 3. Sensação. 4. Atividade motora. 5. Reabilitação. I. Machado,
 Kátia Karina do Monte-Silva (Orientadora). II. Título.

616.8 CDD (20.ed.) UFPE (CCS2020-036)

ARISTELA DE FREITAS ZANONA

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA
ASSOCIADA A TERAPIA SENSORIAL DO MEMBRO SUPERIOR PARÉTICO DE
PACIENTES PÓS ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO: ANÁLISE CLÍNICA E
NEUROFISIOLÓGICA**

Tese 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 Doutor em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento.

Aprovada em: 28/02/2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Renato Nickel

Universidade Federal do Paraná

Profa. Adriana Carla Costa Ribeiro Clementino

Universidade Federal da Paraíba

Prof. Alberto Galvão de Moura Filho

Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Camila Torriani Pasin

Universidade de São Paulo

Profa. Kátia Karina do Monte-Silva Machado

- Presidente da Banca-

AGRADECIMENTOS

Inicio agradecendo ao Autor da minha vida e Aquele que faz novas todas as coisas! Obrigada Deus pela oportunidade de viver e vencer mais essa etapa extremamente transformadora que foi o curso do doutorado!

Agradeço profundamente a minha mãe por ter sido meu porto seguro, minha maior apoiadora, tirando de si para que eu sempre pudesse crescer! Só cheguei até aqui por sua causa, pelo seu amor que sempre me impulsionou a ser melhor! Dedico esta vitória a senhora!

Eternamente grata ao meu esposo por seu amor zeloso, que andou comigo de mãos dadas pelo vale de sombras e também quando tudo estava bem. Te agradeço Rapha por nunca desistir de mim e mostrar por mim um amor tão sacrificial e incondicional, que me fez sentir que eu poderia avançar. Fora isso, voce também foi para mim um professor! me ensinado desde estatística ate os mais variados conceitos sobre esse campo da neurociência que voce também aprendeu, além de todo ensinamento sobre a vida! Te amo Rapha, obrigada por tudo desde sempre! Saimos de tudo isso com um diploma e sobretudo com um casamento mais forte!

Não tenho como não mencionar a gratidão que tenho pela chegada do meu primogênito, em meio ao caos do doutorado, meu Samuel me ensinou sobre paciência, sobre ler e interpretar os tempos, discernir as situações, pensar e agir com prudência, ter domínio próprio! Acho que nenhum curso de auto-ajuda poderia me ensinar o quanto aprendi nessa rota Maternidade-Doutorado-Docência-Mulher!

Preciso agradecer as minhas amadas irmãs: Ariete, Nilciane e Mara! fazendo tudo que podiam para que eu me sentisse melhor e amada. Obrigada por serem minhas parceiras nesse momento e na vida. Amo vocês!

Agradeço aos meus sogros Maria e Valdemir! Nos ajudaram de todas as formas nesse percurso, cuidaram e me amaram como se eu fosse filha....mas na verdade é assim que me sinto com voces, FILHA!

Agradeço imensamente as minhas amigas-irmãs amadas: Kelly Regina, Mara Belem, Prsicila Pimenta! Obrigada meninas pelas orações, pelas palavras de suporte, conforto e por me motivarem a crescer e a prosseguir. Agradeço a Deus por ter cruzado nossos caminhos. Voces são o tipo de amigos menionados em Proverbios 18: Amigos mais chegados que irmãos!

E por falar em amigos, preciso agradecer a minha orientadora! Katia foi muito especial conviver este tempo contigo! Aprendi demais sobre como ser pesquisadora e acima disso

como ser uma pessoa melhor! Muito obrigada pela paciência, carinho e dedicação com que você sempre me tratou nesses anos. Obrigada por ter me dado um voto de confiança e ter me recebido na família LANA, vou honrar para sempre a oportunidade que voce me deu!!!! ! MUITÍSSIMO obrigada por ter sido extremamente gentil, mas também firme quando foi preciso! Obrigada por sua amizade! Quero levar para a vida toda!

Agradeço a família LANA, por terem me recebido, ensinado tudo que sei sobre rTMS e compartilhado seus dias comigo! Com certeza o caminho foi mais leve com vocês! Em especial agradeço a Adriana Baltar, Livia Shiragine, Deborah Marques, Manaly, Marina Berenguer!

Agradeço também alguns amigos que a UFS me deu e que se tornaram peça fundamental no meu equilíbrio emocional em meio as loucuras do meio acadêmico! Agradeço a Martha Minatel, Eline Freitas, Rita Barcellos!

Agradeço aos docentes e discentes do Programa de Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da UFPE. Minha gratidão especialmente a professora Sandra Lopes e Belmira Lara por serem figuras referenciais para mim! Agradeço ao colega Eduardo Vieira por toda ajuda ao longo da coleta, voce fez um bem incrível a mim e espero que Deus retribua na sua vida todo o esforço que voce fez no sentido de me ajudar sem esperar nada em troca! Não posso esquecer de agradecer também a minha amiga irmã Dharah Puck!!! Obrigada guria!!! Quando lembro do primeiro dia que te conheci, achei que não teríamos nada em comum...mal sabia que iria te amar tanto e que voce seria figura fundamental na etapa de vida que eu vivi em Recife.

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

Aos professores membros da banca examinadora, Adriana Ribeiro, Renato Nickel, Alberto Galvão, Camila Torriani-Pasin, Sandra Lopes e Sergio Rocha. Obrigada pela presença e pelas considerações realizadas. Suas sugestões serão imprescindíveis para o aprimoramento e finalização da presente tese.

Enfim, obrigada a todos que participaram direta ou indiretamente dessa vitória!

RESUMO

Estudos apontam para o benefício da associação da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva aplicada no córtex motor primário com terapias motoras na recuperação funcional de pacientes após Acidente Vascular Encefálico (AVE). No entanto, o efeito da associação da rTMS aplicada no córtex somatossensorial primário (S1) com estimulação somatossensorial periférica (ESP) sobre a recuperação da estrutura/função sensório-motora do membro superior e atividade/participação destes pacientes ainda não foi esclarecido. Este estudo objetivou investigar se o efeito da associação da rTMS com a ESP é superior ao efeito das terapias isoladas sobre a função sensório-motora do membro superior parético e atividade/participação de pacientes pós AVE. Quarenta pacientes foram alocados aleatoriamente em quatro grupos: rTMS/ESP sham (n=10; idade: 62,6±7,9); rTMS sham/ESP (n=10; idade: 62,1±11,4); rTMS/ESP (n=10; idade: 62,6±7,8) e grupo controle (rTMS sham/ESP sham) (n=10; idade: 61,6±11,3). Os pacientes foram submetidos a 10 sessões diárias de rTMS ativa (10Hz, 1500pulsos, 120% do limiar motor de repouso, 20min) ou sham seguidas por ESP (ativa ou sham). A ESP consistiu da combinação de três métodos de estimulação sensorial periférica: treino sensorial ativo, a terapia de espelho e a estimulação elétrica transcutânea aplicada no membro superior parético (ESP ativa) ou no membro superior não-parético (ESP sham). Antes e após as sessões, os pacientes foram submetidos a avaliações clínicas e neurofisiológicas. Para as avaliações clínicas foram aplicados instrumentos para os domínios da CIF. Para o domínio Estrutura e Função, foram usadas a Escala de Fugl-Meyer do membro superior (FM-MS motora e sensorial) e Avaliação Sensorial de Nottingham. Para o domínio Atividade/Participação, os testes *Box and Block* (BBT), o *Jebsen Taylor Hand Function test* (JTT); a Medida de Independência Funcional (MIF) e a *Motor Activity Log* (MAL-qualitativa e quantitativa) foram aplicados. Como medidas neurofisiológicas, o Potencial Evocado Motor (PEM) no córtex motor primário do hemisfério lesado e o Potencial Evocado Somatossensorial (PESS) de ambos os hemisférios foram realizados para avaliar a excitabilidade do córtex motor e sensorial, respectivamente. Com relação ao domínio Estrutura e Função, os resultados da FM-motora revelaram um aumento da função motora para todos os grupos, exceto para o grupo controle ($\chi^2=12,7$; $p<0.005$). A FM-sensorial demonstraram um aumento da função sensorial apenas para os grupos que foram submetidos a ESP (rTMS sham/ESP e rTMS/ESP). No domínio Atividade e Participação, os resultados das medidas (JTT, MIF e MAL) apontaram para um maior aumento da funcionalidade dos pacientes submetidos as terapias associadas (rTMS/ESP). Para

todos os domínios da CIF, o tamanho de efeito no grupo rTMS/ESP foi superior aos demais grupos experimentais (rTMS sham/ESP e rTMS/ESP sham). As análises neurofisiológicas demonstraram que os grupos submetidos às terapias sensoriais (rTMS ou ESP e rTMS/ESP), mas não o grupo controle, diminuíram a assimetria da excitabilidade do córtex sensorial entre os hemisférios lesado e não-lesado. No entanto, apenas o grupo submetido a ambas terapias (rTMS/ESP) aumentou a excitabilidade do córtex motor. Em conclusão, as avaliações clínicas e neurofisiológicas apontam para uma superioridade dos efeitos produzidos pela associação das rTMS com a ESP quando comparado com os efeitos da aplicação de cada terapia isolada.

Palavras-chave: Córtex Somatossensorial. Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva. Sensação. Atividade motora. Reabilitação.

ABSTRACT

Studies point to the benefit of the association of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) applied to the primary motor cortex with motor therapies in the functional recovery of patients after stroke. However, the effect of the association of rTMS applied to the primary somatosensory cortex (S1) with peripheral somatosensory stimulation (PSS) on the recovery of upper limb sensorimotor structure / function and the activity / participation of these patients has not yet been clarified. This study aimed to investigate whether the effect of the association of rTMS with PSS is superior to the effect of isolated therapies on the sensory-motor function of the paretic upper limb and the activity / participation of post-stroke patients. Forty patients were randomly allocated to four groups: rTMS / sham PSS; sham rTMS/PSS; rTMS/PSS and control group (sham rTMS / sham PSS). The patients were submitted to 10 daily sessions of active rTMS (10Hz, 1500 pulses, 120% of the resting motor threshold, 20min) or sham followed by PSS (active or sham). PSS consisted of a combination of three methods of peripheral sensory stimulation: active sensory training, mirror therapy and transcutaneous electrical stimulation (sensory threshold) applied to the paretic upper limb (active PSS) or the non-paretic upper limb (PSS sham) . Before and after the sessions, patients underwent clinical and neurophysiological evaluations. For clinical assessments, instruments were applied to the domains of the ICF. For the ICF Structure and Function domain, the Fugl-Meyer Scale of the upper limb (motor and sensory FM-MS) and Nottingham Sensory Evaluation were used. For the Activity / Participation domain, the Box and Block (BBT) tests, the Jebsen Taylor Hand Function test (JTT); the Functional Independence Measure (MIF) and the Motor Activity Log (MAL-qualitative and quantitative) were applied. As neurophysiological measures, the Motor Evoked Potential (MEP) in the primary motor cortex of the injured hemisphere and the Somatosensory Evoked Potential (SSEP) of both hemispheres were performed to assess the excitability of the motor and sensory cortex, respectively. Regarding the Structure and Function domain, the results of the FM-motor revealed an increase in motor function for all groups, except for the control group ($x^2 = 12.7$; $p < 0.005$). Sensory FM demonstrated an increase in sensory function only for groups that underwent PSS (sham rTMS/PSS and rTMS/PSS). In the ICF Activity and Participation domain, the results of the measures (JTT, FIM and MAL) pointed to a greater increase in the functionality of patients undergoing associated therapies (rTMS / PSS). For all ICF domains, the effect size in the rTMS / PSS group was higher than the other experimental groups (rTMS sham / PSS and rTMS / PSS sham). Neurophysiological analyzes showed that

the groups submitted to sensory therapies (rTMS or PSS and rTMS / PSS), but not the control group, decreased the asymmetry of the excitability of the sensory cortex between the injured and non-injured hemispheres. However, only the group undergoing both therapies (rTMS / PSS) increased the excitability of the motor cortex. In conclusion, clinical and neurophysiological evaluations point to a superiority of the effects produced by the association of rTMS with PSS when compared to the effects of the application of each isolated therapy.

Keywords: Somatosensory cortex. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. Sensation. Motor activity. Rehabilitation.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVE	Acidente Vascular Encefálico
M1	Córtex Motor Primário
S1	Córtex Somatossensorial Primário
rTMS	repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
TMS	Transcranial Magnetic Stimulation
NIBS	Non-invasive Brain Stimulation
CIF	Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde
S2	Cortex Somatossensorial Secundário
V1	Córtex Visual Primário
A1	Córtex Auditivo Primário
PIC	Pressão Intracraniana
PM	Cortex Pré-Motor
CF	Conectividade Funcional
NSA	Nottingham Sensory Assessment
RASP	Rivermead Assessment of Somatosensory Perception
PESS	Potenciais Evocado Somatossensorial
PE	Potencial Evocado
VPL	Núcleo Ventro-Postero-Lateral
µV	Microvolts
ms	Milissegundos
CTN	Células-tronco Neurais
LTP	Long-term Potentiation
TENS	Neuroestimulação Elétrica Transcutânea
TE	Terapia Espelho
BDNF	Brain-derived neurotrophic fator
NMDA	N-metil D-Aspartato
LTD	Long-term Depression
AMPA	alfa-Amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol Propiônico
PEM	Potencial Evocado Motor
ESP	Estimulação Somatossensorial Periférica
LANA	Laboratório de Neurociência Aplicada
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
CCS	Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
FM-MS	Fugl-Meyer Membro superior
BBT	Box and Block Test
JTT	Jebsen Taylor Hand Function Test
MAL	Motor Activity Log
MIF	Medida de Independência Funcional
MCID	Minima Diferença clinicamente importante
EEG	Eletroencefalograma
PID	Primeiro Interósseo Dorsal
LMR	Limiar Motor de Repouso
EMG	Eletromiógrafo
PA	Pescoço Anterior
PP	Pescoço Posterior
Hz	Hertz
SPSS	Statistical Package for Social Sciences

LISTA DE TABELAS

Referencial Teórico

Tabela 1- Protocolos dos estudos que aplicaram rTMS com desfechos motores para membros superiores em pacientes pós AVE.....	41
---	----

Método

Tabela 2 – Desenho esquemático dispoendo os diferentes desfechos, suas respectivas medidas de mensuração e a mínima diferença clinicamente importante.....	64
--	----

Resultados: artigo original 1

Table 1 - Sample Characterization.....	104
Table 2 - Domain Structure and Function, assessed by Fugl-meyer motor / sensory and Nottingham Assesment.....	104
Table 3 - Activity and Participation Domain.....	105

Resultados: artigo original 2

Table 1 - Sample Characterization.....	120
Table 2 - Somatosensory Evoked Potential: Symmetry of interhemispheric excitability S1-S1 before and after treatment.....	120

LISTA DE FIGURAS

Referencial teórico

Figura 1 – Projeções entre cortex somatossensorial primário (S1), motor (M1) e associação entre outros cortices sensoriais.....	24
Figura 2 - Eventos em cascata pós Acidente Vascular Encefálico isquêmico.....	27
Figura 3 – Representação gráfica dos polos negativo (N20) e positivo (P23) da medida neurofisiologica do Potencial Evocado Somatossensorial.....	33
Figura 4 - Desenho esquemático da estimulação magnética transcraniana sobre o córtex motor primário.....	38
Figura 5 - Modelo Teórico.....	54

Método

Figura 6 – Desenho esquemático da pesquisa.....	58
Figura 7– Cenário rTMS.....	66
Figura 8: Representação do jogo de memória sensorial.....	67
Figura 9 – Exemplo de um dos cenários da Estimulação Somatossensorial Periférica (Terapia espelho+TENS).....	69

Resultado artigo 1

Figure 1 – Study Flow chart.....	103
Figure 2 – Frequency of patients who reached the Minimal Clinically Important Difference (MCID) of Fugl-Meyer, Box and Blocks Test, Motor Activity Log and Functional Independence Measure.....	105

Resultado artigo 2

Graph 1 – Somatosensory and Motor evoked potential baseline and post

intervention.....

121

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	20
2.1	ANATOMOFISIOLOGIA E CIRCUITARIA NEURONAL DO SISTEMA SOMATOSSENSORIAL.....	20
2.2	CONECTIVIDADE DO SISTEMA SENSORIAL E MOTOR.....	22
2.3	ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO.....	25
2.4	FISIOPATOLOGIA DO AVE.....	26
2.5	COMPROMETIMENTOS NA ESTRUTURA DO MEMBRO SUPERIOR, NA FUNÇÃO SENSÓRIO-MOTORA E COMPROMETIMENTOS DA ATIVIDADE E PARTICIPAÇÃO.....	29
2.6	REABILITAÇÃO: AVALIAÇÃO E TRATAMENTO.....	30
2.6.1	Avaliação Sensorial.....	30
2.6.1.1	Medidas Clínicas.....	30
2.6.1.2	Medidas Neurofisiológicas.....	31
2.6.2	Tratamento: Neuroplasticidade adaptativa após o AVE.....	33
2.6.3	Estimulação Somatossensorial Periférica como abordagem terapêutica.....	34
2.6.4	Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva como abordagem terapêutica.....	38
2.6.5	Evidências científicas da rTMS aplicados para reabilitação da função motora do membro superior após o AVE.....	39
3	HIPÓTESE.....	52
4	OBJETIVOS.....	52
4.1	OBJETIVO GERAL.....	52
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	52
5	MODELO TEÓRICO.....	54
6	MÉTODOS.....	55
6.1	DESENHO DOS ESTUDOS.....	55
6.2	LOCAL E PERÍODO DOS ESTUDOS.....	55
6.3	ASPECTOS ÉTICOS.....	55
6.4	POPULAÇÃO / AMOSTRA DO ESTUDO.....	55
6.5	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	56

6.5.1	Crêterios de inclusão.....	56
6.5.2	Crêterios de exclusão.....	56
6.5.3	Crêterios para descontinuação o estudo.....	56
6.6	COLETA DE DADOS.....	57
6.6.1	Triagem	57
6.6.2	Randomização e sigilo de alocação do ensaio clínico.....	57
6.7	VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	59
6.7.1	Variável Independente.....	59
6.7.2	Variáveis Dependentes.....	59
6.8	AVALIAÇÃO.....	59
6.8.1	Medidas de Desfecho.....	59
6.8.1.1	Medidas Clínicas.....	60
6.8.1.2	Desfechos Primários- Domínio de Estrutura e Função corporais da CIF.....	60
6.8.1.3	Escala de Avaliação de Fugl-Meyer.....	60
6.8.1.4	Avaliação Sensorial de Nottingham.....	60
6.8.1.5	Desfechos Secundários - Domínio de Atividade/Participação da CIF.....	61
6.8.1.6	Box and Block Test (BBT).....	61
6.8.1.7	Motor Activity Log.....	61
6.8.1.8	Teste de Função Manual Jebsen (JTT).....	62
6.8.1.9	Medida de Independência Funcional.....	62
6.8.2	Medidas Neurofisiológicas.....	62
6.8.2.1	Excitabilidade do córtex motor primário.....	62
6.8.2.2	Potencial Evocado Somatossensorial – PESS.....	63
6.9	PROCEDIMENTOS DA INTERVENÇÃO.....	65
6.9.1	Estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS).....	65
6.9.2	Estimulação Somatossensorial Periférica (ESP).....	66
6.9.3	Treino Sensorial Ativo.....	66
6.9.4	Terapia Espelho.....	68
6.9.5	Neuroestimulação Elétrica Transcutânea – TENS.....	68
7	ANÁLISE DE DADOS.....	70
8	RESULTADOS.....	71
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	72
	REFERÊNCIAS.....	73
	APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E	

ESCLARECIDO.....	87
APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO DE EFEITOS ADVERSOS.....	90
APÊNDICE C – ARTIGO ORIGINAL 1.....	91
APÊNDICE D – ARTIGO ORIGINAL 2.....	113
ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....	132
ANEXO B– APROVAÇÃO DO CLINICAL TRIALS.....	133
ANEXO C – AVALIAÇÃO FUGL-MEYER.....	134
ANEXO D – AVALIAÇÃO SENSORIAL DE NOTTINGHAM.....	137
ANEXO E – MEDIDA DE INDEPENDENCIA FUNCIONAL.....	138

1 INTRODUÇÃO

Em escala mundial, o Acidente Vascular Encefálico (AVE) é a doença crônica não transmissível que ocupa o segundo lugar nas estatísticas de causas de mortalidade. No Brasil, é uma das principais condições que lideram a hospitalização, em 2009, foram registradas 160.621 internações. Os sobreviventes quase sempre manifestam algum tipo de deficiência e/ou incapacidade, seja parcial ou completa. Embora ocorra certo grau de recuperação espontânea, as consequências crônicas, que usualmente são complexas e heterogêneas, podem resultar em problemas nos diversos domínios da funcionalidade (PONTES-NETO *et al.*, 2008); WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009). A recuperação do déficits motores das extremidades superiores são determinantes para restaurar a independência na vida diária em pacientes após AVE. Aproximadamente 70% dos pacientes sofrem comprometimentos motores no membro superior (YILMAZER *et al.*, 2019; MEYER *et al.*, 2016). AVE e até 20% são totalmente dependentes em suas atividades básicas do cotidiano (ROSAMOND *et al.*, 2008). Outra disfunção causada pelo AVE que pode estar por trás da inabilidade motora são os déficits sensoriais. O papel do sistema somatossensorial é menosprezado nos protocolos de tratamento, no entanto, déficits sensoriais levam a redução no controle motor (BOLOGNINI; *et al.*, 2016; CAMBIER *et al.*, 2003) e são importantes na predição de resultados de recuperação (TYSON *et al.*, 2008). De fato, pessoas sem capacidade suficiente para modulação sensorial geralmente usam força excessiva ou manipulação desajeitada ao executar tarefas (AUGURELLE, *et al.*, 2003).

Isto pode ser explicado pela estreita conectividade entre o córtex motor primário (M1) e o córtex somatossensorial primário (S1). Além da influencia de um córtex sobre o outro ipsilateral, ainda há evidencias de que os hemisférios cerebrais, tanto em M1 quanto em S1, se equilibram mutuamente através das fibras transcalosais. O desequilíbrio da relação inter-hemisférica, principalmente em M1, tem sido utilizado como um dos modelos teóricos para explicar a dificuldade da recuperação motora subsequente ao AVE (MURASE *et al.*, 2004). Contudo são necessários mais estudos para entender como o desequilíbrio inter-hemisférico em S1 influencia a recuperação do membro superior.

A estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) é uma promissora intervenção neuromodulatória não invasiva que tem por objetivo estimular áreas cerebrais remanescentes e promover suas funções após um AVE. Para isto, dois protocolos têm sido aplicados: estimulação excitatória em M1 do hemisfério lesado (rTMS de alta frequência) e estimulação inibitória em M1 do hemisfério não lesado (rTMS de baixa frequência) afim de

reestabelecer o equilíbrio inter-hemisférico e assim, repercutir em recuperação da função motora (DI PINO, *et al.*, 2014). Diversos estudos já apontaram para o benefício da associação entre o treinamento motor e a rTMS em M1 na recuperação dos pacientes (TOSUN, *et al.*, 2018; DU *et al.*, 2016; HOSOMI *et al.*, 2016; ROSE *et al.*, 2014). Contudo, considerando a estreita relação entre M1 e S1 e a importância do sistema somatossensorial para a recuperação motora, a aplicação da rTMS em S1 pode ser uma alternativa terapêutica para os pacientes após AVE (MEEHAN *et al.*, 2011; MEEHAN; *et al.*, 2008).

Em estudo anterior em indivíduos saudáveis, a estimulação S1 por 5Hz-rTMS produziu um aumento sustentado da excitabilidade do córtex somatossensorial, uma reorganização seletiva das áreas corticais dos dedos no SI e melhora da discriminação tátil, no entanto este estudo foi limitado pela ausência de resultados enfocando o uso do membro superior em atividades do cotidiano, apontando apenas para melhora na estrutura e função) (RAGERT *et al.*, 2004). Por outro lado, 1Hz-rTMS sobre S1 interrompeu a somatossensibilidade cutânea no membro superior e diminuiu a aquisição de habilidades motoras (VIDONI *et al.*, 2010). Esses achados revelam S1 como alvo alternativo para rTMS na reabilitação de AVE. De fato, um estudo anterior em pacientes com AVE crônico mostrou que o rTMS 5Hz sobre S1, quando emparelhado com a prática motora, melhora o aprendizado motor (BRODIE, *et al.*, 2014). Da mesma forma, a estimulação somatossensorial periférica (ESP) (por exemplo, estimulação nervosa periférica, terapia espelhada, estimulação térmica, treinamento sensorial ativo) demonstrou aumentar a excitabilidade corticoespinal (WU, *et al.*, 2005), para aumentar a representação M1 (RIDDING, *et al.*, 2010; GARRY; *et al.*, 2005;) e promover a recuperação motora (BRODIE, *et al.*, 2014).

Apesar das crescentes evidências de que a estimulação sensorial periférica e cortical pode ser benéfica nas deficiências sensoriais e motoras, o impacto dessas terapias nas limitações das atividades diárias não é claro. Além disso, dadas evidências de que a rTMS pode melhorar o efeito do treinamento motor na recuperação motora (DU, *et al.*, 2016), a combinação da EMTr sobre S1 com PSS também promoveria ganhos maiores do que cada terapia isolada.

Desta forma, o objetivo deste estudo é investigar, por meio de medidas clínicas, baseadas nos domínios da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF), e neurofisiológicas, se a estimulação em S1 com rTMS associada à Estimulação Somatossensorial Periférica é superior ao uso de terapia isoladas para aumentar a estrutura e função sensório-motora do membro superior, atividade/participação e a excitabilidade cortical em pacientes diagnosticados com AVE na fase subaguda da doença.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Esse tópico aborda uma revisão detalhada sobre os aspectos envolvidos na conectividade do sistema sensorial e motor, o que ocorre quando há um déficit nesses sistemas como consequência de um Acidente Vascular Encefálico (AVE), além da fisiopatologia do AVE, bem como a repercussão da redução da função motora manual na funcionalidade desses pacientes em decorrência do déficit sensorial. Ademais, esta seção também contempla as abordagens terapêuticas disponíveis para otimização do sistema sensorial com objetivo de melhorar a função motora dos pacientes com AVE.

2.1 ANATOMOFISIOLOGIA E CIRCUITARIA NEURONAL DO SISTEMA SOMATOSSENSORIAL

A Sensação é a capacidade que os animais apresentam de codificar certos aspectos da energia física e química que os circunda, representando-os como impulsos nervosos capazes de ser "compreendidos" pelos neurônios. O sistema somatossensorial é formado por circuitos neurais que processam a informação oriunda do ambiente e do próprio corpo (KOOP; TADI, 2019), através de milhões de sensores localizados no olho, ouvido e pele que coletam centenas de milhares de informações por segundo. Felizmente, filtros sensoriais impedem que as informações pouco relevantes ocasionem uma sobrecarga dessas entradas sensoriais (PASLUOSTA et al., 2018).

O sistema somatossensorial compreende os receptores sensoriais, nervos periféricos e a área do córtex somatossensorial do cérebro. A somestesia é a única das modalidades sensoriais ativada por diferentes formas de energia: mecânica, térmica e química (KESSNER; et al., 2016).

Os receptores são também chamados de células primárias (ou células aferentes). Os neurônios sensoriais foram classificados funcionalmente de acordo com suas propriedades neurofisiológicas. O campo receptivo de um neurônio individual é o espaço no qual um estímulo pode modificar a atividade elétrica do neurônio (CRAWFORD; CATERINA, 2020). Existem diferentes tipos de receptores para diferentes estímulos. Os receptores dentro de um campo específico reagem a estímulos gerando atividade elétrica ao longo do neurônio de primeira ordem associado na forma de um potencial de ação. As formas de energia determinam uma classificação dos receptores, divididos em cinco tipos funcionais: 1) mecanorreceptores (ou, abreviadamente, mecanoceptores); (2) quimiorreceptores; (3) fotorreceptores; (4) termorreceptores e (5) nociceptores (KOOP; TADI, 2019).

A função primordial dos receptores sensoriais é realizar a tradução da informação contida nos estímulos ambientais para a linguagem do sistema nervoso. Esta etapa é chamada de transdução. Toda informação, seja ela luz, calor, energia mecânica ou outra é captada e transformada, inicialmente em um potencial bioelétrico, também chamado de potencial receptor ou potencial gerador. A seguir, o potencial receptor pode provocar a gênese de potenciais de ação na mesma célula, ou de outros potenciais no neurônio de segunda ordem mediante transmissão sináptica, esse processo também é chamado de Codificação (DEBANNE et al., 2011).

Após captado pelo receptor, a primeira sinapse, em que o estímulo é transformado em Potencial de ação, acontece na medula espinal, em que está localizado o corpo do primeiro neurônio sensorial. Na medula espinhal, o trato espinotalâmico ântero-lateral conduz informações sobre temperatura e dor. O trato lemniscal dorsal e medial conduz informações proprioceptivas e algumas funções exteroceptivas, como toque fino, pressão, vibração e discriminação. Em seguida o estímulo ascende ao núcleo pósterio-lateral-ventral do tálamo. Um sistema adjuvante é o trato espinocerebelar que conduz informações proprioceptivas inconscientes ao cerebelo. Do tálamo, a informação somatossensorial é projetada para neurônios de terceira geração via conexões talamocorticais no córtex parietal, terminando principalmente no córtex somatossensorial primário (S1) e secundário (S2) e para outras regiões centrais no telencéfalo, como a ínsula e os gânglios da base (KESSNER, et al, 2016).

Citoarquiteticamente, S1 está alojado no giro pós-central, composto por subáreas: 3a, 3b, 1 e 2 de Broca. Sinais aferentes da estimulação cutânea são transmitidos primeiro para a área 3b e, em seguida, para as outras áreas de S1, bem como para os córtices motores, pré-motores suplementares e áreas de associação sensorial (áreas 5 e 7 de Brodmann) (BORICH et al., 2015). No SI, as áreas 3b e 1 de Brodmann recebem principalmente entradas mecanorreceptivas da pele, enquanto as áreas 3a e 2 recebem principalmente entradas proprioceptivas. O reconhecimento do objeto começa com a extração de informações simples em SI (detecção de arestas, orientação da linha e direção do movimento). O reconhecimento de objetos continua em um fluxo ventral direcionado para o córtex somatossensorial secundário (S2) no opérculo parietal e mais adiante na ínsula; essas regiões recebem contribuições bilaterais. A localização do estímulo é processada posteriormente em uma corrente dorsal compreendendo áreas 5 e 7 de Brodmann no córtex parietal posterior. Em seguida a informação é projetada para o lobo pré-frontal para tomada de decisão e em seguida para os córtices motores (CRUCCU et al., 2008).

Cada estímulo sensorial causa um padrão complexo de atividade nas populações neuronais de várias áreas corticais. A relação entre os estímulos sensoriais e os padrões de disparo que eles evocam define o 'código neural' das populações correspondentes. Cada área cortical contém uma matriz ricamente interconectada de diversos tipos de células, cujos padrões de conectividade estão subjacentes à capacidade do córtex de extrair características sensoriais (HARRIS, MRSIC-FLOGEL, 2013).

Os neurônios corticais sensoriais se dividem em duas classes: as células principais são neurônios que usam o neurotransmissor excitatório glutamato. Essas células respondem seletivamente a características específicas de estímulos sensoriais e entram em contato com alvos locais e distantes por meio de extensas projeções axonais. As células principais compreendem aproximadamente 80% dos neurônios corticais e se dividem em várias classes distribuídas nas camadas corticais. As informações sensoriais chegam do tálamo primário em todas as camadas do cortex somatossensorial, porém mais densamente nas margens L4 e L5-L6 (HARRIS, MRSIC-FLOGEL, 2013).

No nível macroestrutural, uma lesão direta em S1 ou ao longo da via sensorial aferente primária provavelmente resultará em algum nível de disfunção sensorial e geralmente paralelo a déficits motores (BORICH et al., 2015).

Desta forma, na próxima seção, será detalhada esta interação entre os córtices sensorial e motor.

2.2 CONECTIVIDADE DO SISTEMA SENSORIAL E MOTOR

A informação sensorial tem outras "utilidades", além da percepção: (1) permite o controle da motricidade; (2) participa da regulação das funções orgânicas; e (3) contribui para a manutenção da vigília. No primeiro caso, para que os nossos movimentos sejam corretos, isto é, atinjam os objetivos a que se propõem, é preciso que o sistema nervoso perscrute o ambiente para planejar corretamente os movimentos, e depois monitore como eles estão sendo executados. Esse processo acontece através de loops integrativos para um controle motor preciso (CRUCCU et al., 2008). Nos seres humanos, o córtex somatossensorial primário (SI) é capaz modificar a atividade neural no córtex motor primário (M1) (ZAPALLOW et al., 2013).

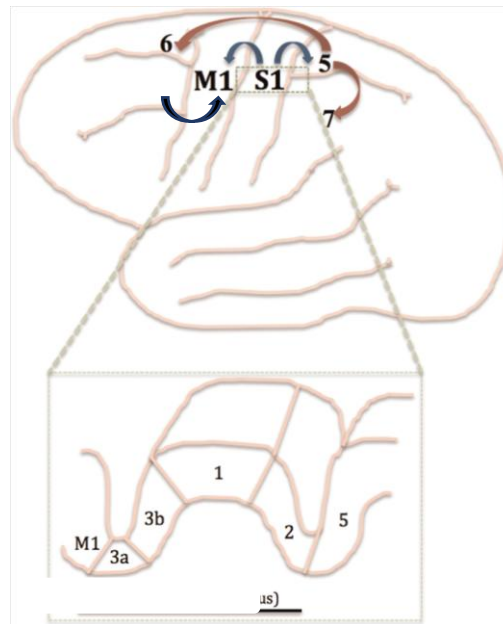
Durante o movimento voluntário, o sistema somatossensorial não apenas recebe passivamente sinais do mundo, mas também os processa ativamente por meio de interações com o sistema motor. É possível que o sistema sensorial receba uma cópia dos comandos motores para extrair “exaferência” de informações sensoriais. O planejamento, execução e

controle de comportamentos motores é um processo neural complexo, em parte dependente da amostragem correta de múltiplas modalidades sensoriais da periferia do corpo e ambiente externo (UMEDA, et al., 2019).

Evidências emergentes sugerem que o processamento anormal de informações somatossensoriais pelo córtex somatossensorial (S1) contribui para os déficits observados na função motora, em condições de doença tais como no AVE, Doença de Parkinson, Distonias e Ataxias). Sem correto processamento e tradução de informações sensoriais, antes e durante o movimento, o output do sistema motor pode ser anormal e / ou impreciso (BORICH et al., 2015).

O S1 pode conduzir movimentos em coordenação ou dependente da atividade M1 através de fibras aferentes que interconectam S1 e M1. Outra preposição é que S1 pode acionar comandos motores sem a intervenção de M1 (MATYAS et al., 2010). A terceira característica importante de S1 é que ele está interconectado com outros córtices sensoriais primários (por exemplo, visual e auditivo; V1e A1, respectivamente) e com estruturas subcorticais que codificam diferentes modalidades sensoriais, revelando um caráter multisensorial de S1 (Fig.1) (BORICH et al., 2015).

Figura 1 – Projeções entre cortex somatossensorial primário (S1), motor (M1) e associação entre outros cortices sensoriais



Fonte: modificado de BORICH, BRODIE, GRAY et al., 2015).

O S1 está longe de ser uma área de processamento somatossensorial exclusiva, mas está envolvido na fusão e troca de informações multimodais através de conexões cortico-subcorticais, a fim de ajustar sensações e movimentos em estreita cooperação com o córtex motor (BORICH et al., 2015).

Além da interação entre S1 e M1, a capacidade de produzir habilidades e movimentos coordenados também é dependente das interações dinâmicas entre os dois hemisférios cerebrais. Em indivíduos saudáveis ambos os hemisférios cerebrais se equilibram mutuamente através do controle inibitório das fibras transcalosais.

A inibição inter-hemisférica também medeia os movimentos das mãos. Esta mutua inibição existe entre os córtices motores em ambos os hemisférios e é alterado durante o movimento da mão. Durante movimentos com uma mão, a inibição pode ser aumentada para impedir movimentos indesejados da mão oposta. Ou, da mesma forma, a inibição pode ser diminuída para permitir que ambas as mãos sejam envolvidos na tarefa, se necessário. Além disso, a inibição inter-hemisférica é anormal em distúrbios neurofisiológicos que afetam o movimento da mão como no AVE e distonia. É interessante notar que anormalidades somatossensoriais também existem nessas populações, sugerindo que o córtex somatossensorial ser influenciado também pelo desequilíbrio da inibição inter-hemisférica, podendo influenciar no controle do movimento da mão (ZAPALLOW et al., 2013)..

O AVE não apenas reduz a atividade no hemisfério afetado, mas causa, através de fibras inibidoras transcallosais, uma liberação de atividade no hemisfério não afetado (desinibição transcallosal) (PEREZ; COHEN, 2009). Esse aumento da atividade no hemisfério não lesionado foi repetidamente demonstrado (CRAMER; CRAFTON, 2006; MURASE et al., 2004) e essa falta de equilíbrio entre os hemisférios provavelmente interfere na recuperação (FRIAS et al., 2018).

O desequilíbrio da competição interhemisférica tem sido associada à disfunção motora (JANG 2010; LINDENBERG et al., 2012). No geral, estudos anteriores focaram quase que exclusivamente no segmento transcallosal que conecta os dois córtices motores primários (M1 – M1), enquanto estudos do segmento sensorial (S1–S1) são escassos. É possível que o desequilíbrio em S1-S1, acarrete pior desempenho das tarefas motoras, decorrentes de um modelo interno impreciso de plano de motor (CALAUTTI et al., 2007).

Como o AVE foi apontado como uma das condições em que ocorre a inibição da competição inter-hemisférica, a falha no processamento sensorial e motor, abaixo, será detalhado aspectos epidemiológicos, fisiológicos e as principais consequências dessa doença.

2.3 ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

O AVE, doença resultante do distúrbio na circulação sanguínea cerebral, é considerado a principal causa de incapacidades e a segunda maior causa de óbitos no mundo. No Brasil, em 2010, foram registrados 99.732 óbitos, dos quais 4.962 ocorreram em Pernambuco (MINISTÉRIO DA SAÚDE- DATASUS, 2010). No entanto a elevada taxa de mortalidade parece não ser o principal dano causado a sociedade, a incapacidade severa consequente gera uma perda financeira da ordem de US\$ 4,18 bilhões, causando grande impacto socioeconômico (ABEGUNDE et al., 2007). Em 2013, havia mais de 25 milhões de sobreviventes de AVE em todo o mundo, e estima-se que essa população atinja 70 milhões em 2030 (JONES, 2017).

O AVE pode ser classificado como isquêmico (trombótico ou embólico), quando há interrupção do fluxo sanguíneo para áreas focais do cérebro, ou hemorrágico quando há o extravasamento de sangue para o interior da caixa craniana (WINSTEIN et al., 2016).

No AVE trombótico, placas ateroscleróticas induzidas por uma variedade de fatores de risco formam um coágulo sanguíneo que bloqueia a artéria. Em contraste com o AVE trombótico, o resultado embólico surge com mais frequência de anormalidades cardíacas primárias, como fibrilação atrial, infarto do miocárdio ou doença cardíaca valvar, também

podem resultar da presença de gordura, ar, células cancerígenas ou bactérias AVE(KOH, PARK; 2017).

O AVE hemorrágico pode ser ainda classificado como hemorragia intracraniana e hemorragia cerebral. (WINSTEIN et al., 2016).

Essas hemorragias podem comprimir e danificar o cérebro por consequência do aumento da Pressão Intracraniana (PIC). Além disso, um hematoma pode induzir a perda de suprimento de sangue devido a um efeito de massa. A diminuição resultante na perfusão pode levar a mecanismos destrutivos semelhantes aos observados no AVE isquêmico (WU, et al., 2017)

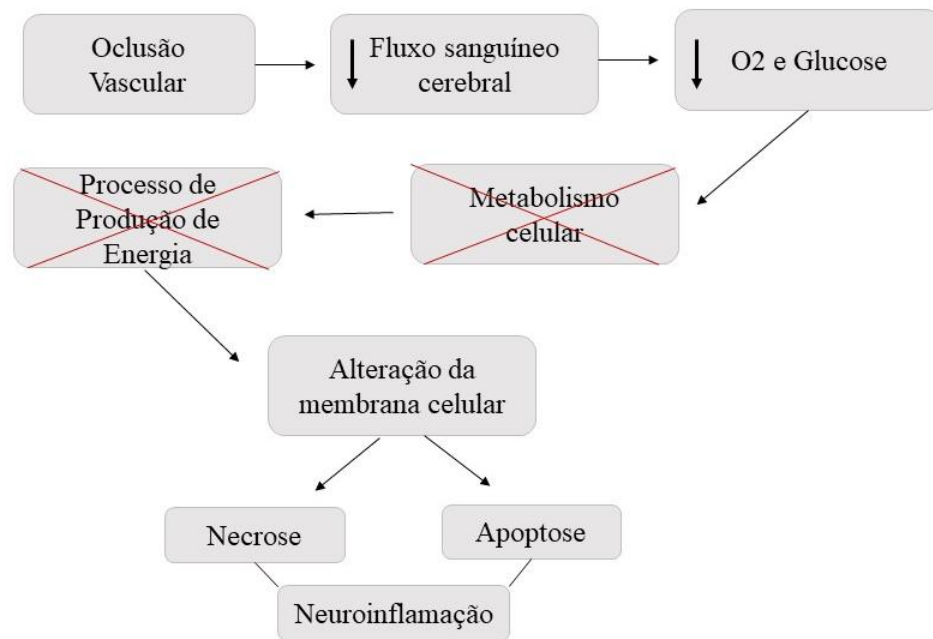
Pacientes com AVE hemorrágico podem sofrer eventos isquêmicos retardados decorrentes de vasoespasmos arteriais ou arteriolares associada à hemorragia subaracnóidea, agravando ainda mais o quadro (WU, et al., 2017)

A trombólise é o único tratamento eficaz para doenças isquêmicas. Embora a trombólise seja eficaz quando realizada dentro de 4,5 h do início dos sintomas do AVE, menos de 5% dos pacientes com AVE recebem terapia trombolítica, o que corrobora para sequelas graves e persistentes, visto que não apenas a hipóxia acarreta déficits, mas também a cascata de efeitos pós isquemia resulta em danos nas funções corporais (KOH, PARK; 2017).

2.4 FISIOPATOLOGIA DO AVE

Existe uma crescente quantidade de evidências sugerindo que pós-isquemia a neuroinflamação é um fator contribuinte significativo para o processo patogênico. A isquemia é acompanhada por um rápido aumento de mediadores inflamatórios causando danos irreversíveis aos neurônios no núcleo isquêmico, com mais consequências a longo prazo, finalmente aparecendo na penumbra isquêmica (Fig. 2). Neurônios do tecido infartado sofrem necrose ou apoptose como resultado da lesão inicial, enquanto as células da penumbra são afetadas pelo influxo rápido de células, espécies reativas de oxigênio e mediadores inflamatórios tóxicos (TOBIN et al., 2014).

Figura 2 - Eventos em cascata pós acidente vascular encefálico isquêmico



Fonte: Modificado de KOH, PARK; 2017

Além da presença desses agentes inflamatórios clássicos, moléculas de óxido nítrico aumentam dramaticamente após a isquemia. Embora o óxido nítrico seja neuroprotetor em níveis baixos, em níveis altos, observados após lesão de isquemia-reperfusão, têm-se demonstrado ser patológico e pró-apoptótico, aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio (TOBIN et al., 2014).

Além dos insultos celulares ocorridos após AVE, os circuitos neurais também são interrompidos devido a mudanças no equilíbrio de excitação-inibição nas redes neurais. No cenário de uma depressão prolongada dos sinais inibitórios, a hiperexcitabilidade cortical atinge o pico várias semanas após o AVE (AZAD, et al., 2016).

As conexões entre os neurônios são afetadas dentro de 3 minutos do início do AVE por despolarização isquêmica maciça e depois ocorre a morte celular. Algumas conexões podem se recuperar com reperfusão imediata; outras não (SILASI, MURPHY, 2014).

Em termos de estrutura cerebral, a localização da lesão é um fator importante que prediz o resultado da função motora. O trato corticoespinhal, que conecta o córtex motor primário (M1) aos efetores motores, é uma das estruturas mais cruciais para a função da mão; assim, o dano no trato corticoespinhal pode levar a novas alterações na conectividade estrutural, mesmo no hemisfério contralesional (DESOWSKA, TURNER, 2019).

Em estudo de revisão sistematica recente (DESOWSKA, TURNER, 2019) reafirmou-se que a conectividade é mais assimétrica nos hemisférios após um AVE, em comparação com controles saudáveis. Estudos transversais também mostraram uma mudança de conectividade em relação ao hemisfério contralesional. A redução na conectividade entre M1 ipsilesional e cortex pré-motor (PM) ipsilesional foi observada em pacientes com AVE e também foi associada a pior função motora (REHME et al., 2011; WU *et al.*, 2015).

Comparados com indivíduos saudáveis, os pacientes com AVE apresentaram uma redução geral da densidade de conectividade funcional de curto e longo alcance nas áreas sensório-motoras bilaterais (LIU et al., 2016). Especificamente, a diminuição da conectividade funcional foi demonstrada em pacientes com AVE entre o M1 ipsilesional e o córtex sensório-motor, o córtex occipital, o giro frontal médio e o córtex parietal posterior (PARK et al., 2011).

A densidade e a força de conectividade funcional também diminuiu após AVE nas regiões entre: M1-tálamo ipsilesional (PARK et al., 2011), cerebelo contralesional - M1 (WANG et al., 2010; WESTLAKE et al., 2012), M1- area motora suplementar (PARK et al., 2011; WESTLAKE et al. , 2012), córtex pré-motor- M1 (PARK et al., 2011), córtex somatossensorial ipsilesional- M1, giro frontal inferior-M1 (WESTLAKE et al., 2012).

Em outro estudo, foi notado aumento da conectividade funcional no hemisferio contralesional em 10 das 11 conexões funcionais (CHENG et al., 2015). Os aumentos incluíram 6 conexões cortico-subcorticais, uma intracerebelosa e 3 cortico-cortical (entre PM contralateral e: M1, giro pós-central e PM ipsilateral).

Desta forma é possível notar que além dos danos na conexão das regiões cerebrais dentro do hemisferio lesado, há uma alteração negativa no hemisfério contralesional, levando a um desequilíbrio da atividade cortical inter-hemisférica o que interfere significativamente na recuperação das estruturas e funções corporais.

Clinicamente, o AVE manifesta diversas sequelas em várias estruturas e funções corporais. Déficits persistentes relacionados a espasticidade, disfunção dos membros superiores e inferiores, dor central e do ombro, mobilidade e marcha reduzida, disfagia, alteração na visão, percepção e comunicação são quadros frequentemente observados nas semanas iniciais ao evento do ictus (HEBERT et al., 2016). Na próxima seção, serão descritos os principais comprometimentos relacionados ao membro superior.

2.5 COMPROMETIMENTOS NA ESTRUTURA DO MEMBRO SUPERIOR, NA FUNÇÃO SENSORIO-MOTORA E COMPROMETIMENTOS DA ATIVIDADE E PARTICIPAÇÃO

Após um AVE, a funcionalidade do sujeito pode ser comprometida. No modelo da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF), a funcionalidade é entendida como a interação das estrutura e funções do corpo, com as atividades significativas realizadas no dia a dia e participação social do indivíduo nos diversos cenários em que ele vive (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001). Os fatores pessoais e ambientais também podem atuar para facilitar ou inibir este desempenho nas atividades diárias.

No domínio Estrutura e Função corporal, o comprometimento da atividade de neurônios corticais motores e sensoriais é um quadro frequente em pacientes após um AVE resultando em alterações em um ou ambos dimídios corporais (NOWAK et al., 2009), contudo a extremidade superior contralateral ao hemisfério lesado é frequentemente a estrutura mais afetada. Cerca de 80% dos casos após um acidente cerebrovascular apresentam inabilidade para usar braços e mãos e, apenas uma pequena parcela das pessoas se recuperam completamente da paresia do membro superior (SCHABRUN; HILLIER, 2009).

Essa incapacidade de usar a extremidade superior na vida diária, pode levar à redução de independência em ocupações importantes e pode até mesmo contribuir para a institucionalização. Para indivíduos com paresia mais severa, o potencial de recuperação da função da extremidade superior é significativamente reduzida e agravada quanto maior o tempo levado para iniciar a reabilitação (WINSTEIN et al., 2016).

No membro superior os déficits motores são os mais visíveis problemas e geralmente são o principal foco de tratamento nos centros de reabilitação (CAMBIER et al., 2003), contudo, cerca de 85% dos pacientes pós AVE tem significativos prejuízos na função sensorial, o que torna o próprio retorno funcional inviável gerando frustração, quadros estagnados de recuperação e prolongamento da duração da internação hospitalar. As deficiências sensoriais estão associadas à gravidade do AVE, à diminuição da função motora e são um fator prognóstico para os resultados do tratamento. (CARLSSON et al., 2018).

Em nível de atividade e participação, a disfunção somatossensorial está associada a uma alta incidência de comprometimento funcional e segurança para realizar tarefas manuais (JANG, 2013). A alteração na função sensorial foi considerada como um forte preditor de incapacidades para desempenhar atividades de cuidados pessoais, retorno ao trabalho e atividades educacionais. Isto porque a falta de discriminação, percepção e destreza dificulta a execução de diversas atividades que exigem precisão, desde acertar o ritmo dos movimentos

para escovação de dentes, até trabalhos minuciosos como escrever, costurar, operar máquinas, entre outros (JOHANSSON, FLANAGAN, 2009; KESSNER et al., 2016). A perda de somatossensibilidade tem um impacto negativo sobre a exploração segura do ambiente pelo paciente e sua participação em atividades da vida diária, bem como atividades de lazer (KESSNER, et al., 2016).

O aumento da concentração necessária em atividades relacionadas à destreza foi percebido como exaustivo, por pacientes com diminuição da sensação. Os sobreviventes de AVE, com sensação prejudicada, experimentam um aumento do esforço durante os movimentos do membro superior parético (KITZMULLER; et al., 2013). Isso indica que as deficiências sensoriais podem aumentar ainda mais a fadiga experimentada após o evento do AVE (CARLSSON; et al., 2018).

Pacientes com déficit sensorial costumam usar equipamentos de auxílios técnicos para compensar a sensação prejudicada, ou formas adaptativas de executar as tarefas para remediar a falta de sensação. No entanto, embora as atividades possam ser mais fáceis de realizar com o uso de tecnologias ou pela abordagem compensatória, as pesquisas atuais sobre o recuperação cerebral mostram que a melhoria a longo prazo do membro superior acometido são facilitadas por movimentos ativos e treinamento específico para tarefas (KWAKKEL; et al., 2004). O não uso da mão afetada pode levar ao "fenômeno do não uso aprendido", o qual, por sua vez, leva a uma deterioração funcional adicional.

Esses dados têm implicações importantes para as pessoas com comprometimento central da sensação, desta forma, é imperativo projetar protocolos que abarquem avaliações e terapias focadas na reabilitação de déficits no processamento sensorial (BORICH et al., 2015).

2.6 REABILITAÇÃO: AVALIAÇÃO E TRATAMENTO

2.6.1 Avaliação Sensorial

2.6.1.1 Medidas Clínicas

Medição quantitativa e precisa da capacidade sensorial é crucial para avaliar deficiências e a eficácia do tratamento. Apesar de médicos, fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais estarem aptos para realizar avaliações da sensibilidade, os métodos utilizados geralmente não são padronizados. Segundo estudo anterior, cerca de 70% dos profissionais não usa nenhuma avaliação padronizada ou avaliações somatossensoriais publicadas (PUMPA; et al., 2015).

Clinicamente, o uso de medidas objetivas é explicitamente declarado como padrão essencial nas diretrizes profissionais e clínicas, no entanto, faltam medidas 'padrão-ouro' e existem poucos direcionamentos em torno de quais as ferramentas de medição devem ser usadas para diferentes domínios e populações de pacientes (CONNELL; TYSON, 2012).

Em uma revisão sistemática, diversos testes foram identificados com objetivo de investigar déficits sensoriais: (Nottingham Sensory Assessment (NSA), Rivermead Assessment of Somatosensory Perception (RASP), a seção sensorial da Avaliação Fugl-Meyer, parâmetros de Semmes-Weinstein, Distal Proprioception test; Joint Position Sense Evaluation; Friction Discrimination Test; Weight Matching Test; Hand Active Sensation Test (CONNELL; TYSON, 2012) e Quantitative sensory testing (KESSNER; et al., 2016).

As avaliações clinicamente disponíveis para disfunção sensorial são menos confiáveis e reprodutíveis do que aquelas para disfunção motora. Revisões sistemáticas recomendam que essas avaliações sejam combinadas com outras modalidades objetivas e equipamentos tais como o Potenciais Evocado Somatossensorial (PESS) ou métodos de neuroimagem (por exemplo, ressonância magnética funcional) (KESSNER; et al., 2016; MEYER et al., 2016). Comparados aos métodos de imagem, o PESS é vantajoso devido à sua viabilidade em uma ampla gama de configurações clínicas. O PESS pode ser usado para avaliar o funcionamento da coluna dorsal da medula espinhal e do lemnisco medial, associados à sensação tátil e propriocepção, para avaliar o processamento sensorial com base em picos corticais após o primeiro pico cortical negativo (N20) (TASHIRO et al., 2019).

2.6.1.2 Medidas Neurofisiológicas

O PESS ou resposta sensorial evocada representa a resposta da atividade elétrica do sistema nervoso gerada a partir de estímulo na via sensorial. Os PESS são representados graficamente como ondas em um eixo de coordenadas cartesianas: nas abscissas é representado o tempo em mili-segundos (o tempo zero é o momento do estímulo); nas ordenadas, a amplitude em microvolts (CRUCCU et al., 2008).

Os resultados podem ser interpretados como resposta normal; ausência de resposta — indica comprometimento severo da via, detectado a partir do último trecho em que se conseguiu evidenciar o Potencial Evocado (PE), sendo importante excluir falhas técnicas; aumento de latência — correlaciona-se a retardo de condução, ocorrendo geralmente em processos de desmielinização segmentar; diminuição de amplitude — relaciona-se à diminuição do número de fibras condutoras, por bloqueio funcional ou por comprometimento parcial dessas fibras (LUCCAS et al., 1990).

Para cada tipo de PE existe um método específico de obtenção e uma via neural envolvida. Para o PESS, estímulos elétricos no nervo mediano no punho, são aplicados pouco acima do limiar motor, pela observação de discreto movimento de abdução do polegar, ritmado com a frequência da estimulação. Os impulsos ascendem pela via sômato-sensitiva utilizando fibras grossas mielinizadas, pela via cordonal posterior na medula espinal, núcleo cuneiforme e lemnisco medial no tronco cerebral, núcleo Ventro-Postero-Lateral (VPL) no tálamo e área sômato-sensitiva primária (S1) no lobo parietal (área 3, 2, 1). São obtidos diversos componentes, dos quais seguem-se os principais (LUCCAS et al., 1990):

- N9 — Periférico, é gerado em nível de plexo braquial e captado por eletrodo colocado no ponto de Erb, na fossa supraclavicular, ipsilateral ao membro estimulado. O N9 é de muita relevância porque funciona como uma espécie de farol, sinalizando o início da resposta e orientando a interpretação do resultado.
- P13-14 — Componente localizado na junção cérvico-bulbar, na origem lemniscal; próximo ao nível do forame magno. Esse marcador pode persistir em certa percentagem de pacientes na condição de morte encefálica, sendo o último a desaparecer em degeneração no sentido crânio-caudal.
- N20 e P23 — Componentes tálamo-corticais. N20 seria originado na radiação tálamo-cortical sômato-sensitiva, o estudo do PESS em paciente submetido a remoção do córtex sômato-sensitivo primário (por epilepsia focal não cortrolada) mostrou desaparecimento do N20 e dos componentes subseqüentes, relacionados à área lesada e que portanto, dependeriam da integridade das áreas 3, 2, 1 no giro pós-central. O P23 seria, possivelmente, originado em potenciais graduados pós-sinápticos, gerados no interior do córtex sômato-sensitivo primário. Na lesão focal e no trauma crânio-encefálico ocorre, habitualmente, aumento do tempo de condução central (P13-N20); na lesão anóxica global, o tempo de condução central é normal e ocorre diminuição da amplitude N20/P23. A figura 3, representa graficamente estes componentes talamo-corticais do PESS em um paciente pós AVE.

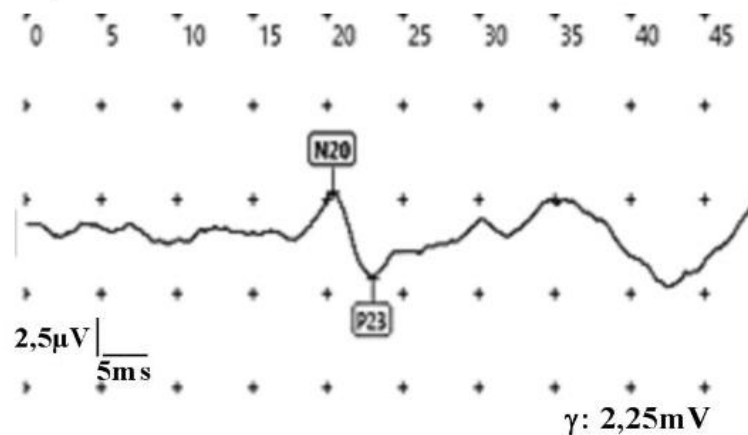
Sua utilização é frequente nas unidades de cuidado intensivo em pacientes comatosos e nos casos de difícil cooperação por comprometimento cognitivo ou durante um período de inconsciência. O PESS também já foi identificado como um exame confiável para identificar morte cerebral (CRUCCU et al., 2008).

Evidencias sugerem que o PESS possa ser utilizado como um biomarcador para prognóstico de recuperação (HWANG, et al., 2016). Pesquisas anteriores utilizaram o PESS

para prognosticar a independência para atividades diárias (TZVETANOV; et al., 2005), função do membro superior (AL-RAWI; et al., 2009) e deambulação (HWANG, SON, KIM, et al., 2016).

No entanto, há um número limitado de estudos investigando o efeito de abordagens de reabilitação com PESS em pacientes com AVE.

Figura 3 – Representação gráfica dos polos negativo (N20) e positivo (P23) da medida neurofisiológica do Potencial Evocado Somatossensorial



Fonte: a autora. µV: Microvolts; ms: milissegundos; γ: amplitude de onda

2.6.2 Tratamento: Neuroplasticidade adaptativa após o AVE

A reabilitação do AVE é um processo objetivo, progressivo, dinâmico e orientado que visa capacitar uma pessoa com comprometimento das estruturas e funções corporais para atingir seu nível físico, cognitivo, emocional, comunicativo, social e funcional satisfatórios. Apesar dos avanços no tratamento do AVE hiperagudo e agudo, os pacientes geralmente continuam a depender da reabilitação para tratar déficits persistentes relacionados espasticidade, disfunção das extremidades superior e inferior, dor no ombro, dor central, alterações na mobilidade, marcha, disfagia, visão, percepção e comunicação (HEBERT et al., 2016).

A reabilitação é a forma mais importante de promover ganhos funcionais após o AVE, e deve ser iniciada tão cedo quanto possível, com o objetivo de prevenir complicações e otimizar o processo de recuperação (MCDONALD; SADOWSKY, 2002). Embora a maior parte da recuperação ocorra nos primeiros três meses após o AVE, os ganhos funcionais

podem ocorrer durante um período maior de tempo, meses ou até anos após, em alguns pacientes (HEBERT et al., 2016).

Antes da descoberta de células-tronco neurais (CTN) no cérebro, acreditava-se que a neurogênese não era possível (STAHNISCH; NITSCH, 2002). Através do processo de neurogênese, as CTN adultas são capazes de proliferar e diferenciar para substituir células neurais danificadas. Eles podem se diferenciar em células em todo o sistema nervoso, incluindo neurônios, células endoteliais, astrócitos e oligodendrócitos (KOH, PARK; 2017).

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

Atualmente, diversos mecanismos de reorganização do sistema nervoso em nível cortical, subcortical e nos nervos periféricos são conhecidos em indivíduos que sofreram AVE. A reorganização cortical pode depender da ativação de conexões neurais existentes - mas normalmente ineficazes- e/ou sobre o brotamento de novas conexões (JANG, 2013).

Após a lesão, o cérebro sofre reorganização e religação e isso pode ocorrer em áreas adjacentes ou remotamente conectadas ao infarto. Rotatividade significativa de espinhos dendríticos e brotação axonal no período pós-infarto é correlacionada com um resultado funcional melhorado. O remapeamento cortical durante a recuperação do AVE é acompanhado pelo desenvolvimento de respostas sensoriais prolongadas e novos circuitos estruturais nas áreas pericárdicas e conectadas às áreas corticais, como córtex motor e somatossensorial. O surgimento de axônios é um processo dependente de atividade e o aumento da atividade neuronal pode resultar na liberação de neurotrofinas, como o fator de crescimento nervoso e o fator neurotrófico derivado do cérebro, que demonstraram amplificar a recuperação aprimorando o surgimento axonal e a ramificação dendrítica (CHENG, et al., 2015)

Tanto as terapias periféricas convencionais, quanto as terapias que atuam diretamente no córtex cerebral são capazes de induzir neuroplasticidade, através de facilitação do tipo potencial de longa duração (LTP, do inglês long-term potentiation) mesmo em cérebros maduros (TRUDGEN; et al., 2019), contudo a reorganização cortical induzida por terapias periféricas pode ser mais lenta (GRAEF et al., 2016).

2.6.3 Estimulação Somatossensorial Periférica como abordagem terapêutica

Diferentes métodos podem ser utilizados para estimular e fortalecer o processamento somatossensorial na reabilitação motora. Os métodos iniciais eram muito simples e grosseiros, incluindo estratégias como tocar a pele com diferentes texturas, alongamento muscular rápido, uso de gelo ou calor (BOLOGNINI; et al., 2016). Tais métodos têm sido modernizados por abordagens mais sofisticadas utilizando por exemplo estimulação elétrica funcional (FES - – Limiar sensitivo); neuroestimulação elétrica transcutânea (TENS – Limiar sensitivo), terapia espelho, estimulação térmica, compressão pneumática intermitente e vibração. Além disso, o treinamento sensorial ativo e protocolos de reeducação sensorial mais refinados, baseados em evidências científicas, mostraram-se mais eficazes do que os estímulos passivos sozinhos (CARLSSON; et al., 2018).

No entanto, apesar das crescentes evidências de que o treinamento sensorial específico pode ser benéfico, a abordagem do treinamento parece ser difícil de implementar na prática clínica. Os terapeutas relatam incerteza sobre intervenções eficazes e a necessidade de mais conhecimento sobre o manejo do comprometimento sensorial após a doença cerebrovascular (CARLSSON; et al., 2018).

O Treino Sensorial Ativo é uma proposta que visa a mudança de comportamento, baseada na aprendizagem perceptiva, consistente com a plasticidade neural "dependente da aprendizagem". O protocolo é baseado em princípios de treinamento cognitivo para lidar com a discriminação de textura, senso de posição dos membros e reconhecimento tátil de objetos. Além disso, esses princípios são aplicados no contexto das tarefas funcionais dos membros superiores identificadas pelo paciente como impactados por sua imparidade somatossensorial (CAHILL et al., 2018).

As etapas do protocolo requerem que o indivíduo calibre internamente sua sensação de toque prejudicada, referindo-se a uma sensação de toque mais normal experimentada pela mão “não afetada” (calibração intramodal) e via visão (calibração modal), dada plasticidade cross-modal. O uso deliberado de antecipação (planejamento da ação), exploração atenta com visão ocluída e feedback também são empregados para aumentar a relevância de importantes atributos sensoriais (CAREY, et al., 2011).

O aumento da entrada de estímulos somatossensoriais pode levar a plasticidade a longo prazo e aumentar a recuperação motora em pacientes com comprometimentos neurológicos. A estimulação elétrica transcutânea (TENS) é uma modalidade adicional que pode fornecer entrada sensorial pelo nervo periférico estimulado por eletrodos colocados na pele, ajustamento da intensidade da estimulação, que é alcançada principalmente por manipulação da duração do pulso, frequência do pulso e / ou amplitude da corrente

(LAUFER; ELBOIM-GABYZON, 2011). Isto resulta em recrutamento de fibras nervosas sensoriais de grande diâmetro e /ou mecanorreceptores sem criar contração muscular significativa (CUYPERS et al., 2010; DUBINSKY; MIYASAKI, 2010; POMEROY et al., 2006). Embora a TENS sensorial seja frequentemente usada na reabilitação, principalmente para modulação da dor (DESANTANA et al., 2008) e espasticidade (ARMUTLU et al., 2003), houve um crescente interesse na década passada em seu uso como meio de melhorar a recuperação sensorial e motora após um AVE (LAUFER; ELBOIM-GABYZON, 2011).

Estudos anteriores identificaram mudanças de curto prazo no potencial evocado motor e no fluxo sanguíneo cortical como efeito da estimulação elétrica periférica (BACKES et al., 2000; DEL GRATTA et al., 2000; SPIEGEL et al., 1999). A aplicação do TENS no nervo mediano, realizada durante a ressonância magnética em indivíduos saudáveis, demonstrou ativar as principais regiões sensoriais e motoras do cérebro no hemisfério contralateral à estimulação (KAMPE; et al., 2000)

Estudos pioneiros demonstraram que a manutenção sustentada de entrada sensorial afeta as representações dos mapas no córtex somatossensorial (SIMONS; LAND, 1987; VAN DER LOOS; WOOLSEY, 1973) associado à recuperação de déficits sensório-motores (FRASER et al., 2002; WARD et al., 2006). A restauração sensorial por estimulação elétrica compreende a ativação de membranas axonais disponíveis para acionar um trem de potenciais de ação em resposta a um estímulo elétrico exógeno. Tal estímulo precisa ser realizado de uma maneira que o cérebro interprete esse estímulo como proveniente de um receptor sensorial endógeno real, isto é, correspondendo aos perfis de resposta dos receptores naturais. Em geral, a estimulação com um pulso quadrado (ou um trem de pulsos quadrados) se tornou o padrão ouro, pois pode proporcionar despolarização rápida da axonal da membrana e é relativamente fácil de implementar (PASLUOSTA; et al., 2018).

Uma única sessão de estimulação elétrica periférica aplicada em uma mão parética levou a melhorias transitórias na força de preensão (CONFORTO; KAELIN-LANG; COHEN, 2002; KLAIPUT; KITISOMPRAYOONKUL, 2009), facilitou os efeitos da plasticidade cortical e na função motora em pacientes com AVE crônico e subagudo (CELNIK et al., 2007; WU; et al., 2006), contudo os benefícios identificados em 1 mês não foram mantidos em 2 e 3 meses, talvez apontando para um efeito mais transitório da sessão única (CONFORTO et al., 2010). Dessa forma, a aplicação a longo prazo da TENS para a função motora já foi sugerida.

A Terapia Espelho (TE), um método de reabilitação simples e barato, foi proposta

como uma abordagem de reabilitação promissora para recuperação da função motora do membro superior em pacientes com acidente vascular cerebral (ZENG, et al., 2018). Foi proposto que a TE promove a função motora da extremidade superior em pacientes com AVE por meio da ativação do córtex motor primário (M1) (GARRY; et al., 2005) cortex somatosensorial (CATTANEO; RIZZOLATTI, 2009), o giro temporal, córtex pré-córneo, giro do cíngulo e o giro occipital superior direito são facilitados durante a terapia (MATTHYS et al., 2009).

Para essa abordagem, um espelho é colocado no plano mediano-sagital do participante, apresentando ao paciente a imagem no espelho do braço não afetado como se fosse o afetado. A terapia se baseia na premissa de que os neurônios nos lobos frontais e parietais, chamados de neurônios espelhos são ativados mediante feedback visual do membro parético gerando a sensação de dois membros móveis como se o membro parético estivesse realizando movimentos saudáveis no hemisfério negligenciado, resultando na excitabilidade corticoespinhal e nas áreas somatossensoriais (DOHLE et al., 2009).

Um experimento de imagem demonstrou que a inversão da imagem visual de uma mão pode provocar ativações corticais lateralizadas. Em outras palavras, quando uma mão direita é usada, mas percebida como uma mão esquerda, isso leva a uma ativação adicional do hemisfério direito (e vice-versa) (DOHLE et al., 2009). A observação de movimentos distais espelhados aumenta a excitabilidade corticoespinhal, semelhante ao movimento real

Recentemente, além das terapias descritas acima, agentes químicos e drogas, as estimulações cerebrais não invasivas (do inglês, non-invasive brain stimulation: NIBS) e o transplante de células-tronco exógenas (terapia autólogas intravenosas com células-tronco mononucleares da medula óssea), sugerem aumentar as células-tronco mesenquimais e proporcionar neurogênese. Pensa-se que estes efeitos benéficos estejam associados a secreção de fatores tróficos como BDNF (do inglês *Brain-derived neurotrophic factor*), derivado de células gliais, fator neurotrófico FGF-2 e fator de crescimento endotelial vascular (KOH, PARK; 2017).

As NIBS podem atuar sinergicamente às terapias convencionais, permitindo potencialização dos efeitos na reabilitação neurológica. As NIBS são indolores e seguras (NITSCHKE et al., 2008; ROSSI et al., 2012), embasadas no potencial de modular a excitabilidade do sistema nervoso central e induzir plasticidade (BOROS et al., 2008; LEFAUCHEUR et al., 2014). Dentre estas técnicas, destacam-se a estimulação transcraniana por corrente contínua (do inglês, transcranial direct continuous stimulation) e a estimulação magnética transcraniana repetitiva (do inglês: repetitive transcranial magnetic stimulation -

rTMS) que estão sendo empregadas isoladamente ou associadas a treinos específicos (RAITHATHA et al., 2016; TAZOE; PEREZ, 2015).

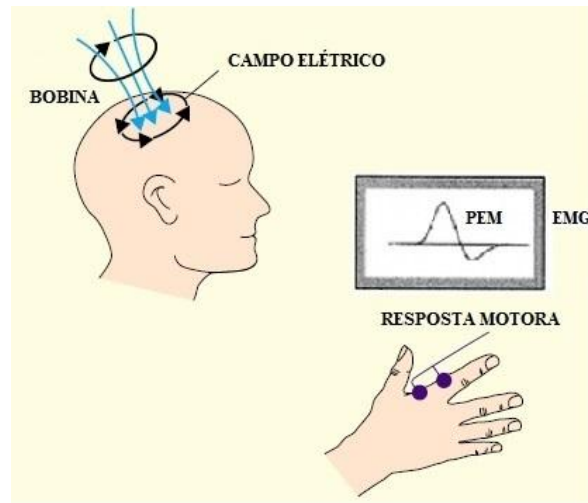
A normalização da excitabilidade hemisférica após o AVE foi associada à recuperação funcional sensório-motora (CRAMER; CRAFTON, 2006; ROSSINI et al., 2007) levando a intervenções experimentais para melhorar ou diminuir a atividade cortical de maneira direcionada, em um esforço para melhorar a recuperação funcional (CALAUTTI; BARON, 2003).

2.6.4 Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva como abordagem terapêutica:

A rTMS foi proposta pela primeira vez como uma ferramenta potencial de estimulação cerebral por Barker et al., em 1985, os quais demonstraram que um único pulso aplicado sobre M1 é capaz de induzir respostas musculares captadas por eletromiografia de superfície através dos princípios do eletromagnetismo (Fig.4) (BARKER; et al., 1985).

A aplicação da rTMS gera um campo magnético que penetra no escalpe e é capaz de induzir uma corrente elétrica em tecidos excitáveis. Aplicada a áreas corticais, a corrente induzida despolariza conjuntos de neurônios localizados abaixo da bobina e é capaz de gerar efeitos neurofisiológicos e/ou comportamentais, dependendo de suas funções contribuintes. Os efeitos da técnica estão relacionados com alguns parâmetros da estimulação, como a área alvo, intensidade e frequência utilizada. Existem diferentes modalidades de TMS, porém duas se destacam: TMS-p (pulso único) e a rTMS (pulso repetitivo), utilizadas para avaliação e para modulação, respectivamente (VALERO-CABRÉ et al., 2017).

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



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

A rTMS é capaz de modular a atividade elétrica cortical e promover neuroplasticidade (VALERO-CABRÉ et al., 2017) com efeitos adversos mínimos (WASSERMANN, 1998). Assim, quando frequências mais altas são empregadas (em geral ≥ 5 Hz), a rTMS pode promover a facilitação temporária da atividade cerebral, e quando frequências menores (≤ 1 Hz) são utilizadas, pode ocorrer uma diminuição da excitabilidade cortical (DU et al., 2018).

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

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

de cálcio e a ativação das fosfatases, resultando em uma diminuição da eficácia (SADOWSKI, 2008).

Teoricamente, uma dessas abordagens de rTMS (excitatória ou inibitória) poderia ser usada para restabelecer o equilíbrio de excitabilidade interhemisférica após AVE (FREGNI; PASCUAL-LEONE, 2007; NOWAK et al., 2008). A maioria dos estudos anteriores de rTMS concentraram-se na modulação da excitabilidade do M1 (como pode ser visto na tabela 1), no entanto, S1 também possui uma alta capacidade neuroplástica (SCHAECHTER et al., 2006) e deveria ser investigada como área para estimulação.

2.6.5 Evidências científicas da rTMS aplicados para reabilitação da função motora do membro superior após o AVE

Recentes estudos evidenciaram que a rTMS associada ou não a exercícios foi eficiente para aumentar a função manual, força muscular; habilidade de destreza; preensão de precisão e uso do membro superior em atividades de vida diária (ABO et al., 2014; LUDEMANN-PODUBECKA; et al., 2016; MATSUURA et al., 2015; NOH et al., 2019; ROSE et al., 2014); amplitude de movimento (AMELI et al., 2009); coordenação bimanual (LIAO et al., 2019); diminuição da dor na extremidade superior (MORISHITA et al., 2015) e espasticidade do membro superior (MALLY; DINYA, 2008); (BARROS GALVAO et al., 2014).

Visto que, as estimulações de áreas corticais motoras já são utilizadas para aumentar o efeito de prática de aprendizagem motora em adultos (REIS et al., 2009), são necessários estudos que aplicam a rTMS em outras áreas corticais que interferem primariamente na função do membro superior. O potencial da rTMS em S1 não apenas pode melhorar a somatossensação, mas também pode aprimorar a conectividade com outros córtices dentro a rede sensório-motora (por exemplo, M1) tendo implicações importantes para aprendizagem motora. Entretanto, grande parte dos estudos que utilizaram a rTMS para aumentar a função motora, direcionaram a estimulação apenas para o córtex motor primário e utilizaram apenas protocolos com exercícios motores, como pode ser observado na tabela 1.

Os estudos de rTMS em S1 concentraram-se nos déficits em: processamento sensorial (LEODORI et al., 2017) e negligência unilateral (KIM et al, 2018; ZHANG et al., 2017; CHA, KIM, 2015). Apenas dois estudos com foco na função motora foram direcionados para S1 (NEVA et al., 2019; BRODIE, et al., 2014).

Tabela 1 – Protocolos dos estudos que aplicaram rTMS com desfechos motores para membros superiores em pacientes pós AVE

Autor (ano)	Características do estudo	Participantes	Parâmetros TMS: (B) bobina, (S) número de sessões, (F) frequência, (I) intensidade, (D) duração, (SM) método simulado	Area cerebral de estimulação	Resultados
(DU et al., 2016)	Duplo-cego, randomizado, estudo controlado	69 p. (23 HF-rTMS, 23 LF-rTMS, 23 sham)	(B) figura 8 de 90 mm, (S) 5, (F) HF-rTMS: 3 Hz, LF-rTMS: 1 Hz, (I) HFrTMS: 80% -90% de rMT, LF-rTMS: 110% - 120% de rMT, (D) HF-rTMS: 1200 pulsos (40 trens de 10 s, 10 s intertrain int.), LF-rTMS: 1200 pulsos (40 trens de 30 s, 2 s.), (SM) a bobina mantida a 90 ° do couro cabeludo	Cortex Motor Primário	A estimulação real foi mais eficaz, mostrando acentuada melhorias em comparação com estimulação simulada.
(ABO et al., 2014)	Randomizado, multicêntrico, estudo comparativo	66 p. (44 rTMS + TO, 22 CIMT)	(B) figura 8 de 70 mm, (S) 22, (F) 1 Hz, (I) 90% de rMT (D) 1200 pulsos (20 min), (SM) nenhum: comparação com o grupo CIMT	Cortex Motor Primário	a intervenção rTMS + TO demonstrou melhores resultados, em comparação com CIMT.
(BARROS GALVAO et al., 2014)	Randomizado, duplo-cego, sham controlado	20 p. (10 rTMS, 10 sham)	(B) figura 8 de 70 mm, (S) 10, (F) 1 Hz, (I) 90% de rMT, (D) 1500 pulsos, (SM) 1 bobina desconectada realizada sobre o couro cabeludo + 1 bobina	Cortex Motor Primário	rTMS de baixa frequência combinada com fisioterapia pode diminuir a hipertonía espástica no membro superior, com a melhora

			conectada atrás a cabeça, sem tocar no couro cabeludo		com duração de pelo menos 4 semanas.
(KHEDR et al., 2009)	Estudo exploratório	36 p. (12 grupo 1: 1 Hz-rTMS, 12 grupo 2: 3 Hz-rTMS), 12 grupo 3: sham)	(B) figura 8 de 90 mm, (S) 5, (F) Grupo 1: 1 Hz Grupo 2: 3 Hz, (I) Grupo 1: 100% de rMT, Grupo 2: 130% de rMT, (D) Grupo 1: 900 pulsos (15 min), Grupo 2: 900 pulsos (10 s, 30 trens com 2 s intertrain int.), (SM) a bobina afastada da cabeça	Cortex Motor Primário	A Intervenção real aprimorou função motora mais que estímulo falso; 1 Hz rTMS foi mais eficaz do que 3 Hz rTMS, causando um efeito mais pronunciado.
(KHEDR et al., 2010)	Estudo exploratório	48 p.. (16 grupo 1:3 Hz, 16 grupo 2:10 Hz, 16 grupo 3: sham)	(B) figura 8 de 90 mm, (S) 5, (F) Grupo 1: 3 Hz, Grupo 2: 10 Hz, (I) Grupo 1: 130% de rMT, Grupo 2: 100% de rMT, (D) Grupo 1: 750 pulsos (5 s, 50 trens). Grupo 2: 750 pulsos (2 s, 37 trens), (SM) a bobina inclinada da cabeça	Cortex Motor Primário	Força: o rTMS real demonstrou uma tendência a aumentar a força mais do que 3 Hz-rTMS revelou uma tendência a produzir maiores melhorias nas escalas de força e classificação, em comparação com 10 Hz- rTMS;
(NOWAK et al., 2008)	Cross-over	15 p.	(B) figura 8 de 70 mm, (S) 1 rTMS + 1 sham, (F) 1 Hz, (I) 100% de rMT, (D) 10 min, (SM) a bobina sobre o	Cortex Motor Primário	O rTMS de baixa frequência levou a melhorias na cinemática da mão afetada

vértice					
(SUNG et al., 2013)	Randomizado, controlado por sham, duplo-cego estudo paralelo	54 p. (15 grupo A: 1 Hz + iTBS, 12 grupo B: simulação 13 grupo C: iTBS de 1 Hz + sham, 14 grupo D: simulação 1-Hz + iTBS simulado)	(B) figura em 8 70mm, (S) 20 (10 primeiro curso + 10 segundo curso), (F) 1 Hz-rTMS: 1 Hz, iTBS: rajadas curtas de 3 estímulos a 50 Hz, repetindo a 5 Hz, (I) 1 Hz rTMS: 90% da rMT, iTBS: 80% da rMT, (D) 1 Hz rTMS: 600 pulsos, iTBS: 600 pulsos (2 s, trem repetido a cada 10 s por 190 s), (SM) bobina falsa	Cortex Motor Primário	
(ROSE et al., 2014)	Duplo-cego Randomizado, sham-controlado	19 p. (9 rTMS, 10 sham)	(B) figura 8 de refrigeração por ar de 70 mm, (S) 16, (F) 1 Hz, (I) 100% de rMT, (D) 1200 pulsos, (SM) bobina simulada	Cortex Motor Primário	O RTMS de baixa frequência não foi eficaz como adjuvante da tarefa funcional
(SASAKI et al., 2013)	Randomizado, ensaio clinico controlado	29 p. (9 HF-rTMS, 11 LF-rTMS, 9 sham)	(B) figura 8 de 70 mm (S) 5, (F) HF-rTMS: 10 Hz, LF-rTMS: 1 Hz, (I) 90% de rMT, (D) HF-rTMS: 1000 pulsos (10 min: 10 s trens + 50 s entre os trens), LF-rTMS: 1800 pulsos (30	Cortex Motor Primário	Alta frequência e baixa frequência rTMS melhora a hemiparesia do membro superior; no entanto, 10 Hz-rTMS foi mais eficaz.

			min), (SM)		
			a bobina mantida a 90 ° do couro cabeludo		
(WANG et al., 2014)	Randomizado, controlado por sham,cego estudo paralelo	48 p. (17 grupo A: 1 Hz + iTBS, 15 grupo B: iTBS + 1 Hz, 16 grupo C: sham)	(B) figura em 8 70 mm, (S) 20 (A e B: 10 1 Hz-rTMS + 10 iTBS, C: 10 sham 1 Hz-rTMS + 10 sham iTBS), (F) 1 Hz-rTMS: 1 Hz, iTBS: rajadas curtas de 3 estímulos a 50 Hz, repetindo a 5 Hz, (I) 1 Hz rTMS: 90% da rMT, iTBS: 80% da aMT, (D) 1 Hz rTMS: 600 pulsos (10 min), iTBS: 600 pulsos (trem de 2 s repetido a cada 10 s), (SM) bobina falsa	Cortex Motor Primário	LF-rTMS seguido de iTBS intermitente foi considerado ideal para melhorar a destreza das mãos com efeitos a longo prazo (pelo menos 3 meses).
(LUDEMANN-PODUBECKA; BOSL; NOWAK, 2016)	Prospectivo randomizado, duplo-cego, controlado por simulação cross-over	10 p.	(B) figura 8 de 70 mm, (S) 1 rTMS + 1 sham (mínimo período de washout: 48h), (F) 1 Hz, (I) 110% de rMT, (D) 900 pulsos (15 min), (SM) zero intensidade de saída de estimulação	Cortex Pré-motor	LF-rTMS aplicado ao córtex pré-motor exibiu melhorias na função motora da mão afetada. .
Cha H-G, Kim M-K, Nam H-C, et al.	Randomizado	24 p. (12 HF-rTMS,	(B) figura 8 de 70 mm (S) 20, (F) HF-rTMS: 10 Hz, LF-rTMS: 1 Hz, (I) 90% de	Cortex Motor Primário	Alta frequência conduziu a melhorias significativamente maiores em comparação

(2014)	Estudo controlado	12 LF-rTMS)	rMT, (D) HF: 2000 pulsos (20 min: 10 strens + entre os trens de 50 s int.), LF: 1200 pulsos (20 min), (SM) N.A.		com rTMS de baixa frequência.
(KIM et al., 2014)	N.A	40 p. (20 HF-rTMS, 20 LF-rTMS)	(B) figura de 8 mm de 97 mm, (S) 10, (F) HF-rTMS: 20 Hz, LF-rTMS: 1 Hz, (I) HF-rTMS: 90% de rMT, LF-rTMS: 120% de rMT, (D) HF-rTMS: 2000 pulsos (20 vezes: estimulação de 5 s + descanso de 50 s com exercício Treinamento); LF-rTMS: 1500 pulsos (10 vezes: Estimulação de 150 s + repouso de 30 s com exercício treinamento), (SM) nenhum	Cortex Motor Primário	Houve melhorias significativas na função motora após estimulação com altas e baixas frequências; não foi possível concluir qual das intervenções é mais eficaz.
(HOSOMI et al., 2016)	Randomizado, duplo-cego, sham controlado	39 p. (18 HF-rTMS, 21 sham)	(B) figura 8, (S) 10, (F) 5 Hz, (I) 90% de rMT, (D) 500 pulsos (10 trens por 10 s com intertrain de 50 s int.), (SM) a bobina mantida a 90 ° do couro cabeludo	Cortex Motor Primário	5 Hz rTMS teve um efeito modesto ao facilitar a reabilitação motora da mão afetada.
(WANG et al., 2014)	Duplo cego,	44 p. (16 cM1,	(B) figura-8 de 70 mm, (S) 10, (F) 1 Hz, (I) 90% de	Cortex Motor Primário	O rTMS sobre o cM1 levou a uma melhoria maior em

	randomizado	14 cPMd, 14 sham)	rMT, (D) 600 pulsos, bobina simulada (SM)		comparação com o rTMS sobre cPMd.
(BLESNEAG et al., 2015)	Prospectivo, randomizado, controlado por placebo, cego estudo clínico	16 p. (8 LF- rTMS, 8 sham)	(B) figura-8, (A) hemisfério não-lesional sobre M1 , (S) 10, (F) 1 Hz, (I) 120% de rMT, (D) 1200 pulsos (20 min), (SM) menor intensidade (10% de rMT)	Cortex Motor Primário	O grupo LF-rTMS não mostrou efeitos a longo prazo sobre função motora adicional àquelas observadas no grupo de estimulação simulada.
(TRETRILUXANA et al., 2015)	Coorte em perspectiva estudo piloto	9p.	(B) figura 8 de 70 mm, (S) 1 rTMS + 1 simulação (mínimo período de lavagem: 5 d), (F) 1 Hz, (I) 90% de MT, (D) 1200 pulsos (20 min), (SM) simulado bobina	Cortex Motor Primário	A aplicação do LF-rTMS melhorou a mão parética para coordenação, para alcançar de objetos pequenos, mas não para objetos maiores.
(VONGVAIVANIC HAKUL et al., 2014)	N.A	14 p. (7 LF rTMS	B) figura 8 refrigerada a ar, (S) 6, (F) 1 Hz, (I) 90% de rMT, (D) 1200 pulsos (20 min), (SM) a bobina mantida a 90 ° do couro cabeludo	Cortex Motor Primário	rTMS aprimorou o efeito do treinamento de e coordenação, melhorando o desempenho da mão parética.
(VOLZ et al., 2016)	Sham Controlado, pseudo-randomizado,	26 p. (13 rTMS, 13	(B) figura 8 de 70 mm, (S) 5, (F) burst curto de 3 estímulos a 50 Hz, repetindo a 5 Hz, (I) 70% de rMT, (D)	Cortex Motor Primário	JTT não mostrou diferenças significativas entre grupos.

	cego entre sujeitos	sham)	iTBS: 600 pulsos (~ 3,5 min), (SM) a bobina sobre o vértice		
(KAKUDA et al., 2016)	Multicêntrico	1725 p. (326 Estágio 3 de Brunnstron , 552 Estágio 4, 847, estágio 5)	(B) figura-8, (S) 22,(F) 1 Hz, (I) 90% da rMT, (D) 1200 pulsos (20 min), (SM) nenhum	Cortex Motor Primário	1 Hz-rTMS combinado com terapia ocupacional intensiva pode ser uma boa opção para reabilitação do membro superior em pacientes com recuperação nas Etapas 3, 4 e 5 de Brunnstrom
(KOYAMA et al., 2014)	Estudo preliminar	15p.	(B) figura 8 de refrigeração por ar de 90 mm, (S) 24, (F) 1 Hz, (I) 90% de rMT, (D) 880 pulsos, (SM) nenhum	Cortex Motor Primário	A estimulação elétrica combinada com rTMS melhorou a função motora em pacientes com disfunção moderada a grave.
* (BRODIE et al., 2014)	Pseudo-crossover	15p.	(B) figura de 8 mm refrigerada a ar de 8 mm, (S) 5 rTMS + 5 sham (período mínimo de wash-out: 4 semanas), (F) 5 Hz, (I) 90% do rMT, (D) 1200 pulsos (24 trens para 10 s, com 5 s de intervalo.), (SM) bobina sham	Córtex somatossensorial Primário	A rTMS combinado à prática motora foi capaz de melhorar aprendizado motor e somatossensibilidade cutânea
Kim W, Jung S, Oh M, et al.(2014)	Randomizado,	26 p. (20 rTMS, 6	(B) figura 8 de 75 mm, (S) 5, (F) 1 Hz, (I) 100% de rMT, (D) 900 pulsos (15	Cerebelo	rTMS de baixa frequência sobre o cerebelo pode ser benéfico para pacientes

	duplo-cego, sham controlado estudo piloto	sham)	min), (SM) a bobina mantida a 90 ° do couro cabeludo		atáxicos pós acidente vascular cerebral de circulação posterior.
(KWON et al., 2014)	Cego, randomizado, crossover	14p.	(B) figura 8 de 70 mm, (S) 1 ICM + 1 PCM(wash-out mínimo: 48 h), (F) 10 Hz, (I) 90% de rMT, (D) ICM: 1000 pulsos (20 min: 20 vezes 5 s trem + 55 s entre os trens int. (20 s tarefas motoras + 35 s de descanso + 10 min de prática motora.(SM) nenhum	Cortex Motor Primário	Todas as intervenções estudadas melhoraram significativamente o desempenho do membro superior em tarefas motoras.
(LUDEMANN- PODUBECKA et al., 2015)	Prospectivo, randomizado, duplo-cego, longitudinal, ensaio clinico sham controlado	40 p. (20 rTMS, 20 sham)	(B) figura 8 de 70 mm, (S) 15, (F) 1 Hz, (I) 100% de rMT, (D) 900 pulsos (15 min), (SM) zero intensidade de saída de estimulação	Cortex Motor Primário	1 Hz-rTMS melhorou a destreza significativamente em pacientes que tiveram o AVE no hemisfério dominante, embora não houve melhorias adicionais em pacientes do grupo em que o hemisfério não dominante foi afetado.
(MATSUURA et al., 2015)	Duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	20 p. (10 rTMS, 10 sham)	(B) figura 8 de 70 mm, (S) 5, (F) 1 Hz, (I) 100% de MT, (D) 1200 pulsos (20 min), (SM) a bobina mantida a 90 ° do couro	Cortex Motor Primário	A melhoria foi significativamente mais pronunciada no grupo de estimulação real do que no

			cabeludo		grupo sham
(SASAKI; KAKUDA; ABO, 2014)	Estudo piloto	58 p. (31 HF-rTMS, 27 LF-rTMS)	(B) figura 8 de 70 mm, (S) 5, (F) HF-rTMS: 10 Hz, LFrTMS: 1 Hz, (I) 90% de rMT, (D) HF-rTMS: 1000 pulsos (10 min: 10 s de trens + 50 s entre os trens int). LF-rTMS: pulsos de 1000 HF +1100 pulsos LF (10 min LF, seguidos por 10 s HF + 50 s LF alternativamente ao longo de 10 min), (SM) Nenhum	Cortex Motor Primário	O rTMS de baixa frequência melhorou mais o membro superior afetado do que a alta frequência de rTMS.
(MOTAMED VAZIRI et al., 2014)	Ensaio clinico	12 p. (rTMS/sham)	(B) figura de 100 mm-8, (S) 10, (F) 1 Hz, (I) 60-80% da MT, (D) 20 min, (SM) sim	Cortex Motor Primário	1 Hz-rTMS combinado com a reabilitação tradicional levou a maiores melhorias no desempenho motor funcional em comparação com apenas a reabilitação, principalmente na força de preensão.
(ZHENG; LIAO; XIA, 2015)	Duplo cego, randomizado Ensaio clinico	112 p. (58 rTMS + VR, 54 sham + VR) (4 desistiram, 3 em real e 1 em sham)	(B) figura 8 de 70 mm, (S) 24, (F) 1 Hz, (I) 90% de rMT, (D) 1800 pulsos (30 min), (SM) bobina simulada	Cortex Motor Primário	A combinação de 1 Hz-rTMS com VR resultou em melhorias maiores na função do motor quando comparado com o grupo controle.

Fonte: Adaptado de: Dionísio, Duarte, Patrício, et al., The Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Stroke Rehabilitation: A Systematic Review. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2017.

Legenda: HF: high frequency; LF: Lower frequency; rMT: rest motor threshold; rTMS: repetitive Transcranial Magnetic Stimulation; TO: Terapia Ocupacional; CIMT: Constraint-Induced Movement Therapy; iTBS: intermittent theta burst stimulation; cPMd: Córtex Premotor; JTT: Jebsen Taylor Test; VR: virtual reality

3 HIPÓTESES

Esta tese foi dividida em dois estudos: medidas clínicas e neurofisiológicas, assim a hipótese do estudo foi mantida separada para melhor entendimento.

Hipótese estudo 1: A rTMS aplicada em S1 associada à Estimulação Somatossensorial Periférica é mais eficaz para aumentar a função sensório-motora do membro superior parético e aumentar a atividade/participação de pacientes pós AVE do que terapias isoladas.

Hipótese estudo 2: A rTMS em S1 associada à Estimulação Somatossensorial Periférica é superior que terapias isoladas para promover o equilíbrio da competição inter-hemisférica em S1 e aumentar a excitabilidade dos córtices motor e sensorial primário lesionados.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Estudo 1: o objetivo deste estudo foi investigar, por meio de medidas clínicas baseadas nos domínios da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF), se a estimulação no córtex somatossensorial com rTMS associado à ESP é superior ao uso de terapia isoladas para aumentar a função sensorial e motora do membro superior e para diminuir as limitações de atividades e restrições na participação de pacientes diagnosticados com AVE na fase subaguda da doença.

Estudo 2: O objetivo deste estudo é identificar a presença de assimetria inter-hemisférica na excitabilidade cortical em S1 e investigar se a aplicação do rTMS em S1 associada à Estimulação Somatossensorial Periférica é o protocolo mais eficaz para aumentar a excitabilidade dos córtices motor e sensorial primários e promover o equilíbrio inter-hemisférico em S1 em pacientes pós-AVE.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Primeiro artigo:

- No domínio Estrutura e Função corporais da CIF, verificar se a rTMS, a Estimulação Somatossensorial Periférica e a terapia associada (rTMS e Estimulação Somatossensorial Periférica) são eficazes em aumentar as funções motora e sensorial do membro superior parético após AVE;
- No domínio Função e Estrutura da CIF, avaliar se a terapia associada é superior as terapias isoladas em aumentar as funções motora e sensorial do membro superior parético após AVE;

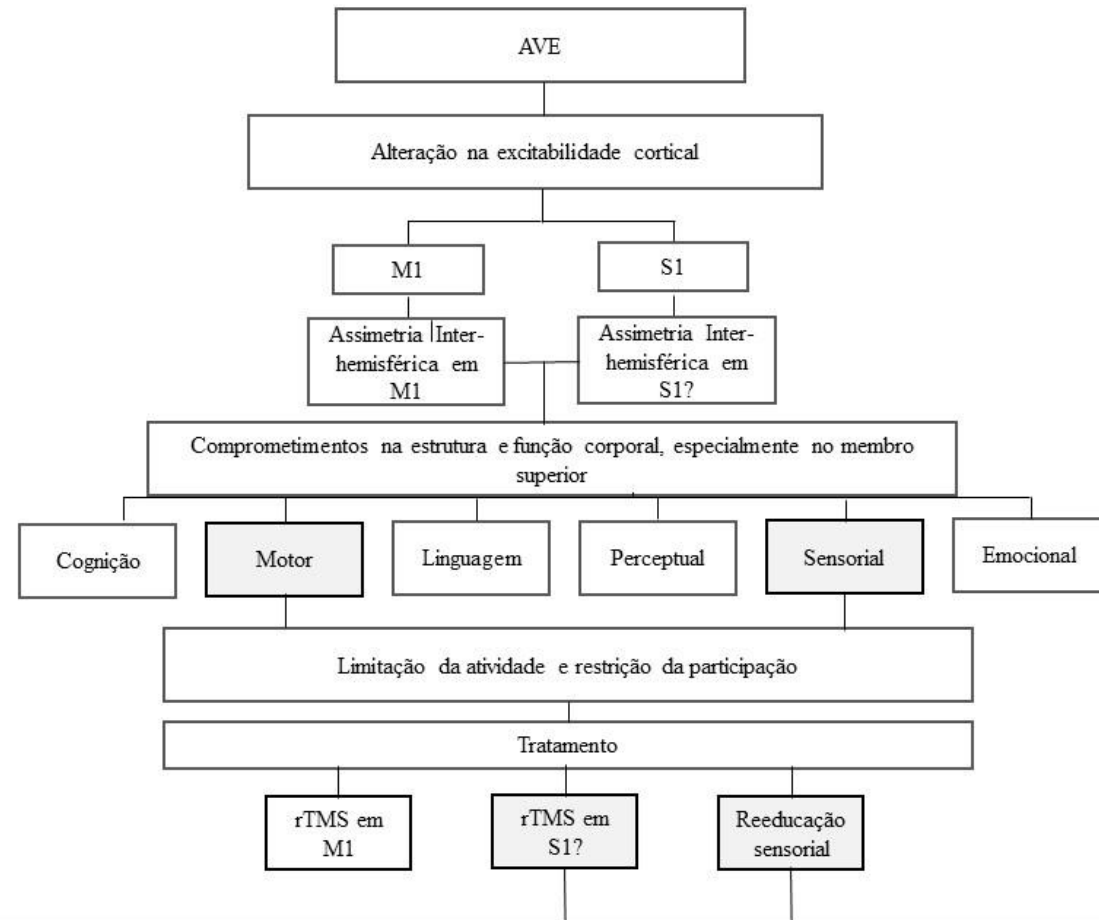
- No domínio Atividade/Participação da CIF, verificar se a rTMS, a Estimulação Somatossensorial Periférica e a terapia associada são eficazes em aumentar a destreza manual, o uso espontâneo do membro superior parético em atividades diárias e a independência funcional de pacientes após-AVE;
- No domínio Atividade/Participação da CIF, avaliar se a terapia associada é superior as terapias isoladas em aumentar a destreza manual, uso espontâneo do membro superior parético em atividades diárias e a independência funcional de pacientes após-AVE;
- Comparar as percentagens de pacientes após AVE de cada grupo experimental que atingem a mínima diferença clinicamente importante na função motora, destreza, no uso espontâneo do membro superior parético em atividades diárias e na independência funcional.

Segundo artigo:

- Analisar a presença de assimetria inter-hemisférica na excitabilidade cortical em S1 em pacientes pós-AVE em fase subaguda.
- Verificar se a rTMS, a Estimulação Somatossensorial Periférica e a terapia associada são capazes de promover o reequilíbrio da assimetria inter-hemisférica em S1;
- Analisar o efeito da rTMS, da Estimulação Somatossensorial Periférica e da terapia associada na excitabilidade cortical em M1 e em S1 no hemisfério lesionado;
- Observar a relação entre a excitabilidade do córtex motor primário com a do córtex sensorial após tratamento com a rTMS, Estimulação Somatossensorial Periférica e a terapia associada.

5 MODELO TEÓRICO

Figura 5 - Modelo teórico



A *rTMS* em S1 associada à ESP é superior que terapias isoladas para promover o aumento da função sensório-motora, da atividade/ participação e facilitar o equilíbrio da competição inter-hemisférica em S1, além de aumentar a excitabilidade dos córtices motor e sensorial primários lesionados.

6 MÉTODO

6.1 DESENHO DOS ESTUDOS

A presente pesquisa enquadra-se como ensaio clínico, sham-controlado, randomizado e triplo cego.

6.2 LOCAL E PERÍODO DOS ESTUDOS

Os estudos foram realizados no Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) de junho de 2017 a janeiro de 2020.

6.3 ASPECTOS ÉTICOS

Os procedimentos experimentais dos estudos foram elaborados respeitando as diretrizes da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e foram conduzidos respeitando a Declaração de Helsinki de 1964. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) (CAE: 69908217.7.0000.5208 ANEXO A) e registrado no www.clinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov ID: NCT03329807 – ANEXO B).

Antes de iniciar os experimentos, os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A). Antes de assinar o TCLE, todos os voluntários foram esclarecidos acerca dos objetivos e procedimentos experimentais, assim como dos riscos e benefícios da sua participação. Também foram instruídos que a qualquer momento durante a realização do estudo poderiam retirar-se do mesmo, sem nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição que apoiou este estudo.

6.4 POPULAÇÃO / AMOSTRA DO ESTUDO:

A amostra foi composta por pacientes pós-AVE, acometidos por um único episódio de AVE do tipo isquêmico ou hemorrágico, em estágio subagudo da doença (3 semanas e 24 semanas) (LEFAUCHEUR et al., 2014). Os pacientes foram recrutados por meio de anúncios em mídias sociais populares (rede social, jornais e rádios locais) e por encaminhamento de hospitais e clínicas-escola da região metropolitana de Recife-PE, Brasil.

6.5 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

6.5.1 Critérios de inclusão

Para inclusão no estudo foram elegíveis os pacientes com idade entre 30-75 anos; de ambos os sexos, diagnóstico de AVE isquêmico ou hemorrágico comprovado por meio de tomografia computadorizada ou ressonância magnética, ausência de déficits cognitivos (avaliado pelo MEEM - Mini Exame do Estado Mental, escore > 18 – (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975); com funções motoras parcialmente preservadas (avaliadas pela Escala Fugl-Meyer-membro superior (0-66), escore entre 10 e 62, devido a movimentos necessários a serem executados durante a intervenção) (MAKI, et al., 2006).

6.5.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que apresentaram os seguintes acometimentos: evidência clínica de lesões encefálicas múltiplas ou outras doenças neurológicas associadas; neuropatias periféricas, hanseníase, fibromialgia, artrite reumatoide; outras patologias do neurônio motor superior e inferior; doenças de pele que alterem a sensibilidade, histórico de doenças psiquiátricas incluindo abuso de drogas e álcool; deformidades traumato-ortopédicas instaladas em membros superiores. Não participaram da pesquisa aqueles que estivessem realizando algum tratamento em reabilitação durante a coleta (Fisioterapia e/ou Terapia Ocupacional). Além destes, devido a contra-indicação para aplicação da rTMS (ROSSI, S. et al., 2012), foram excluídos pacientes com implantes metálicos intracranianos; gravidez; uso de medicação que interferissem na excitabilidade cortical; histórico de crises convulsivas e/ou epilepsia. Ademais, foram excluídos os pacientes que, mediante exposição a corrente elétrica por TENS, não perceberam o estímulo elétrico na palma, dorso da mão e antebraço ventral.

6.5.3 Critérios para descontinuação o estudo

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

6.6 COLETA DE DADOS

6.6.1 Triagem

O primeiro contato com os voluntários foi realizado através do telefone, em qual uma triagem inicial foi realizada a respeito do número de episódios de AVE, tempo de lesão, participação em outros serviços de reabilitação, função motora e sensorial (Triagem I).

Os indivíduos que atenderam aos critérios de inclusão e não se enquadraram em nenhum tópico de exclusão, foram convidados para a triagem presencial (Triagem II) no Laboratório de Neurociência Aplicada-LANA do Departamento de Fisioterapia da UFPE. Nesta oportunidade, os pacientes foram avaliados com as escalas de Fugl-Meyer, Miniexame do Estado Mental (MEEM), e sensibilidade ao TENS. Ademais, todos os critérios de elegibilidade foram checados. Os voluntários que concordaram com os termos da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Em seguida os pacientes foram avaliados com a bateria de testes comportamentais sensoriais e motores, além das medidas fisiológicas (que serão descritos abaixo). Após as avaliações, os voluntários foram randomizados e alocados nos grupos da pesquisa.

6.6.2 Randomização e sigilo de alocação do ensaio clínico

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

- (i) rTMS/ESP sham- Neste grupo os pacientes foram submetidos a rTMS ativa associada com ESP sham.
- (ii) rTMS sham/ESP- Neste grupo os pacientes foram submetidos a rTMS sham associada com ESP ativa.
- (iii) rTMS/ESP- Neste grupo os pacientes foram submetidos a rTMS ativa associada com ESP ativa.
- (iv) controle (rTMS sham/ESP sham) - Neste grupo os pacientes foram submetidos a rTMS sham associada com ESP sham.

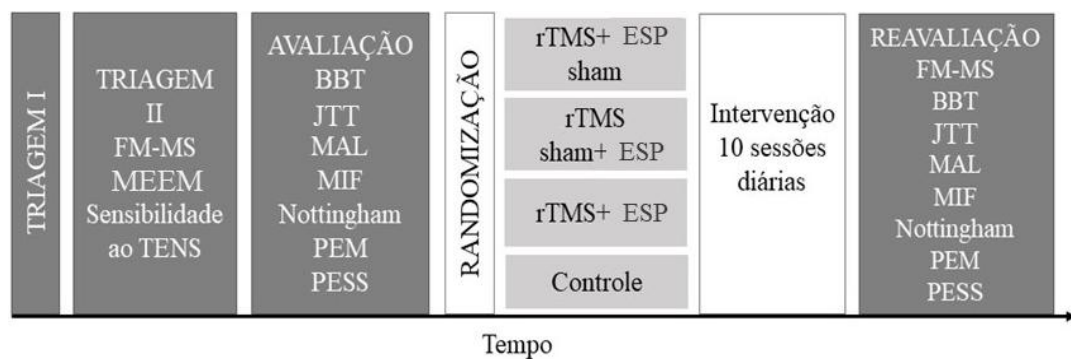
Para randomização, foi utilizada duas tabelas randômicas geradas pelo site www.randomization.com que determinou o grupo de alocação dos pacientes. Cada uma das tabelas representa diferentes estratos, nos quais os pacientes foram alocados de acordo com idade e tempo de AVE, em quais foram incluídos no estrato 1 pacientes com tempo de AVE entre 3 a 12 semanas entre 30 a 55 anos,; estrato 2: pacientes de 13 a 24 semanas de AVE de

56 a 75 anos; estrato 3: pacientes entre 13 a 24 semanas de AVE com idade entre 30 a 55 anos e estrato 4: tempo de AVE entre 3 a 12 semanas e idade entre 56 a 75 anos.

Os grupos experimentais foram codificados e a alocação foi transferida para envelopes opacos numerados aos pacientes selecionados para o estudo. Os envelopes foram encaminhados ao pesquisador 1, responsável pela aplicação da rTMS, em seguida, encaminhados ao pesquisador 2 (responsável pelo acompanhamento da ESP) ambos os pesquisadores não eram cegos para a alocação dos pacientes nos grupos, porém estes pesquisadores não fizeram parte da avaliação nem da estatística do trabalho. O avaliador, o paciente e o estatístico foram mantidos mascarados quanto ao grupo que o paciente pertencia.

Cada sessão teve duração de uma hora e vinte minutos, sendo que nos vinte minutos iniciais o sujeito foi submetido a rTMS de acordo com o grupo em que foi alocado seguido da terapia sensorial (60 minutos). Foram realizadas sessões diárias no período de duas semanas, totalizando 10 sessões. A Figura 6 esquematiza o desenho da pesquisa.

Figura 6. Desenho da pesquisa



Legenda: BBT: Box and Block Test; FM-MS: Fugl-Meyer Membro superior; JTT: Jebsen Hand Function Test; MAL: motor Activity Log; MEEM: Mini exame do estado mental; MIF: Medida de Independência Funcional; PEM: Potencial Evocado Motor; PESS: Potencial Evocado Somatossensorial; rTMS: estimulação magnética transcraniana repetitiva; TENS: Neuroestimulação Elétrica Transcutânea; ESP: Estimulação Somatossensorial Periférica.

6.7 VARIÁVEIS DO ESTUDO

6.7.1 Variável Independente

Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva e estimulação por Estimulação Somatossensorial Periférica.

6.7.2 Variáveis Dependentes

- Função motora do membro superior
- Função sensorial do membro superior
- Destreza manual
- Uso espontâneo do membro superior nas atividades cotidianas
- Independência Funcional
- Excitabilidade do córtex motor
- Excitabilidade do córtex somatossensorial

6.8 AVALIAÇÃO

Para caracterização da amostra, inicialmente foram coletados dados pessoais, clínicos e sócio demográficos através de uma ficha padronizada de avaliação clínica. Em seguida foram realizadas avaliações para as medidas de desfecho por meio de um examinador familiarizado com as escalas, porém cego para a alocação dos pacientes nos grupos. As avaliações clínicas e as medidas de excitabilidade cortical (Limiar Motor de Repouso, Potencial evocado Motor e Potencial Evocado Somatossensorial) foram realizadas antes do início das intervenções e imediatamente após o fim das sessões terapêuticas.

Os pacientes foram avaliados e reavaliados com os mesmos instrumentos e equipamentos e pelo mesmo pesquisador avaliador, que não realizou nenhuma intervenção, nem sabia para qual grupo o paciente foi direcionado.

6.8.1 Medidas de Desfecho

No presente estudo as avaliações clínicas foram divididas de acordo com a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde-CIF.

Como desfecho primário, o domínio Estrutura e Função corporais da CIF, foi avaliado pelas Escalas de Fugl-Meyer (sensorial e motor) e Avaliação Sensorial de Nottingham. Para desfecho secundário, considerou-se as avaliações dos domínios Atividade/Participação da CIF: Box and Block test (BBT), Jebsen Taylor Hand Function Test (JTT); a Medida de Independência Funcional (MIF); Motor Activity Log (MAL) – domínio Qualitativo (QL) e Quantitativo (QT).

O Potencial Evocado Motor (PEM) e Potencial Evocado Somatossensorial (PESS) foram as medidas neurofisiológicas utilizadas para avaliar, a excitabilidade em M1 e S1, respetivamente.

Os instrumentos selecionados para as avaliações dessas variáveis serão apresentados abaixo.

6.8.1.1 Medidas Clínicas

6.8.1.2 Desfechos Primários- Domínio de Estrutura e Função corporais da CIF

6.8.1.3 Escala de Avaliação de Fugl-Meyer

A Escala de Avaliação Fugl-Meyer do membro superior (FM-MS) foi utilizada como instrumento que mede a amplitude de movimento, coordenação, atividade reflexa, sensibilidade tátil e propriocepção das regiões do ombro, cotovelo, punho e mão. A escala pode ser dividida em dois domínios: motor e sensorial. A pontuação dos itens motores totaliza 66 pontos na extremidade superior. Para o aspecto sensorial, o escore total é 12. No FM-MS, uma escala ordinal de três pontos é aplicada a cada item, com o escore zero correspondente à função ausente, 1 (um) como função parcial e 2 (dois).) função normal (FUGL-MEYER et al., 1975) MAKI, et al., 2006). Para essa avaliação, a Mínima Diferença clinicamente importante (MDCI) mínima é de 10% do valor bruto, ou seja, 6,6 pontos no domínio motor e 1,2 pontos no domínio sensorial (GLADSTONE; DANELLS; BLACK, 2002). Durante a avaliação, os pacientes foram colocados em uma posição confortável e uma sequência de atividades foi solicitada. Apenas foi considerado para fins de pontuação, os escores do membro lesado (ANEXO C).

6.8.1.4 Avaliação Sensorial de Nottingham

Para a Avaliação Sensorial de Nottingham, os itens sensação tátil e estereognose foram pontuados entre zero (ausente), um (alterado), dois (normal) ou não testado. Para

avaliar a propriocepção contida no teste foram pontuados zero (ausente), um (execução do movimento na direção errada), dois (direção do movimento $> 10^\circ$), três (normal ou posição $< 10^\circ$) e não testável. Quanto à discriminação entre dois pontos: zero (ausente), um (> 3 mm nos dedos e > 8 mm na mão), dois (< 3 mm nos dedos e < 8 mm na mão). A pontuação total para o hemocorpo não afetado varia de 0 a 90 e para os afetados de 0 a 108 (LIMA et al., 2010) (ANEXO D).

6.8.2.1 Desfechos Secundários - Domínio de Atividade/Participação da CIF

6.8.2.2 Box and Block Test (BBT)

Para o BBT, 150 blocos de madeira de 2,5 cm foram dispostos em uma caixa de madeira com diversas orientações. O local de madeira possui uma divisória de 15,2 cm de altura, dividindo o espaço em dois. O paciente foi instruído a transportar o maior número possível de blocos de um espaço para outro em 60 segundos. A pontuação do sujeito é igual ao número desses blocos transportados em uma partição em um minuto. Quanto mais blocos transportados, dentro do tempo estabelecido, melhor a destreza manual do paciente. O sujeito poderia escolher qualquer bloco em qualquer posição com o único requisito de que as pontas dos dedos do sujeito atravessassem o plano vertical da partição. O teste foi realizado bilateralmente, para verificar se o paciente entendeu os comandos, contudo apenas o escore da mão parética foi considerado (KONTSON et al., 2017). A MDCI para esta avaliação é de 5,5 blocos (CHEN, et al., 2009). Os pacientes que não realizaram nenhum transporte de blocos no tempo determinado, não foram considerados para a análise dos resultados para esta avaliação.

6.8.2.3 Motor Activity Log

O teste Motor Activity Log (MAL) foi aplicado a partir de duas escalas ordinais, cada uma com seis pontos para a classificação das atividades: uma escala está relacionada à quantidade e a outra à qualidade do uso do membro superior. Na escala quantitativa, o escore varia de zero (não usa o membro superior) a cinco (usa o membro superior como antes do AVE). Na escala qualitativa, o escore também varia de zero (não é utilizado o membro superior para a atividade) a cinco (sua capacidade de usar o membro superior é tão boa quanto antes do AVE). Nesta seção qualitativa, a pontuação pode ter pontuações intermediárias, como 0,5 ou 1,5. No final, a pontuação total é obtida calculando a média de cada escala. Quanto maior a média, melhor a quantidade e a qualidade do uso do membro superior (PEREIRA et al., 2012). Nas duas escalas, o MCID para esta avaliação é de 1,0 pontos se o

membro parético não for dominante ou 1,1 pontos se o membro parético for dominante. A dominância foi auto-declarada pelo paciente (LANG et al., 2008) (ANEXO F).

6.8.2.4 Teste de Função Manual Jebsen (JTT)

O Jebsen Taylor Hand Function Test (JTT) consiste em seis tarefas: virar cartas e pequenos objetos comuns, simulação de alimentação, empilhar fichas, mover objetos grandes leves e pesados (FERREIRO, , 2010). Cada tarefa foi cronometrada e o paciente teve no máximo 120 segundos para executar cada tarefa. Os pacientes que não realizaram cada tarefa no tempo determinado, não foram considerados para a análise dos resultados para esta avaliação.

6.8.2.5 Medida de Independência Funcional

A Medida de Independência Funcional (MIF) foi utilizada para medir a independência funcional durante as atividades diárias através dos seguintes aspectos: cuidados pessoais (6 subitens), controle esfinteriano (2 subitens), mobilidade (3 subitens), locomoção (2 subitens), comunicação (2 subitens) e conhecimento social (3 subitens) (RIBERTO, et al., 2004).

Na pesquisa, o teste foi realizado por entrevista, na qual cada item foi pontuado de 1 a 7, de acordo com a necessidade de assistência do paciente. A partir da pontuação alcançada, torna-se possível classificar o nível de dependência: completa (18 a 45 pontos), independência moderada (46 a 99) e independência completa (100 a 126) (RIBERTO, et al., 2004). A MDCI para essa avaliação é de 22 pontos (BENINATO et al., 2006) (ANEXO E).

6.8.2.6 Medidas Neurofisiológicas

6.8.2.7 Excitabilidade do córtex motor primário

Potencial Evocado Motor - PEM

Inicialmente, uma bobina em forma de “8” conectada ao estimulador magnético (NeuroMS, Neurosoft, Rússia) foi posicionada em M1 de acordo com o sistema 10-20 de marcação de eletroencefalograma (EEG) e em seguida foi determinado o “ Hot Spot” - área do escalpo, em que o abalo do músculo primeiro interósseo dorsal (PID) da mão não parética, indicava a melhor região representativa do cortex motor primário. Em seguida, o Limiar Motor de Repouso (LMR) foi estabelecido através do software Motor Theshold Assessment Tool, versão 2.0. O LMR foi definido como a intensidade mínima do pulso magnético capaz de produzir uma amplitude de pico-a-pico do PEM de 50 μ V, captado por eletromiógrafo

(EMG) digital de dois canais (NeuroMep Micro, Neurosoft, Rússia). O LMR foi verificado apenas no hemisfério não lesionado.

Para determinação do PEM, a intensidade do estimulador magnético foi ajustada para 120% do LMR do hemisfério não lesado (GROPPA et al., 2012) e a bobina movida para M1 do hemisfério lesado (sistema 10-20). Em seguida, com o sujeito completamente relaxado, foram registradas as amplitudes do PEM do PID da mão parética produzidas por 20 estímulos magnéticos (FILIPOVIC; ROTHWELL; BHATIA, 2010). Os resultados das amplitudes dos pacientes que não manifestaram respostas passíveis de captação pelo software, não foram considerados na análise de dados para essa avaliação.

6.8.2.8 Potencial Evocado Somatossensorial - PESS

Através do estimulador elétrico (Neuro-MEP, Neurosoft), estímulos percutâneos (pulso quadrado, 0,2 ms, 2mA, 1000 pulsos no total, 3Hz, cátodo distal e ânodo proximal) foram aplicados no nervo mediano bilateralmente com o paciente deitado. O PESS foi registrado por eletrodos de superfície do EEG posicionados em FPz, CP3 e CP4 (sistema de marcação 10-20 do eletroencefalograma). Eletrodos de referência foram posicionados em no pescoço anterior, abaixo da proeminência do osso hioide (PA) e no pescoço posterior, acima vertebra C7 (PP). A impedância dos eletrodos foi mantida abaixo de 7 KOhms. O tempo de análise utilizada foi de 50ms com filtros de 25 e 3000 Hz. Foi utilizado o software NEUROMEP, teste de potenciais evocados somatossensorial de latência curta (versão 3.7.3.8) para captação e análise das ondas do PESS (CRUCCU et al., 2008). Para análise, foi feita promediação de 1000 respostas.

Os componentes examinados foram as amplitudes do PESS em μV dos componentes N20 e P23, considerados como componentes tálamo-corticais, sendo o N20 originado na radiação tálamo-cortical sômato-sensitiva e P23 originado em potenciais graduados pós-sinápticos, gerados no interior do córtex somatossensitivo primário. Para lesões cerebrais, a diminuição da amplitude N20/P23 é esperada. Os resultados das amplitudes dos pacientes que não manifestaram respostas passíveis de captação pelo software, não foram considerados na análise de dados para essa avaliação.

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

Tabela 2 – Desenho esquemático dispondo os diferentes desfechos, suas respectivas medidas de mensuração e a mínima diferença clinicamente importante.

Desfechos	Medidas de mensuração (Variáveis dependentes)	Desfecho Clínico	Unidade de medida (escore)	MDCI
Medidas Clínicas				
Primário				
Domínio Estrutura e Função Corporal da CIF (Função sensorial e Motora)	FM-MS (Domínio Motor)	Função motora do membro superior	(0-66)	6,6
	FM-MS (Domínio sensorial)	Função sensorial do membro superior	(0-12)	1,2
	Nottingham	Função Sensorial	0-108 parético	-
Secundário				
Domínio Atividade/ Participação da CIF	BBT	Destreza manual	-Maior número de blocos até 60 s.	5,5
	JTT	Função da mão requerida para atividades de vida diária	Menor tempo para tarefas até 120s	
	MAL	Uso espontâneo do membro superior	(0-5)	1,0 n.d 1,1 d
	MIF	Independência Funcional	(18-126)	22
Medidas Neurofisiológicas				
Excitabilidade cortical	PEM (amplitude)	Excitabilidade do cortex motor	-	-
	PESS (amplitude)	Excitabilidade do cortex somatossensorial	-	-

Legenda: FM-MS: Fugl-Meyer – Membro superior; BBT: Box and Blocks Test; JTT: Jebsen Hand Function Test; MAL: Motor Activity Log; MIF: Medida de Independencia Funcional; PEM: Potencial Evocado Motor; PESS: Potencial Evocado Somatossensorial; MDCI: Mínima Diferença Clinicamente Importante; n.d: não dominante; d: dominante.

6.9 PROCEDIMENTOS DA INTERVENÇÃO

6.9.1 Estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS)

Os pulsos de rTMS foram entregues através de um equipamento Magstim de pulsos bifásicos que partiram de uma bobina em formato de “8”. Para aplicação da rTMS, a bobina de estimulação foi posicionada com um suporte em um ângulo de 45 graus da linha média e apontada para a região cortical correspondente a representação de S1 (Figura 7).

A região estimulada foi S1, foi definida em 3 cm posterior ao C3/C4 do Sistema 10-20 do EEG, região posterior do giro pós central, (MEEHAN; LEGON; STAINES, 2008).

A rTMS foi administrada no hemisfério lesado com os seguintes parâmetros: 10Hz, 1500pulsos, 50 pulsos no trem, 30 trens, 30 segundos de intervalo entre os trens com intensidade de 120% do LMR do hemisfério não-lesado. Os parâmetros usados respeitaram os critérios de segurança estabelecidos na literatura (KEEL; SMITH; WASSERMANN, 2001). O tempo de estimulação ocorreu em média de 20 minutos. A medida de excitabilidade cortical, limiar visual do abalo muscular em repouso foi avaliado antes da intervenção diária, a fim do estabelecimento diário da intensidade da estimulação.

A estimulação fictícia (sham) foi aplicada de modo que fosse percebida pelo paciente como ativa. Assim, durante as sessões de rTMS sham foram aplicados os mesmos procedimentos das sessões de rTMS ativa, no entanto, a estimulação realizada com duas bobinas: uma bobina acoplada ao estimulador posicionada longe do escalpo do paciente, contudo não visível ao paciente para que o paciente perceba apenas o som característico da estimulação (que foi reproduzido através de uma caixa de som, com o som da estimulação que havia sido previamente gravado), e a outra bobina, desconectada do estimulador posicionada na cabeça do voluntário.

Após cada sessão de rTMS o paciente respondeu a um questionário de efeitos adversos (APENDICE B). Na Figura 7 pode ser vista a representação da aplicação da rTMS.

Figura 7– Cenário rTMS.



Fonte: Laboratório de Neurociencia Aplicada.

6.9.2 Estimulação Somatossensorial Periférica (ESP)

Imediatamente após a rTMS, os pacientes receberam Estimulação Somatossensorial Periférica que consistiu no conjunto das seguintes técnicas: Treino Sensorial Ativo, Terapia Espelho e o TENS (limiar sensitivo). Os participantes foram orientados a não realizar contração muscular ativa durante as ESP.

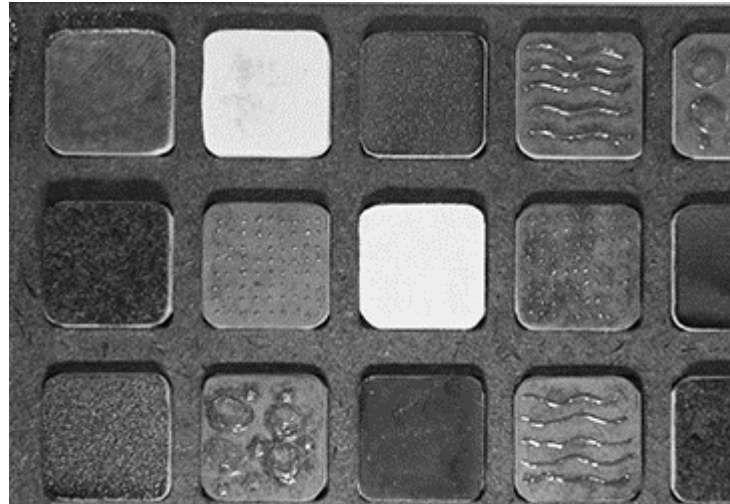
6.9.3 Treino Sensorial Ativo

O Protocolo comportamental de treino sensorial ativo foi adaptado de Carey, Macdonell, Matyas (2011). Utilizou-se quatro texturas e formatos diferentes de objetos. Inicialmente foi solicitado ao paciente, com os olhos abertos, a identificação de 4 características (palpáveis) de cada objeto (exemplo, tamanho, forma, temperatura, detalhes, comprimento de cada objeto.) com a mão não parética. Em seguida, foram encorajados a perceber as mesmas 4 características com a mão parética. A próxima etapa deste protocolo foi semelhante a etapa anterior, porém o paciente executou a manipulação com olhos fechados, primeiro com a mão não parética e depois com a parética

Ademais, o paciente realizou a discriminação de texturas, através de um jogo de memória tátil. Para esta atividade foram necessárias cinco pares de placas de MDF 10cm x 10cm contendo diversas texturas como algodão, plástico bolha, arroz, lixa de parede e barbante. Como em um jogo de memória tradicional, o paciente foi encorajado, com olhos fechados, a

encontrar os pares correspondentes em texturas. As peças foram dispostas de forma aleatória em cada sessão. A Figura 8 exemplifica o material utilizado.

Figura 8: Representação do jogo de memória sensorial



. Fonte: adaptado de Google imagens

Dentro deste protocolo exercícios de grafestesia foram executados. Com um lápis de ponta arredondada o terapeuta realizou simulações de formas geométricas, números e letras na pele da palma e dorso da mão, região ventral e dorsal do antebraço acometido. Enquanto a grafestesia foi executada o paciente foi colocado sentado confortavelmente, com os olhos vendados e com o membro parético na posição funcional em cima de uma mesa. Durante a atividade, foi solicitado que o paciente informasse a direção do desenho (para cima, para baixo, para a esquerda e para a direita) e a identificação do mesmo.

Em seguida, foram realizados exercícios de propriocepção. Nesta tarefa o paciente deveria repetir com o membro parético e olhos vendados, os movimentos que o terapeuta fazia com cada segmento e articulação do membro não parético. Foram realizados os seguintes movimentos: flexão e abdução horizontal de ombro a 90°, flexão e extensão de cotovelo, prono-supinação do antebraço e flexão e extensão do punho. Os movimentos foram aleatorizados em cada sessão, para que não ocorresse memorização dos mesmos.

Por fim, foram executadas tarefas de Estereognosia, em que diversos objetos como caneta, chave, relógio, controle remoto, peça de dominó, pente de cabelo, cartas de baralho e clips de papel foram colocados dentro de uma caixa de tato. Sem a ajuda da visão e apenas com a mão acometida, foi requisitado ao paciente que recolhesse os objetos que lhe foram solicitados. A ordem dos objetos foi aleatória em cada sessão, sorteada mediante aplicativo de sorteio.

Para o grupo sham foram executadas todas as atividades supracitadas, contudo apenas com o membro não parético.

Cada atividade do treinamento sensorial ativo foi executada apenas uma vez em cada sessão,. O protocolo admitiu pequenas adaptações (exemplo: variação de objetos, número de repetições de cada tarefa) de acordo com a necessidade de cada paciente, contudo sem comprometer a qualidade original. A Terapia durou entre 20 a 25 minutos diários.

6.9.3Terapia Espelho

O protocolo foi adaptado de Cho e Cha (2015). O paciente foi posicionado sentado confortavelmente em frente a uma mesa, com ambos os membros superiores a frente. O membro superior parético foi posicionado atrás do espelho e somente a mão não parética realizou as atividades. O paciente foi encorajado a acompanhar todos os exercícios através do espelho. O tempo foi cronometrado e o terapeuta ofereceu instruções iniciais sobre os procedimentos da terapia.

Para o protocolo da Terapia Espelho foi utilizado um espelho tamanho 50x50 cm, As tarefas solicitadas ao paciente. Foram movimentos de pronação, supinação, flexão e extensão de punhos, flexão e extensão dos dedos e flexão e extensão dos cotovelos do membro não afetado (CHO, CHA, 2015).

Para o grupo sham, os pacientes executaram os mesmos movimentos do protocolo ativo, porém sem o recurso do espelho.

As atividades foram executadas apenas uma vez, com intervalo de 1 minuto entre cada uma. O tempo total de aplicação da Terapia Espelho foi de 40 minutos. A Figura 9, representa a aplicação da Terapia Espelho associada ao TENS.

6.9.4 Neuroestimulação Elétrica Transcutânea – TENS

O TENS (marca e modelo Quark – Dualpex 961) foi aplicado na região do nervo mediano da mão parética, usando eletrodos autoadesivos. A estimulação do nervo sensorial periférico foi aplicada de acordo com o método descrito em estudos prévios (CONFORTO et al., 2007; IKUNO et al., 2012). Dois eletrodos auto-adesivos de superfície foram colocados no punho da mão parética para estimular o nervo mediano. O cátodo foi colocado 20 mm proximal ao ânodo. Os trens de estimulação elétrica foram entregues a 10 Hz; 500/500 ms; duração do pulso 1 ms). A intensidade do estímulo foi estabelecida no nível no qual os

pacientes relataram parestesia leve nos territórios do nervo mediano, mas sem dor e sem contração muscular visível. A duração da estimulação foi de 45 minutos.

A intensidade da estimulação permaneceu abaixo do limiar do motor e produziu apenas uma sensação de formigamento na área estimulada. A intensidade foi inicialmente aumentada acima do limiar do motor e posteriormente diminuída até a contração visual e palpável do músculo desaparecerem.

O paciente foi orientado a não realizar contração muscular ativa durante a aplicação do protocolo.

No grupo que recebeu a estimulação fictícia, o aparelho foi desligado após 60 segundos de estimulação, apenas para percepção inicial da estimulação.

O protocolo de aplicação do TENS ocorreu simultaneamente a execução da Terapia Espelho.

Figura 9 – Exemplo de um dos cenários da Estimulação Somatossensorial Periférica (Terapia espelho+TENS).



Fonte: a autora.

6 ANÁLISE DE DADOS

Análises descritivas foram realizadas para apresentar as características demográficas e clínicas dos dois grupos. A caracterização da amostra foi expressa em médias com desvio padrão. Para variáveis nominais, foram utilizados os testes qui-quadrado (gênero, tipo de AVE, tempo de AVE, hemiparesia, dominancia) , Kruskal Wallis (idade, MEEM; FM-MS, JTT, MAL, Nottingham e MIF) e ANOVA ONE-WAY (BBT). Todas as análises consideraram apenas o baseline das avaliações e informações pessoais, considerando *: $p \leq 0,05$.

Para as medidas clínicas de todos os domínios da CIF, foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon para as análises intragrupos e para análise intragrupo, Kruskal-Wallis seguido de Mann-Whitney. Para a MDCI das avaliações FM-MS (motor e sensorial), BBT, MAL e MIF foi utilizado o teste de qui quadrado, considerando *: $p \leq 0,05$.

Nas medidas neurofisiológicas, a amplitude do PEM foi normalizada, de forma que o valor do baseline foi dividido por ele mesmo, enquanto que o pós intervenção foi dividido pelo valor do baseline.

Para o PESS, na análise da simetria entre os hemisferios lesado e não lesado, foi realizado o teste de Wilcoxon para amplitude do baseline e pós intervenção. Assim como, utilizado o mesmo teste para análise intragrupo (base vs pós intervenção) do hemisferio lesado em ambas as medidas do PEM e PESS.

Foi utilizado o software Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versão 20®, para todas as análises estatísticas. Os dados foram representados como media e desvio padrão e adotado um nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$).

7 RESULTADOS

Os resultados da pesquisa estão apresentados em dois artigos originais.

Artigo Original 1 – Somatosensory repetitive magnetic transcranial stimulation associated with peripheral somatosensory stimulation on motor and sensory recovery after stroke

Este artigo (APÊNDICE C) será submetido a revista Neurorehabilitation and Neural Repair (qualis A1 da CAPES e fator de impacto:3,757) e sua formatação está de acordo com as normas exigidas pela revista.

Artigo Original 2 – Cortical excitability changes in the somatosensory and motor cortex induced by repetitive transcranial magnetic stimulation combined with peripheral somatosensory stimulation in patients after subacute stroke

Este artigo (APÊNDICE D) foi submetido à revista Journal Clinical of Neurophysiology (qualis A1 CAPES e fator de impacto: 3,675) e sua formatação está de acordo com as normas exigidas pela revista.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mediante os resultados apresentados pelo estudo 1, considerando que o grupo das terapias associadas apresentou melhores resultados quando comparado a cada terapia isoladamente, concluímos que a estimulação somatossensorial central e periférica deve ser proposta como terapias combinadas para reabilitação de pacientes com AVE. Os benefícios podem ser vistos nos domínios Estrutura / Função do Corpo e Atividade / Participação da CIF.

Em relação aos resultados apresentados no estudo 2, foi possível afirmar que a rTMS sobre S1 e ESP, isolados ou associados, alteram a excitabilidade cortical de S1 e diminuíram a assimetria inter-hemisférica de S1, mas apenas a combinação de terapias levou ao aumento da excitabilidade de M1.

Desta forma, fica evidente que a associação das técnicas cortical e periférica é melhor quando comparada as monoterapias e ainda, que estímulos nos componentes sensoriais podem levar a aumento da função motora, sensorial, aumentar a destreza manual, o uso espontâneo do membro superior parético em atividades diárias, a independência funcional, a excitabilidade cortical motora e sensorial de pacientes após-AVE.

Como sugestões, estudos futuros devem controlar a homogeneidade do grupo quanto à gravidade das deficiências motoras e sensoriais, pois nesse estudo os pacientes foram estratificados apenas com relação a idade e tempo de AVC. Esta estratificação foi limitada devido a dificuldade no número amostral. Outra limitação do nosso estudo foi a estimulação somatossensorial periférica simulada. De fato, o treinamento sensorial ativo realizado no membro superior não afetado pode ter modulado a excitabilidade S1 não afetada e confundido os resultados. Com relação aos desfechos de excitabilidade cortical, sugere-se que as variáveis relacionadas a fatores pessoais sejam melhor controladas.

REFERÊNCIAS

- ABEGUNDE, D. O. et al. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. **Lancet**, v. 370, n. 9603, p. 1929–1938, dez. 2007.
- ABO, M. et al. Randomized, multicenter, comparative study of NEURO versus CIMT in poststroke patients with upper limb hemiparesis: the NEURO-VERIFY Study. **International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society**, v. 9, n. 5, p. 607–612, jul. 2014.
- AUGURELLE, A.-S., et al., Importance of Cutaneous Feedback in Maintaining a Secure Grip During Manipulation of Hand-Held Objects. **Journal of Neurophysiology**, v. 89, n.2, p 665–671, 2003. doi:10.1152/jn.00249.2002
- AL-RAWI, M. A. W.; HAMDAN, F. B.; ABDUL-MUTTALIB, A. K. Somatosensory evoked potentials as a predictor for functional recovery of the upper limb in patients with stroke. **Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association**, v. 18, n. 4, p. 262–268, 2009.
- AMELI, M. et al. Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke. **Annals of neurology**, v. 66, n. 3, p. 298–309, set. 2009.
- ARMUTLU, K. et al. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on spasticity in multiple sclerosis patients: a pilot study. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 17, n. 2, p. 79–82, jun. 2003.
- BACKES, W. H. et al. Somatosensory cortex responses to median nerve stimulation: fMRI effects of current amplitude and selective attention. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 111, n. 10, p. 1738–1744, out. 2000.
- BARKER, A. T.; JALINOUS, R.; FREESTON, I. L. Non-Invasive Magnetic Stimulation of Human Motor Cortex. **The Lancet**, v. 325, n. 8437, p. 1106–1107, 1985.
- BARROS GALVAO, S. C. et al. Efficacy of coupling repetitive transcranial magnetic stimulation and physical therapy to reduce upper-limb spasticity in patients with stroke: a randomized controlled trial. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 95, n. 2, p. 222–229, fev. 2014.
- BENINATO, M. et al. Determination of the minimal clinically important difference in the FIM instrument in patients with stroke. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 87, n. 1, p. 32–39, jan. 2006.
- BLESNEAG, A. V et al. Low-frequency rTMS in patients with subacute ischemic stroke: clinical evaluation of short and long-term outcomes and neurophysiological assessment of cortical excitability. **Journal of medicine and life**, v. 8, n. 3, p. 378–387, 2015.

- BOLOGNINI, N.; RUSSO, C.; EDWARDS, D. J. The sensory side of post-stroke motor rehabilitation. **Restorative neurology and neuroscience**, v. 34, n. 4, p. 571–586, abr. 2016.
- BORICH, M. R. et al. Understanding the role of the primary somatosensory cortex: Opportunities for rehabilitation. **Neuropsychologia**, v. 79, n. Pt B, p. 246–255, dez. 2015.
- BOROS, K. et al. Premotor transcranial direct current stimulation (tDCS) affects primary motor excitability in humans. **European Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 5, p. 1292–1300, 2008.
- BRODIE, S. M. et al. 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation over the ipsilesional sensory cortex enhances motor learning after stroke. **Frontiers in human neuroscience**, v. 8, p. 143, 2014.
- CAHILL, L. S. et al. Changing practice in the assessment and treatment of somatosensory loss in stroke survivors: protocol for a knowledge translation study. **BMC health services research**, v. 18, n. 1, p. 34, jan. 2018.
- CALAUTTI, C. et al. The relationship between motor deficit and hemisphere activation balance after stroke: A 3T fMRI study. **NeuroImage**, v. 34, n. 1, p. 322–331, jan. 2007.
- CALAUTTI, C.; BARON, J.-C. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: a review. **Stroke**, v. 34, n. 6, p. 1553–1566, jun. 2003.
- CAMBIER, D. C. et al. Treating sensory impairments in the post-stroke upper limb with intermittent pneumatic compression. Results of a preliminary trial. **Clinical rehabilitation**, v. 17, n. 1, p. 14–20, fev. 2003.
- CAREY, L.; MACDONELL, R.; MATYAS, T. A. SENSE: Study of the Effectiveness of Neurorehabilitation on Sensation: a randomized controlled trial. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 25, n. 4, p. 304–313, maio 2011.
- CARLSSON, H.; GARD, G.; BROGARDH, C. Upper-limb sensory impairments after stroke: Self-reported experiences of daily life and rehabilitation. **Journal of rehabilitation medicine**, v. 50, n. 1, p. 45–51, jan. 2018.
- CATTANEO, L.; RIZZOLATTI, G. The mirror neuron system. **Archives of neurology**, v. 66, n. 5, p. 557–560, maio 2009.
- CHA H.G; KIM M.K. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on unilateral neglect of acute stroke patients: A randomised controlled trial. **Hong Kong Physiother J**. v.33, n.2, p.53-58, 2015. DOI: 10.1016/j.hkpj.2015.04.001
- CELNIK, P. et al. Somatosensory stimulation enhances the effects of training functional hand tasks in patients with chronic stroke. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 88, n. 11, p. 1369–1376, nov. 2007.
- CHEN H.M, CHEN C.C, HSUEH I.P, et al. Test-retest reproducibility and smallest real difference of 5 hand function tests in patients with stroke. **Neurorehabil Neural Repair**. v.23, n.5, p.435-40, 2009.

CHENG, M. Y., ASWENDT, M., & STEINBERG, G. K. Optogenetic Approaches to Target Specific Neural Circuits in Post-stroke Recovery. **Neurotherapeutics**. v.13, n.2, p. 325–340, 2015. DOI:10.1007/s13311-015-0411-5

CHENG, L., et al. Reorganization of Motor Execution Networks During Sub-Acute Phase After Stroke. **IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.** v.23,p. 713–723, 2015.

CHO, H.-S. CHA, H. Effect of mirror therapy with tDCS on functional recovery of the upper extremity of stroke patients. **J. Phys. Ther. Scie.** V. 27, n.4, p. 1045-1047, 2015.

CONFORTO, A. B. et al. Effects of somatosensory stimulation on motor function in chronic cortico-subcortical strokes. **Journal of neurology**, v. 254, n. 3, p. 333–339, mar. 2007.

CONFORTO, A. B. et al. Effects of somatosensory stimulation on motor function after subacute stroke. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 24, n. 3, p. 263–272, 2010.

CONFORTO, A. B.; KAELIN-LANG, A.; COHEN, L. G. Increase in hand muscle strength of stroke patients after somatosensory stimulation. **Annals of neurology**, v. 51, n. 1, p. 122–125, jan. 2002.

CONNELL, L. A.; TYSON, S. F. Measures of sensation in neurological conditions: a systematic review. **Clinical rehabilitation**, v. 26, n. 1, p. 68–80, jan. 2012.

CRAMER, S. C.; CRAFTON, K. R. Somatotopy and movement representation sites following cortical stroke. **Experimental brain research**, v. 168, n. 1–2, p. 25–32, jan. 2006.

CRAWFORD, L. K.; CATERINA, M. J. Functional Anatomy of the Sensory Nervous System: Updates From the Neuroscience Bench. **Toxicologic pathology**, v. 48, n. 1, p. 174–189, jan. 2020.

CRUCCU, G. et al. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 119, n. 8, p. 1705–1719, ago. 2008.

CUYPERS, K. et al. Long-term TENS treatment improves tactile sensitivity in MS patients. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 24, n. 5, p. 420–427, jun. 2010.

DEBANNE D, CAMPANAC E, BIALOWAS A, CARLIER E, ALCARAZ G. Axon physiology. **Physiol.** v.91, p.555–602, 2011.

DEL GRATTA, C. et al. Topographic organization of the human primary and secondary somatosensory areas: an fMRI study. **Neuroreport**, v. 11, n. 9, p. 2035–2043, jun. 2000.

DESANTANA, J. M. et al. Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation for treatment of hyperalgesia and pain. **Current rheumatology reports**, v. 10, n. 6, p. 492–499, dez. 2008.

DESOWSKA, A., & TURNER, D. L. (2019). Dynamics of brain connectivity after stroke. *Reviews in the Neurosciences*. v.30, n.6, p.605-623, 2019 DOI10.1515/revneuro-2018-0082.

DI PINO, G., et al., Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. **Nature Reviews Neurology**, v.10, n.10, p. 597–608, 2014. doi:10.1038/nrneurol.2014.162

DOHLE, C. et al. Mirror therapy promotes recovery from severe hemiparesis: a randomized controlled trial. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 23, n. 3, p. 209–217, 2009.

DU, J. et al. 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, n. 11, p. 1666–1672, nov. 2016.

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

DUBINSKY, R. M.; MIYASAKI, J. Assessment: efficacy of transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, v. 74, n. 2, p. 173–176, jan. 2010.

FERREIRO K.N, SANTOS R.L, CONFORTO A.B. Psychometric properties of the portuguese version of the Jebsen-Taylor test for adults with mild hemiparesis. **Rev Bras Fisioter**. V. 14, n.5, p. 377-82, 2010

FILIPOVIC, S. R.; ROTHWELL, J. C.; BHATIA, K. Slow (1 Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) induces a sustained change in cortical excitability in patients with Parkinson's disease. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 121, n. 7, p. 1129–1137, jul. 2010.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of psychiatric research**, v. 12, n. 3, p. 189–198, nov. 1975.

FRASER, C. et al. Driving plasticity in human adult motor cortex is associated with improved motor function after brain injury. **Neuron**, v. 34, n. 5, p. 831–840, maio 2002.

FREGNI, F.; PASCUAL-LEONE, A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. **Nature clinical practice. Neurology**, v. 3, n. 7, p. 383–393, jul. 2007.

FRIAS, I. et al. Interhemispheric connectivity of primary sensory cortex is associated with motor impairment after stroke. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 12601, ago. 2018.

FUGL-MEYER, A. R. et al. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. **Scandinavian journal of rehabilitation medicine**, v. 7, n. 1, p. 13–31, 1975.

GARRY, M. I.; LOFTUS, A.; SUMMERS, J. J. Mirror, mirror on the wall: viewing a mirror

reflection of unilateral hand movements facilitates ipsilateral M1 excitability. **Experimental brain research**, v. 163, n. 1, p. 118–122, maio 2005.

GLADSTONE, D. J.; DANELLS, C. J.; BLACK, S. E. The fugl-meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 16, n. 3, p. 232–240, set. 2002.

GRAEF, P. et al. Transcranial magnetic stimulation combined with upper-limb training for improving function after stroke: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the neurological sciences**, v. 369, p. 149–158, out. 2016.

GREFKES, C., et al. Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging. **Ann. Neurol.** v.63, p. 236–246, 2008.

GROPPA, S. et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 123, n. 5, p. 858–882, maio 2012.

GUZIK, A.; BUSHNELL, C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. **Continuum (Minneapolis, Minn.)**, v. 23, n. 1, Cerebrovascular Disease, p. 15–39, fev. 2017.

HARRIS, K. D., & MRSIC-FLOGel, T. D. Cortical connectivity and sensory coding. **Nature**, v. 503, n.7474, p. 51–58, 2013. doi:10.1038/nature12654

HEBERT, D. et al. Canadian stroke best practice recommendations: Stroke rehabilitation practice guidelines, update 2015. **International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society**, v. 11, n. 4, p. 459–484, 2016.

HOSOMI, K. et al. Daily Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Poststroke Upper Limb Paresis in the Subacute Period. **Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association**, v. 25, n. 7, p. 1655–1664, jul. 2016.

HSU, H.-Y. et al. Clinical application of computerized evaluation and re-education biofeedback prototype for sensorimotor control of the hand in stroke patients. **Journal of neuroengineering and rehabilitation**, v. 9, p. 26, maio 2012.

HUNTER S.M, CROME P: Hand function and stroke. **Rev Clin Gerontol**, v.12, p. 68-81, 2002.

HWANG P. SOHN M.K., KIM C.S. JEE S. Tibial somatosensory evoked potential can prognosticate for ambulatory function in subacute hemiplegic stroke. **Journal of Clinical Neuroscience**. v. 26, p. 122–125, 2016.

IKUNO, K. et al. Effects of peripheral sensory nerve stimulation plus task-oriented training on upper extremity function in patients with subacute stroke: a pilot randomized crossover trial. **Clinical rehabilitation**, v. 26, n. 11, p. 999–1009, nov. 2012.

JANG, S.H., Prediction of motor outcome for hemiparetic stroke patients using diffusion tensor imaging: A review. **NeuroRehabil.** v.27, p. 367–372, 2010.

- JANG S.H. Recovery mechanisms of somatosensory function in stroke patients: implications of brain imaging studies. **Neurosci Bull.** v. 29, n.3, p. 366–372, 2013.
- JOHANSSON, R. S.; FLANAGAN, J. R. Coding and use of tactile signals from the fingertips in object manipulation tasks. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 10, n. 5, p. 345–359, maio 2009.
- JOHANSSON R..S, VALLBO AB. Tactile sensory coding in the glabrous skin of the human hand. **Trends Neurosci.** v.6, p. 27–32, 1983. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(83\)90011-5](https://doi.org/10.1016/0166-2236(83)90011-5).
- JONES, T. A. Motor compensation and its effects on neural reorganization after stroke. **Nature Reviews Neuroscience.** v. 18, n.5, p. 267–280, 2017. DOI:10.1038/nrn.2017.26
- KAKUDA, W. et al. Combination Protocol of Low-Frequency rTMS and Intensive Occupational Therapy for Post-stroke Upper Limb Hemiparesis: a 6-year Experience of More Than 1700 Japanese Patients. **Translational stroke research**, v. 7, n. 3, p. 172–179, jun. 2016.
- KAMPE, K. K.; JONES, R. A.; AUER, D. P. Frequency dependence of the functional MRI response after electrical median nerve stimulation. **Human brain mapping**, v. 9, n. 2, p. 106–114, fev. 2000.
- KEEL, J. C.; SMITH, M. J.; WASSERMANN, E. M. A safety screening questionnaire for transcranial magnetic stimulation. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology** Netherlands, abr. 2001.
- KESSNER, S. S.; BINGEL, U.; THOMALLA, G. Somatosensory deficits after stroke: a scoping review. **Topics in stroke rehabilitation**, v. 23, n. 2, p. 136–146, abr. 2016.
- KHEDR, E. M. et al. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke. **European journal of neurology**, v. 16, n. 12, p. 1323–1330, dez. 2009.
- KIM, C. et al. Comparison of the Effects of 1 Hz and 20 Hz rTMS on Motor Recovery in Subacute Stroke Patients. **Annals of rehabilitation medicine**, v. 38, n. 5, p. 585–591, out. 2014.
- KIM, S. B., et al. Effect of Combined Therapy of Robot and Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Hemispatial Neglect in Stroke Patients. **Annals of Rehabilitation Medicine.** v.42, n.6, p. 788–797, 2018. DOI:10.5535/arm.2018.42.6.788
- KITZMULLER, G.; HAGGSTROM, T.; ASPLUND, K. Living an unfamiliar body: the significance of the long-term influence of bodily changes on the perception of self after stroke. **Medicine, health care, and philosophy**, v. 16, n. 1, p. 19–29, fev. 2013.
- KLAIPUT, A.; KITISOMPRAYOONKUL, W. Increased pinch strength in acute and subacute stroke patients after simultaneous median and ulnar sensory stimulation. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 23, n. 4, p. 351–356, maio 2009.

KONTSON, K. et al. Targeted box and blocks test: Normative data and comparison to standard tests. **PloS one**, v. 12, n. 5, p. e0177965, 2017.

KOOP, L. K.; TADI, P. **Neuroanatomy, Sensory Nerves**. In: Treasure Island (FL): [s.n.].

KOH SH, PARK H.H. Neurogenesis in Stroke Recovery. **Transl. Stroke Res.** v. 8, p.3–13, 2017.

KOYAMA, S. et al. NMES with rTMS for moderate to severe dysfunction after stroke. **NeuroRehabilitation**, v. 35, n. 3, p. 363–368, 2014.

KWAKKEL, G.; KOLLEN, B.; LINDEMAN, E. Understanding the pattern of functional recovery after stroke: facts and theories. **Restorative neurology and neuroscience**, v. 22, n. 3–5, p. 281–299, 2004.

KWON, T. G. et al. Effective method of combining rTMS and motor training in stroke patients. **Restorative neurology and neuroscience**, v. 32, n. 2, p. 223–232, 2014.

LANG, C. E. et al. Estimating minimal clinically important differences of upper-extremity measures early after stroke. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 89, n. 9, p. 1693–1700, set. 2008.

LAUFER, Y.; ELBOIM-GABYZON, M. Does sensory transcutaneous electrical stimulation enhance motor recovery following a stroke? A systematic review. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 25, n. 9, p. 799–809, 2011.

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

LEHMAN, L. F.; ORSINI, M. B.; NICHOLL, A. R. The development and adaptation of the Semmes-Weinstein monofilaments in Brazil. **Journal of hand therapy : official journal of the American Society of Hand Therapists**, v. 6, n. 4, p. 290–297, 1993.

LEODORI G et al., The third-stimulus temporal discrimination threshold: focusing on the temporal processing of sensory input within primary somatosensory cortex. **J Neurophysiol.** v. 118, n.4, p. 2311-2317, 2017. DOI: 10.1152/jn.00947.2016.

LIAO, W.-W. et al. Not all brain regions are created equal for improving bimanual coordination in individuals with chronic stroke. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 130, n. 8, p. 1218–1230, ago. 2019.

LIMA, D. H. F. et al. Brazilian version of the Nottingham Sensory Assessment: validity, agreement and reliability. **Revista brasileira de fisioterapia**, v. 14, n. 2, p. 166–174, 2010.

LINDENBERG,R.,ZHU,L.L.,RUBER,T.,SCHLAUG,G. Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging. **Hum.Brain Mapp.** v.33, p. 1040–1051, 2012.

LIU, H., et al. Contrasting Evolutionary Patterns of Functional Connectivity in Sensorimotor and Cognitive Regions after Stroke. **Front. Behav. Neurosci.** v. 10, n.72. 2016.

LUCCAS, F. J. et al. [Neurophysiological evaluation using multimodal sensory evoked potentials in patients in coma: general aspects]. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 48, n. 3, p. 320–328, set. 1990.

LUDEMANN-PODUBECKA, J. et al. The Effectiveness of 1 Hz rTMS Over the Primary Motor Area of the Unaffected Hemisphere to Improve Hand Function After Stroke Depends on Hemispheric Dominance. **Brain stimulation**, v. 8, n. 4, p. 823–830, 2015.

LUDEMANN-PODUBECKA, J.; BOSL, K.; NOWAK, D. A. Inhibition of the contralesional dorsal premotor cortex improves motor function of the affected hand following stroke. **European journal of neurology**, v. 23, n. 4, p. 823–830, abr. 2016.

MALLY, J.; DINYA, E. Recovery of motor disability and spasticity in post-stroke after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). **Brain research bulletin**, v. 76, n. 4, p. 388–395, jul. 2008.

MAKI T, QUAGLIATO E.M.A.B, CACHO E.W.A. Estudo de confiabilidade da aplicação da escala de Fugl-Meyer no brasil. **Rev. bras. fisioter.** v. 10, n. 2, p. 177-183, 2006

MANZANO, G. M. et al. [Evoked potentials by median nerve stimulation: comparison of central conduction time defined by different measure points]. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 52, n. 1, p. 20–23, mar. 1994.

MATSUURA, A. et al. Magnetic stimulation and movement-related cortical activity for acute stroke with hemiparesis. **European journal of neurology**, v. 22, n. 12, p. 1526–1532, dez. 2015.

MATTHYS, K. et al. Mirror-induced visual illusion of hand movements: a functional magnetic resonance imaging study. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 90, n. 4, p. 675–681, abr. 2009.

MATYAS, F. et al. Motor control by sensory cortex. **Science**. v. 330, n. 6008, p. 1240–1243, nov. 2010.

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

MCGLONE, F.; REILLY, D. The cutaneous sensory system. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 34, n. 2, p. 148–159, fev. 2010.

MEEHAN, S. K. et al. Interhemispheric enhancement of somatosensory cortical excitability through contralateral repetitive transcranial magnetic stimulation. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 122, n. 8,

p. 1637–1644, ago. 2011.

MEEHAN, S. K.; LEGON, W.; STAINES, W. R. Paired-pulse transcranial magnetic stimulation of primary somatosensory cortex differentially modulates perception and sensorimotor transformations. **Neuroscience**, v. 157, n. 2, p. 424–431, nov. 2008.

MEYER, S. et al. Somatosensory Impairments in the Upper Limb Poststroke: Distribution and Association With Motor Function and Visuospatial Neglect. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 30, n. 8, p. 731–742, set. 2016.

MORISHITA, T. et al. Pain reduction associated with improved functional interhemispheric balance following transcranial direct current stimulation for post-stroke central pain: A case study. **Journal of the neurological sciences**. 2015.

MOTAMED VAZIRI, P. et al. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to improve motor function and grip force of upper limbs of patients with hemiplegia. **Iranian Red Crescent medical journal**, v. 16, n. 8, p. e13579, 2014.

MURASE, N. et al. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. **Annals of neurology**, v. 55, n. 3, p. 400–409, 2004.

NEVA J.L. et al., The effects of five sessions of continuous theta burst stimulation over contralesional sensorimotor cortex paired with paretic skilled motor practice in people with chronic stroke. **Restor Neurol Neurosci**. v.37, n.3, p. 273-290, 2019. DOI: 10.3233/RNN-190916.

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

NOH, J. S. et al. Effects and safety of combined rTMS and action observation for recovery of function in the upper extremities in stroke patients: A randomized controlled trial. **Restorative neurology and neuroscience**, v. 37, n. 3, p. 219–230, 2019.

NOWAK, D. A. et al. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralesional primary motor cortex on movement kinematics and neural activity in subcortical stroke. **Archives of neurology**, v. 65, n. 6, p. 741–747, jun. 2008.

NOWAK, D. A. et al. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 23, n. 7, p. 641–656, set. 2009.

PARK, C.H. et al. Longitudinal changes of resting-state functional connectivity during motor recovery after stroke. **Stroke**. v.42, p. 1357–1362, 2011.

PASLUOSTA, C.; KIELE, P.; STIEGLITZ, T. Paradigms for restoration of somatosensory feedback via stimulation of the peripheral nervous system. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 129, n. 4, p. 851–862, abr. 2018.

PEINEMANN, A. et al. Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses

of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 115, n. 7, p. 1519–1526, jul. 2004.

PEREIRA, N. D. et al. Motor Activity Log-Brazil: reliability and relationships with motor impairments in individuals with chronic stroke. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 70, n. 3, p. 196–201, mar. 2012.

PEREIRA A.F, SILVA A.M, REIS L.M *et al.*, Terapia Espelho na Reabilitação do Membro Superior Parético – Relato de Caso. **Rev Neurocienc.** V. 21, n.4, p. 587-592, 2013.

PEREZ, M. A.; COHEN, L. G. Interhemispheric inhibition between primary motor cortices: what have we learned? **The Journal of physiology**, v. 587, n. Pt 4, p. 725–726, fev. 2009.

POMEROY, V. M. et al. Electrostimulation for promoting recovery of movement or functional ability after stroke. **The Cochrane database of systematic reviews**, n. 2, p. CD003241, abr. 2006.

PONTES-NETO, O. M. et al. Stroke awareness in Brazil: alarming results in a community-based study. **Stroke**, v. 39, n. 2, p. 292–296, fev. 2008.

PUMPA, L. U.; CAHILL, L. S.; CAREY, L. M. Somatosensory assessment and treatment after stroke: An evidence-practice gap. **Australian occupational therapy journal**, v. 62, n. 2, p. 93–104, abr. 2015.

RAGERT, P. et al. Sustained increase of somatosensory cortex excitability by 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation studied by paired median nerve stimulation in humans. **Neuroscience letters**, v. 356, n. 2, p. 91–94, fev. 2004.

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

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

REHME, A.K. et al. Dynamic causal modeling of cortical activity from the acute to the chronic stage after stroke. **Neuroimage**. v. 55, p. 1147–1158, 2011.

RIBERTO M, MIYAZAKI M.H, JUCÁ S.S.H, et al., Validação da Versão Brasileira da Medida de Independência Funcional. **Acta Fisiat.** V.11, n. 2, p. 72-76, 2004.

RIDDING, M.C., Ziemann, U. Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. **J.Physiol.** v.588, p. 2291–2304, 2010

ROSE, D. K. et al. Does inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation augment functional task practice to improve arm recovery in chronic stroke? **Stroke research and treatment**, v. 2014, p. 305236, 2014.

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

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

ROSSINI, P.M., et al., .Neuro imaging experimental studies on brain plasticity in recovery from stroke. **Eur.Medicophys.** v.43, p. 241–254, 2007.

ROSAMOND W, et al: Heart disease and stroke statistics–2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. **Circulation**, v. 117, p.125–146, 2008
SADOWSKI, B. Plasticity of the cortical motor system. **Journal of Human Kinetics**, v. 20, n. 1, p. 5–22, 2008.

SASAKI, N. et al. Comparison of the effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke. **Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association**, v. 22, n. 4, p. 413–418, maio 2013.

SASAKI, N.; KAKUDA, W.; ABO, M. Bilateral high- and low-frequency rTMS in acute stroke patients with hemiparesis: a comparative study with unilateral high-frequency rTMS. **Brain injury**, v. 28, n. 13–14, p. 1682–1686, 2014.

SCHABRUN, S. M.; HILLIER, S. Evidence for the retraining of sensation after stroke: a systematic review. **Clinical rehabilitation**, v. 23, n. 1, p. 27–39, jan. 2009.

SCHAECHTER, J. D. et al. Structural and functional plasticity in the somatosensory cortex of chronic stroke patients. **Brain : a journal of neurology**, v. 129, n. Pt 10, p. 2722–2733, out. 2006.

SILASI, G., & MURPHY, T. H. Stroke and the Connectome: How Connectivity Guides Therapeutic Intervention. **Neuron**. v.83, n.6, p. 1354–1368, 2014
DOI:10.1016/j.neuron.2014.08.052

SIMONS, D. J.; LAND, P. W. Early experience of tactile stimulation influences organization of somatic sensory cortex. **Nature**, v. 326, n. 6114, p. 694–697, abr. 1987.

SPIEGEL, J. et al. Functional MRI of human primary somatosensory and motor cortex during median nerve stimulation. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 110, n. 1, p. 47–52, jan. 1999.

SILVA, S. M., et al. Evaluation of post-stroke functionality based on the International Classification of Functioning, Disability, and Health: a proposal for use of assessment tools. **Journal of Physical Therapy Science**. v. 27, n.6, p. 1665–1670, 2015.
DOI:10.1589/jpts.27.1665

STAHNISCH, F. W.; NITSCH, R. **Santiago Ramon y Cajal's concept of neuronal plasticity: the ambiguity lives on.** *Trends in Neurosciences* Springer, , nov. 2002.

SUNG, W.-H. et al. Efficacy of coupling inhibitory and facilitatory repetitive transcranial magnetic stimulation to enhance motor recovery in hemiplegic stroke patients. **Stroke**, v. 44, n. 5, p. 1375–1382, maio 2013.

TASHIRO, S. et al. Neuromuscular electrical stimulation-enhanced rehabilitation is associated with not only motor but also somatosensory cortical plasticity in chronic stroke patients: an interventional study. **Therapeutic advances in chronic disease**, v. 10, p. 2040622319889259, 2019.

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

TOBIN, M. K. et al. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: what is known and where we go from here. **Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 34, n. 10, p. 1573–1584, out. 2014.

TOSUN, A., *et al.*, Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and neuromuscular electrical stimulation on upper extremity motor recovery in the early period after stroke: a preliminary study. **Topics in Stroke Rehabilitation**, 24(5), 361–367. (2017). doi:10.1080/10749357.2017.1305644

TRETRILUXANA, J. et al. Improvement in Paretic Arm Reach-to-Grasp following Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Depends on Object Size: A Pilot Study. **Stroke research and treatment**, v. 2015, p. 498169, 2015.

TRUDGEN, A.; CIRILLO, J.; BYBLOW, W. D. Somatosensory and transcranial direct current stimulation effects on manual dexterity and motor cortex function: A metaplasticity study. **Brain stimulation**, v. 12, n. 4, p. 938–947, jul. 2019.

TYSON, S. F. et al. Sensory loss in hospital-admitted people with stroke: characteristics, associated factors, and relationship with function. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 22, n. 2, p. 166–172, 2008.

TZVETANOV, P.; ROUSSEFF, R. T.; ATANASSOVA, P. Prognostic value of median and tibial somatosensory evoked potentials in acute stroke. **Neuroscience letters**, v. 380, n. 1–2, p. 99–104, maio 2005.

UMEDA T, TADASHI N, NISHIMURA Y. The somatosensory cortex receives information about motor output. **Sci. Adv.** v.5, p. 1-14, 2019.

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

VAN DER LOOS, H.; WOOLSEY, T. A. Somatosensory cortex: structural alterations following early injury to sense organs. **Science (New York, N.Y.)**, v. 179, n. 4071, p. 395–398, jan. 1973.

VIDONI E. D. et al. Role of the primary somatosensory cortex in motor learning: An rTMS study. *Neurobiol Learn Mem.* v.93, n.4, p.532-9, 2010. DOI: 10.1016/j.nlm.2010.01.011

VOLZ, L. J. et al. Shaping Early Reorganization of Neural Networks Promotes Motor Function after Stroke. **Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)**, v. 26, n. 6, p. 2882–2894, jun. 2016.

VONGVAIVANICHAKUL, P. et al. Reach-to-grasp training in individuals with chronic stroke augmented by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. **Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet**, v. 97 Suppl 7, p. S45-9, jul. 2014.

WANG, L., et al. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. **Brain.** v. 133, p. 1224–1238, 2010.

WANG, C.-P. et al. Differential effect of conditioning sequences in coupling inhibitory/facilitatory repetitive transcranial magnetic stimulation for poststroke motor recovery. **CNS neuroscience & therapeutics**, v. 20, n. 4, p. 355–363, abr. 2014.

WARD, N. S. et al. Longitudinal changes in cerebral response to proprioceptive input in individual patients after stroke: an fMRI study. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 20, n. 3, p. 398–405, set. 2006.

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

WESTLAKE, K.P. et al.. Resting state alpha-band functional connectivity and recovery after stroke. **Exp. Neurol.** v.237, p.160–169, 2012.

WINSTEIN, C. J. et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 47, n. 6, p. e98–e169, jun. 2016.

World Health Organization. The WHO stepwise approach to stroke surveillance. Overview and Manual (version2.0): Non communicable Diseases and Mental Health. (atualizado em: 01/2006 mes/ ano; acessado em 24/05. Disponivel em: http://www.who.int/ncd_surveillance/en/steps_stroke_manual_v1.2.pdf 2.

World Health Organization. The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Geneva: WHO; 2001.

WU, C. W.; SEO, H.-J.; COHEN, L. G. Influence of electric somatosensory stimulation on paretic-hand function in chronic stroke. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 87, n. 3, p. 351–357, mar. 2006.

WU X, LUO X, ZHU Q, ZHANG J, LIU Y, LUO H, CHENG Y, XIE Z. The Roles of Thrombospondins in Hemorrhagic Stroke. **Biomed Res Int.** v. 84, p. 31-84, 2017

DOI: 10.1155/2017/8403184

WU, J., et al. Connectivity measures are robust biomarkers of cortical function and plasticity after stroke. **Brain** v.138, p. 2359–2369, 2015.

YILMAZER C, et al. Effectiveness of somatosensory interventions on somatosensory, motor and functional outcomes in the upper limb post-stroke: A systematic review and meta-analysis. **NeuroRehabilitation**. v. 44, p. 459–477, 2019. DOI:10.3233/NRE-192687

ZAPALLOW CM, et al., Continuous theta-burst stimulation over the primary somatosensory cortex modulates interhemispheric inhibition. **Neuroreport**. v.24, n.7, p.394–398, 2013. DOI:10.1097/WNR.0b013e32836131ca

ZHANG R.G. et al. Treatment of Unilateral Neglect using Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) and Sensory Cueing (SC) in Stroke Patients. **Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.**, v.48, n.2, p.309-313, 2017.

ZHENG, C.-J.; LIAO, W.-J.; XIA, W.-G. Effect of combined low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and virtual reality training on upper limb function in subacute stroke: a double-blind randomized controlled trial. **Journal of Huazhong University of Science and Technology.**, v. 35, n. 2, p. 248–254, abr. 2015.

ZENG W, GUO Y, WU G, *et al* Mirror Therapy For Motor Function Of The Upper Extremity In Patients With Stroke: A Meta-Analysis. **J Rehabil Med**. v. 50, p. 8–15, 2018.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa “EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA ASSOCIADA A TERAPIA SENSORIAL DO MEMBRO SUPERIOR PARÉTICO DE PACIENTES PÓS ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO: ANÁLISE CLÍNICA E NEUROFISIOLÓGICA.”, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Aristela de Freitas Zanova, endereço residencial: Rua Jordão De Oliveira, 578, Aracaju-Sergipe (CEP: 49037330) – SE. Endereço profissional: Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Departamento de Fisioterapia. Av. Prof. Moraes Rego, 1235 – Cidade Universitária. Recife/PE- Brasil CEP: 50670-901. Telefone profissional: (81) 2126-7579. Telefone celular: (79) 9 91215051 e e-mail pessoal: arisz_to@yahoo.com.br. O projeto está sob a orientação da professora Kátia Karina do Monte-Silva, Telefone profissional: (81) 2126-757 e e-mail: monte.silvakk@gmail.com.

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

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

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

➤ O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa com o objetivo de analisar os efeitos da combinação de duas técnicas sendo elas a estimulação magnética transcraniana e a estimulação somatossensorial periférica. Serão realizadas 10 sessões (diárias, totalizando 2 semanas). O senhor(a) será avaliado(a) em dois momentos: (i) antes da primeira sessão de intervenção; (ii) após a 10ª sessão de intervenção. Durante as 10 sessões os pacientes com AVE serão divididos em quatro grupos. A diferença entre os grupos está na se o paciente receberá ou não a rTMS ativa ou falsa e a estimulação periférica (ativa ou falsa) É importante esclarecer que, para garantir a neutralidade durante a execução do projeto, não será permitido que o senhor(a) e o(a) avaliador tenham o conhecimento sobre qual grupo o senhor(a) pertence.

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

se lesado e mediante comprovação de nexo-causal, haverá indenização ou ressarcimento de despesas e danos.

➤ **BENEFÍCIOS:** a pesquisa fornecerá avaliação e tratamento (com a utilização de equipamentos diferenciados e terapeuta ocupacional pós-graduanda) gratuitos durante o período da intervenção. Dentre os principais benefícios oferecidos pelo estudo estão as dez sessões de treinamento sensorial, caso o senhor seja incluído no grupo ativo. O treinamento sensorial já possui evidências na recuperação sensório-motora de pacientes com AVE, no entanto, devido ao seu alto custo aquisição apenas é encontrado em grandes centros de reabilitação. Além disso, as informações geradas no estudo serão úteis ao paciente para acompanhamento médico, terapêutico ocupacional e fisioterapêutico, como por exemplo, sensibilidade, função motora e independência nas atividades de vida diárias. O(a) senhor(a) e seus familiares também poderão esclarecer suas dúvidas sobre a doença e receber orientações sobre os cuidados básicos após AVE, exercícios para evitar a instalação de contraturas musculares e deformidades articulares.

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

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

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

(assinatura do pesquisador)

Consentimento da participação da pessoa como voluntário (a)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com a pesquisadora responsável, concordo em participar do estudo “EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA ASSOCIADA A TERAPIA SENSORIAL DO MEMBRO SUPERIOR PARÉTICO DE PACIENTES PÓS ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO: ANÁLISE CLÍNICA E NEUROFISIOLOGICA.” como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pela pesquisadora sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa

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

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO DE EFEITOS ADVERSOS.

Questionário sobre efeitos adversos da aplicação da EMTr:

PACIENTE: _____ SESSÃO: _____

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

Adaptado de Brunoni *et al.*, 2011

APÊNDICE C – ARTIGO ORIGINAL 1

Somatosensory repetitive magnetic transcranial stimulation associated with peripheral somatosensory stimulation on motor and sensory recovery after stroke

Aristela de Freitas Zanona¹; Andressa Claudia Romeiro da Silva¹; Adriana Baltar do Rego Maciel¹; Livia Shirahige Gomes do Nascimento¹; Amanda Bezerra da Silva¹; Katia Monte-Silva¹

1 Applied Neuroscience Laboratory (LANA) at Universidade Federal de Pernambuco.

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

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

ABSTRACT

Background. Peripheral somatosensory stimulation (PPS) and somatosensory repetitive magnetic stimulation (rTMS) have been applied as approaches to reduce sensory and motor impairment by increasing excitability of primary somatosensory cortex (S1). We conducted a randomized clinical trial to investigate whether rTMS over S1 and PSS, both as monotherapy, would promote upper limb recovery in subacute stroke patients based on the International Classification of Functioning, Disability, and Health (ICF) domains and whether the combination of these therapies would have greater improvements. **Methods.** Forty patients were randomized into 4 groups: rTMS/ sham PSS (n=10), sham rTMS/PSS (n=10), rTMS/PSS (n=10) and control group (sham rTMS sham/sham PSS; n=10). Patients underwent 10 daily sessions of sham or active rTMS on S1 (10Hz, 1500 pulses, 120% of resting motor threshold, 20min) followed by sham or active PSS (active sensory training, mirror therapy and peripheral nerve sensory electrical stimulation). Assessments included Fugl-Meyer assessment (FMA-sensory and motor), Nottingham Sensory Assessment (NSA) as primary outcome measures at the Body Structure/Function domain of ICF, and Box and Block Test (BBT), Motor Activity Long test (MAL), Jebsen-Taylor Test (JTT), and Functional Independence Measure (FIM) as secondary outcome measures at the Activity/Participation domain of ICF. **Result.** There were significant improvements in sensory impairment for all groups when compared to control. Motor function improved only for the groups that received active rTMS. In particular, greater improvements were observed in patients receiving combined rTMS and PSS. **Conclusion.** PSS combined with rTMS is superior to each therapy as monotherapy in reducing upper limb impairments and activity limitation in subacute stroke patients.

Introduction

Upper limb (UL) motor disability is a common problem in the most of stroke survivors and has substantial impact on rehabilitation costs (SCHWARZ, et al., 2019; BENJAMIN, et al., 2018; FEIGIN, et al., 2014). As a result, researchers have spent considerable time and money establishing UL therapies (POLLOCK et al., 2014, HATEM et al., 2016). Present in more than half of stroke patients (CARLSSON, et al. 2018; CONNELL, et al, 2008), impairment in somatosensory structures and function may be a major contributor to motor disability associated with injury or neurological disorders (UMEDA, et al, 2019; BORICH et al., 2015). However, sensory rehabilitation protocols are often overlooked in rehabilitation centers (CARLSSON, et al., 2018; BRODIE, et al., 2014).

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) over the primary motor cortex (M1) seems to be a safe, alternative and effective tool to promote UL functional recovery in stroke (DIONÍSIO, et al., 2017). However, the benefits of the application of rTMS over the primary somatosensory cortex (S1) remains unclear. In previous studies in healthy subjects, S1 stimulation by 5Hz-rTMS produced a sustained increase of somatosensory cortex excitability (RAGERT, et al., 2004), a selective reorganization of cortical finger areas in SI, and tactile discrimination improvement (PLEGER et al., 2004). By contrast, 1Hz-rTMS over S1 disrupted cutaneous somatosensation in the UL and decreased motor skill acquisition (VIDONE et al., 2010). These findings reveal S1 as alternative target for rTMS in stroke rehabilitation. Indeed, a previous study in chronic stroke patients showed that 5Hz rTMS over S1 when paired with motor practice enhances motor learning (BRODIE, et al., 2014). Similarly, peripheral somatosensory stimulation (PSS) (e.g. peripheral nerve stimulation, mirror therapy, thermal stimulation, active sensory training) has been demonstrated to increase corticospinal excitability (WU, et al, 2005), to enlarge the M1 representation (GARRY, et al., 2005; RIDDING, et al., 2000), and to promote motor recovery (BRODIE, et al., 2014).

Taken together, despite growing evidence that peripheral and cortical sensory stimulation may be beneficial on sensory and motor impairments, the impact of these therapies isolated, without motor training, on sensory and motor impairment and limitations of daily activities of patients is not clear. In addition, given evidence that rTMS may enhance the motor training effect on motor recovery (DU, et al., 2016), combining rTMS over S1 with PSS would also promote greater gains than each therapy alone. Therefore, through clinical measures based on the domains of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF),

this study aimed to investigate whether rTMS over S1 and PSS alone would promote UP recovery (Body-Structure/Function and Activity/Participation domains of ICF) and whether the combination of rTMS with PSS would lead to greater benefit for stroke recovery compared to each therapy alone in subacute stroke patients.

Materials and Method

Trial Design

This sham-controlled, triple-blind, randomized, clinical trial was conducted at the Applied Neuroscience Laboratory at Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). The trial was by the local Human Research Ethics Committee and registered in the Clinical Trials (NCT03329807).

Patients

Stroke patients were recruited from outpatient clinic and university hospital by advertisements from August 2016 to April 2019. The inclusion criteria were adults (30-75 years) with hemiparesis due to ischemic or hemorrhagic stroke confirmed by imaging exams in the subacute phase (3-24weeks), upper limb Fugl-Meyer (UL-FMA) motor score between 10-62. Patients were excluded if they had a Mini Mental State Examination (MMSE) score of < 18 (FOLSTEIN, et al., 1975), a history of multiple brain lesions, other associated neurological diseases, peripheral sensory disorders, history of psychiatric disorders including drug and alcohol abuse, and UL deformities. Those patients unable to perceive the transcutaneous electrical neurostimulation (TENS) at hand and forearm were excluded. Patients who were undergoing concurrent treatment for UL, or had transcranial magnetic stimulation (TMS) contraindication (ROSSI, et al., 2009), or were in using any medication likely to change the cortical excitability were also excluded. All patients gave informed consent before participating.

Randomization and Blinding

Patients were randomized after baseline assessments into four groups: (i) active rTMS and sham PSS, (ii) sham rTMS and active PSS, (iii) active rTMS and active PSS, or (iv) sham rTMS and sham PSS (Control group). A stratified block allocation based on the stroke onset and patient age was generated by an independent researcher at the Web site Randomization.com (www.randomization.com). Group assignment was enclosed in

sequentially numbered, opaque sealed envelopes. Patients and evaluators were blinded to the treatment arm.

Outcome Measures

Our primary analyses focused on the ICF Body Structure/Function outcomes and the secondary analyses focused on Activity/Participation outcomes. The measures were applied at baseline and repeated after the sessions.

Primary Outcomes - ICF Body Structure/Function domains

Motor and sensory functions

The upper limb Fugl-Meyer Assessment (UL-FMA) was applied to assess the motor (FMA-motor) and sensory functions (FMA-sensory). The motor function score ranges from 0-66 and the sensory function score ranges from 0-12 (FUGL-MEYER, et al., 1975; MAKI, et al., 2006). The minimal clinically important difference (MCID) for UL-FMA was considered to be 6.6 and 1.2 points (10% of total scores) for motor and sensory functions, respectively (GLADSTONE, et al., 2002).

The Nottingham Sensory Assessment (NSA) is an instrument that evaluates tactile sensation (light touch, pressure, pinprick, temperature, tactile location on both sides of the body and bilateral simultaneous touch), stereognosis, proprioception and two-point discrimination. Each NSA-item was graded from 0 (absent), one (altered) and two (normal sensation), except for proprioception that was scored from 0(absence) to 3(normal proprioception). In total, NSA score ranges from 0 to 108 for the affected side (LIMA, et al., 2010). During the evaluation, the patient's eyes were covered by a blindfold, and temperature room was maintained constant.

Secondary Outcomes – ICF Activity/Participation domains

Manual dexterity

The Box and Block Test (BBT) was used to evaluate manual dexterity. For the BBT, the patient was instructed to transfer wood blocks (2.5cm) with affected hand as fast as possible from one side of a compartment to the other within 60 seconds (KONTSON, et al., 2017). The BBT MCID for stroke is 5.5 blocks per minute (CHEN, et al., 2009).

Arm function

The Motor Activity Long test (MAL) was applied to measure the quality (MAL-QOM) and amount of UL movement (MAL-AOM) in activities of daily living. For each

activity, the patient reports how much (quantity of movement) and how well (quality of movement) the activity was performed on a six-point scale. The score ranges from 0 (worst performance) to 5 (best performance) (PEREIRA, et al., 2012). In MAL-QOM and MAL-AOM, the MCID is considered to be 1.0 point for affected no-dominant limb or 1.1 point for affected dominant limb (LANG, et al., 2008).

The Jebsen-Taylor Test (JTT) was applied to measure time to complete six tasks with affected hand: turning cards, picking up small common objects, simulated feeding, stacking checkers, moving five light and heavy cans (FERREIRO, et al., 2010). Patients who were unable to perform the test within 120seconds were excluded from analysis.

Functional Independence

The functional independence on six domains (personal care, sphincter control, mobility, locomotion, communication and social cognition) was assessed by Functional Independence Measure (FIM). Each domain is scored from 1 (total assistance) to 7 (complete independence). In total, FIM score ranges from 18 (lowest) to 126 (highest) reflecting total dependence to complete independence (RIBERTO, et al., 2004). The MCID for FIM is 22 points (BENINATO, et al., 2006).

Interventions

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)

A Magstim rapid stimulator (United Kingdom) connected to a 70mm figure-of-eight coil was used for rTMS application. Patients received 10 daily sessions (Monday to Friday) of sham or active rTMS (30 trains of 10Hz, each lasting for 5 seconds with intertrain interval of 30 seconds) over S1 of affected hemisphere. S1 was located 3cm posterior to C3/C4 (10-20 international EEG system) (MEEHAN, et al., 2008). The stimulation intensity was set at 120% of the resting motor threshold (RMT) for the first right dorsal interosseous muscle (FDI) of non-affected hemisphere. RMT was defined as the lowest magnetic pulse stimulus intensity required to induce visual motor evoked potentials (MEPs) in five of ten trials in at least one hand muscle. For rTMS protocol, RMT was confirmed on each stimulation day. For sham-rTMS, two coils were used. One 70mm figure-of-eight coil, disconnected to the stimulator, was held over S1, and other coil, connected to stimulator, was placed over the disconnected coil. Thus, no current was induced in the brain, but the patients were exposed to a similar stimulation noise.

Peripheral somatosensory stimulation (PSS)

Immediately after rTMS sessions, patients received an active or sham PSS. The PSS program consisted of active sensory training (20-25min), mirror therapy (40min), and peripheral nerve sensory stimulation (45min).

The active sensory training was based on the sensory discrimination training described by Carey et al (2011) and divided in four sensory tasks: texture discrimination, graphesthesia, limb position sense, and tactile object recognition. The texture discrimination task employed graded stimuli with varying sensory features (texture, shape, size, weight, and hardness). In the graphesthesia task, patients were asked to identify a series of numbers, letters and geometric shapes that were drawn on the palmar and dorsal surface of hand using a pencil. For the limb position sense task, the upper limb of patient was moved to a position in the flexion-extension, abduction-adduction, and pronation-supination range and patients then indicated perceived position of limb. In the tactile object recognition task, the researcher asked in an aleatory order to patients (wearing a blindfold) to reach and removed objects from a basket placed in front of them. By comparing the sensory experience, the tasks were performed using the non-affected, followed by affected hand (with or without visual feedback). The active sensory training was performed only with non-affected hand in the sham PSS groups.

For the mirror therapy, the affected upper limb was hidden behind a mirror (50x50cm), placed on the center of a table in front of patient, and non-affected upper limb was placed in front of the mirror. Patients were asked to look at the non-affected upper limb reflected in the mirror and observe the movements (flexion-extension of wrist, elbow and fingers, and pronation-supination of forearm (CHO, CHA, 2015). In the sham PSS groups, non-affected UL limb movements were executed without mirror.

For the peripheral nerve sensory stimulation (equipment used was of the brand and Model Quark – Dualpex 961) was applied by surface electrode on the median nerve at the wrist of the affected upper limb. First, the intensity of stimulation was determined as the minimum intensity at which patients reported paresthesias. Five electrical pulses (1ms duration for each) at 10Hz were delivered every second over 45 min (CONFORTO, et al., 2010). Patients were instructed not perform contractions during the stimulation. The peripheral nerve sensory stimulation was applied concomitant to mirror therapy. For the sham

stimulation, the device was turned off 60 seconds after stimulation onset, to mimic initial skin sensations.

Data Processing and Analysis

We evaluated whether the data were normally distributed using Shapiro-Wilk test.

Baseline and stroke characteristics were reported by use of descriptive statistics (mean/standard deviation for continuous variables and actual numbers and percentages for categorical variables) for each group. One-way analysis of variance (ANOVA; normal data distribution) or Kruskal Wallis (non-normal distribution) for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables were used to analyze differences in baseline characteristics between the four groups.

Given the non-normal distribution of post-intervention data of primary outcome measured, non-parametric statistics (Kruskal-Wallis U Test) were used. Within- and between-group comparison were assessed with Wilcoxon signed test and Mann-Whitney, respectively. Pre-post differences were considered for the analysis of secondary outcome measures due differences among the groups at baseline. In addition, in order to determine the magnitude of effect for practical concern, the difference between the means of pre-and post-test divided by standard deviation (SD) at pre-test for each group was calculated. Results were interpreted according to Cohen (NAKAGAWA, CUTHILL, 2007) as trivial" for $d < 0.20$, small for $0.20 \leq d < 0.50$, moderate for $0.50 \leq d < 0.80$, and large for $d \geq 0.80$.

The chi-square test was used to compare between-group differences for the proportion of the patients who reached the MCID values. Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 18® software was used for all statistical analyzes, and a significance level of $p \leq 0.05$ was adopted.

RESULTS

A flowchart describing patients at each stage of trial is illustrated in figure 1. There were differences among the groups in the baseline characteristics for all measures of Activity/Participation domains of ICF, except for FIM (Table 1). No adverse events were reported by any of the patients. Five patients (three from sham rTMS/PSS and two from control group) were unable to perform JTT and were excluded from the analysis (see fig 1).

Primary outcomes

The results relating to the Body Structure/Function domain of ICF are presented in table 2. Regarding motor function (FMA-motor), all groups, except control, showed significant improvements for motor function from baseline (Wilcoxon test, $p \leq 0.05$). After interventions, FMA-motor scores were significantly higher in rTMS/sham PSS and rTMS/PSS when compared to control (Mann-Whitney test, $p \leq 0.05$). However, only the rTMS/PSS group had a large effect size (rTMS/sham PSS: $d=0.48$; sham rTMS/PSS: $d=0.50$; rTMS/PSS: $d=1.12$; control group: $d=0.03$).

For the primary sensory outcomes, compared to baseline values, NAS scores increased for all groups, except control, and FMA-sensory scores improved only for the groups that received active PSS (Wilcoxon test, $p \leq 0.05$). Compared to control (Mann-Whitney test, $p \leq 0.05$), all groups showed significant improvements after treatment for sensory function in the FMA-sensory, but not in the NSA (see table 2). Similar to motor function, the rTMS/PSS group presented higher effect size than other groups.

Secondary Outcomes

Table 3 presents the results for the secondary outcomes of Activity/Participation domain of ICF 2. Results revealed significant differences among groups for MAL-QOM (Kruskal-Wallis test=16.3, $p=0.001$), MAL-AOM (Kruskal-Wallis test=16.1, $p=0.001$), JTT (Kruskal-Wallis test=9.64, $p=0.022$), and MIF (Kruskal-Wallis test=7.93, $p=0.047$). The arm function and functional independence were improved only in rTMS/PSS group (Mann-Whitney test, MAL-QOM: $Z=-3.63$, $p<0.001$; MAL-AOM: $Z=-3.81$, $p<0.001$; JTT: $Z=-3.63$, $p<0.001$, MIF: $Z=-2.27$, $p=0.023$) when compared to control group. The quality of arm function was also improved in the rTMS/sham PSS group when compared to control (Mann-Whitney test, $Z=-2.62$, $p=0.007$).

Minimal clinically important difference (MCID)

The proportion of patients who reached MCID was significantly higher for all experimental groups when compared to control group in the FMA-motor and MAL-QOM, and only for the rTMS/PSS group in the FMA-sensory and MAL-AOM. Higher proportions were found in the rTMS/PSS group in the most of outcomes (Figure 2).

DISCUSSION

Our results demonstrated that while all experimental groups improved some of the primary outcomes of the Body Structure/Function domains and in some of the secondary

outcomes of the Activity/Participation domains of the CIF when compared to control group, the patients receiving combined rTMS and PSS had higher improvements compared with other groups. All patients well tolerated the treatments and no adverse events were observed.

Effect of monotherapy (rTMS or PSS)

We found that PSS as monotherapy led to only significantly improved the sensory function (FMA-sensory). Overall, sensory improvements after different modalities of PSS at level of the Body Structure/Functions have been previously reported (KILGARD et al., 2018; ENDERS, et al., 2013). However, the benefits of PPS on motor outcomes at level of the Body Structure/Functions and Activity/Participation in stroke survivors remains to be clarified (CAREY et al., 2011). Similar to our results, a systematic review with meta-analyses presented low to moderate-quality evidence from clinical trials suggesting that PPS (regardless of the modality) does not improve upper limb motor impairment or activity more than usual care (GRANT et al, 2017). There is the possibility that the positive effect observed on sensory function in the sham rTMS/PSS had been insufficiently powered to interfere in the motor outcomes.

To the best of our knowledge, no studies reported the effect of rTMS over S1 as monotherapy, on motor and sensory impairment and on limitation of daily life activities in subacute stroke patients. Brodie et al. (2014) reported that 5Hz rTMS over affected S1 paired with motor practice, enhanced motor learning (Serial Tracking Task), and cutaneous somatosensation (two-point discrimination), both measures of the Body Structure/Function domain, but not interfered in motor outcomes at the Activity domains. In our study, rTMS alone, without motor training, not only improved motor (FMA-motor) and sensory (FMA-sensory) impairment but also induced improvement in the quality of movement (arm function) during daily activities. The difference of rTMS protocols between Brodie's study (5 rTMS session; 5Hz, 1200 pulses, 90% of RMT) and our (10 rTMS session, 10Hz, 1500 pulses, 120% of RMT) may in part explain distinct results.

Two main mechanisms could explain the effects induced by rTMS in our study. First, 10Hz rTMS over S1 would increase the S1 cortical excitability and secondary, to improve somatosensation, leading to an enhancement of motor function. Somatosensation is essential to provide real-time somatosensory feedback to the motor system for a precise motor control (KESSNER et al., 2016). Based on findings that support rich cortical-cortical connections between S1 and M1 (DONOGHUE, PARHAM, 1983; VEINANTE, DESCHENES, 2003;

WHITE, DEAMICIS, 1977) and that rTMS-induced increased M1 excitability in the affected hemisphere has been associated with sensorimotor functional recovery (KIM et al., 2006), our second hypothesis is that 10Hz rTMS over S1 was primarily responsible for increasing the M1 excitability of affected hemisphere, leading to improvements on motor function. Further studies are still necessary for a clearer understanding the mechanisms involved in the effects induced by rTMS over S1.

Effect of combination therapies (rTMS and PSS)

We demonstrated the combination of rTMS with PSS led to greater benefits for stroke recovery at both the Body Structure/Function and the Activity/Participation domains of CIF when compared to other groups. Some clinical trials supported the advantages of associating motor therapies with non-invasive brain stimulation over M1 (TOSUN, et al., 2018; DU et al., 2016; HOSOMI et al, 2016; ROCHA, et al., 2015; ROSE et al., 2014; BARROS GALVÃO, et al., 2014). The combination of rTMS over M1 with peripheral sensory stimulation also demonstrated to be a promising strategy to facilitate motor function after stroke, more than each technique alone (CELNIK et al., 2009).

Few studies have modulated S1 excitability to enhance motor function in patients with stroke. Based on the inhibitory interhemispheric connections of S1 (EICKHOFF et al., 2008; KLINGNER et al., 2011), Meehan et al (2011) showed that continuous theta burst stimulation (cTBS), an inhibitory form of patterned rTMS, over S1 of non-affected hemisphere paired with motor training resulted substantial improvements in upper limb motor function. As so far, no trial has combined rTMS over S1 with peripheral sensory stimulation.

Interventions to up- or down-regulate cortical excitability after stroke has been target of studies in order to enhance functional recovery (NOWAK et al., 2009; BORICH et al., 2015). Approaches to reduce motor impairment by increasing S1 excitability relies on stimulating the peripheral somatosensory system or directly stimulating sensory cortex with rTMS (BORICH et al., 2015). In our study, combining these two approaches would presumably increase efficacy of each technique, and greater normalize S1 excitability, leading to both somatosensation improvements and M1 modulation. This could explain, at least in part, the higher improvements of rTMS/PSS group when compared to other. Advances in neurophysiological researches are necessary to determine the mechanisms underlying the benefit of combination central and peripheral sensory stimulation in the neurorehabilitation.

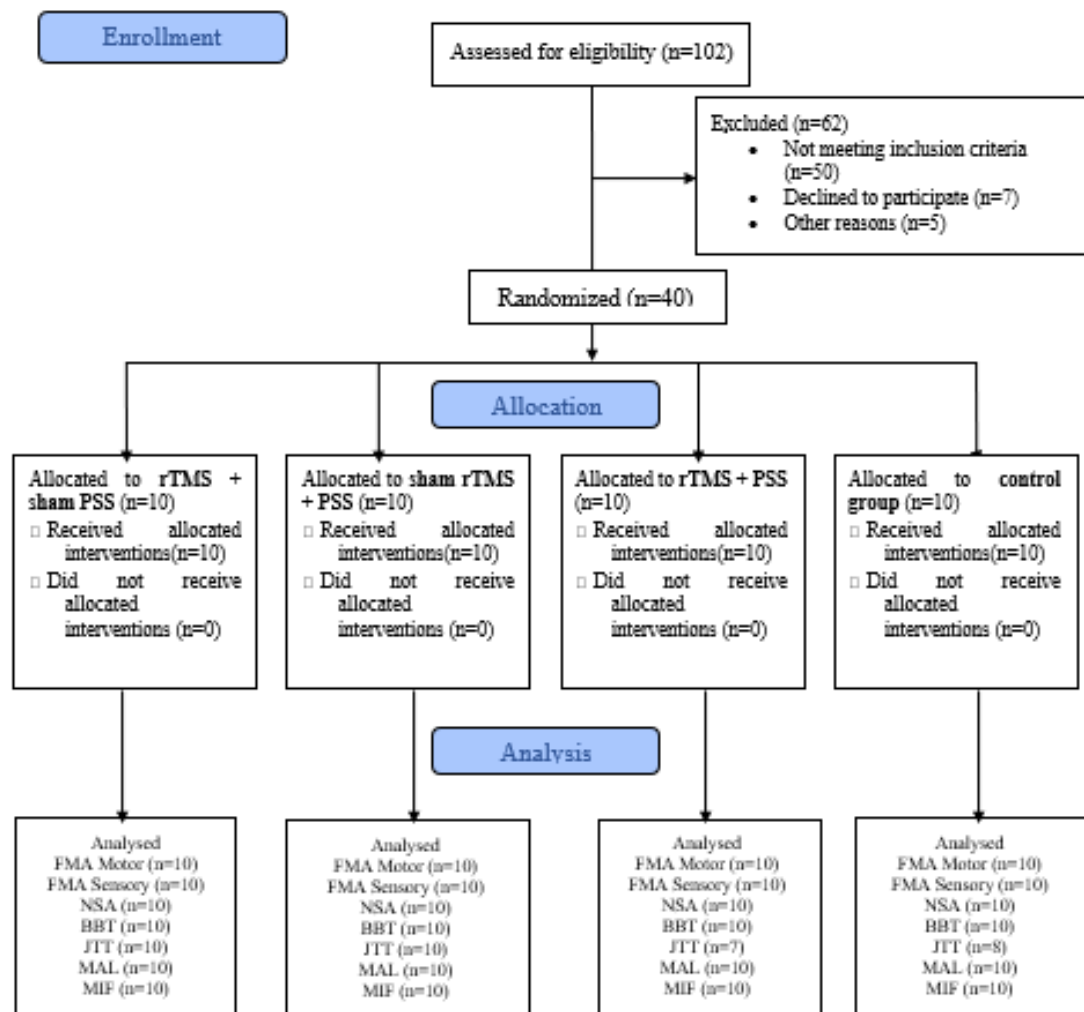
The differences among the groups at baseline for the most of measures of the Activity/Participation domain of ICF limits the power of this study. Further studies should

control the group homogeneity for severity of motor and sensory impairments. Another limitation of our study was sham peripheral somatosensory stimulation. In fact, the active sensory training performed in the non-affected upper limb may have modulated non-affected S1 excitability and confused the results.

Conclusion

Considering the higher improvements of rTMS/PSS group when compared to each therapy alone, we conclude that central and peripheral somatosensory stimulation should be proposed as combined therapies for rehabilitation of stroke patients. The benefits can be seen at the Body Structure/Function and the Activity/Participation domains of ICF.

Figure 1 – CONSORT flowchart of the study



Legend: Forty patients were assessed for eligibility and randomized into four groups and there was no loss throughout the intervention. BBT- Box and Block test; FIM- Functional Independence Measure; FMA- Motor-upper limb Fugl-Meyer for motor function; FMA-Sensory-upper limb Fugl-Meyer for sensory function; JTT- Jebsen-Taylor Hand Function Test; MAL- Motor Activity Long test; NSA- Nottingham Sensory Assessment; PSS- peripheral sensory stimulation. rTMS-repetitive Transcranial Magnetic Stimulation.

Table 1 – Demographic and stroke characteristics for each group at baseline

	rTMS/sham PSS (n=10)	sham rTMS/PSS (n=10)	rTMS/PSS (n=10)	Control (n=10)	p value
Age mean (SD)	62.6±7.9	62.1±11.4	62.6±7.8	61.6±11.3	0.988 ²
Gender, male n (%)	5 (50)	6 (60)	5 (50)	3 (30)	0.939 ¹
Stroke Type, ischaemic n (%)	9 (90)	10 (100)	9 (90)	10 (100)	0.551 ¹
Stroke onset (weeks) mean (SD)	10.1±6.6	8.9±5.1	12.3±6.3	11.4±6.3	0.658 ²
Hemiparesis, right n (%)	5 (50)	3 (30)	6 (60)	6 (60)	0.592 ¹
Dominance, right n (%)	10 (100)	9 (90)	10 (100)	10 (100)	0.380 ¹
MMSE mean (SD)	25.3±4.2	25.3±4	23.9±4.1	21.7±4.6	0.638 ²
FMA-Motor mean (SD)	48.4±14.3	36.5±19.9	46.1±11.5	39±14	0.186 ²
FMA-Sensory mean (SD)	8.6±2.3	7.3±3.1	8.2±1.7	7.6±1.5	0.514 ²
NSA mean (SD)	71.1±8.1	60±25.9	71.3±10.5	63.7±20.7	0.667 ²
BBT mean (SD)	34.8±9.4	18.9±16.1	22.1±12.1	12±9.4	0.002 ³
MAL-QOM mean (SD)	1.8±0.8	0.9±1	0.8±0.6	0.5±0.3	0.003 ²
MAL-AOM mean (SD)	3.2±1.1	0.9±0.9	0.9±0.9	0.9±0.5	0.001 ²
JTT mean (SD)	82.3±18.6	68±13.8	122±58.7	170±29.8	0.006 ²
FIM mean (SD)	107.4±18.2	92±22.3	99±18.1	91.6±20.6	0.300 ²

Data are presented as mean, standard deviation (SD) for continuous variables, number and percentages for categorical variables.

Legend: BBT- Box and Block test; FIM- Functional Independence Measure; JTT- Jebsen-Taylor Hand Function Test; MAL-QOM- the quality of upper limb movement of Motor Activity Long test; MAL-AOM -amount of upper limb movement of Motor Activity Long test; MMSE- Mini Mental State examination; NSA- Nottingham Sensory Assessment.

1. Fisher's exact test; 2. Kruskal Wallis; 3. One-way ANOVA.

Table 2 - Primary Outcomes - Body Structure/ Function domains of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)

	rTMS/sham PSS			sham rTMS/PSS			rTMS/PSS			Control		
	Baseline	Post	d	Baseline	Post	d	Baseline	Post	d	Baseline	Post	d
Motor Function												
FMA-Motor	48.4±14.3	55.3±14.5**	0.48	36.5±19.9	46.5±19.3**	0.50	46.1±11.5	59.2±9**	1.12	39.0±14	39.5±14.2	0.03
Sensory Function												
FMA-Sensory	8.6±2.3	10.7±1.5*	0.91	7.3±3.1	10.5±3.2*	1.03	8.2±1.7	11.6±0.8**	2.0	7.6±1.5	8.7±1.8	0.73
NSA	71.1±8.1	75.4±6.2*	0.53	60±25.9	67.2±25.3*	0.28	71.3±10.5	77.7±5.1*	0.61	63.7±20.7	66.8±19.9	0.16

Data are presented as mean and standard deviation

* p-value <0.05 compared to baseline; # p-value <0.05 compared to control group.

Legend: d- Cohen's d effect size; FMA-Sensory: upper limb Fugl-Meyer for sensory function; FMA-Motor: upper limb Fugl-Meyer for motor function; NSA- Nottingham Sensory Assessment; PSS- peripheral sensory stimulation; rTMS- repetitive transcranial magnetic stimulation

Table 3 - Secondary Outcomes - Activity/Participation domains of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)

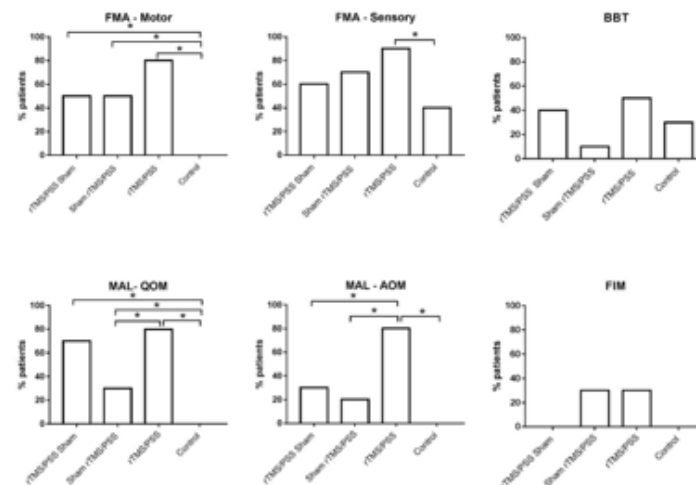
	rTMS/sham PSS		sham rTMS/PSS		rTMS/PSS		Control	
	Pre-post dif.	d	Pre-post dif.	d	Pre-post dif.	d	Pre-post dif.	d
Manual dexterity								
BBT	5.4±6.6	0.66	5.4±7.1	0.33	6.8±11.0	0.56	2.7±4.0	0.28
Arm function								
MAL-QOM	1.1±1.1 [#]	1.36	0.4±0.9	0.44	2±1.5 [#]	2.67	0.05±0.1	0.15
MAL-AOM	0.5±0.9	0.46	0.4±0.9	0.43	1.8±1.4 [#]	2.22	0.04±0.2	0.08
JTT	-22.4±21.0	1.20	-21.6±18.1	1.56	-59.7±44 [#]	1.07	-4.0±11.3	0.11
Functional Independence								
MIF	3.8±4.0	0.20	13.1±13.2	0.59	16.6±13.6 [#]	0.91	3.8±4.9	0.18

Data are presented as pre-post differences (pre-post dif.) mean and standard deviation

Legend: d- Cohen's d effect size; BBT- Box and Block Test; JTT- Jahn-Taylor Test; MAL-QOM- Motor Activity Long test- the quality of upper limb movement; MAL-AOM- Motor Activity Long test- the amount of upper limb movement; MIF- Functional Independence Measure; PSS- peripheral sensory stimulation; rTMS- repetitive transcranial magnetic stimulation

p-value. <0.05 compared to the control group

Figure 2 – Proportion of patients who reached the Minimal Clinically Important Difference (MCID) for each group



* p value <0.05 Chi square.

Legend: BBT: Box and Block Test; FMA-Sensory: upper limb Fugl-Meyer for sensory function; FMA-Motor: upper limb Fugl-Meyer for motor function;; FIM: Functional Independence Measure; MAL- Motor Activity Log; QOM- the quality of upper limb movement of Motor Activity Long test; MAL-AOM -amount of upper limb movement of Motor Activity Long test. PSS- peripheral sensory stimulation; rTMS- repetitive transcranial magnetic stimulation

REFERENCES

BARROS GALVÃO, S. C. et al. Efficacy of Coupling Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Physical Therapy to Reduce Upper-Limb Spasticity in Patients With Stroke: A Randomized Controlled Trial. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation** .v. 95, p. 222-229, 2014.

BENINATO M, et al. Determination of the minimal clinically important difference in the FIM instrument in patients with stroke. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**. v.87, n.1, p.32-9, 2006.

BENJAMIN EJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**.v.137, p. 67- 492, 2018.
DOI:10.1161/CIR.0000000000000558

BOLOGNINI N, et al. The sensory side of post-stroke motor rehabilitation. **Restor Neurol Neurosci**. v. 11, n. 34, p.571-86, 2016.

BORICH, M.R, et al., Entendendo o papel do córtex somatossensorial primário: oportunidades para reabilitação. **Neuropsychologia** (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.07.007>

BRODIE S.M, et al. 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation over the ipsilesional sensory cortex enhances motor learning after stroke. **Front Hum Neurosci**. v.8, n.1, p.1-10. 2014.

CAREY, L. Et al. SENSE: Study of the Effectiveness of Neurorehabilitation on Sensation: a randomized controlled trial. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 25, n. 4, p. 304–313, maio 2011.

CARLSSON H, et al.. Upper-limb sensory impairments after stroke: self-reported experiences of daily life and rehabilitation. **J Rehabil Med**. v 50, p 45–51, 2018.

CELNIK P. Effects of combined peripheral nerve stimulation and brain polarization on performance of a motor sequence task after chronic stroke. **Stroke**. v.40, n.5, p. 1764-71, 2009. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.540500

CHEN H.M, et al. Test-retest reproducibility and smallest real difference of 5 hand function tests in patients with stroke. **Neurorehabil Neural Repair**. v.23, n.5, p.435-40, 2009. DOI: 10.1177/1545968308331146.

CHO, H.-S. CHA, H. Effect of mirror therapy with tDCS on functional recovery of the upper extremity of stroke patients. **J. Phys. Ther. Scie**. V. 27, n.4, p. 1045-1047, 2015.

CONFORTO A.B, et al. Effects of Somatosensory Stimulation on Motor Function After Subacute Stroke. **Neurorehabilitation and Neural Repair**. v. 24, n. 3, p. 263 –272, 2010.

CONNELL, L.,et al. Somatosensory impairment after stroke: frequency of different deficits and their recovery. **Clinical Rehabilitation**. v.22, n.8, p. 758–767, 2008.
DOI:10.1177/0269215508090674

DIONÍSIO A, et al. The Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Stroke Rehabilitation: A Systematic Review. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, p.1-31, 2017.

DONOGHUE J.P, PARHAM C. Afferent connections of the lateral agranular field of the rat motor cortex. **J Comp Neurol**. v.10, n.4, p.390-404, 1983.

DOYLE S, et al. Occupational Therapy for Upper limb post stroke sensory impairment: a survey. **British J Occup Therapy**, v. 76, n.10, 2013.

DU, J. et al. 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, n. 11, p. 1666–1672, nov. 2016.

ENDERS L.R. et al. Remote vibrotactile noise improves light touch sensation in stroke survivors' fingertips via stochastic resonance. **J Neuroeng Rehabil.** v.10, p.105, 2013. DOI: 10.1186/1743-0003-10-105.

EICKHOFF S.B, et al. Functional lateralization of face, hand, and trunk representation in anatomically defined human somatosensory areas. **Cereb Cortex.** v. 18, p. 2820–2830, 2008.

FEIGIN, V. L. et al., “Global and regional burden of stroke during 1990– 2010: findings from the global burden of disease study 2010, **The Lancet**, v. 383, n. 9913, p. 245–255, 2014.

FERREIRO K.N, et al. Psychometric properties of the portuguese version of the Jebsen-Taylor test for adults with mild hemiparesis. **Rev Bras Fisioter.** V. 14, n.5, p. 377-82, 2010

FOLSTEIN M.F, et al. Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res.** V. 12, n. 3, p.189-98, 1975.

FUGL-MEYER A.R, et al., The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. **Scand J Rehabil Med.**v. 7, n.1, p.13-31, 1975.

GARRY, M. I. et al. Mirror, mirror on the wall: viewing a mirror reflection of unilateral hand movements facilitates ipsilateral M1 excitability. **Experimental brain research**, v. 163, n. 1, p. 118–122, maio 2005.

GLADSTONE D.J, et al. The fugl-meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties. **Neurorehabil Neural Repair.** v.16, n.3, p.232–40, 2002.

GRANT V. M., et al.: Somatosensory stimulation to improve hand and upper limb function after stroke—a systematic review with metaanalyses, **Topics in Stroke Rehabilitation**, 2017.DOI: 10.1080/10749357.2017.1389054.

HATEM S. M, et al. Rehabilitation of motor function after stroke: a multiple systematic review focused on techniques to stimulate upper extremity recovery. **Front Hum Neurosci.** v.10, p 422, 2016. DOI:10.3389/fnhum.2016.00442.

HOSOMI, K. et al. Daily Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Poststroke Upper Limb Paresis in the Subacute Period. **Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association**, v. 25, n. 7, p. 1655–1664, 2016.

HSU Y.H, et al. Clinical application of computerized evaluation and re-education biofeedback prototype for sensorimotor control of the hand in stroke patients **J. of NeuroEngin. and Rehabil.** v.9, n.26, p. 2-9, 2012.

KEEL J.C,et al. A safety screening questionnaire for transcranial magnetic stimulation. **Clinical Neurophysiology**, v. 112, n.4, p. 720, 2001.

KESSNER S. S., et al. Somatosensory deficits after stroke: a scoping review. **Topics in Stroke Rehabilitation**, v. 23, n.2, p.136-146, 2016. DOI:10.1080/10749357.2015.1116822.

KILGARD M.P. et al. Vagus nerve stimulation paired with tactile training improved sensory function in a chronic stroke patient. **NeuroRehabilitation**. v.42, n.2, p.159-165, 2018. DOI: 10.3233/NRE-172273.

KIM Y.H. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. **Stroke**. 2006, 37(6):1471-6

KLINGNER C.M, et al. Influences of negative BOLD responses on positive BOLD responses. **Neuroimage**. v. 55, p. 1709–1715, 2011.

KONTSON K, et al., Targeted box and blocks test: Normative data and comparison to standard tests. **PLoS ONE**, v. 12, n.5, p.1-15, 2017.

LANG C.E, et al., Estimating minimal clinically important differences of upper-extremity measures early after stroke. **Arch Phys Med Rehabil**. v.89, n.9, p.1693-700, 2008.DOI: 10.1016/j.apmr.2008.02.022.

LEHMAN, L. F, et al. The development and adaptation of the Semmes-Weinstein monofilaments in Brazil. **J. Hand Ther.** v. 6, n. 4, p. 290-297, 1993.

LEVIN M. F. L, PANTURIN E. Sensorimotor Integration for Functional Recovery and the Bobath Approach. **Motor Control**,v.15, p. 285-301, 2011.

LIMA D.H.F, et al. Versão brasileira da Avaliação Sensorial de Nottingham: validade, concordância e confiabilidade. **Rev. bras. fisioter.** v.14, n. 2, p. 166-174, 2010.

LIESHOUT V. et al., Timing of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Onset for Upper Limb Function After Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Front Neurol.** v.3;n.10, p.1269, 2019 DOI: 10.3389/fneur.2019.01269.

MAKI T, et al. Estudo de confiabilidade da aplicação da escala de Fugl-Meyer no brasil. **Rev. bras. fisioter.** v. 10, n. 2, p. 177-183, 2006

MEEHAN S.K, et al. Paired-pulse transcranial magnetic stimulation of primary somatosensory cortex differentially modulates perception and sensorimotor transformations. **Neuroscience.** v. 157, n. 2, p. 424-431, 2008.

MEEHAN, S. K. et al. Continuous theta burst stimulation over the contralesional sensory and motor cortex enhances motor learning post-stroke. **Neuroscience Letters**, v. 500, n.1, p. 26–30, 2011. DOI:10.1016/j.neulet.2011.05.237

MEEHANA S.K, et al. Interhemispheric enhancement of somatosensory cortical excitability through contralateral repetitive transcranial magnetic stimulation. **Clin. Neurophysiol.** v. 122, n. 8, p. 1637-1644, 2011.

NAKAGAWA S, CUTHILL, I.C. Effect size, confidence interval and statistical significance: a paractical guide for biologists. **Biol.** Ver. V. 82, p. 591-605, 2007.

NOWAK D.A. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand. **Neurorehabil Neural Repair.** v.23, n.7, p.641-56, 2009. DOI: 10.1177/1545968309336661

PLEGER B, et al., rTMS elicits tactile discrimination improvement and parallel plastic reorganization in human SI. **Akt Neurol.** v. 31, n.151, 2004. DOI: 10.1055/s-2004-833024

POLLOCK A, et al. Interventions for improving upper limb function after stroke. **Cochrane Database Syst Rev.** v.11, 2014.

PEREIRA A.F, et al., Terapia Espelho na Reabilitação do Membro Superior Parético – Relato de Caso. **Rev Neurocienc.** V. 21, n.4, p. 587-592, 2013.

PEREIRA N.D, et al., Motor Activity Log-Brazil: reliability and relationships with motor impairments in individuals with chronic stroke. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** v.70 n.3, p 196-201, 2012.

RAGERT P., et al. Sustained increase of somatosensory cortex excitability by 5Hz repetitive transcranial magnetic stimulation studied by paired median nerve stimulation in humans. **Neurosci.Lett.** v.356, p. 91–94. 2004. doi:10.1016/j.neulet.2003.11.034.

RIDDING MC. et al., Changes in muscle responses to stimulation of the motor cortex induced by peripheral nerve stimulation in human subjects. **Exp Brain Res.** v.131, n.1, p. 135-43, 2000.

RIBERTO M, et al., Validação da Versão Brasileira da Medida de Independência Funcional. **Acta Fisiat.** V.11, n. 2, p. 72-76, 2004.

ROCHA, S. H. S. et al. The impact of transcranial direct current stimulation (tDCS) combined with modified constraint-induced movement therapy (mCIMT) on upper limb function in chronic stroke: a double-blind randomized controlled trial. **Disability and Rehabilitation**, v. 10, p. 1-8, 2015.

ROSE, D. K. et al. Does inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation augment functional task practice to improve arm recovery in chronic stroke? **Stroke research and treatment**, v. 2014, p. 305-336, 2014.

ROSSI, S., et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. **Clin. Neurophysiol.** v. 120, p. 2008–2039, 2009. doi:10.1016/j.clinph.2009.08.016

SCHWARZ A. et al. A functional analysis-based approach to quantify upper limb impairment level in chronic stroke patients: a pilot study. **Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc** p. 4198–4204, 2019. DOI: 10.1109/EMBC.2019.8857732.

TOSUN, A., et al., Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and neuromuscular electrical stimulation on upper extremity motor recovery in the early period after stroke: a preliminary study. **Topics in Stroke Rehabilitation**, v. 24, n.5, p.361–367, 2017. DOI:10.1080/10749357.2017.1305644.

TRUDGEN A, et al. Somatosensory and transcranial direct current stimulation effects on manual dexterity and motor cortex function: A metaplasticity study. **Brain Stimul.** v.12, n.4, p.938–947, 2019. DOI: 10.1016/j.brs.2019.02.010.

UMEDA T, et al. The somatosensory cortex receives information about motor output. **Sci. Adv.** v.5, p. 1–14, 2019.

VEINANTE P, DESCHÊNES M. Single-cell study of motor cortex projections to the barrel field in rats. **J Comp Neurol.** v.8, n.1, p.98–103, 2003.

VIDONI E. D. et al. Role of the primary somatosensory cortex in motor learning: An rTMS study. **Neurobiol Learn Mem.** v.93, n.4, p.532–9, 2010. DOI: 10.1016/j.nlm.2010.01.011

WHITE E.L, DEAMICIS R.A. Afferent and efferent projections of the region in mouse SmL cortex which contains the posteromedial barrel subfield. **J Comp Neurol.** v.15;175, n.4, p.455–82, 1977.

WU C.W. et al., Enduring representational plasticity after somatosensory stimulation. **Neuroimage.** v.27, n.4, p. 872–84, 2005.

APENDICE D – Artigo original 2

Cortical excitability changes in the somatosensory and motor cortex induced by repetitive transcranial magnetic stimulation combined with peripheral somatosensory stimulation in patients after subacute stroke

Aristela de Freitas Zanona¹; Andressa Claudia Romeiro da Silva¹; Adriana Baltar do Rego Maciel¹; Livia Shirahige Gomes do Nascimento¹; Amanda Bezerra da Silva¹; Katia Monte-Silva¹

¹ Applied Neuroscience Laboratory (LANA) at Universidade Federal de Pernambuco.

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

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

ABSTRACT

The aim of this study was to identify the presence of inter-hemispheric asymmetry of somatosensory cortical excitability and to investigate whether the application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) over the primary somatosensory cortex (S1) associated with peripheral somatosensory stimulation (PSS) is more effective than isolated therapy to change cortical excitability in the somatosensory and motor cortex (M1) and S1 inter-hemispheric asymmetry in subacute stroke patients. Thirty-six patients were randomly allocated to four groups: rTMS/sham PSS (n = 9); sham rTMS/PSS (n = 9); rTMS/PSS (n = 9) and control group (sham rTMS/ sham PSS) (n = 9). Patients underwent 10 sessions of sham or active rTMS on S1 of injured hemisphere (10Hz, 1500 pulses, 120% of resting motor threshold, 20min) followed by PSS (active or sham). PSS consisted of a combination of three methods of peripheral sensory stimulation: active sensory training, mirror therapy and transcutaneous electrical stimulation (sensory threshold) applied to the paretic upper limb (active PSS) or the non-paretic upper limb (sham PSS). As neurophysiological measures, the rTMS-induced motor evoked potential (PEM) of the paretic upper limb and the somatosensory evoked potential (SSEP) of both upper limbs were performed to assess the M1 and S1 cortical excitability, respectively. An index of the interhemispheric asymmetry in S1 was calculated for each group before and after interventions. The results demonstrated that by increasing the S1 excitability of injured hemisphere, all somatosensory stimulation groups, but not control, decreased the interhemispheric asymmetry after the treatment. When compared to baseline, the M1 excitability increased only for the rTMS/PSS group after intervention. Significant, linear and positive correlations were found between SSPE and MEP only for experimental groups after treatment. In conclusion, rTMS over S1 and PSS, alone or associated, change the S1 cortical excitability and decrease S1 interhemispheric asymmetry, but only the combination of therapies led to increased M1 excitability.

INTRODUCTION

The ability to produce coordinated skills and movements is dependent on the dynamic interactions through transcallosal fibers between the two cerebral hemispheres of the brain (GERLOFF, ANDRES, 2002). Although typically unilateral, stroke induces changes in functional and effective connectivity across hemispheres which relate to sensorimotor impairment and stroke recovery (REHME, GREFKES, 2013).

The interhemispheric interaction in the primary motor cortex (M1) has been widely studied (LINDENBERG et al., 2012; JANG 2010). After stroke, an imbalance of interhemispheric interaction between the motor areas is observed due to the inhibition of M1 excitability in the non-injured hemisphere or the facilitation of M1 excitability of the injured hemisphere (NOWAK et al., 2009). This is the hypothetical model underlying non-invasive brain stimulation therapies of increasing M1 excitability within motor cortex of injured hemisphere and decreasing it in the M1 of the non-injured hemisphere (DU et al., 2018). Within the model, the rebalance of interhemispheric interactions may enhance motor function recovery in stroke patients (CRAMER, 2008; ROSSINI et al., 2007).

Overall, previous studies have focused almost exclusively on interhemispheric interaction in M1 while imbalance of interaction between the sensory areas is still unknown.

The primary somatosensory cortex (S1) is involved in the fusion and exchange of multimodal information through cortico-subcortical connections in order to adjust sensations and movements in close cooperation with the M1. Changes in S1 activity and sensory networks are known to accompany motor learning therefore, the integrity of sensory cortex connectivity may be an important marker of post-stroke motor function (FRIAS, et al., 2018). Clinical trials report that peripheral somatosensory stimulation (PSS) facilitates functional reorganization of M1 (RIDDING, et al., 2010; GARRY, et al., 2005; HAMDY et al., 1998,) and to promote motor recovery (BRODIE, et al., 2014). Similarly, the application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) over S1 enhances motor learning in chronic stroke patients (BRODIE, et al., 2014). Previous studies using high frequency rTMS over S1 demonstrated increased M1 excitability in healthy individuals (BOROS, et al., 2008; RIZZO, et al., 2004), suggesting that S1 stimuli may change motor cortex excitability. However, the neurophysiological mechanisms underlying the effects of somatosensory stimulation remain unclear. Insights into how rTMS (central somatosensory stimulation) and PSS (peripheral stimulation), when applied alone or associated, acts on cortical excitability of M1 and S1 could obviously help to develop more effective and efficient therapies.

The aim of this study is to investigate the presence of an interhemispheric asymmetry in S1 and to observe whether the application of rTMS over S1, alone or associated with PSS, modulate the cortical excitability in M1 and S1 and interhemispheric asymmetry in subacute stroke patients.

Materials and Method

Trial Design

This research is part of a randomized, triple-blind clinical trial, randomized, sham-controlled, duly registered by the Clinical Trials NCT03329807 and approved by the local research ethics committee.

Patients

The criteria for inclusion in the study were: patients of both sexes, aged between 30 and 75 years with diagnosis of ischemic or hemorrhagic stroke in the subacute phase (3-24weeks) with hemiparesis (upper limb Fugl-Meyer Assessment, FMA-motor score between 10 and 62). Patients were excluded for having cognitive deficits (Mini Mental State Examination - MMSE score <18 - FOLSTEIN, et al., 1975) or a history of multiple brain lesions, other associated neurological diseases, peripheral sensory disorders, history of psychiatric disorders including drug and alcohol abuse, and upper limb deformities. Patients unable to perceive the transcutaneous electrical neurostimulation (TENS) at hand and forearm, or were undergoing concurrent treatment for upper limb, or had rTMS contraindication (ROSSI, et al., 2009), or were in using any medication likely to change the cortical excitability were also excluded

Randomization and Blinding

Patients were randomized and allocated to four groups of the same size: (i) active rTMS and sham PSS, (ii) sham rTMS and active PSS, (iii) active rTMS and active PSS, or (iv) sham rTMS and sham PSS (Control group). A stratified block allocation, based on the stroke onset and patient age, was generated at www.randomization.com by an independent researcher and packed into sequentially numbered, opaque sealed envelopes. Evaluating researcher, patient and statistical researcher were blinded to the treatment arm.

Outcome Measures

Motor Evoked Potential - MEP

rTMS-induced MEP of paretic upper limb was used to evaluate the cortical excitability in M1. An “8” shaped coil connected to the magnetic stimulator (NeuroMS, Neurosoft, Russia) was positioned in M1 according to electroencephalogram (EEG) marking system 10-20 to determine the hotspot — M1 area leading to greatest response in the first dorsal interosseous muscle (PID) of the non-paretic hand. Then, the resting motor threshold (RMT) was measured in the non-injured hemisphere using the Motor Threshold Assessment Tool, version 2.0 software. The RMT was defined as the minimum stimulus intensity to produce a peak-to-peak amplitude of 50 μ V in the PID muscle in resting, observed by a two-channel digital electromyograph (NeuroMep Micro, Neurosoft, Russia). For MEP, the coil was moved to the injured hemisphere and the response of 20 stimuli (120% of MRT) were recorded.

Somatosensory Evoked Potential- SSEP

Through the electrical stimulator (Neuro-MEP, Neurosoft), percutaneous stimuli (square pulse, 0.2 ms, 2mA, 1000 pulses in total, 3Hz, distal cathode and proximal anode) were applied to the median nerve bilaterally with the patient lying down. The SSEP was recorded by EEG surface electrodes positioned at FPz, CP3 and CP4 (electroencephalogram 10-20 marking system). Reference electrodes were placed in the anterior neck, below the prominence of the hyoid bone (PA) and in the posterior neck, above the C7 vertebra (PP). The electrode impedance was kept below 7 KOhms. The analysis time used was 50ms with 25 and 3000 Hz filters. The NEUROMEP software was used, testing for short latency somatosensory evoked potentials (version 3.7.3.8) for capturing and analyzing SSEP waves (CRUCCU et al., 2008). For analysis, 1000 responses were averaged.

The components examined were the SSEP amplitudes (μ V) of components N20 and P23, considered as thalamocortical components, with N20 originating from the somatosensory thalamus-cortical radiation and P23 originating from potential postsynaptic graduates, generated within the cortex primary somatosensory. For brain injuries, the decrease in N20 / P23 amplitude is expected. The results of the amplitudes of the patients who did not manifest responses capable of being captured by the software, were not considered in the SSEP data analysis.

Therapeutic Interventions

Each therapeutic session lasted 60 minutes, the first twenty minutes the patients was submitted to rTMS (active or sham) followed by the PSS (active or sham). Daily sessions were held over a period of two weeks, totaling 10 sessions. The entire process was conducted

by a researcher not involved in any of the evaluation or randomization procedures, thus ensuring the confidentiality of study allocation.

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)

The rTMS pulses were delivered through an 8-shaped coil connected to Magstim rapid stimulator (United Kingdom). The stimulation coil was positioned with a support at a 45degree angle from the midline over S1. S1 region was delimited at a point 3 cm posterior to C3/C4 (EEG system 10-20) (MEEHAN, et al., 2008). rTMS (10Hz, 1500 pulses; 120% of the RMT of non-injured hemisphere) was applied over the injured hemisphere.

For sham rTMS, two coils were used. One 70mm figure-of-eight coil, disconnected to the stimulator, was held over S1, and other coil, connected to stimulator, was placed over the disconnected coil. Thus, no current was induced in the brain, but the patients were exposed to a similar stimulation noise.

Peripheral Somatosensory Stimulation (PSS)

Patients from the active PSS groups received sensory therapy protocol that consisted of 20-25min of active sensory training, 40 min of mirror therapy, and 45 min of peripheral nerve sensory stimulation (TENS).

The active sensory training was adapted from Carey et al., (2011) and divided in (i) texture discrimination task, employed graded stimuli with varying sensory features (texture, shape, size, weight, and hardness), (ii) graphesthesia, (iii) limb position sense task, and (iv) tactile object recognition.

For the active sensory training (i), four different textures and formats of objects were used. Initially (first stage), the patients were asked, with eyes open and using the non-paretic hand, to identify 4 characteristics (palpable) of each object (e.g.: size, shape, temperature, details, and length of each object). Then (second stage), they were encouraged to notice the same 4 characteristics with the paretic hand. In the third and fourth stages, the tasks of the first and second stages were repeated with eyes closed. In addition, patients performed the discrimination of textures, through a tactile memory game. For graphesthesia exercises (ii), therapist asked to patients to identify a series of numbers, letters and geometric shapes that were drawn on the palmar and dorsal surface of hand using a pencil. For the limb position sense task (iii), the paretic-upper limb was moved to a position in the flexion-extension, abduction-adduction, and pronation-supination range and patients indicated perceived position of limb. For tactile object recognition (iv), patients wearing a blindfold should recognize objects, chosen by therapist, from a basket placed in front of them. By comparing the sensory

experience, the tasks were performed using the non-paretic, followed by paretic-hand (with eyes open and closed). The active sensory training was performed in the non-paretic hand for sham PSS groups.

For the mirror therapy, the affected upper limb was hidden behind a mirror (50x50cm), and non-paretic upper limb was placed in front of the mirror. Patients were asked to look at the non-paretic upper limb reflected in the mirror and observe the movements (flexion-extension of wrist, elbow and fingers, and pronation-supination of forearm; CHO, CHA, 2015). In the sham PSS groups, non-paretic upper limb movements were executed without mirror.

The TENS (sensitive threshold) was applied to the median nerve at the wrist of the paretic hand. The cathode was placed 20 mm proximal to the anode. Five electrical pulses (1ms duration for each) at 10Hz were delivered every second over 45 min (CONFORTO, et al., 2010) by electrical stimulator (Model Quark – Dualpex 961). Stimulus intensity was set at the level at which patients reported mild paresthesia in the nerve territories, without pain and visible muscle contraction. Participants were instructed not to perform active muscle contractions during the interventions. The TENS was applied concomitant to mirror therapy. For the sham stimulation, the device was turned off 60 seconds after stimulation onset.

Data Processing and Analysis

Statistical analysis was done using non-parametric test because data because of non- normal data distributions (Shapiro-Wilk test). For SSEP, an index of asymmetry between non-injured and injured hemisphere was calculated for each group. For MEP, the baseline and post-treatment MEPs were normalized intra-individually and are given as baseline ratios. For all measurements, Kruskal-Wallis U Test was used to assess differences among groups, and Mann-Whitney and Wilcoxon test were used for between-group and within-group comparison, respectively, when appropriated. All analyses were performed on Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 18® software was used for all statistical analyzes and a significance level of $p \leq 0.05$. was adopted.

RESULTS

No significant differences among groups were found at baseline. The sample characterization data are detailed in table 1. Seven patients (three from rTMS/sham PSS, one from sham rTMS/PSS, one from rTMS/PSS, and two from sham rTMS/sham PSS group)

were excluded to MEP analysis because of failure to produce consistent MEP at 120% of RMT. In the SSEP analysis, one patient also was excluded from rTMS/sham PSS.

As described in table 2, at baseline, an interhemispheric asymmetry in S1 was observed for all groups (Wilcoxon test, $p < 0.05$). Baseline SSEP amplitudes did not differ among the groups (Kruskal-Wallis test, $\chi^2 = 2.56$, $p = 0.464$). After interventions, it was not anymore possible to detect differences in the SSEP amplitudes among experimental groups, indicating an increase of the S1 cortical excitability in the injured hemisphere. No differences in the intergroup analysis were observed.

A significant increase of MEP amplitudes in M1 was found after interventions only for rTMS/PSS group (Wilcoxon test, $p = 0.028$). No differences in the intergroup analysis were observed at baseline and after interventions (Figure 1).

Table 1 - Sample Demographic and stroke characteristics for each group at baseline

	rTMS/ sham PSS (n=9)	sham rTMS /PSS (n=9)	rTMS/PSS (n=9)	Control (n=9)	p value
Age mean (SD)	63±8.7	62.4±11.9	62.6±8.7	61.4±12	0.998 ²
Gender, male n (%)	4 (44.4)	5 (55.5)	4 (44.4)	3 (33.3)	0.708 ¹
Type stroke, ischemic n (%)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	0.526 ¹
Stroke time (weeks) mean (SD)	9±6	8.7±5.4	12.3±6.3	10.2±5.4	0.601 ²
Hemiparesis, right n (%)	4 (44.4)	3 (33.3)	5 (55.5)	6 (66.6)	0.424 ¹
Dominance, right n (%)	9 (100)	8 (88.8)	9 (100)	9 (100)	0.428 ¹
MMSE mean (SD)	25.4±4.4	25.2±4.4	23.9±4.1	21±4.3	0.109 ²
FM-Motor mean (SD)	46.8±14.5	34.6±20.2	46.8±11.9	39.7±14.7	0.422 ²

Data are presented as mean, standard deviation, absolute frequency and relative frequency.

* $p < 0.05$

Legend: FM-M: Fugl-Meyer. MMSE Mini Mental State examination. PSS: peripheral somatosensory stimulation. rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation.

¹Chi-square test and ²Kruska Wallis.

Table 2 - Somatosensory Evoked Potential of both upper limbs (non-paretic and paretic) before (baseline) and after treatment (post-treatment) for each group.

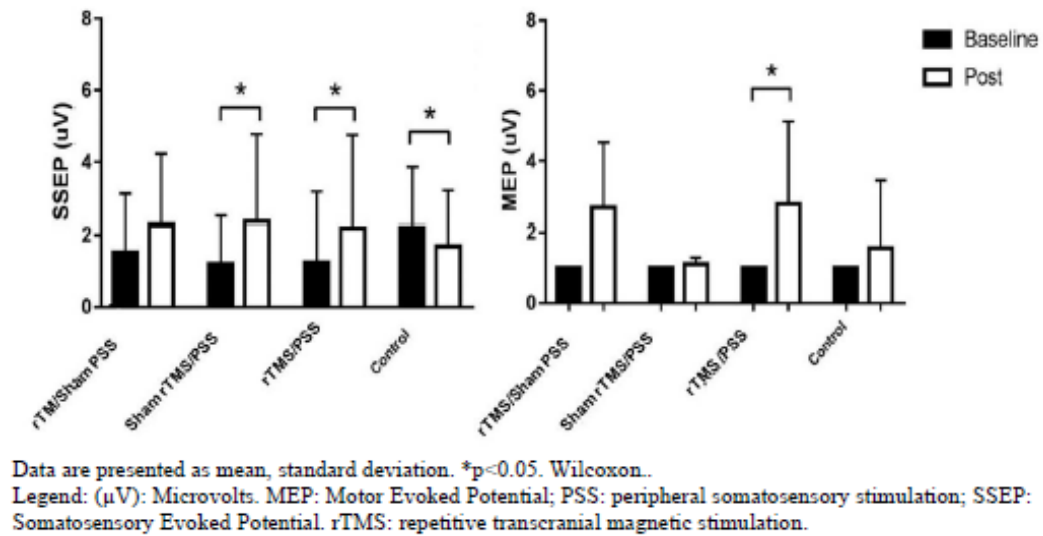
Groups	Baseline			Post-treatment		
	Non-paretic UL (μ V)	Paretic UL (μ V)	asy	Non-paretic UL (μ V)	Paretic UL (μ V)	asy
rTMS/ sham PSS	3.8±2.7	1.5±1.6*	2.53	3.2±2.8	2.2±1.9	1.45
sham rTMS/PSS	4±2.3	1.2±1.3*	3.33	3.5±2.6	2.3±2.4	1.52
rTMS/PSS	3.4±2.6	1.2±1.9*	2.80	2.5±2	2.1±2.5	1.19
Control	4.5±2.2	2.3±1.7*	1.96	4.2±2.1	1.6±1.5*	2.63

Data are presented as mean and standard deviation.

* $p < 0.05$. Wilcoxon

Legend: PSS: peripheral somatosensory stimulation. SSEP: Somatosensory Evoked Potential. rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation. UL: upper limb

Figure 1 – Somatosensory and Motor evoked potential baseline and post intervention.



DISCUSSION

In summary, our results pointed out an interhemispheric asymmetry of primary somatosensory cortex after stroke at baseline, that was normalized after somatosensory stimulation. All somatosensory stimulation modalities increased the S1 excitability, but only the combined therapy (rTMS/PSS) modulated the M1 excitability.

S1 interhemispheric asymmetry

Similar to motor system, the activation of S1 in one hemisphere increased inhibition from the activated sensory areas toward homologous areas of the contralateral hemisphere, suggesting the existence of interhemispheric inhibitory interactions between S1 in human subjects (BLANKENBURG et al., 2008; HLUSHCHUK, HARI, 2006; KASTRUP et al., 2008; EICKHOFF et al., 2008; KLINGNER et al., 2011). Maladaptive functioning of interhemispheric inhibition in M1 has been described in stroke patients and probably influences functional recovery in these patients (MURASE et al., 2004). Assuming that interhemispheric inhibition occurs also between S1, it was expected the existence of a S1 interhemispheric asymmetry after stroke. Indeed, our findings demonstrated a S1-S1 asymmetry in all groups before interventions. The transcallosal disinhibition hypothesis described in M1 could also explain S1 interhemispheric asymmetry. Following a stroke in the primary somatosensory cortex, the S1 cortical excitability of injured hemisphere would be decreased due to the infarct, then, S1 of the contralesional hemisphere is disinhibited and exerts enhanced inhibition towards S1 of the injured hemisphere. Future studies might

verify the relationship of the S1 interhemispheric asymmetry with motor and sensory impairments in this population.

S1 and M1 cortical excitability changes after central and peripheral somatosensory stimulation

In line to previous studies (BRODIE, et al., 2014, ROCCHI et al., 2017), we also showed that peripheral (PSS) or central (S1-rTMS) somatosensory stimulation increased the S1 cortical excitability of the injured hemisphere, resulting a normalization of S1-S1 asymmetry. Normalization of hemispheric excitability after stroke has been associated with sensorimotor functional recovery (CRAMER, 2008; ROSSINI et al., 2007). PSS activates afferent tracts terminating in the contralateral thalamus, which in turn mainly forwards to SI on the postcentral gyrus of the contralateral hemisphere, resulting in increased S1 excitability (KAAS et al., 2004). Indeed, as revealing by functional magnetic resonance imaging (fMRI) and electroencephalography (EEG) studies, peripheral stimulation in one hand are associated with enhanced neural activity in predominantly contralateral somatosensory areas in healthy individuals (NIHASHI et al., 2005, SUTHERLAND, TANG, 2006). In addition, observations of movement, as induced by the mirror therapy, activate the somatosensory system (ROSSI et al. 2002).

The most of previous rTMS studies focused on modulation of the M1 excitability. Few studies focused to modulate the S1 excitability by rTMS. In line to our results, Ragert et al (2004) induced sustained increases in S1 cortical excitability, indicated by larger SEEPs, after 5Hz-rTMS in healthy individuals. Similar effect was also observed when the intermittent theta burst stimulation (iTBS), an excitatory form of patterned rTMS, was applied over S1 in healthy individuals (KATAYAMA, ROTHWELL, 2007; PREMJI et al., 2010). While the precise mechanisms mediating rTMS effects on cortical excitability are not known, it has been proposed that rTMS could influence Na⁺ and Ca⁺⁺ channels and NMDA-receptor activity (VALERO-CABRÉ, 2017)

Given to the somatosensory system cooperates closely with the motor system (BORISCH et al., 2015; PETREANU et al., 2009; XU et al., 2012), and our findings of the increased S1 excitability of injured hemisphere after the interventions, we expected that rTMS and PSS, either alone or combined, would increase also the M1 excitability. In contrast to previous study using 2-h period of somatosensory stimulation (RIDDING et al. 2010, KAELIN-LANG et al., 2002) and using 30Hz-rTMS (JACOBS et al., 2014), PSS and rTMS over S1 alone didn't increase the MEPs amplitudes in our study. The longer duration of

peripheral stimulation and higher rTMS frequency of previous studies could explain distinct neural responses. Indeed, evidence suggests that rTMS can modulate cortical excitability in a frequency and intensity-dependent manner (RIDDING et al, 2010; SIEBNER, ROTHWELL, 2003). More experiments are required to gain additional insight on this issue. The synchronous application of both forms of stimulation (peripheral and central) could potentially enhance the effect of each therapy alone. This finding coincide with previous studies that supported the advantages of associating motor therapies with rTMS over M1 (TOSUN, et al., 2018; DU et al., 2016; HOSOMI et al, 2016; ROSE et al., 2014). The combination of rTMS over M1 with peripheral sensory stimulation also demonstrated to be a promising strategy to facilitate motor function after stroke, more than each technique alone (CELNIK et al.,2009). rTMS-induced increased M1 excitability in the affected hemisphere has been associated with sensorimotor functional recovery (KIM et al., 2006), thus, our data have important implications for rehabilitation.

Limitation

Given the small sample size, our study should be considered as a preliminary report. Studies with larger sample are needed to replicate our results and to validate our conclusions. Another limitation of the current study is that we did not directly assess the M1 cortical excitability in the non-injured hemisphere to verify the relation between M1-M1 and S1-S1 asymmetry.

CONCLUSION

Our results demonstrated that somatosensory stimulation (rTMS and PSS, alone or associated) reduces the S1 interhemispheric asymmetry in the subacute stroke patients. This reduction of the S1-S1 asymmetry is concurrent with enhanced S1 excitability. In addition, based on the findings of the cortical M1 excitability, we reinforce that rTMS may enhance the PSS effects. Further researches are needed investigating the effect of combined therapies on stroke rehabilitation.

REFERENCE

- BLANKENBURG, F., et al. Interhemispheric effect of parietal TMS Somatosensory response confirmed directly with concurrent TMS-fMRI. **Journal of Neuroscience**. v. 28, p. 13202–13208. 2008
- BORICH, M. R. et al. Understanding the role of the primary somatosensory cortex: Opportunities for rehabilitation. **Neuropsychologia**, v. 79, n. Pt B, p. 246–255, 2015.
- BRODIE S.M, MEEHAN S, BORICH M.R. 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation over the ipsilesional sensory cortex enhances motor learning after stroke. **Front Hum Neurosci**. v. 21, p.8:143, 2014.DOI: 10.3389/fnhum.2014.00143.
- BOROS K, POREISZ C, MÜNCHAU A. et al., Premotor transcranial direct current stimulation (tDCS) affects primary motor excitability in humans. **Eur J Neurosci**. v. 27, n.5, p.292-300, 2008.DOI: 10.1111/j.1460-9568.2008.06090.x.
- CAMBRIDGE M.C., STINEAR J.W., BYBLOW W.D. Revisiting interhemispheric imbalance in chronic stroke: A tDCS study. **Clin Neurophysiol**. v. 129, n.1, p.42-50, 2018. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.10.016.
- CARLSSON H, GARD G, BROGÅRDH C. Upper-limb sensory impairments after stroke: self-reported experiences of daily life and rehabilitation. **J Rehabil Med**. v.50, p. 45–51, 2018.
- CALAUTTI, C.,NACCARATO,M.,JONES, et al., The relationship between motor deficit and hemisphere activation balance after stroke: a fMRI study. **Neuro Image**, v. 34, p. 322–331, 2006.
- CAREY, L.; MACDONELL, R.; MATYAS, T. A. SENSE: Study of the Effectiveness of Neurorehabilitation on Sensation: a randomized controlled trial. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 25, n. 4, p. 304–313, maio 2011.
- CLASSEN J, et al., Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. **J Neurophysiol**. v.79, p 1117-1123, 1998.

CHO, H.-S. CHA, H. Effect of mirror therapy with tDCS on functional recovery of the upper extremity of stroke patients. **J. Phys. Ther. Scie.** V. 27, n.4, p. 1045-1047, 2015.

CONFORTO A.B, FERREIRO K.N, TOMASI C, et al. Effects of Somatosensory Stimulation on Motor Function After Subacute Stroke. **Neurorehabilitation and Neural Repair.** v. 24, n. 3, p. 263 –272, 2010.

CRAMER, S. C.; CRAFTON, K. R. Somatotopy and movement representation sites following cortical stroke. **Experimental brain research**, v. 168, n. 1–2, p. 25–32, jan. 2006.

CRUCCU, G. et al. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 119, n. 8, p. 1705–1719, 2008.

GHAZIANI E. , COUPPÉ C, HENKEL C. Electrical somatosensory stimulation followed by motor training of the paretic upper limb in acute stroke: study protocol for a randomized controlled trial. **Trials.** p. 18:84, 2017.DOI 10.1186/s13063-017-1815-9

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

DUQUE, J., HUMMEL, F., CELNIK, P., et al. Transcallosal inhibition in chronic subcortical stroke. **Neuroimage**, v.28, p.940-946, 2005.

EICKHOFF, S.B.,et al. Functional lateralization of face, hand, and trunk representation in anatomically defined human somatosensory areas. **Cerebral Cortex.** v.18, p.2820–2830, 2008

FERRIS, J. K., et al. Bilateral Motor Cortex Plasticity in Individuals With Chronic Stroke, Induced by Paired Associative Stimulation. **Neurorehabilitation and Neural Repair.** v. 32, n.8, p. 671–681, 2018. DOI:10.1177/1545968318785043

FRÍAS I, STARRS F, GISIGER T, et al., Interhemispheric connectivity of primary sensory cortex is associated with motor impairment after stroke. **Scientific Reports.** v.8, p.12601, 2018 DOI:10.1038/s41598-018-29751-6

FILIPOVIĆ S.R, ROTHWELL J.C, BHATIA K. Slow (1 Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) induces a sustained change in cortical excitability in patients with Parkinson's disease. **Clin Neurophysiol.** V.121, n.7, p.1129-1137, 2010.

FOLSTEIN M.F, FOLSTEIN S.E, MCHUGH P.R. Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res.** V. 12, n. 3, p.189-98, 1975.

GARRY, M. I.; LOFTUS, A.; SUMMERS, J. J. Mirror, mirror on the wall: viewing a mirror reflection of unilateral hand movements facilitates ipsilateral M1 excitability. **Experimental brain research**, v. 163, n. 1, p. 118–122, maio 2005.

GERLOFF, C., ANDRES, F. G. Bimanual coordination and interhemispheric interaction. **Acta Psychologica**, v.110, n.2-3, p. 161–186, 2002. DOI:10.1016/s0001-6918(02)00032-x

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

HAMDY, S., et al. Long-term reorganization of human motor cortex driven by short-term sensory stimulation. **Nat. Neurosci.** v.1, p. 64–68, 1998.

HLUSHCHUK, Y., HARI, R. Transient suppression of ipsilateral primary somatosensory cortex during tactile finger stimulation. **Journal of Neuroscience.** v.26, p. 5819–5824. 2006

HOSOMI, K. et al. Daily Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Poststroke Upper Limb Paresis in the Subacute Period. **Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association**, v. 25, n. 7, p. 1655–1664, jul. 2016

JANG, S.H., Prediction of motor outcome for hemiparetic stroke patients using diffusion tensor imaging: A review. **NeuroRehabil.** v.27, p. 367–372, 2010.

JACOBS, M.F. et al. 30Hz Theta-burst stimulation over primary somatosensory cortex modulates corticospinal output to the hand. **Brain Stimulation.** v. 7, n.2, p. 269-274, 2014.

KAELIN-LANG A. et al. Modulation of human corticomotor excitability by somatosensory input. **J Physiol.** v.15.n. 2, p. 623-33, 2002.

KAAS J.H. et al. Evolution of somatosensory and motor cortex in primates. **Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.** v.281, n.1, p.1148-56, 2004.

KASTRUP, A., et al. Behavioral correlates of negative BOLD signal changes in the primary somatosensory cortex. **Neuroimage.** v.41, p.1364–1371, 2008.

KATAYAMA, T., ROTHWELL, J.C., Modulation of somatosensory evoked potentials using transcranial magnetic intermitente theta burst stimulation. **Clin. Neurophysiol.** v.118, p.2506–2511, 2007.

KEEL J.C, SMITH M.J, WASSERMANN E.M. A safety screening questionnaire for transcranial magnetic stimulation. **Clin Neurophysiol.** v.112, n.4p. 720, 2001. DOI: 10.1016/s1388-2457(00)00518-6

KESSNER S.S, BINGEL U, THOMALLA G. Somatosensory deficits after stroke: a scoping review. **Top Stroke Rehabil.** v.23, n.2, p.136-46, 2016. DOI: 10.1080/10749357.2015.1116822.

KHEDR E.M, ETRABY A.E, HEMEDA M. et al. Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke. **Acta Neurol Scand.** v.121, p. 30–37, 2010. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2009.01195.x

KLINGNER, C.M. et al. Functional de activations: multiple ipsilateral brain áreas engaged in the processing of somatosensory information. **Human Brain Mapping.** v.32, p.127–140, 2011.

KUMAR N, MANNING T.F, OSTRY D.J. Somatosensory cortex participates in the consolidation of human motor memory. **PLoS Biol.** v. 17, n.10, p 1-21, 2019.

LEE, S., CARVELL, G. E., & SIMONS, D. J.. Motor modulation of afferent somatosensory circuits. **Nature Neuroscience.** v.11, n.12, p. 1430–1438, 2008. DOI:10.1038/nn.2227

LEFAUCHEUR J.P., OBADIA A. ANTAL A. N. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). **Clin Neurophysiol.** v.125, n.11, p. 2150-2206, 2014. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.05.021.

LINDENBERG,R.,ZHU,L.L.,RUBER,T.,SCHLAUG,G. Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging. **Hum.Brain Mapp.** v.33, p. 1040–1051, 2012.

LUCCAS FJ, LOPES JA, PLASTINO FR, KNOBEL E. Neurophysiological evaluation using multimodal sensory evoked potentials in patients in coma: general aspects. **Arq NeuroPsiquiat.** V. 48, p. :320-328. 1990.

MANZANO G.H; GRONICH G, NÓBREGA J.A.M; et al., Evoked potencial by median nerve stimulation: observations on recordings between posterior neck and scalp references. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** v.52, n.1, 1994.

MATHIS M.W et al., Somatosensory Cortex Plays an Essential Role in Forelimb Motor Adaptation in Mice. **Neuron.** v. 93, p. 1493-1503, 2017.

MEEHAN S.K, LEGON W, STAINES W.R. Paired-pulse transcranial magnetic stimulation of primary somatosensory cortex differentially modulates perception and sensorimotor transformations. **Neuroscience.** v. 157, n. 2, p. 424-431, 2008.

MAKI T, QUAGLIATO E.M.A.B, CACHO E.W.A. Estudo de confiabilidade da aplicação da escala de Fugl-Meyer no brasil. **Rev. bras. fisioter.** v. 10, n. 2, p. 177-183, 2006.

MUKAKA M.M. A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. **Malawi Med J.** v.24, n.3, p. 69–71, 2012.

MURASE, N., DUQUE, J., MAZZOCCHIO, R., et al. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. **Annals of Neurology** . v.55, p. 400-409, 2004.

NIHASHI T. et al. Contralateral and ipsilateral responses in primary somatosensory cortex following electrical median nerve stimulation--an fMRI study. **Clin Neurophysiol.** v. 116, n. 4, p.842-8, 2005.

NOWAK, D. A. et al. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand. **Neurorehabilitation and neural repair,** v. 23, n. 7, p. 641–656, set. 2009.

PAVLIDES C, et al. Projection from the Sensory to the Motor Cortex Is Important 538 in Learning Motor-Skills in the Monkey. **Journal of Neurophysiology.** v. 70, p. 733-741, 1993.

PETREANU, L., et al. The subcellular organization of Neocortical excitatory connections. **Nature**. v.457, p.1142–1145, 2009.

PREMJI, A. et al. Bilateral somatosensory evoked potentials following intermitente theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation. **BMC Neurosci**.v. 11, p.91, 2010.

OHASHI, H., GRIBBLE, P. L., & OSTRY, D. J. Somatosensory cortical excitability changes precede those in motor cortex during human motor learning. **Journal of Neurophysiology**. 2019. DOI:10.1152/jn.00383.2019.

RAGERT, P.,et al. Sustained increase of somatosensory córtex excitability by 5Hz repetitive transcranial magnetic stimulation studied by paired median nerve stimulation in humans. **Neurosci. Lett**. v.356, p.91–94, 2004.

REHME A.K, GREFKES C. Cerebral network disorders after stroke: evidence from imaging-based connectivity analyses of active and resting brain states in humans. **J Physiol**. v.591, n.1, p.17-31, 2013. DOI: 10.1113/jphysiol.2012.243469.

RIDDING, M.C.,Ziemann,U. Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. **J.Physiol**.v.588, p. 2291–2304, 2010

RIZZO V, SIEBNER H.R, MODUGNO N. et al., Shaping the excitability of human motor cortex with premotor rTMS. **J Physiol**. v.15, n.554, p.483-95, 2004. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.048777.

ROCCHI L. et al. High frequency somatosensory stimulation increases sensori-motor inhibition and leads to perceptual improvement in healthy subjects. **Clin Neurophysiol**. v.128, n.6, p.1015-1025, 2017. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.03.046.

ROSE, D. K. et al. Does inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation augment functional task practice to improve arm recovery in chronic stroke? **Stroke research and treatment**, v. 2014, p. 305-336, 2014.

ROSSI S., HALLETT M, ROSSINI P.M. et al., Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. **Clin Neurophysiol**. v.120, n.12, p.2008-2039, 2009.DOI: 10.1016/j.clinph.2009.08.016.

ROSSINI,P.M., et al., .Neuro imaging experimental studies on brain plasticity in recovery from stroke. **Eur.Medicophys.** v.43, p. 241–254, 2007.

SIDARTA A, et al. Somatic and Reinforcement-Based Plasticity in the 561 Initial Stages of Human Motor Learning. **J Neurosci.** v. 36, p.11682-11692, 2016.

SIEBNER, H.R.,ROTHWELL,J. Transcranial magnetic stimulation: new insights. into representational cortical plasticity. **Exp.BrainRes.** v. 148, p.1–16, 2003.

SUTHERLAND M.T, TANG A.C. Reliable detection of bilateral activation in human primary somatosensory cortex by unilateral median nerve stimulation. **Neuroimage.** v.33, n.4, p.1042-54, 2006.

TAKEUCHI, N., OOUCHIDA, Y., & IZUMI, S.-I. Motor Control and Neural Plasticity through Interhemispheric Interactions. **Neural Plasticity.** p 1–13, 2012 DOI:10.1155/2012/823285.

TOSUN, A., et al., Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and neuromuscular electrical stimulation on upper extremity motor recovery in the early period after stroke: a preliminary study. **Topics in Stroke Rehabilitation,** v.24, n.5, p. 361–367, 2017. DOI:10.1080/10749357.2017.1305644

UMEDA T, TADASHI N, NISHIMURA Y. The somatosensory cortex receives information about motor output. **Sci. Adv.** v.5, p. 1-14, 2019.

VAHDAT S, et al. Functionally specific changes in resting-state sensorimotor networks after motor learning. **J Neurosci.** v. 31, p.16907-16915, 2011.

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

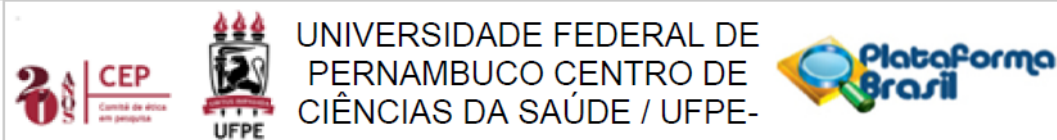
VIDONI E. D. et al. Role of the primary somatosensory cortex in motor learning: An rTMS study. **Neurobiol Learn Mem.** v.93, n.4, p.532-9, 2010. DOI: 10.1016/j.nlm.2010.01.011

XU,N.L.,et al. Non linear dendritic integration of sensory and motor input during an active sensing task. **Nature.** V.492, p. 247–251, 2012.

ZAPALLOW, C. M., JACOBS, M. F., LEE, K. G. H., et al. Continuous theta-burst stimulation over the primary somatosensory cortex modulates interhemispheric inhibition. **NeuroReport**, v. 24, n.7, p. 394–398, 2013. DOI:10.1097/wnr.0b013e32836131ca

WANG C.P., TSAI P.Y, YANG T.F. et al. Differential effect of conditioning sequences in coupling inhibitory/facilitatory repetitive transcranial magnetic stimulation for poststroke motor recovery. **CNS Neurosci Ther.** v.20, n.4, p.355-63, 2014. DOI: 10.1111/cns.12221.

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA ASSOCIADO A TERAPIA SENSORIAL PARA TRATAMENTO DA FUNÇÃO MOTORA DO MEMBRO SUPERIOR PARÉTICO DE PACIENTES VÍTIMAS DE ACIDENTE VASCULAR

Pesquisador: ARISTELA DE FREITAS ZANONA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 69908217.7.0000.5208

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

Patrocinador Principal: UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.199.752

ANEXO B– APROVAÇÃO DO CLINICAL TRIALS

ClinicalTrials.gov PRS
Protocol Registration and Results System

[Contact ClinicalTrials.gov PRS](#)
 Org: UFPernambuco User: KMonte-Silva [Logout](#)
 Email: monte.silvakk@gmail.com [[Update](#)]
 Help us improve: [PRS Survey](#)

Quick Links
[New Record](#)
[Quick Start Guide](#)
[Problem Resolution Guide](#)

Records ▾ Accounts ▾ Help ▾

Record List

Showing: 1-10 of 18 records records per page

	Protocol ID ▴ ▾	ClinicalTrials.gov ID ▴ ▾	Brief Title ▴ ▾	Record Status ▴ ▾	Last Update ▾	Responsible Party ▴ ▾	Problems ▴ ▾
Open	rTMS_sensory_therapy_stroke	NCT03329807	Effects of Transcranial Magnetic Stimulation Associated to Sensory Therapy for Treatment of Motor Function of Upper Limb of Stroke Patients	Public	10/27/2017 15:36	Kátia Monte-Silva monte.silvakk@gmail.com	

ANEXO C – AVALIAÇÃO FUGL-MEYER



DEPARTAMENTO DE TERAPIA OCUPACIONAL - UFPR
DISCIPLINA DE TERAPIA OCUPACIONAL APLICADA À NEUROLOGIA
CLÍNICA-ESCOLA DE TERAPIA OCUPACIONAL - UFPR
ESCALA DE AVALIAÇÃO FUNCIONAL

NOME:	IDADE:	SEXO
DIAGNÓSTICO:		
SEQUELAS:		

FUGL MEYER AVALIAÇÃO DA EXTREMIDADE SUPERIOR

A. EXTREMIDADE SUPERIOR, posição sentada				
I. Motricidade reflexa		Ausente	Presente	
Flexores: Biceps e flexores dos dedos __		0	2	
Extensores: Triceps __		0	2	
Subtotal I (Max. 4)				
II. Motricidade Ativa, sem ajuda gravitacional		Ausente	Parcial	Completo
Sinergia Flexora: Ombro	Retração __	0	1	2
	Elevação __	0	1	2
	Abdução (90°) __	0	1	2
	Rotação __	0	1	2
	Cotovelo Flexão __	0	1	2
Antebraço	Supinação __	0	1	2
Sinergia Extensora:	Adução do ombro/rotação interna __	0	1	2
	Extensão do cotovelo __	0	1	2
	Pronação do antebraço __	0	1	2
Subtotal II (Max. 18)				
III. Movimentos sinérgicos combinados, sem compensação		Ausente	Parcial	Completo
Mão à coluna lombar	-Não realizou -Mão passa espinha ilíaca ântero-posterior -Realiza a ação	0	1	2
Flexão de ombro de 0 a 90°; Cotovelo em 0° e pronação-supinação em 0°	-Imediata abdução de braço ou flexão de cotovelo -Abdução ou flexão do cotovelo durante o movimento -Movimentação normal	0	1	2
Pronação-Supinação do antebraço; cotovelo em 90° e ombro em 0°	-Não há pronação/supinação, não dá início -Pronação/supinação limitada, mantém posição -Movimentação normal	0	1	2
Subtotal III (Max. 6)				
IV. Movimento com leve ou sem sinergia		Ausente	Parcial	Completo
Abdução do ombro de 0 a 90°, com cotovelo estendido e pronado	-Imediata supinação ou flexão de cotovelo -Abdução do ombro ou supinação do cotovelo durante o movimento -Movimentação normal	0	1	2
Flexão do ombro de 90° para 180°, com antebraço neutro	-Imediata abdução ou flexão de cotovelo -Abdução do ombro ou flexão de cotovelo durante o movimento -Movimentação normal	0	1	2
Pronação/Supinação, cotovelo em 0°, ombro em 30 a 90° fletido	-Não há pronação/supinação, não dá início -Pronação/supinação limitada, mantendo extensão -Movimentação normal	0	1	2
Subtotal IV (Max. 6)				

V. Atividade reflexa normal , avaliado somente se alcançado o escore de 6 pontos na parte IV				
Bíceps, tríceps e flexores dos dedos	-0 pontos na parte IV ou 2 de 3 reflexos hiperativos -1 reflexo hiperativo ou ao menos 2 reflexos presentes -No máximo 1 reflexo presente, sem hiperatividade	0	1	2
Subtotal V (Max. 2)				
Total A (Max. 36)				

B. PUNHO , pode ser prestado apoio no cotovelo para acionar ou manter a posição, sem apoio no pulso, e verificar a ADM passivo antes do teste		Ausente	Parcial	Completo
Estabilidade em 15° de extensão ; cotovelo em 90°, antebraço pronado	-Não consegue estender o punho à 15° -Consegue estender em 15°, sem resistência -Estende 15° contra alguma resistência	0	1	2
Flexão/extensão alternada ; cotovelo a 90°, antebraço pronado	-Não ocorre movimento voluntário -Não consegue mover ativamente o punho -Movimento ativo normal	0	1	2
Estabilidade em 15° de extensão ; cotovelo em 0°, antebraço pronado, leve flexão/abdução de ombro	-Não consegue estender o punho à 15° -Consegue estender em 15°, sem resistência -Estende 15° contra alguma resistência	0	1	2
Flexão/extensão alternada ; cotovelo a 0°, antebraço pronado, leve flexão/abdução de ombro	-Não ocorre movimento voluntário -Não consegue mover ativamente o punho -Movimento ativo normal	0	1	2
Circundução	-Não ocorre movimento voluntário -Movimento incompleto ou oscilante -Movimentação completa	0	1	2
Total B (Max. 10)				

C. MÃO , pode ser prestado apoio no cotovelo para manter 90° de flexão, compare com a mão não afetada os objetos prensados ativamente*		Ausente	Parcial	Completo
Flexão em Massa , com extensão ativa ou passiva		0	1	2
Extensão em Massa , com flexão ativa ou passiva		0	1	2

PREENSÃO				
A - Flexão IFD e IFP (II à V) e extensão MCF (II à V)	-Posição não pode ser executada -Executada com preensão fraca -Mantém posição contra resistência	0	1	2
B - Adução do polegar , com um de papel entre o polegar e o segundo MCF	-A função não pode ser realizada -Segura o papel, mas não contra leve puxão -Segura o papel firmemente	0	1	2
C - Oposição , polpa do polegar contra a polpa do 2° dedo, com caneta interposta	-A função não pode ser realizada -Segura a caneta, mas não contra leve puxão -Segura a caneta firmemente	0	1	2
D - Objeto cilíndrico , segura à superfície volar do 1° e 2° dedos contra outros	-A função não pode ser realizada -Segura o cilindro, mas não contra leve puxão -Segura o cilindro firmemente	0	1	2
E - Objeto esférico , Segurar com firmeza uma bola de tênis	-A função não pode ser realizada -Segura a esfera, mas não contra leve puxão -Segura a esfera firmemente	0	1	2
Total C (Max. 14)				

D. COORDENAÇÃO/VELOCIDADE , com os 2 braços, olhos vendados, levando a ponta do dedo indicador até o nariz 5 vezes, o mais rápido possível		Acentuado	Leve	Nenhum
Tremor		0	1	2
Dismetria	-Dismetria grave ou não sistemática -Dismetria leve e sistemática -Nenhuma dismetria	0	1	2

		>5s	2 – 5s	<1s
Velocidade	-Mais do que 5s em comparação ao lado não afetado -2 à 5 segundos à mais comparado ao lado não afetado -Diferença máxima de 1 segundo	0	1	2
Total D (Max. 6)				
Total A à D (Max. 66)				

H. SENSIBILIDADE , de olhos vendados, comparando braço afetado/não afetado		Anestesia	Hipoestesia/Disestesia	Normal
Toque leve (exterocepção)	-Membro superior __	0	1	2
	-Palma da mão __	0	1	2
		>3/4	<3/4	Pequena/nenhum a diferença
Posição (propriocepção)	-Ombro __	0	1	2
	-Cotovelo __	0	1	2
	-Punho __	0	1	2
	-Polegar __	0	1	2
Total H (Max. 12)				

ANEXO D – AVALIAÇÃO SENSORIAL DE NOTTINGHAM



DEPARTAMENTO DE TERAPIA OCUPACIONAL - UFPR
DISCIPLINA DE TERAPIA OCUPACIONAL APLICADA À NEUROLOGIA
CLÍNICA-ESCOLA DE TERAPIA OCUPACIONAL - UFPR
ESCALA DE AVALIAÇÃO FUNCIONAL

Avaliação sensorial de Nottingham (Lincoln et al. 19)

Nome: _____ Data do AVE: ____/____/____

Idade: _____ Tel(s): (____) _____ Tipo do AVE (H/I): _____

Examinador: _____ Data da avaliação: ____/____/____

Lado do corpo afetado: () Direito () Nenhum Se AMBOS, lado avaliado: _____

Presença de edema: () Esquerdo () Ambos Se sim, onde? _____

() Sim () Não

Sensação Tátil										Propriocepção
Regiões do corpo	Toque leve		Pressão		Picada		Temperatura		Localização tátil	
	D	E	D	E	D	E	D	E	D E	
Face										
Tronco										
Ombro										
Cotovelo										
Punho										
Mão										
Quadril										
Joelho										
Tornozelo										
Pé										

Mão										
Quadril										
Joelho										
Tornozelo										
Pé										

Estereognosia

☐ Moeda de R\$ 0,01	☐ Caneta esferográfica	☐ Fio	☐ Esponja	☐ Xicara
☐ Moeda de R\$ 0,10	☐ Lápis	☐ Tesoura	☐ Flanela	☐ Copo
☐ Moeda de R\$ 1				

Discriminação entre dois pontos

	mm	Pontuação		mm	Pontuação
Palma da mão			Pontas dos dedos		

Pontuação

Sensação Tátil e Estereognosia	Propriocepção	Discriminação entre 2 pontos
0: Ausente	0: Ausente	0: Ausente
1: Alterado	1: Execução do movimento (direção errada)	1: >3mm dedos e >8 mm mão
2: Normal	2: Direção do movimento (>10°)	2: <3mm dedos e <8 mm mão
4 a 9: Não testável	3: Normal ou posição articular <10°	4 a 9: Não testável
	4 a 9: Não testável	

Comentários: (por exemplo: edema ou palidez presente, meias de compressão, presença de reflexos).

ANEXO E – MEDIDA DE INDEPENDENCIA FUNCIONAL



ESTADO DO PARANÁ
Secretaria de Estado da Saúde – PR
Centro Hospitalar de Reabilitação
Setor de Terapia Ocupacional

MEDIDA DE INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL – MIF

Paciente: _____ Prontuário: _____
 Idade: ____ Ocupação Atual: _____ Diagnóstico: _____

Nível de Independência: () nível 3 – Independência Completa (126 - 100)
 () nível 2 – Independência Moderada (99 - 46)
 () nível 1 – Dependência Completa (45 - 18)

N Í V E I S	Independente 7 – Independência completa (Tempo, Segurança) 6 – Independência modificada (aparelho/facilitador)	SEM ASSISTENTE		
	Dependência Modificada 5 – Supervisão 4 – Assistência Mínima (Sujeito = 75%+) 3 – Assistência Moderada (Sujeito = 50%+) Completa Dependência 2 – Assistência Máxima (Sujeito = 25%+) 1 – Assistência Total (Sujeito = 0%+)	ASSISTENTE		
Atividade		___/___/___	___/___/___	___/___/___

Cuidados pessoais									
A.	Alimentação								
B.	Higiene Pessoal: cuidado de apresentação e aparência.								
C.	Banho: limpeza do corpo								
D.	Vestir a metade superior do corpo								
E.	Vestir a metade inferior do corpo								
F.	Uso do vaso sanitário								
Controle Esfinteriano									
G.	Controle da urina (controle da Bexiga - frequência de incontinência)								
H.	Controle das fezes								
Mobilidade									
I.	Transferências: Leito, Cadeira, Cadeira de Rodas								
J.	Transferências: Vaso Sanitário								
K.	Transferências: Banheira ou Chuveiros								
Locomoção									
L.	Locomoção:	M	CR			M	CR		
M.	Locomoção: Escadas								
Comunicação									
N.	Compreensão	A	VI			A	VI		
O.	Expressão	VO	NV			VO	NV		
Conhecimento Social									
P.	Interação Social								
Q.	Resolução de Problemas								
R.	Memória								
Pontuação Total (18 – 126)									

Medida de Independência Funcional (MIF). (copyright 1987, Fundação Nacional de Pesquisa – Universidade Estadual de New York).
 Abreviações: M=marcha, CR= cadeira de rodas, A= Auditiva, VI= Visual, VO= vocal e NV= não verbal